

В.М. Козько, А.В. Гаврилов, О.В. Загороднєва, О.М.Винокурова, А.І.

Гордієнко, А.Г. Дроздова

ПРОБЛЕМА КРИПТОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У СУЧАСНОМУ СВІТІ

Харківський національний медичний університет

Кафедра інфекційних хвороб

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 криптококовою інфекцією (КІ). У США щорічно реєструється близько 200 нових захворювань на криптококоз, що у в 20-30% випадків закінчуються летально [6, 12].

Етіологія. Збудником криптококозу у людини є *C.neoformans* та *C.gattii* (лат. *Cryptococcus*). 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 та С). Частіше за все *C.neoformans* має сферичну форму, але деякі клітини – овальну. Гриб не утворює ні справжнього міцелію, ні псевдоміцелію. Можуть зустрічатися ланцюги з овальних клітин. Розміри клітин гриба варіюють від 2 до 20 мкм [1, 14, 21]. Унікальною рисою серед патогенних дріжджеподібних 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 [19].

Епідеміологія. *S.neoformans* зустрічається повсюдно, *S.gattii* – тільки у субтропічних областях.

Серотипи В та С *S.gattii* можуть бути виділені з певних видів евкالیптових дерев та повітря навколо них. *S.neoformans* серотипів А та 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 *S.neoformans* може залишатися життєздатним протягом двох і більше років. Також *S.neoformans* був виявлений у фруктових соках, що бродять, молоці, маслі, траві, на тілі комах. Криптококоз, який виникає природно, зустрічається 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 [13, 22, 24].

S.neoformans викликає значне число захворювань у імунодефіцитних осіб, включаючи пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, тоді як *S.gattii* – у імунокомпетентних пацієнтів (70-80% всіх випадків КІ у даної категорії хворих) [16].

Криптококоз зустрічається у всіх вікових групах: від немовлят до людей похилого віку, але частіше у віці 40-60 років. Леон і Рабінович (1972 р.) зробили повідомлення про те, що більше 2/3 пацієнтів з КІ виявилися старше 40 років, причому у пацієнтів у віці 50 років і старше криптококоз зустрічався 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 в 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 сенсibiliзовано *C. neoformans* [8].

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 інгібують лейкоцитарну міграцію до області грибкового впровадження [9].

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 грають ключову роль в дії макрофагів і лімфоцитів, що забезпечують імунну відповідь організму. Імунні дефекти досить широко поширені серед пацієнтів з менінгітами або дисемінованими формами криптококозу. Легеневі форми криптококозу реєструються в основному у імунокомпетентних хворих.

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

При локалізованому криптококозі легень осередки можуть розташовуватися в будь-якій частині органа у вигляді щільних гранульом, іноді слизових, якщо є інтенсивне розмноження в них криптококів. Можуть зустрічатися 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 з 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 органу, а також від особливостей первинної патології, на яку нашаровується криптококоз. Найпоширеніші форми криптококозу – криптококовий менінгоенцефаліт та легеневий криптококоз. *S. neoformans* може викликати асимптоматичну пульмонарну інфекцію, що згодом ускладнюється менінгітом, який нерідко є першою ознакою захворювання.

Незважаючи на те, що *S. 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 при відсутності адекватної терапії завжди закінчується летально. Терміни смертності коливаються в широких межах: від 2-х тижнів з моменту появи симптомів до декількох років [3, 11]. Клінічні прояви і перебіг криптококового менінгіту варіюють також залежно від супутніх захворювань і станів (діабет, саркоїдоз, застосування глюкокортикостероїдів), а також імунного статусу пацієнта. Криптококоз ЦНС зазвичай вражає як речовину мозку, так і його оболонки. У імунокомпетентних осіб зустрічаються або менінгіти, або фокальні криптококоми. Менінгіт проявляється дифузними нефокальними симптомами (порушення свідомості, блювота), тоді як криптококоми – фокальними неврологічними дефектами. Найпоширеніші симптоми – інтенсивний біль голови, що частіше локалізується в лобовій або скроневих ділянках, запаморочення, дратівливість, погіршення пам'яті, порушення свідомості (включаючи зміни особистості, ступор, сопор і кому).

