

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

УДК 616.831.9-002.155:616.98:578.869.1]-055.2-097

Домашенко О.Н., Гридасов В.А.

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Донецк, Украина

Случай менингоэнцефалита листериозной этиологии у иммунокомпетентной пациентки

Нервные формы листериоза наблюдаются у 5–10% больных данным заболеванием, а также у 75% детей с бактериологически подтвержденным листериозом. Наиболее распространенным клиническим вариантом является листериозный менингит, составляющий 15 % всех случаев бактериальных и серозных менингитов. Уровень летальности при нейрوليшерии достигает 30–40%. Описан случай острого менингоэнцефалита у иммунокомпетентной женщины 37 лет, ассоциированный с *Listeria monocytogenes* 4b. Заболевание характеризовалось подострым началом, выраженной интоксикацией, длительной и высокой лихорадкой, церебральной комой, бульбарным синдромом, правосторонним гемипарезом, двусторонним гипертензом сгибателей кистей, страбизмом, анисокорией, выраженным лейкоцитозом с палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы, СОЭ 45–59 мм/ч. В анализе спинно-мозговой жидкости: цитоз – 663 кл. в 1 мкл, нейтрофилы – 79%, лимфоциты – 21%, белок – 1451 мг/л, глюкоза – 3,8 ммоль/л. Диагноз подтвержден выявлением в ликворе методом РНИФ IgM к *Listeria monocytogenes* 4b, методом ПЦР – *Listeria monocytogenes*. Антибактериальная терапия осуществлялась меропенемом, ампициллином, эндолумбальным введением гентамицина 4 мг 1 раз в сутки в сочетании с пенициллином 24 млн/сутки внутривенно. На 50-й день пребывания в стационаре пациентка переведена на реабилитационное лечение в неврологическое отделение.

Ключевые слова: нейрوليшерии; диагностика; лечение.

Для цитирования: Домашенко О.Н., Гридасов В.А. Случай менингоэнцефалита листериозной этиологии у иммунокомпетентной пациентки. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020;25(1):41-44. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35183>

Domashenko O.N., Gridasov V.A.

M. Gorki Donetsk national medical university, Donetsk, Ukraine

Meningoencephalitis case with listeriosis etiology in an immunocompetent female patient

Nervous forms of listeriosis are observed in 5%–10% of persons suffering from this disease and in 75% of children with bacteriologically confirmed listeriosis as well. The most widespread clinical variant is *Listeria* meningitis, making up 15% of all cases of bacterial and serous meningitides. The mortality rate at neuroinfection reaches 30%–40%. A case of acute meningoencephalitis associated with *Listeria monocytogenes* 4b in a 37-year-old immunocompetent woman is described. The disease was characterized by subacute onset, manifested intoxication, long-lasting and high-grade fever, cerebral coma, bulbar syndrome, right-side hemiparesis, bilateral hypertonus of the wrist flexors, strabismus, anisocoria, manifested leukocytosis with leukocyte formula stab shift, ESR 45–59 mm/hour. Cerebrospinal fluid test: cytosis – 663 cells in 1 mcl, neutrophils – 79%, lymphocytes – 21%, protein – 1451 mg/l, glucose – 3.8 mmol/l. Diagnosis had been confirmed with detection of IgM against *Listeria monocytogenes* 4b in liquor using the indirect immunofluorescence reaction and *Listeria monocytogenes* by means of PCR. Antibacterial therapy had been conducted using Meropenem, Ampicillin, endolumbar administration of 4 mg once daily of Gentamycin combined with intravenous administration of 24 million of units/day of Penicillin. On day 50, she was transferred for rehabilitation treatment to the Department of Neurology.

Key words: neuroinfection; diagnostics; treatment.

For citation: Domashenko ON, Gridasov VA. Meningoencephalitis case with listeriosis etiology in an immunocompetent female patient. *Epidemiology and infectious diseases*. 2020;25(1):41-44. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35183>

Введение

Листериоз рассматривают как одну из актуальных пищевых инфекций, о чем свидетельствует анализ многочисленных эпидемических вспышек и спорадических случаев в высокоразвитых странах мира (США, Великобритания, Швейцария, Канада, Франция), связанных с употреблением

сыров и других молочных продуктов, а также салатов, мясных и рыбных полуфабрикатов, корнеплодов, не прошедших термическую обработку, особенно при длительном хранении в холодильнике или хранилищах [1]. В настоящее время листериоз зарегистрирован в 82 странах мира. Ежегодно нозоареал охватывает до 40 стран в Европе,

Азии, Австралии и Океании, Северной и Южной Америке, Африке [2]. В России заболеваемость листериозом составляет 40–100 случаев в год, в основном спорадических. При листериозе наблюдаются различные пути инфицирования (пищевой, контактный, аэрогенный, трансмиссивный, половой, вертикальный), полиморфизм клинических симптомов и форм. Группы риска представлены людьми пожилого возраста, лицами с иммунодефицитами различного генеза, чаще вторичного, реципиентами органов, пациентами, получающими иммунодепрессанты или стероиды по поводу других патологий, онкологическими больными, беременными [3–5].

