

doi : 10.52485/19986173_2023_3_132

УДК 616.419-002.828.284.3-06:[616.98:578.828HIV]-036.17-079.4

¹ Ховаева Я.Б., ¹ Ляпустин С.Б., ¹ Сулимова Н.А., ¹ Воронова Е.И., ¹ Моисеенко Н.П.,
² Титова Т.Н., ² Гильманов А.Ж., ¹ Соснин Д.Ю.**КРИПТОКОККОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В
СТАДИИ СПИД: ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ**

¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, г. Пермь, ул. Петropавловская 26;*
² *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3*

Резюме. Криптококк все чаще рассматривается как патоген с растущим числом клинически манифестных случаев при синдроме приобретённого иммунодефицита. Обычно криптококкоз проявляется поражением лёгких, центральной нервной системы или кожи. Случаи криптококкоза с описанием поражения костного мозга немногочисленны. Описан случай генерализованного криптококкового поражения у ВИЧ-инфицированного пациента, с развитием СПИД, манифестировавшего выраженной спленомегалией и генерализованной лимфаденопатией. Первоначальный диагноз был установлен на основании микроскопии препаратов костного мозга и подтвержден результатами ПЦР исследования. Обсуждаются проблемы диагностики и дифференциальной диагностики криптококкоза с другими инфекционными поражениями органов кроветворения, с выявлением возбудителей при микроскопии препаратов костного мозга.

Ключевые слова: криптококкоз, *Cryptococcus neoformans*, глубокие микозы, ВИЧ-инфекция, поражение костного мозга

¹ Khovaeva Ya.B., ¹ Lyapustin S.B., ¹ Sulimova N.A., ¹ Voronova E.I., ¹ Moiseenko N.P., ² Titova T.N., ² Gil'manov A.Zh., ¹ Sosnin D.Yu.

**CRYPTOCOCCOSIS WITH BONE MARROW DURING HIV INFECTION IN THE AIDS STAGE:
PROBLEMS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS**

¹ *E.A. Vagner Perm State Medical University, 26 Petropavlovskaya str., Perm, Russia, 614990;*
² *Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, Russia, 450008*

Summary. *Cryptococcus* is increasingly regarded as a pathogen with a growing number of clinically manifest cases of acquired immunodeficiency syndrome. Usually cryptococcosis is manifested by damage to the lungs, central nervous system or skin. Cases of cryptococcosis with a description of bone marrow lesions are few. A case of generalized cryptococcal lesion in an HIV-infected patient with pronounced splenomegaly and generalized lymphadenopathy is described. The initial diagnosis was established on the basis of microscopy of bone marrow and confirmed by PCR study. The problems of diagnosis of cryptococcosis and differential diagnosis with other infectious lesions of the hematopoietic organs with the detection of pathogens by microscopy of bone marrow are discussed.

Keywords: cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, deep mycoses, HIV infection, bone marrow lesion.

Распространение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), сопровождается ростом числа пациентов с СПИД-индикаторными оппортунистическими заболеваниями [1]. Одной из таких инфекций является криптококкоз (синонимы: торулоз, европейский бластомироз) – инфекционное заболевание, вызываемое базидиальными грибами рода *Cryptococcus*. Хотя этот род насчитывает около 50 видов, для человека наибольшую актуальность представляют *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*. Приблизительно 95% случаев криптококковой инфекции вызываются штаммами *C. neoformans* (серотип А), остальные 4-5% – *C. neoformans* (серотип D) или *C. gattii* (штаммы серотипов В/С) [2, 3]. Случаи заболеваний, вызванные *Crypt. gattii*, связаны с контактами с древесиной (особенно эвкалиптом), и, в отличие от *Crypt. neoformans*, не связаны с птицами. В жизненном цикле *Cryptococcus*

участвуют как бесполое, так и половые формы [4, 5].

