

Лістеріоз – сучасний погляд на захворювання (Клінічна лекція)

О.К. Дуда, Ю.П. Вдовиченко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

У статті викладені сучасні погляди на проблему лістеріозу. Докладно висвітлені етіологія, патогенез, класифікація і клінічна картина лістеріозу. Акцентовано увагу на перебіг захворювання у вагітних і новонароджених.

Ключові слова: лістеріоз, етіологія, патогенез, класифікація, клініка у вагітних.

Лістеріоз (синоніми: лістерельоз, хвороба річки Тигр, неврельоз, гранулематоз новонароджених) – антропоозонозне інфекційне захворювання з проявами клінічного поліморфізму, яке перебігає з переважним ушкодженням системи мононуклеарних фагоцитів, нервової тканини у вигляді ангінозно-септичної форми, збудником якого є лістерії.

Захворювання характеризується розмаїттям джерел, шляхів і чинників передачі збудника, поліморфізмом клінічних проявів з ознаками ураження центральної нервової системи, органів репродуктивної системи, розвитком септицемії. Можливий перебіг хвороби у формі тривалого безсимптомного носійства. Супроводжується високою летальністю у новонароджених та в осіб з імунодефіцитними станами [2].

Збудник захворювання вперше описав С. Халфес у 1911 р., а потім його виділив Д. Мюррей зі співавторами у 1926 р. від хворих кролів і морських свинок у лабораторії Кембриджського університету. У зв'язку зі спроможністю спричинювати значний моноцитів в експерименті збудник отримав видову назву *monocytogenes*.

Назву роду *Listeria* (на честь Джозефа Лістера) запропонував У. Пирі у 1927 р. Він проводив дослідження збудника у гризунів у Південній Африці. У 1929 р. А. Ніфельдт виділив бактерії від людини, хворої на ангіну, з високим показником моноцитів. Пізніше К. Берн описав подібний стан у породіллі й новонародженого у 1935 р.

МКХ-10

A32. Лістеріоз (лістеріозна харчова інфекція)

A32.0 Шкірний лістеріоз

A32.1 Лістеріозний менингіт та менингоенцефаліт

A32.7 Лістеріозна септицемія

A32.8 Інші форми лістеріозу (артрит, ендокардит, очно-залозистий лістеріоз)

A32.9 Лістеріоз, не уточнений

R37.2 Неонатальний дисемінований лістеріоз.

Етіологія

Збудником лістеріозу людини є *Listeria monocytogenes*, рід *Listeria*. Це невеликі паличкоподібні бактерії, що спроможні формувати короткі ланцюжки з 3–5 і більше клітин. У мазках з молодих колоній вони розміщуються у вигляді огорожі V- та Y-подібно, в старих культурах можуть утворювати кокоподібні форми. Лістерії не мають капсул, не утворюють спори, ферментують глюкозу, вони є каталазопозитивними й оксидазонегативними. Збудник є факультативним анаеробом. За температури +20 – +25 °С вони здатні рухатися завдяки утворенню кількох перитрихціальних джгутиків. Висока метаболічна пластичність лістерій зумовлює можливість переходу від сапрофітної до паразитарної фази і навпаки. Збудник може

перетворюватися на L-форми та паразитувати внутрішньоклітинно. Це зумовлює в низці випадків недостатню ефективність антибіотикотерапії, пояснює схильність до затяжного та хронічного перебігу, можливість латентної форми та стійкого бактеріоносійства.

Лістерії стійкі у зовнішньому середовищі, ростуть у широкому інтервалі температур від +3 до +42 °С, рН від 5,5 до 9,5 і вологості в присутності 20% NaCl та 15% CO₂. Добре переносять низькі температури, здатні розмножуватися за температури +4 – +6 °С на ґрунті, у воді, на рослинах, органах трупів. За температури 70 °С гинуть через 20–30 хв, а при 100 °С – через 3–5 хв. Інактивуються 0,5–1% розчином формаліну, 5% фенолу, 10% хлорного вапна, є кислотностійкими та чутливі до пеніциліну, тетрацикліну, аміноглікозидів, фторхінолонів III покоління.

