



ЛИСТЕРИОЗ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИСХОДЫ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА

Д.С. Судаков^{1,2}, А.С. Ковальчук³, А.Л. Бузмакова¹, С.Н. Козловский³, А.Н. Кучерявенко³

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

³Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Listeriosis in the third trimester of pregnancy: the course of the disease and outcomes for the mother and fetus

D.S. Sudakov^{1,2}, A.S. Kovalchuk³, A.L. Buzmakova¹, S.N. Kozlovsky³, A.N. Kucheryavenko³

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction named after D.O. Ott, Saint-Petersburg, Russia

³Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Листерииоз преимущественно поражает людей с измененным иммунитетом, в том числе беременных женщин. По литературным данным, во время беременности листериоз встречается в 17 раз чаще, чем в популяции, зачастую приводя к тяжелым последствиям для плода или новорожденного. С 2005 по 2017 г. в Российской Федерации было зарегистрировано всего 644 случая листериоза. В связи с этим каждый из случаев листериоза при беременности, особенно во второй ее половине, заслуживает отдельного разбора для повышения настороженности врачей и их информированности об особенностях данного заболевания и его лечения.

Цель: оценить особенности течения листериоза в III триместре беременности, исходы заболевания для беременной и плода.

Материалы и методы: проанализированы 4 случая листериоза, диагностированного в III триместре беременности в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в период с 2020 по 2021 г.

Результаты: все пациентки были госпитализированы в III триместре беременности с подозрением на острую респираторную вирусную инфекцию, через 1–4 дня после начала заболевания. Ведущим клиническим симптомом была лихорадка, в клиническом анализе крови – лейкоцитоз с повышением уровня нейтрофилов, рост значений С-реактивного белка и прокальцитонина. *L. monocytogenes* в качестве возбудителя заболевания была идентифицирована уже после родов при бактериологическом обследовании матерей и новорожденных. В течение первых суток после госпитализации все женщины родили: 2 через естественные родовые пути, а в 2 случаях операцией кесарева сечения в экстренном порядке без родовой деятельности. У всех пациенток родились живые дети, которые затем были переведены в детские больницы. 1 ребенок умер, 3 были выписаны домой с выздоровлением.

Заключение: листериоз у беременных протекает как тяжелое инфекционное заболевание, приводящее к пе-

Abstract

Listeriosis mainly affects immunocompromised people, including pregnant women. Listeriosis is 17 times more common in pregnancy than in the population and lead to severe complications for the fetus or newborn. In Russia 644 cases of listeriosis were registered from 2005 to 2017. Every case of listeriosis in pregnant women requires a special analysis. This will increase the alertness of doctors and their awareness of the features of this disease and its treatment in pregnant women.

Aims – to study the features of listeriosis in the third trimester of pregnancy, the outcomes of the disease for the pregnant woman and the fetus.

Materials and methods. We studied 4 cases of listeriosis in the third trimester of pregnancy, identified in the Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin in the period from 2020 to 2021.

Results. All patients were admitted to the hospital in the third trimester of pregnancy with suspected acute respiratory viral infection, from 1 to 4 days after the onset of the disease. The leading symptom was fever. Leukocytosis was in a clinical blood test, and the value of C-reactive protein and procalcitonin were increased. *L. monocytogenes* was identified after childbirth during bacteriological examination of mothers and newborns. All the women gave birth during the first day after admission to the hospital. Two women had vaginal deliveries, and two women delivered by cesarean section. All children were born alive, but they all were transferred to the children's hospital for additional treatment. Finally, one child died, and the other three recovered.

Conclusions. Listeriosis of pregnant women is a severe infectious disease that leads to perinatal losses. The search for laboratory techniques that could be widely and routinely used in pregnant women with fever for early identification of *L. monocytogenes* is relevant. Early identification of this pathogen will make it possible to reasonably choose antibiotics and their dosages, improve prognoses for mother and child.

ринатальным потерям. Актуален поиск лабораторных методик, которые могли бы широко и рутинно применяться у лихорадящих беременных для ранней идентификации *L. monocytogenes*. Ранняя идентификация данного возбудителя позволит своевременно проводить коррекцию антибактериальных препаратов и их дозировки, улучшит прогнозы для матери и ребенка.

Ключевые слова: беременность, роды, новорожденные, листериоз, *Listeria monocytogenes*, *L. Monocytogenes*.

