

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.36-002-022.6-036.87-02:616.36-089.843]-085.281.8

Созаева Л.Г.¹, Тетова В.Б.¹, Кузнецов Р.Э.^{1,2}, Саморуков В.Ю.², Тумгоева Л.Б.¹, Масс Е.Е.³

ЛИСТЕРИОЗНЫЙ МЕНИНГИТ У ПАЦИЕНТКИ НА СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ 33–34 НЕДЕЛИ. МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЕ РЕШЕНИЕ

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, г. Москва, Россия, 1-й Боткинский проезд, д. 5;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*В связи с сохраняющейся распространённостью заболевания листериозом, полиморфизмом клинических проявлений, а также высокой летальностью, необходимо лучше понимать эту проблему. Листерия инфекция чаще поражает пациентов с ослабленным иммунитетом, пожилых людей, беременных женщин и новорождённых. В частности, у беременных женщин риск заражения листериозом в 18 раз выше по сравнению с общей популяцией населения. Такая особенность обусловлена клеточно-опосредованной иммунной супрессией у беременных женщин и плацентарным тропизмом возбудителя листериоза *L. monocytogenes*. Проблема листериоза во время беременности включает материнское, фетальное и неонатальное заболевание. Листерия у беременной женщины обычно характеризуется острым началом, быстрым развитием и высокой заболеваемостью, при этом чаще протекает не тяжело. Наряду с этим имеют место случаи бессимптомных, осложнённых и нетипичных вариантов заболевания, что требует высокой степени клинической осведомлённости различных специалистов и осуществления адекватного скрининга. Фетальный листериоз характеризуется высокой смертностью – до 25–35%, в зависимости от гестационного возраста в момент развития инфекции. Клинические проявления листериоза у новорождённых зависят от времени и пути инфицирования (антенатальное или интранатальное заражение). Неонатальный листериоз может проявляться в виде сепсиса или менингита с тяжёлыми последствиями и высокой летальностью (до 20%). Адекватное лечение материнского листериоза преследует цель профилактики заболевания плода, оно также имеет важное терапевтическое значение для новорождённых. Эмпирическое использование антибиотиков может оказаться неэффективным для листерий. Амоксициллин или ампициллин являются первой линией лечения у беременных, отдельно или в комбинации с гентамицином, за которой следует триметоприм/сульфаметоксазол. Целью работы является обобщение имеющихся знаний о проблеме листериоза, включая особенности течения заболевания во время беременности на примере клинического случая. В статье приведён клинический случай, демонстрирующий клиническую проблему листериозного менингита у беременной женщины 35 лет. Также представлены данные, демонстрирующие различные стратегии лечения.*

Ключевые слова: листериоз; беременность; менингит; новорождённые дети.

Для цитирования: Созаева Л.Г., Тетова В.Б., Кузнецов Р.Э., Саморуков В.Ю., Тумгоева Л.Б., Масс Е.Е. Листерия менингит у пациентки на сроке беременности 33–34 недели. Мультидисциплинарное решение. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018; 23(1): 30–39. DOI: 10.17816/EID42640.

Sozaeva L.G.¹, Tetova V.B.¹, Kuznetsov R.E.^{1,2}, Samorukov V.Y.², Tumgoeva L.B.¹, Mass E.E.³

THE PATIENT HAS LISTERIOSIS MENINGITIS AT 33-34 WEEKS OF PREGNANCY. THE MULTIDISCIPLINARY SOLUTION

¹FSBEI FPE Russian Medical Academy of Postgraduate Education Federation MOH Russia, Barrikadnaya Str., 2/1, bldg. 1, 125993 Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital named after S.P. Botkin MHD, 2nd Botkinsky Passage, bldg. 5, 125284 Moscow, Russia;

³FSAEIOFHE First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov MOH Russia, Moscow, 119991, Trubetskaya st, bldg. 8/2

*In connection both with the continuing prevalence of the listeriosis disease, and polymorphism of clinical manifestations, as well as the high lethality rate, it is necessary to better understand this problem. Listeriosis infection often affects patients with the weakened immunity, the elderly persons, pregnant women, and newborns. In particular, in pregnant women, the risk of infection with listeriosis is 18 times higher than in the general population. This feature is due to cell-mediated immune suppression in pregnant women and placental tropism of the causative agent of listeriosis *L. monocytogenes*. The problem of listeriosis during pregnancy includes the maternal, fetal and neonatal disease. Listeriosis in a pregnant woman is usually characterized by a sharp onset, rapid development, and a high incidence, and often it does not take much trouble. Along with this, there are cases of asymptomatic, complicated and atypical variants of the disease, which requires a high degree of clinical awareness of various specialists and the implementation of adequate screening. Fetal listeriosis is characterized by the high mortality rate amounting to up 25–35%, depending on the gestational age at the time of the onset of infection. Clinical*

Для корреспонденции: Созаева Лариса Габичовна, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, E-mail: sozaewa@mail.ru

manifestations of listeriosis in newborn infants depend on the time and pathway of infection (antenatal or intranatal infection). Neonatal listeriosis can manifest as sepsis or meningitis with severe consequences and high mortality rate (up to 20%). The appropriate treatment of maternal listeriosis is aimed at preventing the fetal disease, it also has important therapeutic value for newborn babies. The empirical use of antibiotics may appear to be ineffective for listeria. Amoxicillin or ampicillin are at the first line of the treatment in pregnant women, alone or in the combination with gentamycin, followed by trimethoprim / sulfamethoxazole. The aim of the work is to summarize the available knowledge about the problem of listeriosis, including the features of the course of the disease during pregnancy, with presenting the example of a clinical case. The article reports a clinical case demonstrating the clinical problem of listerogenic meningitis in a pregnant woman aged 35 years. Data showing different treatment strategies are also presented.

