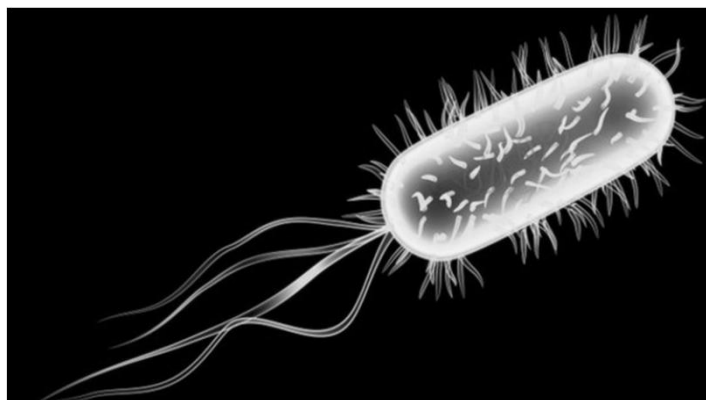


УО «Белорусский государственный медицинский  
университет»  
Кафедра инфекционных болезней



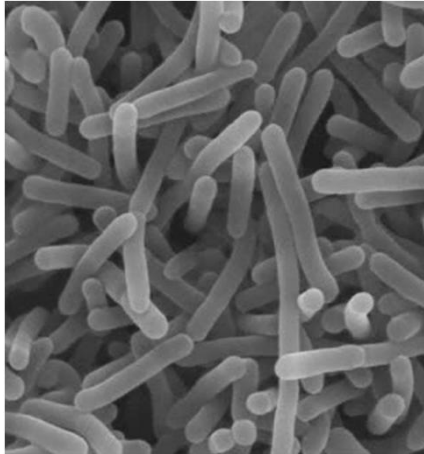
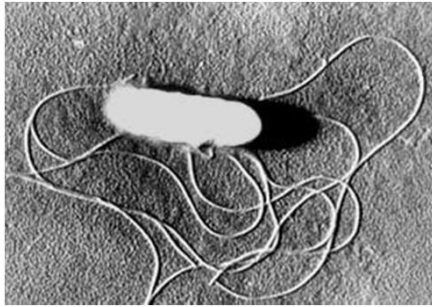
# **Поражения ЦНС, вызванные *L.monocytogenes***

асс., к.м.н. Соловей Н.В.

Городская инфекционная клиническая больница

2015

# *Listeria monocytogenes*: микробиология



- факультативно анаэробная неспорообразующая Гр<sup>+</sup> палочка, имеет 1-6 жгутиков
- в клинических образцах может быть вариабельной по форме и окраске по Граму, часто неверно идентифицируется как дифтероиды, стрептококки или энтерококки  $\Rightarrow$  при выявлении в норме стерильных биообразцах «дифтериоидов» следует быть настороженными в отношении *L.monocytogenes*
- легко растет при использовании рутинных питательных сред
- на кровяном агаре образует неполный  $\beta$ -гемолиз
- оптимум роста 30-37 °С, но может расти и при температуре холодильника (4-10 °С)
- 13 сероваров, большинство заболеваний вызвано серотипами 4b, 1/2a, 1/2b

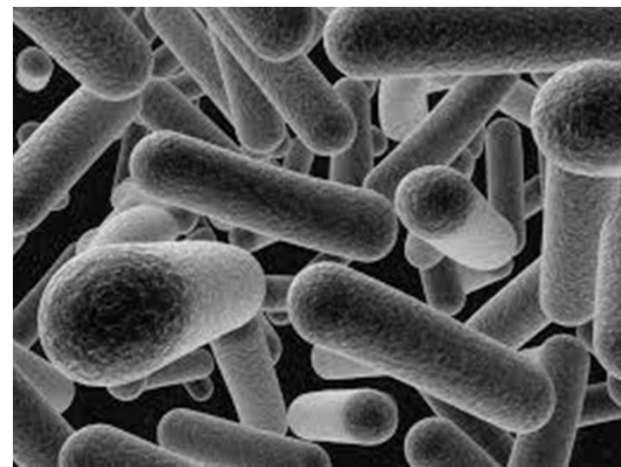
Mandell, Douglas, and Bennett's  
Principles and Practice of Infectious  
Diseases, 8th Edition (2014)

