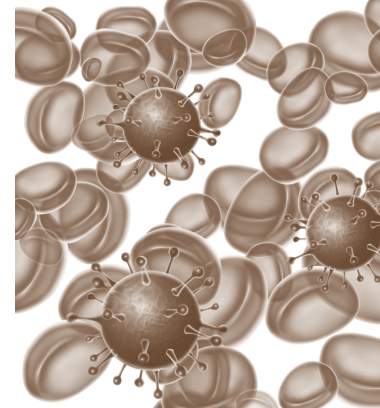


Листериоз и пандемия COVID-19



Климова Е.А.¹,
Воронина О.Л.²,
Кареткина Г.Н.¹,
Посуховский Е.А.¹,
Рыжова Н.Н.²,
Кунда М.С.²,
Аксенова Е.И.²,
Кутузова А.В.^{2,3},
Карпова Т.И.²,
Тартаковский И.С.²,
Покидышева А.Ю.⁴,
Пронина Т.В.⁴,
Мелкумян А.Р.⁵,
Орлова О.Е.⁶,
Бурмистрова Е.Н.⁷,
Сырочев А.А.⁷,
Сметанина С.В.⁴,
Ющук Н.Д.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения, 127473, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения, 123098, г. Москва, Российская Федерация

³ Институт общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119435, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», 125367, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы», 105187, г. Москва, Российская Федерация

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», 123423, г. Москва, Российская Федерация

⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», 115446, г. Москва, Российская Федерация

Листериоз – это сапрозоонозная инфекция, заражение которой происходит при употреблении продуктов, контаминированных листериями. Инвазивные формы листериоза могут иметь чрезвычайно тяжелые последствия. Респираторные вирусные заболевания predispose к возникновению сочетанных вирусно-бактериальных инфекций. При смешанной инфекции листериоза и новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), наблюдается тяжелое течение заболевания, имеющего серьезный прогноз.

Цель исследования – анализ частоты различных вариантов инвазивного листериоза и их исходов в период до пандемии COVID-19 и на фоне ее развития, а также определение генетического разнообразия изолятов *Listeria monocytogenes*.

Материал и методы. Проанализированы 55 случаев инвазивного листериоза у пациентов, наблюдавшихся в 2018–2021 гг. в различных медицинских организациях Москвы. Диагноз устанавливали на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных, листериоз подтверждали бактериологическими и молекулярно-генетическими методами, COVID-19 – обнаружением РНК SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени, а также данными компьютерной томографии легких.

Результаты. В период текущей пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) частота регистрации листериоза беременных и инвазивного листериоза, протекавшего в виде сепсиса и/или поражения центральной нервной системы, существенно не отличалась от аналогичных показателей, зарегистрированных в 2018–2019 гг. Листериозный сепсис и/или менингит/менингоэнцефалит в сочетании с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, имеют высокий риск смерти. В годы пандемии COVID-19 изменились разнообразие и спектр генотипов *L. monocytogenes* при инвазивном листериозе, появились новые генотипы, ранее не характерные для Российской Федерации.

Ключевые слова:

Listeria monocytogenes; листериоз; инвазивные формы; беременные; менингит; сепсис; пандемия COVID-19; мультилокусное секвенирование; генотип

Заключение. Вероятность развития листериозного сепсиса и/или менингита/менингоэнцефалита на фоне тяжелого течения COVID-19 и высокий риск неблагоприятного исхода требуют повышения осведомленности медицинских работников в области диагностики и лечения инвазивного листериоза для проведения максимально ранней и адекватной антибактериальной терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Общее руководство проектом – Тартаковский И.С., Ющук Н.Д.; концепция и дизайн клинического исследования – Климова Е.А., Кареткина Г.Н.; концептуализация молекулярно-генетического исследования – Воронина О.Л.; микробиологическое исследование – Мелкумян А.Р., Карпова Т.И., Покидышева А.Ю., Пронина Т.В., Орлова О.Е., Бурмистрова Е.Н.; молекулярно-генетическое исследование – Рыжова Н.Н., Кунда М.С., Аксенова Е.И., Кутузова А.В.; консультативно-методическая поддержка работы с архивными данными – Сметанина С.В.; работа с архивными данными и статистический анализ – Посуховский Е.А., Сырочев А.А.; курирование данных – Климова Е.А., Кареткина Г.Н., Воронина О.Л.; написание рукописи – Климова Е.А., Кареткина Г.Н., Воронина О.Л.; рецензирование и редактирование – Климова Е.А., Воронина О.Л.

Для цитирования: Климова Е.А., Воронина О.Л., Кареткина Г.Н., Посуховский Е.А., Рыжова Н.Н., Кунда М.С., Аксенова Е.И., Кутузова А.В., Карпова Т.И., Тартаковский И.С., Покидышева А.Ю., Пронина Т.В., Мелкумян А.Р., Орлова О.Е., Бурмистрова Е.Н., Сырочев А.А., Сметанина С.В., Ющук Н.Д. Листерииоз и пандемия COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 1. С. 102–112. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-102-112>

Статья поступила в редакцию 15.12.2021. **Принята в печать** 10.01.2022.

Listeriosis and the COVID-19 pandemic

Klimova E.A.¹,
Voronina O.L.²,
Karetkina G.N.¹,
Posukhovskiy E.A.¹,
Ryzhova N.N.²,
Kunda M.S.²,
Aksenova E.I.²,
Kutuzova A.V.^{2,3},
Karpova T.I.²,
Tartakovskiy I.S.²,
Pokidyshcheva A.Yu.⁴,
Pronina T.V.⁴,
Melkumyan A.R.⁵,
Orlova O.E.⁶,
Burmistrova E.N.⁷,
Syrochev A.A.⁷,
Smetanina S.V.⁴,
Yushchuk N.D.¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

² National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russian Federation

³ F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119992, Moscow, Russian Federation

⁴ City Infectious Clinical Hospital No. 1, 125367, Moscow, Russian Federation

⁵ F.I. Inosemtsev City Clinical Hospital, 105187, Moscow, Russian Federation

⁶ L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital, 123423, Moscow, Russian Federation

⁷ S.S. Yudin City Clinical Hospital, 115446, Moscow, Russian Federation

Listeriosis is a saprozoontic infection that occurs when eating foods contaminated with *Listeria*. Invasive forms of listeriosis can have extremely severe consequences. Respiratory viral diseases predispose to the occurrence of combined viral-bacterial infections. With a mixed infection of listeriosis and COVID-19, a severe course of the disease is observed, which has a serious prognosis.

The aim of the study was to analyze the frequency of various variants of invasive listeriosis and their outcomes in the period before the COVID-19 pandemic and against the background of its development, as well as to determine the genetic diversity of *L. monocytogenes* isolates.

Material and methods. We analyzed 55 cases of invasive listeriosis in patients observed in 2018–2021 in various medical organizations in Moscow. The diagnosis was established on the basis of epidemiological, clinical and laboratory data, listeriosis was confirmed by bacteriological and molecular genetic methods, COVID-19 was confirmed by the detection of SARS-CoV-2 RNA in an oropharyngeal swab using real-time RT-PCR, as well as computed tomography of the lungs.

Results. During the current COVID-19 pandemic (2020–2021), the incidence of listeriosis in pregnant women and invasive listeriosis occurring in the form of sepsis and/or lesions of the central nervous system did not differ significantly from similar indicators registered in 2018–2019. *Listeria* sepsis and/or meningitis/meningoencephalitis in association with severe SARS-CoV-2 novel coronavirus infection are at high risk of

Keywords:

Listeria monocytogenes; listeriosis; invasive forms; pregnant women; meningitis; sepsis; COVID-19 pandemic; multilocus sequence typing; genotype

death. During the years of the COVID-19 pandemic, the diversity and range of *L. monocytogenes* genotypes in invasive listeriosis changed, new genotypes appeared that were not previously characteristic of the Russian Federation.