Key words: listeriosis; pregnancy; meningitis; newborn children.

For citation: Sozaeva L.G., Tetova V.B., Kuznetsov R.E., Samorukov V.Y., Tumgoeva L.B., Mass E.E. The patient has listeriosis meningitis at 33-34 weeks of pregnancy. The multidisciplinary solution. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2018; 23(1): 30-39. (In Russian). DOI: 10.17816/EID42640.

For correspondence: Larisa G Sozaeva, MD of the Department of Obstetrics and Gynecology FSBEI FPE Russian Medical Academy of Postgraduate Education Federation MOH Russia, 125993 Moscow. E-mail: sozaewa@mail.ru

Information about authors:

Sozaeva L.G., <https://orcid.org/0000-0002-1793-5684>

Tetova V.B., <https://orcid.org/0000-0002-4007-7622>

Kuznetsov R.E., <https://orcid.org/0000-0002-8465-2879>

Samorukov V.Y., [kovhttps://orcid.org/0000-0003-2861-789X](https://orcid.org/0000-0003-2861-789X)

Tumgoeva L.B., <https://orcid.org/0000-0002-6173-5954>

Mass E.E., <https://orcid.org/0000-0002-9069-0337>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 28.02.2018

Accepted 10.04.2018

Введение

Листерия является широко распространённым природно-очаговым инфекционным заболеванием людей и животных. Заболевание характеризуется разнообразием источников возбудителя инфекции, путей и факторов его передачи, а также вариативностью клинического течения и исходов. Данная инфекция встречается в странах с различными социально-экономическими и климатическими условиями. В настоящее время листериоз рассматривается как одна из важнейших пищевых инфекций. В 1998–2008 гг. вспышки пищевого листериоза выявлены в Финляндии (сливочное масло), США (мясные завтраки), Франции (мягкие сыры, готовые мясные продукты в вакуумной упаковке). Нередко заболевание протекало в тяжёлой форме, с высокой летальностью и было связано с употреблением продуктов животного (мягкие сыры, мясные полуфабрикаты, колбасные изделия в вакуумной упаковке, сосиски, сливочное масло и др.) или растительного (овощные салаты, капуста) происхождения, а также морепродуктов (моллюски, креветки). Наряду с этим в человеческой популяции частота бессимптомного носительства листерий составляет порядка 2–20%. В РФ официальная регистрация листериоза начата с 1992 г., с тех пор в стране ежегодно выявляется около 40–100 больных. Очевидно, эти цифры не отражают истинной заболеваемости и будут увеличиваться по мере знакомства врачей разных специальностей с вариантами клинических проявлений заболевания и при условии совершенствования

лабораторной диагностики. Происходящее в настоящее время и прогнозируемое в будущем повышение заболеваемости листериозом обусловлено несколькими причинами, а именно высокой адаптивной способностью листерий, их свойством размножаться в абиотической среде, в том числе в продуктах питания в процессе их производства и хранения, преобладанием пищевого пути заражения, а также увеличением в человеческой популяции доли лиц с различными иммунодефицитными состояниями, которые наиболее восприимчивы к этой инфекции.

Примерно одна треть всех зарегистрированных случаев листериоза развиваются во время беременности, как правило, во время III триместра. Инфекция, вызванная *L. monocytogenes*, у беременных женщин имеет ряд особенностей. Инфицирование в основном связано с приёмом контаминированной пищи, но имеют место сообщения о редких случаях развития листериоза после непосредственного контакта с заражёнными животными и в результате нозокомиальной трансмиссии. Наиболее распространённым клиническим проявлением у беременных с листериозом является бактериемия, часто бессимптомная; листериозная инфекция с поражением ЦНС встречается редко, в отличие от других популяций. Беременные пациентки с манифестной формой болезни часто имеют клиническую картину острого заболевания, протекающего подобно гриппу с лихорадкой, мышечными болями, а иногда и тошнотой или диареей во время бактериальной фазы заболева-

ния. Невзирая на лёгкое течение заболевания у беременной женщины, листериоз может привести к развитию амнионита, спонтанного септического аборта, преждевременным родам или даже мёртворождению. Инфекция плода может проявляться развитием септицемии, менингоэнцефалита или рассеянных гранулематозных поражений с микроабсцессами. Подтверждение диагноза листериоза требует культивирования с определением возбудителя в крови или ликворе. Серологические тесты не являются надёжными для диагностики, а исследование культуры стула недостаточно чувствительно и специфично. Лечение проводится с использованием внутривенного введения ампициллина или пенициллина; пациенты с бета-лактамной аллергией должны быть десенсибилизированы. Обычной альтернативой для пациенток, страдающих аллергией на пенициллин, служит триметопримсульфаметаксозол, но его использование может быть проблематичным во время I или III триместра. Профилактика по-прежнему является наилучшим способом борьбы с листериозом, и основные её стратегии должны быть ориентированы на пациентов, специалистов здравоохранения и регулирующие органы.

Основные клинические аспекты листериоза

Этиология. Напряжённость эпидемической ситуации во всём мире поддерживается в том числе и некоторыми биологическими особенностями листерий. Возбудитель листериоза человека *Listeria monocytogenes*, грамположительная неспорообразующая палочка – факультативный анаэроб (рис. 1), может превращаться в L-формы и паразитировать внутриклеточно, что обуславливает в ряде случаев недостаточную эффективность антибактериальной терапии, а также объясняет склонность листериоза к затяжному течению, возможность существования латентной формы и бактерионосительства. В различных пищевых продуктах (молоко, масло, сыр, мясо и др.) возбудители размножаются при температуре бытового холодильника («микроб холодильника»). Листерии чувствительны к пенициллинам, тетрациклинам, аминогликозидам, гликопептидам, фторхинолонам нового поколения; чаще устойчивы к цефалоспорином.

