

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

морфологічні показники мікрогемодикуляції у хворих на хронічний пародонтит, сполучений з хронічною патологією гепатобіліарної системи / С.Ю. Труфанов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2012. – Вип. 3 (111). – С. 404-410.

40. Пат. 17879 України, МПК (2006) А61К 35/00. Спосіб фітотерапії синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту / В.М. Фролов, Т.П. Гарнік, Є.Д. Андросов. – № 200604422; заявл. 20.04.2006; опубл. 16.10.2006. – Бюл. № 10.

41. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту / В.І. Бикадоров, В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2010. – Вип. 6 (102). – С. 114-123.

42. Бикадоров В.І. Вплив вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату на показники фагоцитарної активності макрофагів у хворих з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту / В.І. Бикадоров, В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 1 (103). – С. 90-102.

43. Бикадоров В.І. Вплив імуноактивного препарату нуклеїнату на рівень циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту / В.І. Бикадоров, В.М. Фролов // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 46-49.

44. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на цитокиновий профіль крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунодефіциту / В.І. Бикадоров // Український медичний альманах, 2011. – Том 14, № 6. – С. 31-35.

45. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на динаміку аденинових нуклеотидів у крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунодефіциту / В.І. Бикадоров // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 17-21.

46. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на інтерфероновий статус хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунодефіциту / В.І. Бикадоров // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 7-11.

47. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на рівень цитокинів у крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунодефіциту / В.І. Бикадоров, К.В. Гарнік, О.П. Мотич // Інноваційні методи оздоровлення. Народна і нетрадиційна медицина: Матер. Всеукр. конф. (16-18 травня 2012 р.). – Київ, 2012. – С. 8.

48. Вплив нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих з синдромом хронічної втоми на тлі хронічного безкам'яного холециститу / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, М.О. Пересадін, О.В. Круглова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 124-130.

49. Кузнецова Л.В. Динаміка показників клітинної ланки імунітету у хворих з синдромом хронічної втоми на тлі стеатозу печінки при застосуванні нуклеїнату / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, М.О. Пересадін // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, № 6. – С. 88-91.

### APPLICATION OF IMMUNOMODULATOR NUCLEINAT IN CLINICAL PRACTICE

V.M. Frolov, Z.Yu. Tkachuk, O.V. Kruhlova

*SUMMARY. Modern information is reflected about nucleinat, which is effective immunoactive preparation of the last generation, has immunomodulatory and noninflammatory, antioxidant and detoxifying properties. Authors point own experience of application of this preparation.*

**Key words:** immunotropic preparations, nucleinat.

Отримано 1.10.2012 р.

© Колектив авторів, 2012

УДК 616.98:582.23]-02-092-036.22:614.1

**В.М. Козько, А.В. Гаврилов, О.В. Загороднева, О.М. Винокурова,  
А.І. Гордієнко, А.Г. Дроздова**

## ПРОБЛЕМА КРИПТОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У СУЧАСНОМУ СВІТІ

Харківський національний медичний університет

*Криптококова інфекція (КІ), яка переважно спричиняє захворювання легень і ЦНС, є однією з основних причин смертності ВІЛ-позитивних пацієнтів. У*

*статті наведено огляд сучасної літератури з даної проблеми.*

**Ключові слова:** *Cryptococcus neoformans*, ВІЛ-інфекція, легеневий криптококоз, криптококоз центральної нервової системи.

З кінця 1980-х років у зв'язку з пандемією ВІЛ-інфекції у всьому світі реєструється збільшення кількості хворих на криптококоз, який є одним з найнебезпечніших для життя хворих на СНІД опортуністичних захворювань. З кожного мільйона хворих з даною патологією біля 100 000 зіткнулися з КІ. У США щорічно реєструється близько 200 нових захворювань на криптококоз, що у 20-30 % випадків закінчуються летально [1, 2].

