

Котлова К.Д.,

Студент

6 курс , лечебное дело

СЗГМУ им И.И. Мечникова

Россия, г. Санкт-Петербург

Фролова О.И.,

Студент

6 курс, лечебное дело

СЗГМУ им И.И. Мечникова

Россия, г. Санкт-Петербург

Проценко А.Р.,

Клинический ординатор 1 года

Кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии

ФГБОУ ВО СПбГУ

Россия, г. Санкт-Петербург

Научный руководитель: д.м.н., профессор Кондакова М.Н.,

аспирант Евсеев П.Ю.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ КРИПТОКОККОЗ У ПАЦИЕНТА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

***Аннотация:** Криптококкоз-жизнеугрожающий микоз, который преимущественно развивается у больных СПИД. Летальность на фоне лечения составляет 40-70% .Поражение легких отмечают у 30% больных.*

В статье представлен летальный случай генерализованного криптококкоза у пациента с ВИЧ-инфекцией.

***Ключевые слова:** криптококкоз, ВИЧ-инфекция, cryptococcus neoformans.*

***Annotation:** Cryptococcosis-life-threatening mycosis, which mainly develops in patients with AIDS. Mortality during treatment is 40-70%.Lung damage is noted in*

30% of patients. The article presents a lethal case of generalized cryptococcosis in a patient with HIV- infection.

Key words: *cryptococcosis, HIV-infection, cryptococcus neoformans.*

Введение

Криптококкоз – это специфическая, оппортунистическая патология, возбудителем которой являются дрожжеподобные грибы из рода *Cryptococcus* spp. Данное заболевание возникает преимущественно у больных с Т-клеточным иммунодефицитом и обычно проявляется в виде подострого менингоэнцефалита. Довольно часто криптококкоз является первым проявлением СПИДа [1, с. 38]. Этот показатель варьирует от 39% в США (1992–2000 гг.) и 41,7% в Тунисе (1991–2002 гг.) до 58,8% во Франции (после середины 90-х годов) и 67,2% в Италии (1985–1999 гг.). [1, с. 38] В Российской Федерации этот показатель в период с 1987–2006 гг. составил менее процента — 0,35% [1, с. 38].

Основными факторами риска развития являются: СПИД; длительное применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров; трансплантация органов и тканей; некоторые гемобластозы (острый лимфобластный лейкоз, лимфома, хронический лимфолейкоз); первичные иммунодефициты; декомпенсированный сахарный диабет; печеночная и почечная недостаточность; саркоидоз, коллагенозы [2, с. 419] Клинические проявления криптококкоза напрямую зависят от характера и выраженности иммунодефицита. Заболевание может протекать в острой, подострой или хронической форме. У больных наиболее часто поражаются ЦНС, легкие, кожа и развиваются диссеминированные варианты инфекции с вовлечением костей, почек, надпочечников. [2, р. 419; 3, р. 616]. Несмотря на проводимую терапию летальность среди ВИЧ инфицированных пациентов очень высока (40-70%) и зависит от степени выраженности иммунодефицита. [3, р. 616].

В данной статье представлен летальный случай генерализованного криптококкоза у пациента с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

В статье представлен клинический случай генерализованного криптококкоза у ВИЧ-инфицированного пациента с летальным исходом.

Больной К. 46 лет, был переведен в СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер» 27.12.2017 г. в 16:30 из СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 20» с подозрением на впервые выявленный диссеминированный туберкулёз легких в фазе распада, но без бактериовыделения на фоне ВИЧ-инфекции для дообследования и дальнейшего лечения.

При поступлении состояние пациента расценивалось как тяжёлое за счёт явлений интоксикации. Больной предъявлял жалобы на выраженную слабость, малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке.

