

ИНФЕКЦИИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

INFECTIONS IN ONCOHEMATOLOGY

Менингит у пациентки с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой, вызванный *Listeria monocytogenes* (собственное клиническое наблюдение)

Listeria monocytogenes Meningitis in a Female Patient with Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma: A Case Report

А.М. Пронина¹, С.В. Журавлева¹, Г.С. Юнаев¹,
И.З. Заводнова¹, И.А. Курмуков²

AM Pronina¹, SV Zhuravleva¹, GS Yunaev¹, IZ Zavodnova¹,
IA Kurmukov²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

¹ NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, Российская Федерация, 111123

² AS Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 86 Entuziastov sh., Moscow, Russian Federation, 111123

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Листериоз с тяжелыми клиническими проявлениями в виде бактериемии, сепсиса и менингита/менингоэнцефалита является редкой, но серьезной проблемой сопроводительного лечения в онкогематологии. Ранняя диагностика листериоза, как и любой другой инфекции, затрудняется, если инфекционное заболевание манифестирует на фоне тяжелых общих проявлений злокачественного лимфо-пролиферативного заболевания или осложнений опухоли и его лечения. У пациентов с выраженным лекарственно-индуцированным нарушением иммунитета листериоз обычно характеризуется как быстроразвивающееся и, как правило, тяжело протекающее заболевание с высокой непосредственной летальностью. В статье представлено описание клинического наблюдения тяжелой листериозной инфекции у пациентки, поступившей в отделение реанимации и интенсивной терапии для лечения первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы с массивным опухолевым образованием в переднем верхнем средостении, осложненной синдромами медиастинальной компрессии и сдавления верхней полой вены.

Listeriosis with severe clinical manifestations in the form of bacteraemia, sepsis, and meningitis/meningoencephalitis is a rare but a challenging issue of supportive care in oncohematology. Early diagnosis of listeriosis, as well as any other infection, is hampered by severe general manifestations of a malignant lymphoproliferative disorder or tumor complications and its treatment. In patients with pronounced decreased drug-induced immunity listeriosis is usually characterized as a rapidly developing and, as a rule, severe disease with high immediate mortality. The present article offers a case report of severe listeria infection in a female patient admitted to the intensive care unit for the treatment of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma with a large tumor mass in anterior mediastinum complicated by mediastinal and superior vena cava compression syndromes.

Ключевые слова: первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, листериоз, менингит, сопроводительная терапия.

Keywords: primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, listeriosis, meningitis, supportive care.

Получено: 14 июня 2020 г.

Received: June 14, 2020

Принято в печать: 17 сентября 2020 г.

Accepted: September 17, 2020

Для переписки: Илдар Анварович Курмуков, канд. мед. наук, ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, Российская Федерация, 111123; e-mail: kurmukovia@gmail.com

For correspondence: Ildar Anvarovich Kurmukov, MD, PhD, 86 Entuziastov sh., Moscow, Russian Federation, 111123; e-mail: kurmukovia@gmail.com

Для цитирования: Пронина А.М., Журавлева С.В., Юнаев Г.С. и др. Менингит у пациентки с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой, вызванный *Listeria monocytogenes* (собственное клиническое наблюдение). Клиническая онкогематология. 2020;13(4):420–5.

For citation: Pronina AM, Zhuravleva SV, Yunaev GS, et al. *Listeria monocytogenes* Meningitis in a Female Patient with Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma: A Case Report. Clinical oncohematology. 2020;13(4):420–5. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-420-425