Conclusion. The likelihood of developing listeriosis sepsis and/or meningitis/meningoencephalitis against the background of a severe course of COVID-19, and a high risk of an adverse outcome, require increased awareness of medical workers in the field of diagnosis and treatment of invasive listeriosis in order to conduct the earliest and most adequate antibiotic therapy.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Supervision – Tartakovskiy I.S., Yushchuk N.D.; conceptualization and clinical study design – Klimova E.A., Karetkina G.N.; conceptualization of molecular genetic research – Voronina O.L.; microbiological research – Melkumyan A.R., Karpova T.I., Pokidysheva A.Yu., Pronina T.V., Orlova O.E., Burmistrova E.N.; molecular genetic research – Ryzhova N.N., Kunda M.S., Aksenova E.I., Kutuzova A.V.; consultative and methodological support for working with archival data – Smetanina S.V.; working with archived data and statistical analysis Posukhovskiy E.A., Syrochev A.A.; data curation – Klimova E.A., Karetkina G.N., Voronina O.L.; writing – original draft preparation Klimova E.A., Karetkina G.N., Voronina O.L.; writing – review and editing Klimova E.A., Voronina O.L.

For citation: Klimova E.A., Voronina O.L., Karetkina G.N., Posukhovskiy E.A., Ryzhova N.N., Kunda M.S., Aksenova E.I., Kutuzova A.V., Karpova T.I., Tartakovskiy I.S., Pokidysheva A.Yu., Pronina T.V., Melkumyan A.R., Orlova O.E., Burmistrova E.N., Syrochev A.A., Smetanina S.V., Yushchuk N.D. Listeriosis and the COVID-19 pandemic. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (1): 102–112. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-102-112>

Received 15.12.2021. **Accepted** 10.01.2022.

Листерииоз – сапрозоонозное инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое *Listeria monocytogenes*, для которого характерно наличие множества источников инфекции, путей и факторов передачи возбудителя. *L. monocytogenes* встречается повсеместно, бактерию можно выделить из почвы и воды, она может колонизировать растения, попадать в организм животных и птиц и выводиться в окружающую среду с фекалиями.

L. monocytogenes в 99% случаев [1] передается человеку пищевым путем, этот возбудитель способен размножаться и длительно сохраняться в различных пищевых продуктах, в том числе при хранении в холодильнике при +4 °С, таким образом, заражение человека чаще всего происходит при употреблении готовых продуктов, не подлежащих термической обработке (мясо, рыба, овощи, молоко, молочные продукты, сыры и др.) [2]. *L. monocytogenes* не входит в число патогенов, наиболее часто вызывающих острые кишечные инфекции (например, в США таковыми являются *Norovirus*, *Salmonella*, *Clostridium perfringens*, *Campylobacter*, *Staphylococcus aureus*). Однако, несмотря на относительную редкость, в США инфекция *L. monocytogenes* является 3-й по значимости причиной смерти при кишечных инфекциях [1]. Во многих странах мира отмечается увеличение заболеваемости листериозом, и в совокупности это представляет собой глобальную проблему для здоровья населения [3].

Листерииоз может протекать в неинвазивной и инвазивной формах. Неинвазивная форма листериоза проявляется доброкачественным и спонтанно разрешающимся гастроэнтеритом, иногда выявляется бессимптомное течение болезни.

Инвазивные формы листериоза чаще всего регистрируют среди людей с иммунодефицитами различного происхождения и у беременных. Клинические проявления листериоза разнообразны. У людей с ослабленным иммунитетом, если

инфекция не контролируется иммунным ответом, листерии могут преодолевать гематоэнцефалический или фетоплацентарный барьер и вызывать менингит, сепсис, преждевременные роды или аборт. Листерииоз на фоне иммунодефицита может развиваться у пациентов, получающих глюкокортикоиды (ГК) или другие иммуносупрессивные препараты, у онкологических больных, у перенесших трансплантацию органов, при ВИЧ-инфекции, у людей старше 60 лет и др.

Беременные примерно в 18 раз чаще заболевают листериозом, чем население в целом, что связывают с физиологическим подавлением клеточно-опосредованного иммунитета и плацентарным тропизмом *L. monocytogenes* [4, 5]. У беременных, инфицированных возбудителем листериоза, могут наблюдаться повышение температуры тела, боль в спине, головная боль, рвота и диарея, мышечная боль или боль в горле. Материнская смертность при листериозе редка, поражение центральной нервной системы (ЦНС) обычно отсутствует. Примерно у 1/3 беременных листериоз протекает бессимптомно, тем не менее связанные с беременностью случаи листериоза представляют серьезную проблему, учитывая высокую смертность плода – 25–35% [6], что зависит от гестационного возраста на момент инфицирования. Потеря плода (выкидыш, мертворождение), недоношенность, сепсис, менингит (иногда с последующей гидроцефалией или задержкой психомоторного развития) – это тяжелые последствия листериоза у беременной [7].

Встречаются и редкие формы листериоза: эндокардит, инфекции костей и суставов, желчных или мочевыводящих путей, инфекции кожи и др.

В Москве с 2015 по 2019 г. отмечено увеличение числа выявленных случаев инвазивных форм листериоза по сравнению с предыдущими годами [8]. На фоне пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), в клинической практике регистрируют смешанные (вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные и др.)

варианты инфекционных заболеваний. В доступной научной литературе не удалось найти сведений об особенностях течения листериоза и его исходах в случаях сочетанной инфекции с COVID-19.

Цель исследования – анализ частоты различных вариантов инвазивного листериоза и их исходов в период до пандемии COVID-19 и на ее фоне, а также определение генетического разнообразия изолятов *L. monocytogenes*.

Материал и методы

Проанализировано 55 случаев листериоза у пациентов, наблюдавшихся в стационарах Москвы в 2018–2021 гг. Большинство пациентов (37; 67,3%) были госпитализированы в ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» (из них 8 переведены из других стационаров). Находились на лечении в других лечебных учреждениях Москвы 18 больных, включая 8 беременных (в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» – 9, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ» – 3, ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ» – 1, ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ» – 2, перинатальный центр ГБУЗ «ГКБ № 24» – 1, ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ» – 1, ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ» – 1). Всего под наблюдением находились 23 беременных с подтвержденным диагнозом листериозной инфекции. Возраст 9 (39,1%) беременных составил 20–29 лет, 10 (43,5%) женщин – 30–39 лет и 4 (17,4%) беременных были старше 40 лет. Инвазивные формы листериоза (менингит и/или сепсис) наблюдали у 32 пациентов: 20 (62,5%) мужчин и 12 (37,5%) женщин. В возрастной группе 30–39 лет были 4 (12,5%) пациента, от 40 до 49 лет – 7 (21,9%), от 50 до 59 лет – 5 (15,6%), от 60–69 лет – 6 (18,8%), от 70 до 79 лет – 4 (12,5%), от 80 до 89 лет – 5 (15,6%); 98 лет было 1 (3,1%) пациенту.

Больных обследовали в соответствии с общепринятыми стандартами оказания помощи лихорадящим пациентам и пациентам с подозрением на инфекцию ЦНС.

Для уточнения диагноза использовали инструментальные методы: выполняли электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенологическое исследование, в том числе компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и придаточных пазух носа. Большинству больных была выполнена КТ, в ряде случаев – магнитно-резонансная томография головного мозга.

