ISSN 2221-2582

УДК 616.98-036.8+616-053.2+614.1+579.61+618.33+612.822
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.44.47.013

ЛИСТЕРИОЗ. ВРОЖДЕННЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Дмитрий Григорьевич Пеньков[1], Елена Сергеевна Ульяничева[1, 2], Анастасия Сергеевна Древницкая[1]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

[2] Специализированный дом ребенка №3 (психоневрологический) Фрунзенского района. 192288, г. Санкт-Петербург, Загребский бул., 42

Контактная информация:
Елена Сергеевна Ульяничева — ассистент кафедры детских болезней с курсом неонатологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова; заведующая педиатрическим отделением СПб ГКУЗ «Специализированный дом ребенка № 3 (психоневрологический) Фрунзенского района»; врач-педиатр высшей категории. E-mail: uliynicheva@gmail.com ORCID ID: 0009-0002-3595-3197 SPIN: 8185-5282

Для цитирования: Пеньков Д.Г., Ульяничева Е.С., Древницкая А.С. Листериоз. Врожденный неонатальный сепсис. Клинический случай // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 110–114. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.44.47.013

Поступила: 10.10.2023 **Одобрена: 15.11.2023** **Принята к печати: 11.12.2023**

Резюме. Неонатальный листериоз, относящийся к внутриутробным инфекциям, имеет высокий процент летальности, связано это с морфологией и физиологией патогена, характером течения инфекции и органами, которые поражаются. В данной статье рассмотрены основные характеристики микроорганизма и клинический случай течения данного заболевания.

Ключевые слова: *неонатальный листериоз; врожденный неонатальный сепсис; антибактериальная терапия; внутриутробные инфекции; гидроцефальный синдром.*

LISTERIOSIS. CONGENITAL NEONATAL SEPSIS. CLINICAL CASE

© Dmitry G. Penkov[1], Elena S. Ulyanicheva[1, 2], Anastasiya S. Drevnitskaya[1]

[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

[2] Specialized Children's Home N 3 (neuropsychiatric) Frunzensky district. Zagrebskiy 42, Saint Petersburg, Russian Federation, 192288

Contact information:
Elena S. Ulyanicheva — Assistant of the Department of Children's Diseases with a Course of Neonatology of the First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Head of the Pediatric Department Saint Petersburg State Public Health Institution "Specialized Children's Home N 3 (neuropsychiatric) Frunzensky district", Pediatrician of the highest category. E-mail: uliynicheva@gmail.com ORCID ID: 0009-0002-3595-3197 SPIN: 8185-5282

For citation: Penkov DG, Ulyanicheva ES, Drevnitskaya AS. Listeriosis. Congenital neonatal sepsis. Clinical case. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):110-114. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.44.47.013

Received: 10.10.2023 **Revised: 15.11.2023** **Accepted: 11.12.2023**

Abstract. Neonatal listeriosis, related to intraurine infection, has a high mortality rate, this is due to the morphology and physiology of the pathogen, the rate of infection and the organs that are affected. This article discusses the main characteristics of the microorganism and the clinical case of the course of this disease.

Key worlds: *neonatal listeriosis; congenital neonatal sepsis; antibacterial therapy; ittraurine infections; hydrocephalus syndrome.*

Листериоз — инфекционное заболевание бактериальной природы. Возбудитель — *Lysteria monocytogenes* — грамположительная факультативно внутриклеточная палочка, устойчивая в окружающей среде, в том числе при температуре до –1,5 °С. Вне клетки способны к «кувыркающейся» подвижности (tumbling motility), при движении внутри клетки задействуется механизм actin rockets. Является каталазо-положительным микроорганизмом.

Заболевание передается алиментарно (при употреблении в пищу непастеризованного молока, сырых сыров, мяса, рыбы), при этом бактерия спо-

собна проходить через кишечный барьер, инвазия происходит из-за взаимодействия интерналина A (InlA) и E-кадгерина (hEcad) с участием посредника фосфоинозитид-3-киназы (PI3-K), что впоследствии приводит к вторичной гематогенной диссеминации [1, 2].

Помимо алиментарного пути передачи возможен трансплацентарный путь. При работе с экспериментальными моделями было доказано, что передача трансплацентарным путем осуществляется благодаря взаимодействию белка на поверхности клетки бактерии интерналина A (InlA) и B (InlB) в комплексе с c-Met и E-кадгерином (hEcad), который, являясь трансмембранным белком, находится на апикальной и базальной мембране синцитиотрофобластов (SYN) [3], при этом взаимодействие InlB с c-Met имеет решающее значение для активации PI3-K в SYN и необходимо для InlA-опосредованного проникновения *L. monocytogenes* через плацентарный барьер [4]. В настоящее время также изучается возможность участия в данном виде распространения интерналина P (InlP) [14].

