

О.В. Прокопів, С.А. Лищенко, Н.М. Прикуда

ЛІСТЕРІЙНИЙ МЕНІНГІТ У ДІТЕЙ – СТАН ПРОБЛЕМИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Висвітлено та узагальнено літературні дані, що стосуються захворюваності, особливостей клінічного перебігу та лікування лістеріозу у дітей, сучасні погляди на проблему. Найбільш розповсюдженою клінічною формою є лістерійний менінгіт. В Україні реєструється у вигляді спорадичних випадків. Описано рідкісний випадок лістеріозу з розвитком менінгіту у 4-річної дівчинки, тяжким перебігом хвороби та відсутністю чіткого паралелізму між загальним станом і динамікою змін у лікворі. Застосованим комплексом лікувальних заходів, що включали потужну антибактерійну терапію, досягнуто повного клінічного одужання хворої дитини на 28-й день стаціонарного лікування. Наведеним випадком аргументовано доцільність врахування результатів бактеріоскопічного дослідження ліквору (виявлення грампозитивних паличок) і виділення *L. monocytogenes* при бактеріологічному дослідженні.

Ключові слова: лістеріоз, менінгіт, діти, клініка, лікування.

Упродовж останніх років спостерігається чітка тенденція до неухильного підвищення захворюваності на лістеріоз у всіх регіонах світу. Найчастіше це країни з високим рівнем економіки, де епідемічні спалахи хвороби пов'язані, насамперед, з вживанням різноманітних продуктів харчування [1, 2].

Лістеріоз – захворювання із множинними шляхами та факторами передачі збудника, характеризується поліморфізмом клінічних проявів з ознаками ураження центральної нервової системи, органів репродуктивної системи, розвитком септицемії [3-5]. Ймовірність виникнення хвороби та тяжкість перебігу залежать від багатьох факторів, зокрема, сприйнятливості людського організму, обсіменіння мікроорганізмами страв та нерозпізнаних дотепер чинників вірулентності даного збудника.

Накопичені на сьогодні літературні дані свідчать про часті випадки зараження лістеріями різноманітних продуктів, зокрема м'яса тварин, морепродуктів, сирів, морозива, дині, кукурудзи, селери, паростків тощо. Лістерії тривало зберігаються у багатьох продуктах харчування, за умов зберігання в холодильнику можуть навіть розмножуватися.

Пов'язані з вживанням контамінованого м'яса тварин, птиці та продуктів їх переробки, в тому числі у вакуумній упаковці, молочних продуктів, особливо м'яких сирів, спалахи лістеріозу зафіксовані у Німеччині, Нідерландах, Італії, Франції та інших країнах світу [6-9].

В Україні лістеріоз реєструється у вигляді спорадичних випадків. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, упродовж 2007-2018 рр. у нашій країні зареєстровано 22 випадки лістеріозу, з них 11 – у 2017 р. [10].

Інфікування відбувається здебільшого аліментарним шляхом при вживанні інфікованих продуктів харчування, води. Також можливий контактний, повітряно-краплинний механізми передачі при догляді за інфікованими людьми чи тваринами, а також вертикальний.

На особливу увагу заслуговує лістеріоз у вагітних, оскільки захворювання доволі часто стає причиною невиношування плода, мертвонародження, передчасних пологів, а часом і ранньої неонатальної смерті [11]. У разі трансплацентарного зараження плода, якщо не відбулося його внутрішньоутробної загибелі, дитина з вродженим лістеріозом народжується зазвичай недоношеною, зі зниженою масою тіла. Частіше такі діти помирають. Причиною смерті можуть бути пневмонія, гнійний плеврит, гепатит, менінгоенцефаліт, ураження інших органів, внутрішньоутробний сепсис [12, 13].