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-420-425

ВВЕДЕНИЕ

Listeria monocytogenes — грамположительная и факультативно внутриклеточная, условно-патогенная бактерия, возбудитель заболеваний животных и человека (листериоз), заражение которой происходит главным образом при употреблении инфицированной пищи. В развитых странах заболеваемость листериозом низкая, оценивается примерно в 3–6 спорадических случаев на 1 млн населения в год; примерно столько же заболевает в связи с эпидемическими вспышками. Несмотря на это, по общему числу умерших от пищевых инфекций листериоз стабильно занимает вторую позицию (после сальмонеллеза). Ранняя диагностика спорадических случаев листериоза затруднена относительной редкостью, большой вариабельностью инкубационного периода (от 6 ч до 70 дней), многообразием вариантов клинического течения и проявлений (от гастроэнтерита или фарингита с субфебрилитетом и самоизлечением до тяжелого сепсиса и менингоэнцефалита) [1]. Наиболее опасными клиническими вариантами являются нейрولي́стериоз, бактериемия и внутриутробное заражение плода (с высокой внутриутробной и младенческой смертностью). Эти варианты заболевания связаны с инвалидизацией и значительной летальностью даже при адекватном и раннем лечении. При случающихся время от времени эпидемических вспышках иногда заболевают сотни людей любого возраста, в т. ч. в остальном здоровых. Однако пациенты с типичным листериозом при спорадическом варианте заболевания — это пожилые и/или пациенты со многими сопутствующими заболеваниями и нарушением клеточного иммунитета, часто — после трансплантации органов или получающие противоопухолевое лечение в связи с онкогематологическими заболеваниями [2]. В последнем случае дополнительные затруднения в ранней диагностике любых клинических вариантов листериоза возможны, если острое инфекционное заболевание манифестирует на фоне тяжелых общих проявлений злокачественного лимфопролиферативного заболевания или осложнений его лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В., 32 года, жительница Владимирской области, поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 25.06.2019 г. для лечения первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы. Ранее, в 2008–2009 гг., получала химиолучевое лечение по поводу лимфомы Ходжкина (стадия IIIA) с полным метаболическим ответом и отсутствием признаков рецидива заболевания по результатам ежегодных обследований. В апреле 2019 г. появились и стали быстро нарастать отек верхней половины тела, головы, шеи, правой руки и молочных желез, кашель и затруднение дыхания. В результате обследования, продолжавшегося около 2 мес., опухоль классифицирована как первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная

лимфома с поражением шейных и внутригрудных лимфатических узлов, ткани щитовидной железы, сдавлением вен шеи, окклюзионным тромбозом обеих плечеголовных и верхней полой вены, двусторонним плевритом и гидротораксом. Уже на этапе обследования с симптоматической целью получала глюкокортикостероиды (дексаметазон 16 мг/сут) с незначительным эффектом в виде уменьшения выраженности отеков верхней половины тела. Для профилактики эрозивно-язвенного поражения желудка пациентка принимала препарат из группы ингибиторов протонной помпы.

Для лечения была направлена в наш центр. Однако 24.06.2019 г. пациентка была экстренно госпитализирована в отделение реанимации московской городской клинической больницы в связи с выраженной дыхательной недостаточностью и ортостатическим коллапсом. На следующий день для проведения противоопухолевого лечения переведена в нашу клинику. При поступлении общее состояние расценено как тяжелое (qSOFA 2 балла), обусловленное массивным опухолевым образованием в передневерхнем средостении, синдромами медиастинальной компрессии и сдавления верхней полой вены. Частота дыхания в покое и положении сидя не превышала 20 в минуту при SpO₂ 97 %. Однако в положении лежа или при минимальной физической нагрузке одышка резко усиливалась, появлялся надсадный кашель. Даже в состоянии полного физического покоя наблюдалась синусовая тахикардия (ЧСС 120–130 уд./мин) и умеренная артериальная гипотензия (АД 90/70 мм рт. ст.).

