

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №2

2020



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ЛИСТЕРИОЗА С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ**© Мельникова А.Б.¹, Покусаева В.Н.¹, Гуркина О.В.², Кретьова М.В.², Мариновичева Е.И.²**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28²Клинический родильный дом, Россия, 214018, г. Смоленск, ул. Кирова, 47*Резюме*

Цель. Мотивация усиления настороженности врачей акушеров-гинекологов и неонатологов в отношении врожденного листериоза при рождении ребенка с проявлениями внутриутробной инфекции.

Методика. Приведен клинико-anamnestический анализ случая неонатального листериоза в форме врожденной пневмонии. Методом верификации возбудителя явилось бактериологическое исследование и ПЦР-диагностика.

Результаты. Новорожденный реализовал врожденную листериозную пневмонию, инфицировавшись, вероятно, интранатально или непосредственно перед родами от клинически здоровой матери. Единственным методом идентификации заболевания в отсутствие специфического анамнеза и патогномоничных симптомов стало бактериологическое исследование. Патоген высокочувствителен к стандартной антибактериальной терапии, применяемой при инфекционных заболеваниях новорожденных.

Заключение. Учитывая ожидаемый рост заболеваемости и повышенную восприимчивость беременных женщин, необходимо с особой настороженностью оценивать общие клинические симптомы, и все случаи реализации внутриутробной инфекции необходимо рассматривать с позиций возможного листериоза.

Ключевые слова: беременность, листериоз, новорожденный, лечение

A CASE REPORT WITH A CONGENITAL LISTERIOSIS WITH GOOD CLINICAL OUTCOME**Melnikova A.B.¹, Pokusaeva V.N.¹, Gurkina O.V.², Kretova M.V.², Marinovicheva E.I.²**¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Clinical maternity hospital, 47, Kirova St., 214018, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. MDs alertness increase regarding congenital listeriosis at birth of a child with manifestations of intrauterine infection.

Methods. Clinical and anamnestic analysis of a case of neonatal listeriosis in the form of congenital pneumonia. The method of verification of the pathogen was bacteriological and PCR examination.

Results. The newborn realized congenital *Listeria* pneumonia, having been infected, probably intranatally or just before delivery, from a clinically healthy mother. The only method of identifying the pathogen is bacteriological research. The pathogen is highly sensitive to standard antibacterial therapy used for infectious diseases of newborns.

Conclusion. Given the expected increased rise in incidence and increased susceptibility of pregnant women, it is necessary to understand the general clinical symptoms and all cases of intrauterine infection should be considered from the perspective of possible listeriosis.

Keywords: pregnancy, listeriosis, newborn, treatment

Введение

Возбудитель листериоза – *Listeria monocytogenes*, являясь достаточно редким патогеном в общей популяции, вызывает серьезные заболевания у пациентов полярных возрастов, беременных

женщин и лиц с иммуносупрессией. Следует отметить, что врожденный листериоз – тяжелое заболевание с серьезным прогнозом, определяющим существенные перинатальные потери. Однако, несмотря на достаточно хорошую изученность врожденного листериоза с четким определением его эпидемиологических, патоморфологических и клинических особенностей, принципов диагностики, лечения и профилактики, настороженность в отношении листериоза как возбудителя внутриутробной инфекции, среди акушерско-гинекологического сообщества достаточно низкая. Современные эпидемиологические исследования показывают десятикратное возрастание распространенности неонатального листериоза, что диктует необходимость повышения информированности врачебных ассоциаций и оснащенности лабораторных служб для своевременного выявления этого сапроноза [2, 9]. В статье представлен случай неонатального листериоза без специфических симптомов заболевания у новорожденного от клинически здоровой матери.

Целью публикации явилась отивация усиления настороженности врачей акушеров-гинекологов и неонатологов в отношении врожденного листериоза при рождении ребенка с проявлениями внутриутробной инфекции.