Эпидемиология. Основным источником и резервуаром возбудителя признаны объекты внешней среды, природные субстраты, прежде всего почва. Кроме основного пищевого пути заражения человека листериозом, возможен также контактный путь заражения (от инфицированных животных и грызунов), аэрогенный (в помещениях при обработке шкур, шерсти, а также в больницах), трансмиссивный (при укусах насекомыми, в частности клещами). Нет данных о возможности заражения от человека, больного листериозом или бактерио-

носителя. Исключение составляют беременные женщины, которые могут передать инфекцию плоду. Особое значение имеет возможность передачи листерий от беременной женщины плоду либо во время беременности (трансплацентарно), либо при контакте новорождённого с родовыми путями родильницы (интранатально). Листерии могут быть причиной внутрибольничной инфекции, в частности в роддомах, возникающие при этом вспышки заболевания описаны как в отечественной, так и в зарубежной литературе.

Патогенез. Листериоз принято относить к оппортунистическим инфекциям. Наибольшему риску развития манифестного заболевания подвергаются лица с различными вариантами иммунной супрессии (беременные женщины, новорождённые, люди пожилого и старческого возраста, ВИЧ-инфицированные, онкологические больные, пациенты с сахарным диабетом, почечной или сердечной недостаточностью, хронической алкогольной интоксикацией, наркотической зависимостью и т. д.). Поскольку иммунные реакции при этой инфекции осуществляются с помощью клеточных механизмов, любое врождённое или приобретённое нарушение функции Т-лимфоцитов создаёт предпосылки для развития болезни. Листерии проникают в организм человека через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, глаз, повреждённую кожу, а также способны передаваться плоду через плаценту беременной женщины. В случае неадекватных Т-клеточных иммунных реакций организма, сниженной активности макрофагов может происходить дальнейшее распространение листерий гематогенным и лимфогенным путём. В этих условиях возбудители проникают в органы ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезёнку, лимфатические узлы), в центральную нервную систему, почки и др., где

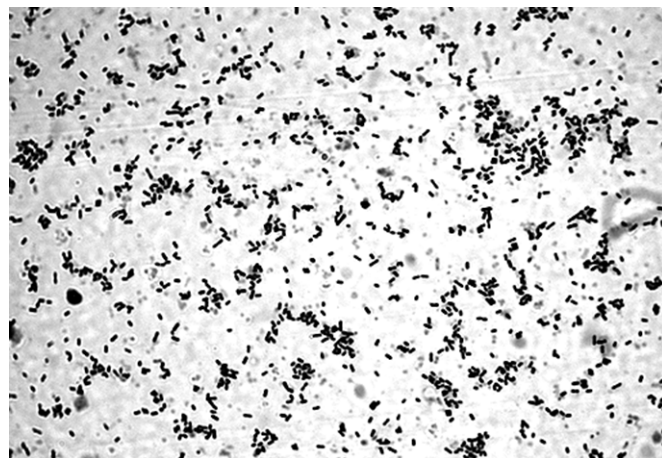


Рис. 1. *Listeria monocytogenes*.

происходит дальнейшее размножение листерий с образованием листериом-гранулём, состоящих из ретикулярных, моноцитарных клеток, клеточного детрита, изменённых полиморфноядерных лейкоцитов. Листерии способны преодолевать гемато-энцефалический барьер, поражать как оболочки, так и вещество головного мозга, где развивается воспалительная реакция и нередко формируются субкортикальные абсцессы. Гранулёматозный процесс при врождённом листериозе носит генерализованный характер и трактуется как гранулёматозный сепсис.

Клинические особенности. Продолжительность инкубационного периода составляет от 1–2 дней до 2–4 недель (редко до 2 месяцев). Клинические проявления листериоза ассоциированы с путями передачи, реактивностью иммунной системы и другими факторами (возраст, сопутствующие заболевания и пр.). Основными формами листериоза являются железистая, гастроэнтеритическая, нервная, септическая, бактерионосительство. Отдельно выделяют листериоз беременных и новорождённых. Железистая форма протекает в двух вариантах: ангинозно-железистом и глазожелезистом. Первый из них характеризуется повышением температуры тела, интоксикацией, ангиной, лимфоаденопатией (увеличены поднижнечелюстные, реже шейные и подмышечные лимфатические узлы). Возможен гепатолиенальный синдром. Лихорадочный период составляет 5–7 дней. В гемограмме обнаруживают моноцитоз («моноцитарная ангина»). Заболевание напоминает инфекционный мононуклеоз. Для глазожелезистого варианта типичен односторонний гнойный конъюнктивит, выраженный отёк век, снижение остроты зрения, лимфоаденопатия (околоушные и поднижнечелюстные лимфатические узлы) с соответствующей стороны. Гастроэнтеритическая форма характеризуется острым началом, выраженным лихорадочным синдромом (5–7 и более дней) и интоксикацией (озноб, головная боль, артралгия и миалгия). Через несколько часов присоединяются гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, схваткообразные боли в животе, учащённый жидкий стул, иногда с примесью слизи). Характерны также вздутие живота, болезненность при его пальпации, преимущественно в правой подвздошной области. Эта форма листериоза клинически сходна со многими острыми кишечными инфекциями и не может быть идентифицирована без лабораторного подтверждения. Свойственная этой форме высокая летальность (20% и выше) обусловлена либо развитием инфекционно-токсического шока (ИТШ), либо переходом в более тяжёлые формы, такие как нервная и септическая.