Найбільш розповсюдженою клінічною формою є лістерійний менінгіт (ЛМ), що характеризується гострим початком, гарячкою, значним інтоксикаційним синдромом, порушенням свідомості [14]. Найчастіше реєструється серед дітей першого року життя, дорослих старше 50 років та осіб з імунодефіцитними станами. В останні роки у багатьох країнах світу відзначають зростання захворюваності на менінгіт, спричинений *L. monocytogenes*, у імунокомпетентних і здорових дітей [5]. Для з'ясування причин розвитку лістеріозу з ураженням ЦНС у здорових людей проводилося глибоке вивчення патогенезу вченими різних країн світу. Так, за даними Ghosh зі співавт. [15] встановлено, що штами, які було виділено від хворих під час найбільшого спалаху лістеріозу в США у 2011 р., володіють посиленою здатністю до подолання гематоенцефалічного бар'єра. Також дослідниками з'ясовано, що лістеріолізін О – голов-

ний детермінант вірулентності у штамі, асоційованому зі спалахом, а випадки, спричинені штамами серотипу 1/2b, у 30 % хворих призвели до летального висліду хвороби. З огляду на рідкісність захворювання, нашу увагу привернув вперше зареєстрований серед дітей Львівської області випадок лістерійного менингіту у 4-річної дитини. Наводимо наше спостереження.

Здорова від народження дівчинка віком 4 роки 7 місяців, захворіла гостро 21 липня 2019 р. Турбували підвищення температури тіла до 38,6 °С, біль голови. Приймала антипіретики. На 3-ю добу хвороби біль голови посилювався, утримувалася гарячка в межах 38,2-38,6 °С, приєдналася загальна слабкість, нудота, явища зорової та тактильної гіперестезії. Блювання не було. Оглянута сімейним лікарем. У зв'язку з вищезазначеними симптомами та наявністю менингеальних симптомів скерована сімейним лікарем у ЛОІКЛ з діагнозом менингіт?

З анамнезу життя відомо, що дитина народилася здоровою від третьої доношеної вагітності, фізіологічних пологів, з масою тіла 3200 г. Росла і розвивалася згідно з віком. Проживає в сільській місцевості, відвідує дитячий дошкільний заклад. Імунізована відповідно до календаря профілактичних щеплень.

З епіданамнезу вдалося з'ясувати, що дівчинка регулярно вживає некип'ячене молоко від корови та похідні молока (сметану, сир тощо), овочеві салати та іншу сільгосппродукцію, контактує з домашніми тваринами.

При госпіталізації стан дитини наближений до тяжкого, свідомість збережена. Температура тіла 38,4 °С. Скарги на інтенсивний біль голови, загальну слабкість, нудоту, світлобоязнь. Шкірні покриви, губи і видимі слизові оболонки сухі. Задня стінка глотки помірно гіперемійована, слизова оболонка ротоглотки суха, слина в'язка, язик зволожений недостатньо. Периферичні лімфатичні вузли не побільшені. В легенях жорстке дихання. Тони серця гучні, ритмічні, тахікардія, ЧСС 120/хв. Живіт м'який, доступний пальпації в усіх відділах. Розладів випорожнень не було. Діурез збережений. Менингеальні симптоми позитивні: ригідність м'язів потилиці +4,0 см, симптоми Брудзинського та Керніга. Ознак вогнищового ураження ЦНС не виявлено. Діагностовано менингіт. Відповідно до діагнозу призначено комплексну інтенсивну терапію, на тлі якої було проведено допоміжні методи діагностики: люмбальну пункцію, рентгенографію органів грудної порожнини, ЕКГ. Залучалися консультанти – невролог, офтальмолог, отоларинголог.

В загальному аналізі крові при ушпиталенні 23.07.2019 р. виявлено: гемоглобін – 106 г/л, еритроцити – 4,11 Т/л, лейкоцити – 14,0 Г/л, нейтрофіли – 83,8 %, лімфоцити – 7,4 %, моноцити – 8,8 %; ШОЕ – 48 мм/год. Результати загального аналізу спинномозкової рідини від 24.07.2019 р.: ліквор сірий, каламутний, вміст білка

0,99 г/л, цитоз – 3498/мм³ (нейтрофіли 95 %), глюкоза 1,7 ммоль/л. При рентгенографії органів грудної порожнини патологічних змін не виявлено. Встановлено діагноз гнійний менингіт.