До чинників вірулентності *Listeria monocytogenes* відносять:

- лістеріолізін О (лізис мембран первинної та вторинної вакуолі);
- фосфатидиллізін (PISA, лізис мембран вторинної вакуолі);
- фосфатидилхолін (PICB, бере участь у лізисі мембран вторинної вакуолі);
- інтерналін А (бере участь в інвазії епітеліальних клітин);
- інтерналін В (бере участь в інвазії гепатоцитів);
- білок ActA (індукує полімеризацію актиніну);
- металопроteaseзу (активатор фосфатидилхоліну),
- регуляторний білок PrfA (регулює транскрипцію генів вірулентності).

Антигенна структура лістерій складна: виділяють 16 серологічних варіантів залежно від комбінації соматичних і джгутикових антигенів. В Україні, як і в більшості країн світу, 90% усіх випадків лістеріозу спричинені 1a, 1b і 4b.

Епідеміологія

До 80-х років ХХ ст. лістеріоз розглядали як типовий зооноз з фекально-оральним механізмом передачі. Збудника лістеріозу виділяли більше ніж від 90 видів диких і свійських тварин, птахів, риб, молосків, комах, кліщів. Традиційним джерелом для людини вважали сільськогосподарських тварин (вівці, свині, велика рогата худоба, кролі, кури) і гризунів.

На сучасному етапі лістеріоз відносять до сапронозів за яких основним джерелом і резервуаром збудника є субстрати навколишнього середовища, передусім ґрунт.

Основним шляхом зараження є харчовий, при використанні різних харчових продуктів (м'ясних, молочних, ягід), які не були термічно оброблені, а особливо ті, що до використання тривалий час зберігалися у холодильнику. Особливо небезпечними є м'які сири, ковбасні вироби у вакуумних упаковках, продукти швидкого приготування: сосиски, гамбургери та ін.

Не дивлячись на те що більшість харчових продуктів контаміновані лістеріями і протягом життя багаторазово відбувається інфікування, хворіють на лістеріоз порівняно рідко. Це залежить як від вірулентності збудника, так і від стану імунної системи людини. До групи ризику належать вагітні, новонароджені, ВІЛ-інфіковані, онкологічні

хворі, хворі на цукровий діабет, алкоголізм та інші. У зв'язку з зараженням від тварин до групи ризику відносять працівників тваринництва, м'ясокомбінатів, птахофабрик.

Виділяють такі шляхи передачі:

- контактний (від інфікованої тварини, частіше гризунів);
- аерогенний (у приміщеннях, де обробляють шкіру, шерсть, а також у лікарнях);
- трансмісивний (під час укусів комах, в тому числі кліщів);
- статевий.

На особливу увагу заслуговує перинатальна (трансплацентарна або інтранатальна) передача інфекції від вагітної плоду. Лістерії можуть бути причиною внутрішньолікарняних інфекцій, в тому числі у пологових будинках. Джерелом збудника інфекції при цьому є породіллі з нерозпізнаними формами лістеріозу або їхні новонароджені. Безсимптомне носійство в людській популяції складає від 2 до 20%. У здорових людей лістерії виділяють в 5% випадків.

Після перенесеного лістеріозу формується тривалий імунітет. Повторні випадки захворювання на лістеріоз не описані. Летальність від лістеріозу досягає 15–17%.