**Етіологія.** Збудником криптококозу у людини є *Cryptococcus neoformans* та *C. gattii*. Особливість *C. neoformans* полягає у тому, що це інкапсульований гриб. Враховуючи останні дослідження геному, *C. neoformans* та *C. gattii* відносять до двох різних видів криптокока, які підрозділяються залежно від антигенної специфічності капсулярного полісахариду на 5 серотипів (*C. neoformans* – серотипи А, D та AD; *C. gattii* – серотипи В і С). Частіше за все *C. neoformans* має сферичну форму, але деякі клітини – овальну. Гриб не утворює ні справжнього міцелію, ні псевдоміцелію. Можуть траплятися ланцюги з овальних клітин. Розміри клітин гриба варіюють від 2 до 20 мкм [3-5]. Унікальною рисою серед патогенних дріжджоподібних мікроорганізмів є наявність слизової капсули, котра може бути як ледь помітною, так і досить вираженою, перевищуючи поперечник клітини. Біохімічною особливістю *C. neoformans*, яка також відрізняє його від непатогенних видів, є здатність продукувати меланін.

Капсульні полісахариди криптококів гальмують виробку антитіл, сприяючи тим самим виживанню та розмноженню патогенних криптококів в організмі [6].

**Епідеміологія.** *C. neoformans* виявляється повсюдно, *C. gattii* – тільки у субтропічних областях.

Серотипи В і С *C. gattii* можуть бути виділені з певних видів евкаліптових дерев та повітря навколо них. *C. neoformans* серотипів А і D знаходять у старих екскрементах голубів, пташиних гніздах та гуано. Інфікований пил при вдиханні глибоко проникає в дихальний тракт. Голуби є лише механічними його переносниками. У вологих або висушених голубиних екскрементах *C. neoformans* може залишатися життєздатним протягом 2 і більше років. Також *C. neoformans* був виявлений у фруктових соках, що бродять, молоці, маслі, траві, на тілі комах. Криптококоз, який виникає природ-

но, виявляють як у тварин (коней, мавп, корів, собак, кішок і гризунів), так і у людей. Як лабораторні тварини для створення моделі захворювання найчастіше використовуються миші та щури, для отримання імунних сироваток – кролі. До теперішнього часу не зареєстрований факт передачі криптококів від тварини до людини або від людини до людини респіраторно. Повідомлялося про передачу криптококів через трансплантовані органи, які були інфіковані [7-9].

*C. neoformans* викликає значне число захворювань в імунodefіцитних осіб, включаючи пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, тоді як *C. gattii* – в імунodefіцитних пацієнтів (70-80 % усіх випадків КІ у даної категорії хворих) [10].

Криптококоз виявляють у всіх вікових групах: від немовлят до людей похилого віку, але частіше у віці 40-60 років. Повідомлялось (1972 р.) про те, що більше 2/3 пацієнтів з КІ виявилися старше 40 років, причому у пацієнтів віком 50 років і старше криптококоз виявлявся в 3 рази частіше, як у чоловіків, так і у жінок. Однак пандемія ВІЛ-інфекції призвела до спонтанного та гігантського збільшення випадків криптококозу і зниження середнього віку пацієнтів. Тепер чоловіки хворіють у два рази частіше за жінок. За час спостереження не було виявлено расової чи професійної схильності до цього захворювання.

Вчені на підставі позитивних алергічних проб з криптококовим антигеном виявили, що 19,8 % «здорових» людей перехворіло або сенсibilізовано *C. neoformans* [11].

**Патогенез.** Збудник спочатку потрапляє до респіраторного тракту, але не безпосередньо від людини до людини. Некапсульовані гриби відразу ж фагоцитуються і знищуються, в той час як капсульовані виявляються більш стійкими. Антифагоцитарні властивості капсули блокують розпізнавання гриба фагоцитами та пригнічують лейкоцитарну міграцію до ділянки проникнення грибів [12].

