

УДК 616.344-002-031.84:616.9:579.869.1-08

А.Х. ОДИНЦОВА¹, Л.Р. САДЫКОВА¹, Е.Н. БЕЛОУСОВА², Д.И. АБДУЛГАНИЕВА²¹Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138²Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Клинический случай листериоза у пациентки с болезнью Крона

Одинцова Альфия Харисовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии, тел. +7-987-290-53-44, e-mail: odincovaa@yandex.ru¹

Садыкова Лейла Равилевна — врач-гастроэнтеролог, тел. (843) 237-36-27, e-mail: odincovaa@yandex.ru¹

Белоусова Елена Николаевна — врач-ординатор кафедры госпитальной терапии, тел. +7-906-320-47-72, e-mail: vanilla16@mail.ru²

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии, тел. +7-987-296-27-68, e-mail: diana_s@mail.ru²

Широкое использование иммуномодулирующей терапии, включая биологические агенты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), значительно изменило течение болезни, улучшило качество жизни, но в то же время увеличило риск инфекционных осложнений. Оппортунистические инфекции возникают на фоне ослабленной иммунной системы, что приводит к высокой заболеваемости и смертности. Клиницисту важно своевременно диагностировать и лечить оппортунистические инфекции у пациентов с ВЗК. Представлен клинический случай листериоза у пациентки с болезнью Крона (БК), в котором описаны трудности диагностики и лечения.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), листериоз, оппортунистические инфекции.

A.Kh. ODINTSOVA¹, L.R. SADYKOVA¹, E.N. BELOUSOVA², D.I. ABDULGANIYEVA²¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012²Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064

Clinical case of listeriosis in a patient with Crohn's disease

Odintsova A.Kh. — Cand. Med. Sc., Head of the Department of Gastroenterology, tel. +7-987-290-53-44, e-mail: odincovaa@yandex.ru¹

Sadykova L.R. — gastroenterologist, tel. (843) 237-36-27, e-mail: odincovaa@yandex.ru¹

Belousova E.N. — resident doctor of the Department of Hospital Therapy, tel. +7-906-320-47-72, e-mail: vanilla16@mail.ru²

Abdulganিয়েva D.I. — D. Med. Sc., Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, tel. +7-987-296-27-68, e-mail: diana_s@mail.ru²

Increasing use of immunomodulator (IM) therapy and biological agents has remarkably improved disease management and the quality of life, but at the same time has increased the risk of infectious complications in patients with inflammatory bowel disease (IBD). These are infections caused by organisms that take advantage of a weakened immune system, and cause disease. Although these infections lead to high morbidity and mortality, only a minority of patients with IBD develop opportunistic infections. We need to screen, prevent, diagnose, and treat opportunistic infections in all patients with IBD. We present a clinical case of the patient with Crohn's disease who developed severe listeriosis with meningitis.

Key words: inflammatory bowel disease (IBD), listeriosis, opportunistic infections.

Оппортунистическая инфекция — это серьезная прогрессирующая инфекция, вызванная микроорганизмом, который имеет ограниченную патогенную активность при обычных условиях, но способен вызывать заболевание при наличии факторов риска. К факторам риска развития оппортунистических инфекций относятся нарушения питания, пожилой возраст, врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция,

хронические заболевания (такие как эмфизема, сахарный диабет, цирроз), злокачественные новообразования, использование иммуномодулирующей терапии, включая применение биологических агентов [1].

К возбудителям оппортунистических инфекций относят:

- Вирусы (гепатиты В, С, ВИЧ, герпеса, ВПЧ, полиомавирус JC и вирусы гриппа).

- Бактерии (*Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*).

- Паразиты (*Strongyloides stercoralis*, *Toxoplasma gondii*).

- Грибы (*Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Pneumocystis jirovecii*) [2].