Из анамнеза заболевания: Ранее туберкулёзом не болел, туберкулёзный контакт не установлен (возможен в МЛС с 2009 по 2012 гг.). ФЛГ обследование проходил нерегулярно, последнее - более 5 лет назад (кадр утерян). ВИЧ инфекция впервые выявлена в 2009 г.: в СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний» никогда не наблюдался, АРВТ не получал. Активный потребитель ПАВ (героин, метадон), в течение последних 4 лет злоупотреблял алкоголем. Ухудшение самочувствия отметил с начала сентября 2017 г. в виде эпизодических подъемов температуры тела до 39.0 С, постепенно нарастала слабость, одышка. Самостоятельно не лечился; за медицинской помощью обратился 25.12.2017 г. По тяжести состояния бригадой СМП госпитализирован в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 20», где при рентгенологическом контроле был выявлен диссеминированный процесс в лёгких. Консультирован фтизиатром - с подозрением на специфическую природу изменений, 27.12.2017 г. переведён в СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер».

Из анамнеза жизни: Родился 1971 году в г. Санкт-Петербурге. Получил среднее специальное образование. Работал столяром с 15 лет. Проживал с женой и 2 детьми в 3х комнатной квартире со всеми удобствами. В 2009 году находился

в МЛС за употребление запрещённых наркотических препаратов. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. В 2009 году установлен диагноз ВИЧ инфекции.

При объективном осмотре: Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Во времени и пространстве ориентирован. Температура - 38.0 С. Рост – 168 см, вес – 59 кг. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены, при пальпации - безболезненные. Над лёгочными полями дыхание ослабленное, хрипов нет. ЧДД - 19 в мин. Тоны сердца ритмичные, шумов нет, частота сердечных сокращений - 72 в минуту. Артериальное давление 110/70 мм.рт.ст. Язык чистый, влажный; обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени выступает из-под рёберной дуги на 4 см.; ровный, безболезненный. Селезёнка не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области – отрицательный с обеих сторон. Периферических отёков нет. Мочеиспускание безболезненно. Менингеальные симптомы на момент поступления отрицательные.

По результатам обследования: в клиническом анализе крови от 28.12.2017 – лейкопения ($L - 3,2 \cdot 10^9/л$) без изменения лейкоцитарной формулы, лимфопения (14%). В общем анализе мочи от 28.12.2017 - эритроцитурия (6-10 в поле зрения), протеинурия (0,5 г/л). В биохимическом анализе крови от 28.12.2017 – гипергликемия натощак (8,15 ммоль/л). Бактериовыделение микроскопическим и молекулярно-генетическим методами не установлено: в анализе мокроты от 27.12.2017, 28.12.2017 методом ЛЮМ-микроскопии - КУМ (-), при ПЦР (GeneXpert) от 28.12.2017 г. – ДНК МБТ не обнаружена. RM C 2 TE от 09.01.2018 – отр; ДСТ от 09.01.2018 – отр; T-SPOT.TB от 15.01.2018 – полож.; ИФА крови с туб. АГ от 12.01.2018 - отр. По данным рентгенологического контроля (обзорная рентгенограмма органов грудной клетки от 25.12.2017., МСКТ ОГК от 12.01.2018 г.): в верхних долях и S6 обоих лёгких визуализированы множественные полиморфные очаги различных размеров,

участки инфильтрации лёгочной ткани с тонкостенными полостями деструкции (размерами до 20 мм) на фоне деформированного лёгочного рисунка.