Нудота і блювання реєструються досить часто і нерідко пов'язані з підвищенням внутрішньочерепного тиску. Лихоманка і менінгеальні ознаки – симптоми більш агресивної запальної відповіді – зустрічаються 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, папіледеми, неврити очного нерва і хоріоретиніту. Нерідко реєструються порушення слуху, епілептичні напади, атаксія, афазія. Деменція може вказувати на наявність гідроцефалії як пізнього ускладнення [4, 5, 7, 20].

Незважаючи на переважання повітряного шляху інфікування *S. neoformans*, менш ніж у 15% пацієнтів зустрічається картина пневмонії. Рідко виділення *S. 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 ваги 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 (-) легневий криптококоз протікає швидко, часто з дисемінацією в ранні терміни захворювання. У 83% таких хворих відзначаються температура і нездужання [17]. Для ВІЛ (+) пацієнтів з легеневою формою КІ також характерні температура (84%), кашель (63%), диспное (50%), біль голови (41%) і втрата ваги (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 клітини помітні вогнища інфільтрації різного діаметр (від 2 до 7 см), порожнини і каверни рідкісні. Зустрічаються дрібновогнищеві ураження легень, що нагадують міліарний туберкульоз [10].

Незважаючи на частий хронічний перебіг захворювання, у імунокомпетентних пацієнтів звичайно 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. У імунокомпетентних осіб вона, як правило, є єдиним осередком інфекції. У імунодефіцитних осіб, особливо при СНІДі, ураження шкіри можуть бути ознаками дисемінованої форми Кі. Шкірні прояви зустрічаються у вигляді папул, пустул, вузлів, виразок або дренуючих синусів. У хворих на СНІД папули з вдавленням в центрі можуть нагадувати випадки контагіозного молюска.

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

Рідше при КІ зустрічаються 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 масових уражень криптококом.

Специфічна діагностика КІ базується на таких методах:

▪ мікроскопія (мокротиння/бронхоальвеолярного лаважу, ЦСР, біоптату тощо), а саме:

- пряма мікроскопія з виявленням *S.neoformans*;
- мікроскопія із забарвленням за Грамом (клітини *S.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 *S.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 циклогексемід (інгібітор росту *S.neoformans*), дослідженням чутливості штамів до антимікотиків в 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 сенсibiliзації 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 хибнопозитивні 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 [2].

Лікування. До застосування амфотерицину В (з дезоксіхолатом) менінгеальна та дисемінована форми КІ неминуче призводили до летального результату. Однак з появою амфотерицину В, флуцитозину, флуконазолу та інших азолів рівень смертності від криптококозу істотно знизився. У 1995 р. Саїд і Дант повідомили про те, що рівень смертності серед хворих на криптококоз, які лікувалися амфотерицином В і флуцитозіном, 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 імунокомпетентних 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 при 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 місяців. У кожному разі 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 місяців). 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 в дозі 0,7-1 мг / кг / день у комбінації з флуцитозіном 100 мг/кг/день протягом 6-10 тижнів. Альтернативою цьому режиму є амфотерицин В (0,7-1 мг / кг / день) плюс 5-флуцитозін (100 мг / кг / день) протягом 2 тижнів з переходом на флуконазол (400 мг / дні) як мінімум протягом 10 тижнів. Консолідуюча терапія флуконазолом може бути продовжена до 6-12 місяців залежно від клінічного статусу хворого. ВІЛ-

негативних імунозкомпрометованих 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 в 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 флуцітозіном (100-150 мг/день) протягом 10 тижнів з подальшою терапією одним флуконазолом. Для пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та криптококовим менінгітом терапією вибору є індукційне (вступне) лікування амфотерицином В (0,7-1 мг/кг/день) з флуцітозіном (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) в комбінації з 5-флуцітозіном (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) в комбінації з флуцітозіном (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 [15, 18, 23, 25].

