

DOI: 10.15690/pf.v15i3.1906

В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, А.Г. Агаронян

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

Реакция Яриша–Герксгеймера у ребенка с внебольничной пневмонией: клинический случай

Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения диагностики и восстановительного лечения НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: tatovk@yandex.ru

Статья поступила: 21.04.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Реакция Яриша–Герксгеймера (ЯГ) — шокоподобное состояние в ответ на противомикробную терапию вследствие высвобождения токсинов из распадающихся микробных тел. Реакция возникает преимущественно у больных спирохетозами, реже при бруцеллезе, бартонеллезе, риккетсиозах, возможна также при сепсисе и менингококцемии. Реакция ЯГ при внебольничной пневмонии у детей ранее не описана. Приводим собственное наблюдение подобной реакции у ребенка с верхнедолевой пневмонией, связанной с лечением амоксициллином и разрешившейся после введения преднизолона.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, реакция Яриша–Герксгеймера, парадоксальная реакция, шок.

(Для цитирования: Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Агаронян А.Г. Реакция Яриша–Герксгеймера у ребенка с внебольничной пневмонией: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 255–259. doi: 10.15690/pf.v15i3.1906)

255

ОБОСНОВАНИЕ

Среди неблагоприятных событий при применении противомикробных средств особенной категорией можно считать реакции, связанные с воздействием препарата на возбудителя инфекции. Разрушение микробной клетки сопровождается выделением липополисахаридов микробной стенки, антигенов и иных субстанций, способных вызывать как иммунопатологические, так и токсические реакции. У детей с тяжелыми внебольничными пневмониями, в основном пневмококковыми, бактерицидные β-лактамы препараты могут вызывать массовое высвобождение антигена возбудителя с формированием иммунных комплексов и развитием метапневмонического плеврита с длитель-

ной лихорадкой, но без шокоподобных клинических проявлений [1]. Другой вариант шоковой реакции, наблюдаемый в начале антибактериального лечения, впервые был описан Яришем (1895 г.), позднее — Герксгеймером и Краузе (1902 г.) у больных первичным сифилисом как осложнение терапии ртутью. Причиной развития реакции Яриша–Герксгеймера (ЯГ) считают выброс в системный кровоток эндотоксинов при распаде возбудителей, что запускает системный воспалительный ответ в течение нескольких часов от начала антибактериальной терапии [2].

Развитие реакции ЯГ описано преимущественно у больных спирохетозами — сифилисом, лептоспирозом, болезнью Лайма, возвратным тифом, ангиной

Vladimir K. Tatchenko, Maya D. Bakradze, Asmik Agaronian

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

The Jarisch-Herxheimer Reaction in a Child with Community-Acquired Pneumonia: a Clinical Case

The Jarisch-Herxheimer reaction (JHR) is a shock-like state in response to antimicrobial therapy due to the release of toxins from decomposing microbial bodies. The reaction mainly occurs in patients with spirochetosis, less often in patients with brucellosis, bartonellosis, rickettsiosis, and can be possibly observed in patients with sepsis or meningococemia. The JHR in children with community-acquired pneumonia has not been previously described. The article provides the author's own observation of a similar reaction in a child with upper lobe pneumonia associated with amoxicillin treatment and resolved after the administration of prednisolone.

Key words: children, community-acquired pneumonia, Jarisch-Herxheimer reaction, paradoxical response, shock.

(For citation: Tatchenko Vladimir K., Bakradze Maya D., Agaronian Asmik. The Jarisch-Herxheimer Reaction in a Child with Community-Acquired Pneumonia: a Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 255–259. doi: 10.15690/pf.v15i3.1906)

Симановского–Плаута–Венсана [3–5]. Чаще всего описывают реакции ЯГ в ответ на лечение пенициллинами (бензилпенициллин, амоксициллин), но они не связаны с каким-либо классом препаратов и могут возникать при лечении цефалоспоринов 3-го поколения, тетрациклинами, эритромицином и другими макролидами, ципрофлоксацином [6–8].