Консультации проводили инфекционист, невролог, отоларинголог, окулист, акушер-гинеколог.

Диагнозы «листериоз» и «новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19)» устанавливали на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных.

Лабораторные исследования

Помимо клинического и биохимического анализов крови, анализа мочи, всем больным с признаками поражения ЦНС выполняли спинномозговую пункцию, проводили общий анализ спинномозговой жидкости (СМЖ), микроскопию мазков СМЖ, окрашенных по Граму. У всех больных был взят биологический материал для бактериологического исследования, проведен посев крови, мочи и СМЖ на искусственные питательные среды. У беременных исследовали также

плаценту (в послеродовом периоде), отделяемое цервикального канала, у новорожденных проводили посев пуповинной крови, мазка из ротоглотки, трахеи, ануса, кожного покрова.

Диагноз листериоза подтверждали бактериологическим методом: выделением культуры *L. monocytogenes*, которую идентифицировали согласно СанПин 3.3686-21. В ряде случаев ДНК листерий выявляли непосредственно в исследуемых образцах, используя наборы для ПЦР-РВ: «АмплиСенс® *Listeria monocytogenes*-скрин/монитор-FL» (ООО «Интерлабсервис», Россия) или *Listeria monocytogenes* (ООО «ДНК-Технология», Россия).

Диагноз COVID-19 подтверждали обнаружением РНК SARS-CoV-2 в отделяемом носо- и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени, используя наборы отечественных производителей: «АмплиТест SARS-CoV-2» (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России), «CoV-2-Тест» (ООО «ТестГен»), «АмплиПрайм® SARS-CoV-2 DUO» (ООО «НекстБио»), «ОТ-ПЦР-РВ-SARS-CoV-2» (ООО «Синтол»), ПОЛИВИР SARS-CoV-2 «Express» (ООО «НПФ Литех»), РеалБест РНК SARS-CoV-2 (АО «Вектор-Бест»), SBT-DX-SARS-CoV-2 (ОТ-ПЦР) (ООО «Система-БиоТех»).

Молекулярно-генетические исследования изолятов *L. monocytogenes*

Изоляты. Для молекулярно-генетического анализа в лабораторию анализа геномов НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи поступили следующие изоляты *L. monocytogenes*: в 2019 г. при анамнезе менингит/сепсис 10 изолятов от 9 пациентов из 4 стационаров Москвы (большинство из ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» и ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ»), в 2020–2021 гг. 16 изолятов от 16 пациентов из 6 клиник (преимущественно из ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ» и ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ»); при инвазивном листериозе беременных в 2019 г. – 8 изолятов от 7 пар мать–ребенок из 3 клиник, преимущественно из ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», в 2020–2021 гг. – 14 изолятов от 9 пар мать–ребенок из 4 клиник и ГБУЗ «ДЦЛИ ДЗМ».

Методы исследования. Выделенную из изолятов ДНК анализировали методами мультилокусного секвенирования, включавшего классическую схему MLST (MultiLocus Sequence Typing) и локусы генов интерналинов, по методике, описанной ранее [9]. На основе полученных данных определяли генотип (ST, Sequence Type) изолята и принадлежность к филогенетической линии (Phylogenetic Lineage, PL). Для оценки разнообразия генотипов в выборке рассчитывали индекс разнообразия Шеннона (H) [9].

Статистические методы

Анализируемые клинико-эпидемиологические материалы статистически обработаны с расчетом экстенсивного показателя.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ 55 случаев листериоза, зарегистрированных в 2018–2019 гг. и во время пандемии COVID-19

в 2020–2021 гг. Среди них 23 случая инвазивного листериоза у беременных. У остальных 32 пациентов были диагностированы сепсис и/или поражение ЦНС, вызванные *L. monocytogenes*.

Инвазивный листериоз беременных

В 2018–2019 гг. листериоз был выявлен у 15 (9 и 6 пациенток соответственно, средний возраст $31,4 \pm 1,54$ года), в 2020–2021 гг. – у 8 (3 – в 2020 г. и 5 – в 2021 гг., средний возраст $31,2 \pm 2,92$ года). У 17 обнаружен рост *L. monocytogenes* при бактериологическом исследовании крови матери и/или ребенка, у 1 беременной – при посеве отделяемого из полости матки, у 1 – плаценты, у 7 – мазка из цервикального канала. У новорожденных рост *L. monocytogenes* был получен при посеве мазка из трахеи, ротоглотки, ануса и кожи. У 2 из 23 беременных диагностировали инвазивную форму листериоза. У 1 пациентки при посеве из цервикального канала выделена *L. monocytogenes*, беременность закончилась медицинским абортom при сроке 11 нед (при микроскопическом исследовании выявлены кусочки децидуальной ткани с воспалительной лейкоцитарной инфильтрацией; ворсины хориона с отеком стромы; клетки инвазивного цитотрофобласта; участки фибриноидного некроза). У 2-й пациентки диагноз был поставлен ретроспективно после получения культуры листерии из ротоглотки здорового новорожденного после своевременных неосложненных родов и выписки из родильного дома.

В рассматриваемых случаях основной причиной поступления беременной в стационар была лихорадка (80%); катаральные симптомы при поступлении регистрировали у 33% больных, боли в животе – у 73% пациенток, диспептический синдром наблюдали только у 15% беременных. У большинства беременных указанные симптомы сопровождалось развитием угрозы прерывания беременности. Своевременные роды произошли только у 4 (13,3%) беременных, преждевременные – в 43,3% случаев (при сроке 27–28 нед – у 8 пациенток, 31 нед – у 3, 34–35 нед – у 2). У 2 женщин установлена замершая беременность на сроках 11 и 18 нед, у 2 – самопроизвольный инфицированный выкидыш в сроке гестации 12–13 и 15–16 нед, у 1 – медицинский аборт при сроке 11 нед, у 1 – купированная угроза прерывания беременности при сроке 28–29 нед.

В период развивающейся пандемии COVID-19 выявлен 1 случай сочетанной инфекции у беременной – инвазивная форма листериозной инфекции и COVID-19. Симптомы новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, проявились на 28-й неделе гестации. Заболевание протекало в легкой форме с кратковременной субфебрильной температурой, кашлем, слабостью, снижением обоняния. Диагноз COVID-19 был подтвержден обнаружением антител к SARS-CoV-2. На 31-й неделе беременность закончилась преждевременными родами. У родившейся недоношенной девочки с неонатальным (диссеминированным) листериозом (бактериемия, пневмония, менингит) также диагностировали новую коронавирусную инфекцию, подтвержденную идентификацией РНК SARS-CoV-2 в пробе слизи из ротоглотки методом ОТ-ПЦР и обнаружением антител к SARS-CoV-2 в сыворотке

крови новорожденной. После проведенного курса антибактериальной и патогенетической терапии ребенка выписали с выздоровлением.

Таким образом, проведенный анализ позволил констатировать отсутствие существенных различий в частоте регистрации листериоза у беременных в период пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и в предшествующие пандемии годы.

Нейролистериоз и/или сепсис

Среди 32 больных, госпитализированных в стационар с нейролистериозом и/или сепсисом, – 20 мужчин и 12 женщин в возрасте от 30 до 98 лет. В 2018–2019 гг. листериоз выявили у 16 пациентов (7 и 9 пациентов соответственно). Средний возраст больных составил $60,8 \pm 4,2$ года). В 2020–2021 гг. также зарегистрированы 16 случаев инвазивного листериоза (4 – в 2020 г. и 12 – в 2021 г.), средний возраст больных – $60,3 \pm 4,8$ года. Диагноз листериоза подтвердили выделением культуры *L. monocytogenes* у 29 пациентов при исследовании крови и/или СМЖ. У 1 пациента возбудитель был выделен посмертно из крови и ткани селезенки. У 2 пациентов в СМЖ и крови методом ПЦР определена ДНК *L. monocytogenes*.

