

НЕОНАТАЛЬНЫЙ ЛИСТЕРИОЗ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

К.м.н., доцент Шатилло И.М

ЛИСТЕРИОЗ

Listeria monocytogenes: бесшумная убийца (Fotoroulou ET, 2024).

Листериоз - бактериальная инфекционная болезнь из группы сапронозов.

Сапронозы (сапронозные инфекции) (др.-греч. σαπρός — гнилой, νόσος — болезнь) — группа инфекционных заболеваний, для возбудителей которых главным естественным местом обитания являются абиотические (неживые) объекты окружающей среды.

Заболеваемость листериозом человека составляет от 0,1 до 11,3 случаев на миллион населения в год (Koortmans MM, 2023). В 2010 году в мире 23 150 случаев и 5 463 смертельных случая.

В настоящее время в США ежегодно регистрируется около 1600 случаев листериоза, а в РФ - 40-100 случаев. Очевидно, эти цифры не отражают истинной заболеваемости.

В литературе нет данных о возможности заражения от человека, больного листериозом или бактерионосителя. Исключение составляет вертикальная трансмиссия возбудителя во время беременности от матери к плоду.



ЛИСТЕРИОЗ

Listeria monocytogenes - это грамположительный палочковидный факультативный внутриклеточный патоген, который широко распространен в окружающей среде и может быть выделен из почвы, грунтовых вод и фекалий животных и человека.

L. monocytogenes - живучий организм, может адаптироваться к любым условиям окружающей среды и стрессу, что делает ее основным возбудителем самых тяжелых заболеваний пищевого происхождения. Бактерия использует 7% своего генома для адаптивной регуляции в соответствии с конкретными условиями окружающей среды.

Могут превращаться в L-формы и паразитировать внутриклеточно, что обуславливает недостаточную эффективность в ряде случаев антибактериальной терапии, объясняет склонность листериоза к затяжному и хроническому течению, возможность латентной формы и бактерионосительства.

Диагноз подтверждается посевом и идентификацией возбудителя в крови, спинномозговой жидкости, вагинальном мазке, плаценте или околоплодных водах.

Листерии чувствительны к пенициллинам, аминогликозидам, карбапенемам, гликопептидам, оксазолидинам; **устойчивы к цефалоспорином.**

Возбудитель может пережить лечение антибиотиками и сохраниться в клетке-хозяине, что позволяет избежать стандартной диагностики.