Несмотря на то что реакция ЯГ чаще всего возникает при лечении спирохетозов, ее описывали и у больных бруцеллезом, туляремией, трихинеллезом, бартонеллезом, что подчеркивает ее универсальность [9]. Описаны случаи возникновения реакции ЯГ на начальном этапе антибактериальной терапии интраокулярной туберкулеза (*antitubercular treatment of an intraocular tuberculosis*) [10]. Из заболеваний, вызванных кокковой флорой, найдены описания реакции ЯГ при менингококковой инфекции, одонтогенном стрептококковом сепсисе [11, 12]. В ответ на лечение пневмоний реакция ЯГ наблюдалась при Ку-лихорадке [13]. Описания реакции ЯГ в ответ на лечение внебольничных пневмоний у детей ранее не публиковались. Кроме того, не проводились исследования частоты развития реакции Яриша–Герксгеймера при разных нозологиях.

Допускаются два варианта реализации реакции ЯГ — по типу эндотоксического шока и иммунокомплексного воспаления. Большинство авторов признают ключевую роль цитокинов — интерлейкинов (Interleukin, IL) 6, 8; фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α , продуцируемых при активации моноцитарно-макрофагальной системы эндотоксинами и компонентами бактериальной клетки [14, 15]. Связь между концентрацией TNF, IL6, С-реактивного белка (СРБ) в крови и развитием реакции ЯГ признается, однако не всеми [16].

Вероятность связи реакции ЯГ с эндотоксинемией подтверждается данными о более редком ее развитии при использовании бактериостатических препаратов. Так, R. Nadelman и соавт. выявили более редкое развитие реакции ЯГ у пациентов с болезнью Лайма, получавших в качестве терапии бактериостатический препарат доксициклин, по сравнению с больными, получавшими бактерицидный цефуроксим (8 и 29% соответственно) [17]. Наблюдения связи шоковой реакции с применением при менингококковой инфекции в качестве стартовых бактерицидных препаратов, прежде всего пенициллинов, явились основанием для рекомендации использования с этой целью бактериостатика хлорамфеникола [18].

Реже описывают связь реакции ЯГ с иммунокомплексным воспалением. Так, С. Loveday и J. Bingham показали четырехкратное возрастание концентрации иммуноглобулинов (Immunoglobulin, Ig) G и M через 2–8 ч от начала антибактериальной терапии у больных сифилисом, усматривая возможную роль циркулирующих иммунных комплексов в развитии реакции ЯГ [19]. Однако иммунокомплексная реакция в самом начале лечения пневмококковых пневмоний (метапневмонический плеврит) не имеет характера шоковой [1].

В большинстве случаев реакция ЯГ развивается спустя 1–6 ч после первого введения антибактериального препарата [2], что отличает ее от анафилактических шоковых реакций на препарат, которые обычно возникают в течение первого часа. Более того, особенностью реакции ЯГ, отличающей ее от анафилактической, является отсутствие уртикарных элементов на коже, отека голосовых складок, диспноэ [20]. Клинические проявления реакции ЯГ включают в себя повышение

температуры до высоких фебрильных цифр, озноб, тахикардию, снижение артериального давления, тахипноэ; реже наблюдаются головная боль, миалгии, артралгии, лимфаденопатия, судороги [21]. Специфических лабораторных маркеров реакции ЯГ нет. В крови описывается лейкоцитоз, лимфопения, повышение скорости оседания эритроцитов. Однако эти изменения могут быть обусловлены основным заболеванием [22].

Основу терапии реакции ЯГ составляет применение глюкокортикостероидных препаратов, в т.ч. оральных, достаточно быстро купирующих шоковые проявления [3]. Именно поэтому у больных, у которых развитие реакции ЯГ вероятно, оправдано профилактическое применение стероидов [1]. Так, больным первичным сифилисом рекомендовано профилактическое назначение преднизолона в дозе 30–50 мг до начала антибактериальной терапии [23]. Терапия моноклональными антителами к TNF α и IL1 снижает тяжелые клинические проявления реакции ЯГ [24].

При всей клинической тяжести реакций ЯГ их исход обычно благоприятный. J. Li и соавт., описывая развитие реакции ЯГ у 16 из 1125 больных сифилисом, получавших антибактериальную терапию, указали во всех случаях на спонтанное выздоровление в течение 24 ч без дополнительного лечения [25].

