

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.98:578.828.6]-06:616.992.282]-091.8

А. М. Константинова

**КРИПТОКОККОЗ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет,
Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова

Не вызывает сомнений актуальность ВИЧ-инфекции. В Российской Федерации число новых случаев СПИДа неуклонно растет, увеличилось и число смертей среди лиц с диагнозом СПИД [1]. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в РФ на 31 декабря 2009 г. зарегистрировано 543 335 случаев ВИЧ-инфекции [2]. В Санкт-Петербурге, по данным информационного бюллетеня Городского Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, в период с 1987 до 01.07.2009 г. выявлено 43 987 случаев ВИЧ-инфекции; зарегистрировано 837 случаев летальных исходов от СПИДа. В 2009 г. от ВИЧ в Санкт-Петербурге умерло 407 человек [3].

В связи с резко возросшей заболеваемостью ВИЧ-инфекцией, сегодня крайне актуальной становится проблема СПИД-маркерных заболеваний, в частности, криптококкоза. Частота данного заболевания составляет 0,2 — 0,9 на 100 000 населения; в странах Африки этот показатель значительно выше — 13 на 100 000 [4, 5]. В таблице 1 представлены данные о частоте криптококкоза среди ВИЧ-инфицированных в наиболее крупных ретроспективных исследованиях [6–11].

Таблица 1. Частота встречаемости криптококкоза
среди ВИЧ-инфицированных

Регион	Временной интервал	Общее число наблюдений	Количество случаев криптококкоза	Частота криптококкоза (%)
Нью-Йорк, США	1985–1992	252*	23	9,1
Милан, Италия	1985–1999	4160	177	4,2
Тунис	03/1991–12/2002	346	12	3,47
Чикаго, США	09/1999–07/2002	1562	37	2,37
Москва, Россия	2002–2003	216*	4	1,85
Бразилия	2005–2008	1300	32	2,46

* — по аутопсийным данным.

С появлением антиретровирусной терапии в США частота инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, с 1992 до 2000 гг. уменьшилась в 10 раз; а во Франции — на 50% [12]. Так, в период с 1990–1993 гг. в США криптококкоз регистрировался у 66 из 1000 заболевших СПИДом; этот показатель снизился до 0,7 в 2000 г. [13]. По данным Центра

по контролю за заболеваниями (CDC, США), в мире ежегодно регистрируют 1 млн. случаев криптококкоза у ВИЧ-инфицированных больных, из них 680 000 погибают [14].

Достоверные сведения о частоте этой инфекции в Российской Федерации отсутствуют. За период с 1989 по 2001 гг. зарегистрировано 23 случая криптококкоза, причем 22 из них — в стационарах Санкт-Петербурга [15]. В патологоанатомическом отделении Городской инфекционной больницы № 30 им. С. П. Боткина в Санкт-Петербурге в период с 1988 по 2009 гг. было произведено 396 вскрытий умерших с основным диагнозом ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа, за этот период криптококкоз имел несомненное значение в наступлении летального исхода в 22 случаях; а первый случай криптококкоза был зарегистрирован в 1990 г. В 2010 г. было зарегистрировано еще два случая криптококкоза [16]. По данным организационно-методического отдела инфекционной службы в Санкт-Петербурге, криптококкоз как основная причина смерти среди больных СПИДом был выявлен в 12,2% случаев в период с 1988 до 1990 гг.; в 14,9% случаев в период с 2000–2003 гг. и 5,1% случаев в период с 2004–2007 гг. [17].

Довольно часто криптококкоз является первым проявлением СПИДа. Этот показатель варьирует от 39% в США (1992–2000 гг.) [18] и 41,7% в Тунисе (1991–2002 гг.) [9] до 58,8% во Франции (после середины 90-х годов) [12] и 67,2% в Италии (1985–1999 гг.) [8]. В Российской Федерации этот показатель в период с 1987–2006 гг. составил менее процента — 0,35% [19]. Такой низкий показатель может быть обусловлен как недостаточным качеством диагностики, так и климатическими особенностями. Также не вполне ясным остается источник инфекции, так как при исследовании природных субстратов на наличие криптококка в Санкт-Петербурге, частота его обнаружения составила лишь 3,2%, причем возбудитель был обнаружен исключительно в помете голубей [20].