Нервная форма является одной из наиболее распространённых и встречается чаще всего у

детей младшей возрастной группы (до 3 лет) и у взрослых старше 45–50 лет, проявляется обычно в виде менингита или менингоэнцефалита. Частота листериозного менингита составляет около 1–5% от числа всех бактериальных менингитов, но среди некоторых категорий пациентов, в частности у больных с онкологическими заболеваниями, это наиболее частая форма менингита. По клиническим проявлениям листериозный менингит не отличается от бактериальных менингитов другой этиологии. Самыми частыми симптомами являются высокая температура тела, нарушение сознания и нарастающая по интенсивности головная боль, возможны также нарушения координации двигательной функции, тремор, судороги. Следует отметить, что в части случаев температура бывает субфебрильной или нормальной. По сравнению с другими бактериальными менингитами при листериозном менингите реже отмечаются менингеальные знаки (в том числе ригидность затылочных мышц), цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) реже имеет нейтрофильный состав и значительное повышение содержания белка. Кроме того, возможно наличие лимфоцитарного плеоцитоза, что обычно приводит к ложной диагностике менингита вирусной этиологии и неадекватной терапии. Тяжёлые осложнения листериозного менингита включают гидроцефалию, деменцию и др. Кроме головного, возможно поражение спинного мозга в виде интрамедуллярных абсцессов, кист, арахноидита, миелита и пр. Течение нервной формы обычно тяжёлое, летальность достигает 30% и более. Листериозный менингит (менингоэнцефалит), ангина, конъюнктивит могут быть как самостоятельными формами листериоза, так и одними из проявлений септической формы (или предшествовать ей).

Септическая форма характеризуется повторяющимися ознобами, выраженным интоксикационным синдромом с резкими колебаниями температуры тела, гепатоспленомегалией. Возможно развитие экзантемы (крупнопятнистая сыпь), гепатита, пневмонии, полисерозита. Крайне редко именно гепатит с выраженной гиперферментемией, признаками печёночно-клеточной недостаточности и симптомами острой печёночной энцефалопатии преобладает в клинике листериоза. Тяжёлая септическая форма листериоза чаще встречается у новорождённых, лиц с выраженными иммунодефицитами, у пациентов с циррозом печени, хроническим алкоголизмом; при этом летальность может достигать 60%. Причиной смерти может быть ИТШ, массивное кровотечение вследствие развития диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдрома), острая дыхательная и острая почечная недостаточность. Кроме перечисленных, описаны такие редкие формы листериоза, как эндокардит, дерматит, артрит,

остеомиелит, абсцессы разных органов, паротит, уретрит, простатит и др.

При всех вышеописанных формах листериоза в крови отмечается лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, иногда моноцитоз. Впрочем, вопреки названию микроба, выраженный моноцитоз в гемограмме регистрируется не часто.

Листериоз беременных. Наличие у беременных женщин иммунной супрессии, обусловленной преимущественно снижением уровня клеточного иммунитета, обуславливает повышенную восприимчивость к листериозной инфекции. В США листериоз беременных составляет более четверти от общего числа заболеваний этой инфекцией. Листериоз может развиваться на любом сроке беременности, хотя большая часть случаев приходится на её вторую половину. Острый листериоз у беременных протекает либо бессимптомно, либо нетяжело, со стёртой полиморфной симптоматикой, поэтому правильный диагноз устанавливается нередко ретроспективно после гибели плода или новорождённого. Наряду с этим у беременной женщины возможны лихорадка, миалгии, катаральные явления, конъюнктивит; в этих случаях часто предполагают грипп или ОРВИ. У части больных выявляют симптомы гастроэнтерита, у других воспаления мочевыводящих путей. Поражение нервной системы – наиболее распространённая клиническая форма листериоза – у беременных, как ни странно, встречается редко.

Листериоз у матери может приводить к трансплацентарному заражению плода, причём развитие внутриутробной инфекции бывает достаточно выраженным. В таких условиях заболевшие мать и плод могут обмениваться инфекцией: сначала мать инфицирует свой плод, затем плод вторично заражает мать, вызывая у неё вторичную волну заболевания в виде лихорадки неясной этиологии. В связи с этой особенностью листериоз иногда называют «пинг-понговой» инфекцией. Характерной клинической особенностью листериоза беременных является критическое снижение температуры тела после прерывания беременности. Листериозная инфекция может достаточно долго сохраняться в организме женщины, в частности в почках, и способна активизироваться во время беременности на фоне снижающегося иммунитета. Отмечено, что у всех женщин, заболевших листериозом, имелся «богатый» акушерско-гинекологический анамнез: эрозия шейки матки, аднексит, пиелонефрит, искусственные и самопроизвольные аборт и пр.

Листериоз новорождённых. В отличие от беременных, у которых листериоз протекает обычно доброкачественно, и даже без лечения возможно клиническое выздоровление, у новорождённых листериоз является тяжёлым генерализованным

заболеванием с высокой летальностью (более 20%), протекающим по септическому варианту. Доля листериоза среди причин перинатальной смертности составляет около 25%. Сроки возникновения и клинические проявления листериоза у новорождённых зависят от времени и пути инфицирования (антенатальное или интранатальное, трансплацентарное или аспирационное заражение). В случае трансплацентарного заражения плода ребёнок с врождённым листериозом рождается обычно недоношенным со сниженной массой тела. Через несколько часов, иногда через 1–2 дня, возможно резкое ухудшение его состояния, повышение температуры тела, экзантема (папулёзная, иногда геморрагическая), одышка, цианоз, судороги и в большинстве случаев летальный исход, причиной которого могут быть пневмония, гнойный плеврит, гепатит, менингоэнцефалит, внутриутробный сепсис.