Введение

Заболевание пищевого происхождения, листериоз, возбудителем, которого является *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), преимущественно поражает людей с измененным иммунитетом: больных онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, длительно получающих глюкокортикостероидные препараты, иммунодепрессанты, ВИЧ-инфицированных, лиц пожилого возраста, беременных и новорожденных [1]. В 1992 г. в Российской Федерации начата регистрация листериоза как самостоятельной нозологической формы болезни человека. С 2005 по 2017 г. зарегистрировано всего 644 случая листериоза, максимальное число заболевших было выявлено в 2006–2007 гг. – 75 случаев. Уровень заболеваемости в период с 2005 по 2017 г. колебался от 0,02 на 100 тыс. населения в 2012 г. до 0,05 на 100 тыс. населения в 2006–2007 гг. [2].

L. monocytogenes – это грамположительная, короткая, правильной формы, палочковидная, не образующая спор бактерия. Листерии способны к внутриклеточной вегетации, являются факультативными анаэробами, высокоустойчивыми во внешней среде, растут в широком интервале температур (от +1 до +45°C) и при высокой концентрации соли. При нагревании до 70°C листерии погибают через 29–30 мин, а при достижении температуры 100°C – через 3–5 мин [1, 3–5]. Высокая устойчивость листерий во внешней среде способствует их широкому распространению.

Заражение *L. monocytogenes* может осуществляться пищевым; контактным (от больных животных) и вертикальным (листериозный сепсис

Key words: pregnancy, childbirth, newborn, listeriosis, *Listeria monocytogenes*, *L. monocytogenes*.

новорожденных) путями передачи [1]. В таблице 1 представлен перечень продуктов, неблагоприятных с точки зрения риска заражения листериями [6–8].

В связи с этим в национальных клинических рекомендациях 2020 г. «Нормальная беременность» указано, что беременной пациентке должны быть даны рекомендации избегать употребления указанных продуктов [9].

Инкубационный период составляет обычно 2–4 недели. Клиническая картина заболевания характеризуется многообразием проявлений, вариантов течения и исходов болезни. Наиболее часто встречаются лихорадка (в 65% случаев) и гриппоподобный синдром (35–50%). Нередко пациентов беспокоят боли в животе. Расстройства пищеварения в виде тошноты, рвоты, диареи наблюдаются значительно реже (менее 7%) [4]. В таблице 2 приведены основные клинические формы листериоза [1,7]:

Листериоз в 17 раз чаще встречается во время беременности (12/100 000), чем среди небеременного населения (0,7 на 100 000) [10]. Это связывают с имеющейся у беременных женщин недостаточностью клеточно-опосредованного иммунитета.

Листериоз зачастую приводит к тяжелым последствиям для плода или новорожденного, включая выкидыш, мертворождение, неонатальный сепсис и менингит [11,12]. Инфицирование плода происходит вследствие проникновения возбудителя в полость матки как гематогенно через сосуды децидуальной оболочки, так и восходящим (трансамниотическим) путем [13]. Попадая в кровоток плода, *Listeria monocytogenes* начинает размножаться внутри эпителиальных клеток, что вызы-

Таблица 1

Перечень продуктов с высоким риском контаминации *L. monocytogenes*

Категория продуктов	Виды продуктов
Мясные продукты, не прошедшие достаточную термическую обработку	Мясные деликатесы, холодные закуски, паштеты
Охлажденные, в том числе копченые морепродукты	Лосось, тунец, треска, другие виды рыбы
Непастеризованные молочные продукты	Молоко, кефир, йогурт, простокваша домашнего производства
Мягкие сыры	Фета, «голубые сыры», панела
Немытые сырые продукты	Фрукты, овощи

вает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), скопление которых вместе с макрофагами приводит к формированию в паренхиматозных органах специфических гранул, называемых листериомами и являющихся патогномоничными морфологическими признаками данного заболевания [10, 13]. В связи с этим каждый из случаев листериоза при беременности, особенно во второй ее половине, заслуживает отдельного разбора, для повышения настороженности врачей и их информированности об особенностях данного заболевания и его лечения.

Таблица 2

Клинические формы листериоза

Гастроэнтеритическая	Тифоподобная
Ангинозо-железистая	Ангинозо-септическая
Глазо-железистая	Урогенитальная форма у взрослых
Железистая	Кожная
Неврологические формы (менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты, психозы)	Смешанная
Листериоз беременных	Листериоз новорожденных (септическое течение)

Цель исследования — оценить особенности течения листериоза в III триместре беременности, исходы заболевания для беременной и плода.

Материалы и методы исследования

Нами были проанализированы 4 случая листериоза, диагностированного в III триместре беременности в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. 3 случая имели место в 2020 г. и 1 в 2021 г.

Возраст пациенток, включенных в исследование, представлен в таблице 3. Средний возраст составил $32,8 \pm 1,9$ года. Данные о соматических заболеваниях, на фоне которых у обследованных пациенток протекали беременность и заболевание листериозом, также приведены в таблице 3. Из таблицы 3 видно, что тяжелых острых и декомпенсированных хронических заболеваний у включенных в исследование пациенток не было.

