

УДК 616.831.9-002+579.869.1:616.9:578.834.1]-053.2

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ЛИСТЕРИОЗНОГО МЕНИНГИТА НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У РЕБЕНКА

Поляхова Ю.Н.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»,
г.Донецк, ДНР

Отделение интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией ЦГКБ№1
г.Донецка, ДНР

Резюме. В работе проведен анализ литературы по поводу поражения ЦНС *L.monocytogenes*. Акцентировано внимание на проблеме назначения адекватной стартовой антибактериальной терапии и использовании гормональных препаратов. Рассмотрен клинический случай развития листериозного менингита у подростка на фоне сниженного иммунитета в результате инфицирования SARS-CoV-2. Основная проблема назначения стартовой адекватной антибактериальной терапии заключается в том, листериоз не проявляется какими-либо специфическими симптомами, а такие антибактериальные препараты как цефалоспорины и хинолоны являются неэффективными против *L.Monocytogenes*. В то время как целесообразность использования дексаметазона при бактериальных поражениях ЦНС доказана, открытым остается вопрос назначения дексаметазона у лиц с листериозным менингитом. По данным исследований, представленных в статье, как только *L. monocytogenes* будет идентифицирована, дексаметазон необходимо отменить, так как эффективность препарата в этом случае остается недоказанной. *L. monocytogenes* - редкая причина менингоэнцефалита у ранее здоровых, иммунокомпетентных детей и взрослых. Однако на фоне спровоцированного иммунитета, манифестация и течение менингоэнцефалита в результате инфицирования *L. Monocytogenes* могут быть быстрыми и агрессивными. Ранняя диагностика и адекватное лечение необходимы для достижения наилучшего результата. В настоящее время возможность проведения ПЦР с определением возбудителя – это вариант быстрой диагностики и как следствие, назначения в ранние сроки адекватного антибактериального лечения ампициллином или в комбинации с аминогликозидами. Необходимо иметь больше данных и клинических исследований с целью оптимизации лечения листериозного поражения ЦНС, а также учитывать настоящую эпидемиологическую обстановку и развитие гипервоспалительного ответа как у детей, так и у взрослых.

Ключевые слова: *Listeria monocytogenes*, бактериальный менингит, листериоз ЦНС, COVID-19, SARS-CoV-2, менингоэнцефалит.

DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE OF LISTERIOSIS MENINGITIS IN THE BACKGROUND OF A SEVERE COVID-19 INFECTION IN A CHILD

Polyakhova Yu.N.

GOO VPO «Donetsk National Medical University named after M. Gorky», Donetsk, DPR
Department of Intensive Care for Children with Infectious Pathology, Central City Clinical
Hospital No. 1, Donetsk, DPR

Abstract. The paper analyzes the literature on the lesion of the central nervous system *L. monocytogenes*. Attention is focused on the problem of prescribing an adequate starting antibacterial therapy and the use of hormonal drugs. A clinical case of the development of listeriosis meningitis in an adolescent against the background of reduced immunity as a result of infection with SARS-CoV-2 is considered. The main problem in prescribing adequate initial antibiotic therapy is that listeriosis does not manifest any specific symptoms, and antibacterial drugs such as cephalosporins and quinolones are ineffective against *L. monocytogenes*. While the feasibility

of using dexamethasone for bacterial lesions of the central nervous system has been proven, the question of who prescribes dexamethasone in patients with listerious meningitis remains open. According to the studies presented with the article, as soon as *L. monocytogenes* is identified, dexamethasone must be canceled, since the effectiveness of the drug in this case remains unproven. *L. monocytogenes* is a rare cause of meningoencephalitis in previously healthy, immunocompetent children and adults. However, against the background of provoked immunity, the manifestation and course of meningoencephalitis as a result of infection with *L. monocytogenes* can be rapid and aggressive. Early diagnosis and adequate treatment are essential for best results. Currently, the possibility of performing PCR with the identification of the pathogen is an option for rapid diagnosis and, as a consequence, the appointment of adequate antibacterial treatment with ampicillin or in combination with aminoglycosides in the early stages. It is necessary to have more data and clinical studies in order to optimize the treatment of listeria lesions of the central nervous system, as well as take into account the current epidemiological situation and the development of a hyperinflammatory response in both children and adults.