Возбудитель криптококкоза попадает в организм человека аэрогенным путем – при вдыхании пыли, содержащей микроорганизмы, и поражает, как правило, легкие. Однако у подавляющего числа инфицированных наблюдаются лишь малосимптомные, самолимитирующиеся первичные поражения легких. При нормальном состоянии иммунитета изолированные поражения легких обычно исчезают спонтанно и даже без проведения противогрибковой терапии [2, 6]. В подавляющем большинстве случаев первичное инфицирование не сопровождается клинически явными проявлениями и протекает бессимптомно. Манифестные случаи регистрируются, как правило, у пациентов с ослабленным иммунитетом – например, у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии клинической манифестации синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), у онкобольных, получавших химиотерапию, а также у пациентов, принимавших иммунодепрессанты [7]. Дополнительным отягощающим фактором, способствующим развитию инфекции, являются сопутствующие заболевания легких, возраст старше 50 лет, а также табакокурение [2, 3]. В Российской Федерации случаи заболевания наиболее часто регистрируются у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека – ВИЧ, в стадии СПИД [1, 6, 8]. Следует учитывать, что криптококкоз является СПИД-индикаторной оппортунистической инфекцией, случаи которой обычно регистрируются у пациентов при снижении количества CD4-лимфоцитов $< 100/\text{мкл}$ [6, 7, 9].

У части людей, особенно с выраженным иммунодефицитом, после попадания в дыхательные пути *Cryptococcus spp.* может гематогенно диссеминировать в другие ткани. Клинически наиболее частой является патология центральной нервной системы (ЦНС) – головного мозга и мягких мозговых оболочек с микроскопической картиной полифокальных внутрицеребральных поражений. Возможно формирование менингеальных гранул и больших очаговых поражений головного мозга, преимущественно в области базальных ганглиев и полушарий мозжечка [7, 10]. Криптококкоз ЦНС является крайне опасным заболеванием, требующим проведения активной терапии [1, 7]; наиболее типичное его проявление – криптококковый менингоэнцефалит. Поражения других органов и систем описываются значительно реже и менее известны врачам.

В последние годы в связи с ростом числа пациентов, находящихся в 4 стадии ВИЧ-инфекции (так называемой «стадии вторичных заболеваний»), а также в 5-й «терминальной стадии» отмечается возрастание количества случаев криптококкового поражения не только центральной нервной системы, но и других органов [11], в частности, печени (криптококкозный гепатит), кожи [9, 11]. Описания криптококкового поражения костного мозга в отечественной литературе нами не обнаружено, хотя в мировой литературе имеются единичные фотографии, документирующие такие случаи [12-14]. Представляет интерес наблюдавшийся нами случай диссеминированного криптококкоза у ВИЧ-инфицированного пациента с первичным обнаружением возбудителя при микроскопии костного мозга.

Приводим клинико-лабораторное наблюдение.

Больной Н. – мужчина 47 лет экстренно госпитализирован в хирургическое отделение краевой клинической больницы г. Пермь с болями в области живота и предварительным диагнозом «инфаркт селезенки». При госпитализации – жалобы на умеренные боли в левом подреберье, а также на умеренные давящие боли в затылочной области. Общее состояние средней тяжести. Пульс 74 / мин, АД 130/80 мм.рт.ст., температура тела 36,8°C. Кожные покровы физиологической окраски, тургор кожи сохранен. Язык влажный, чистый. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы лёгких. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Периферических отеков нет. Живот не вздут, участвует в акте дыхания, пальпаторно мягкий, умеренно болезненный в левом подреберье, где пальпируется увеличенная плотная селезенка. Асимметрии передней брюшной стенки, шума плеска не выявлено. Перитонеальные симптомы отрицательные. Диурез достаточный, стула на день осмотра не было, газы отходят.

Ультразвуковое исследование: гепатоспленомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени, УЗ-признаки портальной гипертензии, лимфаденопатия.

Компьютерная томография: двусторонний апикальный пневмофиброз, остаточные изменения после перенесенного туберкулеза. Гепатоспленомегалия. Сегментарные инфаркты селезенки. КТ-признаки портальной гипертензии, без формирования портосистемных коллатералей. Распространенная

лимфаденопатия. Вариант кровоснабжения печени по Michels 2 тип (замещающая ЛПА от ЛЖА).

Данные лабораторных исследований:

Иммунологические исследования – обнаружены антитела к вирусу гепатита С и ВИЧ. Пациент не проходил антиретровирусную терапию. Количество CD4-лимфоцитов – 20 кл/мкл, что указывает на выраженный клеточный иммунодефицит.