У 4 (25,0%) больных листериозом, госпитализированных в 2018–2019 гг., не было сопутствующих заболеваний, их возраст варьировал от 30 до 49 лет. У 1 пациентки течение менингоэнцефалита осложнилось отеком головного мозга и дислокационным синдромом, приведшим к смерти, остальные 3 выжили. У 12 (75,0%) пациентов в возрасте старше 49 лет инвазивный листериоз протекал на фоне ишемической болезни сердца, атеросклероза аорты, коронарных артерий, сосудов головного мозга (4), цереброваскулярной болезни и дисциркуляторной энцефалопатии (3), гипертонической болезни (5), хронического неспецифического заболевания легких (2), хронического отита, гайморита, синусита, мастоидита (5), желчнокаменной болезни (2), панкреатита (1), язвенной болезни желудка (1), хронического пиелонефрита (2), хронической почечной недостаточности (1), сахарного диабета (1), ревматоидного артрита (1), хронического вирусного гепатита В и С (2), подагры (1), анемии (2), ожирения (1), шизофрении (1), 6 больных старше 49 лет умерли.

Таким образом, из 16 больных инвазивным листериозом в 2018–2019 гг. умерли 7, летальность в этой группе пациентов составила 43,8%, средний возраст умерших – $67,8 \pm 5,8$ года.

В 2020–2021 гг. инвазивный листериоз зарегистрировали у 16 пациентов, 6 из них были в возрасте от 30 до 49 лет. Среди них у 4 больных выявлена сочетанная инфекция: листериоз и COVID-19. Среди коморбидных заболеваний – хроническая алкогольная интоксикация у 2 пациентов, неспецифический язвенный колит – у 1. В этой группе 4 пациента умерли: 2 с тяжелой формой COVID-19, у 1 больной была тяжелая атака рецидивирующего язвенного колита с тотальным поражением кишечника, у 1 инвазивный листериоз протекал на фоне хронической алкогольной интоксикации. Среди 10 пациентов возрастной группы старше 49 лет у большинства были выявлены такие сопутствующие забо-

левания, как гипертоническая болезнь (3), атеросклероз аорты, коронарных артерий, сосудов головного мозга (3), ишемическая болезнь сердца (2), нарушения ритма сердца (1), хроническая сердечная недостаточность (2), цереброваскулярная болезнь (1), хроническое неспецифическое заболевание легких (2), синусит (1), язвенная болезнь желудка (1), хроническая болезнь почек (3) и хроническая почечная недостаточность (1), первичный гипотиреоз (1), анемия (1), ожирение (1), хроническая алкогольная интоксикация (1). У 2 пациентов листериоз протекал на фоне тяжелого онкологического процесса (в первом случае – рак молочной железы с множественными метастазами в легкие и позвоночник; во втором – канцероматоз брюшины с поражением бедренных и подвздошных костей с сочетанной тяжелой формой COVID-19). Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, была выявлена еще у 5 пациентов этой возрастной группы (всего у 6 больных).

В группе больных инвазивным листериозом, госпитализированных в 2020–2021 гг., умерли 13 человек, показатель летальности составил 81,2%, средний возраст умерших – $65,3 \pm 4,9$ года. У большинства больных (10/16; 62,5%) инвазивный листериоз был зарегистрирован в виде коинфекции с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Течение COVID-19 у всех пациентов было тяжелым, сопровождалось высокой степенью поражения легких (КТ 3–4) с развитием дыхательной недостаточности, десатурации и «цитокинового шторма», что требовало проведения интенсивной терапии с использованием ГК и генно-инженерных биологических препаратов [антагонисты рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6), селективные ингибиторы янус-киназы, блокаторы ИЛ-6, ингибиторы ИЛ-17]. Среди 3 выживших из 16 пациентов этой группы у 2 листериозный менингоэнцефалит развился на фоне COVID-19: у одного в возрасте 36 лет в стадии разрешения двусторонней SARS-CoV-2 пневмонии (КТ-3, дыхательная недостаточность 2 ст., у 2-го пациента 47 лет на фоне имеющегося ожирения II степени также была диагностирована тяжелая форма новой коронавирусной инфекции, вызванная SARS-CoV-2, сопровождавшаяся полисегментарной двусторонней пневмонией (КТ-3), и листериозный менингоэнцефалит.

Таким образом, летальность среди пациентов с нейрوليستيرиозом и/или сепсисом, госпитализированных в 2018–2019 гг., составила 43,8%, а в 2020–2021 гг. – 81,25%. В случае сочетанной с COVID-19 инфекцией 8 из 10 пациентов умерли, показатель летальности – 80,0%.

Сравнение генетического разнообразия *L. monocytogenes* в ковидный и доковидный периоды

В 2019 г. разнообразие генотипов в группе инвазивного листериоза у беременных было минимальным: ST7 и ST6, преобладали изоляты филогенетической линии II (PLII) – 62%, что характерно для Европейской части России [9–11], индекс разнообразия был минимальным: $H=0,95$. В период распространения COVID-19 значительно выросла доля изолятов PLI (57%), разнообразие генотипов увеличилось почти в 3 раза ($H=2,9$), произошла смена спектра генотипов, ряд из которых был впервые выявлен в Российской Федерации. В выборке пациентов с менингитом/сепсисом в 2019 г. доля

изолятов PLII составила 60%, преобладали изоляты ST7 и ST6, как и в ранее рассмотренной выборке, но разнообразие генотипов было выше, индекс разнообразия составил 2,85. В 2020–2021 гг. доля изолятов PLII составила 81%, разнообразие генотипов сохранилось на прежнем уровне ($H=2,91$), но спектр генотипов поменялся, а в лидеры вышли ST425, ST37 и ST4 (последний относится к PLI и ранее не встречался на территории РФ).

Известно, что листериоз – редкое заболевание, ежегодно регистрируют от 1 до 10 случаев на 1 млн населения в зависимости от страны и региона [12]. Однако листериоз может иметь неблагоприятные исходы и высокую летальность, в связи с чем представляет серьезную проблему для здравоохранения многих стран мира. Согласно статистическим данным, в США ежегодно около 1600 человек заболевают листериозом и около 260 умирают [13]. В США и Франции среди причин смерти от этиологически расшифрованных болезней с пищевым путем передачи возбудителя доля инфекции *L. monocytogenes* составляет 19 и 17% соответственно [14].

Инфекция *L. monocytogenes* может проявляться у людей множеством синдромов, протекающих с разной степенью тяжести. У иммунокомпетентных людей листериоз обычно протекает легко и проявляется как самоограничивающийся гастроэнтерит, сопровождающийся лихорадкой, диареей, тошнотой и рвотой. Однако беременные, плод, новорожденные, пожилые люди и люди с ослабленным иммунитетом особенно подвержены тяжелому течению заболевания с развитием менингита, менингоэнцефалита, ромбэнцефалита и внутричерепных абсцессов, эндокардита и др., сопровождающихся высокой летальностью (20–30%). Во Франции в структуре клинических форм листериоза сепсис составляет примерно 50%, нейрوليستيرиоз – 30%, инфекции плода – 10%, а совокупность всех типов редких и локализованных форм – 10% [15].

