

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
616-071 : 616.831.9-002 : 616.9

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КРИПТОКОККОВОГО МЕНИНГИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ ПАЦИЕНТКИ

Горбова И. В.¹, Жиленкова Ю. И.², Филиппова П. Б.²,
Шульгина М. В.²

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Филиппова Полина Борисовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: polinafilippovaa@bk.ru

Статья поступила в редакцию 13.06.2024
и принята к печати 03.07.2024.

РЕЗЮМЕ

В статье описаны алгоритмы и результаты лабораторной диагностики клинического случая заболевания менингитом, вызванным *Cryptococcus neoformans* у ВИЧ-инфицированной пациентки.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, криптококк, криптококковый менингит, СПИД, *Cryptococcus neoformans*.

Для цитирования: Горбова И.В., Жиленкова Ю.И., Филиппова П.Б., Шульгина М.В. Лабораторная диагностика криптококкового менингита у ВИЧ-инфицированной пациентки. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(4):361-369. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-361-369. EDN: ZEDPSF

LABORATORY DIAGNOSIS OF CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN AN HIV-INFECTED PATIENT

Gorbova I. V.¹, Zhilenkova Yu. I.^{1,2}, Filippova P. B.², Shulgina M. V.²

¹ Clinic Infectious diseases Hospital named by S. P. Botkin, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Filippova Polina B.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: polinafilippovaa@bk.ru

Received 13 June 2024; accepted 03 July 2024.

ABSTRACT

Experiences in *Cryptococcus neoformans* meningitis laboratory diagnosis in HIV infected patient are presented.

Key words: AIDS, cryptococcus, cryptococcal meningitis, *Cryptococcus neoformans*, HIV infection.

For citation: Gorbova IV, Zhilenkova YuI, Filippova PB, Shulgina MV. Laboratory diagnosis of cryptococcal meningitis in an HIV-infected patient. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(4):361-369. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-361-369. EDN: ZEDPSF

Список сокращений: АРВТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИФА — иммуноферментный анализ, ХИАМ — хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах, кл/мкл — клеток в микролитре, г/л — грамм на литр, мл — миллилитр, ммоль/л — миллимоль на литр, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в реальном времени, РНК — рибонуклеиновая кислота, СМЖ — спинномозговая жидкость, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция.

ВВЕДЕНИЕ

Криптококковые менингоэнцефалиты, несмотря на разработанные противогрибковые препараты, остаются заболеваниями с высоким уровнем смертности [1–3]. На фоне снижения во многих регионах мира числа случаев бактериальных менингитов (например, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*), криптококковые менингиты, особенно у иммунокомпрометированных взрослых пациентов, становятся одними из наиболее распространенных причин менингитов. Криптококковые менингиты регистрируются не только у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), но и у больных хроническими заболеваниями легких, туберкулезом, раком, диабетом, а также у лиц с сохранной иммунной системой. У больных с ВИЧ-инфекцией доля криптококковых менингитов среди всех случаев менингита может достигать 68 % [1, 3, 4]. На фоне успешного применения антиретровирусной и иммуномодулирующей терапии, при снижении общего числа летальных исходов от этого заболевания, в США увеличивается их доля у больных без ВИЧ-инфекции [4, 5].

Cryptococcus neoformans и *Cryptococcus gattii* — виды криптококков, вызывающих менингоэнцефалиты. *C. neoformans* вызывает менингиты, чаще всего у больных с ВИЧ-инфекцией, с летальностью, достигающей 41–61 %. *C. gattii* могут вызывать менингиты не только у лиц с ВИЧ-инфекцией, но и у больных с сохранной иммунной системой. Летальность от менингитов, вызванных *C. gattii*, составляет 10–25 % [3]. В классификации патогенных микромицетов ВОЗ 2022 года *C. neoformans* отнесен к группе микромицетов, имеющих наивысшую опасность (группа критических приоритетов), *C. gattii* — к группе с умеренной опасностью (группа умеренных приоритетов) [3].