При интранатальном заражении ребёнка клинические признаки листериоза в форме сепсиса могут развиваться после 7-го дня жизни. Аспирация плодом инфицированной амниотической жидкости может привести к тяжёлому поражению лёгких; летальность при этом может достигать 50%. У части новорождённых листериоз развивается через 10–12 дней после рождения и в этих случаях протекает обычно в виде менингита с летальностью до 25%. Эта форма наиболее характерна для внутрибольничных вспышек листериоза в родильных домах.

Стратегия диагностики и лечения

Диагностика. Специфическая лабораторная диагностика имеет первостепенное значение. Предварительное заключение может быть дано на основании результатов *бактериоскопического* исследования окрашенных по Граму мазков осадка ЦСЖ и амниотической жидкости. Окончательное установление диагноза возможно только с помощью *бактериологического* метода и/или полимеразной цепной реакции (ПЦР). Листерии могут быть выделены у больных из различных клинических образцов: крови, ликвора, мазков с миндалин, пунктатов лимфатических узлов, мазков из влагалища и цервикального канала, фекалий, гнойного отделяемого из глаз и т. д. При подозрении на листериозный сепсис производят посев крови, при менингите и менингоэнцефалите – ликвора, при заболевании новорождённых – мекония. У женщины, родившей мёртвого или с признаками листериоза ребёнка, исследуют околоплодную жидкость, плаценту, отделяемое родовых путей. Кроме того, возможно выделение листерий в мазках из ротоглотки и из фекалий здоровых людей, что расценивается как бессимптомное носительство. Методы *серо-диагностики* листериоза детально

не разработаны. При определении специфических антител доступными в настоящее время методами имеют место как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты исследований.

Лечение. Необходимо как можно более раннее назначение антибактериальной терапии. При локализованной (железистой, гастроэнтеритической) форме используется один из следующих препаратов: ампициллин, амоксициллин, ко-тримоксазол, эритромицин, тетрациклин, доксициклин, хлорамфеникол (внутрь, в средних терапевтических дозах).

При генерализации инфекции (нервная, септическая формы), листериозе новорождённых рекомендуется сочетание ампициллина или амоксициллина с гентамицином или амикацином в течение всего лихорадочного периода и ещё 3–5 дней, а в тяжёлых случаях до 2–3 недель с момента нормализации температуры. В случае неэффективности такой терапии необходимо произвести смену антибиотика с учётом чувствительности штамма листерий, выделенного от больного. В последние годы появились сообщения об эффективности ванкомицина и меропенема. При необходимости проводится инфузионная дезинтоксикационная, а также десенсибилизирующая и симптоматическая терапия, лечение сопутствующих заболеваний. Для лечения беременных женщин используется ампициллин. Женщине, родившей больного листериозом ребёнка, проводится курс антибактериальной терапии ампициллином или доксициклином двумя циклами по 7–10 дней с интервалом в 1,5 мес.

Профилактика листериоза у беременных включает контроль за продуктами питания, предусмотренный соответствующими нормативными документами; санитарно-просветительную работу среди населения, особенно в группах риска. Следует исключить из рациона беременных женщин продукты пищевой индустрии для быстрого питания, не прошедшие длительной термообработки (например, гамбургеры), а также брынзу, мягкие сыры и сырое молоко.

Профилактика листериоза у новорождённых. Необходимо обследовать женщин с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом, а также имеющих постоянный контакт с почвой и/или животными. Женщинам с выявленным листериозом, клинически манифестным или бессимптомным, проводят специфическую терапию.

Основные клинические аспекты:

Листериоз как оппортунистическая инфекция чаще встречается в популяции лиц со сниженной иммунной реактивностью, включая беременных женщин.

Листериоз отличается вариабельностью клинических проявлений, течения и исходов болезни.

У беременных женщин листериоз обычно протекает доброкачественно.

Беременные женщины могут передать инфекцию плоду трансплацентарно либо интранатально.

Клинические проявления листериоза у новорождённых зависят от времени и пути инфицирования (антенатальное или интранатальное).

Диагностика листериоза на основании клинико-эпидемиологических данных крайне затруднительна из-за полиморфизма клинических проявлений и невозможности выявления в ряде случаев источника инфекции.

В спорадических случаях диагностика листериоза невозможна без бактериологического подтверждения или детекции ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Листериоз у беременной женщины может быть причиной тяжёлой акушерской патологии: досрочного прерывания беременности на разных сроках, привычного невынашивания беременности, пороков развития плода, его внутриутробной гибели и др.

Ниже приводим случай, демонстрирующий клиническую проблему листериозного менингита у беременной женщины.

Клинический случай. Пациентка К., 35 лет, доставлена в филиал № 2 ГKB им. С.П. Боткина «Родильный дом с женскими консультациями» бригадой скорой медицинской помощи 09.10.2017 г. При поступлении беременная женщина предъявляла жалобы на головную боль, боли в области шеи и в поясничной области с иррадиацией в бедро, однократную рвоту, эпизод повышения артериального давления (АД). Пациентка госпитализирована в роддом с диагнозом: беременность 32–33 недели, преэклампсия. В связи с нарастанием вышеуказанных жалоб больная с подозрением на субарахноидальное кровоотечение 11.10.2017 г. переведена в реанимационное отделение ГKB им. С.П. Боткина.

Акушерско-гинекологический анамнез: менархе в 13 лет, менструации установились сразу, длительностью 5 сут, регулярные, обильные, безболезненные; менструальный цикл 28 сут. Последняя нормальная менструация 26.02.2016 г. Хронических заболеваний генитальной сферы нет. Два медицинских аборта (2 самопроизвольных выкидыша в 2012 г.) без осложнений. Настоящая беременность третья, предстоящие роды первые. На диспансерном учёте по поводу настоящей беременности состояла с 8-й недели.

