

Педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (PANDAS-синдром): мировая практика и клиническое наблюдение

¹Т. Л. Успенская, ¹Т. В. Виноградова, ²С. Л. Ипатова, ¹Е. П. Ситникова, ¹Д. С. Касаткин

¹ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России,

²ГБУЗ ЯО Областная детская клиническая больница

Бета-гемолитический стрептококк группы А является одним из важных инфекционных агентов, приводящих как к непосредственному повреждению органов и тканей, так и к различным перекрестным реакциям с антигенами организма. Одной из таких нозологических форм, проявляющихся поражением подкорковых ганглиев, является синдром PANDAS. В данной статье приведены критерии, уточнены отличия данного расстройства от других форм поражения головного мозга, представлен клинический случай PANDAS синдрома у ребенка 7 лет.

Ключевые слова: PANDAS, ревматическая хорея, гиперкинезы, обсессивно-компульсивные нарушения

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with Streptococcal infection (PANDAS syndrome): real-world practice and clinical case

¹T. L. Uspenskaya, ¹T. V. Vinogradova, ²S. L. Ipatova, ¹E. P. Sitnikova, ¹D. S. Kasatkin

¹Yaroslavl State Medical University,

²Yaroslavl Regional Pediatric Clinical Hospital, Russia

Group A beta-hemolytic streptococcus is one of the most important infectious agents leading to both direct damage to organs, and to various cross-reactions with body antigens. One of these forms, manifested by the defeat of subcortical ganglia, is PANDAS syndrome. This paper describes the international criteria and clarifies the differences between this disorder and other forms of brain damage. Paper also describes the clinical case of PANDAS syndrome in a 7-year-old child.

Keywords: PANDAS, rheumatic chorea, hyperkinesia, obsessive-compulsive disorders

Для цитирования: Т. Л. Успенская, Т. В. Виноградова, С. Л. Ипатова, Е. П. Ситникова, Д. С. Касаткин. Педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (PANDAS-синдром): мировая практика и клиническое наблюдение. Детские инфекции. 2019; 18(3):53-56 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-53-56>

For citation: T. L. Uspenskaya, T. V. Vinogradova, S. L. Ipatova, E. P. Sitnikova, D. S. Kasatkin. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with Streptococcal infection (PANDAS syndrome): real-world practice and clinical case. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(3):53-56 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-53-56>

Контактная информация: Успенская Татьяна Львовна (T. Uspenskaya), к.м.н., ассистент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; MD, PhD, Department of Pediatrician №2, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; utatiana.l@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3523-5830>

Стрептококковая инфекция играет значимую роль в патогенезе различных поражений центральной нервной системы, наиболее известным из которых является хорея Сиденгама (малая хорея). В 1998 году впервые был описан синдром, получивший название PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with group A streptococcal infections) [1], для которого характерно изолированное поражение головного мозга, проявляющееся острым обсессивно-компульсивным или тикоидным расстройством у детей. В более поздних публикациях данный синдром включается в структуру острого психиатрического расстройства у детей PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome), что, вероятно, не совсем оправданно, так как в этом случае теряется причинно-следственная связь с инфицированием бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСГА) [2]. В классическом варианте диагностическими критериями синдрома PANDAS [3]

являются: 1) наличие обсессивно-компульсивного расстройства и/или иного тикоидного расстройства, 2) препубертатный дебют (от 3 лет до начала подросткового возраста), 3) острое начало и ремиттирующее появление симптомов, 4) наличие причинно-следственной связи с инфекционными заболеваниями спектра БГСГА и 5) неврологическая симптоматика в виде гиперкинезов или двигательной гиперактивности. Согласно DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), обсессии определяются как повторяющиеся мысли, побуждения или импульсы, не поддающиеся произвольному контролю со стороны ребенка. Тики — это наличие непроизвольных двигательных подергиваний: морганий, наморщивания носа, облизывания губ, подергиваний головы, покашливания, вокализаций, возникающих спонтанно у ребенка в возрасте 6—7 лет, при этом имеет место существенное усиление симптомов при волнении [4]. Причинно-следственная связь с БГСГА устанавлива-

ется при наличии в ближайшем анамнезе ангины или тонзиллита, положительного результата посева с небных миндалин и/или повышения антистрептококковых антител (например, антистрептолизина-О) [5]. Современные экспресс-тесты 3 поколения позволяют заподозрить характер воспалительного процесса в миндалинах со специфичностью и чувствительностью культуральных тестов, в связи с чем рекомендовано широкое их внедрение в педиатрическую практику [6, 7].