# *L.monocytogenes*: эпидемиология

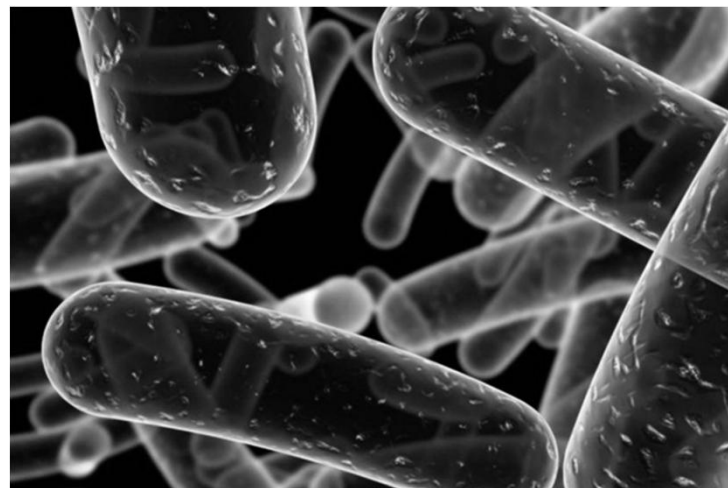
- широко распространена в природе (почва, вода, отмирающие растения, ЖКТ млекопитающих и т.д.)
- частота носительства в ЖКТ у здоровых индивидуумов ~5%
- основной механизм заражения – фекально-оральный; во время беременности - вертикальный (трансплацентарный, интранатальный)
- у большинства заболевших – пищевой путь инфицирования
- многие продукты контаминированы *L.monocytogenes*: овощи, непастеризованное молоко, сыры, мясо и т.д.
- у пациентов с факторами риска – развитие инвазивных поражений (бактериемия, поражение ЦНС и др.)

# Клинические формы листериоза

- ✓ листериоз беременных (риск ↑ в 17-100 раз, но поражения ЦНС крайне редки)
- ✓ неонатальная инфекция
- ✓ бактериемия
- ✓ поражения ЦНС
  - менингит
  - энцефалит (церебрит) и абсцесс мозга
  - стволовой энцефалит (ромбэнцефалит)
  - миелит
- ✓ фебрильный гастроэнтерит
- ✓ эндокардит
- ✓ локализованные инфекции - очень редко, единичные случаи в литературе (конъюнктивит, инфекции кожи, лимфаденит, гепатит и абсцесс печени, холецистит, перитонит, абсцесс селезенки, плевропневмония, инфекции костей и суставов, некротизирующий фасциит, миокардит, перикардит, артериит, эндофтальмит)



# Листериозные поражения ЦНС



Этиология бактериального менингита в отсутствие значимой иммуносупрессии определяется **возрастом пациента**

- 0-1 месяц жизни
  - *Streptococcus agalactiae* (стрептококк гр. В)
  - *Listeria monocytogenes*
  - *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и другие энтеробактерии
- 1 месяц – 3 месяца
  - *Escherichia coli*
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Neisseria meningitidis*
  - *Listeria monocytogenes*
- 3 месяца – 5 лет
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Neisseria meningitidis*
- 5-50 лет:
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Neisseria meningitidis*
- старше 50 лет:
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Neisseria meningitidis*
  - *Listeria monocytogenes*
  - *Enterobacteriaceae*

# Факторы риска инвазивного листериоза

- новорожденные до 3 месяцев, взрослые старше 50 лет
- хроническое злоупотребление алкоголем
- неконтролируемый сахарный диабет
- солидные злокачественные опухоли и гемобластозы
- трансплантация внутренних органов
- иммуносупрессивные состояния (прежде всего, медикаментозные – длительный прием цитостатиков, ингибиторов ФНОα, ГКС, в меньшей степени ВИЧ)
- цирроз печени
- терминальная хроническая почечная недостаточность
- системные заболевания соединительной ткани
- гемохроматоз



# *Listeria monocytogenes* в структуре возбудителей бактериальных менингитов

- США, 1995 г. – *L.monocytogenes* – 4 место как возбудитель менингита (после *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *S.agalactiae*)
- каждый пятый менингит у новорожденных и лиц старше 60 лет вызван *L.monocytogenes*

Schuchat A. et al. N Engl J Med 1997; 337:970

- *L.monocytogenes* – самый частый возбудитель бактериального менингита у пациентами с лимфомами, реципиентов внутренних органов и лиц, длительно получающих ГКС

Lorber B. Clin Infect Dis. 1997; 24:1

Safdar A. , Armstrong D. Clin Infect Dis. 2003; 37: 359



# Листериозный менингит: факторов риска может и не быть....

- обзор 817 случаев подтвержденного листериозного менингита
- 36% не имели каких-либо общеизвестных факторов риска инвазивного листериоза

Mylonakis E. et al. Medicine (Baltimore) 1998; 77:313

- обзор 54 случаев подтвержденного листериозного менингита у взрослых и подростков
- 42,6% не имели каких-либо общеизвестных факторов риска инвазивного листериоза

Pollock S. et al. Q J Med 1984; 53:331

*Listeria monocytogenes* meningitis in an immunocompetent adult:  
a case report

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 45(3):410-411, may-jun, 2012

Lister CASE REPORT

Yi Zha *Listerial rhombencephalitis in an immunocompetent young adult*

International Journal of Infectious Diseases (2009) 13, e65–e67

Bircan Ünal Kayaaslan<sup>a</sup>, Esragül Akıncı<sup>a,\*</sup>, Şule Bilen<sup>b</sup>, Mustafa Gökhan Gözel<sup>a</sup>, Deniz Erdem<sup>c</sup>, Mustafa Aydın Çevik<sup>a</sup>, Hürrem Bodur<sup>a</sup>