По результатам первых суток наблюдения и лечения в ОРИТ показатели пациентки соответствовали 38 баллам по шкале SAPS II [3] и 11 баллам по шкале APACHE II [4]. В течение последующих 3 дней (26, 27 и 28 июня 2019 г.) получила противоопухолевое лечение по схеме R-СНОР в качестве предфазы (доксорубин 50 мг, циклофосфамид 1200 мг, винкристин 2 мг, ритуксимаб 500 мг, дексаметазон 16 мг в сутки). Вечером и в ночь 3-го дня лечения (28.06.2019, 4-е сутки пребывания в ОРИТ) отмечен многократный жидкий стул. Через день (30.06.2019, 6-е сутки пребывания в ОРИТ) в связи с лихорадкой до 38,3 °С, ознобом и снижением уровня лейкоцитов в крови до 1100/мкл (табл. 1) немедленно после забора крови на стерильность было начато лечение антибиотиками.

В связи с развитием фебрильной нейтропении и прогнозируемой длительностью нейтропении более 2 нед. был назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Через 12 ч после этого, на фоне сохраняющейся лихорадки (39 °С) появились жалобы на выраженную головную боль и боль в мышцах, не полностью купировавшиеся после внутривенного введения парацетамола. В течение последующих 54 ч признаки поражения ЦНС быстро прогрессировали — от головной боли, невыраженной ригидности мышц шеи и сонливости до атонической комы с повторными генерализованными тонико-клоническими судорогами, в связи с чем была выполнена интубация трахеи и подключена искусственная вентиляция легких. По результатам срочной компьютерной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием (2.07.2019, 8-е сутки пребывания

Таблица 1. Динамика отдельных лабораторных показателей пациентки В. в период пребывания в отделении реанимации

Показатель	Дата (2019 г.)									
	25.06	28.06	29.06	30.06	01.07	02.07	03.07	04.07	05.07	08.07
С-реактивный белок, мг/л					256,6	451,8	624,6	730,9	679,2	387,2
Прокальцитонин, мг/л						0,56		8,64		2,06
Максимальная температура тела, °С	36,5	37,2	36,7	38,2	39	38,2	36,9	36,0	36,0	37,2
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,9	5,72	2,9	1,1	0,26	0,05	0,02	0,04	0,1	3,61
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	6,31	5,41	2,67	1,01	0,22	0,03	0,01	0,03	0,04	3,5
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	65	81	68	63	49	34	22	20	16	6
Гемоглобин, г/л	127	122	117	110	98	89	71	86	95	122

в ОРИТ) были исключены сосудистый и опухолевый генез комы, абсцесс, выраженная гидроцефалия или отек вещества головного мозга. При люмбальной пункции (3.07.2019, 9-е сутки пребывания в ОРИТ) бесцветный, слабо опалесцирующий ликвор выделялся под слегка повышенным давлением. При цитологическом исследовании спинномозговой жидкости цитоз составил всего 46 кл./мкл, 60 % — нейтрофилы, 32 % — лимфоциты (пациентка 2-й день находилась в состоянии глубокой нейтропении).

При бактериологическом исследовании крови (забор биологического материала и получение результата исследования 30.06 и 3.07.2019 соответственно) и ликвора (забор биологического материала и получение результата исследования 3.07 и 5.07.2019 соответственно) получен рост *Listeria monocytogenes*, чувствительной к ампициллину и пенициллину G.

Антибактериальное лечение в первые 3 дня лихорадки изменяли трижды (рис. 1): в дебюте (30.04.2019, 6-е сутки пребывания в ОРИТ) пациентка получила цефоперазон/сульбактам, ванкомицин и флуконазол (все препараты внутривенно в терапевтических дозах). Через 2 дня (2.05.2019, 8-е сутки пребывания в ОРИТ) вместо цефоперазона/сульбактама были назначены амоксициллин/клавулановая кислота (внутривенно 1200 мг каждые 6 ч) и левофлоксацин (внутривенно 500 мг 2 раза в сутки). Еще через день (3.05.2019, 9-е сутки пребывания в ОРИТ) по результатам бактериологического исследования крови все ранее вводившиеся антимикробные препараты были отменены и назначен ампициллин (12 г/сут внутривенно) и амикацин (1,2 г/сут внутривенно).

