

УДК 616.831.9-002:616.98:579.869.1:578.828НIV

DOI: 10.14427/jipai.2019.1.48

Листерийный менингоэнцефалит у ВИЧ-инфицированного пациента в Самарской области

Т.В. Коннова, А.А. Суздальцев, О.О. Голик, С.И. Кривошеева

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия

Listeria meningoencephalitis in HIV-infected patient from Samara region of Russia

T.V. Konnova, A.A. Suzdaltsev, O.O. Golik, S.I. Krivosheeva

Samara State Medical University of Minzdrav of Russia, Samara, Russia

Аннотация

Листерия – инфекционное заболевание животных и человека, протекающее в различных клинических формах: латентного носительства, с гастроинтестинальными поражениями или с вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы (менингоэнцефалиты) и развитием септицемии. Одной из главных причин роста листериоза во всем мире является эпидемия ВИЧ-инфекции. В Российской Федерации большая часть случаев бактериального менингоэнцефалита остается нерасшифрованной. В Самарской области в 2018 г. было зарегистрировано два летальных случая листерийного менингоэнцефалита, у больных ВИЧ-инфекцией. Причинами неэффективности лечения явились наличие выраженной иммуносупрессии, отказ от АРВТ и низкая чувствительность возбудителя к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова

Листерийный менингоэнцефалит, ВИЧ-инфекция.

Summary

Listeriosis is an infectious disease of animals and humans, occurring in various clinical forms: latent carriage, with gastrointestinal lesions or with involvement in the pathological process of central nervous system (meningoencephalitis) and the development of septicemia. One of the main reasons for the increase of listeriosis in the world is the HIV epidemic. In the Russian Federation, most cases of bacterial meningoencephalitis remain unencrypted. In the Samara region in 2018, two fatal cases of serous meningoencephalitis were registered in patients with HIV infection. The reasons for the ineffectiveness of treatment were the presence of severe immunosuppression, rejection of art and low sensitivity of the pathogen to antibacterial drugs.

Keywords

Listeria meningoencephalitis, HIV infection.

Введение

В европейских странах и на североамериканском континенте заболеваемость листериозом определяется на уровне 0,35-1,8 на 100 тысяч населения. В Российской Федерации ежегодно официально регистрируется меньшее количество случаев листериоза у людей (0,02-0,06 на 100 тысяч населения), что не соответствует повсеместной распространенности *Listeria monocytogenes* [1].

Основным резервуаром возбудителя являются мышевидные грызуны, сельскохозяйственные животные и их эктопаразиты [2]. С конца XX века появились данные о вспышках пищевого

листериоза, обусловленных длительным хранением продуктов питания в условиях холодильника, чаще, в вакуумной упаковке, когда листериям создается благоприятная среда для размножения, при первоначально слабой контаминации продукта.

Одной из главных причин роста листериоза во всем мире является эпидемия ВИЧ-инфекции. По данным ВОЗ листериоз у данных пациентов встречается в 300 раз чаще, так как *Listeria monocytogenes* поражает Т-хелперы и макрофаги, приводя к снижению их количества, как следствие В-лимфоциты, лишенные

полного объема информации, уменьшают выработку специфических антител, а соотношение Т-хелперов к Т-супрессорам становится меньше 1,5 [3]. У больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний, листериоз, как правило, проявляется в нервной форме с быстрым развитием клинической симптоматики [4]. Однако, несмотря на возрастающую актуальность, врачи зачастую не проявляют внимания к листериозной инфекции при проведении дифференциального диагноза, когда наличие синдрома лихорадки в сочетании с признаками менингита или очагового образования головного мозга должны являться поводом для поиска *Listeria monocytogenes* у больных с синдромом иммунодефицита. Тем более что, нередко (в 10% случаев), в числе самых первых клинических проявлений ВИЧ-инфекции, обнаруживаются патологические изменения со стороны неврологического статуса больного [5]. А по данным ряда авторов, значимая часть клинических случаев поражения ЦНС бактериальными агентами (63%) в РФ не имеет этиологической расшифровки [6].