Описание клинического случая

Пациентка А., 37 лет, госпитализирована в акушерский стационар с начавшейся 2 ч. назад родовой деятельностью при беременности 38 недель. Из анамнеза установлено, что настоящая беременность третья, предстоят третьи роды. Предшествующие две неосложненные беременности закончились своевременными физиологическими родами 3 года и 10 лет назад. Дети здоровы. На учете в женской консультации состояла с 9 нед., регулярно посещала врача, прошла весь объем необходимого при физиологической беременности обследования. Акушерских осложнений, инфекционных и экстрагенитальных заболеваний за период беременности не было. Соматический и гинекологический анамнез не отягощен. При объективном обследовании кожные покровы чистые, обычной окраски. Температура тела 36,7°C, пульс 70/мин, АД 120/80 мм рт.ст. на обеих руках, ЧДД 16/мин. Со стороны внутренних органов патологических изменений не выявлено. Физиологические отправления не нарушены. Результаты общего анализа крови и мочи без клинически значимых отклонений.

Родовая деятельность при поступлении хорошо выражена, схватки через 4-5 мин. по 30 с умеренно болезненные. Положение плода продольное, головка малым сегментом во входе в малый таз. При вагинальном исследовании выявлено раскрытие шейки матки до 5-6 см, функциональный плодный пузырь, вставление головки затылочное в переднем виде. При кардиотокографии базальный ритм 157/мин, вариабельность ритма 12/мин, единичные типичные вариабельные децелерации, акцелераций нет, STV 5,4 мс. Через 1 ч. 10 мин. после поступления появилась потужная деятельность. На кардиотокограмме в этот момент зафиксированы две следующие друг за другом пролонгированные децелерации до 110/мин продолжительностью около 1 мин. каждая. Проведено влагалищное исследование, при котором излились густые мекониальные воды в количестве 100 мл. Головка плода находилась в плоскости широкой части малого таза, вставление синклетическое в переднем виде затылочного предлежания. Сердцебиение плода далее контролировалось после каждой потуги аускультативно: 110-135/мин, быстро восстанавливается после потуги. Потужная деятельность эффективная. Через 13 мин. родилась доношенная девочка массой 3050 г, рост 51 см, окружность головки и груди по 34 см. Последовый период 5 мин. Травм родового канала при ревизии не выявлено. Кровопотеря в родах 150 мл.

При рождении оценка новорожденного по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни составляла 7 баллов. Состояние ребенка расценено как тяжелое за счет дыхательных расстройств и симптомов угнетения ЦНС. Отмечалась умеренная кислородозависимость (SpO_2 87-89% без дополнительной оксигенации, с повышением до 94% на 40% увлажненном кислороде), клиника легкого дистресс-синдрома (оценка по шкале Доунес 2 балла), частота дыхания 60 в мин., дыхание ослабленное, необильная крепитация. Через 20 мин. после рождения ребенок переведен в отделение детской реанимации. При осмотре двигательная, безусловно-рефлекторная активность снижены. Кожа бледно-розовая, чистая, без дополнительной оксигенации акроцианоз, цианоз носогубного треугольника. Видимых отеков нет. Носовое дыхание свободное. В легких перкуторно коробочный звук, аускультативно дыхание ослабленное в нижних отделах, единичная крепитация над областью сердца. Частота дыхания до 58/мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 178/мин. Живот обычной формы, перистальтика выслушивается. Край печени на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпировалась. рН крови 7,27, лактат 4,98 ммоль/л, ВЕ -8 ммоль/л, р CO_2 38,2 мм рт.ст., р O_2 40 мм рт.ст. В крови ребенка резко положительный СРБ. В клиническом анализе эритроциты 6,1 млн./мл, гемоглобин 208 г/л, тромбоциты – 208 тыс./мл, уровень лейкоцитов – 15,8 тыс./мл, лейкоцитарная формула:

эозинофилы – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 63%, лимфоциты – 25%, моноциты – 10%, нормобласты до 15:100. При рентгенографии органов грудной клетки определялись участки уплотнений в нижних отделах с обеих сторон, усиление легочного рисунка, расширение корней легких. При нейросонографии выявлены диффузные изменения головного мозга, затруднение венозного оттока. Эхокардиография выявила открытое овальное окно (5 мм) и функционирующий баталлов проток (3,0 мм). При УЗИ органов брюшной полости усиление сосудистого рисунка печени. По результатам обследования у ребенка установлен диагноз: «Внутриутробная пневмония неуточненной этиологии тяжелой степени. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, симптомы угнетения ЦНС. Умеренная асфиксия при рождении. Хроническая гипоксия плода».