Активное влияние на процесс заражения оказывает синтезируемый бактериями токсин — листериолизин O (LLO), необходимый для выхода бактериальной клетки из вакуоли клетки хозяина, также рассматривается в современных исследованиях его способность модулировать сигнальные пути [5]. Фосфатидилинозитол — специфичная липаза C (PICA) и лецитиназа также необходимы для выхода из фагосомы, а металлопротеиназа осуществляет посттрансляционную модификацию лецитиназы.

Белок ActA регулирует полимеризацию актина, опосредуя движение и инвазию бактерий [7].

Факторами риска являются беременность, иммунодефициты, пожилой возраст. Инкубационный период занимает от 3 до 70 дней, в среднем — 21 день [8, 9].

Наиболее часто встречающаяся форма листериоза — нейролистериоз у беременных, встречается крайне редко. У новорожденных выделяют две формы листериоза — с ранним началом, когда проявления инфицирования приходятся на 1–2-е сутки после рождения, летальность при этом может достигать 50%, листериоз с поздним началом развивается через 10–12 дней и связан с внутрибольничной инфекцией [15, 16].

Инфицирование в первой половине беременности сопровождается хориоамнионитом, гриппоподобными симптомами, при этом лихорадка наблюдается в 85% случаев, спонтанными абортами, формированием пороков развития плода [10, 11].

Инфицирование во второй половине беременности приводит к преждевременным родам, мертворождению, менингиту, сепсису, пневмонии новорожденных, поражению нервной системы [12, 13].

Возможно также заражение в результате аспирации околоплодных вод, интранатально. Для такого заражения характерно более позднее развитие симптомов, как правило, протекает в виде менингита. При таком заражении возможна транзиторная колонизация, которая не приведет к развитию заболевания.

Повреждение плода связано как непосредственно с инфицированием, так и с уменьшением количества или нарушениями в работе Т-регуляторных клеток (Treg), заключающимися в снижении их регулирующей способности, что приводит к иммуноопосредованной гибели плода [17]. Стимуляция цитокинами, вырабатывающимися Т-лимфоцитами, клеток иммунной системы приводит к формированию гранулем — листерием, которые носят системный характер и рассматриваются как гранулематозный сепсис.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Г.К. родилась преждевременно на 25 6/7 неделе, в результате второй беременности, первая — в 2019 году, срочные роды. Течение беременности без особенностей, по данным УЗИ на 25-й неделе выявлены многоводие, гемодинамические нарушения III степени, хроническая фетоплацентарная недостаточность. Вес при рождении 940 г (1 центильный коридор, ц.к.), длина тела 30 см (1 ц.к.), окружность головы 25 см (1 ц.к.), окружность груди 23 см (1 ц.к.). Оценка по шкале Апгар — 2/3 балла.

Состояние при рождении расценивается как крайне тяжелое из-за дыхательной недостаточности, недоношенности, морфофункциональной незрелости, интранатальной асфиксии тяжелой степени. Проведены реанимационные мероприятия, подключена к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). На осмотр реагировала усилением двигательной активности, мышечный тонус и рефлексы новорожденных снижены. Дыхание ослабленное, выслушивалась крепитация, снижение сатурации до 70%, ослабление дыхания справа — правосторонний гидроторакс, по данным УЗИ плевральных полостей с двух сторон определяются следы выпота, легкие с признаками интерстициального воспаления. Была выполнена плевральная пункция, дренирование.

В клиническом анализе крови — тромбоцитопения и анемия. Кислотно-основное состояние (КОС) — смешанный ацидоз, лактат-ацидоз. ЭхоКГ — трикуспидальная регургитация I степени. Нейросонография (НСГ) — повышение перивентрикулярной эхоплотности в лобно-теменно-затылочных отделах. Полнокровные сосудистые сплетения, внутрижелудочковые кровоизлияния II степени слева, I степени справа, расширение затылочных рогов.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек наблюдалось диффузное изменение паренхимы почек с обеднением кровотока на периферии, умеренное количество свободной жидкости во всех отделах брюшной полости анэхогенного характера.

Осмотр офтальмолога — сетчатка в стадии васкуляризации (II зона).

По результатам гистологии плаценты выявлены: острый очаговый хориоамнионит, хориодецидуит, острый субхорионит, продуктивный плацентит, хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность, острая плацентарная недостаточность.

По совокупности клинико-лабораторных данных выставлен диагноз «ранний неонатальный сепсис».

По данным посевов крови, мокроты и из-за ушной складки имелся рост бактерий рода Lysteria, вследствие чего ребенку выставлен диагноз «неонатальный листериоз». Была назначена антибактериальная терапия ципрофлоксацином, амикацином и меропенемом.