Все выше перечисленное подчеркивает важность этиологической расшифровки каждого случая менингоэнцефалита, для грамотного и своевременного выбора лечения и, как следствие, увеличения доли благоприятных исходов.

В Самарской области в 2018 г. было зарегистрировано два случая заболевания листериозом, больных ВИЧ-инфекцией.

Цель работы – оценка особенностей клинических проявлений листериозного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных больных Самарской области.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ клинических и эпидемиологических данных, а также результатов бактериологического и молекулярно-генетического исследования ликвора у 45 ВИЧ-инфицированных больных с синдромом менингоэнцефалита, проходивших лечение в инфекционном отделении №1 Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Росздрава в 2018 году. Больные были трудоспособного возраста: 27-38 лет (женщин – 8, мужчин – 37). Средний возраст составил $31,3 \pm 5,92$. Менингоэнцефалит туберкулезной этиологии выявлен у 20 (44%) пациентов, вирусной этиологии у 11 (25%), бактериальной природы у 12 (26,7%). При этом у 2 (4,3%) больных была подтверждена листериозная этиология заболевания и у 2 (4,3%) - обнаружены криптококки.

Результаты и обсуждение

У ВИЧ-инфицированных больных с листериозным менингоэнцефалитом отмечалось снижение уровня CD4-лимфоцитов ниже $0,2 \times 10^9/\text{л}$. Известно, что CD4+ лимфоциты ответственны за окончательное разрушение *Listeria monocytogenes* в зараженном организме [7]. У наблюдаемых больных определялась высокая вирусная нагрузка – более 100000 копий в мл. Высокоактивная антиретровирусная терапия на момент поступления не проводилась. Оппортунистические инфекции ЦНС при ВИЧ-инфекции в настоящее время приводят к гибели по меньшей мере каждого пятого пациента и инвалидизации каждого четвертого [5]. У больных листериозным менингоэнцефалитом был зарегистрирован летальный исход.

Предлагаем вашему вниманию клинический случай, демонстрирующий особенности листериозного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированного пациента:

Больной У., 49 лет, поступил в инфекционное отделение №1 клиник ФГБОУ ВО СамГМУ 09.01.2019 г. в экстренном порядке. Пациент доставлен машиной скорой медицинской помощи с направительным диагнозом: острый менингоэнцефалит неуточненный. Отек головного мозга. Из истории болезни установлено (анамнез собран со слов жены в связи с тяжестью состояния), что пациент заболел остро 07.01.2019, когда появилась головная боль, выраженная общая слабость, повысилась температура тела до 40°C , появился озноб. Лечился самостоятельно, принимал жаропонижающие средства (нурофен, парацетамол). На следующий день появился сухой кашель и снижение слуха на оба уха. Пациент продолжал принимать жаропонижающие средства, положительного эффекта не было. 09.01.19 утром жена отметила ухудшение состояния больного, он перестал реагировать на обращение к нему, на вопросы не отвечал. В связи с тяжестью состояния больной доставлен в инфекционную клинику бригадой скорой медицинской помощи. Из эпидемиологического анамнеза: за последние семь дней в контакте с инфекционными больными не был, за пределы территории Самарской области в течение последних 12 недель не выезжал. Перечень перенесенных заболеваний и оперативных вмешательств установить не удалось. В анамнезе жизни употребление инъекционных наркотических веществ вплоть до постановки на диспансерный учёт (2012 год). Больной состоял на диспансерном учете в ГБУЗ СОКЦ СПИД и ИЗ («СПИД-центр») с 2013 года, активно не наблю-