Общий анализ мочи – легкая протеинурия (белок 0,45 г/л), в осадке – эритроцитурия до 10-15 в п/зр, лейкоцитурия 3-6 в п/зр, ураты +++++.

Биохимический анализ крови: легкая гиперферментемия: АЛТ 32,7 (норма до 41Е/л), АСТ 71,2 (норма до 35 Е/л), скрытая желтуха: общий билирубин 14,9 мкмоль/л (норма менее 20,5 мкмоль/л), прямой билирубин 8,3 мкмоль/л (норма менее 5,1 мкмоль/л). Гиперазотемия: креатинин 132,5 мкмоль/л (норма до 124 мкмоль/л), мочевины 9,6 ммоль/л (норма до 8,3 ммоль/л), гипоальбуминемия (37,9%) с острофазовым типом протеинограммы (альфа1 и альфа 2 фракции 7% и 11,4%) и гипергаммаглобулинемией 27,6%.

Общий анализ крови: тенденция к формированию нормоцитарной гипохромной анемии (HGB 123 г/л; HCT 39,6%, MCH 26,1 пг); тромбоцитопения (PLT 62x10⁹/л); тенденция к лейкопении (WBC 4,1x10⁹/л) с незначительной относительной лимфопенией (лимфоциты в лейкоформуле 19%). Учитывая генерализованную лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, проведена консультация гематологом с исследованием стерильного пунктата. Показатели миелограммы представлены в таблице (табл. 1).

Таблица 1

Результаты исследования костного мозга больного Н.

Показатель	Результат	Реф. интервал
Бласты	1%	0,1 – 1,1%
Промиелоциты	0,40%	1,0 – 4,1%
Миелоциты	17,60%	7,0 – 12,2%
Метамиелоциты	10,20%	8,0 – 15,0%
Палочкоядерные нейтрофилы	8,20%	12,8 – 23,7%
Сегментоядерные нейтрофилы	17,80%	13,1 – 24,1 %
Всего клеток нейтрофильного ряда	55,20%	52,7 – 68,9 %
Эозинофилы всех генераций	2,40%	0,5 – 5,8 %
Базофилы	0,20%	0,1 – 0,5 %
Лимфоциты	15,20%	4,3 – 13,7 %
Моноциты	1,40%	0,7 – 3,1 %
Плазматические клетки	2,00%	0,1 – 1,8 %
Эритробласты	0,40%	0,2 – 1,1 %
Пронормобласты	0,40%	0,1 – 1,2 %
Нормобласты		
-базофильные	2,20%	1,4 – 4,6 %
-полихроматофильные	17,40%	8,9 – 16,9 %
-оксифильные	3,00%	0,8 – 5,6 %
Всего клеток эритроидного ряда	23,40%	14,5 – 26,5 %
мегакариоциты	0,20%	0,2 – 0,2 %
Индекс созревания нейтрофилов	1	0,5 – 0,9
Индекс созревания эритрокариоцитов	0,9	0,8 – 0,9

Заключение: костный мозг клеточный. Клетки лимфоидного ряда составляют 15,2%. Гранулоцитарный росток сохранен – 57,8%. Замедлено созревание нейтрофилов на стадии миелоцита, эритроидный росток сохранен – 23,4%. ИСЭ – 0,9. Тип кроветворения – нормобластический. В препарате костного мозга обнаружены посторонние объекты в большом количестве по типу грибов или простейших (рис. 1), расположенные как внутриклеточно, так и свободнолежащие (рис. 2). Требуется дальнейшее обследование с целью исключения грибковой или паразитарной инфекции.