З першого дня перебування у стаціонарі дитина отримувала антибактерійну терапію (цефоперазон+сульбактам) у вікових терапевтичних дозах, детоксикаційну, протизапальну (включаючи глюкокортикостероїди) та дегідратаційну терапію. Проте, на тлі застосованого лікування не спостерігалось покращення загального стану дитини. Загальний стан залишався тяжким, утримувалися менингеальні симптоми, біль голови, підвищена до 37,9 °С температура тіла. Враховуючи дані результатів бактеріоскопічного дослідження ліквору від 24.07.2019 р. (виявлено тонкі грампозитивні палички) та відсутність позитивної клінічної симптоматики, попередньо призначений антибіотик цефоперазон+сульбактам змінили на меропенем. На 4-ту добу стаціонарного лікування стан дівчинки залишався тяжким, утримувались прояви загальної інтоксикації, менингеальні симптоми, біль голови. У гемограмі лейкоцитоз 15,8 Г/л, зсув лейкоцитарної формули вліво, ШОЕ – 49 мм/год. Того ж дня повторно пунктована: ліквор сірий, каламутний, вміст білка – 0,99 г/л, цитоз – 2560 кл/мм³ (93 % нейтрофіли), глюкоза – 1,0 ммоль/л.

Отримані 29.07 результати бактеріологічного дослідження ліквору, взятого 24.07, були підставою для встановлення діагнозу лістерійного менингіту. Виділено культуру *L. monocitogenes*. Бактеріологічне дослідження проводилося за допомогою апарата Biotérieux, версія Vitek 2 Systems: 08.01 (Франція); прилад, що використовується для тестування: 000014237EBD (VK2C7294).

Протягом перших восьми днів стаціонарного лікування температура тіла коливалася в межах 37,4-38,8 °С, наростала ригідність м'язів потилиці, що надалі стійко утримувалась, зберігалися прояви загальної інтоксикації. Лише на 15-у добу лікування загальний стан поступово покращився, біль голови та менингеальні симптоми регресували. Проте досягти санації ліквору не вдалося. У лікворі утримувався плеоцитоз – 443 кл/мм³ (82 % нейтрофілів), білок – 0,33 г/л. Лише на 27-у добу лікування меропенемом вдалося отримати санований ліквор (цитоз – 15 кл/мм³, білок – 0,33 г/л, глюкоза – 3,9 ммоль/л). Дівчинка одужала. В стаціонарі провела 28 діб.

Менингіт, спричинений лістерією у здорових дітей, трапляється дуже рідко. Швидка діагностика та вчасно розпочата етіотропна терапія є важливою складовою щодо розвитку та наслідків хвороби, запобіганні серйозних ускладнень, таких як гідроцефалія та абсцеси головного мозку. Лістерії грампозитивні, доволі короткі палички з закругленими кінцями, мають джгутики. Наявність у лістерій двох антигенів (H – джгутикового та O – соматичного) є

однією з причин хибної верифікації збудника. При вирощуванні на звичайних живильних середовищах їх часто приймають за дифтероїди й описують як непатогенні мікроорганізми, а при фарбуванні матеріалу за Грамом часто виявляють бактерії у формі коків та приймають їх за стрептококи. Це може бути однією з причин недостатньої діагностики лістеріозу, а відтак невчасно розпочатого етіотропного лікування.

Клініка початкового періоду ЛМ не відрізняється від менінгітів іншої етіології, проте ми спостерігали певні особливості клінічного перебігу хвороби, а саме відсутність блювання у хворої дитини на всіх етапах недуги, наростання болю голови та менінгеальних симптомів аж до повної ригідності м'язів потилиці протягом першого тижня лікування. Привертають також увагу невідповідність загального стану хворої, який поступово наближався до задовільного, і надто повільні темпи санації ліквору, що після 15-го дня лікування проявлялися невисоким нейтрофільним плеоцитозом. Схильність до затяжного перебігу ЛМ насамперед пов'язана з властивістю збудника переходити в L-форми та паразитувати внутрішньоклітинно, що у свою чергу зумовлює недостатню ефективність антибактерійної терапії. Як відомо, цефалоспорини третього покоління, які рекомендуються як початкові емпіричні антибіотики при бактерійному менінгіті, при лістеріозі не ефективні. У нашому випадку вирішальне значення в раціональному призначенні антибактерійної терапії мали результати бактеріоскопного дослідження ліквору, а саме – наявність грампо-

зитивних паличок, та виділення *L. monocytogenes* при бактеріологічному дослідженні.