В таблице 4 приведены данные о наличии у включенных в исследование пациенток гинекологических заболеваний, паритете, осложнениях, имевшихся при настоящей беременности. Тяжелых острых и декомпенсированных хронических гинекологических заболеваний ни в одном случае выявлено не было. 3 пациентки ранее не имели беременностей, и у 1 женщины в анамнезе были

Таблица 3

Соматический статус пациенток

№	Возраст, лет	Сопутствующие состояния и соматические заболевания
1	28	Киста левой почки. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Хронический гайморит, ремиссия. Хронический тонзилит, ремиссия. Rh (-) принадлежность крови без АТ
2	37	Варикозная болезнь нижних конечностей
3	33	Хронический цистит, ремиссия. Хронический геморрой, ремиссия. Коронавирусная инфекция, реконвалесценция
4	33	Rh (-) принадлежность крови без АТ

Таблица 4

Гинекологический статус пациенток и данные о течении настоящей беременности

№	Гинекологическая патология	Паритет	Осложнения беременности	Срок гестации при госпитализации, нед.
1	Нет	Первобеременная	Нет	36 6/7
2	Мужской фактор бесплодия, ЭКО ICSI	Первобеременная	Нет	31 1/7
3	Хронический цервицит	СР через ЕРП, ИР в 24 нед. — ВПР плода	Нет	35 2/7
4	Нет	Первобеременная	ГСД, компенсируемый диетой ЖДА 1 ст.	39 4/7

ЭКО ICSI — экстракорпоральное оплодотворение с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки; СР — срочные роды; ЕРП — естественные родовые пути; ИР — индуцированные роды; ВПР — врожденный порок развития; ГСД — гестационный сахарный диабет; ЖДА — железодефицитная анемия.

2 родов: срочные роды через естественные родовые пути и индуцированные преждевременные роды в связи с врожденными пороками развития плода.

Результаты исследования и обсуждение

Все пациентки были госпитализированы в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в III триместре беременности с подозрением на острую респираторную вирусную инфекцию.

В таблице 5 представлены жалобы, предъявляемые пациентками при госпитализации. Ведущим клиническим симптомом была лихорадка: при поступлении у всех пациенток была выявлена фебрильная температура (38,0–39,0°C). 3 пациентки отмечали наличие тянущих болей в нижних отделах живота. У 2 пациенток имели место мажущие кровянистые выделения из половых путей. Миалгии имели место у 1 больной и еще у 1 – боли в горле. Время от начала заболевания до обращения за медицинской помощью и госпитализации у 2 пациенток составило 4 суток, в то время как

2 других были госпитализированы в первые сутки течения заболевания.

Результаты проведенного при поступлении лабораторного обследования включенных в исследование пациенток представлены в таблице 6. Как видно из таблицы 6, у всех больных в клиническом анализе крови при поступлении в стационар был выявлен лейкоцитоз с повышением уровня нейтрофилов. Также у всех пациенток имело место повышение маркеров воспалительного процесса – С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина.

Идентифицировать достоверно источник заражения, как это обычно и бывает при спорадических заболеваниях, ни в одном из 4 изученных нами случаях листериоза в III триместре беременности не удалось.

Результаты бактериологического обследования пациенток, включенных в исследование, приведены в таблице 7. Из таблицы 7 видно, что в одном случае *L. monocytogenes* была выделена из цервикального канала, в 2 случаях была выявлена кон-

Таблица 5

Жалобы при поступлении

№	Лихорадка, °С	Миалгия	Боли в горле	Тянущие боли в низу живота	Кровянистые выделения из половых путей	Время от начала заболевания до госпитализации, сут
1	38,0	Да	Нет	Нет	Нет	4
2	39,0	Нет	Нет	Да	Мажущие, скудные	4
3	38,0	Нет	Да	Да	Мажущие, скудные	1
4	38,7	Нет	Нет	Да	Нет	1

Таблица 6

Результаты лабораторных методов исследования при поступлении

Показатели	Единицы измерения	Лабораторная норма	№			
			1	2	3	4
Лейкоциты	10 ⁹ /л	3,98 – 10,04	11,7	24,05	26,5	13,89
Лимфоциты	%	19 – 40	22,6	8,3	12,8	15,1
Нейтрофилы	%	47 – 72	72,9	82,1	81	75,6
Гемоглобин	г/л	117 – 147	121	117	110	109
Тромбоциты	10 ⁹ /л	150 – 400	226	240	279	173
Общий белок	г/л	66 – 87	84,9	60,1	63,4	60
Креатинин	мкмоль/л	44 – 80	72,9	47,8	48	74
Мочевина	ммоль/л	2,12 – 7,12	2,85	2,5	1,8	3,04
Глюкоза	ммоль/л	4,11 – 5,89	4,57	5,65	6,7	5,56
АЛТ	Ед/л	0 – 33	12,9	61	6	14,3
АСТ	Ед/л	0 – 32	32,7	23,6	15	29,8
Билирубин общий	мкмоль/л	1,2 – 21	7,5	7,5	7,1	5
ЛДГ	Ед/л	240 – 480	268,3	234,1	287	250
СРБ	мг/л	0 – 5	52,6	68,3	133,1	43,6
Прокальцитонин	нг/мл	0 – 0,1	0,4	0,54	0,89	0,4

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок.