Key words: *Listeria monocytogenes*, bacterial meningitis, listeriosis of the central nervous system, COVID-19, SARS-CoV-2, meningoencephalitis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, на фоне достаточно сложной эпидемиологической обстановки в условиях пандемии необходимо обращать внимание не только на течения новой коронавирусной инфекции, но и на манифестацию и развитие иных инфекционных заболеваний в организме, ослабленном в результате заражения SARS-CoV-2. COVID-19 имеет множество клинических проявлений, которые на фоне тяжелого течения заболевания могут «сливаться» с началом иного инфекционного процесса. Помимо развития респираторных нарушений в результате тяжелой пневмонии, среди симптомов выделяют: длительную фебрильную лихорадку, нарушение общего самочувствия (головная боль, снижение аппетита, слабость, сонливость), расстройства желудочно-кишечного тракта (рвота, жидкий стул, абдоминальные боли), вовлечение в процесс лимфоидной ткани (лакунарная ангина), неврологические нарушения в виде грубой очаговой и общемозговой неврологической симптоматики на фоне ишемического инфаркта головного мозга, болезнь Кавасаки, высыпания на коже, лимфопения и высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс. Данное разнообразие симптомов и вариабельность их комбинаций говорит о том, что у детей, наряду с классическим течением COVID-19, имеет место мультисистемный воспалительный синдром, вовлекающий

в процесс наиболее спровоцированные и «слабые» органы и системы. В нашей практике возникла проблема дифференциальной диагностики тяжелого течения коронавирусной инфекции, сопровождающейся поражением центральной нервной системы с возможностью развития бактериального менингита на фоне мультисистемного воспалительного ответа. Таким образом актуальным остается вопрос о распознавании инфекционных заболеваний ЦНС с учетом иммуносупрессии на фоне пандемии COVID-19. В статье рассмотрен случай манифестации листериозного менингита на фоне мультисистемного воспалительного ответа у подростка. При поступлении у ребенка присутствовала общемозговая патологическая симптоматика и во время клинического поиска были рассмотрены варианты развития коронавирусной инфекции с ишемическим или геморрагическим инфарктом головного мозга, а также вирусный менингит. После того как в результате анализа ликвора методом ПЦР был выделен возбудитель *Listeria monocytogenes* встал вопрос о проблеме диагностики данной патологии в реалиях текущей эпидемиологической обстановки.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ литературы по поводу поражения центральной нервной системы (ЦНС) *L.monocytogenes* и акцентирование внимания на проблеме назначения

адекватной стартовой антибактериальной терапии и использовании гормональных препаратов. Так же будет рассмотрен клинический случай развития листериозного менингита у подростка на фоне сниженного иммунитета в результате инфицирования SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдение и анализ клинического случая проходил на базе отделения интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией. В период с сентября 2020 года по июль 2021 в отделение поступали дети разных возрастных групп с подозрением на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 и наличием общемозговой и очаговой симптоматики на фоне мульти-системного воспалительного ответа. Под описание клинического наблюдения попал случай подростка, который перенес микст-инфекцию. Причинами предварительного диагноза COVID-19 послужили: эпидемиологический анамнез (контакт с людьми перенесшими респираторную инфекцию), результаты лабораторных исследований (положительный результат серологического исследования, лимфопения, нейтрофилез, высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, значительно повышенные острофазовые показатели), наличие высокой лихорадки, вовлечение в процесс различных систем. У пациента регулярно проводили клинический анализ крови, мочи и биохимический анализ крови. Также проводился динамический контроль санации ликвора и снижение уровня маркеров воспаления в крови. Рутинно при поступлении были взяты бактериологические посева из зева и кал на кишечную группу. По показаниям проведена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки. С целью диагностики нейроинфекции был исследован ликвор на определение возбудителя методом ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подросток, мальчик пятнадцати лет. Поступил в отделение интенсивной терапии в тяжелом состоянии с жалобами на непостоянную выраженную

