

**В. К. Гаврисюк, О. В. Страфун, О. В. Биченко, О. Я. Дзюблик,
О. В. Терешкович, І. В. Ліскіна, Н. М. Мусієнко**
**КРИПТОКОКОЗ ЛЕГЕНЬ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ
ТА ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ В ІМУНОКОМПЕТЕНТНОГО ПАЦІЄНТА**

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології
імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

**КРИПТОКОКОЗ ЛЕГЕНЬ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ,
ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ
В ІМУНОКОМПЕТЕНТНОГО ПАЦІЄНТА**

**В. К. Гаврисюк, О. В. Страфун, О. В. Биченко, О. Я. Дзюблик,
О. В. Терешкович, І. В. Ліскіна, Н. М. Мусієнко**

Резюме

Легеневий криптококоз — це інвазивний мікоз легень, викликаний *Cryptococcus neoformans* або комплексом *Cryptococcus gattii*. Це часто є захворюванням з високими наслідками як у осіб з ослабленим імунітетом, так і імунікомпетентних груп населення, і може бути помилково діагностовано як злоякісне новоутворення легень, що призводить до затримки в терапії. Збудник криптококозу зазвичай проникає через дихальні шляхи за допомогою вдихання висушених дріжджових клітин або базидіоспор з подальшою первинною інфекцією легень. Крім того, що *Cryptococcus* spp. викликають локалізоване респіраторне захворювання, вони є нейротропними, частим проявом якого є менінгоенцефаліт, що часто викликає довгострокові наслідки.

Ізольовані криптококами (вузли, утворення) є поширеним респіраторним проявом у імунікомпетентних пацієнтів. У тих, хто не має інших супутніх захворювань, кашель (22,3 %), біль у грудях (10,4 %), відділення мокротиння (6,0 %) та/або лихоманка (23 %) є найчастішими симптомами. Легеневий криптококоз протікає безсимптомно в 25–55 % випадків і є випадковою знахідкою при візуалізації грудної клітки, виконаної з іншої причини. При тяжкій або нелікованій інфекції ВІЛ/СНІД може виникати блискавичне захворювання з легеневими інфільтратами. Гостра дихальна недостатність віщує високі показники смертності, зареєстровані на рівні 100 % в одній невеликій серії випадків. Слід зазначити, що клінічна картина може бути невідмінною від інших причин опортуністичної пневмонії.

Рентгенологічні дані мають вирішальне значення для розуміння природи та ступеня захворювання. Діагностика також спирається на гістопатологію, методи, засновані на культурі, та додаткове тестування на криптококовий антиген (CrAg), яке забезпечує високу специфічність та, принаймні, помірну чутливість при легеневих захворюваннях.

Препаратом першої лінії у лікуванні легеневого криптококозу є флуконазол. Альтернативна терапія може бути потрібна, якщо флуконазол протипоказаний. Варіанти включають ітраконазол, вориконазол або позаконазол, хоча досвід обмежений лише серіями випадків. Тяжке захворювання легень, що визначається як наявність множинних легеневих криптококом, дифузних легеневих інфільтратів та/або поширення в інші місця, включаючи ЦНС, слід лікувати аналогічно криптококовому менінгіту. За фазою індукції ремісії з комбінацією внутрішньовенного амфотерицину В та 5-флуцитозину слідує фаза консолідації та підтримуючої терапії з пероральним флуконазолом протягом як мінімум одного року.

У статті представлений клінічний випадок легеневого криптококозу, який демонструє труднощі встановлення етіологічного діагнозу, що базується лише на результатах клінічного, радіологічного та патоморфологічного досліджень у пацієнтів з недиференційованим мікозом легень. Для повноцінного діагнозу криптококозу легень необхідно щонайменше застосування методу тестування криптококового антигену (CrAg). Особливо це стосується регіонів з низьким рівнем захворюваності криптококозом і, як наслідок, відсутністю настороженості пульмонологів щодо цієї патології.

Ключові слова: криптококоз легень, етіологія, діагностика, лікування, клінічний випадок в імунікомпетентного пацієнта.

**PULMONARY CRYPTOCOCCOSIS: CURRENT UNDERSTANDING
OF ETIOLOGY, DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PRESENTATION
OF THE CLINICAL CASE IN IMMUNOCOMPETENT PATIENT**

**V. K. Gavrysyuk, O. V. Strafun, O. V. Bychenko, O. Y. Dziublyk,
O. V. Tereshkovych, I. V. Liskina, N. M. Musiienko**

Abstract

Pulmonary cryptococcosis is an invasive pulmonary mycosis, caused by *Cryptococcus neoformans* or *Cryptococcus gattii* complex. This disease is characterized by unfavorable outcomes both in immunocompromised and immunocompetent groups of population. It could erroneously be diagnosed as lung malignancy, causing a delay in therapy initiation. The pathogen invades respiratory tract through the inhalation of dried candida cells or basidiospores, resulting in primary lung infection. In addition to localized respiratory disease, *Cryptococcus* spp. due to its neurotropism often cause meningoencephalitis with long-term sequelae.