ЛИСТЕРИОЗ

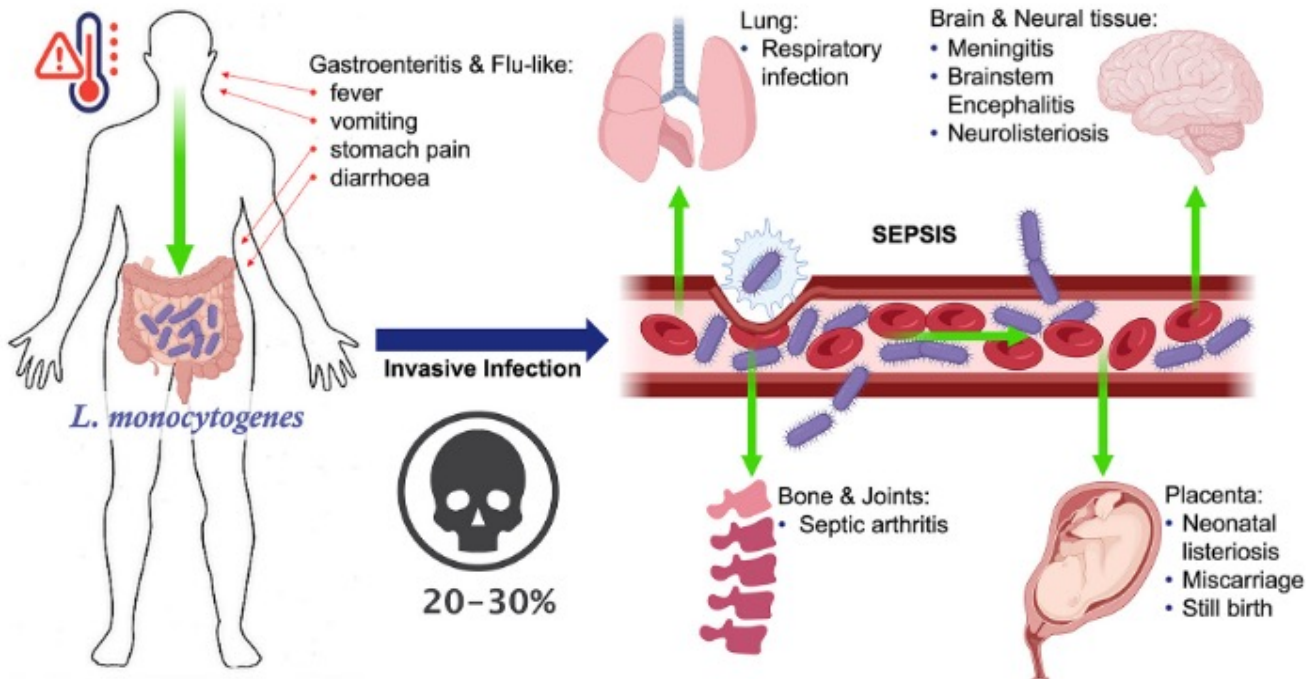
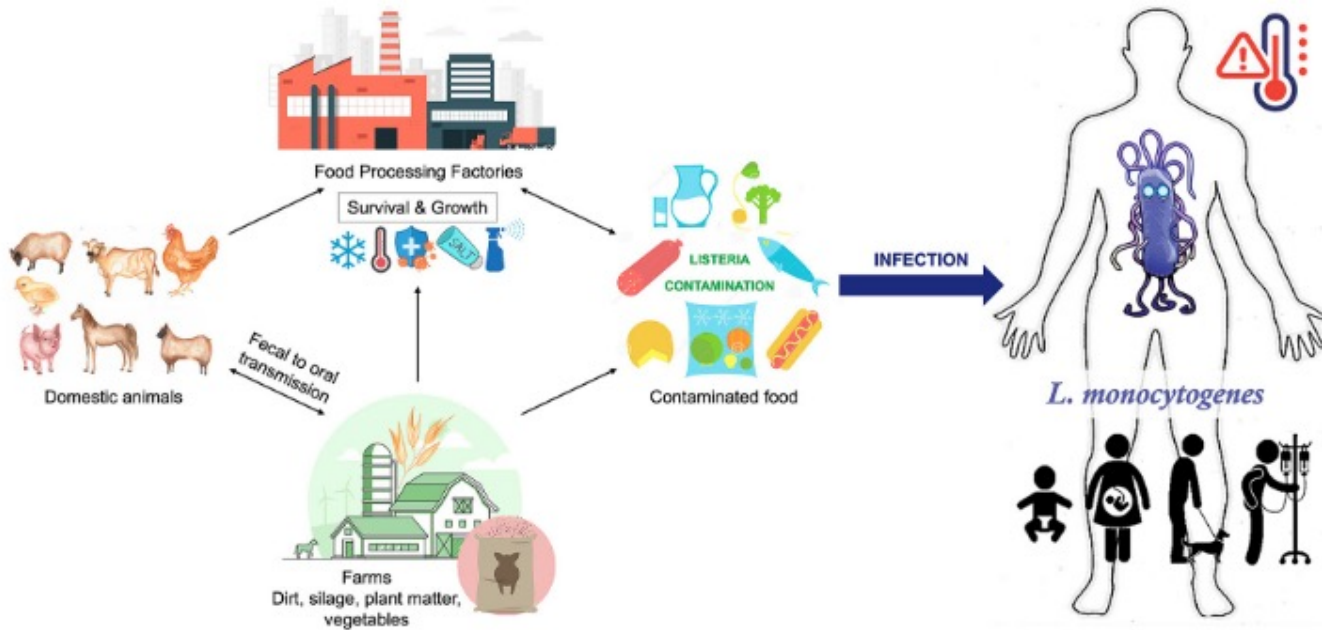
Инфекция *L. monocytogenes*, в основном передается пищевым путем при употреблении в пищу зараженных пищевых продуктов, таких как обработанное мясо, молочные продукты, предварительно упакованные бутерброды, рыба холодного копчения, готовые овощи, салаты и фрукты (“микроб холодильника”).