дался. С 02.12.2015 года, после проведения обследования в «СПИД-центре» пациенту назначена антиретровирусная терапия (АРВТ). Курс АРВТ неоднократно самостоятельно прерывал. Последние 6 месяцев до заболевания препараты АРВТ не принимал, «СПИД-центр» посещал очень редко. Последнее посещение «СПИД-центра» 13.11.2018, проведено лабораторное обследование, по результатам которого ПЦР РНК ВИЧ - 409297 копий/мл (15.11.2018 г); CD4 - 10 кл/мкл (14.11.2018 г); Поставлен диагноз: «ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний 4В. Кандидозная инфекция, ремиссия. Хроническая цитомегаловирусная инфекция, ремиссия». При объективном осмотре: общее состояние больного тяжелое. Изменение сознания - оглушение 2 степени. Кожные покровы и слизистые оболочки чистые, бледные. Субфебрильная температура тела - 37,4°C. Менингеальные знаки: «грубая» ригидность затылочных мышц, «положительный» симптом Кернига с двух сторон, «положительный» симптом Брудзинского (верхний и нижний), «резко положительный» глазо-лицевой феномен. Наблюдается сглаженность носогубной складки слева. При аускультации дыхание жесткое, рассеянные сухие хрипы. Пальпация живота без особенностей. Мочеотделение и стула в приемном отделении не было. Учитывая данные объективного осмотра и анамнез заболевания, больной госпитализирован с предварительным диагнозом: Острый гнойный менингоэнцефалит, вторичный. Осложнение: Отек и набухание головного мозга. Проведены лабораторные обследования: в общем анализе крови из отклонений от нормальных значений - эритроциты - $3,91 \times 10^{12}/л$, тромбоциты - $94 \times 10^9/л$, нейтрофилы п/я - 15%, нейтрофилы с/я - 41%, моноциты - 16%, СОЭ - 53 мм/ч. В биохимических анализах крови: СРБ - 220 мг/л, ЩФ - 210 Ед/л, ГГТП - 377 Ед/л, билирубин общий - 20,5 мкмоль/л, АЛТ - 47 Ед/л, АСТ - 92 Ед/л. Гемостаз: МНО - 0,81, АЧТВ - 22, ПТИ - 105%. Прокальцитонин - 0,092 нг/мл. Общий анализ ликвора: цвет - мутный, нейтрофильный цитоз - 340 клеток в мкл (нейтрофилы - 87%); биохимическое исследование спинномозговой жидкости - белок - 4,1 г/л, глюкоза - 4,6 ммоль/л. Маркеры вирусного гепатита В, С: HbsAg - отрицательно, анти-HCV-сум - отрицательно; ПЦР (кровь): DNA CMV, DNA HSV 1 et 2, DNA VEB - не обнаружено. ПЦР (ликвор): DNA CMV, DNA HSV 1 2, DNA VEB - не обнаружено; DNA T.gondii - не обнаружено; DNA Mycobacterium tuberculosis - не обнаружено. При бактериологическом исследо-

вании ликвора от 09.01.2019 г. выделена *Listeria monocytogenes*.

Проведено КТ-исследование костей черепа и головного мозга (10.01.2019 г.): на серии компьютерных томограмм получены изображения суб- и суправентрикулярных структур головного мозга. Срединные структуры мозга не смещены. Субарахноидальные пространства конвексимальных отделов больших полушарий не расширены, борозды не расширены, не углублены. Участков патологической плотности в сером и белом веществе не выявлено. Желудочки головного мозга не увеличены в размерах, боковые желудочки - симметричны, в центральных отделах шириной: справа - 11 мм, слева - 10 мм. Плотность перивентрикулярного вещества нормальная. Сосудистые сплетения задних рогов боковых желудочков и шишковидная железа обызвествлена. Турецкое седло и гипофиз без макроструктурных изменений. Миндалины мозжечка не опускаются ниже большого затылочного отверстия. Заключение: патологических изменений при КТ-исследовании головного мозга не выявлено.

При КТ-исследовании грудной клетки не было обнаружено очаговых и инфильтративных теней.