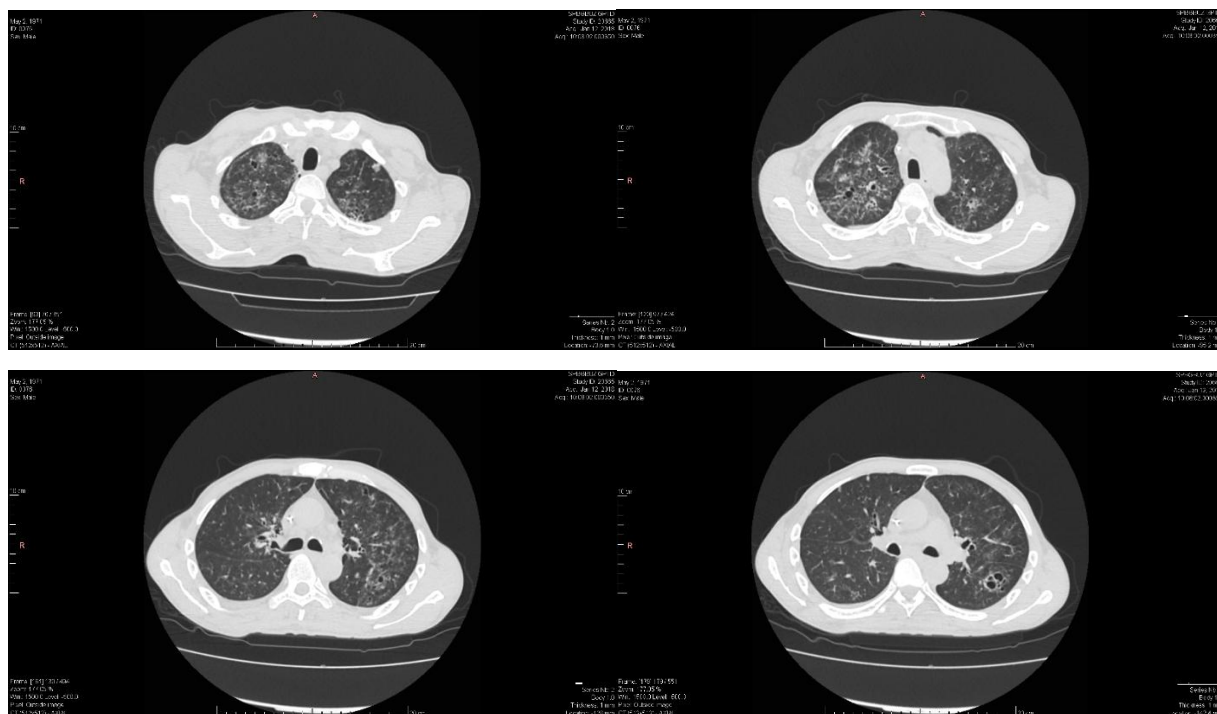


Рисунок 1. Пациент К. 46 лет. КТ органов грудной клетки от 12.01.2018 г.

По результатам иммунологического исследования субпопуляций лимфоцитов от 09.01.2018 г. установлено повышение CD3 Т-лимфоцитов (%) - 91% (норма 52-76), снижение CD4 Т-хелперов (%) - 3% (норма 31-46), снижение CD4 (кл/мкл) - 16 кл/мкл (норма 570-1100), повышение CD8 Т – цитотоксические (%) - 87% (норма 23-40), снижение соотношения CD4/CD8 - 0,03 (норма 1-1,7). HIV-РНК от 09.01.2018 г. - 914084 копий/мл.

Пациент представлен на ВК 09.01.2018 г. –по результатам клинико-рентгенологической картины нельзя исключить диссеминированного туберкулеза легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (-) на фоне прогрессирующей ВИЧ-инфекции. Проведение гистологической верификации диагноза на момент госпитализации не представлялось возможным из-за тяжести состояния пациента.

Со слов медицинского персонала, в ночь со 2 на 3 января 2018 г. пациент упал с кровати и ударился головой. После падения состояние пациента стало ухудшаться, в связи с сопорным состоянием 09.01.2018 г. выполнена МСКТ