Case Report

*Listerial Rhombencephalitis in an Immunocompetent Woman*

Case Reports in Neurological Medicine  
Volume 2014, Article ID 674321, 4 pages

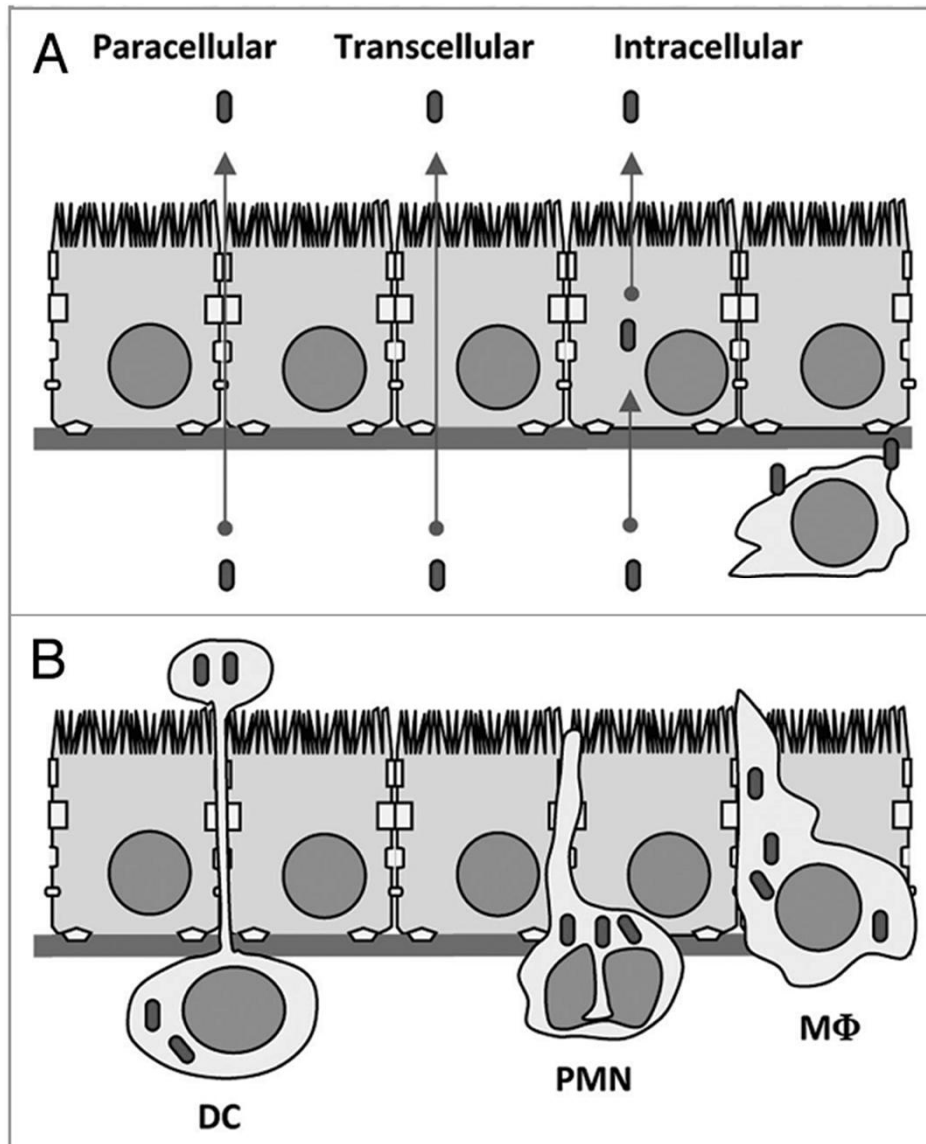
Piotr Czupryna, Agata Zajkowska, Adam Katarzyna Guziejko, Anna Moniuszko, and Joanna Zajkowska



Следует предполагать листериозный менингит даже у пациентов с бактериальным менингитом без факторов риска, если они не отвечают на стандартную этиотропную терапию

Крайне важна лаборатория:  
бактериоскопия ЦСЖ с окраской по Граму  
+ бактериологический посев ЦСЖ  
± латекс-тест ± ПЦР

# Потенциальные пути проникновения *L.monocytogenes* в ЦНС



А. Внеклеточная *L.monocytogenes* (свободная или связанная с циркулирующими клетками) может распознавать рецепторы на поверхности барьерных клеток (InlA, InlB, Vir) и пересекать их

В. Механизм «троянского коня». Циркулирующие лейкоциты, инфицированные листериями, могут пересекать ГЭБ, доставляя возбудитель в ЦНС

# Особенности течения листериозного менингита (менингоэнцефалита)

- Подострое начало в течение суток и более ~ 60% (у 10-30% - в течение нескольких дней)
- Ригидность затылочных мышц – 75%
- Расстройства движений (атаксия, тремор, миоклонус) – 15-20%
- Судороги – 10-25%
- Флюктуирующее нарушение уровня сознания ~ 75%
- Очаговая неврологическая симптоматика – 35-40%
- Положительная гемокультура – 50-75%
- Цереброспинальная жидкость:
  - положительный результат бактериоскопии с окраской по Граму – 30-40%
  - нормальный уровень глюкозы ЦСЖ > 60%
  - превалирование нейтрофилов ~ 70%