Спектр реакцій організму на КІ варіює від нешкідливої колонізації в дихальних шляхах і асимптоматичної інфекції у працівників лабораторій (що виявляються тільки при постановці шкірної проби) до криптококового менінгіту або дисемінованої інфекції. Вірулентність залежить від виду криптокока і, можливо, відіграє відносно невелику роль в закінченні захворювання. Визначальним чинником є імунний статус людини (хворого). Антитіла до криптококового антигену відіграють ключову роль в дії макрофагів і лімфоцитів, що забезпечу-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ють імунну відповідь організму. Імунні дефекти досить поширені серед пацієнтів з менінгітами або дисемінованими формами криптококозу. Легеневі форми криптококозу рееструються в основному в імунокомпетентних хворих.

**Патологоанатомічні зміни.** Інфекція, спричинена *C. neoformans*, зазвичай характеризується незначним некрозом або його відсутністю. Виражені зміни в органах виявляються у людей з тяжким перебігом КІ. Екстенсивне запалення або фіброз рідкісні. Добре сформовані гранульоми зазвичай відсутні.

При локалізованому криптококозі легень вогнища можуть розташовуватися в будь-якій частині органа у вигляді щільних гранулом, іноді слизових, якщо є інтенсивне розмноження в них криптококів. Можуть виникати як маленькі абсцеси, так і великі пневмонічні ураження, що займають одну або декілька ділянок.

При церебральній формі криптококозу виявляється дифузний ексудат на основі мозку і мозочка, в субарахноїдальному просторі. Ексудат може бути мутним або кремово-білого кольору, нагадувати мильну піну. При видаленні мозкової оболонки спостерігаються вдавлення на поверхні мозку. При ураженні останнього з'являються дрібні кісти, заповнені слизовим вмістом з масою криптококів. Кісти часто сполучаються із субарахноїдальним простором. Локалізоване ураження центральної нервової системи (ЦНС) у вигляді гуми може розташовуватися в будь-якій частині мозку.

**Клінічні прояви.** Клінічна картина захворювання дуже різноманітна і залежить від ураження тієї чи іншої системи або органа, а також від особливостей первинної патології, на яку нашаровується криптококоз. Найпоширеніші форми криптококозу – криптококовий менінгоенцефаліт і легеневий криптококоз. *C. neoformans* може викликати асимптомну пульмонарну інфекцію, що згодом ускладнюється менінгітом, який нерідко є першою ознакою захворювання.

Незважаючи на те, що *C. neoformans* потрапляє в організм через дихальні шляхи, ураження ЦНС є основною формою криптококозу з вираженою клінічною симптоматикою як у імунокомпетентних, так й у імунодефіцитних осіб. Захворювання за відсутності адекватної терапії завжди закінчується летально у термін від 2 тижнів з моменту появи симптомів до декількох років [13, 14]. Клінічні прояви і перебіг криптококового менінгіту варіюють також залежно від супутніх захворю-

вань і станів (діабет, саркоїдоз, застосування глюкокортикоїдів), а також імунного статусу пацієнта. Криптококоз ЦНС зазвичай вражає як речовину мозку, так і його оболонки. В імунокомпетентних осіб виникають або менінгіти, або фокальні криптококами. Менінгіт проявляється дифузними нефокальними симптомами (порушення свідомості, блювота), тоді як криптококами – фокальними неврологічними дефектами. Найпоширеніші симптоми – інтенсивний біль голови, що частіше локалізується в лобовій або скроневих ділянках, запаморочення, дратливість, погіршення пам'яті, порушення свідомості (включаючи зміни особистості, ступор, сопор і кому). Нудота і блювання рееструються досить часто і нерідко пов'язані з підвищенням внутрішньочерепного тиску. Гарячка і менінгеальні ознаки – симптоми більш агресивної запальної відповіді – бувають рідше. В поодиноких випадках при огляді ВІЛ-позитивних пацієнтів можна виявити мінімальні або неспецифічні симптоми. Лихоманка відсутня або субфебрильна. Такі прояви, як зниження гостроти зору, фотофобія та диплопія, можуть з'являтися в результаті арахноїдиту, папіледемі, неврити очного нерва і хоріоретиніту. Нерідко рееструються порушення слуху, епілептичні напади, атаксія, афазія. Деменція може вказувати на наявність гідроцефалії як пізнього ускладнення [15-18].