Лечение начато в условиях открытой реанимационной системы с постоянным мониторингом жизненно важных функций. Проводилась инфузионная терапия глюкозо-электролитной смесью, антибактериальная терапия комбинацией ампициллина (200 мг/кг/сут) и гентамицина (5 мг/кг/сут), иммунотерапия пентаглобином. Респираторная поддержка под контролем КОС в алгоритме NCPAP аппаратом Sophia с реер +5,0 см вод.ст., FiO₂ 0,4 в течение суток, а затем аппаратом Airvo -2 с параметрами 2 л/мин., O₂ от 45% с последующим снижением до 30%.

На фоне проводимой терапии через 5 ч. после рождения у ребенка отмечено повышение температуры тела до 38,9°C с последующим снижением до 37,5-37,1°C через 3 ч. К концу первых суток жизни получены результаты бактериологического исследования мазка с задней стенки глотки. Выявлен обильный рост *Listeria monocytogenes*, чувствительной к ампициллину, бензилпенициллину, меропенему, эритромицину. Результаты бактериологического обследования на бета-гемолитический стрептококк отрицательные. ДНК цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1, 2 и 6 не выявлены. Обнаружена ДНК вируса Эбштейна-Барра (68 копий ДНК/10⁵ клеток). Иммуноглобулины М к краснухе, токсоплазме и ЦМВ отрицательные, иммуноглобулины G к краснухе 61,4 МЕ/мл, к ЦМВ 1,2 МЕ/мл. Ребенку выставлен клинический диагноз «Врожденный ранний листериоз, пневмония, вызванная *L. monocytogenes*». С учетом результатов чувствительности к антибиотиками, проводимая терапия продолжена в том же объеме.

При тщательном, с учетом полученного бактериологического исследования, расспросе пациентки после родов выяснено, что за период беременности лихорадки, кожных высыпаний, конъюнктивита, гастроинтестинальных и урологических проблем не было. Отметила, что у старшего ребенка 4 дня назад была многократная рвота и лихорадка до 38°C в течение суток. Участковым педиатром установлен диагноз «ротавирусная инфекция», назначен энтеросгель. Состояние ребенка быстро улучшилось, симптомы на вторые сутки заболевания купировались. Больше никто из членов семьи не болел.

На 2-е сут. после получения результатов бактериологического исследования новорожденного были взяты материалы для бактериологического исследования кала, мочи, мазка из носоглотки у родильницы, ее мужа и двух их детей, а также исследование плаценты. Ни у одного из членов семьи бакпосев не выявил возбудителя листериоза. У самой пациентки обнаружен обильный рост *Listeria monocytogenes* в моче, в плаценте и умеренный рост в фекалиях и носоглотке. По рекомендации инфекциониста родильница провела курс терапии ампициллином в течение 7 сут. Послеродовой период протекал без особенностей.

Состояние ребенка в процессе лечения в отделении реанимации оставалось стабильно тяжелым за счет симптомов интоксикации и дыхательных нарушений. К 4-м суткам отмечена положительная динамика рентгенологической картины, постепенно уменьшились дыхательные нарушения. В клиническом анализе эритроциты 5,3 млн./мл, гемоглобин 175 г/л, тромбоциты – 190 тыс./мл, уровень лейкоцитов – 17,7 тыс./мл, лейкоформула: эозинофилы – 10%, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 32%, лимфоциты – 41%, моноциты – 16%. В возрасте 7 сут. ребенок переведен на второй этап выхаживания, где до 3 нед. жизни продолжалась антибактериальная терапия. Ребенок с матерью выписан домой на 21 день в удовлетворительном состоянии с нормальными результатами клинико-лабораторных исследований. Контрольное бактериологическое исследование роста возбудителя не выявило.