Наше исследование было посвящено анализу групп пациентов с инвазивным листериозом до и в период пандемии и выделенных изолятов *L. monocytogenes*. В группе инвазивного листериоза у беременных мы показали, что в 2018–2019 гг. не выявлено значительной разницы в частоте регистрации листериоза у беременных в Москве по сравнению с периодом пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. (15 и 8 беременных соответственно). Единственный наблюдаемый нами случай коинфекции листериоза и новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у беременной не имел клинических особенностей, листериоз протекал бессимптомно, COVID-19 имел легкую форму и минимально выраженные клинические проявления, и, таким образом, наличие COVID-19, по-видимому, не изменило течения листериоза у беременной, исходом которого стало развитие неонатального сепсиса и менингита новорожденного. И при листериозе, и при COVID-19 существуют высокие риски развития преждевременных родов, что было продемонстрировано в наблюдаемом случае коинфекции у беременной.

Особенности течения и исходов листериоза у беременных хорошо изучены и обобщены [4, 16–18], в то время как влияние новой коронавирусной инфекции на беременность

и ее исходы стали изучать только с развитием пандемии COVID-19. Известно, что беременные часто инфицируются вирусом SARS-CoV-2, спектр клинических проявлений широк и включает как бессимптомную инфекцию, так и серьезное мультисистемное заболевание с возможностью смерти беременной [19]. Тяжелое течение COVID-19 у беременной часто связано с сопутствующими заболеваниями, новая коронавирусная инфекция ассоциирована с преждевременными родами и более высокой частотой родов с помощью кесарева сечения, с повышенным риском патологии сосудов плаценты с потенциально неблагоприятным исходом для плода.

Известно, что респираторные вирусные инфекции предрасполагают к возникновению сочетанных бактериальных инфекций [20]. Вирусная инфекция способствует бактериальной адгезии и проникновению некоторых видов бактерий за счет удаления сиаловой кислоты, приводя к обнажению рецепторов клетки-хозяина. Кроме того, инфекция вирусом гриппа вызывает иммуносупрессию, нарушая иммунные ответы, снижая способность организма бороться с бактериями. Дисфункция иммунных клеток, наблюдаемая при гриппе, может привести к бактериальной суперинфекции, распространению бактерий и развитию инвазивной инфекции [21]. В этой же работе показано, что более 65% лабораторно подтвержденных случаев гриппа имели бактериальную сопутствующую/вторичную инфекцию.

Среди пациентов с COVID-19 сопутствующая бактериальная инфекция встречалась реже и была зарегистрирована только у 7% госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, и у 14% пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Сочетанная инфекция вируса SARS-CoV-2 с другими микроорганизмами (вирусами, бактериями, грибами и др.) может либо затруднить диагностику и лечение, усиливая проявление тех или иных симптомов болезни, ухудшая прогноз, увеличивая показатели смертности, либо никаким образом не изменять перечисленные показатели, имея бессимптомное течение.

Обсуждают различные варианты возникновения сочетанной бактериальной инфекции и инфекции вирусом SARS-CoV-2. Вероятно, вирус SARS-CoV-2 способен вызывать иммуносупрессию, подавляя продукцию интерферона, повреждая лимфоциты, В-, Т- и NK-клетки, снижая синтез антимикробных пептидов, нарушая гомеостаз кишечника и изменяя его микробиоту у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и др., повышая таким образом предрасположенность к вторичным бактериальным инфекциям [20, 22]. N. Bortell и соавт. показали, что вирусная и бактериальная коинфекция легких увеличивает продукцию интерлейкина-10 Ncr1⁺-клетками, включающими и NK-клетки, что, в свою очередь, повышает чувствительность экспериментальных животных к системной инфекции *L. monocytogenes*, поступившей через пищеварительный тракт [23].

Опубликованные к настоящему времени данные показывают, что, как и при гриппе, сочетанная бактериальная инфекция способна усиливать тяжесть и ухудшать исход COVID-19 [20, 22, 24], при этом объяснить тяжелый прогноз только развитием инфекционных осложнений нельзя;

вероятнее всего, имеет место взаимноеотягщающее влияние нескольких инфекционных агентов. Например, хорошо известна роль вируса SARS-CoV-2 в инициации «цитокинового шторма». Последние исследования показали, что бактерии также имеют важное значение в развитии этого патологического процесса. Многие патогенные микроорганизмы способны индуцировать более высокую экспрессию ИЛ-6, некоторые из них (*S. marcescens*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes*) могут вызывать повышение уровня sIL-6R, осуществляющего транс-передачу сигналов ИЛ-6, способствуя таким образом развитию «цитокинового шторма» с вовлечением в патологический процесс множества органов и систем организма с последующим развитием полиорганной недостаточности (дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной, печеночной и др.) [25].

По нашим наблюдениям, в 2020 и 2021 гг. среди пациентов с инвазивным листериозом, сопровождавшимся поражением ЦНС и/или сепсисом, показатели летальности были более высокими, чем в 2018–2019 гг.: 81,2 против 43,8% ($p < 0,05$). Возможными причинами могли быть не только дополнительное инфицирование SARS-CoV-2 и наличие смешанных форм инфекций, но и необходимость применения для лечения COVID-19 лекарственных препаратов различных фармакологических групп, которые также способны предрасполагать к возникновению инвазивного листериоза и обуславливать тяжелые исходы сочетанной инфекции.

В наших наблюдениях было показано, что в 2020 и 2021 гг. у 10 (62,5%) из 16 больных с нейрولي́стериозом и/или сепсисом болезнь протекала на фоне новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Пациенты с инвазивным листериозом на фоне тяжелого течения COVID-19, сопровождавшегося вирусной пневмонией с развитием высокой степени поражения легких (КТ 3–4), имели плохой прогноз: показатели летальности в этой группе достигали 80%. В группе пациентов с листериозным менингитом/менингоэнцефалитом и/или сепсисом, протекающим в виде моноинфекции до пандемии, уровень летальности составил 43,8% (7/16), что в 1,8 раза ниже, но этот показатель также очень высокий. Таким образом, пациенты с инвазивным листериозом, протекающим как в виде моноинфекции, так и в сочетании с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, имеют высокий риск смерти. Средний возраст умерших пациентов составил $66,5 \pm 4,8$ года, что не только относит эту возрастную категорию больных к группе риска неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [26], но и является важным фактором, обуславливающим развитие листериозного сепсиса и/или менингита/менингоэнцефалита [27].

Важно, что у 2 пациентов 36 и 43 лет инвазивный листериоз развился после выписки из стационара в стадии разрешения COVID-19. В одном случае симптомы листериозного менингоэнцефалита появились на 19-й день от начала COVID-19, больной выжил. У 2-го пациента, выписанного из стационара на 18-й день от начала новой коронавирусной инфекции, через 26 дней после выписки развился листериозный сепсис с последующей полиорганной недостаточностью, приведшей к смерти. В обоих случаях отмечалось

тяжелое течение COVID-19, сопровождавшееся поражением легких до стадии КТ-3, дыхательной недостаточностью, явлениями «цитокинового шторма».