череп - визуализированы переломы скуловой кости и костей верхнечелюстной пазухи слева. Пациент дополнительно осмотрен инфекционистом; для исключения инфекционного поражения головного мозга рекомендовано проведение люмбальной пункции. Люмбальная пункция проведена 11.01.2018 - в СМЖ при окраске по Романовскому-Гимзе обнаружены споры грибов рода *Cryptococcus*; при цитологическом исследовании: ликвор бесцветный, слабомутный, белок 0.66 г/л, сахар (-), реакция Панди (+), реакция Ноне-Апельта (+). Наличие дрожжевых грибов рода *Cryptococcus* подтверждено и при молекулярно-генетическом исследовании ликвора. По результатам дообследования установлен диагноз: Криптококковый менингит. С 12.01.2018 г. к лечению была добавлена антифунгальная терапия (Амфотерицин В). На фоне проводимой антифунгальной, противотуберкулезной, инфузионно-детоксикационной и противовоспалительной терапии отмечалась тенденция к улучшению состояния в виде уменьшения интоксикационного синдрома. Однако 16.01.2018 г. в 8:55 пациент скоропостижно скончался.

По данным аутопсии установлен диагноз:

Основной: ВИЧ-инфекция, 4В ст., прогрессирование без АРВТ. Генерализованный криптококкоз: криптококковая полисегментарная пневмония, интерстициальный нефрит, менингоэнцефалит.

Осложнения: Кахексия, энцефалопатия, гидроцефалия, атрофия скелетных мышц, паренхиматозная дистрофия миокарда, печени, почек; расширение полостей сердца, венозный застой печени, отек мозга.

Сопутствующий: Хронический вирусный гепатит «С» низкой степени активности. Закрытый перелом скуловой кости и верхней челюсти слева.

Смерть больного 46 лет последовала от ВИЧ-инфекции с развитием в качестве вторичного заболевания криптококкоза, генерализация которого вызвала интоксикацию, явившуюся непосредственной причиной смерти. Данных за диссеминированный туберкулез легких не получено.

Обсуждение и обзор литературы

Криптококкоз — микоз, вызываемый *Cryptococcus* spp., который возникает преимущественно у больных с Т-клеточным иммунодефицитом.

Самой частой причиной криптококкоза является *Cryptococcus neoformans*. *Cryptococcus* относится к дрожжевым грибам базидиомицетам. В природе встречается в минимально инкапсулированной форме, а при попадании в легкие быстро синтезирует полисахаридную капсулу. *C. neoformans* обычно вызывает заболевание у иммунокомпрометированных лиц, особенно у больных СПИДом.

Эпидемиология

В экономически развитых странах частота криптококкоза составляет 30–66 случаев на 1 млн населения в год [4, с. 336]. По данным Центра по контролю заболеваний (CDC, США), частота криптококкоза составляет 0,4–1,3 случая на 100 000 населения в общей популяции. С 1981 года криптококковая инфекция является главной причиной заболеваемости и смертности у иммунокомпрометированных больных [5, p. 461-462].

В настоящее время криптококкоз входит в число трех наиболее опасных для жизни инфекций у больных СПИД [5, p. 461-462]. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией частота криптококкоза варьирует от 2–7 до 100 случаев на 1000 заболевших в год. Ежегодно в мире регистрируют около 1 млн случаев заболевания, причем летальность от криптококкоза в США составляет 12%, а в развивающихся странах Африки достигает 75–90% [6, P. 835-846].

В Санкт-Петербурге и Ленинградской области, по материалам Республиканской клинической инфекционной больницы (поселок Усть-Ижора) и Городской инфекционной больницы № 30, частота криптококкоза составила 17% среди больных СПИДом. Исследование показало, что без применения антифунгальной терапии заболевание часто приводит к летальному исходу; криптококкоз у женщин возникает реже, чем у мужчин; несмотря на своевременно назначенное лечение погибают 10–25% больных.

Этиология

В настоящее время род *Cryptococcus* включает в себя более 70 видов базидиомицетовых капсулированных дрожжей [6, p. 835-846]. Из всех криптококков наиболее важными являются *C. neoformans* и *C. gattii*. Эти две разновидности разделены на несколько серотипов. Различают *C. neoformans* серотип А (*C. neoformans* var. *grubii*), D (*C. neoformans* var. *neoformans*) и A/D; *C. gattii* серотипы В и С (прежде — *C. neoformans* var. *gattii*). Деление на серотипы основано на различиях в распознавании антител полисахаридной капсулой грибов [7, p. 133-216]. Штаммы с капсулой среднего размера имеют диаметр клетки 4–10 мкм, слабо капсулированные — 2–5 мкм, размеры сильно капсулированных достигает 80 мкм. Криптококки обнаруживают повсеместно в окружающей среде, но чаще всего в помете голубей или почве.