Незважаючи на переважання повітряного шляху інфікування *C. neoformans*, менш ніж у 15 % пацієнтів виникає картина пневмонії. Рідко виділення *C. neoformans* з мокротиння пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень або бронхоектазами може бути ознакою інфекційного захворювання, частіше це асимптоматична колонізація. Криптококоз легень має мізерну симптоматику і, як правило, не діагностується на цій стадії. У третини імунокомпетентних пацієнтів з легеневою формою КІ симптоми відсутні або незначно виражені, у зв'язку з чим вони за медичною допомогою не звертаються. У імунокомпетентних осіб клінічна симптоматика супроводжується в 54 % випадків кашлем (у 32 % – з продукцією незначної кількості мокротиння) і в 46 % – плевральним болем. Також відзначаються субфебрильна температура, порушення дихання, втрата маси тіла і загальна слабкість. Нічний піт, як при туберкульозі, не характерний для легеневого криптококозу, але може виникати при дисемінованій або неврологічній формах КІ. В імунодефіцитних пацієнтів ВІЛ(-) легеневий криптококоз перебігає швидко, часто з дисемінацією в ранні

терміни захворювання. У 83 % таких хворих відзначаються температура і нездужання [19]. Для ВІЛ(+) пацієнтів з легеневою формою КІ також характерні підвищена температура (84 %), кашель (63 %), диспное (50 %), біль голови (41 %) і втрата маси тіла (47 %). Може уражатися будь-яка частина легенів. Інфільтрати розташовуються білатерально, з одного боку, в одній або у багатьох ділянках. Іноді спостерігаються широкі пневмонічні інфільтрати. На рентгенограмах грудної клітки помітні вогнища інфільтрації різного діаметру (від 2 до 7 см), порожнини і каверни рідкісні. Трапляються дрібновогнищеві ураження легень, що нагадують міліарний туберкульоз [20].

Незважаючи на частий хронічний перебіг захворювання, в імунокомпетентних пацієнтів зазвичай відзначається спонтанна регресія як клінічних, так і рентгенологічних проявів. У дорослих може розвиватися респіраторний дистрес-синдром.

Як легенева форма криптококозу може формуватися за відсутності екстрапульмонарних проявів, так і екстрапульмонарні форми КІ (менінгіт) – за відсутності певної легеневої патології.

Нерідко у пацієнтів з ко-інфекцією в цереброспінальній рідині (ЦСР), крові та сечі виявляються криптококові антигени і культури.

У 10-15 % пацієнтів, інфікованих *C. neoformans*, реєструються ураження шкіри. В імунокомпетентних осіб вона, як правило, є єдиним вогнищем інфекції. В імунодефіцитних осіб, особливо при СНІДі, ураження шкіри можуть бути ознаками дисемінованої форми КІ. Шкірні прояви виникають у вигляді папул, пустул, вузлів, виразок або дренажних синусів. У хворих на СНІД папули з вдавненням у центрі можуть нагадувати випадки контактного моллюска.

Ураження кісток визначається у 5-10 % пацієнтів з КІ, частіше має остеолітичний характер і схоже з неопластичним або туберкульозним ураженням.

Рідше при КІ виникає неврит очного нерва або ендoftальміт, що призводять до втрати зору; целюліт з некротичним васкулітом (у пацієнтів після трансплантації органів); міокардит; хоріоретиніт; гепатит; перитоніт, абсцес нирки; міозит.

Пацієнти, інфіковані *C. gattii*, нерідко імунокомпетентні, повільно реагують на лікування і схильні до розвитку інтрацеребральних уражень криптококом.