таминация полости матки (интраоперационно взятый посев и посев лохий), лишь в 1 случае имела место бактериемия. В 1 случае диагноз листериоза был установлен лишь на основании результатов бактериологического обследования новорожденного.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что ранняя диагностика листериоза у беременных крайне затруднительна. В первую очередь, это связано с неспецифической клинической симптоматикой: ни у одной из описанных пациенток не было каких-либо патогномичных клинических признаков, позволивших заподозрить у них листериоз. Выделение бактериальной культуры *L. monocytogenes* для подтверждения диагноза требует времени: в описанных клинических примерах возбудитель определялся на основании бактериологического исследования, результаты которого были получены спустя несколько дней после родов. Такая задержка с идентификацией возбудителя, несомненно, ухудшает перинатальные исходы. В связи с этим актуален поиск лабораторных методик, которые могли бы широко и рутинно применяться у лихорадящих беременных для своевременного выявления возбудителя. Существующие методы серологической

диагностики затруднены из-за перекрестных реакций со стафилококками и тифо-паратифозными бактериями. Выявление же антител к листериям возможно только со 2-й недели заболевания [14]. Метод мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет в течение 3 ч выполнить выявление и типирование *L. monocytogenes* из образца крови пациентки [15]. При этом следует учитывать, что данное исследование будет достаточно информативным только при септической форме. В материале из цервикального канала, полученном до излития околоплодных вод, как показало наше исследование, *L. monocytogenes* зачастую отсутствуют и методом ПЦР могут не выделяться. То есть данное исследование более информативно для экспресс-исследования околоплодных вод и образцов крови новорожденных, у матерей которых имела место лихорадка при беременности и в родах.

Все женщины родили в течение первых суток после госпитализации (табл. 8). Роды начались спонтанно у 2 пациенток и завершились через естественные родовые пути. В 2 случаях было принято решение о родоразрешении операцией кесарева сечения в экстренном порядке без родовой деятельности.

Таблица 7

Результаты бактериологического обследования беременных

№	Локус					
	Цервикальный канал	Полость матки интраоперационно	Послед	Лохии	Кровь	Моча
1	<i>Staph. epidermidis</i> <i>Candida albicans</i>	<i>L. monocytogenes</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет
2	<i>Lactobacillus spp.</i> <i>Coag. neg. staph.</i>	<i>Ent. faecalis</i>	Роста нет	Роста нет	<i>L. monocytogenes</i>	Роста нет
3	<i>Lactobacillus spp.</i> <i>Coag. neg. staph.</i> <i>Ent. faecalis</i>	—	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет
4	<i>L. monocytogenes</i>	—	<i>L. monocytogenes</i>	<i>L. monocytogenes</i>	Роста нет	Роста нет

Staph. epidermidis – *Staphylococcus epidermidis*; *Coag. neg. staph.* – *Coagulas negative staphylococcus*; *L. monocytogenes* – *Listeria monocytogenes*; *Ent. faecalis* – *Enterococcus faecalis*.

Таблица 8

Сроки и способы родоразрешения

№	Время от госпитализации до родоразрешения	Срок гестации при родоразрешении, нед.	Спонтанное начало родов	Способ родоразрешения
1	1 сут	37	Нет	КС
2	7 ч	31 1/7	Нет	КС
3	14 ч	35 2/7	Да	ЕРП
4	1 сут	39 5/7	Да	ЕПР

КС – кесарево сечение, ЕРП – естественные родовые пути.

Показанием для хирургического абдоминального родоразрешения у пациентки № 1 послужило наличие патологического типа кривой кардиотокограммы на фоне патологического прелиминарного периода, продолжавшегося более суток. У пациентки № 2 после 7 ч нахождения в стационаре возобновились тянущие боли в нижних отделах живота, появились яркие кровянистые выделения из половых путей, при кардиотокографии зарегистрирован патологический тип кривой. На основании перечисленных симптомов был установлен диагноз «Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты» и принято решение о родоразрешении абдоминальным доступом в экстренном порядке. В таблице 9 приведены особенности родов у включенных в исследование пациенток.

