

Листерияоз центральной нервной системы

М.В. Нагибина¹, Ю.Я. Венгеров¹, О.А. Тишкевич², Т.Ю. Смирнова², Л.Б. Байкова², Т.С. Свистунова², Г.Э. Рыжов¹, С.В. Матосова³, Н.А. Цветкова², В.Д. Садыкова²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

С целью анализа причин тяжелого течения и высокой летальности нервной формы листериоза проанализированы особенности течения болезни у 36 больных листериозным менингоэнцефалитом (ЛМ) в возрасте от 9 до 85 лет, из них 12 (33%) умерли. Наряду со стандартными методами обследования проводилось исследование крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) полимеразной цепной реакцией для выявления *Listeria monocytogenes*, определялась чувствительность листерий к антибиотикам методом серийных разведений на приборе WalkAway 96 Plus фирмы Siemens, США. Установлено, что листериоз развивался у больных на фоне нарушений в иммунной системе, в частности при инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Клиническая картина болезни, изменения в СМЖ были малохарактерны для бактериальных гнойных менингитов (БГМ) другой этиологии. Для ЛМ характерно раннее вовлечение в процесс вещества и желудочков мозга. Тяжелое течение и высокая летальность обусловлены атипичной картиной болезни, поздней диагностикой, низкой биодоступностью возбудителя для антибиотиков (внутриклеточное персистирование возбудителя) и частой резистентностью к ним. Показана целесообразность обследования на листериоз при нетипичном течении БГМ, нехарактерными изменениями в СМЖ и больных ВИЧ-инфекцией с поражением центральной нервной системы.

Ключевые слова: листериоз, менингоэнцефалит, иммунодефицит, диагностика, спинномозговая жидкость, антибиотико-резистентность.

Для цитирования: Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я., Тишкевич О.А. и др. Листерияоз центральной нервной системы. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (11): 43–49. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000360

Listeriosis of the Central nervous system

M.V. Nagibina¹, Yu.Ya. Vengerov¹, O.A. Tishkevich², T.Yu. Smirnova², L.B. Baikova², T.S. Svistunova², G.E. Ryzhov¹, S.V. Matrosova³, N.A. Tsvetkova², V.D. Sadykova²

¹Evdokimov State Medical Stomatological University, department of infectious diseases and epidemiology, Moscow, Russia;

²Infectious clinical hospital №2, Moscow, Russia;

³Central Research Institute of epidemiology, Moscow, Russia

In order to analyze the causes of severe course and high lethality of the nervous form of listeriosis, the features of the course of the disease in 36 patients with listeriotic meningoencephalitis (LM) aged 9 to 85 years were analyzed, 12 (33%) of them died. Along with standard methods of examination, PCR of blood and cerebrospinal fluid (CSF) was carried out for the detection of *Listeria monocytogenes*, the sensitivity of *Listeria* to antibiotics was determined by the method of serial dilutions on the WalkAway 96 Plus device of Siemens, USA. It was found that listeriosis developed against the background of disorders in the immune system, in particular in patients with HIV infection. The clinical picture of the disease, changes in CSF were little characteristic of bacterial purulent meningitis of other etiology (BGM). LM is characterized by early involvement of the substance and ventricles of the brain in the process. The severe course and high lethality are due to the atypical picture of the disease, late diagnosis, low bioavailability of the pathogen for antibiotics (intracellular persistence of the pathogen) and frequent resistance to them. The expediency of examination for listeriosis in atypical course of BGM, uncharacteristic changes in CSF and patients with HIV infection with CNS lesion is recommending.

Keywords: listeriosis, meningoencephalitis, immunodeficiency, diagnosis, cerebrospinal fluid, antibiotic resistance.

For citation: Nagibina M.V., Vengerov Yu.Ya., Tishkevich O.A., et al. Listeriosis of the Central nervous system. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (11): 43–49. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000360

АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БГМ – бактериальные гнойные менингиты
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
в/в – внутривенно
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КИНЭ – кишечная инфекция неясной этиологии
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛМ – листериозный менингоэнцефалит
ММ – менингококковый менингит
МРТ – магнитно-резонансная томография
НИП ЦНС – нейнфекционные поражения ЦНС
ОБП – органы брюшной полости

ОГК – органы грудной клетки
ОНГМ – отек и набухание головного мозга
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПМ – пневмококковый менингит
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СВМ – серозные вирусные менингиты
СКВ – системная красная волчанка
СМЖ – спинномозговая жидкость
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ЦНС – центральная нервная система
ЧД – частота дыхания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШГ – шкала Глазго
СРБ – С-реактивный белок