В первые две недели состояние трактовалось как крайне тяжелое, наблюдалась отрицательная внутричерепная клиническая картина с нарастанием внутричерепных кровоизлияний, показатели центральной гемодинамики были нестабильны, осуществлялась инотропная и вазопрессорная терапия. Из-за недостаточности диуреза развился отечный синдром до анасарки, в связи с асцитом был выполнен лапароцентез. На второй неделе по дренажу, стоявшему в брюшной полости, началось отхождение кишечного содержимого, в ходе операции было обнаружено, что стенка подвздошной кишки в дистальном отделе на протяжении 15 см дряблая, с множественными перфорациями, в связи с чем была осуществлена резекция участка тонкой кишки с илеоцекальным углом, выведена двойная энтероколостома, к концу второй недели состояние ребенка ухудшилось в связи с прекращением работы стомы и изменением инфекционного статуса с нарастанием лейкоцитоза. Была проведена люмбальная пункция в связи с гидроцефальным синдромом.

По данным НСГ наблюдалась картина медленной отрицательной динамики нарастания вентрикуломегалии на фоне сохраняющейся повышенной перивентрикулярной эхоплотности в лобно-теменно-затылочных отделах, полнокровные сосудистые сплетения, внутрижелудочковые кровоизлияния II степени слева, II степени справа, выраженное расширение затылочных рогов. Гидроцефальный синдром не прогрессировал после проведения люмбальной пункции. По результатам повторного исследования через два дня наступила устойчивая стабилизация вентрикуломегалии.

В течение третьей и четвертой недель состояние ребенка очень тяжелое с положительной динамикой, течение заболевания волнообразно, отмечался выход эвентрированной пряди сальника между швами у отводящей стомы, было выполнено оперативное вмешательство, помимо этого в связи с анемией и гипокоагуляцией была осуществлена трансфузия эритроцитарной взвеси и свежезамороженной плазмы. В динамике отмечалась стабилизация состояния, в связи с возможностью самостоятельного дыхания ребенок был экстубирован, но сохранялась респираторная поддержка через носовые канюли.

К концу четвертой недели — ухудшение состояния на фоне прогрессирования неврологической клинической картины с проявлениями в виде апноэ.

В дальнейшем состояние стабилизировалось, наблюдалась положительная динамика на фоне проводимого лечения, признаков нарастания дыхательной недостаточности не наблюдалось, пациентка нуждалась в респираторной поддержке через носовые канюли. Показатели центральной гемодинамики были компенсированы.

По данным ЭхоКГ наблюдалась гипертрофия левого желудочка, минимальная без динамической обструкции выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ). Трикуспидальная регургитация I степени.

Ребенок был переведен на отделение патологии новорожденных, где находился до момента проведения операции по поводу закрытия энтероколостомы, через четыре дня выполнена повторная операция из-за несостоятельности анастомоза, произведена релапаратомия, резекция зоны анастомоза, энтероколостомия. Учитывая данные посевов содержимого брюшной полости с высевом *K. pneumonia* и *S. maltophilia*, а также несостоятельность анастомоза, которая могла быть вызвана течением инфекционного процесса, была выполнена смена антибактериальной терапии по чувствительности, назначен ципрофлоксацин, а амикацин, меропенем отменены.

Через две недели после операции ухудшение состояния: выраженное втяжение верхней апертуры грудной клетки и межреберий на вдохе, выраженный стридор, была осуществлена попытка снять отек гортани, верхних дыхательных путей путем ингаляции с адреналином, дексазоном. Была проведена интубация из-за сохраняющегося декомпенсированного респираторного ацидоза по данным КОС и выраженного нарушения механики дыхания по типу инспираторной одышки. Из трахеобронхиального дерева санировалось умеренное количество мокроты белого цвета, по данным ее посевов выявлена грибковая инфекция, была начата терапия амфотерицином В. После стабилизации состояния было осуществлено наложение Т-образного илеоколоанастомоза.

Повторные НСГ без изменений, при динамическом ультрасонографическом (УС) мониторировании выявлено нарастание задних рогов и большой цистерны, были заподозрены ретроцеребеллярная киста/гипоплазия мозжечка, была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, в ходе которой были обнаружены МР-признаки корково-подкорковой субатрофии больших полушарий мозга и мозжечка, нормотоничной окклюзионной на уровне водопровода среднего мозга тривентрикулярной гидроцефалии вследствие перенесенного субарахноидального кровоизлияния и двустороннего внутрижелудочкового кровоизлияния на фоне недоношенности. По данным УС-мониторирования гидроцефальный синдром не прогрессировал. Было продолжено наблюдение неврологом совместно с хирургами вследствие необходимости проведения операции по поводу закрытия колостомы. По данным УС-мониторирования было установлено, что гидроцефальный синдром не прогрессирует, имеется темповая задержка развития, установочная кривошея.