У всех пациенток родились живые дети, половая принадлежность, антропометрические показатели и результаты оценок по шкале Апгар новорожденных представлены в таблице 10.

У ребенка пациентки № 1 в посевах содержимого желудка выявлен обильный рост *L. monocytogenes*, в посевах мокроты и крови роста микрофлоры не выявлено. При бактериологическом обследовании ребенка пациентки № 2 был выявлен обильный рост *L. monocytogenes* в посевах крови, отделяемого из ротоглотки и наружного слухового прохода, содержимого желудка, кожных покровов (заушная складка). Бактериологическое обследование ребенка пациентки № 3 показало обильный рост *L. monocytogenes* в посевах, взятых с кожных покровов (заушная складка), а также из содержимого желудка. Ребенок пациентки № 4 в первые сутки

жизни был переведен в детскую больницу, в связи с этим посевы у новорожденного взяты не были.

В связи с имевшимися у новорожденных заболеваниями все дети были переведены в детские больницы (1 – в первые сутки жизни, 2 – во вторые, еще 1 – спустя 2 недели) (табл. 11). 1 ребенок умер, 3 были выписаны домой с выздоровлением. Следует отметить, что неблагоприятный перинатальный исход имел место у ребенка пациентки, у которой время от начала заболевания до родов было самым продолжительным и составило 5 суток.

Выбор стартовой антибактериальной терапии у включенных в исследование пациенток осуществлялся в соответствии с клиническими рекомендациями «Септические осложнения в акушерстве» [16], с последующей коррекцией на основании результатов бактериологического исследования и антибиотикограмм.

При поступлении в стационар пациентке № 1, наряду с инфузионной и антипиретической терапией, была начата антибактериальная терапия азитромицином 500 мг/сут. В 1-е сутки после родов у роженицы сохраняется лихорадка до 38,3°C, антибактериальная терапия продолжена амоксициллином (3,5 г/сут) с клавулановой кислотой (0,5 г/сут) и гентамицином 240 мг/сут. На 2-е сутки после родов пациентка продолжает лихорадить до 38,0°C, СРБ увеличился с 52,6 до 98 мг/л, прокальцитонин увеличился с 0,4 до 11,9 нг/мл. По данным Rg органов грудной клетки и УЗИ органов малого таза – без патологических изменений. Произведена смена антибактериальной терапии: меронем 6 г/сут и ванкомицин 2 г/сут. В дальнейшем – положительная

Таблица 9

Течение родов

№	Осложнения родов	Тип КТГ	Характеристика ОВ	Длительность родов	Объем кровопотери, мл
1	Патологический прелиминарный период	Патологический	Меконий	—	800,0
2	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	Патологический	Меконий	—	650,0
3	Раннее излитие ОВ; хориоамнионит	Нормальный	Меконий	4 ч 5 мин	200,0
4	Патологический прелиминарный период	Нормальный	Меконий	5 ч 20 мин	250,0

КТГ – кардиотокография; ОВ – околоплодные воды.

Таблица 10

Характеристика новорожденных

№	Пол	Вес, г	Рост, см	Оценка по шкале Апгар, баллы
1	Мужской	2640	49	5/6
2	Мужской	1650	41	3/5/5
3	Женский	2540	45	7/8
4	Женский	3600	53	5/7

Неонатальные исходы

№	Диагнозы у новорожденных при переводе в детскую больницу	Сроки перевода в детскую больницу	Исход заболевания
1	Внутриамниотическая инфекция. Неонатальная аспирация мекония. РДС новорожденного. Сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде. Асфиксия умеренная при рождении. Анемия неуточненная. Перинатальный контакт по ОРВИ	2-е сутки после родов	Смерть новорожденного
2	Бактериальный сепсис новорожденного, неуточненный. РДС новорожденного. ДН II – III ст. Асфиксия тяжелая при рождении. Мекониальная аспирация. Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода. Неонатальная желтуха. Недоношенность 31 неделя. Перинатальный контакт по ОРВИ	2-е сутки после родов	Выписан здоровым
3	Неонатальный листериоз. Недоношенность 35 2/7 нед. Внутриутробная гипоксия. Анемия. Перинатальный контакт по новой коронавирусной инфекции COVID-19	15-е сутки после родов	Выписан здоровым
4	Мекониальная аспирация ДН IV. ВУИ неуточненная генерализованная. Асфиксия в родах умеренная. Легочное кровотечение (плазматранфузия). Судорожный синдром	1-е сутки после родов	Выписан здоровым

ДН – дыхательная недостаточность; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ВУИ – внутриутробная инфекция; РДС – респираторный дистресс-синдром.