In immunocompetent patients solitary cryptococcoma (nodule, mass) is a prevalent respiratory manifestation. In those without comorbidities the cough (22.3 %), chest pain (10.4 %), sputum production (6.0 %) and fever (23 %) are the most common symptoms. In 22-55 % of patient pulmonary cryptococcosis may be asymptomatic, being an accidental finding at chest visualization examination, arranged for other reasons. In severe or untreated HIV-infection or AIDS cryptococcosis may have fulminant course accompanied by lung infiltrates. Acute respiratory failure strongly predicts high mortality, reaching 100 % in one small case series. It should be noted that the clinical presentation of cryptococcosis may be indistinguishable from other causes of opportunistic pneumonia.

Radiological data are crucial for understanding the nature and grade of disease. Diagnosis is based on histopathology, cultural methods, cryptococcal antigen test (CrAg), providing high specificity and, at least, moderate sensitivity in pulmonary disease.

Fluconazole is considered a first-line drug for pulmonary cryptococcosis. Alternative therapy may be required when fluconazole is contraindicated. Options include itraconazole, voriconazole or posaconazole, while the experience of the use of mentioned medications is limited by case series only. Severe lung disease, defined by the presence of multiple pulmonary cryptococcomas, diffused pulmonary infiltrates and/or involvement of other organs, including CNS, should be treated same way as cryptococcal meningitis. A remission induction phase, achieved by intravenous amphotericin B and 5-flucytosine, to be followed by consolidation and maintenance phases of therapy with oral fluconazole for minimum of 1 year.

The case of pulmonary cryptococcosis is presented in current report, which clearly demonstrates the difficulties of etiological diagnosis, based only on clinical examination, radiology, and histopathology data in patients with non-differentiated pulmonary mycosis. For reliable diagnosis of pulmonary cryptococcosis at least CrAg test is required. It is specifically attributable to the regions with low prevalence of cryptococcosis where a vigilance of chest physicians regarding this condition is low.

Key words: pulmonary cryptococcosis, etiology, diagnostics, treatment, clinical case in immunocompetent patient.

Гаврисюк Володимир Костянтинович
ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії,
пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України»
Завідувач відділення інтерстиціальних захворювань легень
Член-кор. НАМН України,
доктор мед. наук, професор
10, вул. М. Амосова, Київ, 03038
Тел: +380 44 270 35 59, gavrasyuk@ukr.net
ORCID: 0000-0001-6242-4504

Volodymyr Gavrasyuk
SO "National scientific center of phthisiology,
pulmonology and allergology named after F. G. Yanovsky
of the National academy of medical sciences of Ukraine"
Chief of Department of Interstitial Lung Diseases
Corresponding member of NAMS of Ukraine
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrasyuk@ukr.net
ORCID: 0000-0001-6242-4504

Вступ

Легеневий криптококоз — це інвазивний мікоз легень, викликаний *Cryptococcus neoformans* або комплексом *Cryptococcus gattii*. Це часто є захворюванням з високими наслідками як у осіб з ослабленим імунітетом, так і імунокompетентних груп населення, і може бути помилково діагностовано як злоякісне новоутворення легень, що призводить до затримки в терапії [1].

Хоча *Cryptococcus spp.* широко поширені у навколишньому середовищі, ідентифіковано понад 30 видів, лише два — *C. neoformans* та *C. gattii* — викликають більшість інфекцій у людей. Збудник криптококозу зазвичай проникає через дихальні шляхи за допомогою вдихання висушених дріжджових клітин або базидіоспор з подальшою первинною інфекцією легень [2].

Крім того, що *Cryptococcus spp.* викликають локалізоване респіраторне захворювання, вони є нейротропними, частим проявом якого є менінгоенцефаліт, що часто викликає довгострокові наслідки. Поширена комбінована інфекція легень та центральної нервової системи (ЦНС) [3]. Інші місця інфекції включають опорно-руховий апарат, шкіру та м'які тканини, передміхурову залозу, органи черевної порожнини та очі, або у поєднанні з інфекцією легень та/або ЦНС, або ізольовано [2]. Найчастіше описується як опортуністичний патоген у популяціях з ослабленим імунітетом, проте слід зазначити, що *Cryptococcus spp.*, зокрема *C. gattii*, також спричиняють тяжке захворювання і у імунокompетентних пацієнтів [4].

Епідеміологія та фактори ризику

Криптококоз проявляється в будь-якому віці; хоча в дітей він зустрічається рідко [5].

Оскільки зараження криптококозом зазвичай відбувається через вдихання, легені є основним цільовим органом. Випадків передачі інфекції від людини до людини не документовано [1].

Комплекс *C. neoformans* є переважним патогеном у всьому світі, при цьому більшість інфекцій спричинена *C. neoformans var. grubii* (серотип А). Інфекція часто пов'язана з непрямим впливом голубиного або курячого гуано, хоча рослини, що гниють, молочні продукти і ґрунт також асоційовані з цією інфекцією [6, 7]. Захворювання, спричинене *C. neoformans var. neoformans* (серотип D), зустрічається в основному в Європі, становлячи приблизно третину випадків. Комплекс *C. gattii* утворює основний етіологічний компонент криптокок-

козу у певних регіонах, таких як Австралія, США та Канада. *C. gattii* виявляється в рослинності, такий як евкаліпт та інші види дерев, з кластерами випадків, зареєстрованими на острові Ванкувер та США у безпосередній близькості від цих екологічних резервуарів [8].