Объединенные данные: Mylonakis E. et al. Medicine (Baltimore) 1998; 77:313;  
Brouwer M. et al. Clin Infect Dis 2006; 43:1233

# Листериозный энцефалит (церебрит) и абсцесс мозга

- Листериозный энцефалит
  - как самостоятельная нозологическая форма встречается крайне редко
  - вероятно, отражает дальнейшее распространение процесса на паренхиму мозга и протекает в виде ограниченного гнойного воспаления, предшествующего формированию абсцесса (церебрит)
  - клинически – нарушение сознания и/или когнитивная дисфункция, редко – явная очаговая симптоматика
- Абсцесс мозга – 10% всех листериозных поражений ЦНС
  - практически всегда сопровождается бактериемией
  - в 25-40% случаев есть сопутствующий менингит
  - типичны субкортикальные абсцессы в таламусе, мосте и продолговатом мозге (крайне редкие локализации абсцессов другой бактериальной этиологии)

# Стволовой энцефалит (ромбэнцефалит), вызванный *L.monocytogenes*

- как правило, развивается у ранее здоровых взрослых
- характерно двухфазное течение:
  - лихорадка, головная боль, тошнота, рвота около 4 дней
  - внезапное появление ассиметричных парезов черепных нервов, мозжечковых знаков, расстройств движений и/или чувствительности по гемитипу
- острая дыхательная недостаточность ~ у 40% пациентов
- ригидность затылочных мышц ~ у 50%
- 2/3 пациентов – позитивная гемокультура, только 1/3 пациентов – рост *L.monocytogenes* в ЦСЖ
- высокая летальность, частые отдаленные неврологические последствия

# Листерийные поражения ЦНС: исследование ЦСЖ

- Проспективное исследование 30 пациентов с бактериологически верифицированным листерийным менингитом (менингоэнцефалитом)
- Плейоцитоз:
  - среднее число лейкоцитов – 620 (24-16003)
  - < 100 кл/мл – 13%
  - 100-999 кл/мл – 46%
  - > 999 кл/мл – 39%
- Средний уровень белка – 2,52 г/л (1,1-19,3 г/л)
- Среднее соотношение глюкоза ЦСЖ/глюкоза крови – 0,30 (0,03-0,86)
- Отрицательный результат бактериоскопии ЦСЖ – 60%
- Гемокультура, позитивная на *L.monocytogenes*, - 46%

## Возможно ли дифференцировать пневмококковый и листериозный менингит до получения результатов бактериологических исследований?

- проспективное обсервационное исследование в Италии
- пациенты с верифицированными пневмококковым (109) или листериозным (22) менингитом старше 50 лет без ВИЧ-инфекции
- оценка различных предикторов, позволяющих предугадывать этиологию менингита, в мультифакторном анализе

**Table 2** Factors related to *Listeria* meningitis diagnosis. Multivariate analysis.

|                                                   | Odds ratio | 95% CI  | P     |
|---------------------------------------------------|------------|---------|-------|
| No extrameningeal foci of infection               | 6.2        | 2.6–9.8 | 0.001 |
| Therapy with immunosuppressive drugs              | 4.0        | 1.2–6.9 | 0.008 |
| No respiratory failure within 48 h from admission | 3.7        | 1.0–6.3 | 0.016 |
| GCS <11                                           | 4.3        | 1.2–7.4 | 0.014 |
| CSF glucose $\geq 5$ mg/dl <sup>a</sup>           | 4.1        | 1.1–7.1 | 0.025 |

<sup>a</sup> This variable was dichotomised according 25th percentile prior to be included in the analysis.

Других достоверных отличий между двумя группами по клиническим проявлениям (за исключением снижения уровня сознания), воспалительным изменениям в крови или ЦСЖ не выявлено

Pagliano P. et al. J Infect 2015,  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.02.003>

# Исходы листериозных поражений ЦНС

- летальность по данным большинства исследований от 15% до 27%

Schuchat A. et al. N Engl J Med 1997; 337:970

Mylonakis E. et al. Medicine (Baltimore) 1998; 77:313;

Brouwer M. et al. Clin Infect Dis 2006; 43:1233

- проспективное, мультицентровое (106 отделений), популяционное исследование во Франции, 2007 г.
- 253 пациента с верифицированным энцефалитом (возраст 1 месяц и старше)
- этиология установлена у 52% пациентов, наиболее часто
  - 42% - ВПГ-1
  - 15% - VZV,
  - 15% - M.tuberculosis,
  - 10% - Listeria monocytogenes
- летальность – 10%, наиболее часто – L.monocytogenes (46%) и M.tuberculosis (30%)