Література

1. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. Т. 2. – К.: «Здоров'я», 2001. – 696 с.
2. 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_gdwxz/index.htm.
3. Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа [Електронний ресурс]: Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ, 2006 г. Режим доступа: http://aids.belmapo.by/downloads/protocols/dl/protocol02_ru_w2003-edit-final16feb28.pdf.
4. Eric Searls D, Sico JJ, Bulent Omay S, Bannykh S, Kuohung V, Baehring J. Unusual presentations of nervous system infection by *Cryptococcus neoformans*. *Clin Neurol Neurosurg*. Sep 2009; 111(7):638-42.
5. Sungkanuparph S, Filler SG, Chetchotisakd P, Pappas PG, Nolen TL, Manosuthi W. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*. Sep 15 2009; 49(6):931-4.
6. John W King, Meredith L DeWitt. Cryptococcosis:: Follow-up Oct 30 2009 [Електронний ресурс]: Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/215354-followup>.

7. Ma AL, Fong NC, Leung CW. Cryptococcal meningitis in an immunocompetent adolescent. *Ann Trop Paediatr*. Sep 2008; 28(3):231-4.
8. Mitchell AP. Cryptococcal virulence: beyond the usual suspects. *J Clin Invest*. Jun 2006; 116(6):1481-3.
9. Rittershaus PC, Kechichian TB, Allegood JC, Merrill AH Jr, Hennig M, Luberto C. Glucosylceramide synthase is an essential regulator of pathogenicity of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Invest*. Jun 2006; 116(6):1651-9.
10. Torres HA, Prieto VG, Raad II, Kontoyiannis DP. Proven pulmonary cryptococcosis due to capsule-deficient *Cryptococcus neoformans* does not differ clinically from proven pulmonary cryptococcosis due to capsule-intact *Cr. neoformans*. *Mycoses*. Jan 2005; 48(1):21-4.
11. Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS*. Jul 1 2005; 19(10):1043-9.
12. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. 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. *MMWR Recomm Rep*. Jun 14 2002; 51:1-52.
13. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Apr 2000; 30(4):710-8.

14. Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis*. Jul 1995;21(1):28-34; discussion 35-6.
15. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Apr 2000;30(4):710-8.
16. Pappas PG, Perfect J, Larsen RA, et al. *Cryptococcus* in HIV-negative patients: analysis of 306 cases [abstract 101]. In: *36th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Denver, CO)*. Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America; 1998.
17. Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, Larsen RA, Pankey GA, Henderson H, et al. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Oct 2008;27(10):937-43.
18. Benson CA, Kaplan JE, Masur H. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America.
19. Friedman GD, Jeffrey Fessel W, Udaltsova NV, Hurley LB. Cryptococcosis: the 1981-2000 epidemic. *Mycoses*. Mar 2005; 48(2):122-5.
20. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis*. Jan 2000;30(1):47-54.

21. Nielsen K, Cox GM, Wang P, et al. Sexual cycle of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* and virulence of congenic α and α isolates. *Infect Immun*. Sep 2003;71(9):4831-41.
22. Orsini J, Nowakowski J, Delaney V, Sakoulas G, Wormser GP. Cryptococcal infection presenting as cellulitis in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. Feb 2009; 11(1):68-71.
23. Shoham S, Cover C, Donegan N, Fulnecky E, Kumar P. *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. *Clin Infect Dis*. Feb 2005;40(3):477-9.
24. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, et al. *Cryptococcus neoformans* in Organ Transplant recipients: Impact of Calcineurin-Inhibitor Agents on Mortality. *Journal of Infectious Diseases*. March/2007;195:756-764.
25. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. 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. *N Engl J Med*. Jul 3 1997;337(1):15-21.

ПРОБЛЕМА КРИПТОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У СУЧАСНОМУ СВІТІ

Резюме: Криптококова інфекція, яка переважно спричиняє захворювання легень та ЦНС, є однією з основних причин смертності ВІЛ-позитивних пацієнтів. У статті наведений огляд сучасної літератури з даної проблематики.

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

THE PROBLEM OF CRYPTOCOCCAL INFECTION IN THE WORLD

Summary: *C. neoformans* that causes pulmonary cryptococcosis and CNS infection is widely spread all over the world. This pathology is the main mortality reason among HIV-positive patients.

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