головную боль, повышение температуры тела до 41,0°C, рвоту на высоте лихорадки, слабость, озноб, аносмию. Заболевание началось с вышеописанных симптомов, за два дня до момента поступления. В анамнезе накануне заболевания у подростка – употребление алкоголя и табачных изделий, а также контакт с родственником, переносившим респираторную инфекцию на протяжении двух недель. На следующий день после манифестации симптомов, обратились за медицинской помощью в инфекционное отделение, куда пациент был госпитализирован. Получал иммуностимулирующие препараты (ингавирин, гриппферон), низкие дозы глюкокортикоидов (дексаметазон), нестероидные противовоспалительные средства (анальгин, цефекон, парацетамол, нимесулид), а также димедрол, папаверин. Лихорадка с трудом поддавалась купированию. После незначительного снижения, отмечались подъемы температуры до 40,5-41,00С. На высоте лихорадки усилилась головная боль, тошнота, появилась гиперестезия. Менингеальные знаки: ригидность мышц затылка - сомнительная, нижний симптом Брудзинского - положительный. Сознание оставалось ясным. В связи с нарастающей общемозговой симптоматикой и интоксикационным синдромом был переведен в отделение интенсивной терапии. При поступлении в отделение интенсивной терапии обращали на себя внимание положительные симптомы Кернига и нижний симптом Брудзинского, ригидность мышц затылка отсутствовала. Подросток был вял, сонлив, гиподинамичен. Отмечены гипертрофия небных миндалин 2 степени, гиперемия задней стенки глотки и небных дужек, зернистость задней стенки глотки, затрудненное дыхание через носовые ходы. При перкуссии грудной клетки – ясный легочный звук с притуплением в межлопаточной области, аускультативно выслушивалось везикулярное дыхание. Так же имел место лабильный пульс: в положении лежа частота сердечных сокращений составляла 55 в минуту, сидя достигала 95 ударов в минуту. В остальном по органами и системам без особен-

ностей. В клиническом анализе крови при поступлении лейкоцитоз с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево (п/я 47%), высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, лимфопения (4%). После люмбальной пункции был получен прозрачный ликвор под высоким давлением, в клиническом анализе ликвора отмечена белково-клеточная диссоциация, 80% клеток составляли нейтрофилы. Обращали на себя внимание резко повышенные острофазовые показатели: Д-димер 1019 нг/мл, прокальцитонин 3,87 нг/мл, ферритин 440 нг/мл, С-реактивный белок 191,97 мг/л. Было назначено следующее лечение: цефепим, ванкомицин, ацикловир, флуконазол, гепарин (100 ЕД/кг 6 раз в сутки), дексаметазон (8 мг/8 мг/4 мг) с постепенным снижением дозы, инфузионная терапия. На фоне проводимого лечения в течении двух дней фебрильная лихорадка была купирована, однако более активными стали жалобы на головную боль, тошноту, периодически отмечалась рвота. Через 5 дней от момента поступления, появился частый малопродуктивный кашель, аускультативно над легкими выслушивалось жесткое дыхание и сухие хрипы. По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки патологических изменений не выявлено. Учитывая результаты клинического анализа крови (наличие лимфопении и высокого нейтрофильно-лимфоцитарного индекса), а также высокий уровень маркеров воспаления принято решения обследовать ребенка на наличие новой коронавирусной инфекции. Методом ПЦР в мазках со слизистой рото- и носоглотки на коронавирус в день поступления и через 7 дней SARS-CoV-2 не обнаружена. На 14й день от начала заболевания проведен «EcoTest rapid diagnostic test COVID-19 IgM/IgG к SARS-Cov-2», обнаружены Ig M. При серологическом исследовании ликвора обнаружены IgM к *Listeria monocytogenes* 1/2a и *Listeria monocytogenes* 4b. После получения данных о наличии листериоза ЦНС произведена замета антибактериальной терапии на меропенем, гентамицин. После отмены гентамицина, ребенок получил курс клин-

дамицина. Так же в терапию был включен плановый прием НПВС (диклоберл), квамател. Отмечалась брадикардия до 40 ударов в минуту, с целью купирования которой пациент получал эуфиллин. На фоне проводимого лечения к десятому дню пребывания в отделении интенсивной терапии состояние ребенка значительно улучшилось: регрессировал интоксикационный синдром и патологическая неврологическая симптоматика, температура тела не повышалась, тошноты и рвоты не было, улучшился аппетит, кашель стал более влажным, отходила вязкая слизистая мокрота. Сохранялись жалобы на периодическую, неинтенсивную головную боль. Была проведена люмбальная пункция с целью контроля в динамике – на 12й день ликвор санирован. В клиническом анализе крови положительная динамика в виде снижения лейкоцитоза и уменьшения сдвига формулы до юных форм. Так же в динамике на 12й день пребывания в стационаре значительно снизился уровень острофазовых белков: Д-димер 285 нг/мл, ферритин 254 нг/мл, С-реактивный белок 5,98 мг/л. Подросток был переведен в инфекционное отделение общего профиля на 16 день с диагнозом «COVID 19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Листериоз с поражением нервной системы. Листериозный менингит».