Infectious Encephalitis in France in 2007:  
A National Prospective Study

Clinical Infectious Diseases 2009;49:1838–47

Alexandra Mailles<sup>1</sup> and Jean-Paul Stahl,<sup>2</sup> on behalf of the Steering Committee and the Investigators Group\*

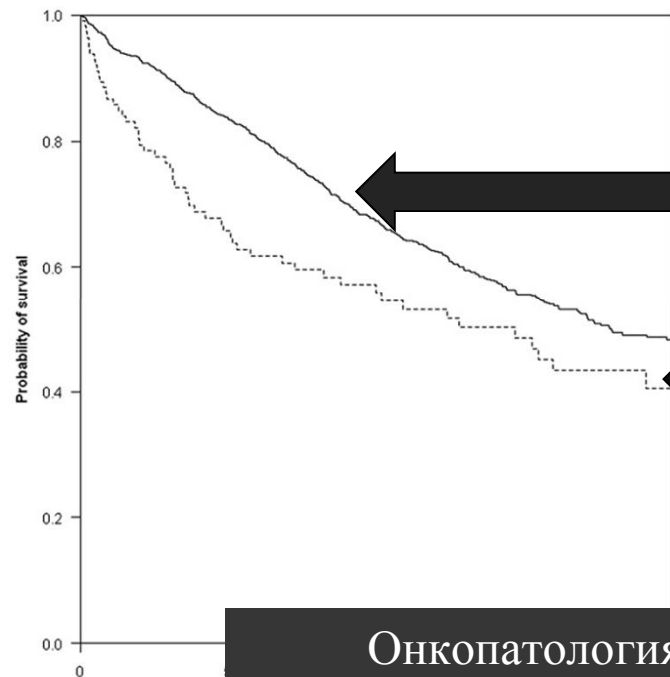
# Что приводит к неблагоприятному исходу?

- Испания, 1977-2009 г.г.
- обсервационное исследование 59 пациентов с верифицированным листериозным менингоэнцефалитом
- летальность 14/59 (24%), 9/59 (15%) связана с неврологическими последствиями вследствие гидроцефалии или судорог
- независимые предикторы неблагоприятного исхода в мультифакторном анализе:
  - наличие гидроцефалии (ОР 17,8; 95% ДИ 2,75-114,0)
  - неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия (ОР 6,5; 95% ДИ 1,20-35,0)

# Long-term mortality in patients diagnosed with *Listeria monocytogenes* meningitis: A Danish nationwide cohort study

Journal of Infection (2012) 64, 34–40

Lars Haukali Omland,



No. at Risk  
Patients 114  
Controls 1026

Figure 1 Kaplan-Meier survival plot for patients with *Listeria meningitis* (dashed line) and population controls (solid line) in Denmark, 1977–2006.

Онкопатология у пациентов с листериозным менингитом выявлялась впоследствии значительно чаще, чем в популяционном контроле, что и было основной причиной отдаленной летальности – необходим активный ранний онкопоиск у пациентов с инвазивным листериозом без факторов риска!

Популяционный контроль, сопоставимый по остальным характеристикам

Пациенты, перенесшие листериозный менингит

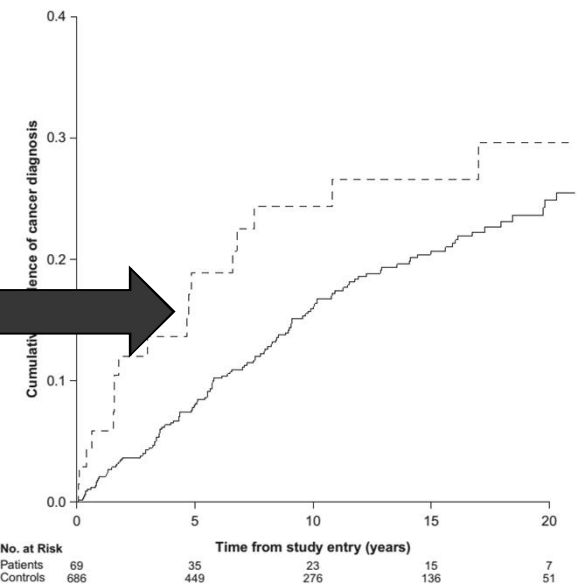
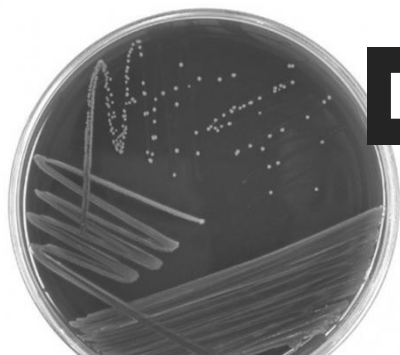


Figure 2 Cumulated incidence of cancer diagnosis after index date in patients above 50 years at diagnosis of *listeria meningitis* (dashed line) and population controls (solid line).