У здоровых людей наблюдаются легкие желудочно-кишечные симптомы в виде самоограничивающегося гастроэнтерита.

Однако у лиц с ослабленным иммунитетом инфекция протекает более тяжело, вызывая бактериемию, менингит, а при листериозе, связанном с беременностью, выкидыш и мертворождение. Среди уязвимых групп населения, включая пожилых людей, беременных женщин и их младенцев, летальность от листериоза составляет 20-30%, при неонатальном листериозе – до 46%.

Любое врожденное или приобретенное нарушение функции T-лимфоцитов создает предпосылки для развития болезни.

Листерии относятся к группе бактерий, обладающих способностью проникать через плаценту беременной женщины и поражать плод.



Почему *L. monocytogenes* преимущественно проникает в плаценту?

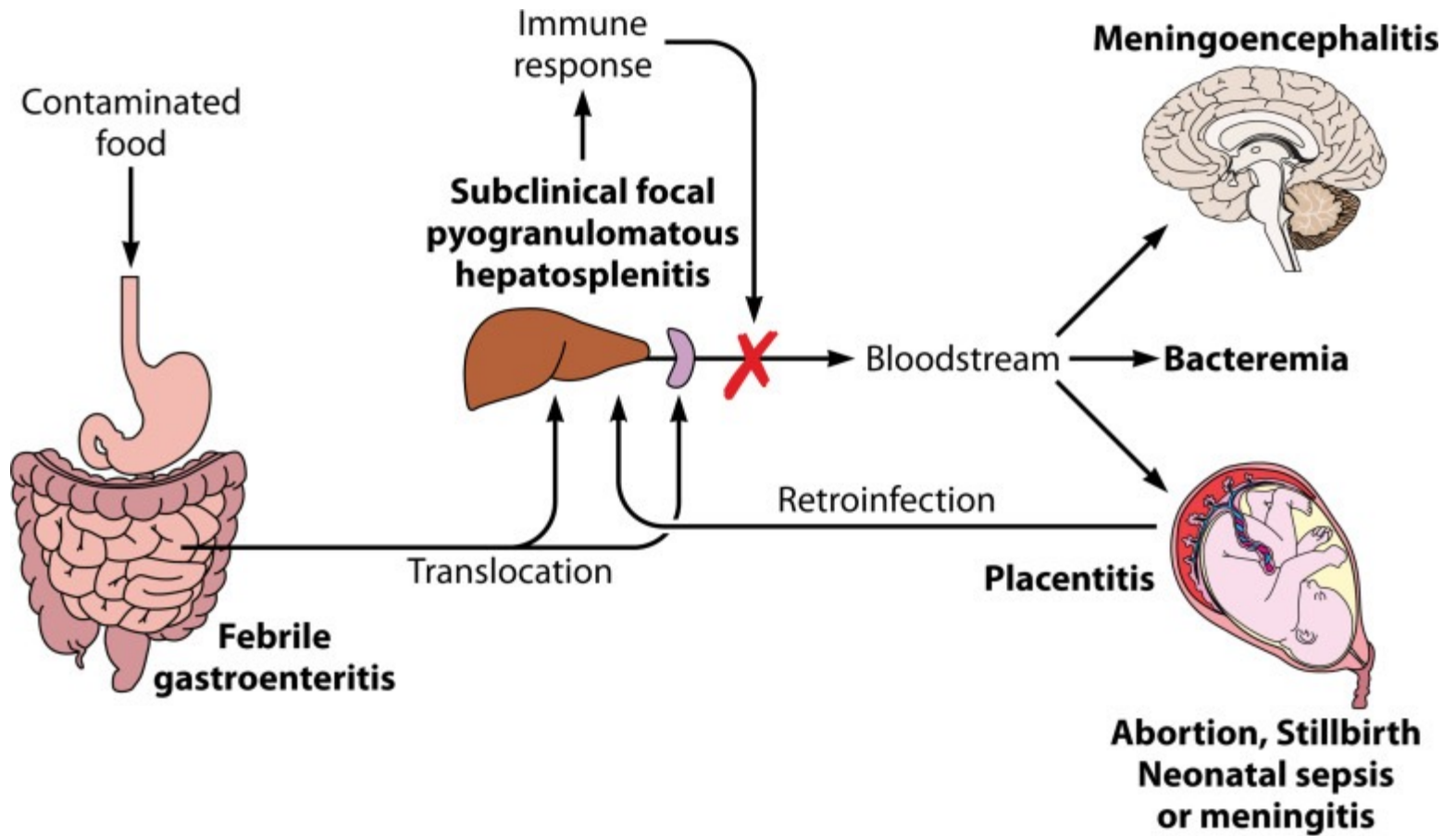
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПАРАДОКС БЕРЕМЕННОСТИ