Криптококкоз представляет собой известный уже более столетия глубокий жизнеугрожающий микоз [8, 13, 21], приводящий к тяжелому менингоэнцефалиту и диссеминированным поражениям [19, 22]. Возбудителями являются базидиомицетовые капсулированные дрожжи рода *Cryptococcus* двух видов: *Cryptococcus neoformans* и *C. gattii* [23]. *C. neoformans* включает три серотипа: *C. neoformans* var. *grubii* (серотип А), *C. neoformans* var. *neoformans* (серотип D) и гибрид (серотип AD), которые обнаруживаются повсеместно. *C. gattii* включает серотипы В, В/С и гибриды (BD, AB), вызывает заболевание в регионах с тропическим и субтропическим климатом [13, 24]. Криптококк является обычным сапрофитом слизистых оболочек некоторых животных [13, 22, 25].

Заражение происходит преимущественно аэрогенным путем с первичным проникновением возбудителя в ткань легких. Существование там латентной инфекции было показано при обнаружении клеток гриба в легочных гранулемах при аутопсийных исследованиях умерших от различных, не связанных с криптококкозом, причин; а также наличие криптококков в интерстициальных гранулемах в составе макрофагов или эпителиоидных клеток в ткани легких у крыс в течение 18 месяцев после экспериментального заражения их криптококкозом [13].

Из легких *C. neoformans* попадает в кровеносное русло, откуда происходит его гематогенная диссеминация. Наиболее часто отмечается поражение центральной нервной системы, куда возбудитель проникает через гематоэнцефалический барьер как по механизму «Троянского коня» [26], так и посредством трансцеллюлярного механизма за счет адгезии к выпячиваниям мембран эндотелия микрососудов мозга [27].

Вероятность развития криптококкоза определяется степенью выраженности иммунодефицита. Основными факторами риска развития криптококкоза являются выраженные нарушения клеточного иммунитета. Помимо СПИДа, это гемобластозы, сар-

коидоз, реакция «трансплантат против хозяина» при трансплантации органов и тканей, а также длительное применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров [13, 28]. Помимо этого, этот микоз регистрируют у беременных [29]. Криптококкоз редко наблюдается у пациентов с уровнем CD 4 лимфоцитов выше 100 клеток в мм³ [8, 13, 16]. Обычно с момента выявления ВИЧ-инфекции до смерти пациентов проходит несколько лет [16].

Условно были выделены лабораторные, морфологические и клинические факторы риска неблагоприятного исхода заболевания.

К лабораторным факторам, научная значимость которых значительно превышает клиническую, можно отнести: низкий уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , and IL-6); положительную культуру в ликворе, большое количество микроорганизмов (в тушевых препаратах или высокий титр криптококкового антигена в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)), низкий воспалительный ответ организма (лейкоцитоз менее 20/мл в ЦСЖ) и повышенное давление спинномозговой жидкости [8, 13, 30].

К морфологическим факторам мы отнесли смену фенотипа *C.neoformans*, заражение слизистыми вариантами [30, 31]. Так, у крыс, инфицированных слизистыми вариантами криптококка, наблюдается повышение внутричерепного давления, что связано с накоплением гликоксилломанна и дрожжевых клеток в ЦСЖ [31].

К клиническим факторам неблагоприятного исхода, имеющим несомненное практическое значение, относят ригидность затылочных мышц, отсутствие головной боли (для криптококкового менингита), активное употребление наркотических веществ, лихорадку и аномальный ментальный статус [8, 13, 30].

В подавляющем большинстве случаев при криптококкозе происходит генерализация инфекции; число пораженных органов при этом колеблется от 3,8 в Европе (Италия) [8], до 4,9 в США [10] и 4,6 в России (Санкт-Петербург) [16]. Наиболее часто поражается центральная нервная система, несколько реже — лимфатические узлы, легкие, селезенка, печень, почки. Еще реже описывают поражение надпочечников, сердца, щитовидной и поджелудочной желез, простаты и кишечника [8, 16, 32, 33].

