

УДК: (616.986+616.72-002)-07

РЕАКЦИЯ ЯРИША-ГЕРКСГЕЙМЕРА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ЛАЙМА (ОПИСАНИЕ ДВУХ СЛУЧАЕВ)

О.А. Конева, В.Г. Барскова, Л.П. Апаньева, З.С. Алекберова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Болезнь Лайма (БЛ) - инфекционное, природно-очаговое, трансмиссивное заболевание, вызываемое спирохетой *Borrelia burgdorferi* (Bb) и передаваемое иксодовыми клещами. БЛ поражает многие органы и системы человека, однако наиболее часто в процесс вовлекаются кожа, суставы и нервная система.

Являясь по своей сути спирохетозом, БЛ имеет ряд сходных черт с сифилисом. Так, возбудители сифилиса и БЛ (*Treponema pallidum* и Bb) имеют гомологичный антигенный состав, что объясняет выявление перекрёстно реагирующих антител при серологическом тестировании. Гистологическое исследование поражённых тканей при этих заболеваниях обнаруживает сходные изменения. Клиническая картина в обоих случаях характеризуется полиорганным поражением, стадийностью течения, наличием различных по длительности латентных периодов [10]. Оба спирохетоза поддаются лечению антибиотиками пенициллинового ряда. И при БЛ, и при сифилисе антибактериальная терапия может осложниться реакцией Яриша-Герксгеймера - системным шокоподобным состоянием, возникающим после начала антибактериальной терапии и характеризующимся лихорадкой, миалгиями, сосудистым коллапсом в сочетании с обострением симптомов основного заболевания [1, 12, 15]. Эта реакция впервые была описана как специфическое осложнение при терапии ртутью больных первичным сифилисом Jarisch (1895), Herxheimer и Kraus (1902). Однако она может возникать и при ряде других инфекционных заболеваний: бруцеллёзе, возвратном тифе [4, 16]. Классическая реакция Яриша-Герксгеймера при сифилисе возникает в первые 12 час после начала терапии. Основным клиническим симптомом является резкое повышение температуры тела (до 39 С, иногда выше) с ознобом, усиливаются специфические кожные изменения, появляются общее недомогание, головная боль, тахикардия, тахипное, быстро прогрессирующий сосудистый коллапс. Если при сифилисе эта реакция встречается в 55 - 99% случаев, то при БЛ она фиксируется значительно реже - в 10 - 14% случаев [1, 12, 15].

Причиной реакции Яриша-Герксгеймера считают массивную гибель и распад спирохет. Патогенез реакции обострения полностью не изучен. Так как реакция клинически сходна с эндотоксическим шоком, первоначально считалось, что после гибели спирохеты выделяются эндотоксины, которые вызывают описанные симптомы [4]. В настоящее время основную роль в развитии реакции отводят цитокинам, высвобождающимся при стимуляции мононуклеарных клеток продуктами распада спирохет. Однако однозначного мнения о роли интерлейкинов 6,8 (IL-6,8)

и фактора некроза опухоли (TNF) в развитии этого феномена нет. Так, одни авторы делают заключение о тесной ассоциации патофизиологических изменений, характеризующих реакцию Яриша-Герксгеймера, с транзиторным повышением этих плазменных медиаторов воспаления [11]. Другие считают, что повышение TNF и IL-6,8 ассоциировано с началом применения антибиотиков при сифилисе, а не с самой реакцией, аргументируя свой вывод временными рамками повышения уровня этих факторов [5]. Концентрация TNF повышалась сразу после назначения антибиотиков и оставалась высокой в течение 24 час, а кратковременное повышение концентрации интерлейкинов было отмечено только на момент начала лечения. При изучении уровня С-реактивного белка (СРБ) не выявилось связи между его повышением и обострением симптоматики [5, 7]. Имеются лишь указания на более тяжёлое течение реакции Герксгеймера при сифилисе у пациентов с изначально высоким уровнем СРБ [7]. Обнаружено снижение плазменных кининогенов, выраженное повышение концентрации плазменного гистамина перед началом и в период клинической фазы реакции и снижение общего гемолитического компонента (CH50) и его фракций C1, C3, C4, C6, C7 [7, 6, 9, 11].