Целью данной публикации является описание реакции ЯГ у ребенка с внебольничной пневмонией.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок Ф., 2 года 9 мес, поступил на 4-е сут болезни с жалобами на лихорадку и кашель. Заболевание началось с подъема температуры до 40 °С, сухого кашля. При снижении температуры тела жаропонижающими препаратами чувствовал себя удовлетворительно, был активен, аппетит снижен незначительно. На 3-и сут лихорадки был назначен цефиксим в дозе 8 мг/кг массы тела в сутки, который не оказал положительного эффекта в течение 24 ч, и ребенок был госпитализирован.

Физикальная диагностика

Состояние ребенка при поступлении средней тяжести. Несмотря на высокую лихорадку, ребенок был активен, признаков тяжести не наблюдалось. Катаральные явления отсутствовали. Аускультативно определялось ослабленное дыхание в правой подмышечной области, хрипов и тахипноэ нет (частота дыхательных движений, ЧДД, 32/мин); частота сердечных сокращений (ЧСС, 120/мин) соответствовала уровню лихорадки, насыщение крови кислородом в норме (98%). Тоны сердца звучные, печень и селезенка не увеличены.

Диагностические процедуры

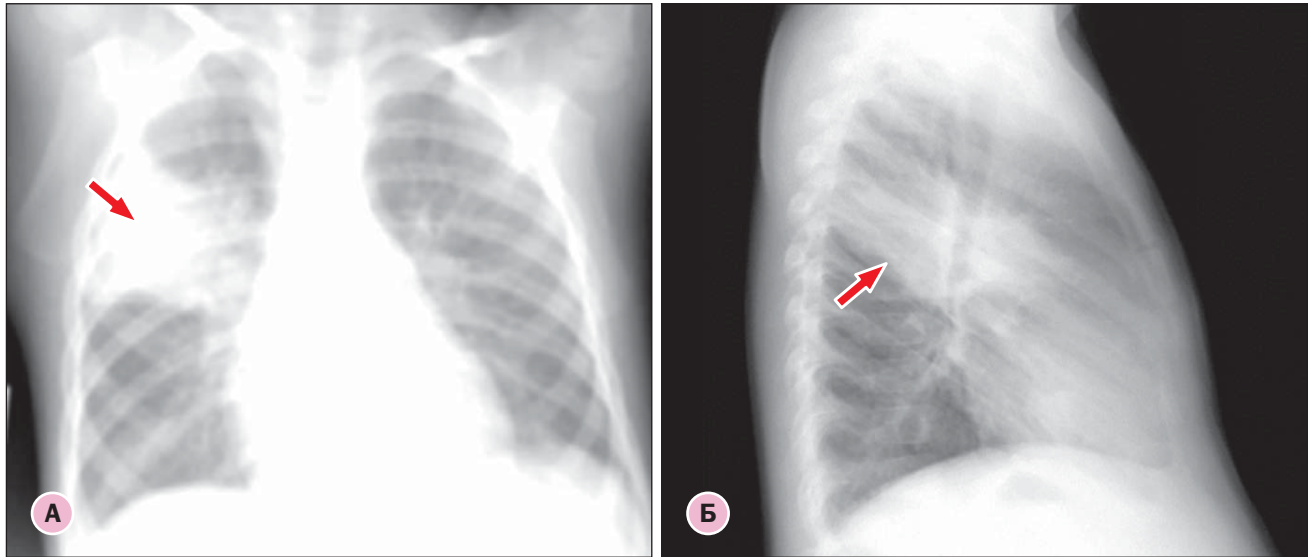
Анализ крови с выраженной воспалительной реакцией: лейкоциты $18 \times 10^9/\text{л}$ (норма $6\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилы $13 \times 10^9/\text{л}$ (норма $1,5\text{--}8,5 \times 10^9/\text{л}$), СРБ 259 мг/л (норма <5 мг/л), прокальцитонин 4,84 нг/мл (норма $<0,05$ нг/мл). Анализ мочи без патологии. На рентгенограмме органов грудной клетки определялся плотный гомогенный альвеолярный инфильтрат, занимавший весь аксиллярный субсегмент верхней доли правого легкого (рис. 1).

Клинический диагноз

На основании данных физикального осмотра в сочетании с проведенными обследованиями поставлен диагноз: «Правосторонняя типичная (предположительно пневмококковая) верхнедолевая пневмония».

Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка Ф. при поступлении (от 31.10.17 г.)

Fig. 1. Chest X-ray of the child F. at admission (dated Oct 31, 2017)



Примечание. А — прямая проекция, Б — правая боковая проекция. Различим плотный альвеолярный инфильтрат в аксиллярном субсегменте правой верхней доли. Стрелкой отмечена зона затемнения высокой интенсивности в проекции SII–III верхней доли правого легкого.

Note. A — frontal view, B — right lateral view. A dense alveolar infiltrate can be seen in the axillary subsegment of the right upper lobe. The arrow indicates a high-intensity blackening in the SII III view of the right upper lobe.

Медицинские вмешательства

Пациенту Ф. назначен амоксициллин в дозе 100 мг/кг в сутки в 2 приема (ребенок посещал детский сад — фактор риска устойчивости пневмококков). Примечательно, что ребенок был однократно вакцинирован в возрасте 2 лет полисахаридной вакциной Пневмо 23.

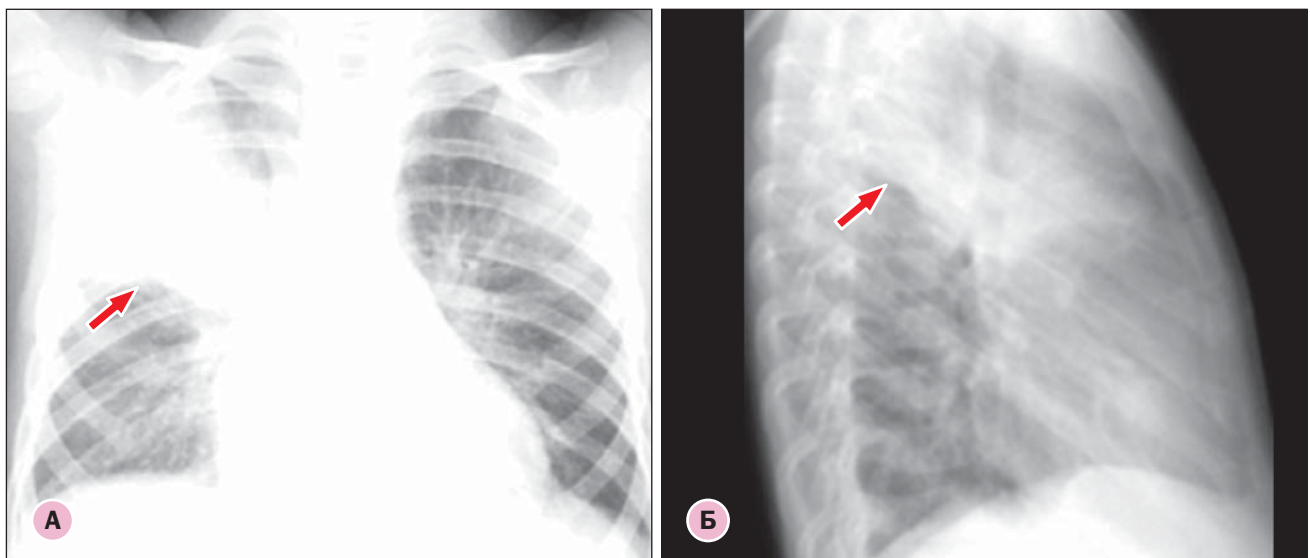
Динамика и исходы

В течение первого дня лечения (2 введения антибактериального препарата) лихорадка сохранялась в преде-

лах 38–38,5 °С, дважды отмечался подъем температуры тела до 40 °С. Состояние ребенка оставалось удовлетворительным, он был активен, охотно пил, аппетит был сохранен. На вторые сутки, до введения 3-й дозы антибиотика, у пациента произошло повышение температуры тела до 40 °С, которое сопровождалось потрясающим ознобом, слабостью (не вставал с кровати), отказом от приема пищи и воды. Отмечались тахипноэ (ЧДД 60/мин), тахикардия (ЧСС 175 уд/мин), приглушение сердечных тонов, артериальное давление 95/50 мм рт.ст.,

Рис. 2. Повторная рентгенограмма органов грудной клетки ребенка Ф. на фоне признаков прогрессирования патологического процесса (от 02.11.17 г.)