динамика в состоянии пациентки, восстановление клиничко-лабораторных показателей, выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Пациентке № 2 при госпитализации проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода, начата гемостатическая терапия (транексамовая кислота 5,0 г), магниезальная терапия, антипиретическая терапия, антибактериальная терапия (цефтриаксон 2,0 г/сут) с положительным эффектом. В течение 1 сут после родов пациентка не лихорадила, тем не менее, в связи с бактериальным сепсисом у новорожденного была усилена антибактериальная терапия: цефтриаксон 2,0 г/сут, гентамицин 240 мг/сут, метронидазол 1,5 г/сут. На 2-е сутки послеродового периода возобновилась лихорадка до 37,8°C, СРБ увеличился с 68 мг/л до 169 мг/л, прокальцитонин 0,54 нг/мл. Произведена смена антибактериальной терапии: меронем 6 г/сут, ванкомицин 2 г/сут, гентамицин 240 мг/сут. По данным Rg органов грудной клетки и УЗИ органов малого таза – без патологических изменений. С 4-х суток послеродового периода, учитывая данные антибиотикограммы, меронем отменен, продолжена терапия ванкомицином и гентамицином, добавлен ампициллин 8 г/сут. С 12-х суток послеродового периода отмечается положительная динамика в состоянии пациентки, восстановление клиничко-лабораторных показателей, выписана в удовлетворительном состоянии.

В стационаре пациентке № 3 при поступлении начата инфузионная, антипиретическая терапия, токолитическая терапия гексопринолином и антибактериальная терапия цефтриаксоном 2 г/сут. После родов, учитывая явления хориоамнионита, антибактериальная терапия была усилена гентамицином 160 мг/сут и метронидазолом 1,5 г/сут.

На 1-е сутки послеродового периода в клиническом анализе крови отмечается нарастание лейкоцитоза с 26 до 29 10⁹/л, СРБ увеличился со 113 до 254 мг/л. Выполнена компьютерная томография (КТ). Данных за наличие вторичных очагов отсева в органах грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства не получено. Выявлено расширение вен малого таза и тромбоз левой яичниковой вены, свободная жидкость в прямокишечно-маточном углублении. КТ-картина изменений в полости матки может соответствовать проявлениям эндометрита. Произведена смена антибактериальной терапии на меронем 3 г/сут, метронидазол 1,5 г/сут и гентамицин 240 мг/сут. С 8-х суток послеродового периода отмечается положительная динамика в состоянии пациентки, восстановление клиничко-лабораторных показателей, выписана в удовлетворительном состоянии.

Пациентке № 4 при поступлении была начата инфузионная, антипиретическая, токолитическая терапия гексопринолином. На фоне проводимой терапии нормализовалась температура тела пациентки, снизились интенсивность и частота схваткообразных болей в нижних отделах живота. По окончании инфузии гексопринолина пациентка самостоятельно вступила в роды. После родов пациентке была начата антибактериальная терапия цефтриаксоном 2 г/сут, метронидазолом 1,5 г/сут. На 1-е сутки после родов сохраняется лихорадка до 37,8°C, произведена смена антибактериальной терапии на ванкомицин 3,0 г/сут. В остальные дни отмечалась нормотермия, восстановление клиничко-лабораторных показателей. На 3-и сутки послеродового периода было выполнено УЗИ органов

малого таза — без патологических изменений. Пациентка была выписана на 9-е сутки после родов после окончания курса антибактериальной терапии в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, у 3 из 4 пациенток в качестве стартовой антибактериальной терапии были выбраны цефалоспорины, которые не взаимодействуют с пенициллинсвязывающим белком РВРЗ, имеющимся у листерий, а значит, заведомо неэффективны [10, 17]. По имеющимся литературным данным, пенициллин, ампициллин и амоксициллин, которые также применялись у пациенток, включенных в исследование, эффективны при лечении листериоза, но в больших дозах, чем рекомендовано клиническим протоколом «Септические осложнения в акушерстве» в качестве эмпирической антибактериальной терапии у лихорадящих беременных и родильниц [16, 17]. Синергического действия гентамицина у исследованных пациенток не наблюдалось. В исследованных нами случаях листериоза в III триместре беременности течение заболевания ухудшалось после родов. Выздоровление наступило после смены антибактериального препарата на основании полученной антибиотикограммы. Даже в случае достигнутого клинического улучшения антибактериальная терапия пролонгировалась. Это делалось для профилактики рецидивов заболевания, связанных с неполной эрадикацией *L. monocytogenes* [16].