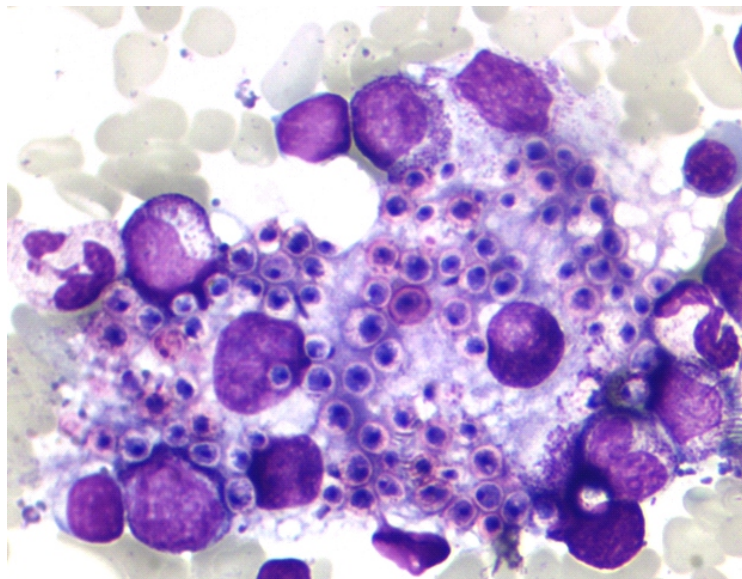
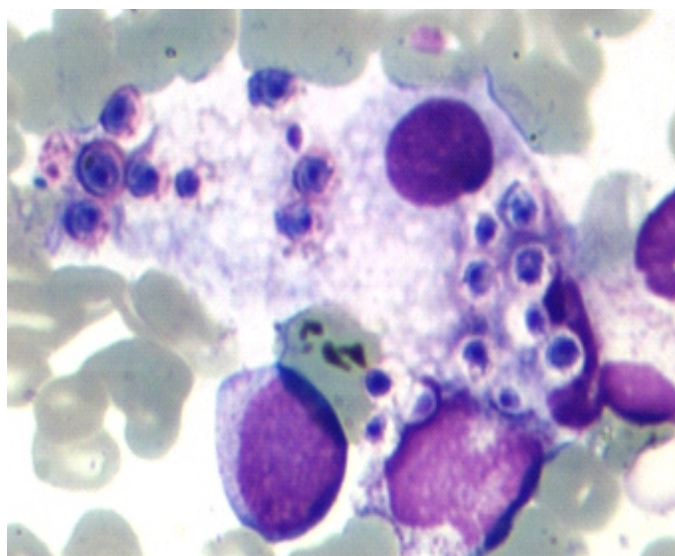
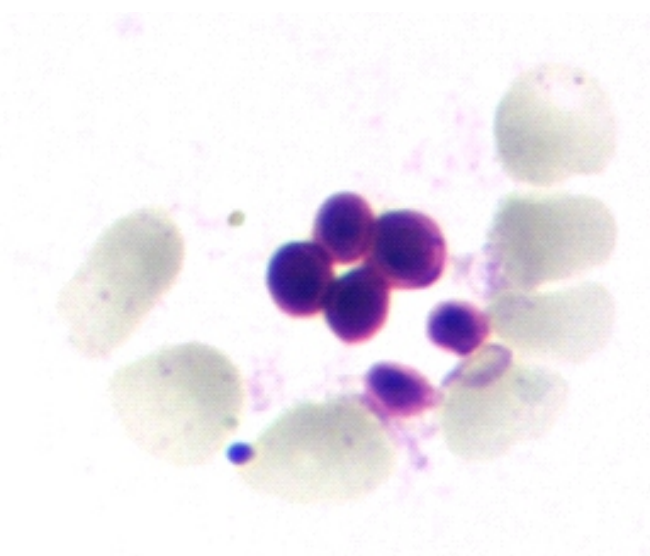


Рис. 1 Препарат стернального пунктата (собст. фото, окраска по MGG, аппаратное увеличение x1000, фото подготовлено с использованием сканер-анализатора мазков крови Visioin Cyto® West Medica)



А



Б

Рис. 2 Препарат стернального пунктата (собст. фото, окраска по MGG, аппаратное увеличение x1000, фото подготовлено с использованием сканер-анализатора мазков крови Visioin Cyto® West Medica), А – внутриклеточная локализация патогена, Б – внеклеточная локализация патогена.

В препарате костного мозга были обнаружены многочисленные округлые включения, напоминающие по морфотипу грибки, которые при дальнейшем лабораторном исследовании были идентифицированы как *Cryptococcus neoformans* по результатам ПЦР анализа (рис. 1). Патогены чаще наблюдались внеклеточно, что соответствует данным литературы [3, 4].