Макроскопическая картина при криптококковой инфекции чаще всего малоспецифична, иногда схожа с поражениями, вызванными микобактериями туберкулеза [22]; редко описывались «желатинозные узелки» [33]. Вовлеченные в процесс мягкие мозговые оболочки отечные, утолщенные, тусклые, мутные. Очаговые изменения в головном мозге отмечены в единичных случаях. Лимфатические узлы на разрезе неоднородны, в единичных случаях с фокусами бледно-желтого цвета, которые иногда трудно отличать от таковых при туберкулезе. В легких, селезенке, печени и почках изредка наблюдались очаговые изменения, которые были охарактеризованы как стекловидные, водянистые, «пустулезные» очажки. Никаких характерных макроскопических изменений в других органах не наблюдается [16].

Криптококк известен как грибок, вызывающий гранулематозное воспаление, которое принято считать фенотипическим проявлением нормально функционирующего клеточного иммунитета. Типичная гранулема обычно представляет собой компактно расположенные макрофаги с чертами эпителиоидных клеток и гигантские многоядерные клетки типа «инородных тел» и Лангханса, в цитоплазме которых содержится множество дрожжеподобных клеток [34, 35, 36].

У лиц с недостаточностью клеточного иммунитета (в том числе и ВИЧ-инфицированных) гистологическая картина представлена пролиферацией дрожжеподобных грибов с гистиоцитарной, минимальной лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрацией [13, 22]. Обнаруживается обширное поражение капилляров, что отражает гематоген-

ное распространение инфекции; а гранулематозный тип воспаления встречается крайне редко. И лишь реактивация CD4 клеток при назначении высокоактивной антиретровирусной терапии изменяет гистологическую картину поражения от массивного капиллярного вовлечения до гранулемоподобных образований с присутствием в них CD4 клеток, тенденцией к формированию гигантских многоядерных клеток [1, 13, 34, 35].

В то же время у пациентов, не получавших антиретровирусной терапии, иногда встречается гранулематозное воспаление с образованием гигантских многоядерных клеток [16]. Причем в этих случаях никаких отличий от других умерших по длительности заболевания, уровню CD4 клеток и другим параметрам не было обнаружено. Возможно, такие морфологические изменения связаны с низкой вирулентностью штаммов, так как показано, что менее вирулентные штаммы индуцируют гранулематозную реакцию [37]. В пользу данного предположения говорит также наличие во всех случаях преимущественно продуктивного воспаления лишь небольших периваскулярных зон лизиса, а криптококки приблизительно в равном соотношении были деформированными и округлыми, капсулированными. В экспериментах на мышах было показано, что более вирулентные штаммы вызывают образование более обширных литических зон в ткани головного мозга; микромицеты при этом капсулированные, округлой формы, а менее вирулентные штаммы вызывают менее выраженный лизис, клетки грибов при этом преимущественно бескапсульные, деформированные [37].

Выявить сами клетки гриба в тканевых срезах не всегда бывает просто, поэтому используют дополнительное окрашивание PAS-методом [38]. А капсула, состоящая из гетерополисахаридов (глюкуронооксиломаннана), становится отчетливо видной при окраске ализциановым синим по Моури (окрашивается в сине-зеленый цвет) [13, 25, 33, 34, 38]. Причем, только таким способом окрашивается капсула фагоцитированных криптококков.

Прижизненная лабораторная диагностика криптококковой инфекции на сегодняшний день не представляет трудностей. Наиболее простым, быстрым и дешевым методом является цитологическое исследование спинномозговой жидкости, аспиратов, секретов или другого материала. Для этого мазки заливают 1–2 каплями туши, на фоне которой обнаруживаются инкапсулированные дрожжевые клетки. Капсула не пропускает частички туши и формирует характерные ободки [39]. Чувствительность метода при исследовании ЦСЖ достигает 86% [8].

Также применяют культуральный метод, чувствительность которого составляет 70% [38]. *C. neoformans* растет в течение 48–72 часов на большинстве стандартных микологических или бактериологических сред [13, 34].