Эпидемиологический анамнез и анамнез заболевания: пациентка не отрицает употребления в пищу салатов из свежих овощей, а также продуктов быстрого приготовления («фастфуд») в течение последних 3 мес. Другие эпидемиологические предпосылки отрицает.



Рис. 2. Ультразвуковое исследование (фетометрия плода).

Данные физикального осмотра при поступлении: общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. АД – 120/70 мм рт. ст. Пульс (PS) – 70 уд/мин, ритмичный. Аускультативно: билатерально дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Язык чистый, влажный. Живот обычной формы, мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Мочеиспускание свободное. Периферических отеков нет. Стул в норме.

Неврологический статус: уровень бодрствования, ясное сознание. Шкала Глазго (ШКГ): 15 баллов. Контактна, адекватна, ориентирована во времени, месте и собственной личности. Зрачки S = D, обычного размера. Фотореакция и корнеальный рефлекс сохранены, симметричны. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицо симметричное. Девиации языка нет. Менингеальный синдром в виде ригидности мышц затылка и симптома Кернига. Парезов, параличей в конечностях нет. Чувствительных нарушений нет. Сухожильные рефлексы с рук и ног D = S, сохранены. Патологических стопных рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Функции тазовых органов контролирует.

Данные клинико-лабораторного обследования при поступлении. Клинический анализ крови: лейкоцитоз $14,7 \times 10^9/\mu\text{л}$ (без сдвига ядра нейтрофилов), гемоглобин 101 г/л, эритроциты $3,14 \times 10^{12}/\mu\text{л}$, тромбоциты $184 \times 10^3/\mu\text{л}$. Показатели коагулограммы в границах нормы. Прокальцитонин < 0,5 мкг/л. Биохимический анализ крови, общий анализ мочи в пределах физиологической нормы. Мазок на флору и цитологию без патологии.

На ЭКГ: синусовая тахикардия, нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей, брахиоцефальных сосудов (БЦС): проходимость поверхностных и глубоких вен нижних конечностей с обеих сторон не нарушена. Данных за гемодинамически значимые нарушения кровотока в экстракраниальных отделах брахиоцефальных артерий (БЦА) не получено.

УЗИ матки и плода в III триместре: матка в срединном положении, отклонена кпереди. Структура матки однородная. Тонус матки незначительный по задней стенке. В полости визуализируется один живой плод. Данные фетометрии: бипариетальный размер (БПР) 80 мм, 33 недели. Средний диаметр живота 87 мм, 32–33 недели. Длина бедренной кости 63 мм, 33 недели. Сердцебиение плода определяется. Сердечная активность плода 144 уд/мин. Двигательная активность плода удовлетворительная. Локализация плаценты по задней стенке. Нижний край плаценты на 52 мм выше внутреннего зева. Толщина плаценты 37 мм. Степень зрелости плаценты 0. Количество околоплодных вод нормальное. Воды с мелкодисперсной взвесью. Шейка матки длиной 29 мм, цервикальный канал сомкнут. Яичники без особенностей. Заключение: прогрессирующая маточная беременность одним плодом. Размеры плода соответствуют 33 неделям беременности. Видимых пороков развития плода не выявлено (рис. 2).

При компьютерной томографии (КТ) головного мозга с контрастным усилением данных за субарахноидальное кровоизлияние и внутричерепную гематому не получено. Гиподенсивный участок малых размеров в перивентрикулярных отделах левой лобной доли в большей степени соответствует цитотоксическому отеку. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: МР-признаки острого инфаркта головного мозга в бассейне терминальных ветвей левой передней мозговой артерии (ПМА). КТ органов грудной клетки: очаговых изменений в легких и средостении не обнаружено.

На основании описанной выше совокупности данных установлен диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне терминальных ветвей левой ПМА. Гнойный менингит неясной этиологии. Прогрессирующая маточная

Таблица 1

Показатели исследования спинномозговой пункции

Показатели	Значение	Ед. измерения	Норма
Количество	5,0	мл	
Цвет до центрифугирования	Бесцветная		Бесцветная
Цвет после центрифугирования	Бесцветная		Бесцветная
Прозрачность до центрифугирования	Прозрачная		Прозрачная
Прозрачность после центрифугирования	Прозрачная		Прозрачная
Белок	1,0	г/л	0,22–0,33
Глюкоза	2,9	ммоль/л	2,8–3,9
Калий	2,4	ммоль/л	2,6–2,9
Натрий	133	ммоль/л	139,9–156,1
Хлор	113	ммоль/л	120–130
Лактат	3,3	ммоль/л	
mOsm.c	268	ммоль/кг	
Цитоз	1432/3		
Нейтрофильные гранулоциты	72		
Лимфоциты	27		
Моноциты	1		

беременность 32–33 недели. Анемия беременных лёгкой степени тяжести.

Больной назначена комплексная интенсивная терапия: инфузионная (кристаллоидные растворы), антикоагулянтная (клексан 0,4 × 1 раз/сут), антиагрегантная (аскардол 100 мг/1 раз/сут), антианемическая (Сорбифер Дурулес 100 мг × 2 раза/день *per os*), антибактериальная (цефотаксим 6 г/сут внутривенно), профилактика стресс-повреждений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (омепразол 40 мг/сут).

По решению мультидисциплинарного консилиума для исключения нейроинфекции показано проведение люмбальной пункции, результаты исследования отражены в табл. 1. В последующем выполнены микробиологическое исследование и ПЦР-диагностика образца ликвора (табл. 2, 3).