Несмотря на усилия ученых за 2 года пандемии не удалось создать высокоэффективные в отношении вируса SARS-CoV-2 этиотропные лекарственные препараты, в связи с чем важное место в лечении тяжелого течения COVID-19 занимает патогенетическая терапия. Тяжелое течение COVID-19, гипериммунные реакции, неконтролируемое гипервоспаление требуют использования системных ГК, обладающих иммуносупрессивным свойством, и генно-инженерных биологических препаратов, мишенями которых являются провоспалительные цитокины, в избытке циркулирующие при развитии «цитокинового шторма» [28, 29]. Все пациенты с COVID-19, находившиеся под наблюдением, получали комплексную терапию, в состав которой входили ГК и генно-инженерные биологические препараты, направленные на снижение гипериммунной реакции. Известно, что механизмы иммунного ответа хозяина имеют решающее значение для сдерживания роста бактерий, и их иммунный дисбаланс может повысить восприимчивость к инфекции. Предположение, что применение модификаторов воспалительной реакции может ухудшить прогноз COVID-19 за счет усиления репликации вируса или увеличения частоты внутрибольничной инфекции, не подтвердилось в недавних исследованиях [30], однако другими авторами показано, что блокирование активности ИЛ-6 может уменьшать защиту хозяина от вирусных или бактериальных инфекций [31]. Хотя биопрепараты, как правило, не вызывают глобальной иммуносупрессии, они все же модулируют функцию иммунной системы и могут создавать повышенный риск инфекционных осложнений. Не исключено, что именно это является одной из причин развития генерализованных форм листериоза у наблюдаемых нами пациентов с тяжелым течением COVID-19. Описан листериозный менингоэнцефалит у пациента, который в течение 7 мес получал тоцилизумаб по поводу ревматоидного артрита [32]. Листериоз часто встречается у пациентов, принимающих биопрепараты, особенно в связи с применением инфликсимаба одновременно с другими иммуносупрессивными препаратами [33]. Также было показано, что у пациентов, получавших тоцилизумаб, вероятность развития суперинфекции была существенно выше, чем у пациентов контрольной группы, не получавших лечения этим препаратом (54 против 26%, $p < 0,001$), однако, несмотря на это, применение тоцилизумаба связано с улучшением показателей выживаемости в когорте пациентов с COVID-19, которым требовалась искусственная вентиляция легких [34]. Другие исследователи подчеркивают, что противовоспалительные препараты, направленные на ИЛ-6, могут ухудшить вирусный клиренс или создать предпосылки к возникновению вторичной бактериальной инфекции и причинить вред. Прием тоцилизумаба в этих исследованиях был связан с более высоким риском развития вторичных бактериальных (48,1 против 28,1%; $p = 0,029$) и грибковых (5,6 против 0%; $p = 0,112$) инфекций [35]. На необходимость особого внимания при проведении данной терапии указывали и другие авторы, учитывая риск развития оппортунистической инфекции при лечении тоцилизумабом [36, 37].

Помимо этого, некоторые исследователи указывают, что ГК, используемые в сочетании с другими иммунодепрессантами, повышают риск системных инфекций и инфекций ЦНС, увеличивающийся с дозой и продолжительностью терапии [38]. В недавно опубликованном исследовании [39] показано, что в целом инфекционные осложнения у онкологических больных с COVID-19 были ниже, чем ожидалось, сочетанные инфекции при выявлении COVID-19 были обнаружены у 54 (7,8%) из 684 онкологических больных и только в одном случае была выявлена *L. monocytogenes*. В проведенном исследовании в группе больных, госпитализированных в 2020–2021 гг., у 2 (20%) умерших пациентов инвазивный листериоз развился на фоне терминальной стадии онкологических заболеваний, один из этих пациентов также перенес тяжелую форму новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Разносторонне проанализировав группы пациентов с инвазивным листериозом, мы перешли к изучению выделенных изолятов *L. monocytogenes*. Ранее отмечали корреляцию между случаями инвазивного листериоза и периодами эпидемического подъема по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям [11], однако в пандемию COVID-19 роста зарегистрированных случаев инвазивного листериоза не отмечено. В то же время в 2020–2021 гг. существенно поменялся спектр генотипов листерий, вызвавших заболевания. В группе инвазивного перинатального листериоза мы отметили рост числа и разнообразия *L. monocytogenes* филогенетической линии I (PLI), включающей более патогенные бактерии, что свидетельствует о возросшей опасности более тяжелого исхода заболевания. В группе сепсиса и/или нейролистериоза *L. monocytogenes* представлена в основном изолятами PLII, но спектр генотипов в 2020–2021 гг. практически полностью изменился по сравнению с 2019 г. Объяснить такие отличия можно чувствительностью пациентов, перенесших COVID-19, к листериям иных генотипов, а также особенностями рациона питания заболевших. Таким образом, высокий риск смерти, отмеченный у пациентов с инвазивным листериозом, в период пандемии COVID-19 может объясняться и новыми генотипами *L. monocytogenes*.

Заключение

Несмотря на то что количество ежегодно регистрируемых случаев листериозного сепсиса и/или менингита/менингоэнцефалита относительно невелико, высокий риск смерти пациентов и серьезные последствия для плода или новорожденного в случае развития листериоза беременных представляют серьезную проблему для здравоохранения. Частота регистрации листериоза беременных и нейролистериоза и/или сепсиса на фоне текущей пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. существенно не отличалась от показателей в 2018–2019 гг., но возбудитель инфекции, представленный новыми разнообразными генотипами первой филогенетической линии в 2020–2021 гг., вызывает опасения в связи с патогенными свойствами.

Листериозный сепсис и/или менингит/менингоэнцефалит в условиях пандемии COVID-19 часто (62,5%) протекал на фоне новой коронавирусной инфекции, вызванной

SARS-Cov-2, и имел высокие показатели летальности (80%). Смешанная инфекция листериоза и новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-Cov-2, может отрицательно влиять на тяжесть течения болезни и значительно ухудшать ее исходы.

Рассматривая изменения спектра генотипов *L. monocytogenes* в 2020–2021 гг., следует принять во внимание изменение в структуре питания населения в периоды изоляции, а также особенности поставки готовых порционных продуктов в стационары Москвы.

Для профилактики листериоза в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 необходимо повышать осведомленность медицинских работников в диагностике и лечении листериозного сепсиса и/или менингита/менингоэнцефалита, усилить санитарный контроль продуктов питания. Пациенты с COVID-19, получающие иммуносупрессивную терапию, повышающую риск развития инвазивного листериоза, должны находиться под особенно тщательным наблюдением с целью максимально ранней диагностики листериоза и проведения адекватной антибактериальной терапии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Климова Елена Анатольевна (Elena A. Klimova) – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: elena_klimova_@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4319-8144>

Воронина Ольга Львовна (Olga L. Voronina) – кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией анализа геномов ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: olv550@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0001-7206-3594>

Кареткина Галина Николаевна (Galina N. Karetkina) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: karetkinagn@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7850-2826>

Посуховский Евгений Андреевич (Evgeniy A. Posukhovskiy) – врач-ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: kaempfer@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7763-0313>

Рыжова Наталья Николаевна (Natalia N. Ryzhova) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории анализа геномов ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: rynatalia@yandex.ru

<http://orcid.org/0000-0001-5361-870X>

Кунда Марина Сергеевна (Marina S. Kunda) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории анализа геномов ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: markunda99@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0003-1945-0397>

Аксенова Екатерина Ивановна (Ekaterina I. Akse nova) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории анализа геномов ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: akse nova16@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2704-6730>

Кутузова Анжелика Витальевна (Anzhelika V. Kutuzova) – лаборант-исследователь лаборатории анализа геномов ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, студент Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: kutuzy@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4347-1526>

Карпова Татьяна Игоревна (Tatyana I. Karpova) – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории легионеллеза НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: dragovtceva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9633-7876>

Тартаковский Игорь Семенович (Igor S. Tartakovskiy) – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией легионеллеза НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: itartak@list.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4825-8951>

Покидышева Анна Юрьевна (Anna Yu. Pokidysheva) – врач-бактериолог лечебно-диагностического отделения ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: pokidyshevaanna@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6649-0119>

