

Волкова О.Е.<sup>1</sup>, Венгеров Ю.Я.<sup>1</sup>, Сафонова А.П.<sup>2</sup>, Свистунова Т.С.<sup>3</sup>, Тишкевич О.А.<sup>3</sup>

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРИПТОКОККОВОГО МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; <sup>2</sup>ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3, а; <sup>3</sup>Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15

*Цель исследования – изучение клинико-патогенетических особенностей криптококкового менингоэнцефалита (КМЭ) у больных ВИЧ-инфекцией для повышения эффективности диагностики и лечения.*

*Материалы и методы. Приведены результаты исследования 67 случаев КМЭ у больных ВИЧ-инфекцией. Проводилась оценка клинической картины и спинномозговой жидкости (СМЖ), которая заключалась в прямой микроскопии, культуральном методе и ПЦР. Также анализировались патоморфологические данные умерших пациентов.*

*Результаты исследования. Клиническая картина КМЭ слабо выражена и непостоянна. Доминирующей жалобой является постоянная головная боль диффузного характера. Менингеальные симптомы сомнительны или отсутствуют. Изменения СМЖ малохарактерные, наиболее информативным методом является ПЦР и микологическое исследование СМЖ. Летальный исход был обусловлен, прежде всего, развитием ОНГМ и дислокацией стволовых структур.*

*Заключение. Клиническая картина КМЭ обусловлена прежде всего деструктивными процессами в веществе мозга и прогрессированием ОНГМ. Клиническая картина слабовыражена и непостоянна, следовательно, всем больным ВИЧ-инфекцией с наличием длительной головной боли показано исследование СМЖ даже при отсутствии менингеальных симптомов.*

**Ключевые слова:** криптококковый менингоэнцефалит; ВИЧ-инфекция; клиника; патоморфология.

Volkova O. E.<sup>1</sup>, Vengerov Yu. Ya.<sup>1</sup>, Safonova A. P.<sup>2</sup>, Svistunova T. S.<sup>3</sup>, Tishkevich O. A.<sup>3</sup>

CLINICAL – PATHOGENETICAL FEATURES OF CRYPTOCOCCUS MENINGOENCEPHALITIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION.

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, 20, building 1, Delegatskaya Str., Moscow, Russian Federation, 127473

<sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 3a, Novogireevskaya, Moscow, Russian Federation, 111123

<sup>3</sup>Infectious Clinical Hospital № 2, 15, 8-aya ulitsa Sokolinoy gory, Moscow, Russian Federation, 105275

*The purpose of research – the study of clinical and pathogenetical features of cryptococcal meningoencephalitis (CME) in patients with HIV infection for the improvement of the efficiency of diagnosis and treatment.*

*Materials and Methods. There are presented the results of the study of 67 cases of cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV infection. There was performed an assessment of the clinical picture and the cerebrospinal fluid (CSF), which was consisted of direct microscopy, cultural method and PCR. Also pathomorphological data of deceased patients have been analyzed.*

*Results of the study. The clinical picture of CME was mildly pronounced and not constant. Dominant complaint is constant headache diffuse in character. Meningeal symptoms are uncertain or absent. CSF changes are not specific, most informative methods are PCR and mycological study of CSF. The fatality was caused first of all by the development of edema-brain swelling and the dislocation of stem structures.*

*Conclusion. The clinical picture of cryptococcal meningoencephalitis is caused first of all by destructive processes in brain tissue and progression of the development of edema-brain swelling. The clinical picture is poorly pronounced and is not constant, therefore to all patients with HIV infection in the presence of long-term headache the CSF examination is indicated even in the absence of meningeal symptoms.*

**Key words:** cryptococcal meningoencephalitis; HIV infection; clinical picture, patomorphology.

Криптококковый менингоэнцефалит (КМЭ) является оппортунистическим микозом. Если ранее в медицинской практике встречались единичные случаи заболевания, то в настоящее время проблема становится все более актуальной [3, 4, 14, 15, 18].

Заболеванию клинически выраженными формами криптококкоза подвержены люди с нарушениями в иммунной системе. Чаще всего это больные лейкозом, лимфомой, а также пациенты после трансплан-

тации органов и больные, получающие большие дозы цитостатиков или кортикостероидов. Особое значение имеет развитие пандемии ВИЧ и увеличения числа больных в стадии СПИД, так как криптококкоз относится к ВИЧ-ассоциированным заболеваниям [8, 12].