Среди клинических форм листериоза важное значение имеет нейролистериоз (нервные формы) – менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты, менингоэнцефалополинейропатии. Нейролистериоз наблюдается у 5–10% больных листериозом, а также у 75% детей с бактериологически подтвержденным листериозом. Наиболее распространенным клиническим вариантом является листериозный менингит, составляющий 15% всех случаев бактериальных и серозных менингитов. Листериозный менингит в типичных случаях характеризуется внезапным началом, лихорадкой неправильного типа, ознобом и выраженным интоксикационным синдромом (головная боль, бессонница, боли в мышцах, раздражительность), диссоциированными оболочечными знаками (выраженными менингосимптомами Кернига, Брудзинского, но редко описываемой ригидностью затылочных мышц), гиперрефлексией, гиперестезией, парестезиями, клоническими судорогами, нарушениями сознания [2, 3]. Описаны также энцефалополиневриты, гидроцефалия, деменция, тяжелые стволовые энцефалиты, абсцессы в головном мозге, стволе мозга и спинном мозге, а также другие спинномозговые поражения листериозной этиологии. Энцефалит листериозной этиологии сопровождается выраженным головокружением, тремором, нарушением зрения, судорогами, парезами, параличами, опистотонусом [2, 3]. Реже при листериозе наблюдаются психотические расстройства: депрессия, агрессия, галлюцинации, бредовые состояния [2, 3, 6]. Отмечены случаи выявления листерий у пациентов с установленным диагнозом атипичного паркинсонизма [7]. Уровень летальности при нейролистериозе дости-

гает 30–40% [8]. При генерализованных формах листериозной инфекции рекомендован к приему амоксициллин + клавулановая кислота внутривенно в сочетании с гентамицином в течение всего лихорадочного периода и до 3 недель с момента нормализации температуры. Опубликованы данные о высокой эффективности линезолида. Второй ряд препаратов представлен фторхинолонами. Результаты исследования датских ученых свидетельствуют, что в 90% случаев, клиницисты назначают цефалоспорины 3–4-го поколения, что является нецелесообразным и приводит к высоким показателям 30-дневной смертности. По мнению авторов, адекватными препаратами помимо бензилпенициллина и аминопенициллина, являются меропенем, сульфаметоксазол/триметоприм и пиперациллин/тазобактам [9].

Описание клинического случая

Приводим описание клинического случая тяжелого течения менингоэнцефалита листериозной этиологии. Пациентка, 37 лет, считала себя здоровой. Изредка отмечала Herpes labialis. В 2014 г. – внематочная беременность, в 2018 г. – физиологические роды, ребенок здоров. До настоящего заболевания находилась в декретном отпуске по уходу за ребенком. Заболела подостро 31.10.2019 г., почувствовав головную боль в затылочной области, боль в мышцах шеи и грудной клетки. 01.11.2019 г. температура тела повысилась до 38,5 °С, появились озноб, выраженная слабость и сонливость. 02.11.2019 г. обследована амбулаторно: эритроциты – $4,32 \cdot 10^{12}/л$, Hb – 144/л, лейкоциты – $18,2 \cdot 10^9/л$, п – 10%, с – 84%, э – 1%, л – 3%, м – 2%, СОЭ 4 мм/час, токсическая зернистость нейтрофилов ++++. Анализ мочи без отклонения от нормы. Рентгенография легких патологии не выявила. УЗИ органов брюшной полости и почек – эхопризнаки желчекаменной болезни, холецистита. По назначению терапевта принимала цефподоксим (Цефма) по 200 мг 2 раза в сутки, новиган. На фоне приема препаратов продолжала фебрильно лихорадить. 05.11.2019 г. родственники заметили неадекватность поведения больной, отсутствовал продуктивный контакт, в этот же день госпитализирована в отделение интенсивной терапии для взрослых инфекционных больных. Состояние тяжелое. Температура тела 38,6 °С. Уровень сознания – сопор. Инструкции