Несмотря на быстрое купирование лихорадки, повышение числа нейтрофилов, отчетливый противоопухолевый эффект с регрессией опухоли в средостении, активную сопроводительную терапию, уменьшения глубины комы добиться не удалось. Причиной смерти, наступившей на 15-й день от начала противоопухолевого лечения, стал гнойный менингоэнцефалит, вызванный *Listeria monocytogenes*. При патолого-анатомическом исследовании выявлены двусторонний гнойный вентикулит, тромбоз правого пещеристого и сигмовидного синусов твердой мозговой оболочки, поверхностных вен головного мозга, отек головного мозга с дислокацией ствола и вторичными некрозами полушарий мозга. Полный патолого-анатомический диагноз был следующим.

Основное заболевание: первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома. Лимфомная инфильтрация тимуса, перикарда, трахеи и главных

bronхов, висцеральной плевры легких, грудины, паратрахеальных, яремных и надключичных лимфатических узлов. Курс химиотерапии R-CHOP (26.06–28.06.2019). Осложнения: обструкция верхней полой вены опухолью. Пристеночный коагуляционный тромб в верхней полой вене, распространяющийся в правую и левую плечеголовые, внутренние яремные и подключичные вены. Обтурирующие тромбы в правом пещеристом и сигмовидном синусах твердой мозговой оболочки, в поверхностных венах головного мозга. Септицемия (бактериологическое исследование крови 30.06.2019: *Listeria monocytogenes*). Вторичный гнойный базальный менингит (бактериологическое исследование ликвора 3.07.2019: *Listeria monocytogenes*). Двусторонний гнойный вентикулит. Отек головного мозга с аксиальной дислокацией ствола и вторичными некрозами полушарий мозга. Двусторонний острый гнойный бронхит. Очаговая пневмония в S2, S6–S10 левого легкого. Пневмонический отек легких. Сопутствующие заболевания: лимфома Ходжкина, стадия IIIA. Курсы полихимиотерапии в 2008–2009 гг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Листерия у пациентов с выраженным лекарственно-индуцированным нарушением иммунитета, а также обусловленным самой опухолью — коварное, быстроразвивающееся, как правило тяжело протекающее, острое инфекционное заболевание с высокой непосредственной летальностью. *L. monocytogenes* обладает редкой для бактерий способностью индуцировать свое собственное проникновение в клетки организма-хозяина. Попадая во внутриклеточную фагоцитарную вакуоль, бактерии секретируют листериолизины и фосфолипазы, лизируют вакуолярную мембрану и избегают внутриклеточного уничтожения. Другие уникальные способности *L. monocytogenes* — внутриклеточное передвижение (со скоростью около 1 мм/с) с использованием сократительных белков клетки-хозяина и межклеточное перемещение без транзита через внеклеточную среду [5]. При заражении бактерии преодолевают кишечный барьер, гемато- и лимфогенно достигают печени и брыжеечных лимфатических узлов, где начинается активная внутриклеточная репликация. Эта фаза инфекционного процесса клинически может проявляться симптомами гастроэнтерита, но может протекать и бессимптомно. Если инфекция не контролируется на этой стадии (собственной иммунной