Бактерии *L. monocytogenes* проникают через эпителиальный барьер кишечника, перемещаются в брыжеечные лимфатические узлы и достигают своих основных органов-мишеней, то есть печени и селезенки. Там они выявляют инфекционные очаги, которые у иммунокомпетентных людей эффективно устраняются клеточным иммунитетом.

*Клетки плаценты синтезируют в основном цитокины, характерные для Т-лимфоцитов-хелперов 2 -го типа. Это ведет к сдвигу баланса в иммунных реакциях в сторону гуморального иммунитета, **снижению активации клеточного иммунитета** и распознавания Т-лимфоцитами антигенов трофобласта и тем самым служит одним из механизмов выживания плода.*

Но, с другой стороны

У беременных женщин *L. monocytogenes* колонизирует матку, а также печень и селезенку. В то время как в последних органах инфекция контролируется, механизмы иммунной толерантности плаценты обеспечивают благоприятную нишу для размножения *L. monocytogenes*. Бактерии из плацентарного резервуара, попадающие в кровоток, могут повторно инфицировать печень и селезенку матери, способствуя сохранению и усилению инфекции (“пинг-понговая” инфекция). Трансплацентарная диссеминация у плода приводит к аборту, мертворождению или неонатальному сепсису.



Листериоз беременных

*Установленного протокола скрининга на *L. monocytogenes* во время беременности не существует, в отличие от протокола скрининга на стрептококки группы В.*

Острый листериоз у беременных протекает либо вообще бессимптомно, либо легко, со стертой полиморфной симптоматикой, поэтому диагноз устанавливается нередко ретроспективно после гибели плода или новорожденного ребенка.

Повышение температуры, повышение СРБ, абдоминальная боль (маска пиелонефрит?).

Наиболее чувствительными методами диагностики листериоза, связанного с беременностью, являются мазки из плаценты и желудочной жидкости новорожденных. Согласно китайскому ретроспективному исследованию, проведенному в период с 2008 по 2017 год, в 89% случаев среди беременных женщин была выявлена внутриутробная листериозная инфекция (по данным мазков из шейки матки).

При исследовании плаценты типичны хориоамнионит, фунизит, интервилузит. Околоплодные воды окрашены меконием.

Доза и выбор антибиотика для лечения листериоза матери часто неадекватны. Saripan et al. сообщалось, что все матери новорожденных, умерших от листериоза в Великобритании в 2000-2014 годах, не получали адекватных дородовых антибиотиков. В ходе ретроспективного исследования, проведенного в Китае в 1999-2011 годах, ни одна из матерей, у которых был выявлен листериоз новорожденных, не получала адекватного лечения. Поскольку *L. monocytogenes* устойчив к цефалоспорином, пациентам с подозрением на листериоз следует назначать ампициллин в комбинации с гентамицином или другими аминогликозидами, для достижения бактерицидного эффекта.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ ЛИСТЕРИОЗ

- раннее начало, когда симптомы проявляются в течение 72 часов после родов;
- позднее начало, когда симптомы развиваются через 72 часа после родов.

Хотя принято считать, что ранние случаи листериоза являются результатом трансплацентарной передачи, а поздние - результатом контакта с инфицированными вагинальными или выделениями во время родов, основной причиной листериоза новорожденных, скорее всего, является плацентарная инфекция.

При неонатальном листериозе бактериемия развивается в 62-72% случаев, пневмония - в 9-13% случаев и менингит - в 13-19% случаев.

В целом, наиболее распространенными клиническими проявлениями листериоза новорожденных являются респираторный дистресс, шок.

Лабораторные данные: лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, высокие уровни СРБ, АСТ, ПКТ.