При патогистологическом исследовании плаценты выявлен гнойный плацентит листериозной этиологии (гнойный париетальный децидуит, гнойный фуникулит, очаговый базальный децидуит, очаговый виллузит, плацентарный хорионамнионит, субхориальный интервиллузит): обильная лейкоцитарная инфильтрация субхориально, в базальной и хориальной пластинке, сосудах пуповины, в децидуальном слое; единичные очаги, напоминающие гранулемы (в центре некроз, по периферии лимфоидная инфильтрация), прилежащие ворсины с некрозом трофобласта и переходом воспаления в строму ворсин. Межворсинчатое пространство сужено.

Обсуждение клинического случая

Источником листериоза являются животные – больные и бессимптомные носители, которые выделяют возбудителя во внешнюю среду. Чрезвычайно важным в распространении инфекции является способность возбудителя длительно сохраняться и активно размножаться при низких температурах в различных пищевых продуктах, в том числе упакованных в барьерные пленки, ограничивающих доступ кислорода – «микроб холодильника» [1, 3]. Основной путь инфицирования человека – пищевой. Заражение происходит при употреблении контаминированных продуктов питания, которые не подвергались адекватной термической обработке (мясо, молоко, сыры). Кроме алиментарного, наиболее значимы такие пути инфицирования, как контактный (от пораженных животных) и аэрогенный (при работе с контаминированными шкурами, шерстью). Особое значение имеет возможность трансплацентарной передачи листерий от инфицированной беременной женщины плоду [2, 3].

Беременные женщины заболевают листериозом в 16-18 раз чаще, чем население в целом [5, 6]. Острый инфекционный процесс у них протекает либо бессимптомно, либо со стертой полиморфной симптоматикой, поэтому правильный диагноз нередко устанавливается ретроспективно после гибели плода или новорожденного ребенка. У беременной женщины симптомы могут имитировать ОРВИ: кратковременная лихорадка, мышечные боли, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, конъюнктивит [9,10]. У части больных выявляются симптомы гастроэнтерита или инфекции мочевыводящих путей. При трансплацентарном заражении плода заболевшие мать и плод как бы обмениваются инфекцией: сначала мать инфицирует свой плод, затем плод вторично заражает мать, вызывая у нее вторичную волну заболевания в виде лихорадки неясной этиологии. В связи с этой особенностью листериоз иногда называют «пинг-понговой» инфекцией. При проникновении листерий в плаценту и фетальные оболочки создаются условия для внутриутробной контаминации с дальнейшим гематогенным и лимфогенным путем и поражением внутренних органов и ЦНС плода [2, 3, 8].

В отличие от беременных, у которых инфекция чаще всего наблюдается в легкой форме, листериоз новорожденных – тяжелое генерализованное заболевание с высокой летальностью (30-100 %), протекающее по типу сепсиса [5, 8]. Сроки возникновения и клинические проявления листериоза новорожденных зависят от времени и пути инфицирования. Отмечено, что при инфицировании в ранние сроки гестации имеют место самопроизвольные аборт или формируются пороки развития. При заражении во второй половине беременности, как правило, уже внутриутробно развивается специфический инфекционно-воспалительный процесс. Ребенок при этом рождается с клиническими проявлениями врожденного листериоза, или же манифестация заболевания происходит в течение первых-вторых суток жизни [8, 9]. Состояние ребенка резко ухудшается, появляются лихорадка и экзантемы, представленной папулезными элементами с геморрагическим компонентом, возникает беспокойство, одышка, судороги и в большинстве случаев наступает смерть, причиной которой может быть пневмония, гнойный плеврит, гепатит, менингоэнцефалит, внутриутробный сепсис [4, 8].

При интранатальном заражении ребенок сразу после рождения выглядит здоровым, клинические признаки листериоза в форме сепсиса появляются после 7-го дня жизни ребенка [10]. У части новорожденных листериоз развивается через 10-12 дней после рождения и в этих случаях протекает обычно в виде менингита с летальностью до 25% [9]. Аспирация инфицированной амниотической жидкости может привести к тяжелому поражению легких с респираторным дистресс-синдромом, шоком и молниеносным течением. Летальность при этой форме листериоза достигает 50%.