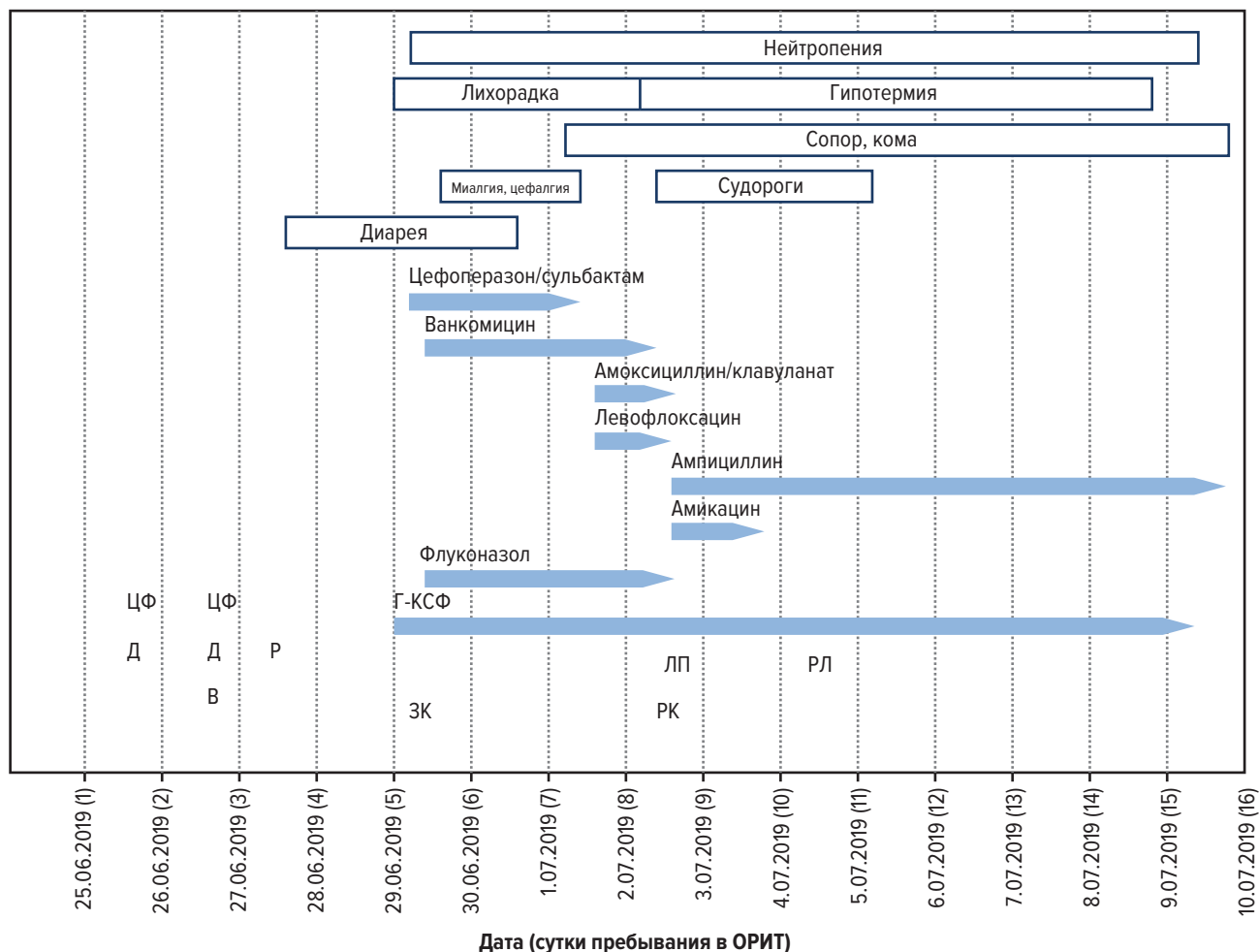


Рис. 1. Хронология развития симптомов и проводимая терапия

В — винкристин; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; Д — доксорубин; ЗК — забор крови на стерильность; ЛП — люмбальная пункция; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; Р — ритуксимаб; РК — результат микробиологического исследования крови; РЛ — результат микробиологического исследования ликвора; ЦФ — циклофосфамид.

Fig. 1. Symptom time-line and treatment

V — vincristine; Г-КСФ — granulocyte colony-stimulating factor; Д — doxorubicin; ЗК — sterility testing of blood; ЛП — lumbar puncture; ОРИТ — intensive care unit; Р — rituximab; РК — microbiological blood test result; РЛ — microbiological liquor test result; ЦФ — cyclophosphamide.