Fig. 2. Repeated chest X-ray of the child F. against signs of pathological process progression (dated Nov 2, 2017)

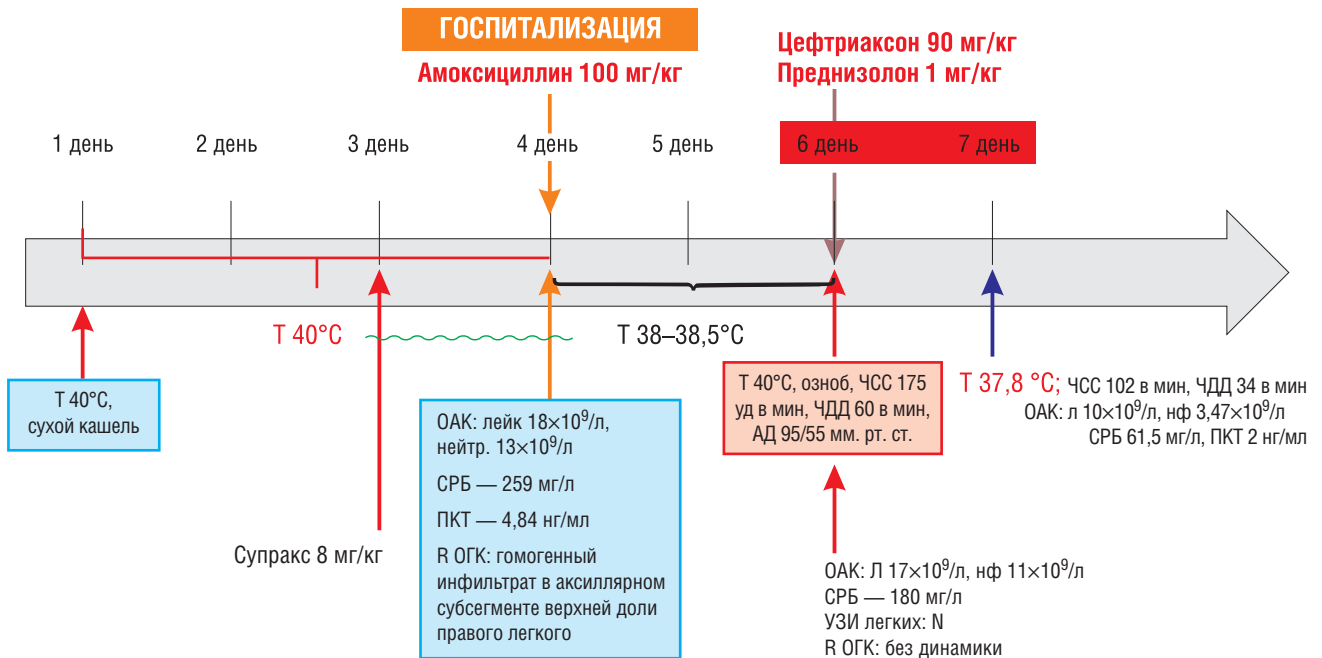


Примечание. А — прямая проекция, Б — правая боковая проекция. В сравнении со снимками от 31.10.17 г. — небольшое усиление легочного рисунка в верхней доле. Инфильтрат без изменений. Стрелкой отмечена зона инфильтрации в проекции верхней доли правого легкого.

Note. A — frontal view, B — right lateral view. As compared to the images dated Oct 31, 2017, there is a slight enhancement of the pulmonary pattern in the upper lobe. The infiltrate is without changes. The arrow marks the infiltration area in the view of the right upper lobe.

Рис. 3. Временная шкала

Fig. 3. The time scale



Примечание. ОАК — общий (клинический) анализ крови, R ОГК — рентгенограмма органов грудной клетки.

Note. CBC — complete (clinical) blood count, CXR — chest X-ray.

слабое наполнение пульса, снижение сатурации кислорода (SaO_2) до 85%. Аускультативная картина в легких — без существенной динамики.

С целью исключения прогрессирования патологического процесса и развития осложнения (метапневмического плеврита) проведено ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей, не выявившее выпота. Рентгенограммой подтверждено отсутствие существенного ухудшения местного статуса, определялось лишь незначительное усиление легочного рисунка в проекции верхней доли правого легкого, что не могло объяснить ухудшение состояния (рис. 2). Против обострения процесса свидетельствовало также отсутствие нарастания воспалительных маркеров, имело место даже некоторое снижение их уровня (число лейкоцитов $17 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $11 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 180 мг/л).