не выполняет. На вопросы отвечает односложно после паузы. Сопротивляется осмотру. Кожа чистая, бледная. Видимые слизистые не изменены. Периферические лимфоузлы не увеличены. ЧДД – 18/мин, дыхание над легочными полями везикулярное. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. АД 120/80 мм рт. ст. Ps – 96/мин, ритмичный, SpO₂ – 96%. Язык с налетом, влажный. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Печень +2,0 см ниже реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Кишечник пальпаторно патологически не изменен. Стул и диурез не нарушены. Неврологический статус: лицо симметричное, глазные щели D = S, зрачки D = S, фотореакция зрачков живая. Резко выражены ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского. Парезы, параличи, патологические симптомы не выявлены. Сухожильные рефлексы с конечностей высокие, D = S. Результаты обследования 05.11.2019 г.: спинномозговая жидкость – прозрачность мутная, цвет до и после центрифугирования – желтоватый, давление – 300 мм вод. ст., цитоз – 663 кл. в 1 мкл, нейтрофилы – 79%, лимфоциты – 21%, белок – 1451 мг/л, глюкоза – 3,8 ммоль/л. В анализе крови: эритроциты – $4,0 \cdot 10^{12}$ /л, Hb – 127/л, тромбоциты – 288 г/л, лейкоциты – $11,8 \cdot 10^9$ /л, п – 12%, с – 64%, э – 1%, л – 8%, м – 15%, СОЭ 45 мм/ч, общий белок – 61 г/л, мочевины – 4,8 ммоль/л, креатинин – 89 мкмоль/л, глюкоза – 7,6 ммоль/л, билирубин общий – 11,6 мкмоль/л, билирубин прямой – 4,6 мкмоль/л, АЛТ 32 Е/л, ПВ – 17,8 сек, ПТИ – 79%, МНО – 1,32 един., АЧТВ – 32 сек, фибриноген – 6,3 г/л, HBsAg – отриц., AT-HCV суммарные – отриц. Методом ИФА антитела к ВИЧ не выявлены. СКТ головного мозга – данных за объемную и очаговую патологию головного мозга не выявлено. Расширены боковые желудочки и подбололочные пространства. Установлен диагноз: гнойный менингит неуточненной этиологии. Состояние больной прогрессивно ухудшалось: 06.11.2019 г. – церебральная кома II, переведена на ИВЛ. Продолжала высоко лихорадить, несмотря на постепенную санацию ликвора (от 18.11.2019 г. цитоз – 34 в 1 мкл, нейтрофилы – 8%, лимфоциты – 92%, белок 908 мг/л), нарастали симптомы энцефалита и вентрикулита – сознание отсутствовало, температура ежедневно повышалась до 40,0 °С, правосторонний гемипарез, двухсторонний гипер-

тонус сгибательных мышц кистей, страбизм, анизокория. В анализе крови от 18.11.2019 г.: гиперлейкоцитоз – $27,3 \cdot 10^9$ /л, миелоциты – 2%, п – 59%, с – 29%, э – 1%, л – 7%, м – 2%, СОЭ – 59 мм/ч. Присоединились признаки повреждения почек: креатинин – 143 мкмоль/л, мочевины – 17,5 ммоль/л, которые трактовались как острая почечная недостаточность. ПВ – 28,7 сек, ПТИ – 49%. Бактериологические исследования ликвора, крови, мочи, испражнений, носоглоточной слизи – отрицательные. Вирусологические исследования материала от пациентки негативные. 18.11.2019 г. в ликворе методом РНИФ исследованы IgM к вирусам гриппа, герпеса I–II типов, Herpes Zoster, аденовирусам, энтеровирусам, токсоплазме – результат отрицательный. 18.11.2019 г. в спинномозговой жидкости методом РНИФ (EUROIMMUN AG, Германия) выявлены IgM к *Listeria monocytogenes* 4b, в ликворе методом ПЦР (тест-система «ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ», Москва) обнаружена *Listeria monocytogenes*. Таким образом, была установлена листериозная этиология менингоэнцефалита, осложненного вентрикулитом, почечной недостаточностью. С 23.11.2019 г. наметилась положительная динамика в состоянии больной: температура снизилась до субфебрильных цифр, регрессировали оболочечные симптомы и правосторонний гемипарез. Сознание восстановилось 12.12.2019 г., однако в неврологическом статусе преобладали симптомы энцефалита: умеренный бульбарный синдром, выраженный горизонтальный нистагм, двусторонний птоз S > D, страбизм (левое глазное яблоко ротировано кнутри, неподвижно), анизокория S > D. Длительно сохранялся двусторонний мышечный гипертонус кистей. Пациентка с момента госпитализации этапно получала антибактериальную терапию: меропенем (6 г/сутки), ампициллин (6 г/сутки), эндолумбально гентамицин 4 мг 1 раз в сутки в сочетании с пенициллином 24 млн/сутки внутривенно. Наиболее эффективным оказалось сочетание пенициллина и гентамицина, на фоне чего достаточно быстро восстановилось сознание и регрессировала неврологическая симптоматика. К 10.12.2019 г. температура тела стойко нормализовалась, санировался ликвор. Больная выписана на 50-й день пребывания в стационаре для дальнейшего восстановительного лечения в неврологическом отделении.