# Диагностика инвазивного листериоза



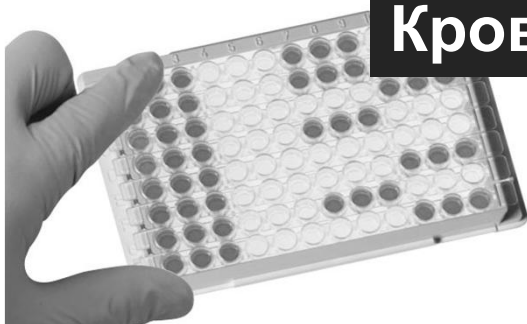
**ЦСЖ, кровь**

**Бактериологический  
посев**



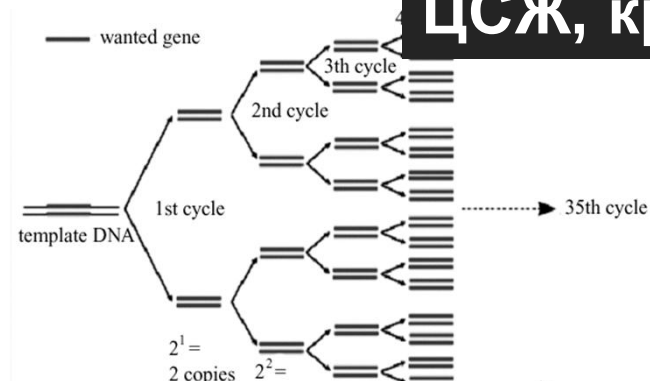
**ЦСЖ, кровь**

**Бактериоскопия с  
окраской по Граму**



**Кровь**

**Серодиагностика**  
(АТ к листериолизину О) –  
только ретроспективная диагностика



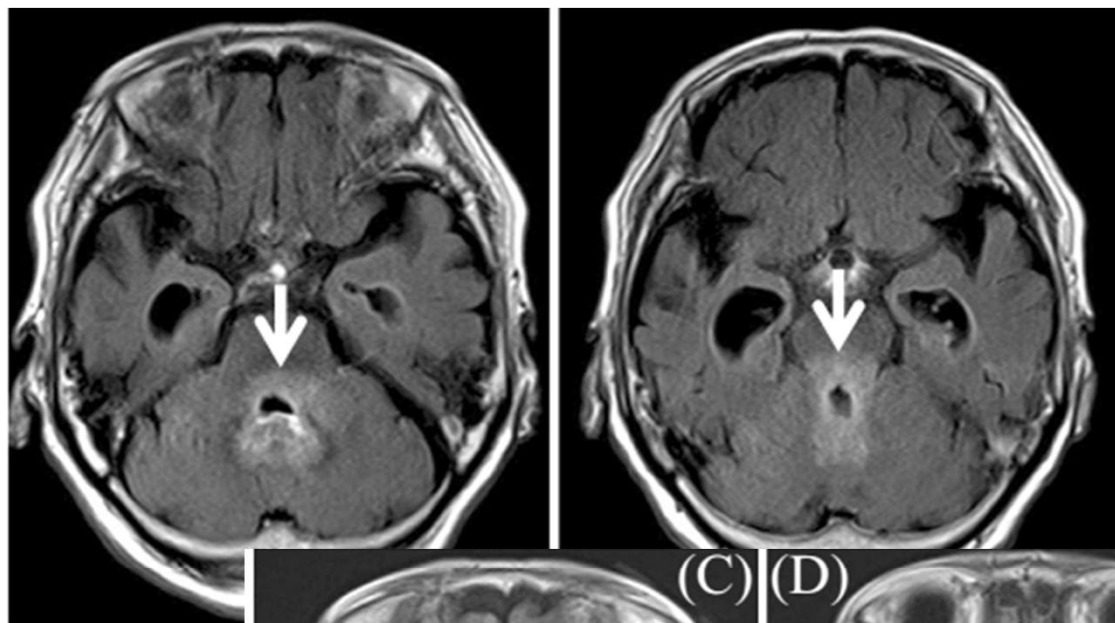
**ЦСЖ, кровь**

**ПЦР** (hly ген, кодирующий  
листериолизин О) –  
только тест-системы in-house

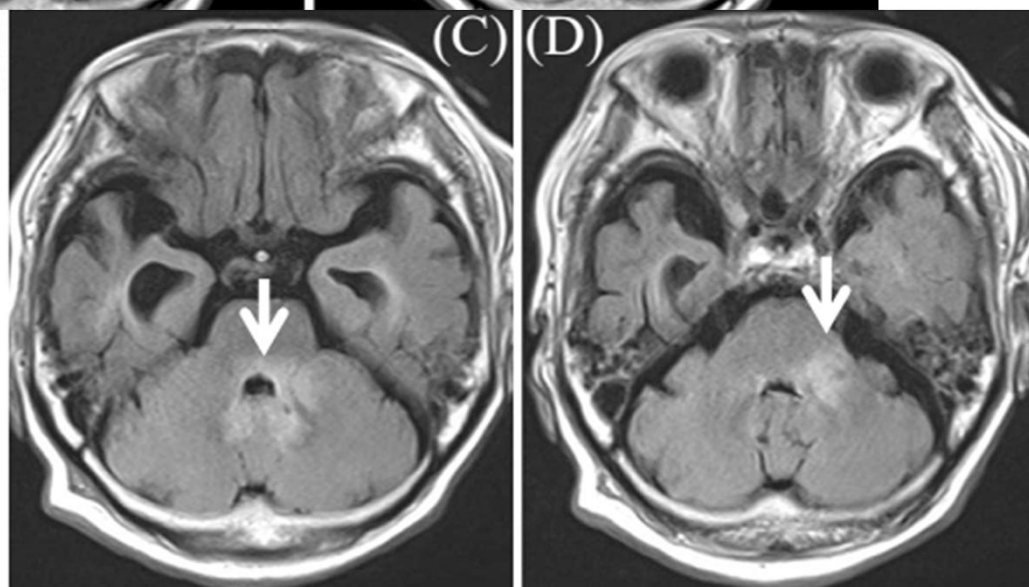
# Чувствительность различных диагностических тестов в зависимости от этиологии бактериального менингита