Імунодефіцит, особливо дефіцит, опосередкований Т-клітинами, включаючи дефіцити, спричинені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)/синдромом набутого імунодефіциту (СНІД), є фактором ризику криптококової інфекції [9]. Інші фактори ризику криптококового захворювання включають трансплантацію солідних органів [10], інгібітори кальциневрину та інші імуномодуючі агенти [11], аутоантитіла проти фактора, що стимулює колонії гранулоцитів-макрофагів (анти-GM-CSF) 2 типу, злоякісні солідні пухлини, аутоімунні захворювання та хронічне захворювання нирок [13]. Легеневі захворювання у всіх цих контекстах поширені, хоча повідомлялося, що дисемінація пов'язана з існуючою нирковою недостатністю [14].

Клінічні прояви

Ізольовані криптококи (вузли, утворення) є поширеним респіраторним проявом у імунокompетентних пацієнтів. У тих, хто не має інших супутніх захворювань, кашель (22,3 %), біль у грудях (10,4 %), відділення мокротиння (6,0 %) та/або лихоманка (23 %) є найчастішими симптомами [15]. Легеневий криптококоз протікає безсимптомно в 25–55 % випадків [16, 17] і є випадковою знахідкою при візуалізації грудної клітки, виконаної з іншої причини (як обговорюється нижче).

При тяжкій або нелікованій інфекції ВІЛ/СНІД може виникати блискавичне захворювання з легеневими інфільтратами [18]. Гостра дихальна недостатність віщує високі показники смертності, зареєстровані на рівні 100 % в одній невеликій серії випадків [18]. Слід зазначити, що клінічна картина може бути невідмінною від інших причин опортуністичної пневмонії. В умовах високої захворюваності на туберкульоз (ТБ) клінічна картина може бути відмінна від туберкульозу [19], отже, потрібен високий індекс підозри на криптококоз. У пацієнтів з ВІЛ/СНІДом, пневмонія *Pneumocystis jirovecii* (PJP) є ще одним диференціальним діагнозом, що потребує відповідних діагностичних тестів.

Класифікація легеневого криптококозу на легку, середню або важку форму захворювання дозволяє правильно вибрати схему лікування. Легкий або середньої тяжкості легеневий криптококоз визначається відсутніс-

тю дифузних легеневи́х інфільтратів і відсутністю поширення в інші анатомічні області, тоді як важке захворювання визначається наявністю множинних легеневи́х криптококом, дифузних легеневи́х інфільтратів та/або поширення в інші області, включаючи ЦНС [20, 21].

Діагностика

Оскільки симптоми часто неспецифічні, діагностика криптококозу часто затримується, пацієнтів або лікують від бактеріальної пневмонії, або помилково діагностують рак легень. Рентгенологічні дані мають вирішальне значення для розуміння природи та ступеня захворювання. Діагностика також спирається на гістопатологію, методи, засновані на культурі, та додаткове тестування на криптококовий антиген (CrAg), яке забезпечує високу специфічність та, принаймні, помірну чутливість при легеневи́х захворюваннях [22–24]. Виявлення послідовностей нуклеїнових кислот, специфічних для *Cryptococcus*, молекулярними методами грає роль у певних клінічних ситуаціях, хоча, зазвичай, це не виконується рутинно. Враховуючи повсюдне поширення *Cryptococcus* у навколишньому середовищі та високу сіркопревалентність у деяких групах населення [25], серологічні методи на основі антитіл мають обмежене застосування у діагностиці.

Радіологія

Візуалізація грудної клітки з використанням простої рентгенограми або комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВР) є наріжним каменем діагностичного інструментарію для легеневого криптококозу. У пацієнтів можуть бути поодинокі або множинні паренхіматозні вузли, часто субплевральні [15], а кавітація може спостерігатися, особливо у пацієнтів з імунodefіцитом [26].

У безсимптомних пацієнтів аномалія на рентгенограмі грудної клітки часто є першою ознакою інфекції, що свідчить про ключову роль радіології у діагностиці легеневого криптококозу [26]. Нерідко такі випадки попередньо діагностуються як легеневі злоякісні новоутворення, оскільки ці поразки мають схожу рентгенологію. Виявлення інкапсульованих дріжджів при мікроскопії, гістопатології чи культурі біопсії або зразка БАЛ часто є несподіваною знахідкою. Однак такий відбір проб полегшує точну діагностику та виключення альтернативних диференціальних діагнозів та дозволяє проводити направлене тестування для вибору відповідного проти-грибкового режиму. Візуалізація інших уражених ділянок має проводитись за клінічними показаннями.

