



КРИПТОКОККОВЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ У ПАЦИЕНТА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Е.Е. Круглов^{1,2}, Д.Д. Круглова³, А.В. Жестков¹

¹Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия

²Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины,
ул. Лесопарковая, д. 4, г. Санкт-Петербург, 195043, Россия

³Мелитопольская областная больница, ул. Кизиярская, д. 55/1, г. Мелитополь, 272318, Россия

Резюме. *Введение.* Криптококковый менингит остаётся одной из наиболее летальных оппортунистических инфекций у пациентов с ВИЧ с показателями смертности от 30% до 75% в зависимости от географического региона и своевременности начала терапии. Своевременная диагностика затруднена из-за неспецифической клинической картины и отсутствия классических менингеальных знаков у большинства пациентов, что требует высокой настороженности клиницистов при ведении больных с глубокой иммуносупрессией. *Цель:* провести проспективный анализ клинического случая криптококкового менингоэнцефалита у пациента с глубокой иммуносупрессией на фоне ВИЧ-инфекции с критической оценкой диагностических и терапевтических подходов, выявлением системных проблем и формулированием практических рекомендаций по предотвращению подобных случаев в будущем. *Материалы и методы.* Проведён детальный ретроспективный анализ медицинской документации пациента мужского пола 46 лет с ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б, получавшего антиретровирусную терапию. Пациент поступил в региональный инфекционный стационар с жалобами на цефалгию, лихорадку и нарушение сознания. Выполнено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включавшее четыре люмбальные пункции с исследованием спинномозговой жидкости, магнитно-резонансную и компьютерную томографию головного мозга, иммунологические исследования. Проведены консультации смежных специалистов, включая телемедицинскую консультацию федерального центра. *Результаты.* Несмотря на комплексное обследование и проводимое лечение, включавшее антимикотическую терапию, пациент скончался через 27 дней от момента госпитализации вследствие прогрессирующего отёка головного мозга на фоне криптококкового менингоэнцефалита. Диагноз криптококковой инфекции был подтверждён только при третьей люмбальной пункции, что привело к задержке специфической терапии на 19 дней. Выявлены критические недостатки в ведении пациента, включая субоптимальное дозирование противогрибковых препаратов и отсутствие применения амфотерицина В - препарата первой линии терапии криптококкового менингита. *Заключение.* Данный клинический случай убедительно демонстрирует необходимость внедрения рутинного скрининга на криптококковый антиген у пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, проведения повторных исследований ликвора при отрицательных первичных результатах в условиях сохраняющейся высокой клинической подозрительности, а также строгого соблюдения рекомендуемых доз антимикотических препаратов с первых дней подозрения на криптококковую инфекцию. Критический анализ ошибок в диагностике и лечении позволяет сформулировать конкретные практические рекомендации для улучшения исходов у этой крайне уязвимой группы пациентов.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: ВИЧ-инфекция / HIV Infections [D015658]; криптококковый менингит / meningitis, cryptococcal [D016919]; иммуносупрессия / immunocompromised host [D016867]; антимикотическая терапия / antifungal agents [D000935]; диагностические ошибки / diagnostic errors [D003951]; летальный исход / fatal outcome [D017809]; клинический случай / case reports / PT [D002363].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Круглов Е.Е., Круглова Д.Д., Жестков А.В. Криптококковый менингоэнцефалит у пациента с ВИЧ-инфекцией: критический анализ диагностики и лечения. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):200-216. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.4>



CRYPTOCOCCAL MENINGOENCEPHALITIS IN A PATIENT WITH HIV INFECTION: CRITICAL ANALYSIS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Egor E. Kruglov^{1,2}, Dar'ya D. Kruglova³, Aleksandr V. Zhestkov¹

¹Medical University "Reaviz", Chapaevskaya St., 227, Samara, 443001, Russia

²State Research and Testing Institute of Military Medicine, Lesoparkovaya St., 4, St. Petersburg, 195043, Russia

³Melitopol Regional Hospital, Kiziyarskaya St., 55/1, Melitopol, 272318, Russia

Abstract. *Introduction.* Cryptococcal meningitis remains one of the most lethal opportunistic infections in patients with HIV, with mortality rates ranging from 30% to 75% depending on geographic region and timeliness of treatment initiation. Timely diagnosis is challenging due to non-specific clinical presentation and absence of classic meningeal signs in the majority of patients, requiring high clinical suspicion when managing patients with profound immunosuppression. *Objective.* To conduct a prospective analysis of a clinical case of cryptococcal meningoencephalitis in a patient with profound immunosuppression due to HIV infection, with critical evaluation of diagnostic and therapeutic approaches, identification of systemic problems, and formulation of practical recommendations to prevent similar cases in the future. *Materials and methods.* A detailed retrospective analysis of medical documentation was performed for a 46-year-old male patient with HIV infection stage 4B receiving antiretroviral therapy. The patient was admitted to a regional infectious disease hospital with complaints of cephalgia, fever, and altered consciousness. Comprehensive laboratory and instrumental examination was performed, including four lumbar punctures with cerebrospinal fluid analysis, magnetic resonance and computed tomography of the brain, and immunological studies. Consultations with related specialists were conducted, including telemedicine consultation with a federal center. *Results.* Despite comprehensive examination and ongoing treatment including antimycotic therapy, the patient died 27 days after admission due to progressive cerebral edema secondary to cryptococcal meningoencephalitis. The diagnosis of cryptococcal infection was confirmed only at the third lumbar puncture, resulting in a 19-day delay in specific therapy. Critical deficiencies in patient management were identified, including suboptimal dosing of antifungal agents and absence of amphotericin B administration—the first-line drug for cryptococcal meningitis treatment. *Conclusion.* This clinical case convincingly demonstrates the necessity of implementing routine screening for cryptococcal antigen in patients with CD4+ lymphocyte counts below 100 cells/ μ L, performing repeat cerebrospinal fluid examinations when initial results are negative in the setting of persistent high clinical suspicion, and strict adherence to recommended doses of antimycotic agents from the first days of suspected cryptococcal infection. Critical analysis of diagnostic and therapeutic errors enables formulation of specific practical recommendations for improving outcomes in this extremely vulnerable patient population.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sources of financing. The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Kruglov E.E., Kruglova D.D., Zhestkov A.V. Cryptococcal meningoencephalitis in a patient with HIV infection: critical analysis of diagnosis and treatment. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):200-216. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.4>

ВВЕДЕНИЕ

Криптококковый менингоэнцефалит представляет собой жизнеугрожающую оппортунистическую инфекцию центральной нервной системы, вызываемую дрожжеподобными грибами *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*. У пациентов с ВИЧ-инфекцией криптококкоз развивается преимущественно при состоянии глубокой иммуносупрессии, характеризующемся снижением уровня CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, причём наиболее высокий риск наблюдается при падении этого показателя ниже 100 клеток/мкл. Заболевание характеризуется чрезвычайно высокой летальностью даже при своевременно начатом лечении, что обусловлено как особенностями патогена, так и тяжестью иммунодефицита у данной категории пациентов.

В глобальном масштабе криптококковый менингит остаётся одной из ведущих причин смертности среди людей, живущих с ВИЧ. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется около 220 тысяч случаев криптококкового менингита, из которых приблизительно 181 тысяча заканчиваются летальным исходом. Показатели смертности варьируют от 30% до 75% в зависимости от географического региона, экономи-

ческого развития страны, доступности современных противогрибковых препаратов и своевременности начала специфической терапии. В странах с ограниченными ресурсами здравоохранения смертность достигает максимальных значений, что подчёркивает критическую важность не только ранней диагностики, но и обеспечения доступности эффективных схем лечения.

Клиническая картина криптококкового менингоэнцефалита отличается значительным полиморфизмом и часто характеризуется постепенным, подострым началом, что существенно затрудняет своевременную диагностику. Наиболее частыми симптомами являются длительная головная боль диффузного или локализованного характера и лихорадка, которые могут сохраняться в течение нескольких недель до момента обращения за медицинской помощью. Важной особенностью, осложняющей клиническую диагностику, является тот факт, что классические менингеальные симптомы, такие как ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского, выявляются лишь у каждого пятого пациента с подтверждённым криптококковым менингитом. Это обстоятельство требует особой настороженности клиницистов при ведении паци-

ентов с выраженным иммунодефицитом, поскольку отсутствие типичных менингеальных знаков не может служить основанием для исключения криптококковой инфекции центральной нервной системы.

Современные международные клинические рекомендации по лечению криптококкового менингоэнцефалита чётко определяют необходимость проведения индукционной терапии высокими дозами амфотерицина В в комбинации с флуцитозином как «золотого стандарта» лечения. Данная схема демонстрирует наилучшие результаты в отношении выживаемости пациентов и микологического излечения. Однако на практике применение этих рекомендаций часто оказывается затруднительным или невозможным в связи с недоступностью препаратов, высокой стоимостью лечения, опасениями относительно токсичности амфотерицина В, особенно его обычной формы, или недостаточной осведомлённостью клиницистов о современных протоколах лечения. Это приводит к использованию субоптимальных схем терапии и, как следствие, к неудовлетворительным исходам даже в тех случаях, когда диагноз был установлен своевременно.