Заключение

Приведенные клинические примеры продемонстрировали, что листериоз у беременных протекает как тяжелое инфекционное заболевание, приводящее в том числе к перинатальным потерям. Исследование подтверждает актуальность поиска лабораторных методик, которые могли бы широко и рутинно применяться у лихорадящих беременных для ранней идентификации *L. monocytogenes*. Ранняя идентификация данного возбудителя позволит своевременно проводить коррекцию антибактериальных препаратов и их дозировки, а значит, улучшит прогнозы как для матери, так и для ребенка.

Литература

1. Лучшев, В.И. Листериоз / В.И. Лучшев [и др.] // Лечебное дело. — 2005. — № 2. — С. 71–76.
2. Ковалев, В.А. Заболеваемость листериозом в Российской Федерации / В.А. Ковалев [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). — 2019. — Т. 7, № 4. — С. 509–517. doi:10.23888/HMJ201974509-517
3. Vidal E.N. Listeriosis During Pregnancy and in Newborns: 18 Years of Data From a Large Tertiary Hospital in Singapore / E.N. Vidal, V.S. Rajadurai, A.J. Anand, et al. // Pediatric Infect Dis Soc. 2020. — Vol. 9, № 4. — P. 498-501. doi: 10.1093/jpids/piz059.
4. Charlier-Woerther C. List riöse et grossesse / C. Charlier-Woerther, M. Lecuit // La Presse Médicale, 2014. — Vol. 43, № 6. — P. 676–682. doi:10.1016/j.lpm.2014.03.006

5. Садова, Н.В. Врожденный листериоз / Н.В. Садова, А.Л. Заплатников // РМЖ. — 2008. — Т. 16, № 18. — С. 1162–1165.

6. Craig A.M. Listeriosis in Pregnancy: A Review / A.M. Craig, S. Dotters-Katz, J.A. Kuller JA, et al. // Obstet Gynecol Surv. — 2019. — Vol. 74, № 6. — P. 362-368. doi: 10.1097/OGX.0000000000000683. PMID: 31216045

7. Schlech W.F. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection / W.F. Schlech // Microbiol Spectrum — 2019; 7(3):GPP3-0014-2018. doi:10.1128/microbiolspec. GPP3-0014-2018

8. British Nutrition Foundation. Nutrition through life. Pregnancy and pre-conception. URL: <https://www.nutrition.org.uk/nutritionscience/life/pregnancy-and-pre-conception.html> (дата обращения 20.02.2023)

9. Нормальная беременность. Клинические рекомендации, 2022. — URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения 20.02.2023)

10. Southwick F.S. Intracellular pathogenesis of listeriosis / F.S. Southwick, D.L. Purich // Engl J Med. — 1996. Vol. 334, № 12. — P. 770-776. doi: 10.1056/NEJM199603213341206. PMID: 8592552.

11. Lamont R.F. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review / R. F. Lamont, J. Sobel, S. Mazaki-Tovi, et al. // J Perinat Med. — 2011. — Vol. 39, №3. -P. 227-236. doi: 10.1515/jpm.2011.035.

12. Awofisayo A. Pregnancy-associated listeriosis in England and Wales / A. Awofisayo, C. Amar, R. Ruggles, et al. // Epidemiol Infect. — 2015. — Vol. 143, № 2. — P. 249-256. doi: 10.1017/S0950268814000594.

13. Траль, Т.Г. Перинатальный листериоз / Т.Г. Траль [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология — 2020. — Т. 180, №8. — С. 122–124. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-122-124

14. Лузянина, В.А. *Listeria monocytogenes*: проблемы диагностики и роль в патологии беременности / В.А. Лузянина // Мечниковские чтения-2020 : Материалы 93-й Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 29–30 апреля 2020 года / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова — Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2020. — С. 260.

15. Стародумова, С.М. Способ быстрой идентификации бактерий рода *Listeria* и патогенного вида *Listeria monocytogenes* с помощью мультиплексной ПЦР / С.М. Стародумова, Е.А. Зайцева // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2014. — № 1(55). — С. 95–97.

16. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации. 2017. — URL: <http://zdrav.spb.ru/ru/for-specialists/gynecology/> (дата обращения 20.02.2023)

17. Белова, А.В. Листериоз и беременность: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. / А.В. Белова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. — 2018. — № 4. — С. 187–192. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-187-192>

References

1. Luchshev, V. I. Listeriosis / V. I. Luchshev, V. V. Nikiforov, S. V. Burova, et al. // Lechebnoe delo. — 2005. — № 2. — P. 71-76. (In Russ.)
2. Kovalev, V.A. Sickness of listeriosis in Russian Federation / V.A. Kovalev, N.N. Filatov, E.N. Aleshina, et al. // Science of

the young (Eruditio Juvenium). 2019. — Vol. 7, № 4. — P. 509-517. doi:10.23888/HMJ201974509-517 (In Russ.)