Развившаяся на 2-е сут терапии картина была расценена нами как проявление токсической шоковой реакции по типу реакции ЯГ, в связи с чем антибактериальная терапия была продолжена парентеральным введением цефтриаксона в дозе 90 мг/кг, и назначен преднизолон в дозе 15 мг (1 мг/кг) *per os*. Лихорадка начала снижаться через 2 ч на фоне прекращения озноба и улучшения самочувствия ребенка; на утро следующего дня симптомы интоксикации купировались полностью (ЧСС 102, ЧДД 34/мин, SaO_2 98%). Число лейкоцитов в крови снизилось до $10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов — до $3,47 \times 10^9/\text{л}$, концентрация СРБ — до 61,5 мг/л, прокальцитонина — до 2 нг/мл. Дальнейшее течение было гладким; преднизолон был отменен на 3-и сут, антибиотик — на 6-е сут. Катамнез через 2 нед от начала болезни патологии не выявил (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резкое ухудшение состояния ребенка с пневмонией после начала терапии амоксициллином не было связано

с прогрессированием процесса или развитием осложнения, что подтвердили в том числе проведенные дополнительные обследования. Мы не могли исключить развитие патологической реакции на введение амоксицилина, в связи с чем была произведена смена антибактериальной терапии на цефалоспорин 3-го поколения. Однако, проведенный анализ ситуации позволил диагностировать реакцию ЯГ и с эффектом применить преднизолон. То, что реакция не возникла на введение цефиксима накануне госпитализации, вполне объяснимо крайне низкой чувствительностью пневмококков к этому препарату и его низкой эффективностью при типичной пневмонии [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакция ЯГ при внебольничных пневмониях, которые у детей обычно вызываются пневмококками, ранее не описана. При достаточно высокой частоте пневмоний в раннем возрасте отсутствие в литературе упоминаний о шоковых реакциях в начале лечения говорит об их редкости при данной патологии и нецелесообразности профилактических мер, как это проводится при лечении спирохетозов. Тем не менее возможность возникновения реакции ЯГ следует предполагать при ухудшении состояния больного в первые дни лечения антибиотиками с тем, чтобы провести дифференциальную диагностику с прогрессированием процесса и быстро оказать больному эффективную помощь.