Помимо терапевтических аспектов, существенной проблемой остаётся и диагностика криптококковой инфекции. Несмотря на наличие высокочувствительных и специфичных методов, таких как определение криптококкового антигена в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, эти исследования не всегда доступны в учреждениях первого уровня оказания помощи. Традиционные методы микроскопии с окраской тушью и культуральное исследование, хотя и являются информативными, могут давать отрицательные результаты на ранних стадиях заболевания или при низкой грибковой нагрузке, что требует повторных исследований при сохраняющейся клинической подозрительности.

Данная статья представляет детальный анализ клинического случая криптококкового менингоэнцефалита с фатальным исходом у пациента с ВИЧ-инфекцией в стадии глубокой иммуносупрессии. Особое внимание уделяется критическому разбору диагностических и терапевтических решений, выявлению системных проблем в ведении таких пациентов, а также формулированию практических рекомендаций, направленных на предотвращение подобных случаев в будущем. Авторы надеются, что честный анализ допущенных ошибок и их последствий будет полезен как практикующим клиницистам, так и организаторам здравоохранения для улучшения качества помощи этой крайне уязвимой категории пациентов.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Информация о пациенте и анамнез

В региональный инфекционный стационар 26 марта 2025 года бригадой скорой медицинской помощи был доставлен пациент мужского пола в возрасте 46 лет с предварительным диагнозом менингита. При поступлении пациент предъявлял жалобы на выраженную общую слабость и астению, интенсивную головную боль с преимущественной локализацией в затылочной области, головокружение, лихорадку с максимально зафиксированной температурой 39,2 °С, нарушение координации движений и атаксию, многократную рвоту, не приносящую облегчения, а также полное отсутствие аппетита.

Из анамнеза заболевания установлено, что в течение нескольких месяцев, предшествовавших настоящей госпитализации, пациент отмечал прогрессирующее ухудшение состояния здоровья, проявлявшееся повышением температуры тела до 39,5 °С, регулярными головными болями различной интенсивности и одышкой при физической нагрузке. С 10 по 21 марта 2025 года пациент уже находился на стационарном лечении в том же медицинском учреждении с диагнозом левосторонней бронхопневмонии, на фоне которой в качестве сопутствующего диагноза была указана ВИЧ-инфекция в стадии 4Б, фазе прогрессирования, на фоне приёма антиретровирусной терапии. После завершения курса антибактериальной терапии и улучшения состояния пациент был выписан и вернулся к своей профессиональной деятельности, связанной с управлением станками с числовым программным управлением. Однако уже 25 марта состояние его здоровья вновь резко ухудшилось, температура тела повысилась до 37,8 °С, усилилась головная боль, появилось нарушение координации, что и послужило поводом для повторного обращения за медицинской помощью.

Анамнез жизни пациента включал следующие значимые моменты. Диагноз ВИЧ-инфекции был установлен в 2006 году, когда пациент состоял на учете в Центре профилактики и борьбы со СПИД. В качестве наиболее вероятного пути заражения был установлен внутривенный приём наркотических средств в анамнезе, хотя пациент сообщал, что прекратил употребление наркотиков более 15 лет назад. Критически важным обстоятельством является то, что антиретровирусная терапия была начата только в 2010 году, то есть с четырёхлетней задержкой от момента установления диагноза ВИЧ-инфекции. Эта задержка в начале АРТ имела значительное негативное влияние на дальнейшее течение заболевания и развитие иммунодефицита. Назначенная схема АРТ включала ежедневный пероральный приём трёх препаратов: ламивудина в

дозировке 300 мг, тенофовира в дозировке 300 мг и долутегравира в дозировке 50 мг. Пациент утверждал, что принимает препараты регулярно, без пропусков, что подтверждалось достижением неопределяемого уровня вирусной нагрузки.

Особого внимания заслуживает информация, полученная со слов пациента, о том, что в 2019 году он перенёс криптококковый менингит. Однако медицинская документация, которая могла бы подтвердить этот эпизод заболевания, отсутствовала, так как пациент не предоставил соответствующую выписку. Это обстоятельство вызывает несколько важных вопросов: был ли предыдущий эпизод действительно криптококковым менингитом и был ли он адекватно пролечен; получал ли пациент вторичную профилактику криптококковой инфекции; могла ли нынешняя клиническая картина представлять собой рецидив недолеченной инфекции или реинфекцию новым штаммом возбудителя. Эти вопросы остались без однозначного ответа, но они подчёркивают важность тщательного сбора анамнеза и документирования предшествующих эпизодов оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Дополнительным значимым фактором анамнеза являлось наличие хронического вирусного гепатита С. Со слов пациента, в 2021 году он прошёл курс противовирусной терапии, направленной на эрадикацию вируса гепатита С, с использованием современных препаратов прямого противовирусного действия. Результаты лечения гепатита С были расценены как успешные. Согласно данным лабораторного обследования, проведённого в начале 2025 года, уровень РНК ВИЧ в крови составлял менее 50 копий/мл, что свидетельствовало о достижении вирусологической супрессии на фоне АРТ. Однако при этом уровень CD4+ лимфоцитов составлял лишь 123 клетки/мкл, что указывало на сохраняющийся выраженный иммунодефицит, несмотря на подавление репликации вируса. Такое сочетание вирусологического успеха с иммунологической недостаточностью является известным феноменом у части пациентов, длительно живущих с ВИЧ, и значительно повышает риск развития оппортунистических инфекций.

Клиническая картина при поступлении

При объективном обследовании на момент поступления в приёмно-диагностическое отделение состояние пациента было расценено как среднетяжёлое. Тяжесть состояния была обусловлена преимущественно наличием общемозговой симптоматики и признаками инфекционно-токсического синдрома. Оценка по шкале комы Глазго составила 15 баллов, что соответствовало ясному сознанию. Пациент был доступен к продуктивному контакту, отвечал на вопросы адекватно, однако отмечалась выраженная заторможенность и гиподинамия. Кож-

ные покровы были чистыми, бледной окраски, без высыпаний или других патологических изменений. Зрачки правого и левого глаза были одинакового размера, фотореакция сохранена с обеих сторон. Видимые слизистые оболочки имели бледно-розовую окраску, без патологических высыпаний или налётов. Периферических отёков не определялось. Состояние подкожно-жировой клетчатки оценивалось как нормальное, признаков истощения не отмечалось. Периферические лимфатические узлы не пальпировались, что является нетипичным для генерализованной криптококковой инфекции, при которой может наблюдаться лимфаденопатия.

При исследовании костно-мышечной системы патологических изменений выявлено не было. Аускультативно над лёгкими определялось ослабленное жёсткое дыхание, хрипы не выслушивались. Со стороны сердечно-сосудистой системы при аускультации тоны сердца были ясными, ритмичными, патологические шумы не определялись. Артериальное давление составляло 130 и 82 мм ртутного столба, что находилось в пределах нормальных значений. Частота сердечных сокращений составляла 78 ударов в минуту, что также соответствовало нормальным показателям. Сатурация кислорода крови, измеренная методом пульсоксиметрии, составляла 96%, что является приемлемым значением. Частота дыхательных движений была 16 в минуту. Температура тела на момент осмотра составляла 36,7 °С, что объяснялось предшествующим приёмом жаропонижающих препаратов.

При пальпации живот был мягким, безболезненным во всех отделах. Печень и селезёнка не пальпировались, что не исключало, однако, их увеличения, которое было впоследствии подтверждено при инструментальных исследованиях. Диурез был достаточным, область почек на вид не была изменена, симптом Пастернацкого был отрицательным с обеих сторон. Стул был оформленным, нормально окрашенным, без примесей крови или слизи.

Критически важными для диагностики были результаты исследования менингеальных симптомов. При обследовании определялась ригидность затылочных мышц, что является патогномичным признаком раздражения мозговых оболочек. Однако симптомы Кернига и Брудзинского оценивались как сомнительные, то есть не были явно положительными. Это наблюдение полностью соответствует данным литературы о том, что у значительной части пациентов с криптококковым менингитом, особенно на фоне ВИЧ-инфекции, классические менингеальные знаки могут быть слабо выражены или вовсе отсутствовать. Тем не менее, даже наличие изолированной ригидности затылочных мышц в сочетании с жалобами на интенсивную головную боль, лихорадку и другие общемозговые симптомы служило

достаточным основанием для подозрения на менингит и необходимости проведения люмбальной пункции.

На основании совокупности жалоб, данных анамнеза и результатов объективного обследования в приёмно-диагностическом отделении был выставлен предварительный диагноз: менингит неуточненной этиологии (требуется дифференциальная диагностика); ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, фаза прогрессирования на фоне приёма антиретровирусной терапии. Данная формулировка диагноза отражала необходимость проведения дополнительных исследований для верификации характера менингита и определения его этиологии.

Хронология развития заболевания

Для лучшего понимания динамики развития заболевания и последовательности диагностических и терапевтических мероприятий представляется целесообразным отразить ключевые события в виде хронологической таблицы. Данная визуализация позволяет наглядно оценить временные интервалы между различными этапами оказания медицинской помощи и, что особенно важно, выявить критические задержки в диагностике и лечении, которые могли повлиять на исход заболевания.