С учетом клинических и лабораторных данных был выставлен диагноз: Инфаркт селезенки. ВИЧ-

инфекция, стадия 4 Б-В, фаза прогрессирования. Генерализованный криптококкоз. Осложнения: Распространенная лимфаденопатия шейных, подмышечных и внутрибрюшных лимфоузлов. Цирроз печени? Синдром портальной гипертензии. Гиперспленизм. Спленомегалия. Тромбоцитопения. Сопутствующие заболевания: хронический гепатит С.

Интерес к данному случаю обусловлен тем, что возбудитель заболевания был первично выявлен при исследовании костного мозга. Современные методы диагностики криптококковой инфекции предполагают идентификацию возбудителя путем микроскопии и последующую верификацию методами обнаружения антигена или ДНК возбудителя. Наиболее простыми и доступными для первичной диагностики являются методы микроскопического исследования окрашенных препаратов биоматериала (осадок ликвора, кровь, костный мозг и др.) [15].

В ряде случаев при исследовании костного мозга корректная идентификация возбудителя в препаратах костного мозга может быть затруднена, особенно в случаях поражения при протозойных паразитарных заболеваниях, например при висцеральном лейшманиозе. В литературе имеются единичные публикации с описанием криптококковой инфекции в сочетании с висцеральным лейшманиозом [16].

Лейшманиозы – группа трансмиссивных заболеваний человека и животных возбудителями которых являются простейшие рода *Leishmania*, переносчиками, которых являются инфицированные самки москитов рода *Phlebotomus*. В редких случаях лейшманиоз может передаваться парентеральным гемотрансфузионным и трансплацентарным путями. В зависимости от вида *Leishmania* заболевание может протекать в разных формах: как тяжелое системное заболевание с поражением внутренних органов (висцеральный лейшманиоз), а также в виде инфильтративных поражений кожи и слизистых с разрушением хрящей (кожный и кожно-слизистый лейшманиоз) [17].

Данное заболевание встречается более чем в 90 странах мира и с учетом глобального потепления ареол распространения имеет тенденцию к расширению. Общее количество лиц, подвергающихся риску заражения составляет более чем 350 миллионов человек [17]. По данным экспертов ВОЗ ежегодно возникает от 0,7 до 1,2 млн новых случаев кожного и кожно-слизистого лейшманиоза, и 0,2 – 0,4 млн случаев висцерального лейшманиоза [17, 18].

В мире случаи висцерального лейшманиоза регистрируются преимущественно у жителей стран Юго-Восточной Азии, Северной Африки и Южной Америки. В Российской Федерации на сегодняшний день регистрируются только завозные случаи, обусловленные выездом в страны с тёплым климатом с тропическим или субтропическим климатом. Из стран бывшего Советского Союза случаи завозного висцерального лейшманиоза могут быть зарегистрированы у лиц проживавших или посещавших республики Кавказа (Азербайджан, Армению, Грузию) или республики Средней Азии (Южный Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан и Узбекистан) [18].

Следует отметить, что в связи с широким распространением ВИЧ-инфекции висцеральный лейшманиоз стал часто регистрироваться в виде микст-инфекции особенно в странах Европы и Северной Африки. В 1997-м г. впервые был опубликован случай микст инфекции висцерального лейшманиоза и у больного СПИДом [17].

В ряде случаев дифференциальная диагностика висцерального лейшманиоза и поражения костного мозга при криптококкозе может представлять определенные сложности, особенно с учетом недостаточных знаний специалистами морфологии этих патогенов. В таблице представлены наиболее важные признаки, позволяющие оперативно выполнить дифференциальную диагностику данных инфекций (табл. 2).

Дифференциальная диагностика криптококкоза и лейшманиоза костного мозга

п/№	Показатель	Криптококкоз	Лейшманиоз
1	Эпидемиологический анамнез	Наличие ВИЧ-инфекции, иммунодефицитные состояния.	Пребывание в регионах распространения москитов, переносчиков лейшманий
2	Локализация возбудителя в препарате костного мозга	Чаще внеклеточная в виде колоний, реже внутриклеточная	Чаще внутриклеточная (преимущественно в макрофагах)
3	Размеры	Около 4-7 мкм, при формировании колоний возбудители, расположенные центрально крупнее, чем на периферии	Около 2,5-4 мкм, при формировании включений амастиготные формы примерно одинаковые по размерам
4	Форма	округлая	овальная
5	Наличие капсулы	присутствует	отсутствует
6	Форма ядра и структура хроматина	Округлая, с наличием более конденсированного хроматина в окружении разраженного хроматина	Наличие конденсированного хроматина с четкой дифференциацией макро и микронуклеуса