В статье представлен опыт лабораторной диагностики случая энцефалита, вызванного *C. neoformans*, у больной с ВИЧ-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2024 году в стационарное отделение СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина» поступила женщина 42 лет с первичным диагнозом: серозный менингоэнцефалит неуточненной этиологии. В анамнезе вирусный гепатит В (2004 г.). Время с момента появления первых симптомов (головная боль, повышение температуры тела до 38 °С) до поступления в стационар составило около двух недель. При поступлении пациентка жаловалась на головную боль, слабость, рвоту. При осмотре были выявлены менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига). В зеве — творожистые налеты. В анамнезе у пациентки ВИЧ-инфекция с 2017 года, в стадии прогрессирования (стадия 4В). АРВТ не проходила.

Больная прошла комплексное лабораторное обследование (с применением биохимических, гематологических, иммунохимических, микробиологических методов, включая молекулярно-биологические и микологические) [7–9].

Клинический анализ крови выполнялся на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex, Япония), биохимические исследования — на анализаторе Roche Cobas 6000 (Roche, Швейцария), исследование системы гемостаза — на анализаторах Siemens DCS XP (Siemens, ФРГ) и Stago Compact Max (Stago, Франция).

Выявление антител к ВИЧ типов 1, 2 проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) (с использованием тест-системы Genscreen Ultra HIV Ag–Ab и ХИАМ тест-системы ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo с использованием аппарата ARCHITECT i2000SR, Abbott laboratories, США). Как подтверждающий тест применяли иммунный блоттинг с использованием тест-системы «ИФА-Блот-ВИЧ-1» (ЗАО «ЭКОлаб», Россия) на анализаторе Profiblot 48 (TECAN, США).

Определение субпопуляций лимфоцитов (содержание CD4⁺ и CD8⁺-клеток) проводили в крови методом проточной цитометрии, рассчитывали показатель иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4⁺/CD8⁺).

С помощью ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с обратной транскрипцией в крови была определена величина вирусной нагрузки у обследуемых лиц — число копий ВИЧ в 1 мл сыворотки (Abbott RealTime HIV-1 с использованием аппарата Abbott m2000rt, Abbott Molecular Inc.).

С диагностической целью была выполнена люмбальная пункция с дальнейшим ликворологическим исследованием полученного образца спин-

номозговой жидкости (СМЖ). В ходе проведения анализа ликвора оценивали концентрацию белка и глюкозы (тесты выполнялись на Abbott Architect с8000). Для оценки клеточного состава СМЖ исследовали полученный после центрифугирования осадок СМЖ в камере Фукса-Розенталя с окраской реагентом Самсона.

Для выявления ДНК вирусов в СМЖ применяли методы ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией: вируса герпеса 6 типа («АмплиСенс HHV6-скрин-титр-FL», Россия), цитомегаловируса человека («АмплиСенс CMV-скрин/монитор-FL», Россия), вируса Эпштейна-Барра («АмплиСенс EBV-скрин/монитор-FL», Россия), Варицелла-Зостер вируса («АмплиСенс VZV-FL», Россия), вирусов простого герпеса I и II типов («АмплиСенс HSV I, II-FL», Россия).

Криптококк в СМЖ выявляли методами микроскопии (тушевой препарат), иммунохроматографии, ПЦР-РВ и культуральным методом. Выявление криптококкового антигена в СМЖ проводили с использованием иммунохроматографического экспресс-теста (латексной агглютинации) для обнаружения растворимого капсульного антигена гликуроноксилманнана *C. neoformans* (Pastorex Crypto Plus, Bio-Rad Laboratories, Inc., США). ПЦР-РВ также применяли для обнаружения *Cryptococcus neoformans* («АмплиСенс *Cryptococcus neoformans* — FL», Производственная лаборатория ФГБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) в СМЖ.

Для выделения культуры *Cryptococcus* проводили посев СМЖ на агар и бульон Сабуро. Первичную идентификацию выполняли по морфологическим особенностям колоний микромицетов, для определения вида микромицета применяли масс-спектрометрический анализ (VITEK MS, BioMerieux).