Анализ представленной хронологии позволяет выявить несколько критических временных интервалов, которые имели существенное значение для

исхода заболевания. Во-первых, обращает на себя внимание длительность от момента поступления пациента до установления окончательного микробиологического диагноза, которая составила 19 дней. В течение этого времени пациент получал эмпирическую терапию, которая, как будет показано далее, была недостаточной по дозировкам. Во-вторых, от момента подтверждения криптококковой инфекции до смерти пациента прошло всего 8 дней, что свидетельствует о стремительном прогрессировании заболевания на фоне глубокого иммунодефицита и, возможно, о необратимости патологических изменений к моменту начала адекватной специфической терапии. В-третьих, общая длительность госпитализации составила 27 дней, в течение которых состояние пациента неуклонно ухудшалось, несмотря на проводимое лечение.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Пациенту было проведено комплексное обследование, направленное как на подтверждение этиологии менингита, так и на оценку общего состояния и выявление возможных осложнений ВИЧ-инфекции. Диагностический процесс включал лабораторные исследования крови и спинномозговой жидкости, инструментальные методы визуализации, а также консультации узких специалистов.

Таблица 1. Хронология развития заболевания пациента

Table 1. Chronology of the patient's disease development

Дата	Ключевое событие	Клинический статус	Диагностические находки	Терапия
2006	Диагностика ВИЧ-инфекции	Относительно стабильное состояние	Подтверждена ВИЧ-инфекция	Наблюдение без АРТ
2010	Начало АРТ (4-летняя задержка!)	Прогрессирующий иммунодефицит	Снижение CD4+	Ламивудин + Тенофовир + Долутегравир
2019	Предполагаемый эпизод КМ (со слов, без документации)	Неизвестно	Документация отсутствует	Неизвестно
Январь 2025	Плановое обследование	Удовлетворительное	РНК ВИЧ <50 копий/мл, CD4+ 123 кл/мкл	Продолжение АРТ
10-21.03.2025	Госпитализация №1 с пневмонией	Лихорадка, одышка, кашель	Левосторонняя бронхопневмония	Антибактериальная терапия
26.03.2025	ПОСТУПЛЕНИЕ С МЕНИНГИТОМ	Среднетяжелое, цефалгия, менингеальные знаки (+)	ЛП #1: цитоз 350, белок 0,462, глюкоза 1,1; Криптококки НЕ обнаружены	Флуконазол 400 мг/сут, Амикацин, Дексаметазон
04.04.2025	Консультации специалистов	Стабильное тяжелое	КТ: ТЭЛА, спленомегалия	Добавлен ривароксабан
09.04.2025	РЕЗКОЕ УХУДШЕНИЕ	Нарушение сознания, отёк мозга	МРТ: гидроцефалия; CD4+ УПАЛ ДО 15!	Перевод в ОРИТ, маннитол
14.04.2025	ЛЮМБАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ №3	Критическое состояние	КРИПТОКОККИ ОБНАРУЖЕНЫ! Цитоз 22	Вориконазол 200 мг/сут
22.04.2025	ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД	Смерть пациента	Причина: отёк головного мозга	-

Исследования спинномозговой жидкости

В связи с наличием менингеальных симптомов и высокой клинической подозрительностью на менингит пациенту была выполнена диагностическая люмбальная пункция. Необходимо отметить, что у пациента отсутствовала периферическая венозная сеть, что потребовало выполнения катетеризации внутренней яремной вены справа для обеспечения надежного венозного доступа. Люмбальная пункция была выполнена в асептических условиях под местной анестезией двухпроцентным раствором лидокаина в объеме 2 мл, на уровне L3-L4 позвонков, в положении пациента лёжа на левом боку. При пункции был получен ликвор слегка мутного характера, бесцветный, который вытекал каплями со скоростью 5 капель за 10 секунд через диагностическую иглу размера G22. Характер истечения ликвора свидетельствовал о повышенном внутричерепном давлении.

Результаты первого исследования спинномозговой жидкости от 26 марта показали выраженные изменения, характерные для бактериального или грибкового менингита. Цитоз составил 350 клеток, что значительно превышает нормальные значения и указывает на выраженное воспаление мозговых оболочек. Содержание белка было повышено до 0,462 г/л при норме 0,15–0,45 г/л, что также характерно для воспалительного процесса. Особенно тревожным был показатель глюкозы в ликворе, который составил всего 1,1 ммоль/л при нормальных значениях 2,8–4,4 ммоль/л. Такое значительное снижение глюкозы в ликворе является типичным признаком бактериального или грибкового менингита и связано с повышенным потреблением глюкозы микроорганизмами и воспалительными клетками. При цитологическом исследовании осадка ликвора было установлено, что в клеточном составе преобладают нейтрофилы, которые составляли 65%, в то время как лимфоциты составляли 35%. Такой смешанный нейтрофильно-лимфоцитарный характер плеоцитоза может наблюдаться как при бактериальных, так и при грибковых менингитах.

Критически важным обстоятельством является то, что при первом микробиологическом исследовании ликвора криптококки обнаружены не были. Это ставит важный вопрос о чувствительности диагностических методов на ранних стадиях заболевания или при относительно низкой грибковой нагрузке. Также были проведены молекулярно-генетические исследования методом полимеразной цепной реакции для исключения наиболее частых бактериальных возбудителей менингита: ДНК *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* обнаружено не было. Прямая микроскопия ликвора для выявления мико-

бактерий туберкулёза также дала отрицательный результат.

В течение госпитализации пациенту было выполнено в общей сложности четыре люмбальные пункции с целью как диагностики, так и снижения внутричерепного давления. При второй люмбальной пункции, выполненной 4 апреля, наблюдалась положительная динамика некоторых показателей: цитоз снизился до 76 клеток, содержание белка уменьшилось до 0,264 г/л, уровень глюкозы повысился до 2,9 ммоль/л, ликвор стал прозрачным. Нейтрофилы составляли 60%, лимфоциты 40%. Однако микробиологическое исследование на криптококки вновь дало отрицательный результат.

Решающей стала третья люмбальная пункция, выполненная 14 апреля, то есть через 19 дней от момента поступления. К этому времени состояние пациента значительно ухудшилось, развилась картина отёка головного мозга и внутренней гидроцефалии. При пункции ликвор истекал капельно со скоростью 10 капель за 10 секунд через диагностическую иглу G22, измеренное давление ликвора составило 140 мм ртутного столба, что значительно превышает нормальные значения и свидетельствует о выраженной внутричерепной гипертензии. Цитологические показатели показывали дальнейшее улучшение: цитоз составил 22 клетки, белок 0,198 г/л, однако глюкоза оставалась сниженной на уровне 1,8 ммоль/л. Именно при этом исследовании впервые были обнаружены дрожжеподобные грибы рода *Cryptococcus spp.* при микроскопическом исследовании ликвора.

Четвёртая и последняя люмбальная пункция была выполнена 21 апреля, за день до смерти пациента. Показатели продолжали улучшаться с точки зрения клеточного состава и белка: цитоз составил 11 клеток, белок – 0,132 г/л, однако глюкоза оставалась низкой на уровне 1,3 ммоль/л. Эти данные свидетельствуют о том, что, несмотря на начатую специфическую антимикотическую терапию, метаболическая активность грибов в центральной нервной системе оставалась высокой, а прогрессирующее ухудшение неврологического статуса было связано с необратимым повреждением мозга и развитием отёка.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Представленный клинический случай заслуживает детального критического анализа, поскольку он демонстрирует целый комплекс системных проблем в диагностике и лечении криптококкового менингоэнцефалита у пациентов с ВИЧ-инфекцией, многие из которых являются потенциально предотвратимыми. Несмотря на то, что клиницисты заподозрили менингит при поступлении пациента и предприняли

необходимые диагностические мероприятия, ряд критических ошибок и задержек в диагностике и лечении, по всей видимости, сыграли решающую роль в фатальном исходе данного случая.

Проблемы диагностики

Первой и наиболее очевидной проблемой является значительная задержка в установлении окончательного микробиологического диагноза. От момента поступления пациента с клинической картиной менингита до выявления криптококков в спинномозговой жидкости прошло 19 дней. За это время было выполнено три люмбальные пункции, и только третья из них дала положительный результат. Эта ситуация поднимает важный вопрос о чувствительности традиционных методов микробиологической диагностики криптококкоза на ранних стадиях заболевания или при относительно низкой грибковой нагрузке.

Микроскопия ликвора с окраской тушью, которая является традиционным методом выявления криптококков, обладает чувствительностью от 50% до 80% в зависимости от опыта лаборанта и грибковой нагрузки. Отрицательный результат микроскопии, особенно при первичном исследовании, не исключает диагноза криптококкового менингита. Более того, культуральное исследование, хотя и является более чувствительным методом, требует времени для роста колоний, обычно от 3 до 7 дней, а иногда и более. В данном случае не совсем ясно, проводилось ли культуральное исследование параллельно с микроскопией, или диагноз был установлен только на основании микроскопии.