- Пронина Татьяна Васильевна (Tatyana V. Pronina)** – врач-бактериолог ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: tpronina2002@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8192-0834>
- Мелкумян Алина Рантиковна (Alina R. Melkumyan)** – кандидат медицинских наук, заведующий центром лабораторной диагностики ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: alinamelkumyan@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5494-415X>
- Орлова Ольга Евгеньевна (Olga E. Orlova)** – заведующий Центром лабораторной диагностики ГБУЗ «ГКБ им. Л.А. Ворохобова ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: o.e.orlova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7210-1116>
- Бурмистрова Елена Николаевна (Elena N. Burmistrova)** – заведующий микробиологической лабораторией ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: burmistrova.e@list.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4757-3845>
- Сырочев Алексей Алексеевич (Alexey A. Syrochev)** – заведующий санитарно-эпидемиологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: syrochev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3062-2287>
- Сметанина Светлана Васильевна (Svetlana V. Smetanina)** – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: ikb1@zdrav.mos.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3763-697X>
- Юшук Николай Дмитриевич (Nikolay D. Yushchuk)** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, почетный заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, президент ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, член Правления Национального научного общества инфекционистов, председатель Учебно-методической комиссии по инфекционным болезням Координационного совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки», Москва, Российская Федерация
E-mail: prof.uyshuk@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

ЛИТЕРАТУРА

1. Scallan E., Hoekstra R.M., Angulo F.J. et al. Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens // *Emerg. Infect. Dis.* 2011. Vol. 17, N 1. P. 7–15. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1701.p11101>
2. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140> (дата обращения: 13.11.2021).
3. de Noordhout C.M., Devleeschauwer B., Angulo F.J. et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2014. Vol. 14, N 11. P. 1073–1082. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70870-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70870-9)
4. Charlier C., Disson O., Lecuit M. Maternal-neonatal listeriosis // *Virulence.* 2020. Vol. 11, N 1. P. 391–397. DOI: <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1759287>; PMID: 25241232.
5. Elinav H., Hershko-Klement A., Valinsky L. et al. Israeli Listeria Study Group. Pregnancy-associated listeriosis: clinical characteristics and geospatial analysis of a 10-year period in Israel // *Clin. Infect. Dis.* 2014. Vol. 59, N 7. P. 953–961. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu504>
6. Lamont R.F., Sobel J., Mazaki-Tovi S. et al. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review // *J. Perinat. Med.* 2011. Vol. 39, N 3. P. 227–236. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm.2011.035>
7. Craig A.M., Dotters-Katz S., Kuller J.A. et al. Listeriosis in pregnancy: a review // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2019. Vol. 74, N 6. P. 362–368. DOI: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000683>
8. Шишов А.С., Климова Е.А., Кареткина Г.Н. и др. Антибактериальная терапия листериозного менингита и менингоэнцефалита в реальной клинической практике // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020. Т. 9, № 2. С. 77–83. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-77-83>
9. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н. и др. Листерии. Генотипирование как ключ к выявлению возможного источника заражения // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019. Т. 21, № 4. С. 261–273. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmac.2019.4.261273>
10. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н. и др. Закономерности селекции полигостальных убиквитарных микроорганизмов на примере представителей трех таксонов // *Молекулярная биология.* 2015. Т. 49, № 3. С. 430–441. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0026898415030179>
11. Воронина О.Л., Тартаковский И.С., Юшук Н.Д. и др. Анализ спорадических случаев инвазивного листериоза в мегаполисе // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020. Т. 97, № 6. С. 547–555. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-3>
12. WHO. Listeriosis. Available at: www.who.int/newsroom/factsheets/detail/listeriosis
13. CDC. Listeria (Listeriosis). Available at: <https://www.cdc.gov/listeria/risk.html>
14. Vaillant V., de Valk H., Baron E. et al. Foodborne infections in France // *Foodborne Pathog. Dis.* 2005. Vol. 2, N 3. P. 221–232. DOI: <https://doi.org/10.1089/fpd.2005.2.221>
15. Charlier C., Perrodeau E., Leclercq A. et al. M. s. group. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: The MONALISA national prospective cohort study // *Lancet Infect. Dis.* 2017. Vol. 17, N 5. P. 510–519. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30521-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30521-7)
16. Wadhwa Desai R., Smith M.A. Pregnancy-related listeriosis // *Birth. Defects. Res.* 2017. Vol. 109, N 5. P. 324–335. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1012>
17. Madjunkov M., Chaudhry S., Ito S. Listeriosis during pregnancy // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017. Vol. 296, N 2. P. 143–152. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4401-1>
18. Wang Z., Tao X., Liu S. et al. An update review on Listeria infection in pregnancy // *Infect. Drug Resist.* 2021. Vol. 14. P. 1967–1978. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S313675>
19. Cimolai N. A Comprehensive analysis of maternal and newborn disease and related control for COVID-19 // *SN Compr. Clin. Med.* 2021. P. 1–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00836-0>
20. Bengoechea J.A., Bamford C.G. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? // *EMBO Mol. Med.* 2020. Vol. 12, N 7. P. e12560. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202012560>
21. Morris D.E., Cleary D.W., Clarke S.C. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics // *Front. Microbiol.* 2017. Vol. 8. P. 1041. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01041>
22. Chen X., Liao B., Cheng L. et al. The microbial coinfection in COVID-19 // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2020. Vol. 104, N 18. P. 7777–7785. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
23. Bortell N., Aguilera E.R., Lenz LL. Pulmonary insults exacerbate susceptibility to oral Listeria monocytogenes infection through the production of IL-10 by NK cells // *PLoS Pathog.* 2021. Vol. 17, N 4. P. e1009531. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009531>
24. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M. et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2 // *IUBMB Life.* 2020. Vol. 72, N 10. P. 2097–2111. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.2356>
25. Földvári-Nagy L., Schnabel T., Dörnyei G. et al. On the role of bacterial metalloproteases in COVID-19 associated cytokine storm // *Cell. Commun. Signal.* 2021. Vol. 19, N 1. P. 7. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00699-3>

26. Wang L., He W., Yu X. et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up // *J. Infect.* 2020. Vol. 80, N 6. P. 639–645. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>

27. Drevets D.A., Bronze M.S. *Listeria monocytogenes*: epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2008. Vol. 53, N 2. P. 151–165. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00404.x>

28. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20, N 6. P. 363–374. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>

29. Alcock J., Masters A. Cytokine storms, evolution and COVID-19 // *Evol. Med. Public Health.* 2021. Vol. 9, N 1. P. 83–92. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoab005>

30. Meira F., Moreno-García E., Linares L. et al. Impact of inflammatory response modifiers on the incidence of hospital-acquired infections in patients with COVID-19 // *Infect. Dis. Ther.* 2021. Vol. 1-12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00477-9>

31. Du P., Geng J., Wang F. et al. Role of IL-6 inhibitor in treatment of COVID-19-related cytokine release syndrome // *Int. J. Med. Sci.* 2021. Vol. 18, N 6. P. 1356–1362. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.53564>

32. Cellina M., Fetoni V., Baron P. et al. *Listeria meningoenzephalitis* in a patient with rheumatoid arthritis on anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab // *J. Clin. Rheumatol.* 2015. Vol. 21, N 6. P. 330. DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000287>

REFERENCES

1. Scallan E., Hoekstra R.M., Angulo F.J., et al. Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17 (1): 7–15. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1701.p11101>

2. Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 N 4 "On approval of sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases". URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140> (date of access: November 13, 2021). (in Russian)

3. de Noordhout C.M., Devleeschauwer B., Angulo F.J., et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14 (11): 1073–82. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70870-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70870-9); PMID: 25241232.