Патогенность криптококков зависит от комбинации следующих факторов: способности к росту при температуре 37°C, капсулообразованию, меланинообразованию, фосфолипазной и уреазной активностям. Наличие полисахаридной капсулы, способность вырабатывать меланин препятствуют фагоцитозу. Фосфолипаза разрушает клеточные мембраны человека, уреазы способствует адгезии дрожжей к

Для корреспонденции (correspondens to): Волкова Ольга Евгеньевна, аспирант каф. инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, e-mail: toomed@yandex.ru

эндотелиальным клеткам, не инициируя воспалительного ответа. Это объясняет клинические особенности течения КМЭ [6–11].

Целью нашей работы является изучение клинко-патогенетических особенностей КМЭ у больных ВИЧ-инфекцией для повышения эффективности диагностики и лечения.

### Материалы и методы

Нами наблюдалось 67 больных, из них 48 мужчин, 19 женщин. Возраст пациентов от 22 до 51 года. Все пациенты были больны ВИЧ-инфекцией в стадии III–IV (СПИД). Уровень CD4<sup>+</sup> находился в пределах от 0 до 146 клеток. Из наблюдавшихся активных, инъекционных наркоманов – 16 человек. Летальный исход наступил в 55% случаев.

Пациентам проводилась люмбальная пункция с последующим исследованием СМЖ. Лабораторные исследования заключались в прямой микроскопии, а также культуральном методе, позволяющем определить чувствительность грибов к антимикотическим препаратам. Проводилась ПЦР-диагностика с гибридизационно-флюоресцентной детекцией результатов анализа в режиме реального времени с выявлением ДНК возбудителя и определением микробной нагрузки, аппаратом “АмплиСенс®–Cryptococcus neoformans-FL”. Исследования проводились при поступлении в стационар, а также каждые 7–14 дней на фоне лечения антимикотическими препаратами. Также анализировались патоморфологические данные умерших пациентов.

### Результаты и обсуждения

Доминирующей жалобой являлась постоянная головная боль диффузного характера (у 100% пациентов), интенсивность которой постепенно нарастала. Длительность головной боли до поступления в стационар варьировала от нескольких дней до месяца, в среднем 25–30 дней. Это зависело от того, когда пациент обращался за медицинской помощью, решающую роль при этом имел социальный статус больного. Тошноту отмечали 6% пациентов, рвоту – только 3%. Лихорадочная реакция была непостоянна, наблюдалась у 40% больных. Температура тела колебалась в пределах от 37,2 до 39,5°C. Менингеальные симптомы чаще отсутствовали или были сомнительными, и только у 20% они были выражены. При первичном осмотре нарушения сознания, очаговая симптоматика отмечалась в единичных случаях и, как правило, на поздней стадии заболевания. Таким образом, начало болезни было малохарактерным для менингоэнцефалита.

Также малохарактерны были изменения спинно-мозговой жидкости (СМЖ). Самым демонстративным было повышение белка от 0,47 до 4,84 г/л у 88% больных, что свидетельствовало о повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера. Также было отмечено снижение уровня глюкозы от 0,47 до 2,1 мм/л у 36% пациентов. У 57% отмечался лим-

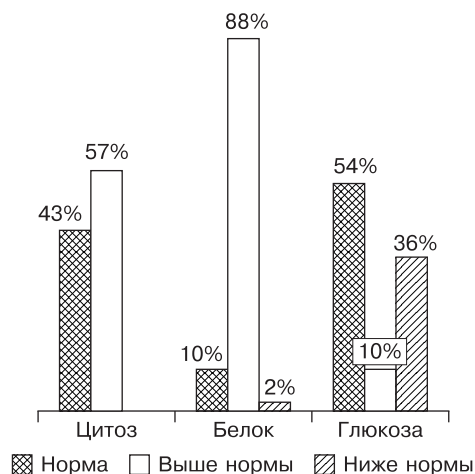


Рис. 1. СМЖ при поступлении.

фоцитарный или смешанный плеоцитоз в пределах от 11 до 283 кл/мкл, что свидетельствовало о слабой воспалительной реакции. Повышение ликворного давления не превышало 250 мм вод. ст., т. е. ликворная гипертензия не играла существенной роли в тяжести течения заболевания (рис. 1).