Выявление других заболеваний и возбудителей оппортунистических инфекций происходило с помощью иммунохимических методов. Для выявления антител к ядерному антигену вируса гепатита В (HBsAg) (Anti-HBc II ARCHITECT, Германия) и к поверхностному антигену HBsAg (Anti-HBs II ARCHITECT, Ирландия) в сыворотке крови использовали метод иммунохемилюминесценции. Для определения иммуноглобулинов IgG и IgM к белкам вируса гепатита С в сыворотке крови проводили исследование методом твердофазного ИФА («Бест анти-ВГС-спектр», АО «Вектор Бест», Россия), а также иммуноглобулинов IgM к цитомегаловирусу («Вектор-ЦМВ- IgM», АО «Вектор Бест», Россия), к капсидному антигену VCA вируса Эпштейна-Барра («ВектоВЭБ-VCA-IgM» АО Вектор Бест, Россия), иммуноглобулинов IgG к вирусу

ПГ-1 (ЗАО «ЭКОлаб» ИФА, Россия), иммуноглобулинов IgG к вирусу ПГ-2 (ЗАО «ЭКОлаб» ИФА, Россия) и иммуноглобулинов IgG к вирусу ПГ-3 (ЗАО «ЭКОлаб» ИФА, Россия). Для выявления наличия РНК коронавируса (SARS coronavirus) методом амплификации использовали тест-систему «Коронавирус РНК COVID19» (ООО «НекстБио», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с ВИЧ-инфекцией в анамнезе пациентки были проведены исследования образцов сыворотки крови методами ИФА, ХИАМ для выявления антител к ВИЧ 1/2 типов и антител типа p24. В пробах крови были обнаружены антитела к ВИЧ и антиген типа p24. Результаты ИФА по выявлению антигена ВИЧ были подтверждены методом иммунного блоттинга [8]. Вирусная нагрузка, определенная методом ПЦР-РВ с обратной транскрипцией на этапе диагностики, составила 1 202 264 копий РНК ВИЧ типа 1 в 1 мл в сыворотке крови и 353 038 копий РНК ВИЧ типа 1 в 1 мл в СМЖ.

Для оценки иммунного статуса пациентки были исследованы образцы крови методом проточной цитометрии. Было выявлено значительное снижение числа CD4⁺ лимфоцитов в крови — 28,93 кл/мкл (6,29 %) и снижение числа CD8⁺ — 329,24 кл/мкл (74,08 %), показатель иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺) = 0,08, что свидетельствует о значительном снижении иммунитета.

Клинические проявления и вышеупомянутые показатели позволяют классифицировать ВИЧ-инфекцию у пациентки как СПИД, инфекцию 4В стадии (стадии вторичных заболеваний), согласно действующей в России классификации ВИЧ-инфекции [9].

При клиническом исследовании крови (табл. 1) была обнаружена нормохромная нормоцитарная анемия, выявляемая на всем протяжении пребывания в стационаре. Также были выявлены лейкопения, абсолютная лимфопения, тромбоцитопения. Ферритин сыворотки значительно повышен. Подтвержден хронический вирусный гепатит В в стадии ремиссии. В сыворотке крови обнаружен вирус Эпштейна-Барра.

При биохимических исследованиях СМЖ была выявлена характерная для криптококкового менингита гиперпротеинария в СМЖ, концентрация белка составляла 0,7 г/л. Также наблюдалась характерная для данного состояния гипогликемия, значение концентрации глюкозы было 1,19 ммоль/л. При цитологическом исследовании СМЖ с реактивом Самсона в камере Фукса-Розенталя

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований пациентки

Table 1. The results of the patient's laboratory tests

Наименование анализа	Референтные значения	Единицы измерения	Результат
Лейкоциты (WBC)	4,23–9,07	10 ⁹ /л	1,92
Эритроциты (RBC)	4,54–6	10 ¹² /л	3,23
Гемоглобин (HGB)	126–166	г/л	91,00
Гематокрит (HCT)	39–49	%	26,70
Средний объем эритроцита (MCV)	80–100	фл	82,70
Среднее содержание гемоглобина (MCH)	26–35	пг	28,20
Средняя концентрация гемоглобина (MCHC)	300–370	г/л	341,00
Тромбоциты (PLT)	180–400	10 ⁹ /л	99,00
Ширина распределения эритроцитов (CV)	11,5–14,8	%	13,90
Тромбоцит (PCT)	0,15–0,4	фл	0,11
Нейтрофилы, абс. (NEUT,#)	1,82–7,42	10 ⁹ /л	1,34
Лимфоциты, абс. (LYMPH)	0,85–3,18	10 ⁹ /л	0,41
Моноциты, абс. (MONO,#)	0,19–0,77	10 ⁹ /л	0,12
Эозинофилы, # (EO,#)	0,03–0,44	10 ⁹ /л	0,04
Базофилы (BASO) #	0,01–0,05	10 ⁹ /л	0,01
Нейтрофилы, % (NEUT,%)	47–72	%	69,70
Лимфоциты % (LYMPH%)	19–40	%	21,40
Моноциты, % (MONO,%)	3–12	%	6,30
Эозинофилы, % (EO,%)	1–5	%	2,10
Базофилы % (BASO%)	0–1	%	0,50
Ядросодержащие эритроциты (NRBC#)	0–0.1	%	0
Незрелые гранулоциты (IG#)	0–0.09	%	0,01
Незрелые гранулоциты % (IG%)	0–0.6	%	0,50
ЛДГ	125–220	Ед/л	201,00
Креатинкиназа (КК)	20–200	Ед/л	34,00
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	0–41	Ед/л	16,00
Амилаза	28–100	Ед/л	57,00
Мочевина	2,14–7,14	ммоль/л	2,50
Креатинин	71–115	мкмоль/л	71,00
Глюкоза	4,11–5,89	ммоль/л	5,00
СРБ	0–5	мг/л	0,60
Ферритин	15–150	мг/л	458,70
Общий белок	66–87	г/л	83,40
Протромбин по Квику	70–130	%	131,3
АПТВ	25,9–36,6	с	30,7
МНО	0,8–1,2		0,8
D-dimer	0–250	мкг/мл	602,4