Серотип А является преобладающим серотипом *C. neoformans*, выделенный от больных, ответственен за возникновение 95% всех случаев криптококковой инфекции. Его подразделяют на три молекулярных типа: VNI (AFLP1), VNII (AFLP1B), и VNB (AFLP1A) согласно MLST и AFLP анализам [8, с.11].

Штаммы серотипа D обнаруживают повсеместно, но наиболее они распространены в регионах с умеренным климатом. Это ограниченное распространение может быть связано с тем, что штаммы серотипа D более чувствительны к действию высоких температур, чем клетки серотипа А [8, с.11].

Серотип AD является результатом слияния между штаммами серотипа А и D. Штаммы AD являются диплоидными, содержат два набора хромосом и несут аллели двух спаривающихся типов. Большинство изолятов серотипа AD обнаружено в Африке [8, с.11].

C. gattii географически ограничен тропическим и субтропическим регионами, за исключением Британской Колумбии. Вызывает заболевание преимущественно у иммунокомпетентных лиц. *C. gattii* соответствует четырем молекулярным типам — VGI, VGII, VGIII, и VGIV.

Более чем у 95% больных возбудителями криптококкоза являются *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* и *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (варианты А, D), которые распространены повсеместно, сапрофитируют в почве, в испражнениях птиц, на некоторых растениях.

Факторы риска развития криптококкоза: СПИД; длительное применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров; трансплантация органов и тканей; некоторые гемобластозы (острый лимфобластный лейкоз, лимфома, хронический лимфолейкоз); первичные иммунодефициты; декомпенсированный сахарный диабет; печеночная и почечная недостаточность; саркоидоз, коллагенозы. Вероятность развития криптококкоза напрямую зависит от степени выраженности иммунодефицита. Часто страдают криптококкозом реципиенты трансплантатов органов и тканей. Известно, что до 3% таких больных страдают криптококкозом, который преимущественно развивается более чем через 1 год после трансплантации. При этом преимущественно отмечают поражение легких (более 50%), затем развивается поражение ЦНС (у 50–60% поражены обе системы) и диссеминация возбудителя (до 25%). У 5–15% больных криптококкозом указанные факторы риска не выявляют.

Клиника

Криптококкоз обычно протекает как острое, подострое или хроническое заболевание. У больных наиболее часто поражаются ЦНС, легкие, кожа и развиваются диссеминированные варианты инфекции.

Криптококкоз легких. Клинические проявления варьируют от субклинического течения до острой дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома. Несмотря на то, что заболевание передается ингаляционным путем, поражение легких у многих больных протекает субклинически.

У иммуноскомпрометированных больных без СПИД

- фебрильная температура тела (60–70%),
- общее недомогание (60–65%),
- боли в грудной клетке (40–50%),

- снижение массы тела (35–40%),
- одышка (25–30%),
- кашель (15–20%) и кровохарканье (5–10%).

У иммунокомпетентных пациентов

- кашель (50–60%),
- боли в грудной клетке (40–50%),
- снижение массы тела (20–30%),
- фебрильная температура тела (20–30%) и кровохарканье (15–20%).

Таким образом, клинические признаки криптококковой пневмонии неспецифичны. Диагноз ставят при выявлении возбудителя в биологических субстратах и на основании серологических методов диагностики.

Диагностика

Одним из главных условий успешного лечения криптококкоза является ранняя диагностика. Основной метод диагностики — микроскопия и посев СМЖ, крови и других субстратов, а также определение криптококкового антигена. Диагностическая чувствительность микроскопии СМЖ с окраской тушью составляет 40–70%, у больных СПИД вероятность выявления криптококка при микроскопии СМЖ выше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции.