системой или эффективной антибиотикотерапией), развивается вторичная (системная) бактериемия «без явного очага инфекции», протекающая с лихорадкой, головной болью, миалгией и общей слабостью — самый частый вариант листериоза у пациентов с нарушенным клеточным иммунитетом. В отсутствие эффективного контроля на стадии бактериемии *L. monocytogenes* быстро преодолевают гистогематические барьеры. Гематоэнцефалический барьер наиболее интенсивно преодолевается в области сосудистых сплетений желудочков, что обуславливает частое выявление венитрикулита при всех вариантах нейрوليистериоза.

К сожалению, учитывая отсутствие специфических клинических симптомов и относительную редкость заболевания в общей популяции, до результатов бактериологического исследования крови возможность именно листериозной причины бактериемии редко предполагается даже в практике лечения пациентов с нарушением иммунитета [6]. В связи с пищевым способом заражения важным неиммунным фактором контроля вирулентности может оказаться

кислотность желудочного содержимого и способ ее лекарственной коррекции. В популяционном исследовании, проводившемся по схеме «случай-контроль» (741 пациент с листериозом, 34 800 — контрольная группа), установлено, что использование ингибиторов протонной помпы увеличивало риск развития листериоза в 2,81 раза (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 2,14–3,69), а антагонисты H₂-рецепторов на него не влияли (отношение шансов 1,82; 95% ДИ 0,89–3,71) [7]. В том же исследовании одновременное лечение ингибиторами протонной помпы и глюкокортикостероидами увеличивало вероятность листериоза в 4,61 раза (95% ДИ 3,01–7,06).

Для лекарственно-индуцированного иммунодефицита и миелосупрессии, развивающихся вследствие применения противоопухолевых препаратов, характерно не только нарушение продукции антител к бактериальным антигенам, угнетение продукции, функции и лейкоцитарной миграции в область инвазии и активной пролиферации *Listeria monocytogenes*, но и выраженная нейтропения. Закономерным результатом становится увеличение частоты тяжелых клинических вариантов

листериоза: сепсиса и поражения ЦНС [8]. Биохимической особенностью развития некоторых вариантов системной бактериальной инфекции (как правило, грамположительной) в условиях нейтропении, описанной и в представленном наблюдении, является опережающее нарастание С-реактивного белка и медленный рост уровня прокальцитонина [9]. Диагноз бактериального сепсиса при этом с высокой точностью ставится по совокупным клиническим признакам [10]. Другие клинические проявления первых 2 дней активного развития листериоза первоначально истолковывались нами неверно. Гастроэнтерит с 12-часовым эпизодом самостоятельно купированной диареи пытались объяснить нежелательным эффектом циклофосфида, миалгию — следствием введения Г-КСФ, а цефалгию — реакцией на изменение внутричерепного давления (возможное при проведении инфузионной терапии и синдроме сдавления верхней полой вены).

Несмотря на очевидную важность проблемы эффективного лечения менингита у этой популяции больных, большое число описаний серий и отдельных наблюдений, специальных исследований специфических вопросов лечения (например, целесообразности введения иммуноглобулинов или Г-КСФ, безопасности назначения антикоагулянтов и т. п.) крайне мало, а рандомизированных исследований и вовсе нет. В этой связи значительную ценность приобретает анализ лечения и исходов в рамках больших обсервационных исследований. В подобном исследовании, проведенном в Нидерландах, на основании анализа 87 случаев не связанного с хирургическими вмешательствами, микробиологически подтвержденного бактериального менингита у пациентов с лекарственно-индуцированной иммуносупрессией удалось установить, что листериоз был ведущей причиной в 40 % случаев такого менингита или менингоэнцефалита. Ранние неврологические симптомы менингита у многих пациентов были стертыми, а цитоз в ликворе был небольшим (в половине случаев менее 1000 кл./мкл). Назначение или продолжение введения дексаметазона после диагностики менингита не только не ухудшили результаты лечения, но и снизили летальность. Клинически эффективные дозы антибиотиков должны соответствовать не среднетерапевтическим, а максимальным [11].