Патогенез

Вхідними воротами лістерій є слизові оболонки травного каналу, верхніх дихальних шляхів, очей, статевих органів, пошкоджені шкірні покриви, плацента. Місцево розвивається запальний процес, у який залучаються регіонарні лімфатичні вузли. Частина лістерій, які фагоцитовані макрофагами, гинуть, а інші розмножуються внутрішньоклітинно. У разі адекватної імунної відповіді в організмі подальшого поширення збудника не відбувається. Із вхідних воріт збудник може поширюватися гематогенно і лімфогенно, потрапляючи до ретикуло-ендотеліальної системи, у ЦНС, нирки, де відбувається подальше розмноження з утворенням гранульом. У центрі цих гранульом виникає скупчення лістерій – грампозитивні агрофільні короткі палички, розташовані у вигляді ланцюжків або попарно. У разі прогресування хвороби в центрі гранульом розвиваються некротичні зміни, на місці яких залишаються рубці. Специфічні гранульоми частіше спостерігають у печінці.

Лістерії можуть долати гематоенцефалічний бар'єр, уражати оболони і саму речовину головного мозку.

У разі вродженого лістеріозу гранулематозний процес має генералізований характер, який трактують як гранулематозний сепсис. На розтині хворих, які померли від лістеріозу, всі органи на поверхні чи на розрізі виглядають нібито посипані пшоном: біло-сірі, сіро-жовті гранульоми. У печінці відзначають множинні субміліарні вогнища некрозу гепатоцитів з вираженою гіперплазією і проліферацією зірчастих ендотеліоцитів, на місці яких формуються описані вище гранульоми.

Основна роль у елімінації лістерій з організму належить клітинним імунним реакціям, провідну роль відіграють цитотоксичні супресори, меншою мірою – хелпери. Роль гуморальної відповіді незначна, як і при інших інфекціях з внутрішньоклітинним паразитуванням збудника.

Клініка

Клінічні форми лістеріозу

- залозиста;
- гастроентерична;
- нервова (менінгіт, менінгоенцефаліт);
- септична;
- бактеріоносійство.

Окремо виділяють лістеріоз вагітних і новонароджених. Виділяють гострий (1–3 міс), підгострий (3–6 міс) і хронічний (більше 6 міс) лістеріоз.

Інкубаційний період від 1–2 днів до 2–4 тиж, рідше – до 1,5–2 міс.

Основні симптоми і динаміка їх розвитку

Залозиста форма має 2 варіанти:

- ангінозно-залозистий;
- очно-залозистий.

Ангінозно-залозистий варіант характеризується підвищенням температури тіла, інтоксикацією, ангіною (виразково-некротичною або плівчастою), регіонарною лімфаденопатією з вираженим больовим синдромом. Тривалість лихоманки в середньому 5–7 днів. Гепато- та спленомегалія не завжди наявні. На гемограмі: моноцитоз («моноцитозна ангіна»), цим захворювання подібне до інфекційного моноцитозу.

Для **очно-залозистого варіанту** типовими ознаками є: односторонній гнійний кон'юнктивіт з вираженим набряком повік, звуження очної щілини. На перехідній складці кон'юнктиви – вузлові висипання. Знижується гострота зору, збільшуються лімфатичні вузли з відповідної сторони.

Гастроентерична форма характеризується гострим початком, різким підвищенням температури тіла до високих цифр, вираженою інтоксикацією (озноб, головний біль, міалгії, артралгії). Через декілька годин з'являється нудота, блювання, переймоподібний біль у животі, часте, неоформлене випорожнення. Під час огляду відчувається бурчання, болючість по ходу товстої кишки, здуття живота. Дегідратація незначна, домінують симптоми інтоксикації. Даній формі властива висока летальність (20% і більше) зумовлена розвитком ІТШ чи переходом в більш тяжку форму (нервову, септичну).

Нервова форма – одна з найбільш поширених форм, виникає найчастіше у дітей віком до 3 років та старше 45–50 років, перебігає у вигляді менінгіту чи менінгоенцефаліту. За останні роки в багатьох країнах світу, в тому числі і в країнах СНГ, відзначають зростання захворюваності на менінгіт, спричинений лістеріями. Крім того, лістерія – один із основних збудників менінгіту у новонароджених, хворих на лімфому.