При микроскопии на темном фоне (увеличение XS 90 · 250) визуализировались почкующиеся клетки криптококка, окруженные светлым ободком. Размер капсулы различается в зависимости от штамма и состояния иммунной системы организма. У ВИЧ-инфицированных в стадии СПИДа встречаются бескапсульные формы или клетки с истонченной капсулой, которые при пересеве вновь обретают капсулу. Чувствительность метода при первичном исследовании СМЖ составила 73% [17, 18].

Культуральная диагностика проводилась с использованием стандартных сред сусло-агара или среды Сабуро. Колонии *Cryptococcus neoformans* обычно выявляют через 48–72 часа. Внешне это белые, гладкие, блестящие слизисто-тягучие колонии. Получение культуры криптококка позволяет определить чувствительность выделенного штамма к антимикотическим препаратам. Эффективность данного

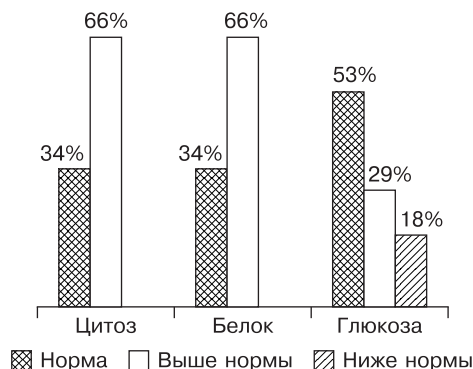


Рис. 2. СМЖ через 7–14 дней.

### Результаты исследования СМЖ

Показатель	16,04	03,05	27,05	15,06	22,07	05,08	05,09
Цитоз, · 10 <sup>6</sup>	218	20	7	12	13	8	21
Белок, г/л	3,6	0,8	0,4	0,3	0,55	0,45	0,5
Глюкоза, мМ/л	0,6	1,9	1	4,2	2,1	2,4	2,9
Микроскопия	+	+	-	+	+	+	-

метода достигала 100%. Чувствительность возбудителя к амфотерицину В составила 79%, флуконазолу – 82%. Комбинация этих препаратов использовалась в качестве этиотропного лечения. Недостатком исследования является длительность выполнения [13, 16, 17, 18].

В последние годы все шире в диагностических целях применяется ПЦР, ценность этого метода заключается в том, что он позволяет в кратчайшие сроки установить диагноз. Методом ПЦР криптококк в СМЖ определялся во всех случаях [13, 16, 17].

До лечения микробная нагрузка составляла от 19 800 до 9 556 700 копий в 1 мкл. На фоне лечения, отмечалось снижение нагрузки от неопределяемых значений до 162 900, в среднем в 400 раз. Данный метод помимо 100% специфичности и чувствительности позволяет получить результат в течение нескольких часов (в среднем 3 ч), а также оценить в самые ранние сроки эффективность антимикотической терапии по снижению микробной нагрузки в 10 раз и более.

В эти же сроки микроскопически криптококк определялся у 70%, культура была выделена у 77%, что затрудняло оценку эффективности антимикотической терапии. Картина СМЖ при контрольной люмбальной пункции в целом менялась мало. Сохранялись высокие показатели белка у 66%, хотя в меньших значениях (от 0,5 до 2,26 г/л) и плеоцитоз. Снижение глюкозы отмечалось в 18% (при поступлении у 36%) (рис. 2).

Клинический пример: Пациент Г., 35 лет, поступил в инфекционную клиническую больницу № 2 16.04.11 г. Диагноз: ВИЧ-инфекция стадия IVB (СПИД). КМЭ.

Состояние при поступлении тяжелое. Выражены симптомы отека-набухания головного мозга: спутанное сознание, возбуждение. Ригидность мышц затылка выражена, симптом Кернига слабopоложительный с двух сторон. Очаговой симптоматики нет. Температура тела 37,4°C. По остальным органам и системам без особенностей. Из анамнеза: жалобы на головную боль диффузного характера, длительностью более месяца.

Иммунный статус: CD4 – 99 кл/мкл, 14%; CD8 – 312 кл/мкл, 45%; CD4/CD8 – 0, 32.

РНК HIV – 449 398 коп/мл.

СМЖ при поступлении: Ликвор бесцветный, прозрачный. Цитоз – 218 кл/мкл; 72% лимфоциты,

28% нейтрофилы; белок – 3,6 г/л; глюкоза 0,6 мМ/л. Грибковая микрофлора в умеренном количестве.

Получал антимикотическую терапию: амфотерицин В 50 тыс. ЕД. в 400 мл 5% глюкозы внутривенно, дифлюкан 200 мг/сут внутривенно ВААРТ: стокрин 600 мг/сут, комбивир по 1 таблетке 2 раза в сутки; дегидратационную терапию.

Выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить прием ВААРТ и дифлюкан по 200 мг/сут.

Таким образом, наиболее ранняя оценка результатов лечения возможна на основании микологического исследования СМЖ и снижения микробной нагрузки, определяемой методом ПЦР (снижение через 2 нед в 10 тыс. раз) (см. таблицу).

Помимо криптококка при проведении ПЦР у пациентов верифицировались и другие патогенные агенты. Вирус Эпштейна–Барр определялся у 66% больных, максимальная концентрация составляла 644 000 копий/мл. ЦМВ – у 24%, вирус герпеса 6-го типа и ДНК кандид – у 5% пациентов (рис. 3).

Летальный исход в большинстве случаев наступал в первые 10 дней после госпитализации (14 случаев из 38 смертей). Важно отметить, что летальные исходы наблюдались и в более поздние сроки на фоне лечения антимикотическими препаратами. Ухудшение состояния возникало внезапно. Характеризовалось быстрым нарастанием расстройств сознания до коматозного, расстройствами дыхания и смертью от ОНГМ. Таким образом, специфическая терапия не исключала развития осложнения в виде отека головного мозга, что, по-видимому, объясняется освождением большого количества фосфолипазы, резко усиливающей проницаемость ГЭБ.

На аутопсии поражение оболочек мозга расценивалось как серозно-продуктивный менингит с точечными кровоизлияниями в мягкую и твердую мозговые оболочки. Отмечались скопления грибов, у части больных незначительная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация, резко выраженный отек мозговой ткани и набухание клеточных элементов, признаки дислокации створчатых структур. В толще вещества головного мозга скопление криптококков различной степени зрелости, замещающее

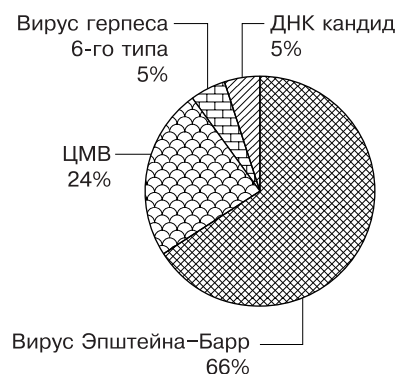


Рис. 3. Патогенные агенты определяемые ПЦР в СМЖ.



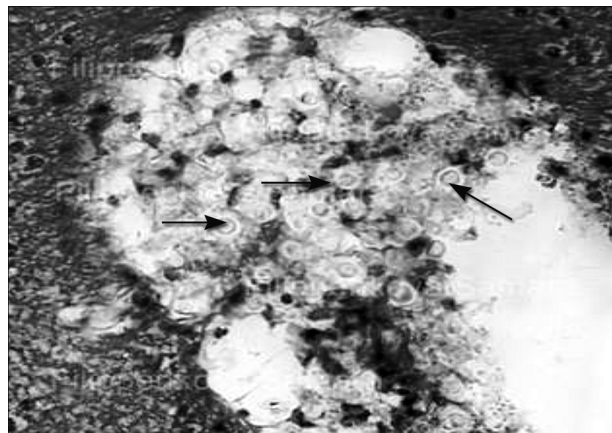


Рис. 4. В толще вещества головного мозга расположено средней величины скопление криптококков различной степени зрелости, замещающее мозговую ткань.

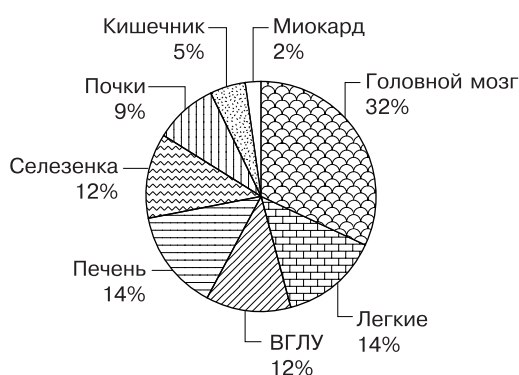


Рис. 5. Поражение различных органов криптококком на аутопсии.

мозговую ткань.

Таким образом, для КМЭ была характерна слабая воспалительная реакция, которая, возможно, имела вторичный характер. Таким образом, летальный исход был обусловлен прежде всего развитием ОНГМ с дислокацией стволовых структур (рис. 4).