Листериязная инфекция привлекает все большее внимание клиницистов в связи с ростом заболеваемости, тяжелым течением, высокой летальностью при генерализованных формах болезни, особенно нервной, трудностями диагностики и недостаточной эффективностью лечения [1–4]. Рост заболеваемости листериозом связывают с двумя факторами: интенсификацией алиментарного пути передачи, ростом в популяции числа лиц с нарушениями в иммунной системе, в том числе обусловленными инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), наркоманией, алкоголизмом, ухудшением экологии, а также применением препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием (цитостатиков, кортикостероидов, противоопухолевых и иммуномоделирующих препаратов) [5–8]. Листерия является инфекцией с фекально-оральным механизмом передачи, поэтому в последнее десятилетие большинство крупных эпидемических вспышек с высоким процентом летальных исходов (20–44%) обусловлены употреблением пищевых продуктов (сыра, молочных продуктов, салатов, а также мясных, куриных и рыбных изделий) [5, 9, 10]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, 11% всех продуктов, хранящихся в домашних холодильниках, загрязнены листериями [11–13]. Носительство листерий в человеческой популяции составляет от 2 до 20% и может приводить к развитию болезни при иммунодефиците [2, 14–17]. Клинические проявления болезни многообразны, наибольшую опасность представляют генерализованные формы – септическая и нервная (менингит, менингоэнцефалит), которые чаще развиваются при генерализации гастроинтестинальной формы [2, 7, 10, 15, 16]. Тяжесть течения генерализованных форм листериоза обусловлена способностью возбудителя к внутриклеточному персистенции, что приводит к меньшей его доступности для фагоцитоза, факторов клеточного и гуморального иммунитета. Неполноценное проникновение ряда антибиотиков в цитоплазму инфицированных клеток, прежде всего цефалоспоринов, объясняет затяжное, нередко рецидивирующее течение листериоза [5, 8, 16, 17]. Часто подострое или постепенное начало нервной формы листериоза, отсутствие патогномичных симптомов и возможность верификации диагноза только бактериологическим методом [в последние

годы полимеразная цепная реакция (ПЦР)], наряду с тяжестью течения нервной формы листериоза обуславливают, по данным Роспотребнадзора, высокую летальность – 23–35% [2, 3, 12, 13, 15, 17, 18].

Материалы и методы

В Инфекционной клинической больнице (ИКБ) №2 г. Москвы в 2010–2018 гг. находилось на лечении 36 больных нервной формой листериоза – менингит/менингоэнцефалит [4,3% от общего числа бактериальных гнойных менингитов (БГМ)]. Среди больных преобладали мужчины – 56,6%, возраст больных составлял от 9 до 85 лет, средний возраст 52,9±8,2 года (1 ребенок, взрослые от 24 лет). Помимо стандартных методов обследования, определялись концентрации лактата, D-димера, бактериологическое исследование и исследование методом ПЦР крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). Изучалась антибиотикоустойчивость возбудителя с помощью E-теста (WalkAway 96 Plus фирмы Siemens, США). Уровень лактата исследовался на биохимическом анализаторе Hitachi 902. Концентрацию D-димер определяли методом турбодиметрии на биохимическом анализаторе Hitachi 902, Roche (Япония). В качестве групп сравнения обследовано 48 больных БГМ другой этиологии – пневмококковый менингит (ПМ) и менингококковый менингит (ММ), 16 больных серозными вирусными менингитами (СВМ) и 15 больных неинфекционными поражениями центральной нервной системы (ЦНС; НИП ЦНС). Для статистической обработки данных применялись параметрические и непараметрические методы статистики. Количественные признаки выражались как $M \pm m$ (среднее арифметическое ± стандартное отклонение показателя). Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$. Статистическая и математическая обработка данных проводилась при помощи программы Microsoft Excel 2009, а также пакета статистических программ SPSS, версия 19,0.

Результаты

У 84% больных нервной формой листериоза выявлена сопутствующая патология, влияющая на иммунореактивность организма: ВИЧ-инфекция – 9 (25%); хронический гепатит, цирроз печени – 3; онкологические заболевания, химио- и лучевая терапия – 4; аутоиммунные заболевания [рассеянный склероз, миастения, системная красная волчанка (СКВ)] – 5; алкоголизм – 4; хронический язвенный колит, псевдомембранозный колит, болезнь Крона – 4; 1 беременная 20 недель. У 6 пациентов сопутствующая патология не установлена, однако все они были старше 65 лет. Госпитализированы в больницу переводом из других стационаров 13 (37%) пациентов, куда поступили с диагнозами: рассеянный склероз (обострение), пневмония, кома неясной этиологии, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), хронический язвенный колит (обострение). В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) находилось 25 (69,4%) больных, при БГМ другой этиологии – 48,8%, что свидетельствует о тяжести течения болезни. Семь пациентов, поступивших в отделение нейроинфекции в состоянии средней степени тяжести, на 3–5-й день лечения переведены в ОРИТ в связи с развитием отека и набухания

Сведения об авторах:

Венгеров Юрий Яковлевич – проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Тишкевич Олег Александрович – патологоанатом ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы

Смирнова Татьяна Юрьевна – зав. отд-нием нейроинфекции ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы

Байкова Лидия Борисовна – врач ОРИТ ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы

Свистунова Татьяна Степановна – зав. бактериологической лаб. ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы

Рыжов Глеб Эрикович – старший лаборант каф. инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Матосова Светлана – м.н.с. отд-ния молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Цветкова Наталья Александровна – зам. главного врача ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы

Садыхова Валентина Дмитриевна – зав. клинической лаб. ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы

Контактная информация:

Нагибина Маргарита Васильевна – доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, тел.: 8(910)475-76-53; e-mail: infektor03@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5327-9824

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических симптомов при ЛМ, ММ и ПМ (в %; $M \pm m$)

Симптом	ЛМ	ММ	ПМ
Лихорадка, °С	38,4±0,2	39,4±0,4*	39,1±0,3*
Сильная головная боль	58±3,8	100±0,9***	100±3,7***
Менингеальный синдром	71±4,2	100±2,2***	94±3,9***
Очаговые знаки	43±4,7	13±3,2***	62±3,4***
Нарушение сознания	54±3,5	24±2,9***	69±4,2**
Тошнота, рвота	60±3,8	100±1,2***	92±4,0***
Диарея	38±1,9	3±0,7***	9±3,6***
Сыпь	25±1,7	64±2,4***	7±2,5***
Увеличение печени, селезенки	66±3,8	5±1,9***	18±4,9***
Пневмония	38±4,1	18±1,8***	84±4,2***

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.**Таблица 2. Эффективность терапии у больных ЛМ в сравнении с ПМ и ММ ($M \pm m$; мин–макс)**

Показатель, сут	ЛМ	ММ	ПМ
Длительность лихорадки	20,5±2,6 12–60	6,6±0,6*** 1–14	12,6±1,8** 2–19
Нарушение сознания	11,5±1,1 8–17	2,7±0,5*** 1–5	5,1±1,4*** 4–12
Длительность менингеального синдрома	12,8±2,1 7–28	6,0±0,3*** 1–20	8,9±0,8 3–22
Длительность терапии антибиотиками	29,5±1,4 16–36	12,1±1,3*** 9–18	18,6±1,6*** 14–28
Длительность лечения в стационаре	32,0±2,2 22–127	18,5±1,8*** 14–38	24,9±2,0* 21–62
Срок смерти, летальность (%)	16,2±2,0 (33,3) 3–74	4,8±1,5*** (2,6) 1–10	11,2±1,6* (14,3) 5–22

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

головного мозга (ОНГМ). Летальный исход наблюдался у 12 (33,3%) пациентов на 3–74-й день лечения (20,25±4,1), что существенно отличается от БГМ другой этиологии (летальность 12,5% на 7,1±1,9 дня лечения, $p < 0,01$). Причина летального исхода – ОНГМ, субарахноидальное кровоизлияние, гнойный ventрикулит. Высокая летальность в том числе была обусловлена поздней госпитализацией в профильный стационар – на 3–7-й день болезни (4,2±0,4 дня болезни), при БГМ другой этиологии – на 2,5±0,3 дня ($p < 0,05$). Из-за полиморфизма клинических проявлений у 9 (25%) пациентов поражение ЦНС при направлении в стационар не было заподозрено. У всех больных при поступлении отмечались по сравнению с другими БГМ умеренно выраженные лихорадка (38–39°С), головная боль, тошнота, рвота, менингеальный синдром, причем у 55% больных – только ригидность мышц затылка, что соответствует умеренной воспалительной реакции в субарахноидальном пространстве ($p < 0,05$), и во много раз чаще наблюдались диарея, увеличение печени и селезенки, пневмония. Сыпь преимущественно была геморрагического характера, встречалась реже чем

при ММ ($p < 0,05$). Частота нарушения сознания (оглушенность, сонор, кома) и очаговых симптомов статистически не отличалась от ПМ (табл. 1).

Компьютерная томография (КТ) головного мозга у 14 (39%) пациентов при поступлении выявила признаки диффузного отека головного мозга, без видимых очагов, гидроцефалию. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга при динамическом обследовании этих пациентов выявила у 3 больных ишемические очаги, картину ventрикулита у 2 больных, подозрение на множественные абсцессы у 4, у 5 – гидроцефалию.

При исследовании крови в большинстве случаев наблюдался умеренный лейкоцитоз от 10,8 до 21,9 (14,5±1,2), с умеренным (до 10–20%) сдвигом лейкоцитарной формулы влево, умеренное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ; до 20–30 мм/ч). При биохимическом исследовании крови существенных отклонений не выявлено: у 78% больных незначительное увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 55–166 Ед/л и аспаратаминотрансферазы (АСТ) – 60–124 Ед/л, у половины больных (51%) повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 543–1160 Ед/л. При поступлении в крови у большинства больных повышен уровень С-реактивного белка (СРБ) до 5,9–214 мг/дл (76%) и фибриногена – 4,5–20,4 г/л (82%), что говорит о генерализованной воспалительной реакции.