Клінічно лістеріозний менінгіт суттєво не відрізняється від менінгітів іншої етіології. Найчастіші симптоми: висока температура тіла, порушення свідомості, головний біль, інтенсивність якого поступово зростає. Деякі хворі відзначають рідкі, часті випорожнення протягом 2–3 днів.

У порівнянні з іншими бактеріальними менінгітами при лістеріозному рідше спостерігають менінгеальні симптоми, спинномозкова рідина рідше має нейтрофільний склад, високий вміст білка і низьку концентрацію глюкози. Досить часто відзначають судоми, тремор кінцівок, язика, симптоми ураження черепно-мозкових нервів, а особливо відвідного та лицьового. Особливістю лістеріозного менінгіту є тяжкі ускладнення: гідроцефалія, ромбенцефаліт, енцефалополіневрит, деменція.

Перебіг даної форми хвилеподібний, частіше тяжкий, летальність досягає 30%, приблизно в 7% виникають рецидиви. Період реконвалесценції триває місяці. Лістеріозний менінгіт, ангіна, кон'юнктивіт, гастроентерит зустрічаються як самостійні форми, так і є проявами септичної форми чи її передвісниками.

Септична форма характеризується повторними хвилями лихоманки з великими коливаннями температури тіла, вираженою інтоксикацією, гепатоспленомегалією, появою плямистих висипань навколо великих суглобів.

Дуже часто розвивається гепатит з жовтяницею. На гемограмі відзначається анемія, тромбоцитопенія, гіперлейкоцитоз, зсув формули вліво, моноцитоз. Вона найчастіше спостерігається у новонароджених та людей з імунodefіцитними станами, хворих на алкоголізм. Летальність 60%. Причиною смерті можуть бути: ІТШ, ДВЗ-синдром, гостра печінкова недостатність, гостра дихальна недостатність.

Описані також рідкісні форми лістеріозу: ендокардит, дерматит, артрит, остеомієліт, паротит, уретрит, простатит та ін.

Маніфестні форми лістеріозу розвиваються не більше ніж у 20% інфікованих, в інших виникає транзиторне (частіше) або хронічне (рідше) **бактеріоносійство**, яке можна виявити під час спеціальних бактеріологічних досліджень.

Лістеріоз вагітних. Вважають, що вагітні в 10–20 разів більш сприйнятливі до лістеріозу, ніж інші жінки, це пов'язано з фізіологічним імунodefіцитом. Захворювання може розвиватися в будь-якому терміні вагітності, але частіше – в другій половині. Лістеріоз у вагітних має безсимптомний перебіг, або перебіг середньої тяжкості, зі стертою поліморфною клінічною симптоматикою, внаслідок чого правильний діагноз частіше встановлюють після смерті плода чи новонародженого. В одній категорії вагітних відзначається лише інтоксикаційний синдром, в іншій – симптоми гастроентериту, кон'юнктивіту, запалення сечовидільної системи. Ознаки ураження нервової системи спостерігаються дуже рідко. Характерною клінічною ознакою лістеріозу вагітних є: критичне зниження температури тіла після переривання вагітності; в подальшому, зазвичай, лихоманка не відновлюється.

Збудник тривалий час може зберігатися в організмі жінки, а особливо в нирках, і переходити в активну фазу під час вагітності, на фоні зниженого імунітету. Результати скринінгових досліджень свідчать, що 17% жінок, які перехворіли урогенітальними інфекціями, виділяються лістерії.

Лістеріоз новонароджених – тяжке генералізоване захворювання з високою летальністю (до 50 %), яке перебігає у вигляді сепсису. Питома вага лістеріозу у перинатальній смертності досягає 25%. Терміни виникнення і клінічні прояви лістеріозу у новонароджених залежать від часу і шляху інфікування (антенатальне або інтранатальне, трансплацентарне або аерозольне).