Краеугольный камень терапии – β -лактамы (ампициллин от 100 мг/кг/сутки до 300мг/кг/сутки) в сочетании с амногликозидами.

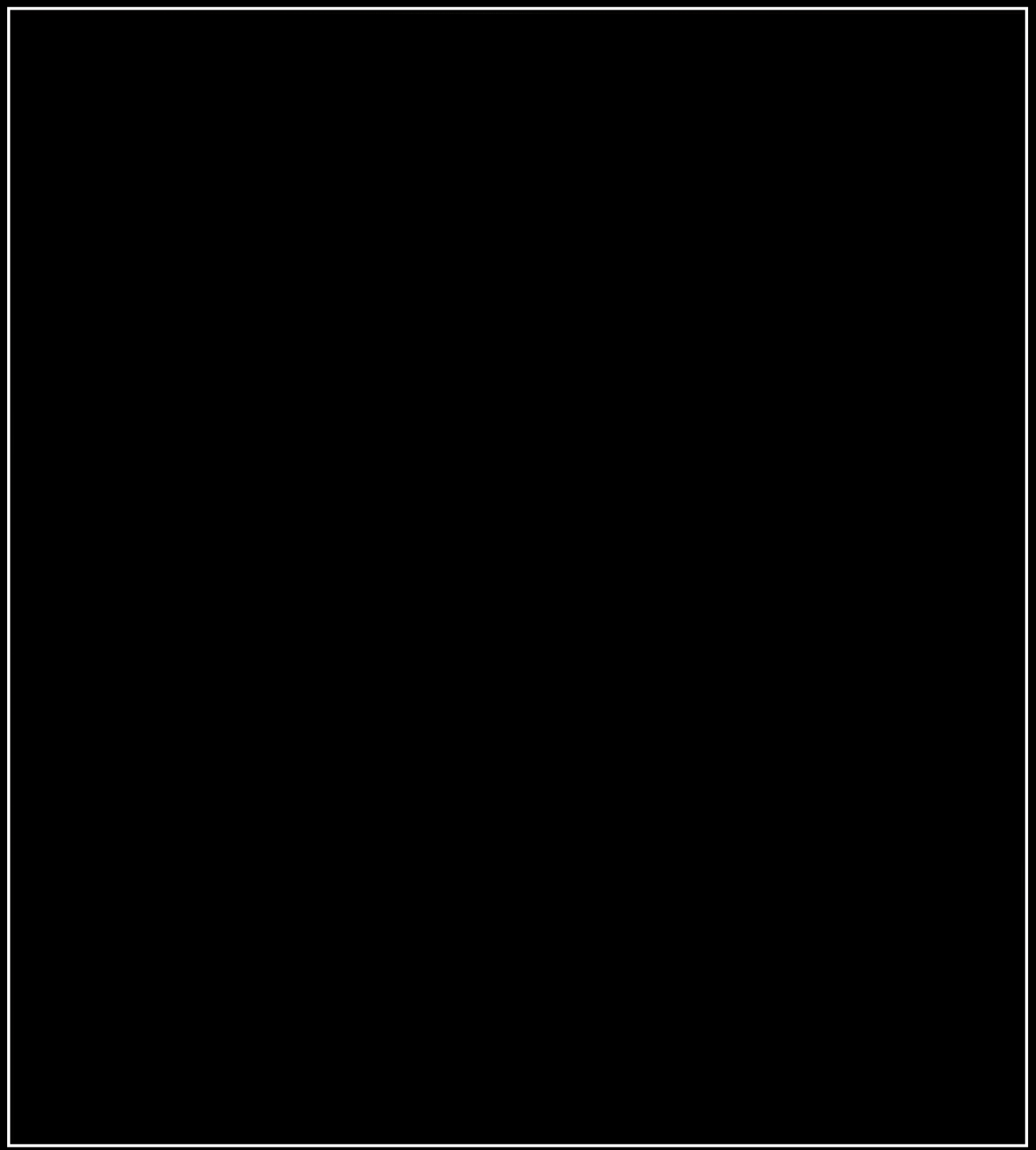
Продолжительность лечения 2 недели для пациентов с бактериемией, в тяжелых случаях инфекции или менингита период лечения должен составлять не менее 3 недель, поскольку были зарегистрированы рецидивы при более коротких сроках терапии (Wu F, 2022 г).