Бактериальный менингит - это заболевание с высокими показателями заболеваемости и смертности. Среди взрослого населения заболеваемость, по оценкам, составляет от 1,4 до 2,6 на 100 000 взрослых [1, 2, 3, 4]. *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis* являются наиболее частыми возбудителями бактериального менингита как у детей, так и у взрослых, вызывая 80% всех случаев менингита во всем мире [5, 6]. *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) является третьей по частоте причиной бактериального менингита и обнаруживается примерно в 5% случаев [1]. Менингит, вызванный *L. monocytogenes*, чаще всего встречается у пожилых людей и пациентов с ослабленным иммунитетом, но иногда встречается у здоровых молодых людей и детей. [2, 3, 7].

До 10% всех случаев листериоз осложняется менингитом или менингоэнцефалитом. Наряду с интоксикацией, лихорадкой, увеличением лимфатических узлов, гепатолиенальным синдромом, появляются положительные менингеальные знаки в сочетании и гиперрефлексией и гиперестезией. Возможно формирование очаговых поражений черепных нервов (птоз, анизокория, страбизм, параличи). Ликвор может быть прозрачным или мутным, вытекает под повышенным давлением, отмечается увеличение белка, цитоз смешанного (нейтрофильно-лимфоцитарного) характера.

Известны следующие пути листериозного поражения ЦНС: 1. Внеклеточная *L.monocytogenes* (свободная или связанная с циркулирующими клетками) может распознавать рецепторы на барьерных клетках и проникать через них InLA, InIB, Vip; 2. Механизм троянского коня – циркулирующие лейкоциты, инфицированные листериями, могут проникать через гемато-энцефалический барьер, доставляя их в ЦНС.

Листериозный менингит следует предполагать у пациентов с бактериальным менингитом, в случае отсутствия ответа на стандартную антибактериальную терапию [8]. Проблема назначения стартовой адекватной антибактериальной терапии заключается в том, что листериоз не проявляется какими-либо специфическими симптомами, а многие группы широко используемых противомикробных препаратов, например, цефалоспорины [9] и хинолоны [10], являются неэффективными против *L.Monocytogenes*.

В исследовании Choi M H et al. 2018 года 31,0 % пациентов изначально получали лечение по схемам на основе ампициллина или пенициллина, тогда как 69 % получали эмпирические схемы, включая цефалоспорины и хинолоны. Большинство пациентов, получавших неадекватные начальные эмпирические схемы, были немедленно переведены на антибиотики к которым чувствительна *L. Monocytogenes* (в среднем в течении двух дней), такие как ампициллин или пенициллин. Смена антибактериальной тера-

пии существенно улучшала динамику заболевания. Следовательно, необходимо тщательно подходить к выбору стартовой эмпирической антибактериальной терапии против *L. monocytogenes* в группах высокого риска развития листериоза, а именно у пациентов пожилого возраста и лиц с ослабленным иммунитетом [11].

В исследованиях Blanco S. et al. 1999 сравнивали количество бактерий, наблюдаемое у необработанных песчанок на пятый день, с количеством бактерий, полученным из органов песчанок, обработанных антибиотиками. Амоксициллин, ко-тримоксазол и рифампицин были наиболее бактерицидными антибиотиками *in vivo*. При применении этих антибиотиков наблюдалась доза-реакция с быстрым уменьшением количества бактерий в селезенке, печени и ЦНС. Имипенем был менее активен в ЦНС, чем амоксициллин. Ванкомицин и цiproфлоксацин малоактивны или вовсе не проявляют никакой активности. Сообщается, что ванкомицин активен против листериоза с бактериемией, но результаты данного исследования убедительно свидетельствуют о том, что ванкомицин вряд ли будет эффективен у пациентов с листериозом ЦНС. Цiproфлоксацин был слабо активен в селезенке, печени и ЦНС, вероятно, из-за его высокой минимальной подавляющей концентрации и слабой внутриклеточной активности против *L. monocytogenes*. *In vivo* была проверена эффективность трех комбинаций: амоксициллин и ко-тримоксазол, амоксициллин и гентамицин, рифампицин и ко-тримоксазол. Гентамицин существенно не улучшал антибиотическую активность амоксициллина в ЦНС. Точно так же ко-тримоксазол и рифампицин лишь незначительно улучшили бактерицидную активность амоксициллина или ко-тримоксазола, соответственно. Результаты, полученные с помощью данной модели ромбэнцефалита у песчанок, воспроизводящей основные черты листериоза человека, убедительно свидетельствовали о том, что амоксициллин, ко-тримоксазол и рифампицин можно безопасно использовать у людей в монотерапии или в комбинации. [12].