Наиболее серьёзным упущением в диагностическом процессе является отсутствие использования современных высокочувствительных методов диагностики криптококковой инфекции, в частности, теста на определение криптококкового антигена. Определение криптококкового антигена в сыворотке крови и спинномозговой жидкости методом латекс-агглютинации или иммунохроматографическим методом обладает чувствительностью более 95% и специфичностью более 98%. Этот тест позволяет быстро, обычно в течение нескольких часов, подтвердить или исключить криптококковую инфекцию. Критически важно, что CrAg-тест может быть положительным даже при отрицательной микроскопии и культуре ликвора, что делает его незаменимым инструментом в диагностике криптококкоза.

Более того, современные рекомендации по ведению ВИЧ-инфицированных пациентов предусматривают проведение скринингового определения криптококкового антигена в сыворотке крови у всех пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, независимо от наличия клинических симптомов. Этот подход, получивший название "screen and treat" (скрининг и лечение), направлен

на выявление бессимптомной криптококковой антигенемии и проведение превентивной терапии до развития манифестного менингита. В данном случае у пациента в январе 2025 года был зафиксирован уровень CD4+ лимфоцитов 123 клетки/мкл, что само по себе являлось показанием для проведения CrAg-скрининга. Если бы этот скрининг был проведён и оказался положительным, пациенту могла быть назначена превентивная терапия высокими дозами флуконазола, что потенциально могло бы предотвратить развитие менингита.

Дополнительным диагностическим вопросом является информация о предполагаемом эпизоде криптококкового менингита в 2019 году. Отсутствие медицинской документации, подтверждающей этот эпизод, не позволяет с уверенностью судить о том, действительно ли пациент перенёс криптококкоз ранее, был ли он адекватно пролечен, и получал ли он вторичную профилактику рецидивов. Если предполагать, что эпизод 2019 года действительно имел место, то настоящее заболевание может представлять собой либо рецидив недолеченной инфекции, либо реинфекцию, либо, что наиболее вероятно, персистенцию латентной инфекции с реактивацией на фоне прогрессирующего иммунодефицита. Согласно международным рекомендациям, пациенты, перенёвшие криптококковый менингит, должны получать вторичную профилактику флуконазолом в дозе 200 мг в сутки до восстановления уровня CD4+ выше 200 клеток/мкл и сохранения этого уровня в течение не менее 6 месяцев на фоне АРТ. Данные о том, получал ли пациент такую профилактику после 2019 года, отсутствуют, что затрудняет интерпретацию текущей клинической ситуации.

Критические ошибки в терапевтической тактике

Анализ проводившейся терапии выявляет ещё более серьёзные проблемы, которые, вероятно, имели решающее значение для неблагоприятного исхода. Наиболее критичной ошибкой является использование субоптимальных доз противогрибковых препаратов на всех этапах лечения.

Первая критическая ошибка: недостаточная доза флуконазола в эмпирической терапии. С момента поступления пациента 26 марта, когда был заподозрен менингит и получены изменения в ликворе, характерные для инфекционного процесса, был назначен флуконазол в дозе 400 мг в сутки. Хотя само по себе решение о начале эмпирической противогрибковой терапии было правильным, учитывая глубокий иммунодефицит пациента и высокую вероятность грибковой этиологии менингита, выбранная доза была абсолютно недостаточной. Согласно международным рекомендациям, в том числе рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и Американского общества инфекционных болезней, при лечении криптококкового ме-

нингита у ВИЧ-инфицированных пациентов в индукционной фазе терапии флуконазол должен применяться в дозе 1200 мг в сутки, если недоступен амфотерицин В. Таким образом, назначенная доза 400 мг составляла лишь одну треть от рекомендуемой, что делало терапию заведомо неэффективной. Эта недостаточная доза сохранялась в течение всего периода до подтверждения диагноза, то есть в течение 19 дней, в течение которых заболевание прогрессировало.

Вторая критическая ошибка: полное отсутствие применения амфотерицина В. Амфотерицин В, особенно в липосомальной форме, является «золотым стандартом» лечения криптококкового менингита и должен использоваться в качестве препарата первой линии в индукционной фазе терапии. Оптимальная схема лечения включает комбинацию амфотерицина В в дозе 0,7–1 мг/кг массы тела в сутки с флуцитозин в дозе 100 мг/кг в сутки в течение не менее 2 недель. Если флуцитозин недоступен, что часто бывает в реальной клинической практике, амфотерицин В должен комбинироваться с флуконазолом в дозе 800 мг в сутки. Применение этой комбинации доказанно снижает смертность по сравнению с монотерапией флуконазолом. В данном клиническом случае амфотерицин В не был назначен ни в эмпирической фазе лечения, ни после подтверждения диагноза криптококкоза 14 апреля. Причины отказа от применения амфотерицина В из представленной документации не ясны. Возможными причинами могут быть: недоступность препарата в данном учреждении; опасения относительно токсичности, особенно нефротоксичности, обычной формы амфотерицина В; недостаточная осведомленность о современных рекомендациях по лечению; организационные проблемы. Какова бы ни была причина, отсутствие применения препарата первой линии является грубым нарушением стандартов оказания медицинской помощи и, вероятно, значительно снизило шансы пациента на выживание.

Третья критическая ошибка: субоптимальная доза вориконазола после подтверждения диагноза. После выявления криптококков в ликворе 14 апреля к терапии был добавлен вориконазол в дозе 400 мг в первый день с последующим переходом на 200 мг в сутки. Хотя вориконазол обладает активностью в отношении криптококков, он не является препаратом выбора для лечения криптококкового менингита и не включён в международные рекомендации в качестве препарата первой или второй линии для этой инфекции. Если бы вориконазол всё же использовался, то рекомендуемая доза для лечения инвазивных микозов составляет 400 мг дважды в день в первый день, затем 200–300 мг дважды в день, то есть суточная доза должна составлять 400–600 мг. Назначенная доза 200 мг в сутки вновь

была недостаточной. Более того, добавление вориконазола к флуконазолу без отмены последнего и без применения амфотерицина В не имеет доказанных преимуществ и не соответствует ни одной из рекомендованных схем лечения криптококкового менингита.

Четвертая ошибка: отсутствие определения чувствительности к противогрибковым препаратам. После выделения культуры *Cryptococcus spp.* не было проведено определение чувствительности изолята к противогрибковым препаратам. В представленной документации указывается, что тест на чувствительность не был выполнен в связи с отсутствием технической возможности в лаборатории. Определение чувствительности имеет критическое значение, особенно учитывая растущую проблему резистентности *Cryptococcus* к азоловым антимикотикам, в том числе к флуконазолу. Многочисленные исследования демонстрируют, что длительное применение флуконазола, особенно в субтерапевтических дозах, может приводить к селекции резистентных штаммов. Более того, если пациент действительно получал какую-либо противогрибковую терапию в связи с предполагаемым эпизодом в 2019 году, это ещё более повышает вероятность наличия резистентности. Без информации о чувствительности изолята невозможно было провести рациональную коррекцию терапии и оценить адекватность выбранной схемы лечения.

Пятая ошибка: невыполнение нейрохирургического вмешательства. При консультации нейрохирурга 10 апреля было отмечено наличие дизрезорбтивной гидроцефалии, и было рекомендовано наложение наружного вентрикулярного дренажа. Этот дренаж позволяет осуществлять контролируруемую эвакуацию спинномозговой жидкости, снижать внутричерепное давление, а также вводить противогрибковые препараты непосредственно в желудочки мозга, что может быть важно при высокой грибковой нагрузке. Однако в данном случае наружное вентрикулярное дренирование выполнено не было в связи с отсутствием необходимой системы для его установки в данном медицинском учреждении. Вместо этого для снижения внутричерепного давления проводились повторные люмбальные пункции и консервативная дегидратационная терапия маннитолом. Хотя эти меры и имеют определённую эффективность, они значительно уступают нейрохирургическому дренированию в случаях выраженной гидроцефалии на фоне криптококкового менингита.

УРОКИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Представленный клинический случай, несмотря на его трагический исход, предоставляет ценные уроки для клинической практики, которые могут

помочь предотвратить подобные ситуации в будущем. Авторы считают важным открыто обсудить допущенные ошибки и системные проблемы, выявленные в процессе ведения данного пациента, в надежде, что это будет способствовать улучшению качества медицинской помощи пациентам с криптококковым менингоэнцефалитом.

Урок первый: необходимость рутинного скрининга на криптококковый антиген. Все пациенты с ВИЧ-инфекцией, имеющие уровень CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, должны проходить скрининговое определение криптококкового антигена в сыворотке крови независимо от наличия клинических симптомов. Этот подход позволяет выявить бессимптомную криптококковую антигемию и провести превентивное лечение до развития менингита. При положительном результате CrAg-теста в сыворотке крови, даже при отсутствии симптомов, показано проведение люмбальной пункции для исключения субклинического менингита. Если менингит исключён, но CrAg-тест положителен, назначается превентивная терапия флуконазолом в дозе 800-1200 мг в сутки в течение 2 недель с последующим снижением дозы. Это простое и относительно недорогое вмешательство доказанно снижает риск развития манифестного криптококкового менингита и связанную с ним смертность. В данном случае, если бы CrAg-скрининг был проведён в январе 2025 года при уровне CD4+ 123 клетки/мкл, возможно, удалось бы предотвратить развитие менингита.