Клинический случай

- Девочка А. родилась от 4 беременности, 4 родов. Мать – 43 года. На учете в ЖК с 8 нед. 3 заболевания матери: анемия, ОРВИ, киста яичника. **Хориоамнионит**. Роды в сроке 35 0/7 нед, быстрые. Безводный промежуток 20 минут. Масса при рождении 2320 г, длина 46 см, окружность головы 32 см, окружность груди 28 см. Околоплодные воды густо окрашены меконием. Оценка по Апгар 5/7 баллов. ИВЛ маской 1 мин, СРАР 2 мин. Далее дыхание самостоятельное, оценка по шкале Сильверман 0 баллов. Но через 40 мин состояние ухудшилось, апноэ, SpO₂ 80%, снижение ЧСС до 100 уд/мин. Произведена интубация трахеи, проводится ИВЛ с параметрами P_{ip} 20, PEEP +6 см вод ст, Fr 40, FiO₂ – 0,21-0,25. В связи с тенденцией к гипотонии назначена инотропная поддержка. Печень + 1 см, селезенка не пальпируется. Меконий отходил.
- Hb 167 г/л, лейкоциты $2,78 \times 10^9$ /л (сдвиг до миелоцитов), глюкоза 1,9 -7,5 ммоль/л.
- Лечение в род.доме: ИВЛ, инфузионная терапия, добутамин, викасол, ампициллин/сульбактам, амикацин.
- Через 12 часов после рождения переводится в ОАРИТ ДГБ №17 Св. Николая Чудотворца с основным диагнозом: **Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках. R39.2 .**