Учитывая результаты проведенного обследования был установлен клинический диагноз: Листериоз. Нервная форма. Листериозный менингоэнцефалит (выделена *Listeria monocytogenes* в ликворе). Осложнение: отек головного мозга. Сопутствующий: ВИЧ-инфекция 4В стадия в фазе прогрессирования без АРВТ. В связи с тяжестью состояния пациент госпитализирован в ОРИТ. Несмотря на проводимую интенсивную антибактериальную (ампициллин 12 г/сутки в сочетании с амикацином 1,5 г/сутки (каждые 8 часов, в/м, в/в) и патогенетическую терапию (дексаметазон 16мг/сут., глюкоза 5%, натрия хлорид 0,9%, калия хлорид 4%, альбумин 10%, лазикс 2%) в условиях ОРИТ, состояние больного оставалось тяжелым. 14.01.2019 г. отмечена отрицательная динамика: уровень сознания - сопор, лихорадка до 38,5°C, менингеальные знаки резко положительные, снижение силы в правой руке и ноге, D>S, вынужденный поворот головы и глаз влево, ЧСС - 90 уд/мин, АД - 100 и 70 мм рт.ст. В связи с отсутствием положительного эффекта на фоне проводимой терапии назначен меропенем в дозе 40 мг каждые 8 часов. 15.01.2019 г. происходит усугубление отрицательной динамики, уровень сознания больного - кома. На фоне сохраняющегося отека головного мозга на шестые сутки лечения у больного произошла остановка

сердечной деятельности. Проводимая сердечно-легочная реанимация в течение 30 минут – без эффекта. Констатирована биологическая смерть. Причинами неэффективности лечения, по нашему мнению, явились наличие выраженной иммуносупрессии, отказ от АРВТ и низкая чувствительность возбудителя к антибактериальным препаратам.

Заключение

Учитывая, что у ВИЧ-инфицированных пациентов частота развития нейроинфекций по-прежнему остается на высоком уровне, то для улучшения качества жизни этих больных и снижения числа случаев с неблагоприятным исходом, необходимо своевременно выявлять природу поражений ЦНС. При этом следует учитывать, что лейтмотивом терапии больных с

ВИЧ-инфекцией остается АРВТ. Отсутствие клинико-эпидемиологических данных, позволяющих заподозрить листериоз как причину заболевания, подчеркивает важность роли современных методов обследования больных нейроинфекцией с обязательным исследованием спинномозговой жидкости (бактериологически, молекулярно-генетически).

Литература

1. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Чернышова О.С. Современные проблемы контроля за распространением листерий и инфекциями, вызванными *Listeria monocytogenes*. Национальные приоритеты России 2016; № 4(22): 116-119.
2. Федорова С.Ж. Некоторые аспекты природной очаговости болезней в связи с изучением путей циркуляции возбудителя листериоза. Здравоохранение Кыргызстана (материалы конференции) 2017: 56-59.
3. Домашенко О.Н., Гридасов В.А., Слюсарь Е.А. и соавт. Листерии в патологии человека. Университетская Клиника 2017; Т.1, №4(25): 51-54.
4. Papandreou A., Hedrera-Fernandez A., Kaliakatsos M. et al. An unusual presentation of paediatric *Listeria meningitis* with selective spinal grey matter involvement and acute demyelinating polyneuropathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016; 20(1): 196-9. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.08.004.
5. Щеголева Е.В. ВИЧ-ассоциированные поражения нервной системы в патогенезе нейроспида. Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области 2017; Т.2, №4(19): 80-84.
6. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Спирихина Л.В. и соавт. Актуальные проблемы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2009; №1(44): 5-8.
7. Антошина И.Ф., Мезенцева М.В. Механизмы иммунного ответа при листериозе. Вестник Российской академии естественных наук 2012; №3: 51-56.

Сведения об авторах:

Суздальцев А.А. – д.м.н., профессор, зав.кафедрой и клиникой инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия;
 Коннова Татьяна Витальевна (Копнова Т.В.) – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия. E-mail: kopnova63@yandex.ru. Тел.: +7-927-733-77-00;
 Голик О.О. - к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия;
 Кривошеева С.И. – врач-инфекционист инфекционного отделения №1 клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия.

Поступила 9.01.2019 г.