Всех пациентов с ВЗК, согласно The European Crohn's and Colitis Foundation (ECCO), принимающих кортикостероиды, иммуномодуляторы и биологические агенты, следует рассматривать как иммунокомпрометированных, с риском возникновения оппортунистических инфекций. В основе повышенного риска развития оппортунистических заболеваний у таких пациентов лежат изменения фагоцитарного, клеточного или гуморального иммунитета. Оппортунистические инфекции связаны с высокой летальностью у иммунокомпрометированных лиц и наличием трудностей в диагностике и лечении [2]. Так, при листериозе смертность достигает 20-30%, своевременная антибактериальная терапия улучшает прогноз.

Клинический пример

Пациентка А., 49 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение РКБ 06.12.2013 с жалобами на выраженную слабость, повышение температуры тела до 39,5°C, снижение веса, кашицеобразный стул до двух раз в сутки, с примесью алой крови.

В 2002 г. у пациентки был установлен диагноз БК с поражением толстого кишечника и первичного склерозирующего холангита (ПСХ). До 2009 г. пациентка получала урсодезоксихолевую кислоту, препараты 5-АСК и короткие курсы преднизолона. В 2009 г. появились признаки гормонозависимости (невозможность снизить дозу преднизолона ниже 10 мг из-за рецидивирования БК), сформировался стероидный сахарный диабет. В связи с гормонозависимостью было начато лечение азатиоприном в дозе 100 мг в сутки.

Последнее стационарное лечение в 2012 г. выявило клиническую и эндоскопическую ремиссию по БК на фоне приема преднизолона 10 мг, азатиоприна 50 мг. ПСХ протекал без формирования цирроза печени на дозе урсодезоксихолевой кислоты 1000 мг в сутки. Из-за гормонозависимости отмена преднизолона была невозможна, рассматривался вопрос о назначении инфликсимаба.

Ухудшение наступило с 06.12.2013 на фоне противорецидивного лечения, которое проявилось выраженной слабостью и повышением температуры до 39,5°C.

При поступлении у пациентки температура 38,5°C. Кожные покровы сухие. АД 110/75 мм рт. ст., пульс 96, ЧСС 96 уд/мин, над легкими дыхание везикулярное. Живот увеличен в объеме, безболезненный при пальпации, печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см. Лабораторно: отмечался выраженный лейкоцитоз — 22x10⁹/л, тромбоцитоз — 800x10⁹/л, ускорение СОЭ до 63 мм/ч, СРБ до 60 мг/мл (до 10 мг/мл). Был проведен диагностический поиск между холангитом, обострением болезни Крона, инфекцией. В посевах крови и мочи роста культур не было. Был предположен диагноз холангита. Назначены цефтриаксон и метронидазол. На фоне данной терапии в последующие четыре дня температура тела нормализовалась, наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей (снижение лейкоцитоза до 18,5x10⁹/л, тромбоцитоза 620x10⁹/л, СОЭ — 55 мм/ч). Цефтриаксон был отменен. Однако через несколько дней температура снова поднялась до 37,8°C. Диагностический поиск был продолжен, повторно взяты посевы крови и мочи на инфекции. У пациентки температура поднялась до 39,9°C с эпизодом острых болей внизу живота и положительным симптомом Щеткина — Блюмберга. После проведенной компьютерной томографии, обзорной рентгенографии органов брюшной полости, лапароскопии и повторного осмотра хирургов «острый живот» и рецидив болезни Крона были исключены. На фоне повышения температуры тела до 40°C появились признаки нарушения сознания (оглушенность), и у больной развилась кома. В этот же день получен результат повторного посева крови с ростом *Listeria monocytogenes*. Была проведена люмбальная пункция и диагностирован гнойный менингит, при этом менингеальных знаков не было. Выставлен диагноз оппортунистической инфекции листериоза с септициемией и гнойным менингитом. Начато лечение меропенемом и ампицидом. На третьи сутки больная выходит из комы, постепенно снижается температура, лейкоцитоз, тромбоцитоз, СОЭ (рис. 1). Больная выписана в удовлетворительном состоянии на поддерживающей терапии преднизолоном и азатиоприном.