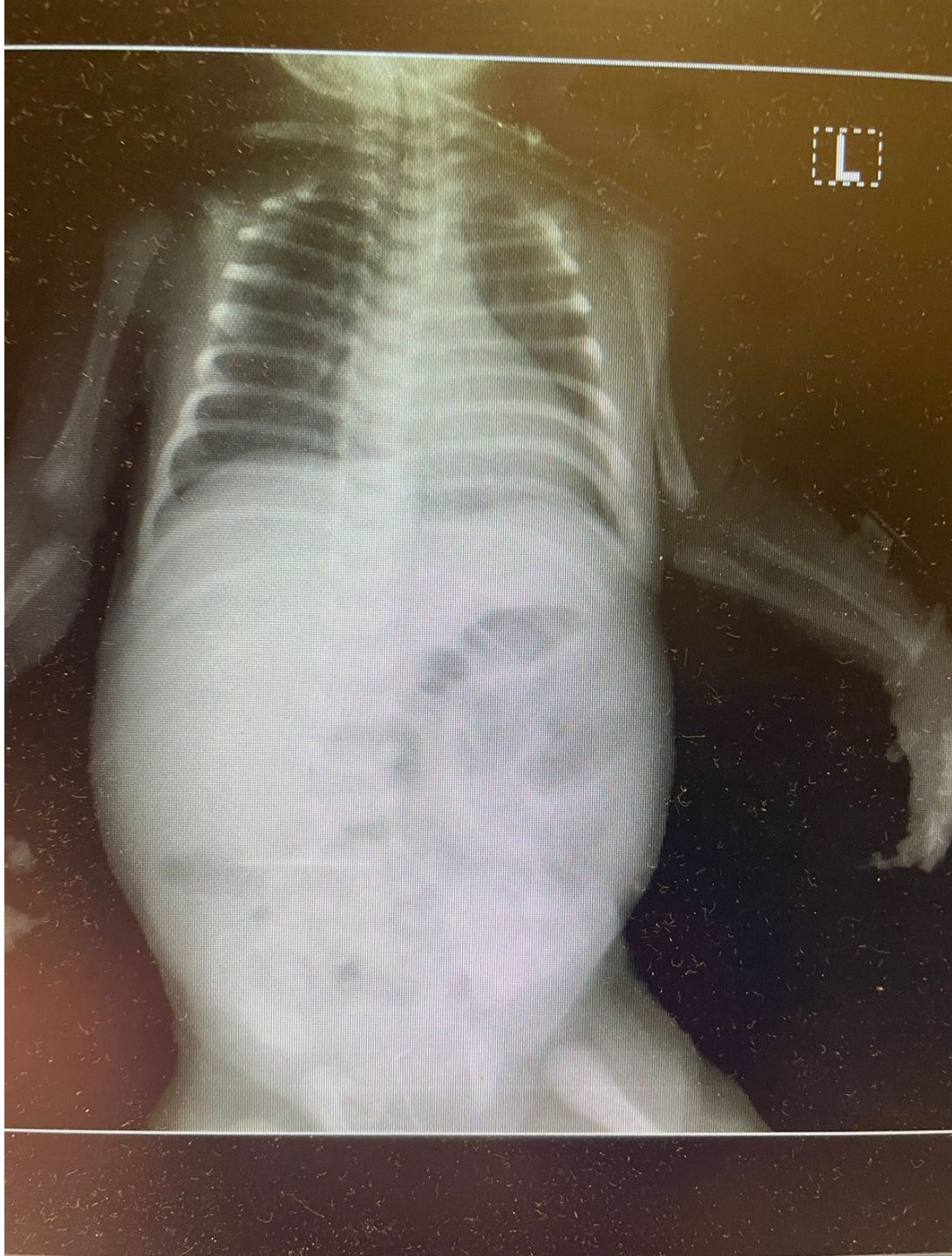
Клинический случай

- Состояние при поступлении в ОАРИТ крайне тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью, НК2, течением инфекционного процесса. Серый цвет кожи. Печень + 3 см. ИВЛ, инотропная поддержка. Продолжена стартовая антибактериальная терапия ампициллин/сульбактам + гентамицин.
- Кл.ан.крови - лейкоциты $8,3 \times 10^9$ /л, (сдвиг до миелоцитов).
- СРБ – 142 мг/л, АСТ - 190,1 ЕД/л.
- УЗИ ОБП – реактивные изменения и увеличение размеров печени. Небольшое количество жидкости в полости малого таза и в межкишечном пространстве.
- Рентгенография легких и брюшной полости – пневматизация легких значительно снижена за счет отека; по ходу кишечника газа очень мало. Отдельные газовые пузырьки.
- НСГ – постгипоксические изменения, признаки незрелости. Диагноз основной: **Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках. P39.2 .**



Клинический случай

- 2-е сутки жизни: состояние остается крайне тяжелым; увеличены дозы антибактериальных препаратов.
- С 3-х суток жизни отрицательная динамика: живот вздут, синюшного оттенка, болезненный при пальпации, перистальтика не выслушивается.
- В кл. ан. крови - лейкоциты $22,9 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения 38 000.
- СРБ - 89,5 мг/л.
- **Р36.9 Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный.**
- Смена А/Б терапии на препараты резерва: ванкомицин, меронем 20 мг/кг каждые 8 часов, метрогил.
- С подозрением на острую кишечную непроходимость ребенок переведен в СПб ГБУЗ «ДГМ КСЦ МВТ».
- На момент перевода: состояние крайне тяжелое, относительно стабильное. Респираторная поддержка: ИВЛ FiO₂ 0.30, P_{in} 17, PEEP +4.0, T_{in} 0.33, f 25. Центральная гемодинамика стабильная на фоне инотропной поддержки добутамином [10 мкг/кг/мин] дофамином [3 мкг/кг/мин].





Плацента

22. Макроскопическое описание:

Масса плаценты, г: 420; Размер плаценты, см: 17/18/1,4; Длина пуповины, см: 33; Диаметр пуповины, см: 1;
Прикрепление пуповины: Парацентральное; Оболочки, вид: Блестящие; Оболочки, цвет: Желтые;
Дольчатость: Неравномерная; Гиперемия: +; Поверхность разреза, цвет: Серо-красная;

23. Микроскопическое описание:

Ворсинчатый хорион: Дифференцировка ворсин не нарушена; Острый мембранит: Да; Пуповина:
Стромально-сосудистый фуникулит;

24. Заключение:

Плацентарная недостаточность: Хроническая с острой декомпенсацией;

Факторы риска:

Послеродовый эндометрит: +++;

Гипоксия: ++;

Нарушение адаптации: ++;

Внутриутробное инфицирование: +++;

Интранатальное инфицирование: +++;