Пацієнтці у зв'язку з відсутністю енцефалітної симптоматики не проводилась нейровізуалізація. Проте в опрацьованій літературі [16] ми знайшли повідомлення про те, що навіть за відсутності змін при початковій нейровізуалізації у пацієнтів з лістеріозним ураженням ЦНС необхідні подальші повторні дослідження через високу імовірність розвитку віддалених у часі ускладнень – гідроцефалії та/або набряку головного мозку.

Проблема лістеріозу вимагає уваги як в Україні, так і за її межами. Специфічних методів профілактики лістеріозу не розроблено. До заходів із запобігання захворюванню відносять неспецифічну профілактику, яка базується на проведенні комплексу санітарно-ветеринарних і санітарно-гігієнічних заходів.

Висновки

Попри те, що лістерійний менінгіт трапляється рідко у раніше здорових дітей, *L. monocytogenes* слід розглядати як можливий етіологічний чинник хвороби у випадках, коли дитина не відповідає на емпіричне лікування бактерійного менінгіту першим рядом антибіотиків та/або коли при бактеріоскопії ліквору виявляються грампозитивні палички.

Наведений клінічний випадок ілюструє тяжкий перебіг лістеріозу у раніше здорової дитини з розвитком менінгіту, затяжним перебігом хвороби та відсутністю чіткого паралелізму між загальним станом хворої та динамікою змін у лікворі.

Література

- Halbedel, S., Wilking, H., Holzer, A., Kleta, S., Fischer, M. A., Lüth, S., ... & Flieger, A. (2020). Large nationwide outbreak of invasive listeriosis associated with blood sausage, Germany, 2018–2019. *Emerging Infectious Diseases*, 26 (7), 1456.
- Smith, A.M., Tau, N.P., Smouse, S.L., Allam, M., Ismail, A., Ramalwa, N.R., ... & Thomas, J. (2019). Outbreak of *Listeria monocytogenes* in South Africa, 2017–2018: Laboratory activities and experiences associated with whole-genome sequencing analysis of isolates. *Foodborne Pathogens and Disease*, 16 (7), 524-530. Retrieved from: <https://doi.org/10.1089/fpd.2018.2586>
- Lee, J.E., Cho, W.K., Nam, C.H., Jung, M.H., Kang, J.H., & Suh, B.K. (2010). A case of meningoencephalitis caused by *Listeria monocytogenes* in a healthy child. *Korean Journal of Pediatrics*, 53 (5), 653. doi.org/10.3345/kjp.2010.53.5.653
- Villa, G., Diana, M.C., Solari, N., Bandettini, R., Sorrentino, S., Loy, A., ... & Renna, S. (2017). *Listeria meningitis* in an immunocompetent child. *Pediatric Emergency Care*, 33 (8), 579-581. doi.org/10.1097/PEC.0000000000000687.
- Castellazzi, M.L., Marchisio, P., & Bosis, S. (2018). *Listeria monocytogenes meningitis* in immunocompetent and healthy children: a case report and a review of the literature. *Italian Journal of Pediatrics*, 44 (1), 1-5. doi.org/10.1186/s13052-018-0595-5
- Ruppitsch, W., Prager, R., Halbedel, S., Hyden, P., Pietzka, A., Huhulescu, S., ... & Wilking, H. (2015). Ongoing outbreak of invasive listeriosis, Germany, 2012 to 2015. *Eurosurveillance*, 20 (50), 30094.
- Koopmans, M.M., Bijlsma, M.W., Brouwer, M.C., van de Beek, D., & van der Ende, A. (2017). *Listeria monocytogenes meningitis* in the Netherlands, 1985–2014: a nationwide surveillance study. *Journal of Infection*, 75 (1), 12-19.
- Filipello, V., Mughini-Gras, L., Gallina, S., Vitale, N., Mannelli, A., Pontello, M., ... & Lomonaco, S. (2020). Attribution of *Listeria monocytogenes* human infections to food and animal sources in Northern Italy. *Food Microbiology*, 89, 103433. DOI: 10.1016/j.fm.2020.103433.
- Charlier, C., Perrodeau, É., Leclercq, A., Cazenave, B., Pilmis, B., Henry, B., ... & Beaune, B. (2017). Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 17 (5), 510-519. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30521-7.