Помимо головного мозга отмечалось поражение и других органов. Воспалительная реакция также отсутствовала или была слабовыражена (рис. 5).

Лечение проводилось комбинацией двух антимикотических препаратов: амфотерицина В и флюконазола. Также важное значение занимала антиретровирусная терапия (АРТ). На момент поступления в стационар АРТ принимало 7 человек. Большинству терапия была назначена уже на фоне приема антимикотических препаратов. Летальный исход у пациентов на фоне АРТ отмечался значительно реже: умерли 11 (38%) человек, у 18 (62%) отмечалось клиническое улучшение.

### Заключение

Таким образом, клиническая картина КМЭ обусловлена прежде всего деструктивными процессами в веществе мозга и прогрессированием ОНГМ.

Клиническая картина слабовыражена и непостоянна, следовательно, всем больным ВИЧ-инфекцией с наличием длительной головной боли показано исследование СМЖ даже при отсутствии менингеальных симптомов. Помимо рутинных методов необходимо определять чувствительность возбудителя к антимикотическим препаратам, а также проводить количественное исследование ПЦР в качестве метода максимально ранней оценки эффективности проводимого лечения. На фоне антимикотиков, несмотря на отсутствие ликворной гипертензии, больным необходимо проводить дегидратационную терапию и осуществлять круглосуточный контроль уровня сознания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев А.Ю. Эволюция антимикотиков и революции в терапии микозов. Успехи медицинской микологии. 2002; 1: 111–2.
2. Барлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010. М.; 2010.
3. Елинов Н.П., Босак И.А. Прошлое и настоящее *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin (1901) как объекта изучения потенциально грозного патогена для человека. Проблемы медицинской микологии. 2006; 8 (2): 47–51.
4. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: Руководство для врачей. М.; 2007.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. М.: ООО «Бином-пресс»; 2003.
6. Romani L. Immunity to fungal infection. Nature. Rev. Immunol. 2004; 4: 1–23.
7. Baddley J.W., Perfect J.R., Oster R.A. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2008; 27 (10): 937–43.
8. Voelz K. Macrophage-Cryptococcus Interactions During Cryptococcosis: PhD Thesis. Birmingham; 2010.
9. Васильева Н.В. Факторы патогенности *Cryptococcus neoformans* и их роль в патогенезе криптококкоза: Дисс. ... д-ра биол. наук. СПб.; 2005.
10. Del Poeta M. Role of phagocytosis in the virulence of *Cryptococcus neoformans*. Eukaryot. Cell. 2004; 3 (5): 1067–75.
11. Васильева Н.В., Степанова А.А., Синицкая И.А. Ультраструктура капсул зрелых клеток штаммов *Cryptococcus neoformans* in vitro и in vivo. Проблемы медицинской микологии. 2006; 8 (2): 25.
12. Charlier C., Chretien F., Baudrimont M., Mordelet E., Lortholary O., Dromer F. Capsule structure changes associated with *Cryptococcus neoformans* crossing of the blood-brain barrier. Am. J. Pathol. 2005; 166 (2): 421–32.
13. Венгеров Ю.Я., Волкова О.Е., Сафонова А.П., Свистунова Т.С., Воробьев А.С., Маринченко М.Н., Мартынова Н.Н. Клиника и диагностика криптококкового менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией. В кн.: Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.; 2013: 85.
14. Васильева Н.В. Криптококки и криптококкоз на современном этапе. Проблемы медицинской микологии. 2002; 4 (2): 45–6.
15. Лесовой В.С., Липницкий А.В. Микозы центральной нервной системы (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2008; 10 (1): 3–6.
16. Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. Патоморфология микозов человека. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2005.
17. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2004.
18. Клишко Н.Н. Микозы центральной нервной системы. СПб.; 2011.
19. Li S.S., Mody C.H. Cryptococcus. Proc. Am. Thorac. Soc. 2010; 7 (3): 186–96.

20. Larsen R.A., Bauer R., Thomas A.M. et al. Amphotericin B and fluconazole. A potent combination therapy for cryptococcal meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48 (3): 985–7.