Наиболее вероятным механизмом возникновения синдрома является перекрестная аутоиммунная реакция с антигенами, расположенными на базальных ганглиях, преимущественно на стриарной части (хвостатое ядро, скорлупа), что приводит к нейropsychиатрическим расстройствам и хореоформным гиперкинезам [8]. Наиболее вероятной точкой воздействия антител являются дофаминовые рецепторы 2 типа [9]. Данный механизм подтверждается экспериментом на мышинной модели: введение антител к стрептококку наивным мышам приводит к появлению гиперкинезов и компульсий [10]. При анализе популяционного регистра детей в Дании (1 067 743 ребенка в возрасте до 18 лет) вероятность возникновения тиков и обсессий выше в группе с положительными данными теста на стрептококк (IRR 1.16, ДИ 1.14-1.20), чем в группе с отрицательным тестом [11].

Дифференциальная диагностика должна проводиться с другими заболеваниями, проявляющимися острой психиатрической симптоматикой, для чего необходимо проведение анализа расширенной ревматической панели (антитела к нативной ДНК, волчаночный антикоагулянт) для исключения системной красной волчанки и магнитно-резонансной томографии в стандартных режимах для исключения острого рассеянного энцефаломиелита (многоочаговое поражение мозга) [12]. При преобладании хореоформных гиперкинезов необходимо исключить гепатолентикулярную нейродегенерацию и нейроакантоцитоз [13]. Также необходимо отличать PANDAS от другого проявления ревматического заболевания мозга — малой хореи. Для хореи Сиденгама характерна классическая пентада: гиперкинезы, дискоординация движений, мышечная гипотония (вплоть до положительного симптома «дряблых плеч»), сосудистая дистония, эмоциональная лабильность (плаксивость, неустойчивость настроения). Гиперкинезы носят двусторонний характер, проявляются беспорядочными, нестереотипными, насильственными движениями различных групп мышц лица и конечностей, гримасничанием, невнятной речью, изменением почерка, походки [14]. Как

правило, малая хорея сочетается с другими клиническими критериями острой ревматической лихорадки (кардит, полиартрит, редко — кольцевидная эритема, ревматические узелки) [15]. Наиболее значимыми признаками, позволяющими различить два этих состояния, являются подострый дебют заболевания, лихорадка и кардит для малой хореи и острый дебют без системных проявлений — для PANDAS [16, 17]. Трудность в диагностике связана с учащением стертых, легких форм ревматической лихорадки на фоне роста числа детей с ослабленным иммунитетом и различной вирусно-бактериальной сенсibilизацией.

В связи с относительно небольшим количеством случаев заболевания проведение клинических исследований по выявлению эффективности препаратов и схем терапии затруднительно. Использование антибиотиков амоксициллина, азитромицина и амоксициллина клавуланата отмечается в 97% описаний клинических случаев в исследованной литературе, при этом наиболее эффективными были курсы в максимальной дозе до 30 дней [18], наибольшая эффективность (61%) была продемонстрирована для защищенного амоксициллина. Второй группой препаратов по частоте использования были нестероидные противовоспалительные препараты, при этом наиболее значимой эффективностью обладал ибупрофен (в 80% случаев пациенты отмечали значимый и существенный эффект), использование пероральных кортикостероидов было менее эффективным (73%), во всех случаях препараты использовались в течение 2 недель [18]. В случае иммунодефицитного состояния наиболее предпочтительным было использование иммуноглобулинов в дозе 0,8—1,1 г/кг в сутки на протяжении не менее 2 недель [18]. В противовес этому использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и антипсихотиков было эффективно менее, чем в половине случаев (44% и 51% соответственно) [18]. Применение вальпроевой кислоты и/или карбазепина было неэффективным [18]. Таким образом, наиболее успешная терапия PANDAS включала антибиотик и нестероидный противовоспалительный препарат длительностью не менее 14 дней, что может быть рекомендовано в качестве основной терапии.

В качестве иллюстрации предлагается клинический случай PANDAS, выявленный в условия ГБУЗ ЯО Областная детская клиническая больница города Ярославля. Публикация клинического случая согласована с лечебным учреждением, получено информированное согласие родителей ребенка на использование информации в научных и образовательных целях.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 7 лет, поступил в неврологическое отделение Областной детской клинической больницы с жалобами на внезапно возникшие хаотичные неконтролируемые движения в конечностях, стереотипные пожимания плечами, нарушения речи (персеверации). Симптоматика возникла остро, в периоде реконвалесценции острой респираторной инфекции (фаринготонзиллит).

Из анамнеза заболевания известно, что накануне возникновения симптоматики отмечалась неловкость движений при одевании, общая слабость. В день возникновения развернутой клинической картины отмечался приступ немотивированной агрессии в отношении матери (до этого ребенок рос крайне нерешительным и застенчивым).