В данной статье мы приводим два случая этой реакции, развившейся у больных с БЛ после начала антибактериальной терапии.

Больная Ф., 53 года, наблюдается в клинике Института ревматологии с диагнозом болезнь Лайма, поздний период: хроническая мигрирующая эритема, лимфостаз левой голени, ладонные и подошвенные капилляриты. Диагноз поставлен на основании имевшихся на момент осмотра мигрирующей эритемы и позитивности по антителам к *B. burgdorferi*. Как видно из рисунка 1, диагноз болезни Лайма установлен лишь через 4 года после появления первых симптомов и соответственно антибактериальная терапия является поздней. Имелись следующие особенности болезни: хроническая мигрирующая эритема, сохраняющаяся в течении 4 лет, а также развитие лимфостаза той голени, на которой отмечалась эритема. Достаточно редким проявлением явился васкулит ладоней и подошв. При обследовании был выявлен широкий спектр антиборрелиозных антител (в нРИФ при исследовании с поливалентным конъюгатом титр антител-1/80, с G- конъюгатом-1/320, с M- конъюгатом 1/80, пограничные уровни антител с указанными конъюгатами - 1/40, 1/20, 1/10 соответственно), позитивность по антителам классов M и G подтверждена методом вестерн-блот, обнаружен также волчаночный антикоагулянт в сыворотке крови. Несколько необычным для описываемой классической реакции Яриша-Герксгеймера явились сроки ее появления - лишь на 5 день антибактериальной терапии цефотаксимом в дозе 3 грамма в сутки внутримышечно. Однако такие определенные признаки, как усиление всей клинической симптоматики (эритемы, лимфостаза, капилляритов) в сочетании с лихорадкой и отсутствием классических аллергических реакций на антибио-

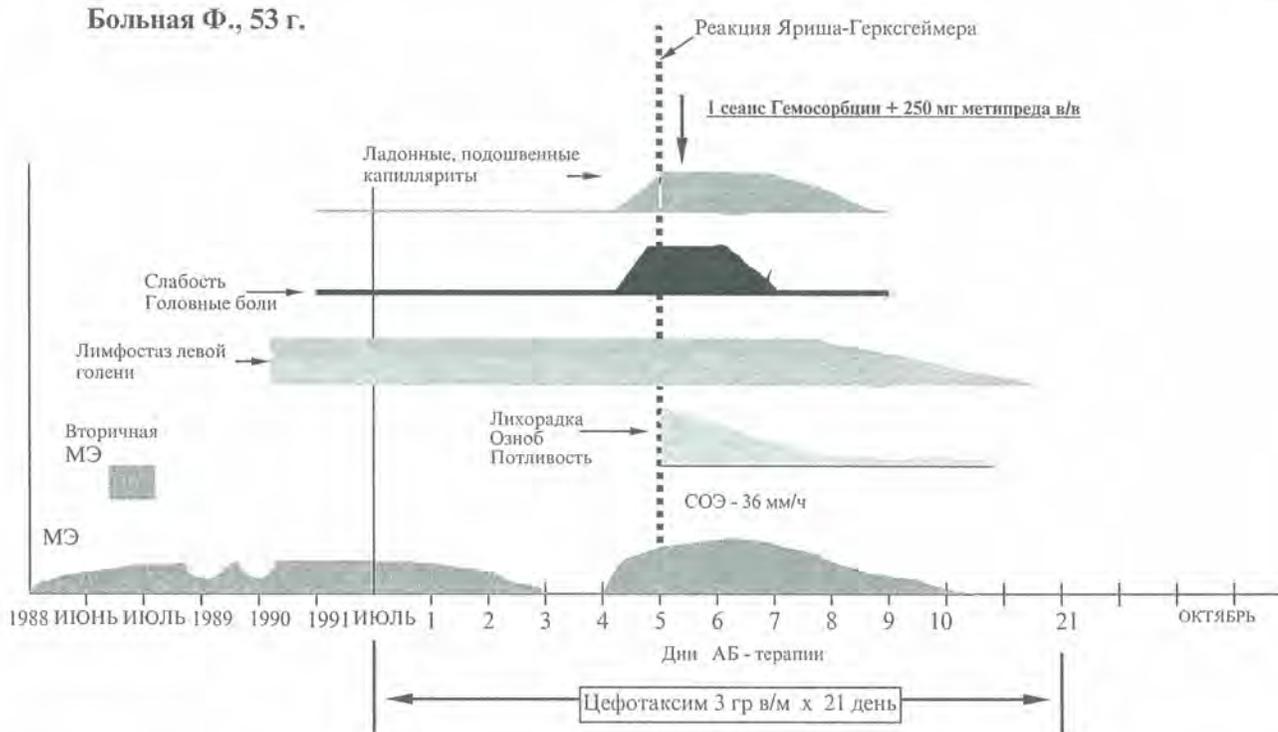
Адрес для переписки:

О.А. Конева,
115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а
Институт ревматологии РАМН,
тел.: (095) 115-93-89.

тики, позволили нам классифицировать проявления именно как реакцию Яриша-Герксгеймера. В данном случае не потребовалось прекращения курса антибактериального лечения, так как один сеанс гемосорбции с однократным внутривенным введением метипреда в дозе 250 мг полностью прервал дальнейшее обострение симптоматики.

артралгии. В январе 2000г в связи с обострением суставного синдрома назначается повторный курс антибактериальной терапии- доксициклин 0,2 г в сутки в течение 30 дней. Вновь - положительный, но кратковременный эффект. В конце 2000г к имеющимся суставным проявлениям присоединяется артрит левого коленного сустава и сенсорная

Рис. 1



Больная Т., 45 лет, наблюдается в клинике с диагнозом болезнь Лайма, поздний период: поражение суставов (артралгии, артриты) и нервной системы (сенсорная нейропатия 5 и 8-ой пар черепно-мозговых нервов). Повышенный уровень антител класса G к *B. burgdorferi* (выявлены методом вестерн-блот). Как видно из рисунка 2, у пациентки в 1993г в остром периоде через 2 нед после укуса клеща развилась мигрирующая эритема, а затем ещё через 4 нед - вторичные эритемы и гриппоподобный синдром в виде озноба, потливости, слабости, тахикардии. Впервые появились небольшой шум в ушах и периодические головокружения. Антибактериальная терапия не назначалась, болезненные проявления исчезли самостоятельно. Однако в течение двух последующих лет исподволь возникли боли в крупных суставах (тазобедренных, локтевых, коленных), которые приобрели хронический характер. Нестероидные противовоспалительные препараты оказывали незначительный эффект. Через пять лет после перенесенной эритемы и через три года после начала суставных болей развились артриты правых тазобедренного, коленного и плечевого суставов. В 1998г - первая госпитализация в Институт ревматологии, где на основании эпидемиологического анамнеза, развития в остром периоде типичной МЭ, особенностей суставного синдрома (олигоартрикулярный характер поражения, вовлечение крупных суставов) и данных серологического обследования был установлен диагноз поздней стадии БЛ и проведён первый курс цефотаксима (клафорана) с удовлетворительным эффектом: исчезли явления артрита коленного сустава, уменьшились признаки артрита в тазобедренном и плечевом суставах,

нейропатия черепно-мозговых нервов. Одновременно выявлялись антитела к *Bb* в скрининговом методе (нРИФ), подтверждённые методом вестерн-блот. Учитывая нарастание клинической симптоматики, сохранение выраженного гуморального антиборрелиозного ответа, проведен 3-ий курс антибактериальной терапии бензилпенициллином (Penicillin G Sod) 5 млн ед 3 раза в день внутривенно капельно 15 дней. Как видно из рисунка 2, на второй день терапии развилось обострение всей имеющейся симптоматики БЛ на фоне озноба, потливости и лихорадки до 38,6 С. Болезненные симптомы повторялись после в/в введения пенициллина в течение 4 дней. Далее отмечалось улучшение самочувствия, нормализация температуры тела, исчезли озноб, потливость, значительно уменьшились болезненная симптоматика со стороны суставов и признаки нейропатии лицевого нерва. Назначения дополнительной терапии для купирования реакции не потребовалось.