#### REFERENCES

1. Sergeev A.Yu. Evolution and revolution in antimycotic therapy of mycoses. *Advances in medical mycology. Evolyutsiya antimikotikov i revolyutsii v terapii mikofov. Uspekhi meditsinskoy mikologii.* M., 2002; 1: 111–2. (in Russian)
2. Bartlett Dzh., Gallant Dzh., Pham P. [Clinical aspects of HIV infection. *Fam Klinicheskie aspekty VICH- infektsii.* 2009–2010]. Moscow, 2010. (in Russian)
3. Elinov N.P., Bosak I.A. Past and Present of *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin (1901) as an object of study potentially formidable pathogen to humans. *Proshloe i nastoyashchee Cryptococcus neoformans (Sanfelice) Vuillemin (1901) kak ob"ekta izucheniya potentsial'no groznogo patogena dlya cheloveka.* *Problemy meditsinskoy mikologii.* 2006; 8 (2): 47–51. (in Russian)
4. Klimko N.N. [Mycoses: diagnosis and treatment. Manual for Physicians *Mikozy: diagnostika i lechenie. Rukovodstvo dlya vrachey*]. Moscow; 2007. (in Russian)
5. Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. Fungal infections. [Guidance for doctors. *Gribkovye infektsii. Rukovodstvo dlya vrachey*]. Moscow: OOO "Binom-press"; 2003. (in Russian)
6. Romani L. Immunity to fungal infection. *Nature Rev. Immunol.* 2004; 4: 1–23. (in Russian)
7. Baddley J.W., Perfect J.R., Oster R.A. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 27 (10): 937–43.
8. Voelz K. *Macrophage-Cryptococcus Interactions During Cryptococcosis: PhD Thesis*; 2010.
9. Vasil'eva N.V. *Cryptococcus neoformans* pathogenicity factors and their role in the pathogenesis of cryptococcosis: *Faktory patogennosti Cryptococcus neoformans i ikh rol' v patogeneze kriptokokkoza: Diss.* St. Petersburg; 2005. (in Russian)
10. Del Poeta M. Role of phagocytosis in the virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Eukaryotic cell.* 2004; 3: 1067–75.
11. Vasil'eva N.V., Stepanova A.A., Sinitskaya I.A. Ultrastructure capsules mature cell strains *Cryptococcus neoformans* in vitro and in vivo. *Problemy meditsinskoy mikologii.* 2006; 8 (2): 25. (in Russian)
12. Charlier C., Chretien F., Baudrimont M., Mordelet E., Lortholary O., Dromer F. Capsule structure changes associated with *Cryptococcus neoformans* crossing of the blood-brain barrier. *Am. J. Pathol.* 2005; 166 (2): 421–32.
13. Vengerov Yu.Ya., Volkova O.E., Safonova A.P., Svistunova T.S., Vorob'ev A.S., Marinchenko M.N., Martynova N.N. Clinic and diagnosis of cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV infection. In: proceedings of the V Russian Annual Congress on Infectious Diseases. [Materialy V Ezhegodnogo Vserossiyskogo kongressa po infektsionnym boleznyam]. Moscow; 2013: 85. (in Russian)
14. Vasil'eva N.V. *Cryptococcus* and cryptococcosis at the present stage / *Problemy meditsinskoy mikologii.* 2002; 4 (2): 45–46. (in Russian)
15. Lesovoy V.S., Lipnitskiy A.V. *Problemy med. mikologii.* 2008; 10 (1): 3–6. (in Russian)
16. Khmel'nitskiy O.K., Khmel'nitskaya N.M. [Patomorfologiya mikofov cheloveka]. St. Petersburg: Izdatel'skiy dom SPbMAPO; 2005. (in Russian)
17. Araviyskiy R.A., Vasil'eva N.V., Klimko N.N. Diagnosis of mycosis. [Diagnostika mikofov]. St. Petersburg: Izdatel'skiy dom SPbMAPO, 2004. (in Russian)
18. Klimko N.N. *Mycoses of the central nervous system.* St. Petersburg; *Infektsionnye bolezni: problemy, dostizheniya i perspektivy*, 2011. (in Russian)
19. Li S.S., Mody C.H. *Cryptococcus.* *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7 (3): 186–96.
20. Larsen R.A., Bauer R., Thomas A.M. et al. Amphotericin B and fluconazole. A potent combination therapy for cryptococcal meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48 (3): 985–7.

Поступила 27.05.14  
Received 27.05.14

#### Сведения об авторах:

**Венгеров Юрий Яковлевич**, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; **Сафонова Анна Петровна**, руководитель группы развития лабораторных услуг отд. молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, e-mail: Anna.safonova@pcr.ms; **Свистунова Татьяна Степановна**, зав. бактериологической лаб. инфекционной клинической больницы № 2; **Тишкевич Олег Александрович**, патологоанатом инфекционной клинической больницы № 2.