Сепсис: ++;

Заключение: Гнойный мембранит, флебит пупочной вены
стромально-сосудистый фуникулит.;

25. Код по МКБ O41.1

Клинический случай

- При поступлении в СПб ГБУЗ «ДГМ КСЦ МВТ» состояние крайне тяжелое.
- По данным Rg ОБП в вертикальном положении патологических уровней в проекции петель кишечника и свободного газа не выявлено.
- Продолжается ИВЛ, интубная терапия, антибактериальная терапия (меронем, ванкомицин, метрогил).
- Наблюдается совместно с хирургом, диагноз болезнь Гиршпрунга? Энтеральное питание по согласованию с хирургами начато с 4-х суток жизни.
- На 5-е сутки жизни переведена на самостоятельное дыхание через носовые канюли и далее на O₂ воронку.
- С диагностической целью выполнена ирригоскопия: толстая кишка расположена правильно, равномерного диаметра на всем протяжении.

Цель исследования

**Микробиологическое исследование отделяемого половых с
факультативно-анаэробные микроорганизмы**

Направлен с диагнозом МКБ:

Результаты исследования:

№№	Выделенные микроорганизмы	KOE
[1]	Listeria monocytogenes	$\geq 10^5$ КОЕ/мл

Антибиотикограмма *	[1]
Бензилпенициллин	S
Ампициллин	S
Меропенем	S
Эритромицин	S
Триметоприм-сульфаметоксазол	S

Организация:

Дата поступления: 16.02.2024

Дата взятия: 15.02.2024

Направившее учреждение: Роддом № 13

Отделение: Родильное

Направивший врач:

Телефон:

Исследуемый материал: Отделяемое нижних дыхательных путей (АСПИРАТ)

Цель исследования: Исследование смыва трахеобронхиального дерева

Направлен с диагнозом МКБ:

Результаты исследования:

№№	Выделенные микроорганизмы	KOE
[1]	Listeria monocytogenes	10^4 КОЕ/мл

Антибиотикограмма *	[1]
Бензилпенициллин	S
Ампициллин	S
Меропенем	S
Эритромицин	S
Триметоприм-сульфаметоксазол	S

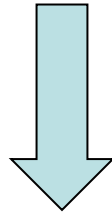
Примечание:

Клинический случай

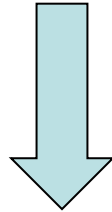
- **Диагноз основной: Неонатальный диссеминированный листериоз R37.2**
- На фоне проводимого лечения: на 5-е сутки жизни отменена инотропная поддержка, энтеральное питание расширяется. СРБ, АСТ снижается до нормы.
- На 8-е сутки жизни в тяжелом состоянии переводится на отделение патологии новорожденных. Продолжается антибактериальная терапия (меронем, ванкомицин, метрогил). Состояние в динамике улучшается, с 12х суток - O₂ независима. Энтеральное питание расширено до полного объема. Восстановление мышечного тонуса, рефлексов . Начинает самостоятельно сосать грудь.
- Посев крови на 4-е, 9-е, 11-е сутки жизни – роста нет.
- НСГ: ВЖК I с двух сторон.
- Невролог: перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, СЭК с 2-х сторон.
- Антибактериальная терапия отменена.
- На 22-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии ребенок выписан домой под наблюдение педиатра поликлиники СПб ГБУЗ «ДГМ КСЦ ВМТ» и инфекциониста ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА.

Клинический случай

Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках. P39.2 .



Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный P36.9.



Неонатальный диссеминированный листериоз P37.2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Листериоз новорожденных является серьезной инфекцией с высоким уровнем смертности.

Ранняя диагностика и своевременное лечение соответствующими антибиотиками необходимы для хорошего исхода у новорожденных.

Высокий уровень настороженности необходим для ранней и точной диагностики.

Лечение комбинацией антибиотиков повышает бактерицидный эффект и помогает снизить смертность.

Позитивным моментом в прогнозе является высокая чувствительность патогена к стандартной антибактериальной терапии, применяемой при инфекционных заболеваниях новорожденных.

Наконец, ознакомление беременных женщин с диетическими привычками и разработка других профилактических стратегий имеют решающее значение для снижения частоты листериоза новорожденных.