**Специфічна діагностика** КІ базується на таких методах:

- мікроскопія (мокротиння/бронхоальвеолярного лаважу, ЦСР, біоптату тощо), а саме: пряма мікроскопія з виявленням *C. neoformans*; мікроскопія із забарвленням за Грамом (клітини *C. neoformans* погано сприймають барвники, що можна використовувати як диференційно-діагностичну ознаку при мікроскопії пофарбованих мазків), мікроскопія мазків із забарвленням нігрозіном або тушшю за Буррі, яка дозволяє виявити капсульовані клітини *C. neoformans*, для ідентифікації можна також використовувати муцикармін або конго червоний;

- культуральна діагностика (мокротиння/бронхоальвеолярного лаважу, крові, біоптату) з посівом матеріалу на середовища, що не містять циклогексимід (інгібітор росту *C. neoformans*), дослідженням чутливості штамів до антимікотиків у динаміці, для контролю резистентності збудника захворювання до проведеної терапії (чутливість методу – 10 %). Результати посівів мокротиння/бронхоальвеолярного лаважу можуть бути негативними при дисемінованому процесі, позитивними – при колонізації бронхів без інвазивного ураження легенів;

- метод гібридизації нуклеїнових кислот для ідентифікації культур, що містять мікроміцети;

- діагностика специфічної сенсibilізації в сироватці крові (чутливість – 30 %), ЦСР, сечі та ін.:

- дослідження на криптококовий антиген – високоінформативний метод діагностики (із застосуванням реакції латекс-аглютинації, зустрічного імуноелектрофорезу, імуноферментних методів): наявність позитивного титру криптококового антигену в сироватці крові (>1:8) свідчить про глибоку тканинну інвазію і високу ймовірність дисемінації. Можливі несправжньо-позитивні реакції на криптококовий антиген, зумовлені інфекцією *Trichosporon beigellii*, *Stomatococcus mucilaginosus*, що циркулюють з ревматоїдним фактором, супутнім пухлинним процесом;

- дослідження на антитіла до криптококів: реакція латекс-аглютинації та ін.;

- гістологічне дослідження біопсійного матеріалу: з фарбуванням альціановим синім (за методом Моурі), з використанням PAS-реакції і забарвленням гематоксиліном, а також за методом Масона-Фонтана, Тушева тощо [21].

**Лікування.** До застосування амфотерицину В (з дезоксихолатом) менінгеальна та дисемінована форми КІ неминуче призводили до летального результату. Однак з появою амфотерицину В, флуцитозину, флуконазолу та інших азолів рівень

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

смертності від криптококозу істотно знизився. В 1995 р. Саїд і Дант повідомили про те, що рівень смертності серед хворих на криптококоз, які лікувалися амфотерицином В і флуцитозином, склав 14 %, яких лікували іншими препаратами, – 28 %.