Большое значение в диагностике имеет и серологический метод — определение криптококкового антигена в СМЖ и сыворотке крови. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов превышают 90%. Позитивная агглютинация в разведении 1:4 достоверно подтверждает криптококковую инфекцию. Титры ≥ 8 обычно свидетельствуют об активном заболевании, и многие больные со СПИД имеют высокие титры [13, 33]. Используют также молекулярный метод — определение ДНК в импульсном поле электрофорез-гелем.

В среднем от начала симптомов до постановки диагноза проходит 14,5 дней (от 1–80) [8]; в Санкт-Петербурге прижизненно криптококкоз был диагностирован менее чем в половине случаев. Однако в последние годы в нашем городе значительно повысился уровень прижизненной выявляемости данной инфекции. Так, если в период с 1990 г. до 2003 г. криптококкоз был диагностирован лишь в 3 из 12 случаях (25%), то в период с 2004 — январь 2010 гг. — в 7 из 11 (63,6%) [16].

Криптококкоз редко является единственной оппортунистической инфекцией у больных СПИДом. Часто отмечают кандидоз, цитомегаловирусную инфекцию, токсоплазмоз, пневмоцистоз и туберкулез. Реже криптококкоз сочетается с новообразованиями: лимфомами и саркомой Капоши [8, 16].

В литературе практически отсутствуют сведения о взаимодействии криптококков с другими микроорганизмами. Описано присутствие криптококков в мозговых оболочках в зоне клеточного распада, вызванного вирусом простого герпеса и в зоне казеозного некроза в ткани легкого при туберкулезе [16].

Существует ряд факторов (таблица 2), влияющих на размер капсулы криптококка *in vitro* [34, 40–42].

Таблица 2. Факторы, влияющие на толщину капсулы *C. neoformans*

Условия роста	Факторы, уменьшающие размер капсулы	Факторы, увеличивающие размер капсулы
Концентрация сахаров	Высокая (16%)	Низкая (1%)
Осмолярность	Высокая (2,9% натр хлор)	≥1,0 мг. тиамин в мл ≥1,0 глутамата в мл
pH	Кислая среда	Нейтральная среда
Температура	Низкие	37°С
pCO ₂	Уровень окружающей среды	Физиологический
Концентрация железа		Низкая
Химические вещества	Амфотерицин В, Индинавир	

Однако до сих пор мало изученным и противоречивым остается вопрос, чем обусловлены *in vivo* те или иные размеры диаметра клетки и толщины капсулы криптококков. Существует мнение, что размеры *C. neoformans* не зависят от локализации возбудителя в различных органах, а также от разновидности иммунодефицитного состояния [25, 37].

Морфометрический анализ показал, что существуют различия в диаметре клеток криптококков и в толщине их капсулы в легких и головном мозге; в том числе и при различных видах проводимой терапии. Выявлено, что толщина капсулы криптококков в легких у умерших, не получавших при жизни никакой терапии, оказалась достоверно больше, чем в головном мозге [16], что совпадает с описанными в литературе данными о толщине капсулы *C. neoformans* в различных органах у мышей [43]. Механизм этого явления до конца не ясен, однако уже более 60 лет известно, что на толщину капсулы влияют условия среды: так, различную толщину капсулы криптококка в ткани головного мозга и легких связывают с различными уровнями концентрации железа в этих органах [44]; в нервной системе также выше уровень «сброса» полисахарида в ткань. Воспалительный ответ в легких более выражен, чем в мозге, что может замедлять рост дрожжей в легких, и, соответственно, так как доказана связь между ростом капсулы и замедленной репликацией, объяснить большую толщину капсулы криптококков в ткани легкого [45]. Некоторые авторы связывают этот феномен с возможностью так называемого «переключения фенотипа», при котором спонтанно, с частотой выше, чем происходят соматические мутации, появляются колонии другой морфологии, что значительно оказывает влияние как на размер клетки гриба, так и на толщину капсулы [30, 46]. Есть данные и о том, что при низких концентрациях кислорода изменяется морфология грибов [47], однако характер этих изменений в отношении криптококков в доступной нам литературе обнаружить не удалось.

