

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.98:578.828:616.992:582.284:614.1

**В.Н. Козько, А.В. Гаврилов, О.В. Загороднева, А.В. Сохань,  
Я.И. Копейченко, В.В. Запорожская**

**КРИПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ  
И ВИЧ-НЕГАТИВНЫХ ЛИЦ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

*Харьковский национальный медицинский университет*

*Cryptococcus neoformans*, вызывающий криптококкоз легких и центральной нервной системы, распространен по всему миру. Показано, что данная патология является одной из основных причин смертности ВИЧ-позитивных пациентов.

**Ключевые слова:** *Cryptococcus neoformans*, ВИЧ ко-инфекция, легочной криптококкоз, криптококкоз центральной нервной системы.

С конца 1980-х годов в связи с пандемией ВИЧ-инфекции во всем мире регистрируется неуклонный рост числа заболевших криптококкозом. Это одно из наиболее опасных для жизни больных СПИДом заболеваний. Из каждого миллиона больных с данной патологией около 100 000 столкнулись с криптококковой инфекцией. В настоящее время в США ежегодно регистрируется около 200 новых случаев заболевания криптококкозом с летальным исходом в 20–30 % случаев [1, 2].

**Этиология.** Возбудителями криптококкоза у людей являются *C. neoformans* и *C. gattii* (лат. *Cryptococcus*), которые относятся к царству *Fungi*, отряду *Basidiomycota*, классу *Basidiomycetes*, подклассу *Tremellomycetidae*, порядку *Filobasidiales*, семейству *Filobasidiaceae*, роду *Cryptococcus*. Особенность *Cryptococcus neoformans* заключается в том, что это инкапсулированный гриб.

Буссе (1894 г.) впервые выделил дрожжевой гриб из большеберцовой кости 31-летней женщины, отметил его устойчивость к гидроксиду натрия и представил его в докладе Грифсвальдскому медицинскому обществу. В следующем году хирург Бушке также сообщил о данном грибе, выделенном от той же пациентки. Эти случаи позволили обнаружить новый гриб и определить его пато-

генные свойства. Вследствие этого заболевание, вызванное данным грибом, называют болезнью Буссе–Бушке.

Существует более 50 видов криптококка, большинство из которых обитает в почве и не представляет опасности для человека. Только *C. neoformans* и *C. gattii* являются патогенными для последнего. Ранее считалось, что *C. neoformans* имеет 2 подвида — *var. neoformans* и *var. gattii*. Однако, учитывая последние исследования генома, в настоящее время *C. neoformans* и *C. gattii* относят к двум различным видам криптококка, которые подразделяются в зависимости от антигенной специфичности капсулярного полисахарида на 5 серотипов (*C. neoformans* — на серотипы А, D и AD; *C. gattii* — на серотипы В и С). *C. neoformans* серотипа А, в отличие от *C. gattii*, наиболее часто вызывает развитие заболевания у иммунодефицитных пациентов, включая ВИЧ-инфицированных. Чаще всего *C. neoformans* имеет сферическую форму, но некоторые клетки — овальную. Гриб не образует ни истинного мицелия, ни псевдомицелия. Могут встречаться цепочки из овальных клеток. Размеры клеток гриба варьируют от 2 до 20 мкм [3].