В СМЖ при поступлении: умеренный плеоцитоз 90–1660 кл/мкл (868±137 кл/мкл, при других БГМ 2158±496 кл/мкл; $p < 0,05$), у 21 (58%) пациента – нейтрофильный, у 10 (27%) пациентов имелся смешанный и у 5 (13%) больных – лимфоцитарный плеоцитоз, что при невысоком 3-значном цитозе позволило первоначально предположить СВМ. Уровень белка повышен от 0,6 до 6,0 (3,1±0,3) г/л, при других БГМ – 2,5±0,2 г/л ($p < 0,05$), концентрация глюкозы в большинстве случаев (73%) снижена: 0,2–2,0 (1,2±0,2) ммоль/л, уровень лактата у всех больных повышен в пределах 5,2–20,3 (8,8±1,2) ммоль/л (норма 1,2–2,1 ммоль/л), что не отличалось от этих показателей при БГМ другой этиологии. У всех больных нервной формой листериоза в СМЖ при поступлении концентрация D-димер составляла 5000–12676 (7768±171,69) нг/мл (норма до 500 нг/мл), что характерно для БГМ в отличие от СВМ и НИП ЦНС [19, 20]. В 71% случаев при микроскопии мазка СМЖ выявлена палочковидная флора. При поступлении из крови выделена культура *L. monocytogenes* у 13 (36%) пациентов, из СМЖ – у 24 (66,6%), одновременно из крови и СМЖ – у 12 (33%) пациентов. При исследовании СМЖ методом ПЦР у 31 (86%) пациента обнаружена культура *L. monocytogenes* только при поступлении.

Лечение всем пациентам с подозрением на БГМ до установления этиологии (3–5 дней) проводилось цефтриаксоном, после установления этиологии – ванкомицином, линезолидом, меропенемом, фторхинолонами, рифампицином, ко-тримоксазолом на весь лихорадочный период, при тяжелых формах – до 14–21 дня апирексии с учетом результатов СМЖ [7, 15, 18, 19]. По данным бактериологической лаборатории выявлена резистентность к применяемым препаратам: цефтриаксона – у 76%, ампициллина – у 25%, ко-тримоксазола – у 15%, ципрофлоксацина – у 20%, ванкомицина – у 10%, что согласуется с данными литературы [5, 14, 21–24]. У 3 (8,3%) умерших на 5–8-й день лечения при бактериологическом исследовании постмортально выделена *L. monocytogenes* из СМЖ, что объясняет низкую эффективность стартовой антибактериальной терапии листериоза ЦНС цефтриаксоном.

Динамическое наблюдение за больными листериозным менингитом/менингоэнцефалитом (ЛМ) в стационаре выявило особенности, обусловленные внутриклеточной

локализацией возбудителя. В отличие от больных ММ и ПМ у больных листериозом наблюдалась более длительная волнообразная лихорадка, чаще субфебрильная (до 60-го дня лечения), длительнее сохранялись менингеальный синдром, нарушение сознания, продолжительнее были антибактериальная терапия различными препаратами и сроки госпитализации, а также высокая летальность в более поздние сроки лечения (табл. 2, рис. 1).

В СМЖ в динамике наблюдалось волнообразное изменение плеоцитоза, с ростом уровня белка, лактата и D-димера.

На момент выписки 24 больных у 14 (58%) из них диагностированы последствия перенесенной болезни: у 1 пациента – несахарный диабет, у 1 – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, у 1 – окклюзионная гидроцефалия, у 2 (8,3%) – парез отводящего нерва, у 3 (12,5%) – спонтанное САК (субарахноидальное кровоотечение), у 4 (16%) – остаточные явления в виде головной боли и ослабление памяти, у 7 (29%) больных – стойкие парезы и параличи конечностей с последующей длительной реабилитацией.

Приводим клинические примеры с различным исходом болезни.

Клинический пример 1

Больная Б., 70 лет. Находилась в стационаре с 20.03 по 03.08.18 (127 койкоднев). Поступила на 3-й день болезни

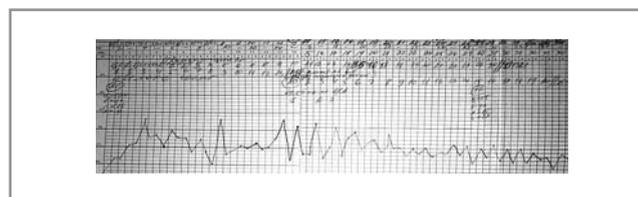


Рис. 1. Особенности температурной кривой при ЛМ у больного А.

с диагнозом: КИНЭ (кишечная инфекция неясной этиологии). Панкреатит? Сопутствующие: Гипертоническая болезнь. Жалобы при поступлении на тошноту, рвоту 5–7 раз в сутки, лихорадку до 38,2 °С, головокружение, сухость во рту. Заболела остро 18.03.18 – озноб, температура тела до 38,8°С, тошнота, рвота 6–7 раз в сутки, схваткообразные боли в животе, стул 3 раза в сутки обильный, водянистый. Лечилась самостоятельно – без эффекта. При поступлении состояние средней степени тяжести. В сознании, неврологических симптомов нет. Кожа чистая. Лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, частота дыхания (ЧД) 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 98 в минуту. Артериальное давление (АД) 160/100 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный при пальпации в околопупочной области. Печень и селезенка не увеличены. Мочиспускание не нарушено, стул однократно кашицеобразный. Предварительный диагноз:

Таблица 3. Показатели СМЖ

Дни лечения	Цитоз (клеток в 1 мкл)	Нейтрофилы, %	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л	D-димер, нг/мл
23/03	341	61	4,1	0,3	11,05	6840
29/03	857	80	6,0	1,89	9,4	4500
01/04	930	36	4,5	1,2	8,46	10811
04/05	56	4	1,8	1,7	2,8	4900
13/05	31	0	0,99	1,8	2,6	860

Таблица 4. Показатели периферической крови

Дата	Нб, г/л	Эритроциты, ×10 ¹² /л	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	Палочко-ядерные, %	Сегментоядерные, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч
20/03	135	4,66	16,8	6	87	0	3	4	94	90
06/04	100	3,72	11,7	5	78	2	11	4	217	–
27/04	106	3,91	6,7	2	60	3	25	10	162	–
10/05	114	4,27	12,9	2	88	0	7	3	136	–
24/05	112	4,11	13	11	82	1	1	5	60	–
30/05	83	3,28	7,7	–	–	–	–	–	101	–
10/06	75	2,81	7,3	4	59	2	24	11	211	–
27/06	140	4,78	7,2	2	58	8	36	4	68	9
22/07	108	3,7	8,1	1	46	3	40	13	113	12

Таблица 5. Показатели биохимического исследования крови

Дата	Общий белок, г/л	Общий билирубин, мкмоль/л	Креатинин, мкмоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Глюкоза, ммоль/л	ЛДГ, Ед/л	СРБ, мг/л	Фибриноген, г/л
21/03	72	11,1	87	4	20	7	–	86,6	9,4
10/05	52	10	420	3	17	5,8	410	114,3	16,8
26/05	36	9	455	8	22	5,2	359	–	–
27/06	69	12	76	38	45	4,4	278	54,1	8,1
22/07	57	8,6	73	8,8	21	2,7	244	5,9	4,7

Таблица 6. Анализ СМЖ

Дата	Цвет	Прозрачность	Цитоз в 1 мкл	Белок, г/л	Лактат, ммоль/л	Нейтрофилы, %	Глюкоза, ммоль/л	D-димер, нг/мл	Посев	ПЦР
08/05	Ксант.	Неполная	768	2,3	7,47	97	1,7	5000	Роста нет	<i>L. monoc.</i>
11/05	Б/цв.	Полная	197	5,3	8,75	65	5,0	9600	<i>L. monoc.</i>	<i>L. monoc.</i>

Примечание. 08/05 – бактериоскопия СМЖ – единичные недифференцируемые палочки. Ксант. – ксантохромный.

Таблица 7. Общий анализ крови

Дата	Нб, г/л	Нт, %	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	П/я, %	С/я, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	СОЭ, мм/ч
08/05	103	27,8	3,21	163	12,2	20	73	4	5	2	36
10/05	98	28,3	3,13	152	11,1	19	73	5	6	2	–
13/05	85	25,5	2,76	58	3,6	10	78	4	10	2	–

Примечание. П/я – палочкоядерные лейкоциты, С/я – сегментоядерные лейкоциты.

Таблица 8. Биохимический анализ крови

Дата	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Общий билирубин, мкмоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	ГГТП, Ед/л	ЩФ, Ед/л	Амилаза, Ед/л	ЛДГ, Ед/л
08/05	52,4	28,3	8,81	6,4	62,1	23,9	29,3	21,2	173,5	28,3	64,5	331,9
10/05	52,5	25,2	8,01	9,4	152,3	7,3	26,1	34,4	153,6	34,1	117,7	468,8
13/05	40,5	17,5	–	16,4	265,4	3,9	25,7	66,0	130,7	78,8	1352,7	1089

Примечание. ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Пищевая токсикоинфекция. Назначена регидратационная терапия. В последующие дни появились сильная головная боль, жидкий стул до 2 раз в сутки. 23.03 – кратковременная потеря сознания, дизартрия, дезориентация в месте и времени, выявлена ригидность мышц затылка. Консультирована нейрохирургом для исключения ОНМК. При КТ головного мозга – признаки отека, очаговых и воспалительных изменений не выявлено. В СМЖ – цитоз 341 в 1 мкл, нейтрофилы 61%, белок – 4,1 г/л (табл. 3). Диагностирован менингоэнцефалит неустановленной этиологии, ОНГМ. Больная переведена в ОРИТ. Состояние тяжелое, уровень сознания по шкале Глазко (ШГ) 10 баллов, произведена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Проводилось лечение цефтриаксоном и ципрофлоксацином, а 27.03.18, после получения культуры *L. monocytogenes* из СМЖ и крови и обнаружения возбудителя методом ПЦР, проведена замена антибиотиков на ванкомицин 2 г/сут + левофлоксацин 1000 мг/сут внутривенно (в/в) с положительным эффектом. 01.04.18 – переведена в боксированное отделение (в ОРИТ проведено 9 дней). Менингеальные симптомы сохранялись, температура в пределах 37,4–38,1°C. 02.04.18 в связи с отрицательной динамикой в СМЖ произведена замена антибиотиков на рифампицин 900 мг/сут, метронидазол 1,5 г/сут, с 26.04.18 – на меропенем 3 г/сут в/в. Менингеальные симптомы с 27.04.18 не определялись, отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе и в СМЖ, сохранялась диарея до 2 раз в сутки, лихорадка до 37,5°C. С 15.05.18 появилась аллергическая сыпь и лихорадка до 37,8°C, боли в животе. При колоноскопии от 30.05 и результатам биопсии диагностирован язвенно-некротический колит. Пациентка резко астенизирована, увеличилась анемия, значительно повысился уровень креатинина в крови (см. табл. 3, 4, 5). На рентгенограмме легких выявлена интерстициальная пневмония. Введено 750 мл эритроцитарной массы. Проведена консультация гастроэнтеролога, который назначил ванкомицин перорально и сульфасалазин с положительным эффектом.