В опытах на культуре клеток антимикотическая терапия (амфотерицином В и флуконазолом) уменьшала размер клетки и капсулы *C. neoformans* [48]. В экспериментах на зараженных криптококкозом мышах при терапии амфотерицином В отмечено значи-

тельное снижение толщины капсулы и диаметра клетки в легких [42]. Морфометрическое исследование, проведенное у умерших, получавших при жизни антимикотические препараты, показало, что толщина капсулы и диаметр клеток криптококков в легких были достоверно больше, чем те же показатели у лиц, не получавших при жизни никакой терапии. Противоположные данные, полученные при морфометрии в срезах тканей мозговых оболочек, могут быть связаны с более низкой концентрацией препарата в центральной нервной системе [16].

В отношении противовирусной терапии в литературе есть данные лишь о том, что индинавир подавляет капсулообразование *in vitro* [41]. Более высокая толщина капсулы у пациентов, получавших ВААРТ, чем у пациентов, не получавших терапии или получавших только антимикотики, вероятно, связана либо с неэффективностью проводимой терапии либо с тем, что капсула является не только фактором вирулентности, но и защиты криптококка от макроорганизма [16].

Связь между диаметром клетки гриба и толщиной капсулы возможно трактовать как своеобразный приспособительный процесс [16].

Несмотря на значительное число исследований, особенно в последние два десятилетия, посвященных эпидемиологии, клинической картине, диагностике и лечению криптококкоза, многие аспекты патогенеза и течения данного заболевания, а также особенности морфологии и биологии самих возбудителей остаются в настоящее время не до конца ясными. Требуется изучения вопрос о причинах и факторах, обуславливающих различную органную морфологию криптококков, в том числе и при проведении различных видов терапии. Не вполне понятен механизм образования микроист в головном мозге в отсутствие синтеза протеолитических ферментов криптококками. Кроме того, в настоящее время известны лишь некоторые особенности возбудителя, влияющие на развитие того или иного типа воспаления в тканях. Практически нет данных о взаимодействии криптококков с другими микроорганизмами. Не вполне освещен вопрос об источниках инфекции в РФ: так, только в Санкт-Петербурге выявлен один природный резервуар *C.neoformans* — отложения помета голубей.

Литература

1. Хмельницкий О. К., Насыров Р. А., Васильева Н. В. и др. Патоморфология криптококкоза головного мозга при иммунодефицитных состояниях различного генеза // Архив патологии. 2005. №2. С. 10–13.
2. ВИЧ-инфекция и хронические вирусные гепатиты в Санкт-Петербурге в 2009 г. // Информационный бюллетень. СПб., 2010. 13 с.
3. Ковальский Г. Б., Рыбакова М. Г., Гусев С. Г. Структура смертности, качество прижизненной диагностики в стационарах и амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга (взрослое население) за 2009 год // Библиотека патологоанатома. 2009. Вып. 114. С. 1–36.
4. Босак И. А. Сравнительная характеристика природных и клинических изолятов *Cryptococcus neoformans*: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. СПб., 2009. 24 с.
5. Dorrington R. E., Johnson L. F., Bradshaw D. et al. The Demographic Impact of HIV/AIDS in South Africa. National and Provincial Indicators for 2006/2007. Cape Town, Centre for Actuarial Research, South African Medical Research Council and Actuarial Society of South Africa.
6. Пархоменко Ю. Г., Тишкевич О. А., Шахгильдян В. И. Анализ летальных исходов среди ВИЧ-инфицированных взрослых больных Москвы за 2002–2003 гг. // Инфекционные болезни. 2004. Т. 2., №3. С. 72–74.
7. Adeyemi O. M., Pulvirenti J., Perumal S. Cryptococcosis in HIV-infected individuals // AIDS. 2004. Vol. 18. N 16. P. 2218–2219.