Урок второй: отрицательная микроскопия не исключает криптококкоз. При высокой клинической подозрительности на криптококковый менингит у пациента с выраженным иммунодефицитом отрицательный результат первичной микроскопии ликвора не должен служить основанием для исключения этого диагноза. Необходимо проводить повторные исследования ликвора, предпочтительно с интервалом 3-5 дней, использовать культуральные методы, которые более чувствительны, чем микроскопия, и обязательно выполнять определение криптококкового антигена как в сыворотке крови, так и в ликворе. CrAg-тест в ликворе обладает практически 100% чувствительностью при криптококковом менингите и может быть положительным даже при отрицательной микроскопии и культуре. В данном случае, если бы CrAg-тест ликвора был выполнен при первой люмбальной пункции 26 марта, диагноз мог быть установлен немедленно, что позволило бы начать адекватную специфическую терапию на 19 дней раньше.

Урок третий: критическая важность адекватных доз противогрибковых препаратов. Использование субтерапевтических доз противогрибковых препаратов при лечении криптококкового менингита не только неэффективно, но и опасно, так как может

приводить к селекции резистентных штаммов и прогрессированию заболевания. Если амфотерицин В недоступен и приходится использовать монотерапию флуконазолом, доза должна составлять не менее 1200 мг в сутки в индукционной фазе, не 800 мг, и уж тем более не 400 мг. Это не является рекомендацией авторов данной статьи – это международный консенсус, основанный на множественных клинических исследованиях и метаанализах. Снижение дозы ниже рекомендуемой без веских причин является грубой ошибкой. Если существуют опасения относительно переносимости высоких доз или взаимодействия с другими препаратами, эти вопросы должны быть активно обсуждены и решены с помощью консультаций специалистов, коррекции сопутствующей терапии или мониторинга возможных побочных эффектов, но не путём произвольного снижения дозы.

Урок четвертый: амфотерицин В должен быть доступен в специализированных центрах. Данный случай выявляет серьёзную системную проблему – недоступность препаратов первой линии для лечения жизнеугрожающих инфекций. Амфотерицин В, особенно в липосомальной форме, которая значительно менее токсична, чем обычная форма, должен быть доступен во всех медицинских учреждениях, оказывающих помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией и глубоким иммунодефицитом. Если препарат недоступен на локальном уровне, должны существовать отработанные механизмы быстрого получения препарата из региональных или федеральных резервов. Отсутствие амфотерицина В в специализированном инфекционном стационаре, куда поступают пациенты с ВИЧ-инфекцией и оппортунистическими инфекциями, является неприемлемым с точки зрения стандартов оказания медицинской помощи. Организаторам здравоохранения необходимо обеспечить наличие этого жизненно важного препарата и отработать логистику его использования.

Урок пятый: важность профилактических стратегий. Данный случай подчёркивает критическую важность первичной и вторичной профилактики криптококкоза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Первичная профилактика включает раннее начало АРТ, достижение и поддержание неопределяемой вирусной нагрузки и восстановление уровня CD4+ лимфоцитов. У данного пациента АРТ была начата с четырехлетней задержкой, что привело к развитию глубокого иммунодефицита. Даже несмотря на последующее достижение вирусологической супрессии, иммунологическое восстановление было недостаточным. Вторичная профилактика у пациентов, перенёсших криптококковый менингит, должна продолжаться до восстановления CD4+ выше 200 клеток/мкл в течение не менее 6 месяцев. Если информация о предполагаемом эпизоде криптококкоза в 2019 году верна, то отсутствие адекватной вто-

ричной профилактики могло способствовать развитию рецидива или реактивации инфекции.

Альтернативный сценарий: что можно было сделать иначе

Ретроспективно анализируя данный случай, авторы считают полезным представить альтернативный сценарий ведения пациента, который мог бы привести к лучшему исходу. Это не означает, что предлагаемый сценарий гарантированно спас бы жизнь пациента – при глубоком иммунодефиците и криптококковом менингоэнцефалите прогноз остаётся серьёзным даже при оптимальном лечении. Однако шансы на выживание были бы значительно выше.

Январь 2025 года (CD4+ 123 клетки/мкл). При плановом обследовании, когда был зафиксирован низкий уровень CD4+ лимфоцитов, должен был быть выполнен CrAg-тест сыворотки крови. Если результат оказался бы положительным, показано проведение люмбальной пункции для исключения субклинического менингита. При отсутствии признаков менингита в ликворе назначается превентивная терапия: флуконазол 800–1200 мг в сутки в течение 2 недель, затем снижение дозы до 200 мг в сутки и продолжение до восстановления CD4+ выше 200 клеток/мкл в течение 6 месяцев. Если CrAg-тест был отрицательным, с учётом анамнеза возможного эпизода криптококкоза в 2019 году и сохраняющегося низкого уровня CD4+, разумным было бы назначение профилактической терапии флуконазолом 200 мг в сутки до восстановления иммунитета. Это простое вмешательство могло бы предотвратить развитие менингита.

10–21 марта 2025 года (госпитализация с пневмонией). При первой госпитализации с пневмонией, если CrAg-скрининг не был проведён ранее, его следовало выполнить в этот момент. У пациента с ВИЧ-инфекцией, глубоким иммунодефицитом и респираторными симптомами необходимо активно исключать оппортунистические инфекции, включая пневмоцистную пневмонию и диссеминированный криптококкоз с лёгочным поражением. При любых неврологических симптомах или жалобах на головную боль, даже слабо выраженную, должна быть выполнена люмбальная пункция.

26 марта 2025 года (поступление с менингитом). При поступлении с клинической картиной менингита и менингеальными знаками была выполнена люмбальная пункция, что было абсолютно правильным решением. Однако терапевтическая тактика должна была быть другой. Немедленно после получения результатов первого анализа ликвора, показавшего плеоцитоз, повышение белка и, критически важно, снижение глюкозы до 1,1 ммоль/л, что характерно для бактериального или грибкового менингита, должна была быть начата эмпирическая

терапия в адекватных дозах. У пациента с ВИЧ-инфекцией и CD4+ 123 клетки/мкл криптококковый менингит должен был рассматриваться как наиболее вероятный диагноз. Параллельно с люмбальной пункцией должен был быть выполнен CrAg-тест сыворотки крови и ликвора. Если CrAg-тест был положительным, диагноз считался установленным, и не нужно было ждать результатов микроскопии или культуры.

Немедленно должна была быть начата индукционная терапия по оптимальной схеме: амфотерицин В 0,7–1 мг/кг в сутки внутривенно в комбинации с флуцитозином 100 мг/кг в сутки перорально, разделённым на 4 приёма. Если флуцитозин недоступен, что часто бывает в реальности, амфотерицин В должен был комбинироваться с флуконазолом 800 мг в сутки внутривенно или перорально. Если амфотерицин В по какой-то причине был абсолютно недоступен на локальном уровне, должен был быть начат флуконазол в дозе 1200 мг в сутки, а не 400 мг, и одновременно должны были быть предприняты экстренные меры по получению амфотерицина В из других источников – регионального или федерального резерва, трансфер из другого медицинского учреждения и так далее.

27–28 марта 2025 года. К этому времени должен был быть получен амфотерицин В, если он не был доступен сразу, и начата оптимальная схема индукционной терапии. Пациент должен был находиться в отделении реанимации и интенсивной терапии с ежедневным мониторингом жизненно важных функций, неврологического статуса, функции почек, электролитов крови. Амфотерицин В обладает значительной нефротоксичностью, поэтому необходим тщательный контроль креатинина, калия, магния с их коррекцией при необходимости. Должна была проводиться адекватная гидратация – обычно рекомендуется инфузия 500–1000 мл физиологического раствора до и после введения амфотерицина В для снижения риска нефротоксичности.

2–7 апреля 2025 года (первая неделя терапии). Должен был проводиться тщательный мониторинг клинического ответа на терапию. Ожидается, что при адекватной терапии в течение первой недели должно наблюдаться снижение лихорадки, уменьшение головной боли, начало улучшения неврологического статуса. Должна была быть выполнена повторная люмбальная пункция через 7–10 дней от начала терапии для оценки микологического ответа: ожидается снижение количества криптококков в ликворе, снижение или клиренс криптококкового антигена. Если ответ на терапию был неудовлетворительным, должна была быть рассмотрена эскалация терапии, например, увеличение дозы амфотерицина В до максимальной переносимой или до-

бавление флуцитозина, если он не использовался изначально.

9 апреля 2025 года (развитие ухудшения). Если, несмотря на адекватную терапию, развивалось ухудшение состояния с нарушением сознания и признаками повышения внутричерепного давления, как это произошло в реальности, должны были быть приняты следующие меры. Во-первых, немедленное проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга для оценки наличия гидроцефалии, отёка мозга, возможных объёмных образований. Во-вторых, повторная люмбальная пункция с измерением давления ликвора и эвакуацией достаточного количества жидкости для снижения внутричерепного давления – обычно 20–30 мл. В-третьих, если при визуализации выявлялась выраженная гидроцефалия, как это и было в данном случае, должна была быть организована экстренная консультация нейрохирурга и, что критически важно, трансфер пациента в медицинское учреждение, где доступно наложение наружного вентрикулярного дренажа. Этот дренаж позволяет контролировать внутричерепное давление и может быть жизненно необходим при прогрессирующей гидроцефалии на фоне криптококкового менингита.