был выявлен плеоцитоз (22 клетки в 3 мкл, референтное значение 0–15 клеток в 3 мл), характерный для менингоэнцефалитов. Также были выявлены клетки, морфологически сходные с *Candida albicans* (рис. 1). Цитологическим методом при окрашивании СМЖ тушевым препаратом были выявлены структуры, морфологически сходные с криптококками, в количестве 2–4 в поле зрения (рис. 2). Данный образец СМЖ также был окрашен по Романовскому (рис. 3).

Криптококковая этиология менингита была подтверждена при выявлении растворимого капсульного антигена гликуроноксиломаннана *C. neoformans* иммунохроматографическим методом и выявлении ДНК фрагментов, специфичных для *C. neoformans* методом ПЦР-РВ. *C. neoformans* отнесен к группе критических приоритетов и является наиболее частой причиной криптококкозов, в том числе криптококковых менингитов у ВИЧ-инфицированных больных.

Применение быстрых методов для установления этиологии менингита имеет высокую эффективность и широко распространено в мире [11, 12]. Экспресс-тест для выявления полисахаридного антигена одного из видов криптококков *C. neoformans* позволяет выявить антигены криптококка за 15 минут, не требует сложного оборудования и, по некоторым данным, более чувствителен, чем метод посева [11, 12]. Применяемые методы позволяют быстро и с высокой достоверностью получить результат исследования (15 мин. для иммунохроматографического метода, в пределах 24 ч. для ПЦР-РВ и до 72 ч. для культурального метода), что жизненно важно для постановки диагноза и начала этиологически обоснованного лечения. Однако выявление антигенов и ДНК микромицетов не свидетельствует об обнаружении их живых клеток. Для подтверждения диагноза было проведено культуральное исследование СМЖ. Посев СМЖ для выявления криптококков выявил культуру микро-