8. Antinori S., Galimberti L., C. Magni C. A. et al. *Cryptococcus neoformans* infection in a cohort of italian AIDS patients: natural history, early prognostic parameters, and autopsy findings // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2001. Vol. 20. P. 711–717.
9. Kilani B., Ammari L., Marrakchi C. et al. Étude rétrospective des cas de cryptococcose neuroméningée chez des patients atteints de sida à l'hôpital La Rabta à Tunis (Tunisie) // Journal de Mycologie Médicale // Journal of Medical Mycology. Vol. 15. Issue 2. June 2005. P. 114–115.
10. Markowitz G. S., Concepcion L. F., Stephen M. et al. Autopsy Patterns of Disease Among Subgroups of an Inner-City Bronx AIDS Population // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology. 1996. Vol. 13, N 1. P. 48–54.
11. Ribeiro L. C., Hahn R. C., Favalessa O. C. et al. Systemic mycosis: factors associated with death among patients infected with the human immunodeficiency virus, State of Mato Grosso, Brazil, 2005–2008 // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2009. Vol. 42, N 6. P. 698–705.
12. Dromer F., Mathoulin-Pelissier S., Fontanet A., et al. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985–2001): comparision of the pre- and post- HAART eras // AIDS. 2004. Vol. 18. P. 555–562.
13. Bicanic T., Harrison T. Cryptococcal meningitis // British Medical Bulletin. 2005. Vol. 72, N 1. P. 99–118.
14. Bicanic T., Boehhout T., Del Poeta M. et al. Special report on 7th International Conference on Cryptococcus and Cryptococcosis // Mycology newsletter. 2008. P. 10–24.
15. Васильева Н. В. Криптококки и криптококкоз на современном этапе // Пробл. мед. микол. 2002. Т. 4. № 2. С. 45–46.
16. Константинова А. М. Криптококкоз при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД: анализ аутопсий // Пробл. мед. микол. 2010. Т. 12. № 2. С. 101–102.
17. Рахманова А. Г., Яковлев А. А., Волкова Г. В. и др. Организация лечебно-диагностических мероприятий у больных тяжелой формой ВИЧ-инфекции с сопутствующими вторичными и оппортунистическими заболеваниями // Инфекционные болезни 2007. Альманах. 2007. С. 192–198.
18. Mirza S. A., Phelan M., Rimland D., Graviss E., Hamill R. The changing epidemiology of Cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large Metropolitan Areas, 1992–2000 // Clinical Infectious Diseases. 2003. Vol. 36. P. 789–794.
19. Покровская А. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В. Система регистрации и анализа данных о СПИДе в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 3. С. 13–16.
20. Босак И. А. Выделение и характеристика изолятов *Cryptococcus neoformans* из окружающей среды г. Санкт-Петербурга // Пробл. мед. микол. 2009. Т. 11, № 3. С. 43–46.
21. Chretien F., Lortholary O., Kansau I. et al. Pathogenesis of cerebral *Cryptococcus neoformans* infection after fungemia // J. Infect. Dis. 2002. Vol. 186. P. 522–530.
22. Пархоменко Ю. Г., Зюзя Ю. Р., Тишкевич О. А. Патология легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Архив патологии. 2008. Т. 70, № 6. С. 44–48.
23. Kwon-Chung K. J., Varma A. Do major species concepts support one, two or more species within *Cryptococcus neoformans*? // FEMS Yrast. Res. 2006. Vol. 6. P. 574–587.
24. Bovers M., Hagen F., Kuramae E. E. et al. AIDS patient death caused by novel *Cryptococcus neoformans* x *C. gattii* hybrid // Emerg. Infect. Dis. Vol. 14, № 7. 2008. P. 1105–1108.
25. Хмельницкий О. К., Хмельницкая Н. М. Патоморфология микозов человека. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. 432 с.
26. Drevets D. A., Leenen P. J. M. Leukocyte-facilitated entry of intracellular pathogens into central nervous system // Microbes an Infection, 2000. Vol. 2. P. 1609–1618.
27. Chang Y. C., Stins M. F., McCaffery M. J. et al. Cryptococcal yeast cells invade the central nervous system via transcellular penetration of the blood-brain barrier // Infect. Immun. 2004. Vol. 72(9). P. 4985–4995.
28. Chuang Y.-M., Ho Y.-C., Chang C.-J., et al. Disseminated cryptococcosis in HIV-uninfected patients // Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 2008. Vol. 27. P. 307–310.