При определении криптококкового антигена в СМЖ и сыворотке крови ложноположительные результаты встречаются редко, они возможны при злокачественном новообразовании, высоком титре ревматоидного фактора в сыворотке крови, а также при инфекциях, обусловленных *Trichosporon spp.*, *Capnocytophaga canimorsus* и *Stomatococcus mucilaginosus* [9, с. 51].

При любой локализации криптококковой инфекции должна быть проведена люмбальная пункция с определением давления СМЖ, поскольку криптококковый менингоэнцефалит может протекать асимптомно. Так же при криптококковом менингоэнцефалите обязательно проведение КТ или МРТ головного мозга.

Дифференциальную диагностику криптококкового менингоэнцефалита проводят с инфекцией, обусловленной простейшими (*Toxoplasma gondii*),

вирусами (JCV, CMV, EBV, HSV, VZV), бактериями (*S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*) и другими м.икромицетами (*Cladophialophora bantiana*, *Aspergillus* spp. и пр.) [9, с. 51].

Криптококкоз легких диагностируют с помощью КТ или рентгенографических признаков микоза легких, а так же при обнаружении возбудителя в любых респираторных субстратах или биоптате легкого. КТ является наиболее эффективным методом диагностики криптококкоза легких, чем рентгенография. Основными радиологическими признаками криптококкоза легких у больных СПИД являются интерстициальная инфильтрация и лимфоаденопатия, у иммуноскомпрометированных больных без СПИД — зоны инфильтрации однородного характера, субплевральные очаги с нечеткими контурами, шаровидные образования в субплевральных отделах верхних долей и образование полостей; у иммунокомпетентных — одиночные или множественные округлые образования, реже — плеврит и формирование полостей.

Методы диагностики

Основными методами для диагностики криптококкоза являются: люмбальная пункция с определением давления СМЖ; общеклинический и биохимический анализ СМЖ; посев СМЖ, крови, мочи, простатической жидкости, материала из очагов поражения; микроскопия СМЖ, других биологических жидкостей, материала из очагов поражения (окраска альциановым синим, тушевые препараты); МРТ или КТ головного мозга, КТ легких; выявление источника инфекции и очагов диссеминации, получение материала из очагов поражения; определение иммунного статуса с обязательным исследованием CD4+ Т-лимфоцитов [9, с. 51].

Критерии диагностики:

Пневмония: • КТ или рентгенографические признаки микоза легких, выявлением *C. neoformans* при микологическом исследовании мокроты, биоптата из очага поражения или определение антигена *C. neoformans* в крови.

Менингит: • выявление *C. neoformans* при микроскопии или посеве СМЖ, или определение антигена *C. neoformans* в СМЖ.

Криптококкоз другой локализации: • клинические, рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *C. neoformans* при микологическом исследовании материала из очага поражения.

Лечение

Лечение проводят в стационаре, при наличии показаний — в ОРИТ. После стабилизации состояния больных лечение продолжают амбулаторно. Основными лечебными мероприятиями являются антифунгальная терапия, коррекция внутричерепного давления и купирование или снижение выраженности факторов риска.

Антифунгальная терапия у ВИЧ-инфицированных больных. В качестве стартовой терапии рекомендовано введение амфотерицин В деоксихолат 0,7–1 мг/кг/сут, в сочетании с флуцитозином 100 мг/кг/сут в течение 2 недель, с последующим использованием флуконазола 400–800 мг/сут в течение не менее 8 недель (AI). Возможно использование липосомального амфотерицина В в дозе 3–4 мг/кг/сут или применение липидного комплекса АмВ в дозе 5 мг/кг/сут, также в сочетании с флуцитозином 100 мг/кг/сут в течение 2 недель (BII). Возможно применение данных препаратов без флуцитозина, но данная схема рассматривается как альтернативная (AII). Также в качестве альтернативных методов лечения рассматривается комбинированное применение амфотерицина В деоксихолата и флуконазола течение 2 недель, с последующим использованием флуконазола не менее 8 недель (BI). Флуконазол может быть использован самостоятельно в дозе более 800 мг/сут и более или в комбинации с флуцитозином (BII) [9, с. 51].