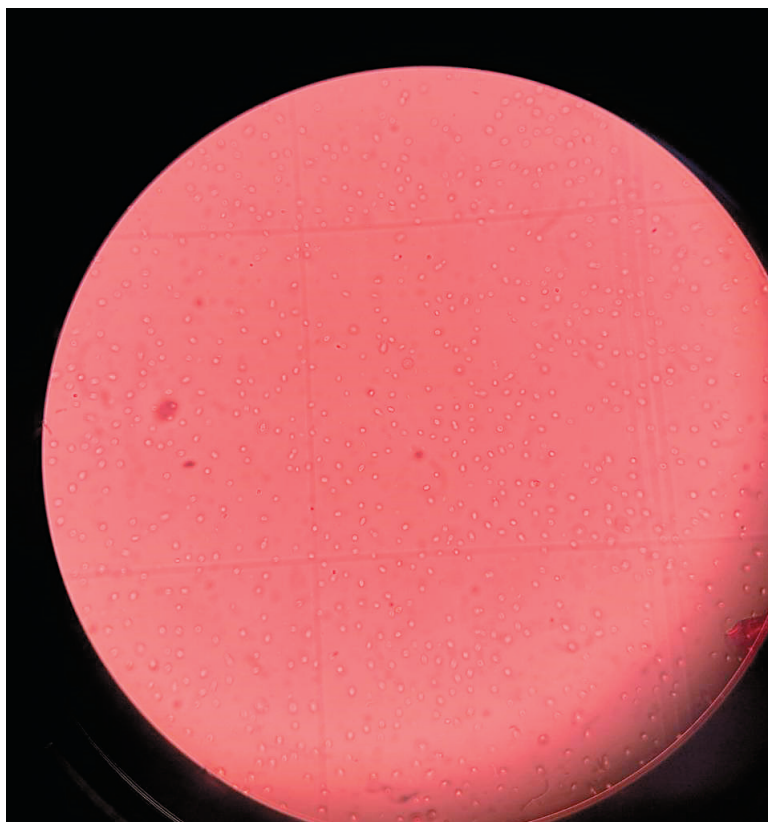


Рис. 1. Образец СМЖ с реактивом Самсона в камере Фукса-Розенталя

На фоне большого количества овальных клеток, морфологически сходных с *C. albicans*, видны розоватые округлые клетки криптококков с гладкой, толстой капсулой. Увеличение x400.

Figure 1. CSF sample with Samson reagent in Fuchs-Rosenthal chamber

Against the background of a large number of oval cells morphologically similar to *C. albicans*, pinkish rounded cryptococcal cells with a smooth, thick capsule are visible. The magnification is x400.

мицета, исследование которой методом масс-спектрометрии позволило отнести ее к *C. neoformans*.

В бактериологическом посеве из зева была обнаружена *Candida albicans*.

Тяжесть состояния пациентки была обусловлена течением менингита на фоне глубокого иммунодефицита. В связи с ухудшением состояния, обусловленного отеком головного мозга, больная была переведена в ОРИТ, где, несмотря на проводимое многокомпонентное лечение и реанимационные мероприятия, скончалась.

В исследованиях коллег за разные периоды [6, 13, 14] были получены схожие данные по клиническому течению внелегочной криптококковой инфекции, в том числе криптококкового менингита, входящих в группу оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции. У пациентов при длительно текущей ВИЧ-инфекции и отсутствии приверженности АРВТ диагностика маркерных заболеваний, таких как криптококковый менингит, является основополагающей, поскольку

клиническая симптоматика на поздних стадиях ВИЧ-инфекции относительно не специфична. В этих условиях лабораторная диагностика играет решающую роль для установления диагноза [13]. Характерной симптоматикой криптококкового менингита в работах коллег, так же как в описанном клиническом случае, являлись головная боль, лихорадка, рвота; классические менингеальные симптомы наблюдались у части пациентов. Количество CD4 лимфоцитов было ниже 100 Кл/мкл. С диагностической целью больным выполнялась люмбальная пункция с последующим цитологическим исследованием ликвора. У всех пациентов наблюдались плеоцитоз, гиперпротеинария и гипогликоархия. Для подтверждения диагноза СМЖ исследовали микологическим методом, ПЦР, выявляли криптококковый антиген, а также проводили микроскопию осадка СМЖ. Преимуществом рассматриваемого нами клинического случая является подтверждение наличия криптококка в СМЖ всеми вышеупомянутыми