| Pathogen                        | Sensitivity (%) <sup>a</sup> |                |                                       |        |
|---------------------------------|------------------------------|----------------|---------------------------------------|--------|
|                                 | Blood culture                | CSF Gram stain | Latex agglutination test <sup>b</sup> | PCR    |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | 25–90                        | 25–65          | 78–100                                | 72–92  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 60–90                        | 69–93          | 59–100                                | 61–100 |
| <i>Neisseria meningitidis</i>   | 40–60                        | 30–89          | 22–93                                 | 88–94  |
| <i>Listeria monocytogenes</i>   | 10–75                        | 10–35          | NA                                    | NA     |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 80–85                        | 80–90          | NA                                    | NA     |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>   | 60–65                        | 66–73          | NA                                    | NA     |
| <i>Streptococcus suis</i>       | 50                           | 50             | NA                                    | 99     |
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | 75–100                       | 20–44          | NA                                    | NA     |

Нейровизуализация необходима для верификации менингоэнцефалита, абсцесса мозга и ромбэнцефалита, а также проведения дифференциального диагноза



T1-режим с  
контрастированием: зоны  
усиления контраста в  
стволе мозга



FLAIR-режим  
(исследование через  
7 дней)

Hagiya H., Otsuka F.  
Intern Med 2014; 53:639

## Терапия листериозных поражений ЦНС: общие принципы

- *L.monocytogenes* ПРИРОДНО РЕЗИСТЕНТНА к цефалоспорином всех поколений  $\Rightarrow$  у всех пациентов с бактериальным менингитом младше 3 месяцев и старше 50 лет, пациентов с факторами риска инвазивного листериоза к терапии ЦС III добавляем антибиотик с антилистериозной активностью (ампициллин/ко-тримоксазол в/в) либо стартуем с меропенема в монотерапии
- Препараты выбора – ампициллин в/в  $\pm$  гентамицин в/в или пенициллин в/в  $\pm$  гентамицин в/в, альтернатива – ко-тримоксазол в/в или меропенем в/в
- Все АБ даем в максимальных дозах, как на любой другой бактериальный менингит, при ЛЮБОЙ форме листериоза (с учетом высокого сродства микроорганизма к ЦНС)
- Менингиты и менингоэнцефалиты лечим не менее 3 недель, ромбэнцефалиты и абсцессы мозга – не менее 6 недель с последующим МРТ-контролем



## Режимы дозирования АБ для лечения листериозных поражений ЦНС

| Препарат                                              | Суточная доза, в/в | Интервалы между введениями, ч |
|-------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| Бензилпенициллин                                      | 24 млн ЕД          | 4                             |
| Ампициллин                                            | 12 г               | 4                             |
| Меропенем                                             | 6 г                | 8                             |
| Ко-тримоксазол<br>(триметоприм /<br>сульфаметаксозол) | 15/75 мг/кг        | 8                             |
| Гентамицин                                            | 5 мг/кг            | 8                             |

- Потенциально активны ванкомицин, линезолид, респираторные ФХ – в литературе описаны единичные случаи успешной терапии, необходимы дополнительные исследования
- При использовании ко-тримоксазола возможен переход на пероральную форму после стабилизации состояния пациента (ступенчатая терапия)

# Степень пенетрации АБП через ГЭБ

| Хорошо         | Хорошо при воспалении         | Плохо даже при воспалении | Не проходят |
|----------------|-------------------------------|---------------------------|-------------|
| Изониазид      | Бензилпенициллин              | Ломефлоксацин             | Клиндамицин |
| Ко-тримоксазол | Амокси- и ампициллин          | Норфлоксацин              | Линкомицин  |
| Пефлоксацин    | ЦС III-IV, кроме цефоперазона | Макролиды                 |             |
| Рифампицин     | Меропенем                     | Стрептомицин              |             |
| Хлорамфеникол  | Офлоксацин                    | Гентамицин                |             |
|                | Амикацин                      |                           |             |
|                | Ванкомицин                    |                           |             |