В послеоперационном периоде состояние расценивалось как тяжелое, был выявлен субсегментарный ателектаз в правом легком, по поводу которого был осуществлен рентген-контроль. Учитывая положительную рентген-картину, отсутствие дыхательной недостаточности, в дальнейшей терапии не нуждалась. Было продолжено динамическое наблюдение офтальмологом по поводу ретинопатии недоношенных, отмечалась стабилизация.

На данный момент состояние ребенка стабилизировано за счет проводимого ранее лечения, девочка находится на постоянном наблюдении у педиатров, неврологов и офтальмологов.

Имеется грубая задержка психомоторного развития, органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) как последствие кровоизлияния в герминальный матрикс обеих гемисфер большого мозга, червь и правую гемисферу мозжечка, в боковые и четвертый желудочек, понтоцеребеллярную цистерну, правосторонняя хроническая субдуральная гематома, стеноз водопровода, расширение боковых и третьего желудочка мозга, атрофия мозолистого тела, уменьшение объема белого вещества мозга, атрофия червя, гемисфер мозжечка, моста, продолговатого мозга. Гидроцефальный синдром компенсирован. Отмечаются синдром двигательных нарушений, пирамидная недостаточность, синдром мышечной дистонии.

ВЫВОД

Описанный клинический случай демонстрирует тяжесть течения врожденного листериоза, при этом неврологическая клиническая картина проявляется множественными повреждениями головного мозга. Помимо ЦНС негативное влияние также оказывается на другие органы и системы. Стабилизация состояния была достигнута за счет антибактериальной, вазопрессорной и симптоматической терапии, а также за счет своевременно оказываемого хирургического лечения проявлений сепсиса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that there have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the representative patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ireton K., Payrastre B., Chap H. et al. A role for phosphoinositide 3-kinase in bacterial invasion. Science. 1996; 274(5288): 780–2.
2. Ireton K., Payrastre B., Cossart P. The listeria monocytogenes protein InlB is an agonist of mammalian phosphoinositide 3-kinase. J Biol Chem. 1999; 274: 24.
3. Lecuit M., Nelson D.M., Smith S.D. et al. Targeting and crossing of the human maternofetal barrier by Listeria monocytogenes: role of internalin interaction with trophoblast E-cadherin. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101: 6152–7.
4. Gessain G., Tsai Y.H., Travier L. et al. PI3-kinase activation is critical for host barrier permissiveness to

Listeria monocytogenes. J Exp Med. 2015; 212(2): 165–83.
5. Hamon M.A., Ribet D., Stavru F. et al. Listeriolysin O: the Swiss army knife of Listeria. Trends Microbiol. 2012; 20(8): 360–8.
6. Le Monnier A., Autret N., Join-Lambert O.F. et al. ActA is required for crossing of the fetoplacental barrier by Listeria monocytogenes. Infect Immun. 2007; 75(2): 950–7.
7. Angelo K.M., Jackson K.A., Wong K.K. et al. Assessment of the Incubation Period for Invasive Listeriosis. Clin Infect Dis. 2016; 63: 1487–9.
8. Goulet V., King L.A., Vaillant V. et al. What is the incubation period for listeriosis? BMC Infect Dis. 2013; 13: 11.
9. Lamont R.F., Sobel J., Mazaki-Tovi S. et al. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. J Perinat Med. 2011; 39: 227–36. DOI: 10.1515/JPM.2011.035.
10. Mylonakis E., Paliou M., Hohmann E.L. et al. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. Medicine (Baltimore). 2002; 81: 260–9. DOI: 10.1097/00005792-200207000-00002.
11. Robbins J.R., Bakardjiev A.I. Pathogens and the placental fortress. Curr Opin Microbiol. 2012; 15: 36–43. DOI: 10.1016/j.mib.2011.11.006.
12. Vigliani M.B., Bakardjiev A.I. First trimester typhoid fever with vertical transmission of Salmonella Typhi, an intracellular organism. Case Rep Med. 2013; 2013: 973297. DOI: 10.1155/2013/973297.
13. Faralla C., Bastounis E.E., Ortega F.E. et al. Listeria monocytogenes InlP interacts with afadin and facilitates basement membrane crossing. PLoS Pathog. 2018; 14(5): e1007094.
14. Angelo K.M., Jackson K.A. Wong K.K. et al. Assessment of the Incubation Period for Invasive Listeriosis. Clin Infect Dis. 2016; 63: 1487–9.
15. Goulet V., King L.A., Vaillant V. et al. What is the incubation period for listeriosis? BMC Infect Dis. 2013; 13: 11.
16. Rowe J.H., Ertelt J.M., Xin L. et al. Listeria monocytogenes cytoplasmic entry induces fetal wastage by disrupting maternal Foxp3+ regulatory T-cell-sustained fetal tolerance. PLoS Pathog. 2012; 8(8): e1002873.