Из анамнеза жизни: ребенок от 2 беременности, 2 родов, протекавших физиологически. Период новорожденности и психомоторное развитие в первые 2 года жизни — без особенностей. Ходить начал в 1 год 1 месяц. Фразовая речь с 2 лет. Вакцинация по национальному календарю, без реакций и осложнений. Аллергологический анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: частые острые респираторные инфекции, фарингит, тонзиллит, ветряная оспа. Посещает детский сад. Особенности поведения: очень застенчив, малообщителен. Наследственность не отягощена, в том числе по неврологическим и психическим заболеваниям.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, неконтактен. Питание пониженное, телосложение правильное. Кожные покровы бледные, чистые. При осмотре полости рта и глотки отмечается легкая гиперемия небных дужек, гипертрофия миндалин 1 степени, язык обложен белым налетом. Региональные лимфатические узлы мелкие, подвижные, безболезненные. Со стороны органов дыхания и сердца — без особенностей. Живот мягкий, безболезненный; печень по краю правой реберной дуги. Стул регулярный, оформленный; мочеиспускание — без особенностей. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Со стороны черепных нервов: легкая сглаженность правой носогубной складки. Двигательная сфера: объем активных движений в конечностях сохранен, парезов нет. Мышечный тонус диффузно снижен. Рефлексы: карпорадиальные $S = D$, низкие, бицепитальные $S = D$, низкие, трицепитальные $S = D$, низкие, коленные отсутствуют, ахилловы отсутствуют, брюшные $S = D$, живые, подошвенные $S = D$, живые. Патологических рефлексов с рук и ног не выявляется. Пальценосовую пробу выполняет с интенционным тремором с обеих сторон, пяточно-коленную выполняет с атаксией с обеих сторон.

В позе Ромберга пошатывание, больше во 2 фазу. Чувствительная сфера не нарушена. Тазовых нарушений нет. Нервно-психическое развитие с незначительной задержкой, нарушено звукопроизношение. Психика: производит впечатление «отстраненного», неконтактен. Во время осмотра отмечаются неконтролируемые хаотичные движения с хореическим компонентом в конечностях и туловище, периодически стереотипные произвольные подергивания плечами, походка вычурная с гиперкинетическими элементами.

По результатам дополнительных лабораторно-инструментальных исследований отмечено: незначительный лейкоцитоз, без изменений лейкоцитарной формулы (лейкоциты — $10,2 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 32,8%, моноциты 5,1%, эозинофилы 2%, нейтрофилы 60,1%); отсутствие активности воспалительного процесса (СОЭ 6 мм/час, СРБ 0,47 мг/л); повышение АСЛ-О — 193,6 МЕ/мл (норма-менее 150 МЕ/мл); нормальные показатели функции печени (АЛТ — 14,40 Ед/л, АСТ — 31,50 Ед/л); нормальный уровень церулоплазмينا — 0,22 г/л (норма 0,15—0,30); нормальные показатели функции щитовидной железы (ТТГ — 4,69 мМЕ/л, Т4 свободный — 0,83 нг/дл, Т3 общий — 1,69 нг/мл). По данным магнитно-резонансной томографии патологических изменений головного мозга не выявлено. По данным ЭХО-кардиоскопии полости сердца не расширены, фракция выброса в пределах нормы (73%), отмечена дополнительная хорда в выходном отделе левого желудочка; электрокардиография — без особенностей.

На основании характерных клинико-anamnestических данных в соответствии с вышеописанными критериями синдрома, был выставлен клинический диагноз: Педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (PANDAS синдром). Проведено лечение: ампициллин 1000 мг + сульбактам 500 мг 3 раза в день в/в 7 дней, парацетамол 250 мг 3 раза в день 7 дней, карбамазепин 100 мг 2 раза в день 14 дней. На фоне проводимой терапии отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения гиперкинетического синдрома, нормализации походки, мышечного тонуса и рефлексов. Отмечалось снижение АСЛ-О до 170,1 МЕ/мл (норма — менее 150 МЕ/мл).

Заключение

Приведенный клинический случай свидетельствует о необходимости повышенной настороженности в отношении отдаленных последствий стрептококковой инфекции, в том числе синдрома PANDAS и малой хореи. В случае наличия в анамнезе стрептококковой инфекции следует обращать

внимание на внезапное изменение поведения ребенка, а также появление стереотипных действий и движений (обсессии, тики, гиперкинезы), что может свидетельствовать о специфическом поражении нервной системы.