В отношении *Listeria monocytogenes* результаты исследований чувствительности к антибиотикам *in vitro* плохо коррелируют с их эффективностью *in vivo*. Несмотря на *in vitro* высокую чувствительность *L. monocytogenes* ко многим широко используемым в сопроводительном лечении онкогематологических больных антибиотикам, их эффективность в стандартных дозах при тяжелом листериозе (в т. ч. при нейролистериозе) невысокая [12]. Главной причиной этого является внутриклеточная локализация возбудителя. В такой ситуации при обычном режиме дозирования и введения многих антибиотиков достаточная концентрация (по крайней мере, для бактерицидного действия на *L. monocytogenes*) внутри клеток не достигается.

Наибольшее распространение для лечения тяжелых форм листериоза получили аминопенициллины, нередко в комбинации с аминогликозидами. Аминопенициллины обладают широким спектром

действия: кроме *L. monocytogenes* к ним, как правило, чувствительны и другие грамположительные, в т. ч. анаэробные спорообразующие (например, *Clostridium* spp.), бациллы, многие штаммы грамположительных кокков (в т. ч. такие важные возбудители оппортунистических инфекций, как *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* и *S. viridans*, но не *S. aureus*). К сожалению, многие штаммы (госпитальные — практически всегда) клинически важных грамотрицательных возбудителей инфекции у онкогематологических пациентов в настоящее время устойчивы к аминопенициллинам.

Учитывая, что *Listeria monocytogenes*, хотя и один из самых опасных, но далеко не самый частый бактериальный возбудитель сепсиса или нейроинфекции, а пенициллин G и аминопенициллины в монорежиме — это не самая эффективная группа антибактериальных препаратов при инфекционных осложнениях в онкогематологии, эмпирическая антибиотикотерапия должна быть, очевидно, комбинированной. В комбинированных схемах лечения аминопенициллины успешно сочетаются с аминогликозидами, карбапенемами, фторхинолонами и гликопептидами, т. е. со всеми группами препаратов популярных схем эмпирической антибиотикотерапии острых бактериальных инфекций в целом и в онкогематологии в частности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Листериоз с тяжелыми клиническими проявлениями в виде бактериемии, сепсиса и менингита/менингоэнцефалита является редкой, но серьезной проблемой сопроводительного лечения в онкогематологии. Наше наблюдение подчеркивает несколько важных особенностей этого заболевания, которые могут затруднить раннюю диагностику, привести к неверному назначению эмпирической терапии антибиотиками и, в конечном счете, негативно сказаться на эффективности лечения.

Прежде всего, возможность *L. monocytogenes* следует иметь в виду у любого онкогематологического пациента с выраженным нарушением клеточного иммунитета и развитием клиники бактериемии (если катетер-ассоциированная бактериемия маловероятна) и/или менингита. Чтобы предотвратить задержку диагностики, а значит, и лечения, у пациента с лекарственно-индуцированной иммуносупрессией, тем более с нейтропенией, при малейшем клиническом подозрении на бактериальный менингит целесообразно рассмотреть возможность люмбальной пункции с микробиологическим или иным исследованием ликвора, позволяющим идентифицировать инфекционный возбудитель.

Кроме того, подозрение на возможность *L. monocytogenes* подразумевает включение в эмпирическую антибиотикотерапию, хотя бы на время, необходимое для бактериологического исследования соответствующего биоматериала, антибиотика из группы аминопенициллинов: амоксициллина или ампициллина. Все другие используемые в настоящее время антибиотики и ко-тримоксазол обладают в отно-

шении *L. monocytogenes* меньшей активностью *in vivo* либо плохо проникают через гематоэнцефалический барьер.