Заключение

Таким образом, нервная форма листериозной инфекции может наблюдаться у пациентов, не входящих в группу риска. Она характеризуется тяжелым течением, длительным периодом восстановления нарушенных функций. Несмотря на то, что это заболевание не входит в число распространенных инфекционных болезней, уровень летальности при нем абсолютно оправдывает состояние диагностической настороженности, в котором обязаны находиться врачи различных специальностей в целях обеспечения эффективной и своевременной помощи пациентам.

Дополнительная информация

Финансирование. Публикация подготовлена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

The participation of the authors. All authors made a significant contribution to the search and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silk BJ, Date KA, Jackson KA, et al. Invasive listeriosis in the Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2004–2009: further targeted prevention needed for higher-risk groups. *Clin. Infect Dis.* 2012;54(Suppl. 5):S396–404. doi: 10.1093/cid/cis268.
2. Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1073–82. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9.
3. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007;9(10):1236–43. doi: 10.1016/j.micinf.2007.05.011.
4. Wing EG, Gregory SH. *Listeria monocytogenes*: clinical and experimental update. *J. Inf. Dis.* 2002;185(Suppl. 1):18–24. doi: 10.1086/338465.
5. Erdem H, Inan A, Guven E, et al. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *Eur J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(9):1595–611. doi: 10.1007/s10096-017-2973-0.
6. Домашенко О.Н., Гридасов В.А. Неврологические поражения при листериозе. В кн.: *Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием*. — Москва; 2018: 65 с.
7. Khan S, Kumar A, Kale S, et al. Multiple cortical brain abscesses due to *Listeria monocytogenes* in an immunocompetent patient. *Trop Doct.* 2018;48(2):160–3. doi: 10.1177/0049475517728670.
8. Юшук Н. Д., Кареткина Г.Н., Деконенко Е. П., и др. Листериоз с поражением нервной системы. *Терапевтический архив.* 2007;79(11):57–9.
9. Thønnings S, Knudsen JD, Schønheyder HC, et al. Antibiotic treatment and morality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(8):725–30. doi: 10.1016/j.cmi.2016.06.006.

REFERENCES

1. Silk BJ, Date KA, Jackson KA, et al. Invasive listeriosis in the Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2004–2009: further targeted prevention needed for higher-risk groups. *Clin. Infect Dis.* 2012;54(Suppl. 5):S396–404. doi: 10.1093/cid/cis268.
2. Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1073–82. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9.
3. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007;9(10):1236–43. doi: 10.1016/j.micinf.2007.05.011.
4. Wing EG, Gregory SH. *Listeria monocytogenes*: clinical and experimental update. *J. Inf. Dis.* 2002;185(Suppl. 1):18–24. doi: 10.1086/338465.
5. Erdem H, Inan A, Guven E, et al. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *Eur J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(9):1595–611. doi: 10.1007/s10096-017-2973-0.
6. Domashenko ON, Gridasov VA. Neurological lesions in listeriosis. In: *Materials of the X Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with international participation [Materialy X Ezhegodnogo Vserossiyskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem]*. Moscow; 2018:65. (in Russian)
7. Khan S, Kumar A, Kale S, et al. Multiple cortical brain abscesses due to *Listeria monocytogenes* in an immunocompetent patient. *Trop Doct.* 2018;48(2):160–3. doi: 10.1177/0049475517728670.
8. Yushchuk ND, Karetkina GN, Dekonenko EP, et al. Listeriosis with affection of the nervous system. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2007;79(11):57–9. (in Russian)
9. Thønnings S, Knudsen JD, Schønheyder HC, et al. Antibiotic treatment and morality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(8):725–30. doi: 10.1016/j.cmi.2016.06.006.