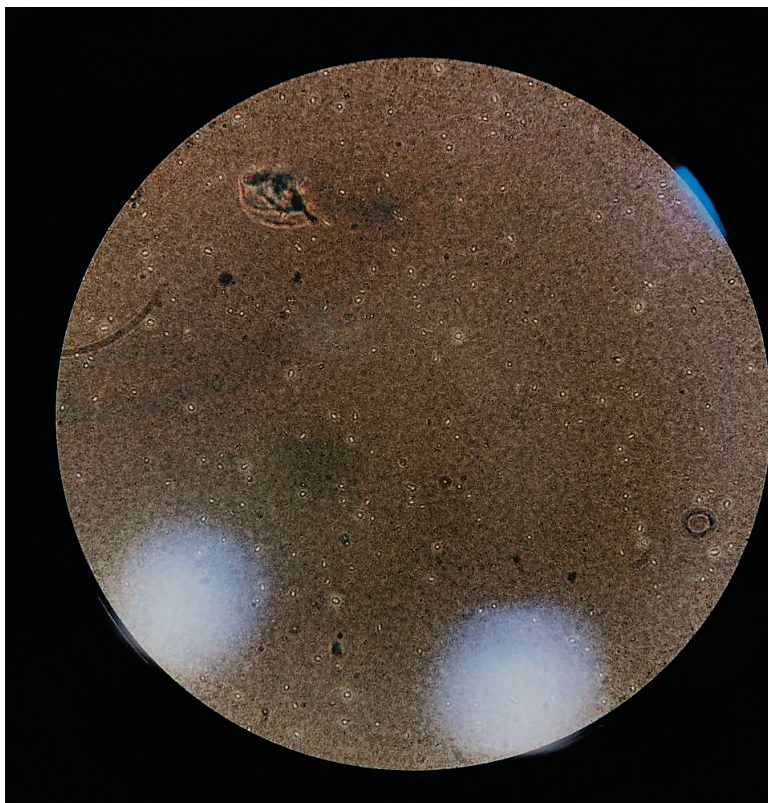


Рис. 2. Фрагмент образца СМЖ в тушевом препарате

На фоне большого количества овальных клеток, морфологически сходных с *C. albicans*, видны округлые светящиеся ободки криптококков. Увеличение x400.

Figure 2. Fragment of a CSF sample in a carcass preparation

Against the background of a large number of oval cells morphologically similar to *C. albicans*, rounded luminous rims of cryptococcus are visible. The magnification is x400.

методами. Практически во всех случаях, по данным литературы, криптококковая инфекция сочеталась с другими клиническими проявлениями, связанными с ВИЧ-инфекцией: кандидозом (что соответствует описанному нами клиническому случаю), туберкулезом, ЦМВИ и т. д. У пациентов, которым выполнена МРТ головного мозга, были обнаружены гидроцефалия, арахноидальные изменения ликворно-кистозного пространства, а также отек головного мозга, как и в описанном нами случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применяемый алгоритм лабораторного обследования для диагностики тяжелого заболевания — менингоэнцефалита, позволил установить этиологию заболевания в кратчайшие сроки, подтвердить наличие основной инфекции — ВИЧ-инфекции, оценить состояние иммунного статуса пациентки и выявить нормохромную нормоцитарную ане-

мию и лейкопению. Биохимические и цитологические исследования позволили дополнительно подтвердить этиологию менингеального синдрома — криптококковую инфекцию. Предварительный диагноз также подтверждался выявлением сходных с криптококками образований. Криптококковые менингоэнцефалиты характеризуются высокой летальностью, при недостаточно эффективной диагностике и несвоевременно начатом лечении. Применение методов, направленных на выявление антигенов и ДНК, позволило в кратчайшие сроки установить этиологический агент менингита — *C. neoformans*. Дополнительные культуральные и масс-спектрометрические исследования подтвердили результаты быстрых методов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. / The authors declare no conflict of interest.

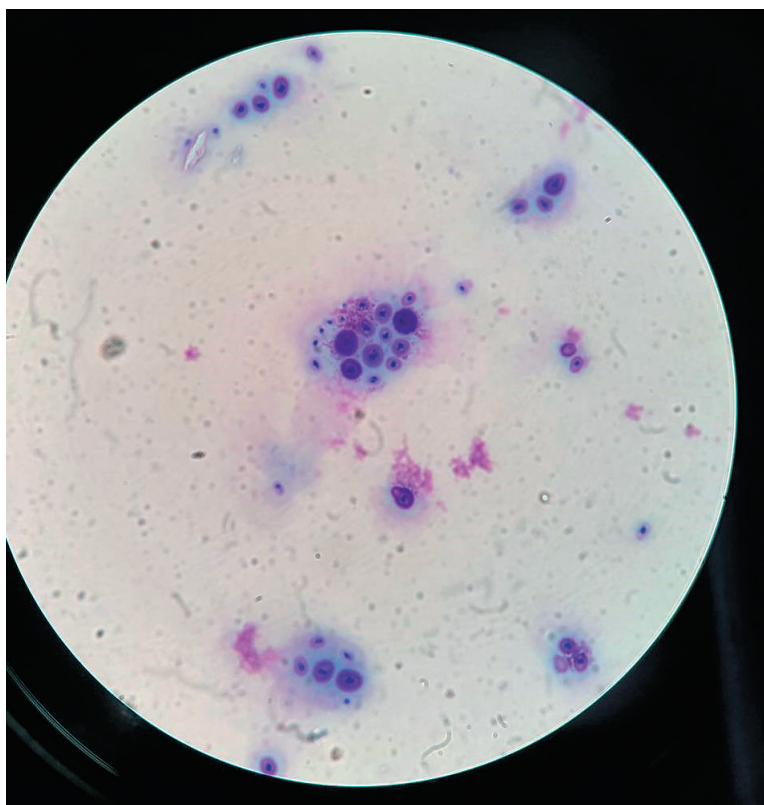


Рис. 3. Образец СМЖ, окрашенный по Романовскому

Присутствуют овальные клетки, морфологически сходные с *C. albicans*, округлые криптококки. Увеличение x1000.