Уникальной чертой патогенных дрожжеподобных микроорганизмов является на-

©В.Н. Козько, А.В. Гаврилов, О.В. Загороднева и др., 2010

личие слизистой капсулы, которая может быть как едва заметной, так и очень большой, превышающей поперечник клетки. Возбудитель образует капсулу в культурах на питательных средах и в пораженных тканях, но в последних капсула выражена сильнее. *C. neoformans* по Граму окрашивается положительно и практически не отличается по морфологии от представителей рода *Candida*. Для обнаружения криптококков используют метод тушевых препаратов, окраску алциановым голубым или муцикармином для выявления кислых полисахаридов капсулы. В цитоплазме клеток возбудителя при обычной или фазово-контрастной микроскопии обнаруживаются включения круглой формы. Исследования морфологии возбудителя с помощью электронной микроскопии выявили у криптококков все внутриклеточные органеллы эукариотов — ядро, ядрышко, рибосомы, митохондрии, эндоплазматическую сеть и др. *C. neoformans* растет на всех питательных средах, используемых в микробиологических лабораториях (мясопептонный агар, мясопептонный бульон, сусло, агар, жидкое сусло, среда Сабуро и т. д.), при рН=6,5–6,8. Данный возбудитель непритязателен к температурному режиму роста (28–37 °С), что отличает его от сапрофитных представителей рода *Cryptococcus*, которые способны к росту и размножению только при температуре 28 °С. Все представители рода *Cryptococcus* растут в обычных аэробных условиях. Добавление в среду глюкозы, мальтозы, тиамина и креатинина способствует более выраженному капсулообразованию. Колонии, как правило, выглядят белыми, блестящими, слизистыми, по мере старения культуры становятся кремовыми и коричневыми. На жидких питательных средах культуры криптококков растут в виде осадка на дне и пристеночного кольца на поверхности среды. Наряду с типичными дрожжевыми колониями некоторые штаммы могут давать рост в виде сухих, складчатых, плотно связанных со средой колоний, иногда желтого цвета. Биохимической особенностью *C. neoformans*, которая отличает его от непатогенных видов, является способность продуцировать меланин. Для более быстрого выявления данного пигмента используются специальные среды, приготовленные на основе экстрактов из семян *Guizotia abyssinica*, отчасти подсолнечника, кожуры картофеля и моркови, яблочного сока, или синтетические с добавлением ди-

гидроксифенилаланина. На данных средах патогенные криптококки образуют темный пигмент меланин уже в течение 1-й недели роста после посева, тогда как непатогенные — через 2–3 недели. Другие дрожжеподобные микроорганизмы на этих средах его не образуют.

Для грибов рода *Cryptococcus* характерна способность вызывать гидролиз мочевины на среде Христенсена благодаря наличию у них фермента уреазы. Большинство серотипов *C. neoformans* могут использовать креатинин как питательный ресурс, что частично объясняет размножение этих микроорганизмов в помете птиц, богатом креатинином. Отличительной является и способность криптококков продуцировать крахмалоподобное вещество амилазу на средах с низкой концентрацией водородных ионов.

Для дифференциации грибов рода *Cryptococcus* используют метод ауксаногамм, позволяющий оценивать усвоение того или иного источника углевода или азота. *C. neoformans* отличается тем, что ассимилирует глюкозу, галактозу, сахарозу, мальтозу и не усваивает лактозу и нитрат калия.

Как и все капсульные микроорганизмы, криптококки имеют капсульные и соматические антигены. Соматические антигены изучены мало, имеющиеся сведения указывают на то, что они не обладают видоспецифичностью. Капсульные антигены по химическому составу являются кислыми полисахаридами и обладают видо- и типоспецифичностью. Установлено, что капсульные полисахариды криптококков тормозят выработку антител, способствуя тем самым выживанию и размножению патогенных криптококков в организме.

**Эпидемиология.** *C. neoformans* распространен повсеместно, *C. gattii* — только в субтропических областях. Грибы рода *Cryptococcus* широко представлены в природе и считаются космополитами: имеются сообщения об их выделении на всех материках земного шара, включая Антарктиду.

Серотипы В и С *C. gattii* могут быть выделены из определенных видов эвкалиптовых деревьев и воздуха вокруг них. *C. neoformans* серотипов А и D обнаруживается в старых экскрементах голубей, птичьих гнездах и гуано. В голубином помете имеются оптимальные концентрации азотистых и других питательных веществ, и при подходящих условиях температуры и влажности микроорганизм может там даже размножаться. В высохших экскрементах голубей