Тестування криптококового антигену

Тестування криптококового антигену (CrAg) може проводитись з використанням імунохроматографії бокового потоку або латексної аглютинації. Аналіз CrAg бічного потоку, в даний час найбільш широко використовується, виявляє наявність капсульного глюкуронооксиломанана, присутній як у *C. neoformans*, так і *C. gattii* [27]. Його низька вартість та простота використання привели до широкого застосування, а в умовах низького доходу він справив революцію у здатності лікарів досягати точної та

своєчасної діагностики [51]. Аналіз має високу чутливість та специфічність (> 95 % та 100 % відповідно у СМР та сироватці пацієнтів з ВІЛ) [22–25]. У пацієнтів з легеневи́ми захворюваннями та без ВІЛ чутливість та специфічність сироваткового CrAg залишаються високими (97 % та 95 %, відповідно, в одному дослідженні) [28].

Мікроскопія

Як інкапсульовані дріжджі, *Cryptococcus* spp. легко розпізнаються на вологому препараті за наявності товстої желатинової капсули (хоча деякі штами не утворюють капсули при субкультурі) [29]. Виразно, фарбування тушшю дає характерний вид заломлюючої незабарвленої капсули на темно-забарвленому тлі, але це виконується тільки на зразках СМР (рисунок 2С) [30]. При фарбуванні за Грамом *Cryptococcus* spp. виглядають як вузькоосновані клітини, що брунькуються, з грампозитивними включеннями, іноді видимими на тлі незабарвленої або погано забарвленої капсули [30].

Патогістологія

Макроскопічно вирізані криптококами виглядають як один або кілька твердих вузлів з білою або кремовою поверхнею зрізу, яка може бути слизовою [31]. При мікроскопії фарбування метенамін сріблом (GMS) за Грокоттом-Гоморі, періодичною кислотою Шиффа (PAS) і гематоксиліном та еозином (HE) часто виявляє дріжджові клітини в некротичному центрі вузлика, хоча вони можуть бути рідкісними, і часто є супутні ознаки інвазії тканин

Некротична зона зазвичай окреслена частокотом макрофагів, оточених змішаним запальним інфільтратом лімфоцитів, плазматичних клітин та фібробластів [31]. Також можуть бути пінисті гістіоцити. Вузьке брунькування, характерне для *Cryptococcus* spp. а також відсутність псевдогіфу забезпечує додаткові морфологічні ознаки, що дозволяють відрізнити їх від інших дріжджів, таких як *Candida*. Також можуть використовуватися більш специфічні для *Cryptococcus* барвники, такі як муцикармін (які фарбують полісахаридну капсулу) або барвники Фонтану-Массона (які виділяють пігмент меланін) [32].

Тестування культури та сприйнятливості

Зразки легеневої тканини або рідини бронхо-альвеолярного лаважу забезпечують оптимальну чутливість та специфічність для культури *Cryptococcus* spp. при легеневи́й інфекції. Посіви крові можуть дати *Cryptococcus* spp., хоча дуже рідко при ізолюваному захворюванні легень. Індуковане або відхаркуване мокротиння зазвичай не рекомендується як типи зразків при підозрі на *Cryptococcus* через забруднення коменсальною флорою верхніх дихальних шляхів.

Cryptococcus spp. ростуть у вигляді блискучих слизових колоній на звичайних середовищах для культивування грибків (таких як декстрозний агар Сабуро) в аеробних умовах при оптимальній температурі 30° С. На відміну від інших *Cryptococcus* spp., більшість ізолятів *C. neoformans* і *C. gattii* витримують температур [33]. Зростання зазвичай спостерігається протягом

семи днів, хоча рекомендується інкубація до 14 днів. Використання диференціальних середовищ, таких як агар із пташиним зерном, може бути корисним для діагностики, при цьому *Cryptococcus* spp. зростають у вигляді характерних коричневих колоній через утворення меланіну з біфенольних компонентів середовища [34]. Здатність *Cryptococcus* spp. гідролізувати сечовину є ще однією відмінною біохімічною особливістю.

Історично серотипування *Cryptococcus* spp. проводилося з використанням реакцій капсульної аглютинації для чотирьох історичних серотипів – А, В, С та D, але зараз це проводиться рідко. У більшості лабораторій методи, засновані на часопрогнотівій мас-спектрометрії з лазерною десорбцією та іонізацією матриці забезпечують надійну ідентифікацію на рівні видів та підвидів [35–38].

Рутинне тестування на сприйнятливість не рекомендується при криптококкозі через недостатність доказів, що підтверджують кореляцію між мінімальною інгібуючою концентрацією та клінічними наслідками [39].

Лікування легеневого криптококкозу

Вибір препарату та тривалість лікування легеневого криптокозу залежать від факторів господаря, в першу чергу від імунного статусу, тяжкості та ступеня захворювання [10, 21, 39, 41]. Клінічні керівні принципи лікування легеневого криптококкозу розроблені експертами Американському товаристві інфекційних захворювань (IDSA), Американському товаристві трансплантології (AST) та Австралазійському керівному комітеті з проти-грибкових препаратів [10, 39, 40, 42] (таблиця).