3. Vidal E.N. Listeriosis During Pregnancy and in Newborns: 18 Years of Data From a Large Tertiary Hospital in Singapore / E.N. Vidal, V.S. Rajadurai, A.J. Anand, et al. // *Pediatric Infect Dis Soc.* 2020. — Vol. 9, № 4. — P. 498-501. doi: 10.1093/jpids/piz059.

4. Charlier-Woerther C. Listriose et grossesse / C. Charlier-Woerther, M. Lecuit // *La Presse Médicale*, 2014. — Vol. 43, № 6. — P. 676–682. doi:10.1016/j.lpm.2014.03.006

5. Sadova N. V. Vrozhdenyj listerioz / N. V. Sadova, A. L. Zaplatnikov // *RMZH*. — 2008. — Vol. 16. № 18. — P. 1162-1165. (In Russ.)

6. Craig A.M. Listeriosis in Pregnancy: A Review / A.M. Craig, S. Dotters-Katz, J.A. Kuller JA, et al. // *Obstet Gynecol Surv.* — 2019. — Vol. 74, № 6. — P. 362-368. doi: 10.1097/OGX.0000000000000683. PMID: 31216045

7. Schlech W.F. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection / W.F. Schlech // *Microbiol Spectrum* — 2019; 7(3):GPP3-0014-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0014-2018

8. British Nutrition Foundation. Nutrition through life. Pregnancy and pre-conception. URL: <https://www.nutrition.org.uk/nutritionscience/life/pregnancy-and-pre-conception.html> (date of application 20.02.2023)

9. Normal pregnancy. Clinical recommendations, 2022. (In Russ.) URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics/ (date of application 20.02.2023)

10. Southwick F.S. Intracellular pathogenesis of listeriosis / F.S. Southwick, D.L. Purich // *Engl J Med.* — 1996. Vol. 334, № 12. — P. 770-776. doi: 10.1056/NEJM199603213341206. PMID: 8592552.

11. Lamont R.F. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review / R. F. Lamont, J. Sobel, S. Mazaki-Tovi, et al. // *J*

Perinat Med. — 2011. — Vol. 39, №3. -P. 227-236. doi: 10.1515/jpm.2011.035.

12. Awofisayo A. Pregnancy-associated listeriosis in England and Wales / A. Awofisayo, C. Amar, R. Ruggles, et al. // *Epidemiol Infect.* — 2015. — Vol. 143, № 2. — P. 249-256. doi: 10.1017/S0950268814000594.

13. Tral T. G. Perinatal lesion of listeriosis infection. Experimental and Clinical Gastroenterology / T. G. Tral, S. G. Kucheryavyi, G. Kh. Tolibova, et al. // — 2020. — Vol. 180, № 8. — P. 122–124. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-122-124

14. Luzyanina V. A. *Listeria monocytogenes*: problems of diagnosis and role in the pathology of pregnancy / V. A. Luzyanina // *Mechnikov readings-2020: Materials of the 93rd All-Russian Scientific and Practical Student Conference with international participation, St. Petersburg, April 29-30, 2020 / Ministry of Health of the Russian Federation, Federal State Budgetary Educational Institution Higher Education, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University — St. Petersburg: Northwestern State Medical University I.I. Mechnikova, 2020. — p. 260. (In Russ.)*

15. Starodumova S.M. The way of a quick identification of bacteria genus *Listeria* and pathogenic species of *Listeria monocytogenes* by means of the multiplex polymerase chain reaction / S.M. Starodumova, E.A. Zaitseva // *Pacific medical journal.* — 2014. № 1(55). — P. 95-97. (In Russ.)

16. Septic complications in obstetrics. Clinical recommendations. 2017. (In Russ.) URL: <http://zdrav.spb.ru/ru/for-specialists/gynecology/> (date of application 20.02.2023)

17. Belova A.V. Lysteriosis and pregnancy: actual issues of diagnostics, treatment and prevention. / A.V. Belova, A.P. Nikonov, V.A. Kaptilnyy, et al. // *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* — 2018. — №4. — P.187-192. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-187-192>

Авторский коллектив:

Судаков Дмитрий Сергеевич — ассистент кафедры акушерства и гинекологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; заведующий симуляционным центром Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, к.м.н.; e-mail: suddakovv@yandex.ru

Ковальчук Алексей Сергеевич — врач акушер-гинеколог Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: Babai_Jo@bk.ru

Бузмакова Алёна Леонидовна — студент лечебного факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; e-mail: a.buzmakova@mail.ru

Козловский Сергей Николаевич — врач акушер-гинеколог Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: inna-koz@yandex.ru

Кучерявенко Александр Николаевич — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; e-mail: botkin.zamakush@zdrsv.spb.ru