гриб благодаря высушиванию уменьшается до 1–3 мкм. Инфицированная пыль при вдыхании глубоко проникает в дыхательный тракт. Голуби, в помете которых наиболее часто обнаруживают *C. neoformans*, являются лишь механическими его переносчиками. Во влажном или высушенном голубином помете *C. neoformans* может оставаться жизнеспособным на протяжении 2 лет и более. Также *C. neoformans* был обнаружен в бродящих фруктовых соках, молоке, масле, траве, на теле насекомых. Естественно, возникающий криптококкоз встречается как у животных, так и у людей. Данное заболевание обнаруживается у лошадей, обезьян, коров, собак, кошек и грызунов. Были описаны эпидемии криптококкового мастита у коров в Южной Африке и Австралии. В качестве лабораторных животных для создания модели заболевания чаще всего используются мыши и крысы, для получения иммунных сывороток — кролики. До настоящего времени не зарегистрирован факт передачи криптококка от животного к человеку или от человека к человеку респираторно. Сообщалось о передаче криптококка через трансплантированные органы, которые были инфицированы [4].

*C. neoformans* вызывает значительное число заболеваний у иммунодефицитных лиц, включая пациентов с ВИЧ-инфекцией, тогда как *C. gattii* — у иммунокомпетентных пациентов (70–80 % всех случаев криптококковой инфекции у данной категории больных).

Криптококкоз встречается во всех возрастных группах: от новорожденных до глубоких стариков, но чаще в возрасте 40–60 лет. Леон и Рабинович (1972 г.) сделали сообщение о том, что более 2/3 пациентов с криптококковой инфекцией оказались старше 40 лет, причем у пациентов в возрасте 50 лет и старше криптококкоз встречался в 3 раза чаще как у мужчин, так и у женщин. Однако пандемия ВИЧ-инфекции привела к спонтанному и гигантскому увеличению случаев криптококкоза и снижению среднего возраста пациентов. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. За время наблюдения не было выявлено расовой или профессиональной предрасположенности к этому заболеванию.

Ученые на основании положительных аллергических проб с криптококковым антигеном обнаружили, что 19,8 % «здоровых» людей переболело или сенсибилизировано *C. neoformans* [5].

**Смертность.** До применения амфотерицина В (с дезоксихололатом) криптококковый менингит и диссеминированные формы криптококкоза неизбежно приводили к летальному исходу. Однако с появлением амфотерицина В, флуцитозина, флуконазола и других азолов уровень смертности от криптококкоза существенно снизился. В 1995 г. Саид и Дант сообщили о том, что уровень смертности больных криптококкозом, которые лечились амфотерицином В и флуцитозиним, составил 14 %; больных, которых лечили другими препаратами, — 28 % [6, 7].

**Патогенез.** Опыты на животных дают более четкое понимание патогенеза при криптококковой инфекции. Возбудитель первоначально попадает в респираторный тракт, но не напрямую от человека к человеку. При последующей ингаляции споры гриба проникают в легочные альвеолы, где им необходимо преодолеть от нейтральной до щелочной рН и физиологические концентрации углекислого газа перед тем, как они будут фагоцитированы альвеолярными макрофагами. Гликозилкерамидсинтаза является ведущим фактором для выживания *C. neoformans* в этой экстрацеллюлярной среде. Несмотря на это, грибу не требуется в гликозилкерамидсинтазе для выживания внутри клетки, более кислой среде внутри макрофага. Некапсулированные грибы сразу же фагоцитируются и уничтожаются, в то время как капсулированные грибы более устойчивы к фагоцитозу. Криптококковая полисахаридная капсула обладает антифагоцитарными свойствами и может быть иммуносупрессивной. Антифагоцитарные свойства капсулы блокируют распознавание гриба фагоцитами и ингибируют лейкоцитарную миграцию в область грибового внедрения [8].