Як видно з таблиці, препаратом першої лінії у лікуванні легеневого криптококкозу є флуконазол. Альтер-

Таблиця

Рекомендації з лікування та дозування для лікування легеневої інфекції, викликаної *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii* [10, 39, 40, 42]

Група ризику пацієнта / тяжкість захворювання	Протигрибкова терапія першої лінії	Альтернативна схема протигрибкової терапії	Тривалість терапії / коментарі
Імунокомпетентний статус – від легкого до середнього ступеня тяжкості	Флуконазол 400–800 мг перорально, щоденно	Ітраконазол (навантажувальні дози 200 мг перорально тричі на день протягом трьох днів, потім 200 мг перорально двічі на день) Вориконазол (навантажувальні дози 6 мг/кг внутрішньовенно двічі на день або 400 мг перорально двічі на день першого дня, потім 200 мг перорально двічі на день) Позаконазол у таблетках з відстроченим вивільненням (навантажувальні дози 300 мг перорально двічі на день першого дня, потім 300 мг перорально один раз на день)	6–12 місяців
Тяжке	I етап – індукція ремісії: Ліпосомальний амфотерицин 3 мг/кг/день внутрішньовенно (або звичайний амфотерицин 0,7–1,0 мг/кг/день) плюс флуцитозин 100 мг/кг/день перорально II етап – консолідація (закріплення ефекту) Флуконазол 400–800 мг перорально, щоденно III етап — підтримуюча терапія: Флуконазол 200–400 мг перорально, щоденно		Індукція: 2–4 тижні Консолідація: 8 тижнів Підтримуюча терапія: 12 місяців
Імунодефіцитний стан – ВІЛ і не ВІЛ – Від легкого до середнього ступеня тяжкості	Флуконазол 400 мг перорально, щоденно	Ітраконазол (навантажувальні дози 200 мг перорально тричі на день протягом трьох днів, потім 200 мг перорально двічі на день) Вориконазол (навантажувальні дози 6 мг/кг внутрішньовенно) двічі на день або 400 мг перорально двічі на день у перший день, потім 200 мг перорально двічі на день) Таблетки позаконазолу з відстроченим вивільненням (навантажувальні дози 300 мг перорально двічі на день першого дня, потім 300 мг перорально один раз на день)	6–12 місяців У пацієнтів з коінфекцією ВІЛ слід призначити терапію флуконазолом (200 мг перорально, щоденно) після курсу лікування в острофазовий період. Її можна припинити через 12 місяців, якщо кількість CD4 > 100 клітин/мкл, вірусне навантаження ВІЛ невизначене і титр криптококового антигену стабільний на рівні <1:512.
Тяжке	Лікувати як при імунокомпетентному статусі та тяжкому захворюванні		

нативна терапія може бути потрібна, якщо флуконазол протипоказаний. Варіанти включають ітраконазол, вориконазол або позаконазол, хоча досвід обмежений лише серіями випадків [20, 43–46]. Результати використання ізавуконазолу неоднозначні серед невеликих серій випадків, повідомлялося як про успішні, так і про невдалі результати [47, 48].

Тяжке захворювання легень, що визначається як наявність множинних легневих криптококом, дифузних легневих інфільтратів та/або поширення в інші місця, включаючи ЦНС, слід лікувати аналогічно криптококовому менінгіту. За фазою індукції ремісії з комбінацією внутрішньовенного амфотерицину В та 5-флуцитозину слідують фази консолідації та підтримуючої терапії з пероральним флуконазолом протягом як мінімум одного року (таблиця) [20, 21, 40, 49].

Одноразова висока доза ліпосомального амфотерицину в поєднанні з 14 днями перорального флуцитозину і флуконазолу тепер рекомендується Всесвітньою організацією охорони здоров'я як індукційна терапія криптококового менінгіту у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією [50] на основі даних недавніх рандомізованих контрольованих досліджень [51].

Хірургічна резекція рекомендується пацієнтам з великими, хірургічно доступними легневими криптококами [52, 53] або пацієнтам з постійними симптомами та активними або прогресуючими рентгенологічними змінами, незважаючи на протигрибкову терапію [20, 21, 40, 54].

Прогноз

Смертність при легневому криптококкозі зменшується з часом, але все ще широко варіює залежно від імунного статусу та супутніх захворювань пацієнта, а також наявності або відсутності супутнього менінгіту або дисемінованого криптококкозу [55].

Смертність при легневому криптококкозі була зареєстрована на рівні 55 % у пацієнтів без ВІЛ та 74 % у пацієнтів з ВІЛ у 1990–2000-х роках [56], хоча було помітно, що всі смертельні випадки у цих дослідженнях були пов'язані з дисемінованим захворюванням. Більш широкі дослідження, що включають як імунокомпетентних, так і імунодефіцитних пацієнтів, повідомили про загальний показник успішності лікування 70 % [57].