Таблица 2

Показатели ПЦР-исследования ликвора

Показатель	Значение	Наименование
Вирус Эпштейна–Барр	Не обнаружено	ПЦР
Цитомегаловирус	Не обнаружено	ПЦР
Candida albicans	Не обнаружено	ПЦР
ДНК МВТС*	Не обнаружено	ПЦР
Вирус простого герпеса ½	Не обнаружено	ПЦР

Примечание. * – ДНК микобактерий туберкулёзного комплекса.

Таблица 3

Показатели микробиологического исследования (посев ликвора)

Параметр	Микроорганизм 1
Микроорганизм	<i>Listeria monocytogenes</i>
Оксациллин	R
Цефотаксим	R
Цефокситин	R
Ципрофлоксацин	R
Клиндамицин	R
Фузидовая кислота	R
Моксифлоксацин	R

Примечание. * – ДНК микобактерий туберкулёзного комплекса.

Изменение стратегии ведения пациентки

После получения результатов микробиологического исследования ликвора принято решение о смене препаратов антибактериальной терапии: меропенем 6 г/сут, линезолид 1200 мг/сут.

Показатели общего анализа крови и микробиологического исследования ликвора в динамике отражены в табл. 4 и 5.

УЗИ матки и плода в III триместре. В полости матки визуализируется один живой плод в головном предлежании. Данные фетометрии: БПР – 83 мм (33 нед); лобно-затылочный размер (ЛЗР) – 106 мм. Средний диаметр живота 87 мм (32–33 нед). Длина бедренной кости 64 мм (33 нед). Сердцебиение плода определяется. Сердечная активность плода – ЧСС 128 уд/мин. Двигательная активность плода удовлетворительная. Анатомия плода: боковые желудочки мозга не расширены, большая цистерна не расширена, 4-камерный срез сердца без особенностей, свободной жидкости в перикарде нет, лёгкие без особенностей, в плевральных полостях свободной жидкости не выявлено, желудок нормальных размеров, содержимое гипохогенное, печень нормальных размеров, в пределах нормы, средней эхогенности, свободной жидкости в поддиафрагмальном пространстве нет, кишечник без патологии, свободной жидкости в брюшной полости нет, почки без особенностей, мочевого пузыря визуализируется, умеренно наполнен, анэхогенное содержимое. Предполагаемый вес плода 1800 г. Плацента и околоплодные воды: локализация плаценты по задней стенке. Нижний край плаценты на 52 мм выше внутреннего зева. Толщина плаценты 29 мм. Структура нормальная. Степень зрелости плаценты 1. Количество околоплодных вод умеренно меньше нормы, анэхогенные, амниотическая взвесь не визуализируется – индекс амниотической жидкости (ИАЖ) 7 см. Пуповина имеет 3 сосуда, без особенностей. Шейка матки: измерение невозможно при трансабдоминальном исследовании, мочевого

Таблица 4

Показатели общего анализа крови в динамике

Дата	Эритроциты, 10 ⁶ /мкл	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	Лейкоциты, 10 ⁶ /мкл	Тромбоциты, 10 ³ /мкл
13.10.2017 г.	3,2	101	30,4	14,2	197
15.10.2017 г.	2,7	90	26,0	6,7	196
18.10.2017 г.	2,7	88	26,6	6,3	274

Таблица 5

Показатели микробиологического исследования ликвора (от 17.10.2017 г.)

Показатели	Значение	Единица измерения	Норма
Цвет до центрифугирования	Бесцветная		Бесцветная
Прозрачность до центрифугирования	Прозрачная		Прозрачная
Белок	0,90	г/л	0,22–0,33
Глюкоза	2,5	ммоль/л	2,8–3,9
Цитоз	217 в 1 мкл		
Нейтрофильные гранулоциты	1	%	
Лимфоциты	97	%	
Моноциты	2	%	
Эритроциты	Единичные		

пузырь не наполнен. Допплерометрия: артерия пуповины – s/d 2,37; RI 0,58, правая маточная артерия – s/d 2,58, RI 0,62, левая – s/d 2,42, RI 0,61. Заключение: беременность 32–33 нед. Головное предлежание. Умеренное маловодие. Нарушения маточно-плацентарного кровотока 1А степени. Данных за хориоамнионит нет.

Учитывая стабилизацию состояния, отсутствие нарушений витальных функций, интоксикационного синдрома, регресс лабораторных проявлений синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), дальнейшее пребывание больной в реанимационном отделении нецелесообразно. По решению консилиума, пациентка была переведена в филиал № 2 ГКБ им. С.П.

Боткина «Родильный дом с женскими консультациями» с диагнозом «листериозный менингит; острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне терминальных ветвей левой ПМА по ишемическому типу. Беременность 32–33 нед. Анемия беременных легкой степени» и рекомендациями: терапия антибактериальная (меронем 1 г × 4 раза/день), антикоагулянтная (клексан 0,4 × 1 раз/сут), антиагрегантная (аспекардол 100 мг 1 раз/сут), антианемическая (Сорбифер Дурулес 100 мг × 2 раза/день *per os*), профилактика стресс-повреждений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (омепразол 40 мг/сут).

В отделении патологии беременных больной проводилось динамическое наблюдение и антибактериальная терапия. В интересах плода (по кардиотокограмме – рис. 3 и УЗИ установлена фетоплацентарная недостаточность, маловодие с нарастанием) на сроке 36 нед решено произвести плановое родоразрешение путем кесарева сечения. 07.11.2016 г. в 14:30 родилась девочка массой 2300 г и ростом 45 см; оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Диагноз: внутриутробная инфекция без очага. Первичные ателектазы лёгких. Внутриутробная гипоксия. Анемия недоношенных; недоношенность 36 недель.