10. State Institution «Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine». (2022). *Listeriosis*. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/listerioz>

11. Madjunkov, M., Chaudhry, S., & Ito, S. (2017). Listeriosis during pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 296 (2), 143-152. DOI: 10.1007/s00404-017-4401-1.

12. Charlier, C., Disson, O., & Lecuit, M. (2020). Maternal-neonatal listeriosis. *Virulence*, 11 (1), 391-397. DOI: 10.1080/21505594.2020.1759287.

13. Tai, Y.L., Chi, H., Chiu, N.C., Lin, C.Y., Cheng, J.L., Hsu, C.H., ... & Huang, F.Y. (2020). Clinical features of neonatal listeriosis in Taiwan: a hospital-based study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53 (6), 866-874. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.08.001.

14. Zinchuk, O.M., Zadorozhny, A.M., Prykuda, N.M., & Sosna, G.P. (2018). Clinical and etiological characteristics of lethal cases of purulent meningitis in adults. *Bukovynskyi medychnyi visnyk – Bukovynian Medical Bulletin*, 22 (1), 36-45. doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.1.85.2018.6

15. Ghosh, P., Zhou, Y., Richardson, Q., & Higgins, D.E. (2019). Characterization of the pathogenesis and immune response to *Listeria monocytogenes* strains isolated from a sustained national outbreak. *Scientific Reports*, 9 (1), 1-12. doi.org/10.1038/s41598-019-56028-3

16. Ulloa-Gutierrez, R., Avila-Agüero, M. L., & Huertas, E. (2004). Fulminant *Listeria monocytogenes* meningitis complicated with acute hydrocephalus in healthy children beyond the newborn period. *Pediatric Emergency Care*, 20 (4), 233-237. doi.org/10.1097/01.pec.0000121243.99242.a9.

LISTERIOUS MENINGITIS IN CHILDREN – THE STATUS OF THE PROBLEM

O.V. Prokopiv, S.A. Lysheniuk, N.M. Prykuda

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

SUMMARY. *The article highlights and summarizes the literature data on the incidence, features of the listeriosis clinical course and its treatment in children, modern views on the problem. The most common clinical form is listeriosis meningitis. It is registered in Ukraine in the form of sporadic cases. A rare case of listeriosis with the development of meningitis was described in a 4-year-old girl with a prolonged course of the disease and the lack of a clear parallel between the general condition and the dynamics of changes in the cerebrospinal fluid. The applied set of treatment measures, which included powerful antibacterial therapy, helped to achieve complete clinical recovery of the sick child on the 28th day of inpatient treatment. This case argues the feasibility of taking into account the results of cerebrospinal fluid bacterioscopic examination, namely – the presence of gram-positive rods, and the release of *L.monocytogenes* in bacteriological examinations.*

Key words: *listeriosis; meningitis; children; clinic; treatment.*

Відомості про авторів:

Прокопів О.В. – д. мед. н., професорка кафедри дитячих інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького; e-mail: ovprokopiv@ukr.net,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9449-5793>

Лишеньюк С.А. – к. мед. н., доцентка кафедри дитячих інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького; e-mail: svtlana0210@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9869-4204>

Прикуда Н.М. – к. мед. н., асистентка кафедри інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького; e-mail: n.prykuda@gmail.com,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7188-7591>

Information about the authors:

Prokopiv O. V. – MD, Professor at the Pediatric Infectious Diseases Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: ovprokopiv@ukr.net

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9449-5793>

Lyshenyuk S. A. – PhD, Associate Professor at the Pediatric Infectious Diseases Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: svtlana0210@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9869-4204>.

Prykuda N. M. – PhD, assistant at the Infectious Diseases Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: n.prykuda@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7188-7591>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 19.10.2021 р.