Ученые обнаружили широкий спектр реакций организма на внедрение криптококковой инфекции. Они варьируют от безвредной колонизации в дыхательных путях и асимптоматической инфекции у работников лабораторий (обнаруживаются только при постановке кожной пробы) до криптококкового менингита или диссеминированной инфекции. Вирулентность у животных и людей варьирует в зависимости от вида криптококка и, возможно, играет относительно небольшую роль в исходе заболевания. Определяющим фактором является иммунный статус человека (больного). Реакция хозяина на криптококковую инфекцию включает как клеточный, так и гумораль-

ный компоненты. Опыты на животных демонстрируют, что натуральные киллеры участвуют в раннем уничтожении криптококка и, возможно, в антителозависимом клеточном уничтожении. *In vitro* макрофаги, выработанные моноцитом, натуральные киллеры и Т-лимфоциты могут ингибировать или убить криптококк. Успешный ответ хозяина включает увеличение активности Т-хелперов, конверсию кожного теста и уменьшение числа жизнеспособных микроорганизмов в тканях. Кроме клеточных механизмов были описаны и антикриптококковые антитела и растворимые антикриптококковые факторы. Антитела к криптококковому антигену играют ключевую роль в действии макрофагов и лимфоцитов, обеспечивающих иммунный ответ организма. Иммунные дефекты довольно широко распространены среди пациентов с менингитами или диссеминированными формами криптококкоза. Легочные формы криптококкоза регистрируются в основном у иммунокомпетентных больных.

**Патологоанатомические изменения.** Инфекция, вызванная *C. neoformans*, обычно характеризуется незначительным некрозом или его отсутствием. Выраженные изменения в органах встречаются у людей с тяжелым течением криптококковой инфекции. Экстенсивное воспаление или фиброз редки. Хорошо сформулированные гранулемы обычно отсутствуют.

При локализованном криптококкозе легких очаги могут располагаться в любой части легкого в виде плотных гранул, иногда слизистых, если имеется обильное размножение в них криптококков. Могут встречаться как маленькие абсцессы, так и большие пневмонические поражения, занимающие одну или несколько долей.

При церебральной форме криптококкоза обнаруживается диффузный экссудат на основании мозга и мозжечка, в субарахноидальном пространстве. Экссудат может быть мутным или кремово-белого цвета, напоминать мыльную пену. При удалении мозговой оболочки наблюдаются вдавления на поверхности мозга. При поражении последнего появляются мелкие кисты, наполненные слизистым содержимым, состоящим из массы криптококков. Кисты часто сообщаются с субарахноидальным пространством. Локализованное поражение центральной нервной системы (ЦНС) в виде гуммы может располагаться в любой части мозга.

**Клинические проявления.** Клиническая картина заболевания разнообразна и зависит от поражения той или иной системы или органа, а также от особенностей первичной патологии, на которую наслаивается криптококкоз. Наиболее распространенные формы криптококкоза — криптококковый менингоэнцефалит и легочной криптококкоз. *C. neoformans* может вызвать асимптоматическую пульмонарную инфекцию, впоследствии осложнившуюся менингитом, который нередко является первым признаком заболевания.

Несмотря на то что *C. neoformans* попадает в организм через дыхательные пути, поражение ЦНС является основной формой криптококкоза с выраженной клинической симптоматикой как у иммунокомпетентных, так и у иммунодефицитных лиц. Заболевание при отсутствии адекватной терапии всегда имеет летальный исход. Сроки летальности колеблются в широких пределах: от 2 недель с момента появления симптомов до нескольких лет [9]. Клинические проявления и течение криптококкового менингита варьируют в зависимости от сопутствующих заболеваний и состояний (диабет, саркоидоз, применение глюкокортикостероидов), а также от иммунного статуса пациента. Криптококкоз ЦНС обычно поражает как вещество мозга, так и его оболочки. У иммунокомпетентных лиц встречаются либо менингиты, либо фокальные криптококкомы. Менингит проявляется диффузными нефокальными симптомами (нарушение сознания, рвота), тогда как криптококкомы — фокальными неврологическими дефектами. Наиболее распространенные симптомы — упорная и выраженная головная боль, чаще локализуемая в лобной или височных областях, головокружение, раздражительность, ухудшение памяти, нарушение сознания (включая изменения личности, ступор, сопор и кому). Тошнота и рвота регистрируются довольно часто и нередко связаны с повышением внутричерепного давления. Лихорадка и менингеальные знаки (ригидность мышц затылка) — симптомы более агрессивного воспалительного ответа — встречаются реже. В редких случаях при осмотре ВИЧ-позитивных пациентов можно выявить минимальные или неспецифические симптомы. Лихорадка отсутствует или субфебрильная. Такие симптомы, как снижение остроты зрения, фотофобия и диплопия, могут появляться в результате арахноид-