Следует отметить, что установить диагноз врожденного листериоза по клинико-анамнестическим данным достаточно трудно. Решающее значение при этом приобретают лабораторные методы исследования. При этом «золотым стандартом» диагностики врожденного листериоза традиционно считают бактериологическое исследование с использованием специальных сред (мясопептонные печеночные среды с добавлением глюкозы, сыворотки, глицерина и крови) [3].

Заключение

Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует сложности постановки диагноза врожденного листериоза при отсутствии проявлений инфекционного процесса у матери и высыпаний у новорожденного, что подтверждает положение о необходимости рассматривать все случаи реализации внутриутробной инфекции с позиций возможного листериоза. Вероятно, в данном случае, инфицирование плода произошло интранатально или непосредственно перед родами. Вопрос о заражении беременной с учетом асимптомного течения заболевания остается

открытым. Важно отметить, что высокая восприимчивость к инфицированию в период гестации привела к тому, что из всех членов семьи при общем быте и образе питания, только у беременной произошло заражение листериозом. Основным, а в данном случае единственным, методом исследования, позволяющим установить точный диагноз, является бактериологическое исследование. Позитивным моментом в прогнозе является высокая чувствительность патогена к стандартной антибактериальной терапии, применяемой при инфекционных заболеваниях новорожденных.

Литература (references)

1. Гриноу Дж. Осборн, Сазерленд Ш. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 288 с. [Grinou Dzh. Osborn, Sh. Sazerlend. Vrozhdennnye, perinatal'nye i neonatal'nye infekcii. Congenital, perinatal, and neonatal infections. – Moscow: Medicine, 2000. – 288 p. (in Russian)]
2. Садова Н.В., Заплатников А.Л. Врожденный листериоз // Русский медицинский журнал. – 2008. – №18. – С. 162-165. [Sadova N.V., Zaplatnikov A.L. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian medical journal. – 2008. – N18. – P. 162-165. (in Russian)]
3. Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. – М., 2002. – 200 с. [Tartakovskij I.S., Maleev V.V., Ermolaeva S.A. *Listerii: rol' v infekcionnoj patologii cheloveka i laboratornaja diagnostika*. Listeria: role in human infectious pathology and laboratory diagnostics. – Moscow, 2000. – 200 p. (in Russian)]
4. Bubonja-Sonje M., Mustac E., Brunn A., Deckert M., Abram M. Listeriosis in pregnancy: case report and retrospective study // *Journal of Maternal- Fetal Neonatal Medicine*. – 2013. – V.26, N3. – P. 321-323.
5. Craig A.M., Dotters-Katz S., Kuller J.A., Thompson J.L. Listeriosis in Pregnancy: A Review // *Obstetrical & Gynecological Survey*. – 2019. – N6. – P. 362-368.
6. Fouks Y., Amit S., Many A. et al. Listeriosis in pregnancy: under-diagnosis despite over-treatment // *Journal of Perinatology*. – 2018. – N1. – P. 26-30.
7. Garner D., Kathariou S. Fresh Produce-Associated Listeriosis Outbreaks, Sources of Concern, Teachable Moments, and Insights // *Journal of Food Protection*. – 2016. – N2. – P. 337-344.
8. Jackson K.A., Iwamoto M., Swerdlow D. Pregnancy-associated listeriosis // *Epidemiology and Infection*. – 2010. – N10. – P. 1503-1509.
9. Noriega L.M.R., Ibáñez S.V., González P.A. et al. *Listeria monocytogenes*: Report of a rise in pregnant women and literature review // *Revista Chilena de infectologia*. – 2008. – N5. – P. 342-349.
10. Wang P., Chen Y., Wang H. et al. A clinical analysis of 16 patients with maternal listeriosis // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2015. – N9. – P. 763-767.

Информация об авторах

Мельникова Анна Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: annabm@list.ru

Покусаева Вита Николаевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru

Гуркина Ольга Викторовна – заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей ОГБУЗ «Клинический родильный дом», Смоленск. E-mail: perinat67@mail.ru

Кретова Маргарита Владимировна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей ОГБУЗ «Клинический родильный дом», Смоленск. E-mail: perinat67@mail.ru

Мариновичева Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, заведующая родовым отделением ОГБУЗ «Клинический родильный дом», Смоленск. E-mail: perinat67@mail.ru