Сразу после рождения у ребёнка взяты мазки на флору с кожи, слизистых, пуповины, взята кровь на посев – рост флоры отсутствует. При исследовании молока матери роста патогенной флоры не получено. Результат анализа крови матери на ДНК листерий отрицательный (от 06.11.17 г.). На 3-и сутки пациентка переведена в инфекционное от-

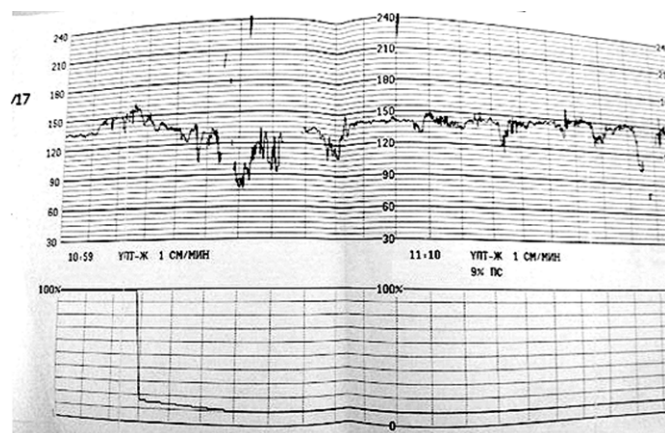


Рис. 3. Кардиотокограмма плода: признаки внутриутробной гипоксии плода (ЧСС 120–150 уд/мин, монотонный ритм с ранними и поздними децелерациями).

деление ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Г. Сперанского.

Заключение

Приведённый клинический случай указывает на своевременное выявление у пациентки листериозного менингита в сочетании с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу, беременностью 32–33 нед, анемией беременных лёгкой степени, невзирая на редкое развитие подобного клинического варианта листериоза (с поражением нервной системы) у беременных женщин. Диагностика листериоза в данном случае основывалась на совокупных клинико-анамнестических данных с бактериологическим и молекулярно-биологическим (ПЦР) подтверждением. Своевременная и адекватная антибактериальная терапия позволила купировать заболевание у наблюдаемой пациентки, а также предотвратить развитие осложнений и трансмиссию инфекционного агента плоду.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Деконенко Е.П., Куприянова Л.В., Головатенко-Абрамов К.В. и др. Листериозный менингит и его осложнения. *Неврологический журнал*. 2001; 2: 23–6.
2. Покровский В.И., Годованный Б.А. Листериоз В кн.: Покровский В.И. (ред.) *Инфекционные болезни*. М.; Медицина; 1996, 291–6.
3. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск, МАКМАХ, 2007.
4. Родина Л.В., Маненкова Г.М., Тимошков В.В. Факторы и пути заражения листериозом населения Москвы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002; 4: 48–50.
5. Середа А.Д., Котляров В.М., Воробьев А.А., Бакулов И.А. Иммуитет при листериозе. *Журнал микробиологии*. 2000; 5: 98–102.
6. Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. *Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика*. М.; Медицина для всех; 2002.

7. Честнова Т.В. Диагностика листериоза у новорожденных. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2001; 3: 45–47.
8. *Эпидемиология и профилактика листериоза. Методические указания*. М.; Федеральный ЦГСЭН МЗ России, 2002.
9. Ющук Н.Д., Кареткина Г.Н., Климова Е.А. и др. Листериоз: варианты клинического течения. *Терапевтический архив*. 2001; 11: 48–51.
10. Ющук Н. Д., Кареткина Г. Н., Деконенко Е. П. и др. Листериоз с поражением нервной системы. *Терапевтический архив*. 2007; 11: 57–60.
11. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. *Акушерство. Национальное руководство*. 2015.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 № 572н. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
13. Doganay M. Listeriosis: clinical presentation. *Immunol. Med. Microbiol.* 2003; 31 (3): 173–5.
14. Girmenia C., Iori A. P., Bernasconi S., Testy A. M. et al. Listeriosis in recipient of allogeneic bone marrow transplants from unrelated donors. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 19 (9): 711–4.
15. Temple M.E., Nahata M.C. Treatment of listeriosis. *Ann. Pharmacoter.* 2000; 34 (5): 656–61.
16. Madjankov M; Chaudhry S; Ito S. Listeriosis during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296(2): 143–52.
17. Larrain de la C D, Abarzúa C F, Jourdan H Fd, Merino O P, Belmar J C, García C P. Listeria monocytogenes infection in pregnancy: experience of Pontificia Universidad Católica de Chile University Hospital. *Rev Chilena Infectol.* 2008 Oct; 25(5): 336–41. Epub 2008 Oct 1.

Поступила 28.02.2018
Принята в печать 10.04.2018

Сведения об авторах:

Тетова Вера Борисовна, доцент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, канд. мед. наук, доцент; **Кузнецов Роман Эдуардович**, зав. отд.-нием 23 гинекологии ГКБ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москвы, доктор мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; **Саморуков Владислав Юрьевич**, зав. отд.-нием 35 отделением анестезиологии и реанимации ГКБ им.С.П.Боткина ДЗ г. Москвы, канд. мед. наук; **Тумгоева Луиза Багаутдиновна**, клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; **Маас Елизавета Евгеньевна**, студентка 6 курса ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Информация

Редколлегией Журнала «Эпидемиология и инфекционные болезни» рассмотрена претензия Воловой Л.Ю. о нарушении авторских прав при публикации статьи «Факторы риска ВИЧ-инфекции коренных малочисленных народов и мигрантов Крайнего Севера» в 3 номере журнала, том 22, 2017 г., стр. 128–133 и включении Воловой Л.Ю. в авторский состав без её согласия, а также использовании материалов интеллектуальной деятельности Воловой Л.Ю. без её согласия. Редколлегией журнала принято решение инициировать изъятие опубликованной статьи из информационно-коммуникационной сети интернет.