Рисунок 1.
Динамика клинической картины

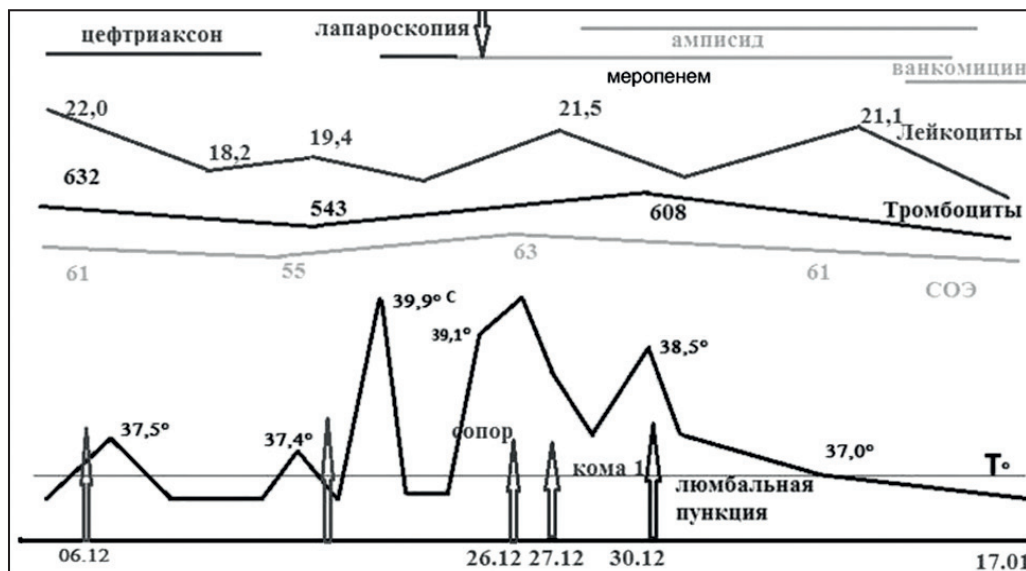
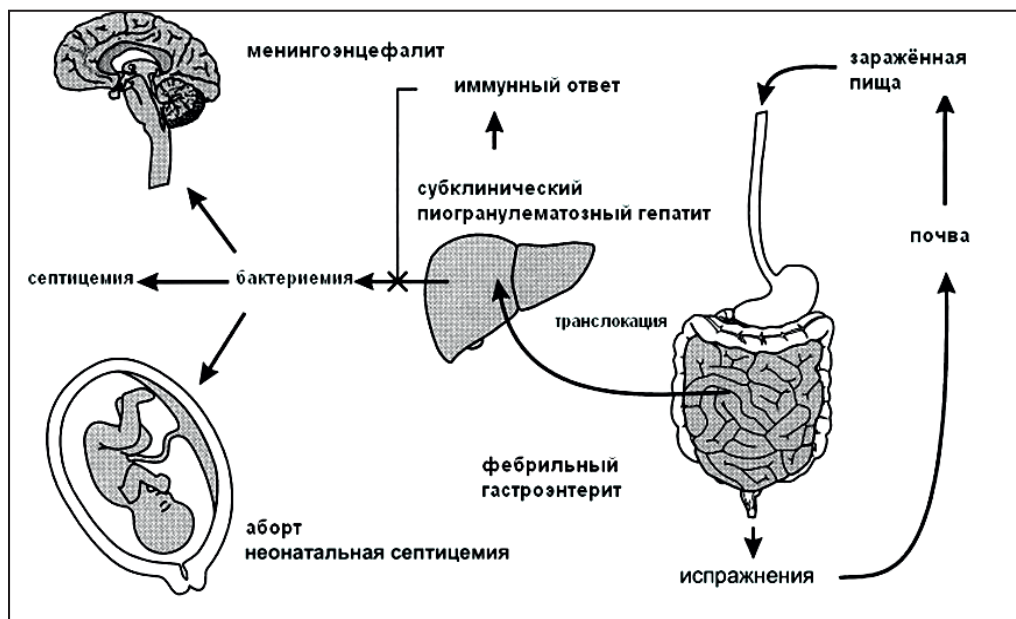


Рисунок 2.
Патогенез листериоза



Обсуждение

Listeria monocytogenes — это внутриклеточная грамположительная, неспорообразующая, факультативно-анаэробная бактерия, которая является возбудителем листериоза, инфекционного заболевания с уровнем смертности 20-30% в определенных группах риска, несмотря на раннее начало лечения антибиотиками [2, 3].