10–28 апреля (продолжение интенсивной терапии). Индукционная терапия амфотерицином В должна была продолжаться не менее 2 недель, при хорошей переносимости и достаточном микологическом ответе. После завершения индукционной фазы должен был быть осуществлён переход на консолидационную терапию флуконазолом в дозе 800 мг в сутки, которая должна продолжаться 8 недель. В течение всего этого времени должен был проводиться тщательный мониторинг клинического и микологического ответа с регулярными люмбальными пункциями. Должна была проводиться активная реабилитация, нутритивная поддержка, профилактика и лечение возможных осложнений длительной госпитализации и иммуносупрессии.

Конечно, нет гарантии, что даже при таком оптимальном сценарии исход был бы благоприятным. Пациент имел крайне глубокий иммунодефицит, CD4+ лимфоциты упали до критически низкого уровня 15 клеток/мкл к моменту ухудшения, что указывает на практически полное отсутствие способности иммунной системы контролировать инфекцию. Возможно, имела место длительная нелечённая или недолеченная инфекция, начавшаяся ещё в 2019 году, если информация о том эпизоде верна. Тем не менее, при адекватной терапии, начатой своевременно, с использованием препаратов первой линии в правильных дозах, с активным контролем внутричерепного давления, шансы на выживание были бы значительно выше, чем при фактически проводившемся лечении. По данным крупных клинических

исследований, смертность при криптококковом менингите у ВИЧ-инфицированных пациентов при лечении комбинацией амфотерицина В с флуцитозинем составляет около 15–25%, в то время как при использовании только флуконазола, особенно в субоптимальных дозах, она может достигать 50–70%. Таким образом, изменение терапевтической тактики могло бы существенно повлиять на прогноз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведённого анализа данного клинического случая и выявленных проблем авторы считают необходимым сформулировать следующие практические рекомендации для клиницистов, работающих с ВИЧ-инфицированными пациентами, и для организаторов здравоохранения.

Рекомендации для практикующих врачей

Скрининг и ранняя диагностика. Всем пациентам с ВИЧ-инфекцией при снижении уровня CD4+ лимфоцитов ниже 100 клеток/мкл необходимо проводить определение криптококкового антигена в сыворотке крови независимо от наличия клинических симптомов. При положительном результате CrAg-теста показано проведение люмбальной пункции для исключения субклинического менингита. Если менингит исключён, но CrAg-тест положителен, назначается превентивная терапия высокими дозами флуконазола. При появлении любых неврологических симптомов, в особенности головной боли, лихорадки, изменения психического статуса, у пациентов с CD4+ менее 100 клеток/мкл необходимо в экстренном порядке выполнить люмбальную пункцию и определение CrAg как в сыворотке, так и в ликворе.

Диагностический алгоритм при подозрении на криптококковый менингит. При поступлении пациента с ВИЧ-инфекцией, CD4+ менее 100 клеток/мкл и симптомами, подозрительными на менингит (головная боль, лихорадка, изменение психического статуса), необходимо немедленно выполнить комплекс исследований. Люмбальная пункция с исследованием ликвора должна включать: определение цитоза с дифференцировкой клеток, содержание белка и глюкозы, микроскопию с окраской по Граму и окраской тушью для выявления криптококков, посев на бактерии и грибы, определение криптококкового антигена в ликворе, молекулярно-генетические исследования методом полимеразной цепной реакции для исключения других возбудителей менингита. Параллельно должен быть выполнен CrAg-тест сыворотки крови. При отрицательном результате первичной микроскопии ликвора, но наличии изменений, характерных для инфекционного менингита, и при высокой клинической подозрительности необходимо повторить люмбальную

пункцию через 3-5 дней. Отрицательная микроскопия не исключает криптококкоз.

Терапевтический алгоритм. При установлении или высокой вероятности диагноза криптококкового менингита необходимо немедленно начать индукционную терапию. Оптимальная схема индукционной терапии включает комбинацию амфотерицина В в дозе 0,7-1,0 мг/кг массы тела в сутки внутривенно и флуцитозина в дозе 100 мг/кг в сутки перорально, разделённой на 4 приёма, в течение не менее 2 недель. Предпочтительно использование липосомальной формы амфотерицина В, которая значительно менее токсична. Если флуцитозин недоступен, амфотерицин В комбинируется с флуконазолом в дозе 800 мг в сутки. Если амфотерицин В абсолютно недоступен, что крайне нежелательно, возможна монотерапия флуконазолом, но доза должна составлять 1200 мг в сутки, а не меньше. После завершения индукционной фазы, при условии клинического и микологического улучшения, осуществляется переход на консолидационную терапию флуконазолом 800 мг в сутки в течение 8 недель, затем на поддерживающую терапию флуконазолом 200 мг в сутки до восстановления CD4+ выше 200 клеток/мкл в течение не менее 6 месяцев на фоне АРТ.

Управление внутричерепным давлением. Повышенное внутричерепное давление является частым и опасным осложнением криптококкового менингита и требует активного лечения. При каждой люмбальной пункции необходимо измерять давление ликвора. Если давление превышает 250 мм водного столба, необходимо эвакуировать достаточное количество ликвора (обычно 20-30 мл) для снижения давления до нормальных значений. При рефрактерном повышении внутричерепного давления, несмотря на повторные люмбальные пункции, или при развитии гидроцефалии показана консультация нейрохирурга и рассмотрение вопроса о наложении наружного вентрикулярного или люмбоперитонеального дренажа. Консервативная дегидратационная терапия осмотическими диуретиками может использоваться как дополнительная мера, но не заменяет эвакуацию ликвора.

Мониторинг эффективности терапии. Необходимо тщательный мониторинг как клинического, так и микологического ответа на терапию. Клинически ожидается постепенное снижение лихорадки, уменьшение головной боли, улучшение психического и неврологического статуса в течение первых 1-2 недель терапии. Микологический ответ оценивается путём повторных люмбальных пункций через 7-10 дней, затем через 2 недели от начала терапии. Ожидается снижение количества криптококков в ликворе при микроскопии и культуре, снижение или клиренс криптококкового антигена. Если к 2 неде-

лям терапии не наблюдается микологического ответа, необходима коррекция терапии: увеличение доз, добавление препаратов, смена схемы. Необходимо также мониторинг токсичности терапии: контроль функции почек, электролитов, общего анализа крови при использовании амфотерицина В и флуцитозина.

Антиретровирусная терапия. У пациентов, уже получающих АРТ, она должна быть продолжена без перерыва. У пациентов, не получавших АРТ ранее, оптимальное время начала АРТ при криптококковом менингите является предметом дискуссий. Современные рекомендации предлагают отложить начало АРТ на 4-6 недель от начала противогрибковой терапии для снижения риска развития синдрома восстановления иммунитета, который может ухудшить течение криптококкового менингита. Однако это должно решаться индивидуально с учётом общего состояния пациента, уровня CD4+, наличия других оппортунистических инфекций.

Рекомендации для организаторов здравоохранения

Обеспечение доступности диагностических тестов. Необходимо обеспечить доступность тестов для определения криптококкового антигена во всех медицинских учреждениях, оказывающих помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией. Эти тесты относительно недороги и просты в выполнении, не требуют сложного оборудования, но имеют критическое значение для ранней диагностики. Должны быть внедрены протоколы рутинного CrAg-скрининга у всех пациентов с уровнем CD4+ менее 100 клеток/мкл.

Обеспечение доступности препаратов первой линии. Амфотерицин В, предпочтительно в липосомальной форме, и флуцитозин должны быть включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и быть доступными во всех специализированных центрах, оказывающих помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией и глубоким иммунодефицитом. Должны быть разработаны механизмы быстрого получения этих препаратов из региональных или федеральных резервов в ситуациях, когда они отсутствуют на локальном уровне. Высокая стоимость этих препаратов не должна быть препятствием для их использования при жизнеугрожающих инфекциях – экономический анализ показывает, что затраты на лечение оправданы снижением смертности и сохранением лет жизни пациентов.

Создание региональных референс-центров. Необходимо создание или укрепление региональных референс-центров для лечения тяжёлых оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов. Эти центры должны обладать полным спектром диагностических возможностей, включая

микробиологические, молекулярно-генетические, иммунологические исследования, современные методы визуализации. Они должны иметь возможности для проведения интенсивной терапии, включая отделения реанимации и интенсивной терапии, оснащённые всем необходимым оборудованием. Важно наличие нейрохирургических возможностей для установки вентрикулярных дренажей при осложнённом течении менингоэнцефалита. Должны быть отработаны маршруты и механизмы трансфера пациентов из учреждений первого уровня в эти референс-центры при необходимости.

Образование и подготовка медицинских кадров.