4. Charlier C., Disson O., Lecuit M. Maternal-neonatal listeriosis. *Virulence.* 2020; 11 (1): 391–7. DOI: <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1759287>

5. Elinav H., Hershko-Klement A., Valinsky L. et al. Israeli *Listeria* Study Group. Pregnancy-associated listeriosis: clinical characteristics and geospatial analysis of a 10-year period in Israel. *Clin Infect Dis.* 2014; 59 (7): 953–61. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu504>; PMID: 24973315.

6. Lamont R.F., Sobel J., Mazaki-Tovi S., et al. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. *J Perinat Med.* 2011; 39 (3): 227–36. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm.2011.035>; PMID: 21517700.

7. Craig A.M., Dotters-Katz S., Kuller J.A., et al. Listeriosis in pregnancy: a review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2019; 74 (6): 362–368. DOI: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000683>; PMID: 31216045.

8. Shishov A.S., Klimova E.A., Karetnina G.N., et al. Antibacterial therapy of listeriosis lesions of the central nervous system in real clinical practice. *Infezioni e malattie: novosti, mneniya, obucheniya* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (2): 77–83. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-77-83> (in Russian)

9. Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N., et al. Listeriosis: genotyping as a key for identification a possible source of infection. *Klinicheskaa Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2019; 21 (4): 261–73. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmca.2019.4.261273> (in Russian)

10. Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N., et al. Regularities of the ubiquitous polyhostal microorganisms selection by the example of three taxa. *Molekulyarnaya biologiya* [Molecular Biology]. 2015, 49 (3): 380–90. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026893315030176> (in Russian)

11. Voronina O.L., Tartakovsky I.S., Yuyschuk N.D., et al. Analysis of sporadic cases of invasivelisteriosis in a metropolis. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology* [Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii]. 2020; 97 (6): 547–55. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-3> (in Russian)

12. WHO. Listeriosis. Available at: www.who.int/newsroom/factsheets/detail/listeriosis

13. CDC. Listeria (Listeriosis). Available at: <https://www.cdc.gov/listeria/risk.html>

14. Vaillant V., de Valk H., Baron E., et al. Foodborne infections in France. *Foodborne Pathog Dis.* 2005; 2 (3): 221–32. DOI: <https://doi.org/10.1089/fpd.2005.2.221>; PMID: 16156703.

15. Charlier C., Perrodeau E., Leclercq A., et al. M. s. group. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (5): 510–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30521-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30521-7)

16. Wadhwa Desai R., Smith M.A. Pregnancy-related listeriosis. *Birth Defects Res.* 2017; 109 (5): 324–35. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1012>

17. Madjunkov M., Chaudhry S., Ito S. Listeriosis during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296 (2): 143–52. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4401-1>

18. Wang Z., Tao X., Liu S., et al. An update review on *Listeria* infection in pregnancy. *Infect Drug Resist.* 2021; 14: 1967–78. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S313675>

19. Cimolai N. A comprehensive analysis of maternal and newborn disease and related control for COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2021: 1–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00836-0>

33. Bodro M., Paterson D.L. Listeriosis in patients receiving biologic therapies // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013. Vol. 32, N 9. P. 1225–1230. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1873-1>

34. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P. et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol. 73, N 2. P. e445–e454. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>

35. Kimmig L.M., Wu D., Gold M. et al. IL-6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections // *Front. Med. (Lausanne).* 2020. Vol. 7. P. 583897. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.583897>

36. Komura T., Ohta H., Nakai R. et al. Cytomegalovirus reactivation induced acute hepatitis and gastric erosions in a patient with rheumatoid arthritis under treatment with an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab // *Intern. Med.* 2016. Vol. 55, N 14. P. 1923–1927. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5981>

37. Watanabe E., Sugawara H., Yamashita T. et al. Successful tocilizumab therapy for macrophage activation syndrome associated with adult-onset still's disease: a case-based review // *Case Rep. Med.* 2016. Vol. 2016. P. 5656320. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/5656320>

38. Bradshaw M.J., Cho T.A., Chow F.C. Central nervous system infections associated with immunosuppressive therapy for rheumatic disease // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017. Vol. 43, N 4. P. 607–619. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.06.009>

39. Gudiol C., Durá-Miralles X., Aguilar-Company J., et al. Co-infections and superinfections complicating COVID-19 in cancer patients: a multicentre, international study // *J. Infect.* 2021. Vol. 83, N 3. P. 306–313. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.07.014>

20. Bengoechea J.A., Bamford C.G. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol Med.* 2020; 12 (7): e12560. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202012560>

21. Morris D.E., Cleary D.W., Clarke S.C. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Front Microbiol.* 2017; 8: 1041. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01041>

22. Chen X., Liao B., Cheng L., et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020; 104 (18): 7777–85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>

23. Bortell N., Aguilera E.R., Lenz L.L. Pulmonary insults exacerbate susceptibility to oral *Listeria monocytogenes* infection through the production of IL-10 by NK cells. *PLoS Pathog.* 2021; 17 (4): e1009531. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009531>

24. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020; 72 (10): 2097–111. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.2356>

25. Földvári-Nagy L., Schnabel T., Dörnyei G., et al. On the role of bacterial metalloproteases in COVID-19 associated cytokine storm. *Cell Commun Signal.* 2021; 19 (1): 7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00699-3>

26. Wang L., He W., Yu X., et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020; 80 (6): 639–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>

27. Drevets D.A., Bronze M.S. *Listeria monocytogenes*: epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008; 53 (2): 151–65. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00404.x>

28. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (6): 363–74. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>

29. Alcock J., Masters A. Cytokine storms, evolution and COVID-19. *Evol Med Public Health.* 2021; 9 (1): 83–92. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoab005>

30. Meira F., Moreno-García E., Linares L., et al. Impact of inflammatory response modifiers on the incidence of hospital-acquired infections in patients with COVID-19. *Infect Dis Ther.* 2021; 1-12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00477-9>

31. Du P., Geng J., Wang F., et al. Role of IL-6 inhibitor in treatment of COVID-19-related cytokine release syndrome. *Int J Med Sci.* 2021; 18 (6): 1356–62. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.53564>

32. Cellina M., Fetoni V., Baron P., et al. *Listeria meningoenzephalitis* in a patient with rheumatoid arthritis on anti-Interleukin 6 receptor antibody tocilizumab. *J Clin Rheumatol.* 2015; 21 (6): 330. DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000287>

33. Bodro M., Paterson D.L. Listeriosis in patients receiving biologic therapies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32 (9): 1225–30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1873-1>

34. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P., et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (2): e445–54. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>

35. Kimmig L.M., Wu D., Gold M., et al. IL-6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 583897. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.583897>

36. Komura T., Ohta H., Nakai R., et al. Cytomegalovirus reactivation induced acute hepatitis and gastric erosions in a patient with rheumatoid arthritis under treatment with an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Intern Med.* 2016; 55 (14): 1923–7. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5981>

37. Watanabe E., Sugawara H., Yamashita T., et al. Successful tocilizumab therapy for macrophage activation syndrome associated with adult-onset still's disease: a case-based review. *Case Rep Med.* 2016; 2016: 5656320. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/5656320>

38. Bradshaw M.J., Cho T.A., Chow F.C. Central nervous system infections associated with immunosuppressive therapy for rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43 (4): 607–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.06.009>

39. Gudiol C., Durá-Miralles X., Aguilar-Company J., et al. Co-infections and superinfections complicating COVID-19 in cancer patients: a multicentre, international study. *J Infect.* 2021; 83 (3): 306–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.07.014>