29. Лессовой В. С., Липницкий А. В. Микозы центральной нервной системы (обзор) // Пробл. мед. микол. 2008. Т. 10. № 1. С. 3–7.
30. Fries B. C., Taborda C. P., Serfass E., Casadevall A. Phenotypic switching of *Cryptococcus neoformans* occurs in vivo and influences the outcome of infection // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 108, № 11. P. 1639–1648.
31. Fries B. C., Lee S. C., Kennan R., et al. Phenotypic switching of *Cryptococcus neoformans* can produce variants that elicit increased intracranial pressure in a rat model of cryptococcal meningoencephalitis // Infection and immunity. 2005. Vol. 73, N 3. P. 1779–1787.
32. Klock C., Cerski M., Goldani L. Z. Histopathological aspects of neurocryptococcosis in HIV-infected patients: autopsy report of 45 patients // Intern. J. Surg. Pathol. 2009. Vol. 17. N 6. P. 444–448.
33. Benesova P., Buchta V., Cerman J. et al. Cryptococcosis — a review of 13 autopsy cases from a 54-year period in a large hospital // APMIS. 2007. Vol. 115. P. 177–183.
34. Mitchell T. G., Perfect J. R. Cryptococcosis in the era of AIDS — 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans* // Clinical microbiology reviews. 1994. Vol. 8. N 4. P. 515–548.
35. Shibuya K., Hirata A., Omuta J., et al. Granuloma and cryptococcosis // J. Infect. Chemother. 2005. Vol. 11. P. 115–122.
36. Shibuya K., Coulson W. F., Wollman J. S. Histopathology of Cryptococcosis and other fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome // Internat. J. Infect. Dis. 2001. Vol. 5. N 2. P. 78–85.
37. Васильева Н. В. Факторы патогенности *Cryptococcus neoformans* и их роль в патогенезе криптококкоза: Автореф. дисс. ... д-р биол. наук. СПб., 2005. 42 с.
38. Аравийский Р. А., Климко Н. Н., Васильева Н. В. Диагностика микозов. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. 186 с.
39. Bose I., Reese A. J., Ory J. J., Janbon G., Doering T. L. A yeast under Cover: the Capsule of *Cryptococcus neoformans* // Eukaryotic cell, 2003. Vol. 2. N 4. P. 655–663.
40. Dykstra M. A., Friedman L., Murphy J. W. Capsule size of *Cryptococcus neoformans*: control and relationship to virulence // Infection and immunity. 1977. Vol. 16. N 1. P. 129–135.
41. Monari C., Pericolini E., Bistoni G. et al. Influence of Indinavir on virulence and growth of *Cryptococcus neoformans* // J. Infect. Dis. 2005. Vol. 191. P. 307–311.
42. Zaragoza O., Mihu C., Casadevall A. et al. Effect of Amphotericin B on capsule and cell size in *Cryptococcus neoformans* during murine infection // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005. Vol. 49, N 10. P. 4358–4361.
43. Rivera J., Feldmesser M., Cammer M. et al. Organ-dependent variation of capsule thickness in *Cryptococcus neoformans* during experimental murine infection // Infect. Immun. 1998. Vol. 66, N 10. P. 5027–5030.
44. McFadden D., Zaragoza O., Casadevall A. The capsule dynamics of *Cryptococcus neoformans* // TRENDS in Microbiology. 2006. Vol. 14, N 11. P. 497–505.
45. Zaragoza O., Casadevall A. Experimental modulation of capsule size in *Cryptococcus neoformans* // Biological Procedures Online. 2004. Vol. 6, N 1. P. 10–15.
46. Jain N., Li Li, McFadden D. C. et al. Phenotypic switching in a *Cryptococcus neoformans* variety gattii strain is associated with changes in virulence and promotes dissemination to the central nervous system // Infect. Immun. 2006. Vol. 74, N 2. P. 896–903.
47. Ernst J. F., Tielker D. Responses to hypoxia in fungal pathogens // Cell Microbiol. 2009. Vol. 11(2). P. 183–190.
48. Nosanchuk J. D., Cleare W., Franzot S. P. et al. Amphotericin B and Fluconazole affect cellular charge, macrophage phagocytosis, and cellular morphology of *Cryptococcus neoformans* at subinhibitory concentrations // Antimicrobial agents and Chemotherapy. 1999. Vol. 43, N 2. P. 233–239.

Статья поступила в редакцию 15 июня 2010 г.