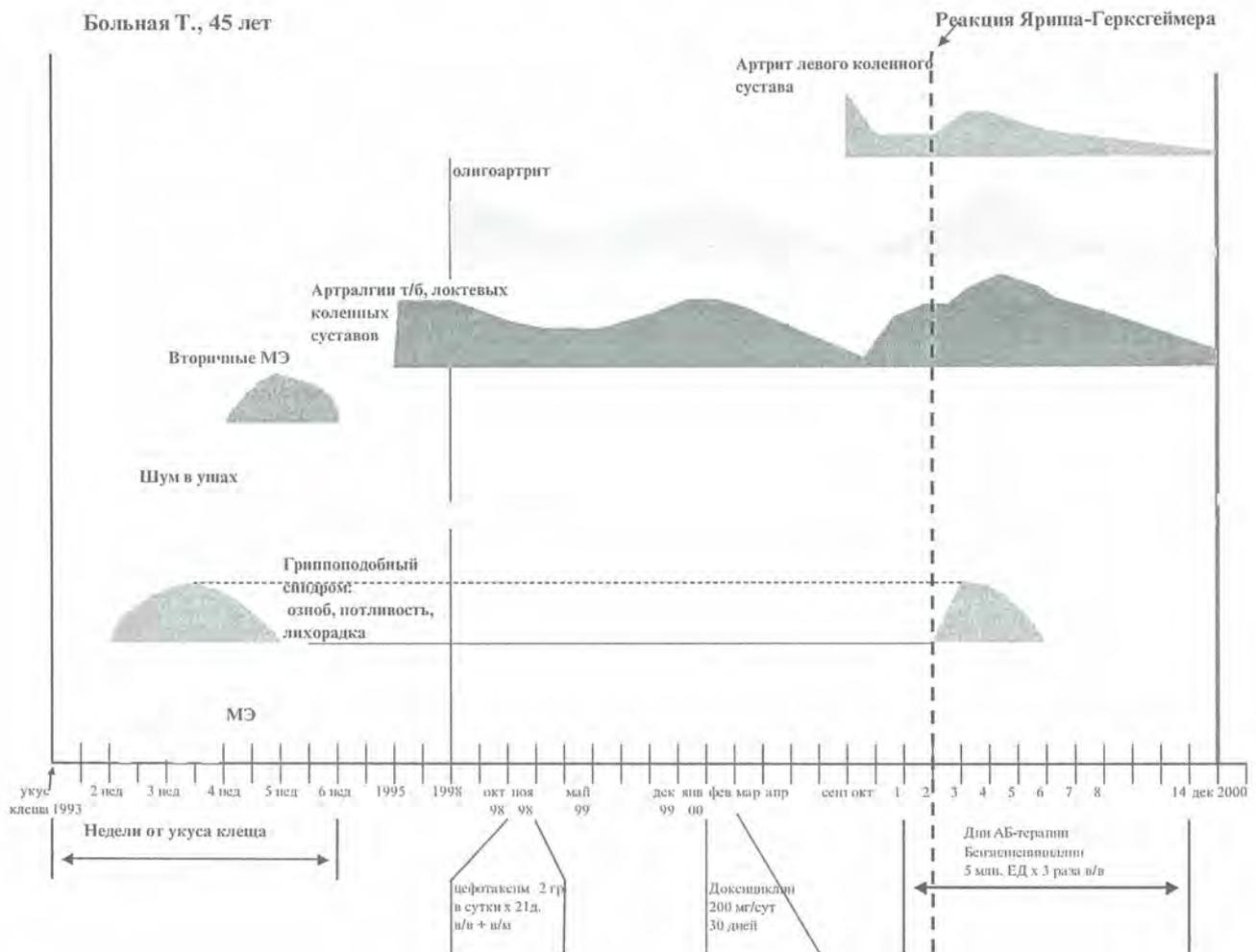
Обсуждение.