Исследование крови методом ПЦР от 23.03 – обнаружена культура *L. monocytogenes*. Посев СМЖ от 23.03 – выделена культура *L. monocytogenes*, резистентная к ампициллину, цефтазидину, цефтриаксону, ципрофлоксацину. Проведенное исследование методом ПЦР, посев СМЖ и крови от 01.04.18 – отрицательные. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) от 06.06 – двусторонняя полисегментарная пневмония, 28.06 – положительная динамика. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (ОБП) от 04.04 – увеличение печени. КТ головного мозга от 29.07 – признаки умеренно выраженной смешанной заместительной гидроцефалии.

Выписана в удовлетворительном состоянии на 127-й день лечения под наблюдение инфекциониста, невролога и гастроэнтеролога по месту жительства. Диагноз при выписке: 1) Сепсис листериозной этиологии: менингоэнцефалит тяжелого течения. 2) Язвенно-некротический колит. Осложнения: ОНГМ. Сопутствующий: Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия II степени.

Клинический пример 2

Больная С., 52 года, находилась на лечении в ИКБ №2 с 08.05 по 13.05.17 (6 койкодней). Поступила на 5-й день болезни в ОРИТ с нарушением сознания, лихорадкой до 39,5°C. Заболела 04.05.17 – слабость, головная боль, лечилась аналгином. 08.05 – лихорадка до 38,7°C, тошнота, однократная рвота, потеря сознания. При поступлении состояние тяжелое, контакту не доступна, уровень сознания по ШГ 10 баллов, ригидность мышц затылка, слабо выраженный симптом Кернига с двух сторон, очаговой симптоматики нет. Кожа лица гиперемирована, мелкоточечная геморрагическая сыпь на конечностях, особенно в местах сдавления. Синдром Кушинга. В легких – жесткое дыхание, в нижних отделах – ослаблено, хрипов нет. ЧД 22 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке. ЧСС 100 в 1 мин. АД 140/80 мм рт. ст. Живот

мягкий, перистальтика вялая. Диурез не нарушен. Больная наблюдается в НИИ неврологии по поводу миастении, длительно принимает метипред по 80 мг в сутки. Страдает полиаутоиммунным синдромом, полиаллергией, бронхиальной астмой. Учитывая клинические данные, диагностирован гнойный менингит. Внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония (?). ОНГМ. Начато лечение цефтриаксоном 4 г/сут, левофлоксацином 500 мг/сут, ИВЛ, патогенетическая терапия. Результаты обследования отражены в табл. 6–8.

Коагулограмма крови при поступлении – протромбиновый индекс 51%, фибриноген 18,6 г/л. Прокальцитонин – менее 0,5 нг/л. ПЦР крови – дезоксирибонуклеиновая кислота цитомегаловируса – $1,15 \times 10^4$. Рентгенография ОГК – двусторонняя пневмония. Учитывая обнаружение в СМЖ методом ПЦР *L.monocytogenes*, с 10.05 – антибактериальная терапия (до определения чувствительности) заменена на ванкомицин 2 г/сут и меропенем 6 г/сут. При посеве крови от 08.05 выделена *L.monocytogenes*, резистентная к цефтриаксону, ампициллину, ванкомицину и чувствительная к линезолиду, цiproфлоксацину, цефтазидиму, меропенему, тетрациклину, ко-тримоксазолу, рифампицину. Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки продолжало ухудшаться. 13.05 – летальный исход. Заключительный диагноз: Листерийозный сепсис: менингоэнцефалит, двусторонняя пневмония. Осложнение: ОНГМ, полиорганная недостаточность (дыхательная, сердечно-сосудистая, почечная). Фоновое заболевание: Полиаутоиммунный синдром. Аутоиммунная миастения, глазная форма с грубым офтальмопарезом. Хроническая обструктивная болезнь легких: бронхиальная астма, гормонозависимая. Поливалентная аллергия. Сопутствующие: Сахарный диабет типа 2. Артериальная гипертензия.