В представленном случае обращают на себя внимание данные эпидемиологического анамнеза (ВИЧ инфекция и отсутствие поездок в страны и регионы, эндемичные по распространению висцерального лейшманиоза). Внешний вид возбудителя характеризовался описываемыми в литературе морфологическими признаками *Cryptococcus spp.* [19]. Наиболее важными признаками: являлись наличие капсулы у возбудителя, которая легко обнаруживается при стандартной окраске препаратов крови и костного мозга, в сомнительных случаях могут быть использованы вполне простые и доступные способы окраски микропрепаратов с контрастированием капсулы с помощью индийских чернил [20]. Капсула *Cryptococcus spp.* является не только морфологически важным признаком возбудителя, но и фактором патогенности возбудителя, при этом следует учитывать вариабельность ее толщины [21]. В одном и том же препарате толщина капсулы может варьировать от нескольких мкм до толщины, превышающей размеры возбудителя. Другими важными дифференциально диагностическими признаками, позволяющими правильно идентифицировать *Cryptococcus spp.* и отличить его от *Leishmania spp.*, является структура ядра. У *Cryptococcus spp.* ядерно-цитоплазматическое соотношение более 1,0, а само ядро характеризуется округлой формой с неоднородной структурой хроматина, наличием компактной округлой области в окружении более светлого хроматина. Ядро *Leishmania spp.* характеризуется более компактной структурой хроматина с четкой дифференциацией микро- и макронуклеуса. Все вышеперечисленные признаки, документированные фотографиями, упрощают дифференциальную диагностику между этими возбудителями.

Заключение. Таким образом представленный случай демонстрирует возможность прижизненной предварительной диагностики генерализованного криптококкоза с вовлечением в патологический процесс костного мозга на основе морфологического анализа окрашенных мазков костного мозга. При осуществлении дифференциальной диагностики возбудителя по морфологическим признакам необходимо учитывать особенности морфологии возбудителя с подтверждением диагноза с применением методов специфической диагностики (обнаружения антигена или нуклеиновых кислот возбудителя).

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад каждого автора:

Ховаева Я. Б. – 15% (идея подготовки статьи, редактирование и утверждение окончательного текста статьи, ответственность за целостность всех частей рукописи).

Ляпустин С. Б. – 20% (анализ и интерпретация данных клинического осмотра пациента, анализ литературы по теме исследования, написание текста, утверждение окончательного текста статьи).

Сулимова Н. А. – 10% (описание данных клинического осмотра пациента, написание текста).

Воронова Е. И., – 5% (анализ литературы по теме исследования, написание текста).

Моисеенко Н. П. – 5% (подготовка иллюстраций к публикации, анализ литературы по теме исследования, написание текста).

Титова Т. Н., – 5% (анализ и интерпретация данных лабораторного обследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста).

Гильманов А. Ж. – 20% (редактирование текста, утверждение окончательного текста статьи)

Соснин Д.Ю. – 20% (написание текста, утверждение окончательного текста статьи)

Список литературы:

1. Чарушина И.П. Оппортунистические инвазивные микозы у ВИЧ-инфицированных пациентов. Пермский медицинский журнал. 2015. 32(1). 71-77. doi: 10.17816/pmj32171-77
2. Maziarz E.K., Perfect J.R. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2016. 30(1). 179-206. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.006
3. Forrestel A. K. Cryptococcosis. Inpatient Dermatology. 2018. 10. 211-215. doi: 10.1007/978-3-319-18449-4_43
4. Zhao Y., Lin X. Cryptococcus neoformans: Sex, morphogenesis, and virulence. Infect Genet Evol. 2021. 89. 104731. doi: 10.1016/j.meegid.2021.104731
5. Lin X. Cryptococcus neoformans: morphogenesis, infection, and evolution. Infect Genet Evol. 2009. 9(4). 401-416. doi: 10.1016/j.meegid.2009.01.013
6. Константинова А.М. Криптококкоз при ВИЧ-инфекции (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. 2010. 11(3). 37-44.
7. Азовцева О.В., Викторова Е.А., Мурочкин В.В., Архипов Г.С. Особенности патоморфологической картины оппортунистических и вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных. Вестник Новгородского государственного университета. 2019. 1(113). 23-33. doi: 10.34680/2076-8052.2019.1(113).22-33
8. Чарушина И.П., Воробьева Н.Н., Ляпустин С.Б. Диагностика и лечение криптококкового менингоэнцефалита. Лечение и профилактика. 2013. 4(8). 58-61.
9. Прожерин С.В., Рямова Е.П. Криптококкоз с поражением кожи у больных ВИЧ-инфекцией (клинические наблюдения). Проблемы медицинской микологии. 2019. 21(3): 15-19.
10. Каракулова Ю.В., Сексяев Н.Е., Соснин Д.Ю. Особенности диагностики воспалительных поражений центральной нервной системы ВИЧ-инфицированных пациентов в терминальной. Пермский медицинский журнал. 2021. 38(4). 159-166. doi: 10.17816/pmj384159-166
11. Estifan E, Laxina I, Adib S, Suh JS, Baddoura W. A Case of Cryptococcal Hepatitis in an HIV Patient with a Negative Serum Cryptococcal Antigen. Cureus. 2019; 11(12). e6496. doi: 10.7759/cureus.6496
12. Vechi H.T., Theodoro R.C., de Oliveira A.L. et al. Invasive fungal infection by Cryptococcus neoformans var. grubii with bone marrow and meningeal involvement in a HIV-infected patient: a case report. BMC Infect Dis. 2019. 19(1). 220. doi: 10.1186/s12879-019-3831-8
13. Mangal V, Singh A, Manrai M. Disseminated cryptococcal infection involving bone marrow. J Appl Hematol. 2020. 11. 211. doi: 10.4103/joah.joah_56_20

14. Ashwini B. R., Raghupathi A, A S. Cryptococcosis of bone marrow: a case report with review of literature. *J Clin Diagn Res*. 2014. 1. 158-159. doi: 10.7860/JCDR/2014/6478.3807
15. Каракулова Ю.В., Сексяев Н.Е., Кубарев О.Г., Соснин Д.Ю. Проблемы лабораторной диагностики криптококкового менингоэнцефалита. Случай из практики. Справочник заведующего клинико-диагностической лаборатории. 2020. 9. 63-71.
16. Gregory-Miller K, Chagla Z, Yamamura D, El-Helou P. Cryptococchemia presenting as an opportunistic infection due to chronic visceral leishmaniasis. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2019. 4(3). 178-181. doi: 10.3138/jammi.2019-04-12.
17. Морозова Л.Ф., Тумольская Н.И. Завозной лейшманиоз: дифференциальная диагностика и лечение. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2014. 1(6). 47-51.
18. World Health Organ. Control of leishmaniasis: report of a meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniasis. WHO technical report series. Geneva, 2010. N 949, 202 p.
19. Константинова А.М., Цинзерлинг В.А., Михайлов В.И. Криптококкоз: значение морфологического изучения возбудителя. Уральский медицинский журнал. 2011. 1(79). 38-41.
20. Nayal B, Veena, Niveditha S, Chethan M. Detection of cryptococcosis in peripheral blood smear: A case report. *Int J Appl Basic Med Res*. 2011. 1(2). 116-117. doi: 10.4103/2229-516X.91158
21. Casadevall A, Coelho C, Cordero RJB, Dragotakes Q, Jung E, et al. The capsule of *Cryptococcus neoformans*. Virulence. 2019. 10(1). 822-831. doi: 10.1080/21505594.2018.1431087