Таким образом, препарат выбора: • амфотерицин В 0,7–1,0 мг/кг/сут в течение 2 недель (в сочетании с флуцитозином 100 мг/кг/сут в 4 приема), затем флуконазол 400 мг/сут в течение не менее 8 недель (AI).

При признаках почечной недостаточности: • амфотерицин В липосомальный 3–4 мг/кг/сут в течение 2 недель в комбинации с флуцитозином 100 мг/кг/сут в 4 приема (ВІІ);

• амфотерицина В липидный комплекс в дозе 5 мг/кг/сут в течение 2 недель в комбинации с флуцитозином 100 мг/кг/сут в 4 приема (ВІІ).

Альтернативные препараты стартовой терапии: • амфотерицин В 0,7–1,0 мг/кг/сут, амфотерицин В липосомальный 3–4 мг/кг/сут, амфотерицина В липидный комплекс в дозе 5 мг/кг/сут 4–6 недель (АІІ);

• амфотерицин В 0,7 мг/кг/сут в сочетании с флуконазолом 800 мг/сут (12 мг/кг/сут) в течение 2 недель, затем флуконазол 800 мг/сут в течение не менее 8 недель (ВІ);

• флуконазол ≥ 800 мг/сут (более предпочтительно 1200 мг/сут) с флуцитозином 100 мг/кг/сут в 4 приема не менее 6 недель (ВІІ);

• флуконазол 1200–2000 мг/сут 10–12 недель (доза ≥ 1200 мг/сут предпочтительна при использовании только флуконазола) (ВІІ);

• итраконазол 400 мг/сут 10–12 недель (СІІ) [9, с. 51]

Выводы.

1. У ВИЧ-инфицированных пациентов впервые выявленный диссеминированный процесс в легких при отрицательных молекулярно-генетических и микроскопических результатах исследования мокроты на МБТ требует дообследования на криптококковую инфекцию.

2. Положительный T-SPOT не является единственным основанием для установления туберкулезной природы заболевания.

3. В качестве диагностических методик следует организовать микроскопическое (окраска тушью) и культуральное (посев на среду Сабуро) исследование мокроты на микромицеты.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Константинова А.М., Вестник Санкт-Петербургского Университета. Криптококкоз при ВИЧ инфекции. – 2010 . – Сер. 11. – № 3. – С.38.

2. Nguyen M.H., Husain S., Clancy C.J., et al. Outcomes of central nervous system cryptococcosis vary with host immune function: results from a multi-center, prospective study // *J. Infect.* – 2010. – Vol. 61, №5. – P. 419.
3. Ramos-e-Silva M., Lima C.M., Schechtman R.C., et al. Systemic mycoses in immunodepressed patients (AIDS) // *Clin. Dermatol.* – 2012. – Vol. 30, №6. – P. 616.
4. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей – М., 2009. – С. 336 .
5. Levitz S. M., Boekhout T. Cryptococcus: the once-sleeping giant is fully awake // *FEMS Yeast Res.* – 2009. – Vol. 6, No4. – P.461-462.
6. Voelz K., May R.C. Cryptococcal interactions with the host immune system // *Eukaryotic cell.* – 2010. – Vol.9, No6 – P. 835-846.
7. Zaragoza O., Rodrigues M.L., De Jesus M., et al. The capsule of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*// *Adv. Appl. Microbiol.* – 2009. – Vol. 68. – P. 133-216.
8. Филиппова Л.В., Фролова Е.В., Проблемы медицинской микологии, *Cryptococcus neoformans* и врожденный иммунитет. – 2011, Т.13. – No2. – С. 11.
9. Бакиров А.Б., Веселов А.В., Власенко А.В., Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. – М., 2010. –С. 50-51.