Клінічний випадок

Пацієнтка Б., 49 років, поступила до відділення інтерстиційних та бронхообструктивних захворювань легень Інституту 12.11.2019 із скаргами на помірний малопродуктивний кашель, слабкість. Відмічає болі в грудній клітині при глибоких вдихах і кашлі. Вважає себе хворою з початку травня 2019 р., коли з'явилися різкі болі в грудній клітині зліва (не могла вдихнути), лікували міжреберну невралгію. Через 4 дні після закінчення прийому анальгетиків, болі знову з'явилися (не такі сильні) і почала підніматись температура з 37,5° до 39° С. В липні 2019 року зробила КТ ОГП – виявили дві пухлини в лівій легені (рис. 1).

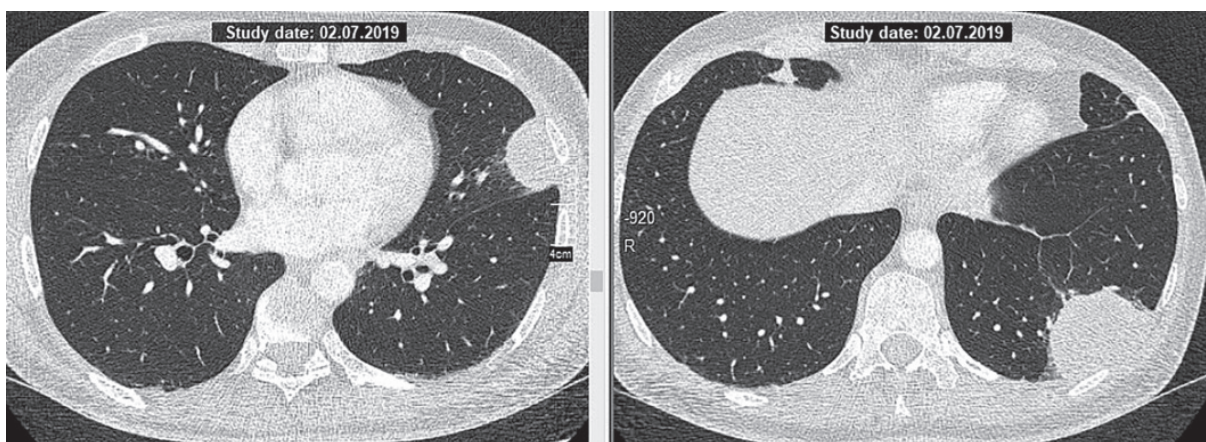


Рис. 1. КТ пацієнтки Б. (первинне обстеження)

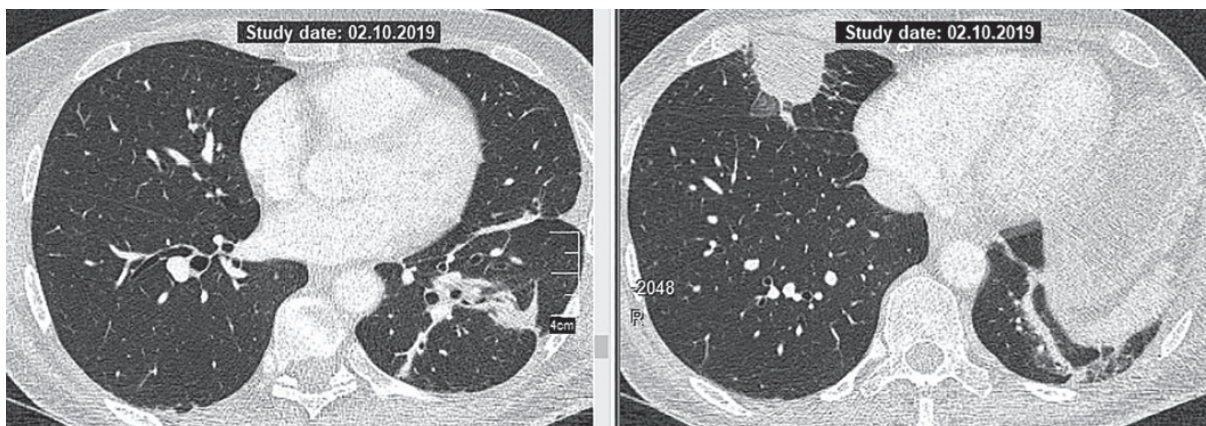


Рис. 2. КТ: нове утворення в правій легені

1 серпня 2019 року прооперована в онкодиспансері м. Києва — бокова торакотомія зліва, атипова резекція верхньої частки (S4), прецизійне видалення пухлини нижньої частки. Гістологічне заключення: злоякісного росту не виявлено, з найбільшою вірогідністю – грибокве ураження. Через місяць після операції знову почала підніматись температура, посилювався кашель. Пролікували як ГРВІ, але стан не покращав. На повторний КТ виявлено нове пухлиноподібне утворення справа (рис. 2).

Проконсультувана торакальним хірургом, і, враховуючи гістологічне заключення, пацієнтка почала приймати воріконазол – 400 мг на добу з 16.10.19, на цьому фоні температура тіла нормалізувалась, значно зменшився кашель, зникла пітливість.