Заражение человека *L. monocytogenes* происходит алиментарным путем при употреблении загрязненных продуктов питания [2].

Выделяют две формы листериоза, вызванные *Listeria monocytogenes*:

- неинвазивная форма, которая у иммунокомпетентных лиц может проявиться как фебрильный гастроэнтерит;
- инвазивная форма, которая у иммунокомпрометированных лиц может проявляться в виде септицемии или менингоэнцефалита.

Существуют варианты течения листериоза (5-10%), такие как эндокардит, миокардит, локализованные абсцессы, кожные инфекции, артрит, плеврит, перитонит и др. (рис. 2).

В 2000 г. сообщалось о первом случае листериоза у пациента с ВЗК, получающего терапию инфликсимабом. В настоящее время в литературе описано около 15 случаев инфекции *Listeria monocytogenes* у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших ингибиторы ФНО- α [6]. В литературе сообщается о повышенном риске развития

лишериоза у пациентов, получающих кортикостероиды и азатиоприн [1, 2].

В нашем клиническом случае пациентка не принимала ингибиторы ФНО- α , а длительно получала преднизолон и азатиоприн. Однако у пациентки два тяжелых аутоиммунных заболевания — болезнь Крона и первичный склерозирующий холангит (ПСХ), что повышает риск оппортунистических инфекций. При поступлении в связи с лихорадкой оппортунистические инфекции были включены в диагностический алгоритм. Но диагностика была затруднена из-за отсутствия роста при первых посевах. Листериозный менингит у нашей больной проявился спутанностью сознания, прогрессирующей до комы, без менингеальных знаков на фоне рецидивирующей лихорадки. Особенность нашего клинического примера заключается в том, что листериоз развился у пациентки с БК и ПСХ на фоне длительного приема преднизолона и азатиоприна до назначения биологических агентов. Для установления диагноза потребовались повторные посевы крови. Раннее назначение антибиотиков с последующей коррекцией по чувствительности было эффективным.

У пациентов с ВЗК, находящихся на иммуномодулирующей терапии, и наличием лихорадки при отсутствии признаков рецидива заболевания кишечника следует исключать оппортунистические инфекции, проводя повторные посевы крови, раннее назначение антибиотиков до получения посева крови может быть оправданным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Toruner M., Ed.V. Loftus Jr., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R. Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 134. — P. 929-936.
2. Rahier J.F., Ben-Horin S., Chowers Y., Conlon C. et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2009.
3. Maneesh Dave, Raymund Razonable, Edward V. Loftus Jr. Opportunistic Infections Due to Inflammatory Bowel Disease // *Inflamm Bowel Dis*. — 2014. — Vol. 20. — P. 196-212.

1. Vázquez-Boland J.A., Kuhn M., Berche P., Chakraborty T. et al. *Listeria* Pathogenesis and Molecular Virulence Determinants // *Clinical Microbiology reviews*. — 2001 July. — P. 584-640.

2. Camejo A., Carvalho F., Reis O. et al. The arsenal of virulence factors deployed by *Listeria monocytogenes* to promote its cell infection cycle // *Virulence*. — 2011. — Vol. 2:5. — P. 379-394.

3. Ramos J.M., García-Sepulcre M.F., Masiá M., Brotons A. et al. *Listeria monocytogenes* infection in patients with inflammatory bowel diseases receiving anti-tumor necrosis factor therapy // *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. — 2010. — Vol. 102, № 10. — P. 614-616.