Необходимо проведение регулярных образовательных программ для врачей, работающих с ВИЧ-инфицированными пациентами, по вопросам диагностики и лечения оппортунистических инфекций, включая криптококкоз. Следует обеспечить доступность современных клинических рекомендаций и протоколов лечения, их регулярное обновление в соответствии с появлением новых данных. Важно развитие телемедицинских консультаций, позволяющих врачам удалённых учреждений получать консультации специалистов референс-центров в режиме реального времени.

Система контроля качества медицинской помощи.

Должна быть внедрена система мониторинга и аудита качества оказания медицинской помощи пациентам с криптококковым менингитом, включая анализ исходов, причин неблагоприятных исходов, соблюдения клинических рекомендаций. Каждый случай смерти от криптококкового менингита должен подвергаться детальному разбору для выявления предотвратимых факторов и внесения изменений в практику. Должны отслеживаться такие показатели, как время от поступления до начала специфической терапии, частота использования оптимальных схем лечения, доступность необходимых препаратов и диагностических тестов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай криптококкового менингоэнцефалита с фатальным исходом у пациента с ВИЧ-инфекцией и глубокой иммуносупрессией является, к сожалению, не уникальным, а скорее типичным примером проблем, с которыми сталкиваются как клиницисты, так и пациенты в реальной клинической практике. Несмотря на то, что криптококковый менингит является хорошо изученным заболеванием с чётко определёнными подходами к диагностике и лечению, закреплёнными в международных и национальных клинических рекомендациях, реализация этих подходов на практике часто оказывается затруднительной или невозможной в силу различных причин.

Ключевыми факторами, определившими неблагоприятный исход в данном случае, явились: глубокая иммуносупрессия с падением уровня CD4+ лимфоцитов до критически низких значений – 15 клеток/мкл, несмотря на вирусологическую супрессию ВИЧ на фоне антиретровирусной терапии; значительная задержка в установлении микробиологического диагноза, составившая 19 дней от момента поступления, обусловленная отсутствием использования высокочувствительных методов диагностики, в частности определения криптококкового антигена; использование субоптимальных схем противогрибковой терапии с дозами препаратов в несколько раз ниже рекомендуемых; полное отсутствие применения амфотерицина В – препарата первой линии для лечения криптококкового менингита; невозможность выполнения необходимых нейрохирургических вмешательств в связи с отсутствием соответствующего оборудования в медицинском учреждении.

Критический анализ данного случая позволяет сформулировать несколько важных выводов.

Во-первых, необходимо более широкое внедрение стратегии скрининга на криптококковый антиген у всех ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, что позволит выявлять бессимптомную криптококковую антигемию и проводить превентивное лечение до развития манифестного менингита.

Во-вторых, определение криптококкового антигена должно стать стандартным компонентом диагностического алгоритма при подозрении на менингит у иммунокомпрометированных пациентов, поскольку этот метод обладает значительно более высокой чувствительностью, чем традиционная микроскопия, и позволяет быстро подтвердить диагноз.

В-третьих, при подозрении на криптококковый менингит или его подтверждении необходимо строго следовать рекомендациям по дозированию противогрибковых препаратов – использование субтерапевтических доз не только неэффективно, но и опасно с точки зрения селекции резистентных штаммов.

В-четвертых, амфотерицин В должен быть доступен во всех медицинских учреждениях, оказывающих помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией и оппортунистическими инфекциями. Отсутствие этого жизненно важного препарата является недопустимым с точки зрения стандартов оказания медицинской помощи и должно быть устранено на организационном уровне.

В-пятых, необходимо обеспечить возможности для выполнения всего спектра необходимых вмешательств при осложнённом течении криптококкового менингита, включая нейрохирургическое дре-

нирование при гидроцефалии, либо путём создания таких возможностей на локальном уровне, либо через организацию трансфера пациентов в соответствующие специализированные центры.

Важно подчеркнуть, что даже при оптимальном лечении криптококковой менингоэнцефалит у пациентов с глубоким иммунодефицитом остаётся заболеванием с серьёзным прогнозом, и смертность может достигать 15–25% даже при использовании комбинации амфотерицина В с флуцитозином. Однако эти цифры значительно лучше, чем смертность 50–70% при субоптимальном лечении. Каждый процент снижения смертности означает сохранённые жизни реальных людей, и именно поэтому так важно стремиться к максимально возможному качеству диагностики и лечения.

Авторы данной статьи надеются, что честный и критический анализ допущенных ошибок и их последствий будет полезен клиницистам, сталкивающимся в своей практике с подобными пациентами, а также организаторам здравоохранения, принимающим решения о распределении ресурсов и организации помощи. Только открытое обсуждение проблем и ошибок может привести к улучшению качества медицинской помощи и, в конечном итоге, к снижению смертности от предотвратимых причин. Память о пациенте, случай которого описан в дан-

ной статье, будет лучшим образом почтена, если уроки, извлечённые из его трагической истории, помогут спасти жизни других пациентов в будущем.

ПЕРСПЕКТИВА ПАЦИЕНТА

В связи с летальным исходом заболевания и тяжестью состояния пациента на протяжении всего периода госпитализации, характеризовавшегося выраженной астенией, нарушением сознания и прогрессирующей неврологической симптоматикой, получение прямой перспективы от самого пациента относительно его восприятия болезни, качества оказываемой медицинской помощи и личного опыта борьбы с заболеванием было объективно невозможно. Согласие на публикацию деидентифицированных медицинских данных в научных и образовательных целях было получено от законных представителей пациента после его смерти. Законные представители были проинформированы о целях публикации – способствовать улучшению качества медицинской помощи пациентам с аналогичными заболеваниями путём анализа и обсуждения клинического опыта, выявления системных проблем и формулирования практических рекомендаций. Они выразили надежду, что уроки, извлечённые из этого случая, помогут предотвратить подобные трагедии в будущем и спасти жизни других пациентов.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Консультации врачей-специалистов
Table 1. Consultations with specialist doctors

Дата консультации	Специалист	Результат консультации
04.04.2025	Кардиолог	Хроническая тромбоэмболическая болезнь легких. Рекомендовано: ривароксабан 15 мг 2 раза в день, затем 20 мг 1 раз в день, до 6 месяцев
04.04.2025	Хирург	На момент осмотра острой хирургической патологии нет
09.04.2025	Офтальмолог	Частичная афазия зрительного нерва обоих глаз? Ангиоспазм сетчатки обоих глаз. Центральная дистрофия сетчатки обоих глаз
10.04.2025	Нейрохирург	Дизрезорбтивная гидроцефалия. Менингит в стадии реконвалесценции. Рекомендовано: Контроль КТ ГМ, в случае ухудшения состояния. Противоотечная терапия. Показано наложение наружного вентрикулярного дренажа (НВД)
11.04.2025	Дерматовенеролог	С целью исключения нейросифилиса рекомендовано: взятие венозной крови на РМП, РПГА, ИФА-АТ (суммарные), исследование ликвора на сифилис: РПГА, ИФА-АТ (суммарные), общий анализ

Примечание: КТ ГМ – компьютерная томография головного мозга, РМП – реакция микропреципитации, РПГА – реакция пассивной геммагглютинации, ИФА-АТ (суммарные) – иммуноферментный анализ для выявления суммарных антител.

Таблица 2. Результаты лучевого и магнитно-резонансного исследования
Table 2. Results of radiation and magnetic resonance examination

Дата проведения исследования	Вид обследования	Результат обследования
26.03.2025	Рентгенологическое исследование органов грудной клетки	Рентгенпризнаки левосторонней бронхопневмонии с реактивной лимфаденопатией
04.04.2025	КТ брюшной полости	МСКТ картина ЖКБ, конкременты желчного пузыря. Признаки спленомегалии
04.04.2025	КТ забрюшинного пространства	МСКТ признаков патологических изменений органов забрюшинного пространства не выявлено
04.04.2025	КТ органов грудной клетки	МСКТ картина двусторонней ТЭЛА с поражением главных, долевого и сегментарных артерий нижних долей. Признаки одиночного очага в S6 левого легкого, требующего наблюдения в динамике. Признаки плоской зоны пневмофиброза в S3 левого легкого (поствоспалительного характера). В результате проведения КТ органов грудной клетки у пациента была выявлена картина двусторонней тромбозомболии лёгочной артерии (ТЭЛА), затрагивающей главные, долевого и сегментарные артерии нижних долей
09.04.2025	КТ головного мозга	Очагов, острых фокусов патологической плотности и объёмных образований в веществе головного мозга не выявлено. Внутренняя неокклюзионная гидроцефалия
09.04.2025	МРТ головного мозга	МР-признаки выраженной внутренней открытой тетравертикулярной гидроцефалии (арезорбтивная?). Перивентрикулярный глиоз, участки глиоза в базальных ядрах и мозжечке (вероятно, поствоспалительного характера)
14.04.2025	МРТ головного мозга	Очагов, острых фокусов патологической плотности и объёмных образований в веществе головного мозга не выявлено. Внутренняя неокклюзионная гидроцефалия. Без отрицательной динамики от 09.04.2025
14.04.2025	КТ органов грудной клетки	В сравнении с МКСТ-картиной от 04.04.2025 - отмечается появление небольшого уплотнения в S9 правого легкого - больше данных за проявления инфаркт-пневмонии. Также визуализируются ранее не отмечавшиеся уплотнения по типу «матовых стекол» в верхней доле (S1, S2) правого легкого - сложно дифференцировать постокклюзионные изменения и проявления пневмонии инфекционного генеза. Сформировались небольшие гипостатические уплотнения в дорзальных субплевральных отделах нижних долей легких. В динамике значительно уменьшились размер, распространенность тромбов и степень выраженности стеноза легочных сосудов. МСКТ-картина двусторонней ТЭЛА с поражением сегментарных ветвей правого лёгкого, левой главной легочной артерии, ниже-и верхнедолевой ветвей и части сегментарных ветвей верхней долей левого лёгкого. Динамика от 04.04.2025г. положительная. Индекс Миллера равен 5. Небольшой субплевральный участок уплотнения по типу «обратного гало» в нижней доле (S9) правого лёгкого - больше данных за проявления инфаркт-пневмонии. Субплевральный солидный узел в нижней доле (S6) левого легкого, без динамики, требует дальнейшего наблюдения. Участок пневмофиброза в S3 левого легкого (вероятно, поствоспалительного характера), без динамики. Незначительный объем выпота в левой плевральной полости (не более 50 мл)