Вибір терапії для захворювань, спричинених *C. neoformans*, залежить як від локалізації ураження, так і від імунного статусу організму. Для імункомпетентних осіб з ізольованим ураженням легень необхідним може бути лише спостереження; в разі симптоматичної інфекції показано лікування флуконазолом в дозі 200-400 мг/день протягом 3-6 місяців. Для осіб з криптококемією без ураження ЦНС за наявності в сироватці позитивного титру криптококового антигену >1:8 або при клінічних проявах ураження сечовивідних шляхів/шкіри рекомендується пероральна терапія азолів (флуконазол) протягом 3-6 міс. Кожного разу для виключення прихованого менінгіту необхідно ретельне обстеження ЦНС. Для тих осіб, які не переносять флуконазол, прийнятною альтернативою є ітраконазол (200-400 мг/день протягом 6-12 міс.). Для пацієнтів з більш серйозними проявами захворювання може знадобитися лікування амфотерицином В (0,5-1 мг/кг/день) протягом 6-10 тижнів. Для осіб з ізольованим ураженням ЦНС стандартна терапія складається з амфотерицину В у дозі 0,7-1 мг/кг/день у комбінації з флуцитозином по 100 мг/кг/день протягом 6-10 тижнів. Альтернативою цьому режиму є амфотерицин В (0,7-1 мг/кг/день) плюс 5-флуцитозин (100 мг/кг/день) протягом 2 тижнів з переходом на флуконазол (400 мг/добу) як мінімум протягом 10 тижнів. Консолідуюча терапія флуконазолом може бути продовжена до 6-12 міс. залежно від клінічного статусу хворого. ВІЛ-негативних імунікомпрометованих хворих потрібно лікувати так само, як пацієнтів з ураженнями ЦНС, незалежно від локалізації процесу. Криптококоз, який розвивається у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, завжди потребує лікування. Для тих пацієнтів з ВІЛ, які мають ізольоване ураження легень або сечовивідних шляхів, призначають флуконазол у дозі 200-400 мг/день. Рекомендується довічна антифунгальна терапія. Серед осіб, які не переносять флуконазол, прийнятною альтернативою є ітраконазол (200-400 мг/день). Для пацієнтів з більш тяжким перебігом захворювання показана комбінація флуконазолу (400 мг/день) з флуцитозином (100-150 мг/день) протягом 10 тижнів з подальшою терапією одним флуконазолом. Для пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та криптококовим менінгітом те-

рапією вибору є індукційне (вступне) лікування амфотерицином В (0,7-1 мг/кг/день) з флуцитозином (100 мг/кг/день протягом 2 тижнів) з подальшим призначенням флуконазолу (400 мг/день) як мінімум протягом 10 тижнів. Далі доза флуконазолу може бути знижена до 200 мг/день залежно від клінічного статусу пацієнта. Флуконазол слід застосовувати довічно. Альтернативний режим при криптококовому менінгіті у хворих на СНІД – амфотерицин В (0,7-1 мг/кг/день) у комбінації з 5-флуцитозином (100 мг/кг/день) протягом 6-10 тижнів з подальшим призначенням флуконазолу. Індукційна терапія тільки одними азолами є малоефективною. У хворих з порушеною функцією нирок звичайний амфотерицин В можна замінити на його ліпосомальні форми. Флуконазол (400-800 мг/день) у комбінації з флуцитозином (100-150 мг/кг/день) протягом 6 тижнів є альтернативою використанню амфотерицину В, хоча токсичність такого режиму досить висока. У всіх випадках криптококового менінгіту, щоб отримати оптимальний клінічний результат, потрібно ретельно стежити за станом внутрішньочерепного тиску [22-24].

### Література

1. King J.W. Cryptococcosis / J.W. King, M.L. DeWitt. Follow-up Oct 30 2009 [Електронний ресурс]: Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/215354-followup>.
2. Kaplan J.E. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America / J.E. Kaplan, H. Masur, K.K. Holmes // MMWR Recomm Rep. – 2002. – Vol. 51. – P. 1-52.
3. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни / Ж.И. Возианова. – Т. 2. – К.: «Здоров'я», 2001. – 696 с.
4. Speed B. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans* / B. Speed, D. Dunt // Clin. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 21, N 1. – P. 28-34; discussion 35-36.
5. Sexual cycle of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* and virulence of congenic  $\alpha$  and  $\alpha$  isolates / [K. Nielsen, G.M. Cox, P. Wang et al.] // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71, N 9. – P. 4831-4841.
6. Cryptococcosis: the 1981-2000 epidemic / G.D. Friedman, W. Jeffrey Fessel, N.V. Udaltsova, L.B. Hurley // Mycoses. – 2005. – Vol. 48, N 2. – P. 122-125.
7. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America / [M.S. Saag, R.J. Graybill, R.A. Larsen et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 30, N 4. – P. 710-718.
8. Cryptococcal infection presenting as cellulitis in a renal transplant recipient / [J. Orsini, J. Nowakowski, V. Delaney et al.] // Transpl. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 11, N 1. – P. 68-71.
9. Cryptococcus neoformans in Organ Transplant recipients: Impact of Calcineurin-Inhibitor Agents on Mortality / [N. Singh,