Наконец, доза и режим введения антибиотика должны быть достаточными для создания подавляющей возбудителя концентрации не столько в крови, сколько в клетках и тканях пациента. Аминопенициллины, например, у взрослых обычно назначают парентерально в суточной дозе не менее 9 г при кратности введения 6 раз в сутки.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сбор и обработка данных: А.М. Пронина, С.В. Журавлева, И.З. Заводнова.

Предоставление материалов исследования: А.М. Пронина, Г.С. Юнаев, И.А. Курмуков.

Анализ и интерпретация данных: И.А. Курмуков.

Подготовка рукописи: А.М. Пронина, С.В. Журавлева, Г.С. Юнаев, И.А. Курмуков.

Подготовка иллюстраций: А.М. Пронина, Г.С. Юнаев, И.А. Курмуков.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hernandez-Milian A, Payeras-Cifre A. What Is New in Listeriosis? *Biomed Res Int.* 2014;2014:358051. doi: 10.1155/2014/358051.
- Pagliano P, Arslan F, Ascione T. Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: meningitis and bacteraemia. *Le Infezioni in Medicina.* 2017;25(3):210–6.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270(24):2957–63. doi: 10.1001/jama.1993.03510240069035.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818–29.
- Freitag NE, Port GC, Miner MD. *Listeria monocytogenes* – from saprophyte to intracellular pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(9):623–8. doi: 10.1038/nrmicro2171.
- Курмуков И.А. Бактериальные и грибковые инфекционные осложнения ближайшего и раннего периода трансплантации. *Трансплантология.* 2010;2:5–9. doi: 10.23873/2074-0506-2010-0-2-5-9.
- [Kurmukov IA. Bacterial and fungal infectious complications in the immediate and early periods of transplantation. *Transplantologiya.* 2010;2:5–9. doi: 10.23873/2074-0506-2010-0-2-5-9. (In Russ)]
- Jensen AK, Simonsen J, Ethelberg S. Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Listeriosis: A Nationwide Registry-based Case-Control Study. *Clin Infect Dis.* 2017;64(7):845–51. doi: 10.1093/cid/ciw860.
- Yildiz O, Aygen B, Esel D, et al. Sepsis and Meningitis Due to *Listeria Monocytogenes*. *Yonsei Med J.* 2007;48(3):433–9. doi: 10.3349/ymj.2007.48.3.433
- Обухова О.А., Курмуков И.А., Боровкова Н.Б. и др. Диагностическая чувствительность биомаркеров сепсиса при тяжелой инфекции у онкологических больных, получивших противоопухолевое лечение. *Онкогинекология.* 2018;26(2):54–61.
- [Obukhova OA, Kurmukov IA, Borovkova NB, et al. Diagnostic sensitivity of biomarkers of sepsis resulting from severe infection in cancer patients who underwent antitumor treatment. *Onkoginekologiya.* 2018;26(2):54–61. (In Russ)]
- Курмуков И.А., Кашия Ш.Р., Обухова О.А. и др. Первичная диагностика сепсиса у пациентов, получающих лекарственное лечение по поводу онкологического заболевания: сравнение критериев SIRS и SOFA. *Трансляционная медицина.* 2017;4(2):46–51. doi: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-46-51.
- [Kurmukov IA, Kashiya ShR, Obukhova OA, et al. Primary diagnosis of sepsis in patients receiving medical treatment for oncological disease: comparison of SIRS and SOFA criteria. *Translational Medicine.* 2017;4(2):46–51. doi: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-46-51. (In Russ)]
- van Veen KEB, Brouwer MC, van der Ende A, et al. Bacterial Meningitis in Patients using Immunosuppressive Medication: a Population-based Prospective Nationwide Study. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2017;12(2):213–8. doi: 10.1007/s11481-016-9705-6.
- Hof H. An update on the medical management of listeriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(8):1727–35. doi: 10.1517/14656566.5.8.1727.