Реакция Яриша-Герксгеймера наиболее часто отмечается у больных, начавших антибактериальную терапию по поводу раннего сифилиса. Как указывалось выше, полагают, что именно массивная гибель и распад спирохет вызывает реакцию обострения процесса [1]. Было бы очевидным и при БЛ ожидать эту реакцию у пациентов с ранними проявлениями, когда *Bb* активно размножается в очагах поражения кожи (в мигрирующей эритеме), либо на стадии диссеминации, когда происходит отсев микроорганизма в различные органы и ткани. Следует отметить, что увидеть прямыми методами и культивировать *Bb* удаётся преимущественно на стадии локального поражения кожи.

На поздней стадии количество бактерий уже не столь велико. Так, существуют лишь единичные описания выявления *Bb* в пораженном суставе [8,13,14]. Однако в наших наблюдениях обе пациентки находились в позднем перио-

тибиотиками, как это отмечено в наших наблюдениях. У одних пациентов реакция может проявляться только один или два раза, у других- продолжается в течение всего курса лечения, обычно с меньшей выраженностью [2, 3].

Рис. 2



де БЛ. Лишь у пациентки Ф. в клинике имела место обширная хроническая мигрирующая эритема со значительно повышенным уровнем антиборрелиозных антител. Во втором случае у пациентки Т. развилось хроническое поражение суставов с неврологической симптоматикой, что отражает типичный поздний период БЛ. Более того, этот курс терапии антибиотиками был уже повторным. Видимо, правы те авторы, которые указывают, что сроки развития и длительность реакции обострения индивидуальны. Последняя может возникать в период от нескольких дней до нескольких недель от момента начала терапии ан-

Знание особенностей реакции обострения при БЛ должно помочь практическому врачу в процессе дифференциальной диагностики с аллергическими реакциями, возникающими при антибактериальной терапии. Это представляется важным, так как феномен Яриша-Герксгеймера у пациента с БЛ не является показанием к прекращению этиотропного лечения в отличие от аллергической реакции на антибиотики. Только при особой тяжести реакции обострения необходима временная отмена препарата. В таких случаях проводят симптоматическую терапию (НПВП, ГКС) и через 1-3 дня возобновляют лечение антибиотиком.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Радионов А.Н. Сифилис : руководство для врачей (2-е издание), С.-Петербург, 2000, 255.
2. Burrascano J.J. Managing Lyme Disease, 1996, <http://www.lehigh.edu/lists/lymenet-1/managing.html>
3. Burrascano J.J. The new Lyme Disease, 1998, <http://library.lymenet.org/domino/file.nsf>.
4. Colebunders R., De Sarrono P., Van Gompel A. Imported relapsing fever in European tourists, Scand. J. Infect. Dis., 1993, 25(4), 533-536.
5. Cuevas L.E., Borgnolo G., Huilu B. Tumor 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.
6. Fulford K.W., Johnson N., Loveday. Changes in intra-vascular complement and anti-treponemal antibody titres preceding the Jarisch-Herxheimer reaction in secondary syphilis, Clin. Exp. Immunol., 1976, 24(3), 483-491.
7. Kindmark C.O., Moller H., Persson K. C-reactive protein, C3, C4

- and properdin during the Jarish-Herxheimer reaction in early syphilis, *Acta Med. Scand.*, 1978, 204(4), 287-290.
8. Koning J. de, Hoogkamp-Korstanje J.A.A. Demonstration of spirichetes in biopsies, *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. (A)*, 1986, 263, 179-188.
 9. Loveday C., Bingham J.S. Changes in intravascular complement, kininogen, and histamine during Jarisch-Herxheimer reaction in secondary syphilis, *Genitourin. Med.* 1985,1, 27-32.
 10. Lukehart S.A., Marra C, Lyme disease: molecular and immunologic approaches, Cold Spring Harbor Laborat. Press, 1992, 59-77.
 11. Negussie Y., Remick D.G., De Forge L.E. Detection of plasma tumor necrosis factor, interleukins 6, and 8 during the Jarisch-Herxheimer Reaction of relapsing fever, *J. Exp. Med.*, 1992, 175(5), 1207-1212.
 12. Rahn D.W., Malawistas E. Lyme disease, *West. J. Med.*, 1991, 54, 706-714.
 13. Rawlings J.A., Foernier P.V., Teltow G.J. Isolation of *Borrelia* spirochetes from patients in Texas, *J. Clin. Microbiol.*, 1987, 25, 1148-1150.
 14. Schmidli J. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis, *J. Infect. Dis.*, 1988, 158, 905-906.
 15. Steer A.S., Malawista S.E., Hardin S.A. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum, *Ann. Intern. Med.*, 1977, 86, 685-692.
 16. Young E.J., Suvannoparrat U. Brucellosis outbreak attributed to ingestion of unpasteurized goat cheese, *Arch. Intern. Med.*, 1975, 135(2), 240-243.