У разі трансплацентарного інфікування дитина народжується недоношеною, ознаки лістеріозу з'являються через декілька годин на 1-й день життя. Характерна папульозна екзантема, задишка, ціаноз, судоми. У більшості випадків настає смерть внаслідок ГРДС, пневмонії, внутрішньоутробного сепсису.

При інтранатальному зараженні дитина після народження виглядає здоровою, а ознаки лістеріозу розвиваються на 7-й день життя. У частини новонароджених лістеріоз розвивається на 10–12-й день і проявляється у вигляді менінгіту з летальністю до 25%. Ця форма характерна для спалахів у пологових будинках.

Діагностика

Встановити діагноз лістеріозу за клініко-епідеміологічними даними досить складно у зв'язку з поліморфізмом клінічних проявів та неможливістю виявити джерело інфекції. Перевагу віддають лабораторним методам дослідження. Так, під час бактеріоскопічного дослідження у мазках спинномозкової (СМР) і амніотичної рідини виявляють клітини *Listeria spp.*, зафарбовані за Грамом. Необхідно диференціювати їх від стреп-

тококів, коринебактерій, *Haemophilus influenza*, що досить нелегко у зв'язку з морфологічною подібністю. Таким чином, бактеріологічним методом підтверджують або знімають діагноз.

Лістерії можуть бути виділені з крові, СМР, пунктів лімфатичних вузлів, фекалій, гнійних виділень ока, при захворюванні новонародженого – з меконію.

Як методи експрес-діагностики рекомендують імунохімічні РІФ, імунферментний аналіз, а також полімеразну ланцюгову реакцію.

Інструментальні методи: ЕКГ, комп'ютерна томографія головного мозку, УЗД плода і плаценти, рентгенографія органів грудної порожнини.

Диференціальний діагноз

Необхідно проводити залежно від клінічної форми лістеріозу. Ангінотно-залозистий варіант диференціюють з інфекційним мононуклеозом, для якого характерні: підгострий початок, ексудативний тонзиліт, фарингіт, поліаденопатія, особливо задньошийних лімфатичних вузлів, і зміни в крові – нейтропенія, атипові мононуклеари, лімфо-моноцитоз, поява антитіл до капсидного EBV-антигену. Необхідно виключити аденовірусну і CMV-інфекції.

Гастроентерична форма лістеріозу відрізняється від гострих кишкових інфекцій іншої етіології більш тяжким перебігом з переважанням симптомів інтоксикації над симптомами ураження травного тракту.

Нервову форму диференціюють з іншими гнійними бактеріальними менінгітами.

Септична форма не відрізняється від перебігу сепсису іншої етіології. Іноді має схожість з тифо-паратифозними захворюваннями, ієрсиніозами.

Лістеріоз вагітних диференціюють від банальних інфекцій сечовидільної системи, а лістеріоз новонароджених – від вродженої CMV-інфекції, токсоплазмозу, стрептококового сепсису, сифілісу.

Заподозрити лістеріоз у вагітної допомагають: «первинні» самовільні викидні в анамнезі, лихоманка без видимих причин, смерть дитини після народження.

Ускладнення

У разі ангінотно-септичної форми захворювання можливим є розвиток ендокардиту. При хронічному лістеріозі загострення захворювання у пацієнтів з тяжкою соматичною патологією і імунodefіцитними станами може призвести до розвитку тяжкого генералізованого септичного процесу.

Лікування

Лікування здійснюють відповідно до клінічної форми лістеріозу. Етіотропну терапію проводять з використанням таких препаратів:

тетрациклін по 300 мг 4 рази на добу;
доксидиклін по 100 мг 2 рази на добу;
еритроміцин по 30 мг/кг на добу 4 рази на добу.

У разі менінгіту або менінгоенцефаліту призначають захищений бензилпеніцилін із розрахунку 75 000–100 000 ОД/кг внутрішньовеново кожні 4 год.

Альтернативні препарати – кларитроміцин, ципрофлоксацин.