дита, папилэдемы, неврита глазного нерва и хориоретинита. Нередко регистрируются нарушения слуха, эпилептические приступы, атаксия, афазия. Деменция может указывать на наличие гидроцефалии как позднего осложнения [10–12].

Несмотря на преобладание воздушного пути инфицирования *C. neoformans*, менее чем у 15 % пациентов встречается картина пневмонии. Редко выделение *C. neoformans* из мокроты пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями легких или бронхоэктазами может быть признаком инфекционного заболевания, чаще всего это асимптоматичная колонизация. Криптококкоз легких имеет скудную симптоматику и, как правило, не диагностируется на этой стадии. У трети иммунокомпетентных пациентов с легочной формой криптококкоза симптомы отсутствуют или незначительно выражены, в связи с чем данная категория больных за медицинской помощью не обращается. У иммунокомпетентных лиц клиническая симптоматика в 54 % случаев представлена кашлем (в 32 % — с продукцией незначительного количества мокроты) и в 46 % — плевральной грудной болью. Также отмечаются субфебрильная температура, нарушение дыхания, потеря массы и общая слабость. Ночной пот, как при туберкулезе, не характерен для легочной формы криптококкоза, но может возникать при диссеминированном криптококкозе или криптококкозе ЦНС. У иммунодефицитных ВИЧ-негативных пациентов легочной криптококкоз протекает быстро, часто с диссеминацией в ранние сроки заболевания. У 83 % таких больных отмечаются температура и недомогание. Для ВИЧ-позитивных пациентов с легочной формой криптококкоза также характерны температура (в 84 % случаев), кашель (в 63 %), диспноэ (в 50 %), головная боль (в 41 %) и потеря массы (в 47 %). Может поражаться любая часть легкого. Инфильтраты чаще располагаются билатерально, с одной стороны, во многих долях или в одной доле. Иногда наблюдаются широкие пневмонические инфильтраты. На рентгенограммах грудной клетки очаги инфильтрации разного размера, диаметром от 2 до 7 см, полости и каверны редки. Встречаются мелкоочаговые поражения

легких, напоминающие милиарный туберкулез [13].

Несмотря на частое хроническое течение заболевания, у иммунокомпетентных пациентов обычно отмечается спонтанная регрессия как клинических, так и рентгенологических проявлений. У взрослых может развиваться респираторный дистресс-синдром.

Как легочная форма криптококкоза может формироваться при отсутствии экстрапульмонарных проявлений, так и экстрапульмонарные формы криптококкоза (менингит) — при отсутствии определенной легочной патологии.

Нередко у пациентов с ко-инфекцией в цереброспинальной жидкости, крови и моче обнаруживаются криптококковые антигены и культуры.

У 10–15 % пациентов, инфицированных *C. neoformans*, регистрируются поражения кожи. У иммунокомпетентных лиц кожа, как правило, является единственным очагом инфекции. У иммунодефицитных лиц, особенно при СПИДе, поражения кожи могут быть признаками диссеминированной формы криптококкоза. Кожные проявления встречаются в виде папул, пустул, узлов, язв или дренирующих синусов. У больных СПИДом папулы с вдавлением в центре могут напоминать случаи контактного моллюска.

Поражение костей отмечается у 5–10 % пациентов с криптококковой инфекцией, чаще имеет остеолитический характер и сходно с неопластическим или туберкулезным поражением костей.