References

1. Charushina I.P. Opportunistic invasive mycoses in HIV-infected patients. *Permskiy medicinskiy zhurnal*. 2015. 32(1). 71-77. doi: 10.17816/pmj32171-77. in Russian.
2. Maziarz E.K., Perfect J.R. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016. 30(1). 179-206. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.006
3. Forrestel A. K. Cryptococcosis. *Inpatient Dermatology*. 2018. 10. 211-215. doi: 10.1007/978-3-319-18449-4_43
4. Zhao Y., Lin X. *Cryptococcus neoformans*: Sex, morphogenesis, and virulence. *Infect Genet Evol*. 2021. 89. 104731. doi: 10.1016/j.meegid.2021.104731
5. Lin X. *Cryptococcus neoformans*: morphogenesis, infection, and evolution. *Infect Genet Evol*. 2009 Jul. 9(4). 401-416. doi: 10.1016/j.meegid.2009.01.013
6. Konstantinova A.M. Cryptococcosis in HIV infection (Review). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2010. 11(3). 37-44. in Russian.
7. Azovtseva O.V., Viktorova E.A., Murochkin V.V., Arkhipov G.S. Features of the pathomorphological picture of opportunistic and secondary diseases in HIV-infected patients. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2019. 1(113). 23-33. in Russian. doi: 10.34680/2076-8052.2019.1(113).22-33
8. Charushina I.P., Vorob'eva N.N., Lyapustin S.B. Diagnosis and treatment of cryptococcal meningoencephalitis. *Lechenie i profilaktika*. 2013. 4(8). 58-61. in Russian.
9. Prozherin S.V., Ryamova E.P. Cryptococcosis with skin lesions in patients with HIV infection (clinical observations). *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2019. 21(3). 15-19. in Russian.
10. Karakulova Yu.V., Seksyaev N.E., Sosnin D.Yu. Features of the diagnosis of inflammatory lesions of the central nervous system of HIV-infected patients in terminal. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2021. 38(4). 159-166. doi: 10.17816/pmj384159-166. in Russian.
11. Estifan E, Laxina I, Adib S, Suh JS, Baddoura W. A Case of Cryptococcal Hepatitis in an HIV Patient with a Negative Serum Cryptococcal Antigen. *Cureus*. 2019. 11(12). e6496. doi: 10.7759/cureus.6496
12. Vechi H.T., Theodoro R.C., de Oliveira A.L. et al. Invasive fungal infection by *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* with bone marrow and meningeal involvement in a HIV-infected patient: a case report. *BMC Infect Dis*. 2019. 19(1). 220. doi: 10.1186/s12879-019-3831-8.
13. Mangal V, Singh A, Manrai M. Disseminated cryptococcal infection involving bone marrow. *J Appl Hematol*. 2020. 11. 211. doi: 10.4103/joah.joah_56_20

14. Ashwini B. R., Raghupathi A, A S. Cryptococcosis of bone marrow: a case report with review of literature. J Clin Diagn Res. 2014. (1). 158-159. doi: 10.7860/JCDR/2014/6478.3807.
15. Karakulova Yu.V., Seksyaev N.E., Kubarev O.G., Sosnin D.Yu. Problems of laboratory diagnostics of cryptococcal meningoencephalitis. A case from practice. Spravochnik zaveduyushchego kliniko-dagnosticheskoy laboratorii. 2020. 9. 630-671. in Russian.
16. Gregory-Miller K, Chagla Z, Yamamura D, El-Helou P. Cryptococcemia presenting as an opportunistic infection due to chronic visceral leishmaniasis. J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can. 2019 Oct 11. 4(3). 178-181. doi: 10.3138/jammi.2019-04-12.
17. Morozova L.F., Tumol'skaja N.I. Imported leishmaniasis: differential diagnosis and treatment. Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie. 2014. 1(6): 47-51. in Russian.
18. World Health Organ. Control of leishmaniasis: report of a meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniasis. WHO technical report series. Geneva, 2010. N 949, 202 p.
19. Konstantinova A.M., Tsinzerling V.A., Mikhaylov V.I. Problems of laboratory diagnostics of cryptococcal meningoencephalitis. A case from practice. a. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal, 2011. 1(79). 38-41. in Russian.
20. Nayal B, Veena, Niveditha S, Chethan M. Detection of cryptococcosis in peripheral blood smear: A case report. Int J Appl Basic Med Res. 2011. 1(2). 116-117. doi: 10.4103/2229-516X.91158.
21. Casadevall A, Coelho C, Cordero RJB, Dragotakes Q, Jung E, et al.. The capsule of *Cryptococcus neoformans*. Virulence. 2019. 10(1). 822-831. doi: 10.1080/21505594.2018.1431087.