- B.D. Alexander, O. Lortholary et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 195. – P. 756-764.
10. Cryptococcus in HIV-negative patients: analysis of 306 cases / [P.G. Pappas, J. Perfect, R.A. Larsen et al.] // 36th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Denver, CO). – Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America; 1998. – Abstract 101.
  11. Mitchell A.P. Cryptococcal virulence: beyond the usual suspects / A.P. Mitchell // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116, N 6. – P. 1481-1483.
  12. Glucosylceramide synthase is an essential regulator of pathogenicity of *Cryptococcus neoformans* / [P.C. Rittershaus, T.B. Kechichian, J.C. Allegood et al.] // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116, N 6. – P. 1651-1659.
  13. Тактика ведення пацієнтів с оппортуністическими інфекціями і общими симптомами ВІЧ/СПИДа [Електронний ресурс]: Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ, 2006 г. Режим доступа: [http://aids.belmapo.by/downloads/protocols/di/protocol02\\_ru\\_w2003-edit-final16feb28.pdf](http://aids.belmapo.by/downloads/protocols/di/protocol02_ru_w2003-edit-final16feb28.pdf).
  14. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France / [O. Lortholary, A. Fontanet, N. Mumin et al.] // AIDS. – 2005. – Vol. 19, N 10. – P. 1043-1049.
  15. Unusual presentations of nervous system infection by *Cryptococcus neoformans* / [D. Eric Searls, J.J. Sico, S. Bulent Omay et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2009. – Vol. 111, N 7. – P. 638-642.
  16. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study / [S. Sungkanuparph, S.G. Filler, P. Chetchotisakd et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49, N 6. – P. 931-934.
  17. Ma A.L. Cryptococcal meningitis in an immunocompetent adolescent / A.L. Ma, N.C. Fong, C.W. Leung // Ann. Trop. Paediatr. – 2008. – Vol. 28, N 3. – P. 231-234.
  18. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups / [J.R. Graybill, J. Sobel, M. Saag et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 30, N 1. – P. 47-54.
  19. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease / [J.W. Baddley, J.R. Perfect, R.A. Oster et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 27, N 10. – P. 937-943.
  20. Proven pulmonary cryptococcosis due to capsule-deficient *Cryptococcus neoformans* does not differ clinically from proven pulmonary cryptococcosis due to capsule-intact *Cr. neoformans* / H.A. Torres, V.G. Prieto, I.I. Raad, D.P. Kontoyiannis // Mycoses. – 2005. – Vol. 48, N 1. – P. 21-24.
  21. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» від 04.10.2006 р. № 658. [Електронний ресурс]: Режим доступу: [http://uazakon.com/documents/date\\_6e/pg\\_gdwfzx/index.htm](http://uazakon.com/documents/date_6e/pg_gdwfzx/index.htm).
  22. Benson C.A. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association / C.A. Benson, J.E. Kaplan, H. Masur // Infectious Diseases Society of America.
  23. *Cryptococcus neoformans* meningitis at 2 hospitals in Washington, D.C.: adherence of health care providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease / [S. Shoham, C. Cover, N. Donegan et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40, N 3. – P. 477-479.
  24. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group / [C.M. van der Horst, M.S. Saag, G.A. Cloud et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337, N 1. – P. 15-21.

### THE PROBLEM OF CRYPTOCOCCAL INFECTION IN THE MODERN WORLD

V.M. Kozko, A.V. Havrylov, O.V. Zahorodnyeva, O.M. Vynokurova, A.I. Hordiyenko, A.H. Drozdova

*SUMMARY. Cryptococcal infection that usually causes lung and CNS disease is a major cause of death of HIV-positive patients. The article offers an overview of recent literature on this subject.*

**Key words:** *Cryptococcus neoformans, HIV-co-infection, pulmonary cryptococcosis, central nervous system cryptococcosis.*

Отримано 12.08.2012 р.