Помимо вопроса об адекватности и своевременности антибактериальной терапии, открытым остается вопрос об использовании дексаметазона при листериозе с поражением ЦНС.

Терапия дексаметазоном успешно применяется в качестве дополнительного лечения пневмококкового и менингококкового менингита у взрослых, что приводит к улучшению прогноза. [1, 13, 14]. В педиатрической практике дексаметазон (для предотвращения нейросенсорной тугоухости) назначается в дозе 0,15 мг/кг/массы каждые 4:00 в первые 2 дня. Первая доза дексаметазона вводится за 10-30 минут до первого введения антибиотика.

Однако были высказаны опасения по поводу безопасности дексаметазона при бактериальном менингите, вызванном возбудителями, отличными от *S. pneumoniae*. Некоторые руководства рекомендуют прекратить дополнительный прием дексаметазона, если культивируются другие патогены, кроме *S. pneumoniae* [1, 6, 14].

Данные исследования Merel M. Koortmans et al. 2013 года показывают, что дексаметазон широко назначается пациентам с менингитом *L. monocytogenes* в Нидерландах. Препарат был назначен 71% включенных пациентов в период с 2006 по 2012 год, и большинство пациентов получали рекомендованную дозу, начиная с первого введения антибиотиков. Неблагоприятных исходов в когорте пациентов, которым проводилась терапия дексаметазоном, отмечено не было. Тем не менее у лиц, инфицированных *L. monocytogenes* б типа, отмечалось более тяжелое течение заболевания и худшие прогнозы, несмотря на введение дексаметазона. Исходя из результатов исследования, кажется разумным прекратить прием дексаметазона, если выявлен *L. monocytogenes*. Поскольку дополнительный дексаметазон полезен для большинства пациентов с бактериальным менингитом, его следует назначать всем пациентам с подозрением на бактериальный менингит. Однако, как только *L. monocytogenes* будет идентифицирована, дексаметазон необходимо отменить, так как его эффективность в дан-

ном случае остается недоказанной [15].

В представленном выше клиническом наблюдении, подростку были назначены цефалоспорины, как стартовая антибактериальная терапия и дексаметазон (8 мг/ 8 мг/ 4 мг). Трудность дифференциальной диагностики заключалась в обострении эпидемической ситуации на фоне новой коронавирусной инфекции. Имелась в виду вероятность развития у ребенка мультисистемного воспалительного ответа в результате течения инфекции COVID-19, а так же полиморфизма клинических симптомов среди которых высокий риск поражения ЦНС. После полученных данных о наличии поражения ЦНС *L. Monocytogenes*, была произведена смена антибактериальной терапии на гентамицин, отмечена положительная динамика в состоянии и клинических анализах. В связи с подтвердившейся коронавирусной инфекцией, дексаметазон ребенок продолжил получать.

ВЫВОДЫ

Целью работы выступило описание клинического случая и трудностей диагностики поражений ЦНС на фоне мультисистемного воспалительного синдрома при коронавирусной инфекции. Акцентируя внимание, что COVID-19 может протекать с развитием вирусного менингоэнцефалита, геморрагического или ишемического инфарктов головного мозга, не стоит упускать из вида возможность манифестации бактериального поражения ЦНС (например, листериозный менингит) на фоне иммуносупрессии. *L. monocytogenes* - редкая причина менингоэнцефалита у ранее здоровых, иммунокомпетентных детей и взрослых. Однако на фоне спровоцированного иммунитета, начало и течение менингоэнцефалита в результате инфицирования *L. Monocytogenes* могут быть быстрыми и агрессивными. Ранняя диагностика и адекватное лечение необходимы для достижения наилучшего результата. К сожалению, адекватная терапия может быть отложена, и важно, чтобы листериозный менингит не упускался из вида в клинической практике и его развитие было рассмотрено в тех случаях, когда

при инфекциях ЦНС, на фоне применения стандартной стартовой антибактериальной терапии цефалоспоридами состояние пациента не улучшается и когда в ликворе определяется грамположительная флора. В настоящее время возможность проведения ПЦР с определением возбудителя – это вариант быстрой диагностики и как следствие, назначения в ранние сроки адекватного антибактериального лечения ампициллином или в комбинации с аминогликозидами. В то время как целесообразность использования дексаметазона при бактериальных