# Ко-тримоксазол: пример ступенчатой терапии при лечении листериозного менингита

TABLE 1. Cases of *L. monocytogenes* meningitis treated with oral TMP-SMX

| Age (yr)/sex | Underlying illness                                           | Total daily TMP-SMX dose (mg of TMP) <sup>a</sup>                                                                                     |
|--------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 68/male      | None                                                         | 480 mg p.o. for 1 day, followed by 320 mg p.o. for 24 days                                                                            |
| 53/female    | Systemic lupus, prednisone therapy                           | 720 mg p.o. for 21 days                                                                                                               |
| 73/male      | Resected renal cancer, prostatectomy, chronic kidney disease | 250 mg/m <sup>2</sup> BSA i.v. for 1 day, followed by 300 mg/m <sup>2</sup> BSA i.v. for 15 days and then p.o. equivalent for 21 days |
| 13/male      | Osteosarcoma, right lung lobectomy                           | 288 mg i.v. for 10 days, followed by 300 mg TMP without SMX p.o. for 14 days                                                          |
| 64/female    | Rheumatoid arthritis, methotrexate therapy                   | 960 mg i.v. for 5 days, followed by 960 mg p.o. for 16 days                                                                           |



При отсутствии в/в форм  
антибиотиков с  
антилистериозной активностью  
приемлемо назначение ко-  
тримоксазола per os

Grant M. et al. Antimicrobial Agents and  
Chemotherapy 2010; 54:2276

## Клинические ситуации, в которых следует предполагать листериоз как компонент дифференциального диагноза

- неонатальный сепсис или менингит
- менингит или менингоэнцефалит у:
  - пациентов с гемобластозами, 4-ой клинической стадией ВИЧ, после трансплантации внутренних органов, длительной терапии ГКС или ингибиторами ФНОα
  - пациентов с подострым дебютом менингита
  - пациентов старше 50 лет, особенно не имеющих синусита, отита, мастоидита, пневмонии, эндокардита и других источников вторичной инфекции
- одновременная инфекция менингеальных оболочек и вещества мозга
- субкортикальные абсцессы мозга
- резко развившиеся признаки миелита на фоне острого бактериального менингита неясной этиологии
- лихорадка во время беременности, особенно в 3-ем триместре
- кровь, ЦСЖ или другие в норме стерильные образцы, в которых обнаружены «дифтероиды» при бактериоскопии или бактериологически
- вспышки фебрильного гастроэнтерита, когда рутинная копрокультура не может идентифицировать этиологически значимый патоген



## На заметку (1)

- ✓ Этиологию бактериальной нейроинфекции позволяет спрогнозировать возраст пациента и учет определенных факторов риска специфической этиологии
- ✓ *L.monocytogenes* остается распространенным возбудителем бактериальных поражений ЦНС с высокой летальностью
- ✓ Наличие иммуносупрессии и других факторов риска при листериозных поражениях ЦНС иногда отсутствуют – необходима клиническая настороженность
- ✓ Наличие подтвержденного инвазивного листериоза без идентифицированной иммуносупрессии не означает, что ее действительно нет – необходимо тщательное обследование пациента (онкопоиск!)



## На заметку (2)

- ✓ Листерийный ромбэнцефалит – характерное поражение для ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ взрослых
- ✓ Микробиологические методы диагностики по-отдельности имеют субоптимальную чувствительность при инвазивном листериозе:
  - ✓ используем различные методы диагностики ОДНОВРЕМЕННО (бактериоскопия + бактериологическое исследование ЦСЖ и крови)
  - ✓ если сомневаемся в этиологии процесса, назначаем схему антибактериальной терапии, которая включает антибиотик с антилистерийной активностью, особенно у тяжелых нестабильных пациентов с факторами риска

[www.infectology.bsmu.by](http://www.infectology.bsmu.by) –  
официальный сайт кафедры



Спасибо за внимание!

[Главная](#) » [Архив материалов](#)

1 2 3 ... 17 18 »

Актуальные публикации в инфекционных болезнях. Май 2015 г. (5 выпуск)

**Рекомендовано**

**INFECTOLOGY.BSMU.BY**

Журнальный клуб. Актуальные публикации в инфекционных болезнях. Май 2015 г. (5 выпуск)

1. Weyer J. et al. Ebola virus disease: history, epidemiology and outbreaks. Curr Infect Dis Rep 2015; 17:480.

В течение последних 40 лет спорадические вспышки болезни, вызванной вирусом Эбола (БВЭ) возникали преимущественно в центрально-африканском регионе. В марте 2014 г. вспышка БВЭ впервые была распознана в Гвинее, которая стала наиболее серьезной вспышкой геморрагической лихорадки в Африка на сегодняшний день. Вспышка началась в Гвинее и стремительно распространилась на Либерию и Сьерре-Леоне, унося тысячи жизней.

Новости сайта

Контактная информация

Форум

История кафедры

Сотрудники

Учебно-методическая работа

Научно-исследовательская работа

Лечебно-консультативная работа

Воспитательная работа

Студенческий научный кружок

Информация для студентов

Информация для интернов

Практикующему врачу