Реже при криптококковой инфекции встречаются неврит глазного нерва или эндофтальмит, приводящие к потере зрения, целлюлит с некротическим васкулитом (у пациентов после трансплантации органов), миокардит, хориоретинит, гепатит, перитонит, абсцесс почки, миозит.

У мужчин распространение криптококка из простаты затруднено. Данная его локализация может служить резервуаром для рецидива системной инфекции.

Пациенты, инфицированные *C. gattii*, нередко иммунокомпетентные, медленно реагируют на лечение и склонны к развитию интрацеребральных массовых поражений криптококком.

#### Список литературы

1. 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. — Jun. 14. — V. 51. — P. 1–52.

2. King J. W. Cryptococcosis: Follow-up Oct 30 2009 [Електронний ресурс] / J. W. King, M. L. DeWitt. — Режим доступу : <http://emedicine.medscape.com/article/215354-followup>.
3. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни : в 3 т. / Ж. И. Возианова. — К. : Здоров'я, 2001. — Т. 2. — 2001. — 696 с.
4. 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. — Apr. — V. 30 (4). — P. 710–718.
5. Mitchell A. P. Cryptococcal virulence: beyond the usual suspects / A. P. Mitchell // J. Clin. Invest. — 2006. — Jun. — V. 116 (6). — P. 1481–1483.
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04.10.06 № 658. Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків [Електронний ресурс]. — Режим доступу : [http://uazakon.com/documents/date\\_6e/pg\\_gdwfzx/index.htm](http://uazakon.com/documents/date_6e/pg_gdwfzx/index.htm).
7. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France / O. Lortholary, A. Fontanet, N. Mémain [et al.] // AIDS. — 2005. — Jul. 1. — V. 19 (10). — P. 1043–1049.
8. 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. — Jun. — V. 116 (6). — P. 1651–1659.
9. Тактика ведення пацієнтів с оппортуністическими інфекціями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа [Електронний ресурс] : Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ, 2006. — Режим доступа : [http://aids.belmapo.by/downloads/protocols/dl/protocol02\\_ru\\_w2003-edit-final16feb28.pdf](http://aids.belmapo.by/downloads/protocols/dl/protocol02_ru_w2003-edit-final16feb28.pdf).
10. Unusual presentations of nervous system infection by *Cryptococcus neoformans* / D. Eric Searls, J. J. Sico, S. Bulent Omay [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2009. — Sep. — V. 111 (7). — P. 638–642.
11. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study / S. Sungkanuparph, S. G. Fillier, P. Chetchotisakd [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Sep. 15. — V. 49 (6). — P. 931–934.
12. Ma A. L. Cryptococcal meningitis in an immunocompetent adolescent / A. L. Ma, N. C. Fong, C. W. Leung // Ann. Trop. Paediatr. — 2008. — Sep. — V. 28 (3). — P. 231–234.
13. 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. — Jan. — V. 48 (1). — P. 21–24.

**В.М. Козько, А.В. Гаврилов, О.В. Загороднєва, А.В. Сохань, Я.І. Копійченко, В.В. Запорізька**  
**КРИПТОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ У ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ І ВІЛ-НЕГАТИВНИХ ОСІБ: СТАН ПРОБЛЕМИ**

*Cryptococcus neoformans*, який переважно спричиняє криптококоз легень та центральної нервової системи, розповсюджений у всьому світі. Показано, що дана патологія є однією з основних причин смертності у ВІЛ-позитивних пацієнтів.

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

**V.N. Kozko, A.V. Gavrylov, O.V. Zagorodneva, A.V. Sohan, Ya.I. Kopychenko, V.V. Zaporozhskaya**  
**CRYPTOCOCCUS INFECTION IN HIV-POSITIVE AND HIV-NEGATIVE INDIVIDUALS: THE STATE OF THE PROBLEM**

*Cryptococcus neoformans* that causes pulmonary cryptococcosis and central nervous system infection is widely spread all over the world. It was shown, that this pathology is the main mortality reason among HIV-positive patients.

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

Поступила 20.04.10