поражениях ЦНС доказана, открытым остается вопрос назначения дексаметазона у лиц с листериозным менингитом. По последним данным назначение дексаметазона не влияло на исход заболевания, а основным предиктором ухудшения состояния было инфицирование *L. Monocytogenes* 6 типа. Необходимо иметь больше данных и клинических исследований с целью оптимизации лечения листериозного поражения ЦНС, а также учитывать настоящую эпидемиологическую обстановку и развитие гипервоспалительного ответа как у детей, так и у взрослых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1849-59.
2. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore).* 1998; 77: 313-36.
3. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 1-9.
4. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2016-25.
5. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet.* 2012; 380: 1703-11.
6. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23: 467-92.
7. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1993; 16: 689-702.
8. Disson O., Lecuit M. Virulence. 2012; 3: 2: 213.
9. Bertrand S, Jayssens PJ, Ide M, Dierik K, Boyen F, Vanderpass J, et al. Diversity of food chain origin in Belgium between 1985 and 2014. *PLoS One.* 2016; 11: e0164283.
10. Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. Expert opinion. *Drug Saf.* 2013; 12 :497–505.
11. Choi MH, Park YJ, Kim M, Seo YH, Kim YA, Choi JY, Yong D, Jeong SH, Lee K. Increased incidence of listeriosis and clinical outcomes associated with infections. *Ann Lab Med.* Март 2018; 38 (2): 102-109.
12. S. Blanot, C. Boumaila and P. Berche. Intracerebral activity of antibiotics against *Listeria monocytogenes* during experimental rhombencephalitis. *J. of Antimicrobial Chemotherapy.* 1999; 44 (4): 565–568.
13. Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis. *Neurology.* 2012; 79: 1563-9.
14. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1267-84.
15. M. M. Koopmans, M. C. Brouwer, M. W. Bijlsma, S. Bovenkerk, W. Keijzers, A. van der Ende, D. van de Beek. *Listeria monocytogenes* Sequence Type 6 and Increased Rate of Unfavorable Outcome in Meningitis: Epidemiologic Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2013; 57 (2): 247–253. <https://doi.org/10.1093/cid/cit250>

REFERENCES

1. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis, *N Engl J Med.* 2004; 351: 1849-59.
2. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore).* 1998; 77: 313-36.
3. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 1-9.
4. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2016-25.
5. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet.* 2012; 380: 1703-11.
6. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23: 467-92.
7. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1993; 16: 689-702.
8. Disson O., Lecuit M. Virulence. 2012; 3: 2: 213.
9. Bertrand S, Jayssens PJ, Ide M, Dierik K, Boyen F, Vanderpass J, et al. Diversity of *Listeria monocytogenes* strains of clinical and food chain origin in Belgium between 1985 and 2014. *PLoS One.* 2016; 11: e0164283.
10. Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert opinion. Drug Saf.* 2013; 12 :497–505.
11. Choi MH, Park YJ, Kim M, Seo YH, Kim YA, Choi JY, Yong D, Jeong SH, Lee K. Increased incidence of listeriosis and clinical outcomes associated with infections. *Ann Lab Med.* Март 2018; 38 (2): 102-109.
12. S. Blanot, C. Boumaila and P. Berche. Intracerebral activity of antibiotics against *Listeria monocytogenes* during experimental rhombencephalitis. *J. of Antimicrobial Chemotherapy.* 1999; 44 (4): 565–568.
13. Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal Neurology. 2012; 79: 1563-9.
14. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1267-84.
15. M. M. Koopmans, M. C. Brouwer, M. W. Bijlsma, S. Bovenkerk, W. Keijzers, A. van der Ende, D. van de Beek. *Listeria monocytogenes* Sequence Type 6 and Increased Rate of Unfavorable Outcome in Meningitis: Epidemiologic Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2013; 57 (2): 247–253. <https://doi.org/10.1093/cid/cit250>

Сведения об авторах

Поляхова Юлия Николаевна;
Врач анестезиолог детский отделения
интенсивной терапии для детей с
инфекционной патологией ЦГКБ№1
г.Донецка;
Адрес: ул. Розы Люксембург, 46, Донецк,
83000
Электронный адрес: May.Jl@mail.ru