Патологоанатомический диагноз: Листерийозный менингоэнцефалит (постмортально в СМЖ рост *L. monocytogenes*). Гнойно-некротический вентикулит (рис. 2, 3, см. на цветной вклейке). Двусторонняя гнойная пневмония в нижних долях. Отек головного мозга с дислокацией стволовых структур. Геморрагический синдром: кровоизлияния в слизистые оболочки респираторного, пищеварительного, мочеполового трактов, плевральные листки, мягкие мозговые оболочки, вещество головного мозга, легкие, печень. Отек легких. Причина смерти: Листерийозный менингоэнцефалит. ОНГМ.

В клинических примерах показано тяжелое течение ЛМ у больных с поздним поступлением в стационар, иммуносупрессией, умеренно выраженными интоксикационными и менингеальными синдромами, длительной волнообразной лихорадкой и замедленной санацией СМЖ. Во время лечения – длительное сохранение в СМЖ лактата-ацидоза, гиперпротеинемии, высокого уровня D-димер, необходимость дли-

тельной антибактериальной терапии и нахождения в стационаре, что обусловлено ранним вовлечением в процесс вещества и желудочков мозга и подтверждено данными аутопсии.

Лечение всех пациентов с подозрением на гнойный менингит по данным СМЖ до установления этиологии и получения чувствительности (3–5-й день) согласно стандартам оказания медицинской помощи проводилось цефтриаксоном, после установления этиологии осуществлялась замена на ванкомицин, меропенем, цiproфлоксацин, рифампицин, ко-тримоксазол, ампициллин в сочетании с гентамицином, рекомендованными для лечения ЛМ [4, 13, 16, 21, 23].

У 3 пациентов на фоне лечения антибиотиками, к которым была чувствительна (5–8-й день лечения) *L.monocytogenes*, бактерия продолжала определяться в СМЖ методом ПЦР, и культура выделялась постмортально, что подтверждает низкую эффективность антибактериальной терапии ЛМ в связи с внутриклеточной локализацией возбудителя, образованием микроабсцессов, деструктивного гнойного вентикулита.

Заключение

Таким образом, листериоз ЦНС (листерийозный менингоэнцефалит) имеет тенденцию к росту заболеваемости, характеризуется частым началом болезни с поражения органов пищеварения, постепенным нарастанием симптомов поражения ЦНС, умеренной лихорадкой и интоксикацией, нерезко выраженным менингеальным синдромом и преобладанием общемозговой и очаговой симптоматики, нередко нехарактерными для БГМ изменениями в СМЖ, что приводит к поздней диагностике и госпитализации. Трудности диагностики, раннее вовлечение в патологический процесс желудочков и вещества мозга, низкая биодоступность возбудителя для антибиотиков, частая резистентность к антибиотикам, применяемым в эмпирической терапии БГМ, объясняют длительность лечения и высокую летальность при ЛМ. Поэтому при подозрении на БГМ в комплекс диагностических исследований необходимо, особенно у больных ВИЧ-инфекцией и при наличии анамнестических данных о возможных нарушениях в системе иммунитета, включать бактериологическое исследование и ПЦР крови и СМЖ для обнаружения листерий, а также дополнительное исследование уровня лактата и D-димер в СМЖ. При 2–3-значном цитозе смешанного характера, повышение уровней лактата $>5,0$ ммоль/л, D-димер >1000 нг/мл, белка $>1,2$ г/л являются надежными критериями наличия БГМ, включая листериозный. При подозрении на листериоз ЦНС стартовую терапию следует проводить тремя препаратами разных групп (защищенные пенициллины, фторхинолоны, рифампицин, меропенем, линезолид).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Родина Л.В., Маненкова Г.М., Тимошков В.В. Факторы и пути заражения листериозом населения Москвы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002;(4):48-50 [Rodina LV, Manenkova GM, Timoshkov VV. Factors and ways of infection with listeriosis of the population of Moscow. *Epidemiology and infectious diseases*. = *Modern Medical Journal*. 2002;(4):48-50 (In Russ.)].
2. Кареткина Г.Н. Листерийоз. *Лечащий врач*. 2008;(9):42-7 [Karetkina GN. Listeriosis. *Lechaschi Vrach*. = *Modern Medical Journal*. 2008;(9):42-7 (In Russ.)].
3. Вовк Л.М. Листерийоз (Обзор литературы) *Клиническая иммунология, аллергология, инфектология*. 2009;2(3):24-8 [Vovk LM. Listeriosis (review of literature). *Clinical immunology, Allergology, Infectology*. = *Modern Medical Journal*. 2009;2(3):24-8 (In Russ.)].
4. Лекции по инфекционным болезням в 2-х томах. 4-е изд. переработ. и доп. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016:446-455 [Lectures on infectious diseases in 2 volumes. 4 edition of reprocessing. and more. ND Yushchuk, YuYa Vengerov. Moscow: GEOTAR-Media, 2016:446-455 (In Russ.)].
5. Бакулов И.А. и др. Листерии и листериоз: монография. 2-е изд., испр. и доп. Ульяновск: УГСХА им. П.А. Столыпина, 2016:334 [Bakulov IA, et al. Listeria and Listeriosis. Monograph. 2nd edition, revised and enlarged. Ulyanovsk: UGSKHA Stolypin, 2016:334 (In Russ.)].