Информированное согласие

От родителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, а также на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство*. Новое, доп. изд. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — С. 210–215. [Tatochenko VK. *Bolezni organov dykhaniya u detei. Prakticheskoe rukovodstvo*. New, revised ed. Moscow: PeditrЪ; 2015. pp. 210–215. (In Russ).]
2. Koton Y, Bisharat N. Tick-borne relapsing fever with severe Jarisch-Herxheimer reaction. *Isr Med Assoc J*. 2018;1(20):62–63.
3. Wang C, He S, Yang H, et al. Unique manifestations and risk factors of Jarisch-Herxheimer reaction during treatment of child congenital syphilis. *Sex Transm Infect*. 2017. doi: 10.1136/sextrans-2016-053083.
4. Guerrier G, Lefèvre P, Chouvin C, D'Ortenzio E. Jarisch-Herxheimer reaction among patients with leptospirosis: incidence and risk factors. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(4):791–794. doi: 10.4269/ajtmh.16-0457.
5. Конева О.А., Барскова В.Г., Ананьева Л.П., Алекберова З.С. Реакция Яриша–Герксгеймера при хронической болезни Лайма // *Научно-практическая ревматология*. — 2002. — Т.40. — №3 — С. 62–65. [Koneva OA, Barskova VG, Ananieva LP, Alekberova ZS. Yarish-Gerkshheimer reaction in chronic Lyme disease (case reports). *Science-practical rheumatology*. 2002;40(3):62–65. (In Russ).]
6. Nizic T, Velikanje E, Ruzic-Sabljić E, Arnez M. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with clarithromycin and amoxicillin. *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124(13–14):427–433. doi: 10.1007/s00508-012-0194-1.
7. Guerrier G, Doherty T. Comparison of antibiotic regimens for treating louse-borne relapsing fever: a meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(9):483–490. doi: 10.1016/j.trstmh.2011.04.004.
8. Webster G, Schiffman JD, Dosanjh AS, et al. Jarisch-Herxheimer reaction associated with ciprofloxacin administration for tick-borne relapsing fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(6):571–573. doi: 10.1097/00006454-200206000-00020.
9. Belum GR, Belum VR, Chaitanya Arudra SK, Reddy BS. The Jarisch-Herxheimer reaction: revisited. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11(4):231–237. doi: 10.1016/j.tmaid.2013.04.001.
10. Abroug N, Khochtali S, Ksiaa I, et al. Jarisch-Herxheimer reaction after antitubercular treatment of an intraocular tuberculosis. *Tunis Med*. 2015;93(3):201–203.
11. Berkowitz F, Vallabh P, Altman D, et al. Jarische-Herxheimer reaction in meningococcal meningitis. *Am J Dis Child*. 1983;137(6):599. doi: 10.1001/archpedi.1983.02140320075018.
12. Moss H, Collier JM, Collier S. 'An unusual response of dental sepsis to antibiotics: parallels with the Jarisch-Herxheimer reaction'. *BMJ Case Rep*. 2012;2012:bcr0720114500. doi: 10.1136/bcr.07.2011.4500.
13. Kaplanski G, Granel B, Vaz T, Durand JM. Jarisch-Herxheimer reaction complicating the treatment of chronic Q fever endocarditis: elevated TNFalpha and IL-6 serum levels. *J Infect*. 1998;37(1):83–84. doi: 10.1016/S0163-4453(98)91120-3.
14. Vidal V, Scragg IG, Cutler SJ, et al. Variable major lipoprotein is a principal TNF-inducing factor of louse-borne relapsing fever. *Nat Med*. 1998;4(12):1416–1420. doi: 10.1038/4007.
15. Negussie Y, Remick DG, Deforge LE, et al. Detection of plasma Tumor-Necrosis-Factor, Interleukin-6, and Interleukin-8 during the Jarisch-Herxheimer reaction of relapsing fever. *J Exp Med*. 1992;175(5):1207–1212. doi: 10.1084/jem.175.5.1207.
16. Cuevas LE, Borgnolo G, Hailu B, et al. Tumour necrosis factor, interleukin-6 and C-reactive protein in patients with louse-borne relapsing fever in Ethiopia. *Ann Trop Med Parasitol*. 1995;89(1):49–54. doi: 10.1080/00034983.1995.11812928.
17. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med*. 1992;117(4):273–280. doi: 10.7326/0003-4819-117-4-273.
18. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. *Бактериальные менингиты у детей*. — М.; 2003. — С. 192–201. [Sorokina MN, Ivanova VV, Skripchenko NV. *Bakterial'nye meningity u detei*. Moscow; 2003. pp. 192–201. (In Russ).]
19. Loveday C, Bingham JS. Changes in circulating immune complexes during the Jarisch Herxheimer reaction in secondary syphilis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12(3):185–191. doi: 10.1007/bf01967109.
20. Macy E, Poon KY. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med*. 2009;122(8):778 e771–777. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.01.034.
21. Butler T. The Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: a review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(1):46–52. doi: 10.4269/ajtmh.16-0434.
22. Hori H, Sato Y, Shitara T. Congenital syphilis presenting as Jarisch-Herxheimer reaction at birth. *Pediatr Int*. 2015;57(2):299–301. doi: 10.1111/ped.12417.
23. Graciansky PD, Grupper C. Cortisone therapy in the prevention of the herxheimer reaction in early syphilis. *Br J Vener Dis*. 1961;37(4):247–251.
24. Fekade D, Knox K, Hussein K, et al. Prevention of Jarisch-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor α . *N Engl J Med*. 1996;335(5):311–315. doi: 10.1056/nejm199608013350503.
25. Li J, Wang LN, Zheng HY. Jarisch-Herxheimer reaction among syphilis patients in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(10):1304–1307. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04544.x.
26. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Полякова А.С., и др. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №5 — С. 425–430. [Tatochenko VK, Bakradze MD, Polyakova AS, et al. Amoxicillin, the main drug for treating community-acquired pneumonia and otitis media, recommended but often not followed. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):425–430. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i5.1636.