Поступила 3.05.01

ДИСКУССИЯ

УДК: (616.74-002).009

К ВОПРОСУ О СИСТЕМАТИЗАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ ВНЕСУСТАВНЫХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.Б. Зборовский

Государственное учреждение Научно-исследовательский Институт клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, Волгоград

Резюме.

Рассмотрены ключевые вопросы медико-социального значения заболеваний внесуставных мягких тканей, в частности, их распространенность, а также проблемы номенклатуры, классификации и унификации диагностики. Предложены новые варианты классификации заболеваний мягких тканей и диагностических критериев синдрома первичной фибромиалгии.

До настоящего времени проблеме заболеваний внесуставных мягких тканей уделялось недостаточно внимания. Несмотря на высокую распространенность и многообразие форм поражения, эти болезни до сих пор находятся за рамками внимания практических ревматологов, и больные с этой патологией, как правило, лечатся у хирургов, травматологов, невропатологов, терапевтов.

По-прежнему остается нерешенным целый ряд вопросов, касающихся не только этиологии и патогенеза внесуставных поражений, методов их диагностики и лечения, но и таких существенных моментов как систематизация и разработка единой номенклатуры.

Ключевыми вопросами в оценке социального значения заболеваний околоуставных мягких тканей являются:

1. Точные сведения о распространенности и заболеваемости по результатам специальных эпидемиологических исследований (сплошных, когортных и др.) и данным официальной статистики (заболеваемость и болезненность, временная и стойкая утрата трудоспособности);

2. Определение социально-экономической нагрузки на общество и оценка экономических показателей, включая прямые (медицинские и немедицинские затраты) и непрямые потери;

3. Исследование качества жизни пациентов, включая психологические, физические и социальные послед-

ствия заболеваний.

Эпидемиология ревматических заболеваний (РЗ) внесуставных мягких тканей, которые возникают довольно часто, дают высокие показатели заболеваемости и увеличивают число дней временной нетрудоспособности, к сожалению, мало доступна обычным исследованиям, поскольку мягкотканная патология у большей части больных длится относительно недолго, хотя и рецидивирует, и нередко заканчивается выздоровлением без остаточных явлений. Критериев диагностики для множества синдромов и заболеваний мягких тканей различных локализаций также пока нет.

В общем считается, что среди всех ревматических болезней (РБ) заболевания мягких тканей наиболее распространены и занимают ведущее место в структуре амбулаторного контингента ревматологических больных. Однако эпидемиологические исследования проведены только в отношении небольшого числа этих заболеваний.

Ниже представлены данные зарубежных и отечественных исследователей, демонстрирующие весьма высокую частоту выявления различных форм поражения внесуставных мягких тканей в популяции (табл.).

По результатам обследования, проведенного сотрудниками НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН (Р.А. Грехов, А.Р. Бабаева, А.П. Левина, Е.В. Макеева, Е.А. Мокрова, И.А. Бочкова, Ф. Бешрауи, С.А. Харченко, Г.П. Сулейманова, В.В. Седов, Г.Г. Мазина), болезни мягких тканей были выявлены у 13,9% лиц, занятых в машиностроительном производстве. По частоте выявления эта патология уступала лишь деге-

Адрес для переписки:

400050, г. Волгоград,

ул. Землячки, д.76

Институт клинической

и экспериментальной ревматологии