Хворих із залозистою формою можна лікувати амбулаторно, за наявності інших форм необхідна госпіталізація.

Чим раніше буде встановлений правильний діагноз і призначена адекватна антибіотикотерапія, тим менше ускладнень і кращий прогноз.

До препаратів першого ряду належать напівсинтетичні захищені пеніциліни, тетрацикліни (доксидиклін) у загальнотерапевтичних дозах. До препаратів другого ряду: ванкоміцин, фторхінолони III покоління. Цефалоспорины

при листеріозі неефективні. За необхідності проводять патогенетичну терапію.

Для лікування вагітних використовують захищений ампіцилін. Жінці, від якої народилася хвора на листеріоз дитина, проводять переважно 2 курси антибіотикотерапії ампіциліном або доксицикліном по 7–10 днів з інтервалом 1,5 міс.

Листеріоз – сучасний погляд на захворювання (Клінічна лекція)

О.К. Дуда, О.П. Вдовиченко

В статті изложены современные взгляды на проблему листериоза. Подробно освещены этиология, патогенез, классификация и клиническая картина листериоза. Акцентировано внимание на течение заболевания у беременных и новорожденных.

Ключевые слова: листериоз, этиология, патогенез, классификация, клиника у беременных.

Listerellosis: a new perspective of the disease

О.К. Duda, O.P. Vdovichenko

The problem of listerellosis has been stated in this article in a new perspective. Aetiology, pathogenesis, classification and clinical presenta-

tion of listerellosis have been covered in details. Special attention is paid to the disease state of pregnant women and newborns.

Key words: listerellosis, aetiology, pathogenesis, classification, clinic of pregnant women.

ЛІТЕРАТУРА

1. Инфекционные болезни / Под. общ. ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 1996. – 528 с.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под. общ. ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
3. Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней: Руководство для врачей. – СПб: Фолиант, 2001. – 384 с.
4. Лобзина Ю.В., Финогеев Ю.П., Захаренко С.М. Маски инфекционных болезней: – СПб: Фолиант, 2003. – 200 с.
5. Руководство по инфекционным болезням // Под. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина. 3-е изд., доп. и перераб. – СПб: Фолиант, 2003. – 1040 с.
6. Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. – М.: Медицина для всех, 2002. – 200 с.
7. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: Пер. с нем. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
8. Encyclopedia of Infections Diseases // Carol Turkington, Bonnie Ashby. – N. Y.: Facts on File, Inc., 1998. – 382 p.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ВЫЯВЛЕННЫ ПАРАМЕТРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПОСЛЕРОДОВОЙ ДЕПРЕССИЕЙ

Примерно 10-20 процентов рожениц испытывают ухудшение настроения в продолжение первого месяца после родов. Исследователи из штата Висконсин предложили метод, при помощи которого можно выявить женщин, относящихся к группе риска.

Те дамы, которые испытывали психологические проблемы до беременности, в два раза чаще страдают послеродовым расстройством психики. А те, у кого были психологические отклонения в период беременности, сталкиваются с ухудшением настроения после родов в 11 раз чаще.

Родовая депрессия влияет не только на мать, но и на дитя, провоцируя поведенческие, социальные и интеллектуальные отклонения, а также вызывая заниженную самооценку у ребенка. Ученые проверили информацию о 1863 недавно родивших женщинах и установили следующие закономерности:

- азиатки и уроженки островов Тихого океана в три раза более подвержены послеродовой депрессии, чем представительницы европеоидной расы;

- латиноамериканки реже страдают от плохого настроения;

- малообразованные женщины чаще, чем имеющие хотя бы среднее образование, впадали в депрессии рожениц;

- женщины, имевшие какие-либо осложнения беременности, вдвое чаще страдают от плохого настроения после родов.

Результаты исследования могут быть использованы медиками для определения того, какие именно роженицы нуждаются в повышенном внимании.

Источник: <http://dr20.ru>