Литература/References:

- Swedo S.E., Leonard H.L., Garvey M., Mittleman B., Allen A.J., Perlmutter S., Lougee L., Dow S., Zamkoff J., Dubbert B.K. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998 Feb; 155(2):264–271.
- Singer H.S., Gilbert D.L., Wolf D.S., Mink J.W., Kurlan R. Moving from PANDAS to CANS. *J Pediatr*. 2012 May; 160(5):725–731. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.11.040
- Esposito S., Bianchini S., Baggi E., Fattizzo M., Rigante D. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Dec; 33(12):2105–2109. doi: 10.1007/s10096-014-2185-9
- Gabbay V., Coffey B.J., Babb J.S., Meyer L., Wachtel C., Anam S., Rabinovitz B. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic. *Pediatrics*. 2008; 122(2):273–278. doi:10.1542/peds.2007-1307
- Murphy M.L., Pichichero M.E. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002 Apr; 156(4):356–361.
- Morandi P.A., Deom A., Mauris A. External quality control of direct antigen tests to detect group A streptococcal antigen. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2003;22:670–674.
- Steed L.L., Korgenski K., Daly J.A. Rapid detection of *Streptococcus pyogenes* in pediatric patient specimens by DNA probes. *J. Clin. Microbiol*. 1993;31:2996–3000.
- Garvey M.A., Giedd J., Swedo S.E. PANDAS: the search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. *J Child Neurol*. 1998 Sep; 13(9):413–423. Doi: 10.1177/088307389801300901
- Cox C.J., Sharma M., Leckman J.F., Zuccolo J., Zuccolo A., Kovoov A. Brain human monoclonal autoantibody from Sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: Implications in human disease. *The Journal of Immunology*. 2013; 191(11):5524–5541.
- Hoffman K.L., Hornig M., Yaddanapudi K., Jabado O., Lipkin W.I. A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci*. 2004 Feb 18; 24(7):1780–1791.
- Orlovskaya S., Vestergaard C.H., Bech V.H., Nordentoft M., Vestergaard M., Benros M.E. Association of streptococcal throat infection with mental disorders: Testing key aspects of the PANDAS hypothesis in a nationwide study. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74(7):740–746.
- Спирин Н.Н., Степанов И.О., Касаткин Д.С., Шипова Е.Г. Диагностика, дифференциальная диагностика и принципы терапии острого рассеянного энцефаломиелита. *Неврология и ревматология*. (Consilium Medicum. Прил.) 2008; 02:23–28. Spirin N.N., Stepanov I.O., Kasatkin D.S., Shipova E.G. Diagnosis, differential diagnosis and treatment principles of acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2008; 02: 23–28. (In Russ.)
- Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А. Дифференциальная диагностика хореи. *Нервные болезни*. 2015; 1: 6–15. Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A. Differential diagnosis of chorea. *Nervnye Bolezni*. 2015; 1: 6–15. (In Russ.)
- Харитонов В.И., Винник Ю.М., Селюков Г.И. Диагностика и лечение синдрома PANDAS. Описание случая. *Русский журнал детской неврологии*. 2014; 3:48–50. Kharitonov V.I., Vinnik Yu.M., Selyukov G.I. Diagnosis and treatment of PANDAS syndrome. Description of the case. *Russkij Zhurnal Detskoy Nevrologii*. 2014; 3:48–50. (In Russ.)
- Белов Б.С., Насонова В.Л., Кузьмина Н.Н. Острая ревматическая лихорадка: современные этиопатогенетические аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 5:51–58. Belov B.S., Nasonova V.L., Kuzmina N.N. Acute rheumatic fever: modern etiopathogenetic aspects. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya*. 2008; 5:51–58. (In Russ.)
- Cardoso F., Vargas A.P., Oliveira L.D., Guerra A.A., Amaral S.V. Persistent Sydenham's chorea. *Movement Disorders*. 1999; 14(5):805–807.
- Snider L.A., Sachdev V., MacKaronis J.E., St Peter M., Swedo S.E. Echocardiographic findings in the PANDAS subgroup. *Pediatrics*. 2004; 114(6):e748–e751.
- Calaprice D., Tona J., Murphy T.K. Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Disorder in a Large Survey Population. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018; 28(2):92–103. doi:10.1089/cap.2017.0101

Информация о соавторах:

Виноградова Татьяна Валерьевна (Т. Vinogradova), ассистент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; Department of Pediatrician №2, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; vinogradovatv@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3295-0516>.

Ипатова Светлана Леонтьевна (S. Ipatova), заведующая отделением, ГБУЗ ЯО Областная детская клиническая больница, Ярославль, Россия; Head of Department of Neurology, Yaroslavl Regional Pediatrician Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia; ipatovas_l_odkb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2890-1455>.

Ситникова Елена Павловна (E. Sitnikova), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; MD, Head of Department of Pediatrician №2, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; sep.med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9025-974X>.

Касаткин Дмитрий Сергеевич (D. Kasatkin), д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; MD, Professor, Department of Neurology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; mirsil@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>.

Статья поступила 08.07.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.