Воріконазол 200 мг 2 р/д. приймала до 01.04.2020. Температура нормалізувалась, кашель не турбував. Погіршення стану з травня 2020 р., коли почав з'являтися сухий кашель, близько 14 днів періодично почала відмічати підйоми температури. На КТ ОГП від 01.06.2020 — негативна динаміка (рис. 3).

Влітку 2020 р. було зібрано консилиум за участю провідних фахівців інституту. Діагноз: недифенційований мікоз легень (B49), прогресуючий перебіг. Прийнято рішення провести оперативне лікування — VATS резекцію с/долі правої легені.

Протокол операції від 04.08.2020 р.

Після обробки шкіри кутасептом під загальним знеболенням за допомогою торакопорта досягли правої

плевральної порожнини. С/доля, частково С3, С10 фіксовані до грудної стінки спайками. Пневмоліз. Розділено м/дольові бороздни. За допомогою поетапного накладання зшивального апарату виділено прошито, пересічено артерії до с/долі, розділено перешийок С6-С4, виділено прошито, перев'язано вени до с/долі. Виділено бронх с/долі, за допомогою зшивального апарату його прошито, пересічено. Розділено перешийок між верхньою і с/долями. Санація ПП, гемостаз, контроль на гемо та аеростаз. 2 дренажі за Бюлау. Рана пошарово ушита. Ас. пов'язка.

Патогістологічне дослідження операційного матеріалу

Макроскопічний опис: в резектованій частці легені виявлено неправильної («географічної») форми утвори з чіткими межами, приблизними розмірами 2,5×1,5 та 4,0×2,0 см, які частково зливаються між собою. Внутрішній вміст утворів пастоподібної консистенції, сіро-жовтого кольору, з включеннями яскравого жовтого кольору вузликів.

Мікроскопічно: представлено великі фокуси некрозу змішаного типу – казеозного та коагуляційного, з осередковими скупченнями клітинного детриту та гранулоцитів. Некротизована тканина оточена незначними крововиливами, більш периферично – розростання неспецифічної грануляційної тканини різного ступеня зрілості з ознаками неоангіоматозу. У некрозі спостерігається помірна кількість розсіяних дрібних, оптично порожніх, округлої форми утворень. Поза некротизова-

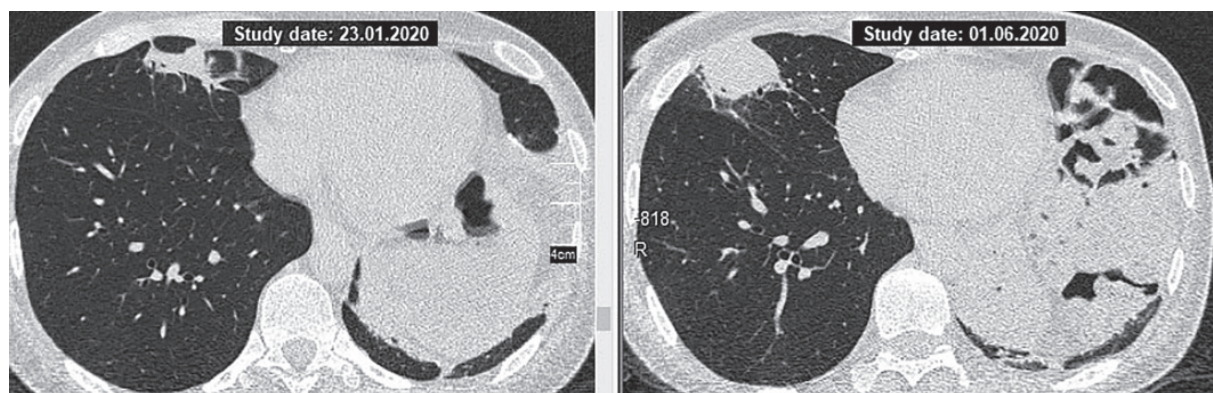


Рис. 3. КТ: прогресування змін у правої легені

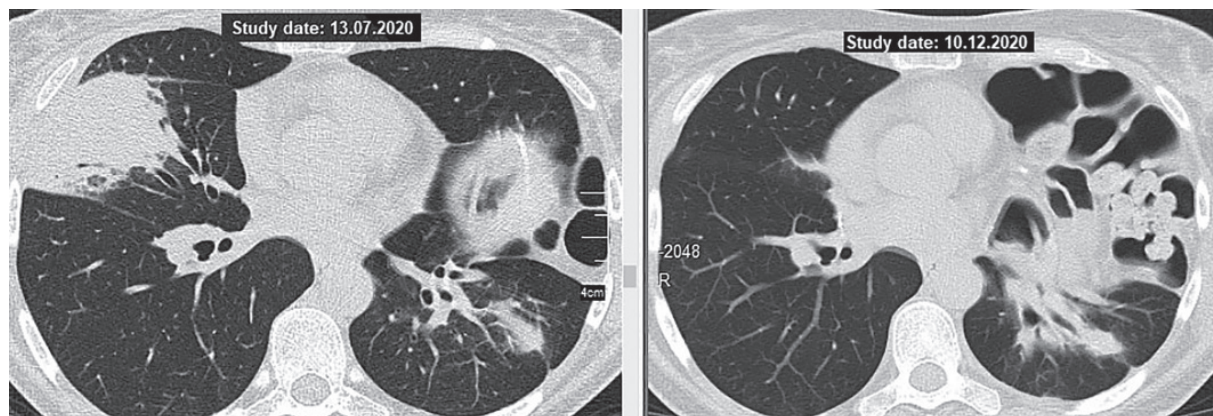


Рис. 4. КТ ОГП: ліворуч – до оперативного втручання, праворуч – через 3 міс. після резекції – ремісія у правої легені