Примечание: КТ - компьютерная томография, МСКТ - мультисрезовая компьютерная томография, МРТ- магнитно-резонансная томография

Таблица 3. Результаты цитологического и биохимического анализов спинномозговой жидкости
Table 3. The results of cytological and biochemical analyses of the cerebrospinal fluid of the patient

Исследуемые показатели	Дата выдачи результата				
	26.03.2025	04.04.2025	08.04.2025	14.04.2025	21.04.2025
Количество, мл	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5
Цвет	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный	Соломенно-желтый	Бесцветный
Прозрачность до центрифугирования	слабо мутный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный
Цитоз, количество клеток	350	76	35	22	11
Белок, г/л	0,462	0,264	0,264	0,198	0,132
Нейтрофилов, %	65	60	-	-	-
Лимфоцитов, %	35	40	-	-	-
Глюкоза, ммоль/л	1,1	2,9	1,5	1,8	1,3

Таблица 4. Результаты микробиологических исследований ликвора
Table 4. The results of microbiological studies of the cerebrospinal fluid

Дата	Выявление ДНК микробактерий туберкулезного комплекса методом ПЦР в режиме реального времени №000034544	Микроскопическое исследование на криптококк (<i>Cryptococcus</i> spp.)	ПЦР ликвора №1717 ДНК <i>Neisseria meningitidis</i>	ПЦР ликвора №1717 ДНК <i>Haemophilus Influenza</i>	ПЦР ликвора №1717 ДНК <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Диагностика сифилиса (РМП)	Диагностика сифилиса специфическим методом (РПГА)	Прямая микроскопия СМЖ
26.03.2025	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	-	-	-
09.04.2025	-	не обнаружено № 000032404	-	-	-	-	-	не обнаружено № 10
14.04.2025	не обнаружено	обнаружены дрожжеподобные грибы рода <i>Cryptococcus</i> spp.	-	-	-	отрицательно	отрицательно	-

Литература [References]

- World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva: WHO; 2018.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):291-322. <https://doi.org/10.1086/649858>
- Espinel-Ingroff A. Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi. *Rev Iberoam Micol*. 2008;25(2):101-106. [https://doi.org/10.1016/s1130-1406\(08\)70024-2](https://doi.org/10.1016/s1130-1406(08)70024-2)
- Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(2):130-134. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181a56f2e>
- Lee YC, Wang JT, Sun HY, Chen YC. Comparisons of clinical features and mortality of cryptococcal meningitis between patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44(5):338-345. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.01.035>
- Charushina IP, Zotova NV. Clinical and morphological characteristics of cryptococcosis in HIV infection. *Journal Infectology*. 2012;4(4):65-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2012-4-4-65-70>
- Charushina IP, Belyakov NA, Ogurtsova SV. Features of the course of cryptococcal meningitis in patients with HIV infection. *Journal Infectology*. 2012;4(3):48-54. (In Russ.).
- Day JN, Chau TTH, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1291-1302. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110404>
- Sionov E, Chang YC, Kwon-Chung KJ. Azole heteroresistance in *Cryptococcus neoformans*: emergence of resistant clones with chromosomal disomy in the mouse brain during fluconazole treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):5127-5130. <https://doi.org/10.1128/AAC.01026-13>
- Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(1):45-53. <https://doi.org/10.3201/eid2001.130906>
- Volkova OE, Vengerov YuA, Safonova AP, Svistunova TS, Tishkevich OA. Clinical and pathogenetic features of cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2014;19(4):25-29. (In Russ.).
- Volkova OE, Kurova AA, Stepanova EV, et al. Cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV infection. *Journal Infectology*. 2014;6(4):87-94. (In Russ.).
- Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):873-881. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8)
- Bongomin F, Oladele RO, Gago S, Moore CB, Richardson MD. A systematic review of fluconazole resistance in clinical isolates of *Cryptococcus* species. *Mycoses*. 2018;61(5):290-297. <https://doi.org/10.1111/myc.12747>
- Stone NR, Rhodes J, Fisher MC, et al. Dynamic ploidy changes drive fluconazole resistance in human cryptococcal meningitis. *J Clin Invest*. 2019;129(3):999-1014. <https://doi.org/10.1172/JCI124516>
- Plakhotnikov AV, Kirichenko AK, Isaeva NV, Kirpina LYu, Dukov DV, Gordyukova IYu. Clinical and morphological manifestations of generalized cryptococcosis in patients with HIV infection. *Siberian Medical Review*. 2019;(3):84-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-3-84-88>
- Xu XL, Zhao T, Harypursat V, Lu YQ, Li Y, Chen YK. Asymptomatic cryptococcal antigenemia in HIV-infected patients: a review of recent studies. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(23):2859-2866. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001134>
- Kuzminykh DA, Eliseev YuV, Matrosova MS, Glazunov PA, Zhilyayev EV. A clinical case of cryptococcal meningitis in patient with systemic lupus erythematosus. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(3):174-180. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-3-174-180>
- Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(8):e495-e512. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00731-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00731-4)
- Dai FF, Lou JL, Yu YH, Chen M, Lu XX. Clinical features and prognostic factors of cryptococcal infections in HIV-infected patients: a 10-year study from an infectious disease specialist hospital. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1407807. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1407807>

- 21 Gorbova IV, Zhilenkova Yul, 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.). <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2024-4-4-361-369>
- 22 Khostelidi SN, Melekhina YuE, Vasilyeva NV. Cryptococcosis. New clinical guidelines (review). *Problems in Medical Mycology*. 2024;26(2):12-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2024-2-12-25>
- 23 Clinical guidelines "HIV infection in adults". National Association of Specialists in Prevention, Diagnosis and Treatment of HIV Infection. Moscow; 2024. (In Russ.).
- 24 Alpidovskaya OV. A case of cryptococcosis of the lungs, spleen and thyroid gland in a patient with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025;17(2):107-112. (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-107-112>
- 25 Kazymov B.I., Alekberov K.F., Yadrikhinskaya M.S., Kuznetsova A.D., Petrova A.O., Shemakin S.Yu. Successful Management of Sepsis Following Liver Transplantation in an HIV-Positive Patient with Multiple Comorbidities: a case report. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH)*. 2025;15(2):172-178. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.2.CASE.3>

Авторская справка**Круглов Егор Евгеньевич**

Канд. мед. наук, доцент кафедры клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз»; старший научный сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины.

ORCID 0000-0002-6955-1025, SPIN 7994-1414; krugegr@rambler.ru

Вклад автора: разработка концепции и дизайна исследования, подготовка рукописи и интерпретация данных.

Круглова Дарья Дмитриевна

Врач-инфекционист приёмно-диагностического отделения обособленного подразделения «Инфекционная больница», Мелитопольская областная больница.

ORCID 0009-0000-5646-6203; dasha-ddb@mail.ru

Вклад автора: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, формулировка заключения.

Жестков Александр Викторович

Д-р. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз».

ORCID 0000-0002-3960-830X, SPIN 2765-9617;

avzhestkov2015@yandex.ru

Вклад автора: разработка концепции и дизайна исследования, формулирование заключения и рекомендаций.

Author's reference**Egor E. Kruglov**

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Medicine, Medical University "Reaviz"; Senior Researcher, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine.

ORCID 0000-0002-6955-1025, SPIN 7994-1414; krugegr@rambler.ru

Author's contribution: development of the research concept and design, preparation of the manuscript and interpretation of the data.

Dar'ya D. Kruglova

Infectious disease specialist at the admission and diagnostic department of the separate department «Infectious Hospital», Melitopol Regional Hospital.

ORCID 0009-0000-5646-6203; e-mail: dasha-ddb@mail.ru

Author's contribution: development of the research concept and design, collection, analysis and interpretation of data, formulation of the conclusion.

Aleksandr V. Zhestkov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Clinical Medicine, Medical University "Reaviz".

ORCID 0000-0002-3960-830X, SPIN 2765-9617;

avzhestkov2015@yandex.ru

Author's contribution: development of the concept and design of the study, formulation of conclusions and recommendations.