Figure 3. A sample of CSF stained according to Romanovsky

There are oval cells morphologically similar to *C. albicans*, rounded cryptococcus. The magnification is x1000.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2022 Dec;22(12):1748–1755. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00499-6.
2. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with cryptococcosis according to immune status. *PLoS One* 2013;8(3):e60431–e60431. DOI:10.1371/journal.pone.0060431.
3. World Health Organization. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241> (October 25, 2022).
4. Castellan RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:813–819.
5. Pyrgos V, Seitz AE, Steiner CA, et al. Epidemiology of cryptococcal meningitis in the US: 1997–2009. *PLoS One* 2013;8(2):e56269–e56269.
6. Chashurina IP, Zotova NV. Clinical and morphological characteristics of cryptococcosis in HIV infection. *Journal of Infectology.* 2012. Vol. 4, 65–70. In Russian [Чашурина И.П., Зотова Н.В. Клинико-морфологическая характеристика криптококкоза при ВИЧ-инфекции. *Журнал инфектологии.* 2012. Т. 4, 65–70].
7. Rahmanova AG, Yakovlev AA, Volkova GV, et al. Organization of therapeutic and diagnostic activities for patients with severe forms of HIV infection accompanied by secondary and opportunistic diseases // *Infectious Diseases* 2007. Almanac. 2007. P. 192–198. In Russian [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].
8. SanPiN 3.3686–21 “Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases” VI. Prevention of HIV Infection. In Russian [СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» VI. Профилактика ВИЧ-инфекции].
9. Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. HIV Infection in Adults, 2020. Clinical Guidelines Index. In Russian [Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. ВИЧ-инфекция у взрослых, 2020. Рубрикатор клинических рекомендаций]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1
10. Chen Y, et al. *Cryptococcus neoformans* Infection in the Central Nervous System: The Battle between Host and Pathogen. *J Fungi (Basel).* 2022 12;8(10):1069.
11. Meza DB, Williamson PR. Cryptococcal Disease in Diverse Hosts. *N Engl J Med.* 2024;390(17):1597–1610.
12. Musatov VB, Yakovlev AA, Andreeva SG, Stavitskaya TV. Clinical and laboratory characteristic of cases of primary HIV infection with the central nervous system impairment. *Journal Infectology.* 2012;4(2):40–45. In Russian [Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Андреева С.Г., Ставицкая Т.В. Клинико-лабораторная характеристика случаев острой ВИЧ-инфекции с поражением центральной нервной системы. *Журнал инфектологии.* 2012;4(2):40–45].
13. Leonova ON, Stepanova EV, Shelomov AS. Cryptococcal infection in HIV-infected patients. *Bulletin of Hematology.* Vol. XVI, No. 3, 2020. In Russian [Леонова О.Н., Степанова Е.В., Шеломов А.С. Криптококковая инфекция у больных ВИЧ-инфекцией. *Вестник гематологии.* Т. XVI, № 3, 2020].

Информация об авторах:

Горбова Инна Валентиновна, заведующий лабораторией клинико-экспертной и экспресс-диагностики СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина»;

Жиленкова Юлия Исмаиловна, доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Филиппова Полина Борисовна, ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шульгина Марина Владимировна, профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Gorbova Inna V., Head of the Laboratory for Clinical Expert and Express Diagnostics at Clinic Infectious diseases Hospital named by S. P. Botkin;

Zhilenkova Yulia I., Associate Professor of the Department of Laboratory Medicine with Clinic at Almazov National Medical Research Centre;

Filippova Polina B., Resident of the Department of Laboratory Medicine with Clinic at Almazov National Medical Research Centre;

Shulgina Marina V., Professor of the Department of Laboratory Medicine with Clinic at Almazov National Medical Research Centre.