6. Holmøy, et al. Listeria monocytogenes infection associated with alemtuzumab – a case for better preventive strategies. *BMC Neurology*. 2017;17(1):65. doi:10.1186/s12883-017-0848-8
7. Tsuchiya A, Terai S. Listeria Meningitis during Infliximab-based Treatment for Ulcerative Colitis. *Intern Med*. 2018 Sep 1;57(17):2603. doi: 10.2169/internalmedicine.0695-18
8. Christopher Sia, Scott Wilson, Michelle Ananda-Rajah, John Mills, Ar Kar Aung. Listeria monocytogenes peritonitis in an HIV infected patient. *Clinical Nephrology*. 2017;87(5):267-70. doi:10.5414/CN108897
9. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н. и др. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга 2. М.: Бином, 2015:1151 [Labsinskaya AS, Kostyukova NN, et al. Guide to medical Microbiology. Private medical Microbiology and etiological diagnosis of infections. Book 2. Moscow: Binom, 2015:1151 (In Russ.)].
10. Duranti A, Sabbatucci M, Blasi G, Acciari VA, et al. A severe outbreak of listeriosis in central Italy with a rare pulsotype associated with processed pork products. *J Med Microbiol*. 2018 Sep;67(9):1351-60. doi:10.1099/jmm.0.000785
11. Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. Факторы патогенности листерий и их роль в патогенезе и лабораторной диагностики листериоза. *ЖМЭИ*. 2003;(4):31-6 [Tartakovsky IC, et al. Factors of pathogenicity of Listeria monocytogenes and their role in pathogenesis and laboratory diagnosis of listeriosis. *Journal of Microbiology of Epidemiology of Infectious diseases.* = *Modern Medical Journal*. 2003;4:31-6 (In Russ.)].
12. Drevets DA, Bronze MS. Listeria monocytogenes: epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008 Jul;53(2):151-65. doi:10.1111/j.1574-695X.2008.00404
13. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired Listeria monocytogenes meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1233-8. doi: 10.1086/508462
14. Miraclin AT, Perumalla SK, Prasad JD, Sudarsanam TD. Septicemic listeriosis: An emerging food-borne illness in India? *Indian J Med Microbiol*. 2018 Jan-Mar;36(1):145-6. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_16_337
15. Ермак Т.Н., Кожевникова Г.М. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика: рецензия. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2003;(5):64 [Ermak TN, Kozhevnikova GM. Listeria: role in human infectious pathology and laboratory diagnostics: review *Epidemiology and infectious diseases.* = *Modern Medical Journal*. 2003;(5):64 (In Russ.)].
16. Pelegrín I, Moragas M, Suárez C, Ribera A, Verdaguer R, Martínez-Yelamos S, Rubio-Borrego F, Ariza J, Viladrich PF, Cabellos C. Listeria monocytogenes meningoencephalitis in adults: analysis of factors related to unfavourable outcome. *Infection*. 2014 Oct;42(5):817-27. doi: 10.1007/s15010-014-0636-y
17. Shimbo A, Takasawa K, Nishioka M, Morio T, Shimohira M. Complications of Listeria meningitis in two immunocompetent children. *Pediatr Int*. 2018 May;60(5):491-2. doi: 10.1111/ped.13550
18. Деконенко Е.П. и др. Особенности листериозного менингита. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2001;(5):47-9 [Dekonenko EP, et al. Features of Listeria meningitis. *Epidemiology and infectious diseases.* = *Modern Medical Journal*. 2001;(5):47-9 (In Russ.)].
19. Nachmias B, Orenbuch-Harroch E, Makranz C, Nechustan H, Eliahou R, Ben-Yehuda D, Lossos A. Early hydrocephalus in Listeria meningitis: Case report and review of the literature. *ID Cases*. 2018 Sep 5;14:e00455. doi: 10.1016/j.idcr.2018.e00455
20. Венгеров Ю.Я. и др. Клинико-патогенетическое значение уровня D-димера фибрина у больных менингитами. *Инфекционные болезни*. 2011;(3):77-80 [Vengerov YY, et al. Clinical and pathogenetic significance level of D-dimer of fibrin in patients with meningitis. *Infectious diseases.* = *Modern Medical Journal*. 2011;(3):77-80 (In Russ.)].
21. Poroś-Głuchowska J, Markiewicz Z. Antimicrobial resistance of Listeria monocytogenes. *Acta Microbiol Pol*. 2003;52(2):113-29.
22. Ruiz-Bolivar Z, Neuque-Rico MC, Poutou-Piñales RA, Carrascal-Camacho AK, Mattar S. Antimicrobial susceptibility of Listeria monocytogenes food isolates from different cities in Colombia. *Foodborne Pathog Dis*. 2011 Aug; 8(8):913-9.
23. Tiri B, Priante G, Saraca LM, Martella LA, Cappanera S, Francisci D. Listeria monocytogenes Brain Abscess: Controversial Issues for the Treatment—Two Cases and Literature Review. *Hindawi Case Reports in Infectious Dis*. 2018; ID 6549496. doi: 10.1155/2018/6549496

Поступила 27.04.2019