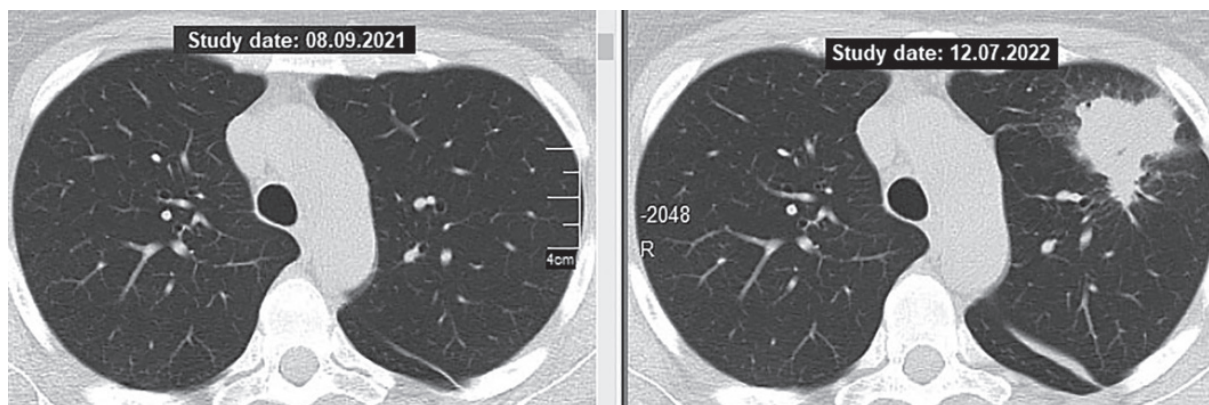


Рис. 5. КТ: нове утворення в лівій легені

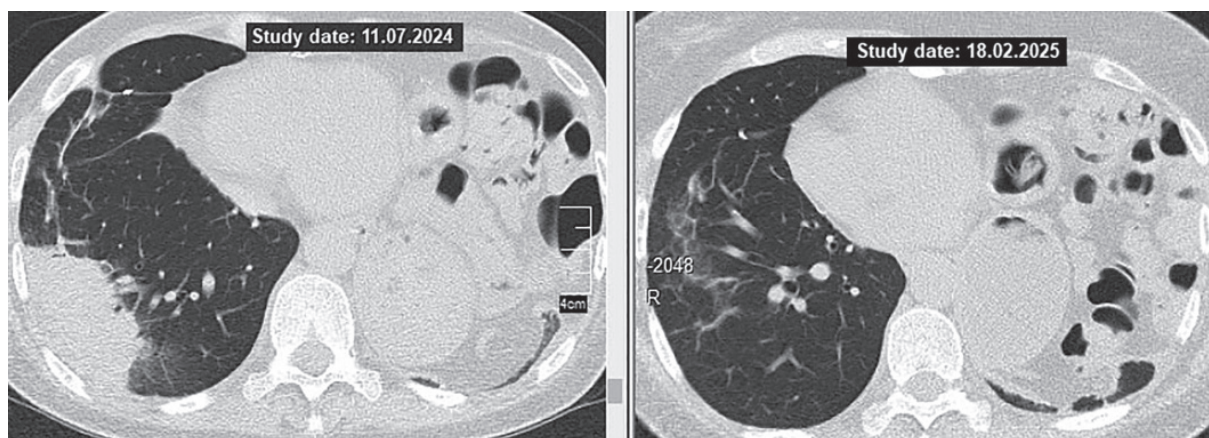


Рис. 6. КТ ОГП пацієнтки Б.: ліворуч — ознаки рецидиву в вигляді великої ділянки консолідації в нижній долі правої легені; праворуч — повна регресія з утворенням ділянки інтерстиційного фіброзу

ної тканини в клітинному складі запального інфільтрату переважають лімфоцити, менше — макрофаги, фібробласти, гістіоцити, фіброцити. Багато нодулярних скупчень лімфоцитів, а також наявні дрібні поодинокі скупчення епітеліоїдних клітин. Нерівномірні розростання волокнистої сполучної тканини. Виявлено одиночні гігантські багатоядерні клітини «хронічного запалення». Значне склерозування стінок судинного русла. Невеличкі ділянки пневмонії на стадії організації.

Забарвлення за Ціль-Нільсеном – негативна реакція.

Забарвлення за Гоморі — у некротизованій тканині визначаються численні дрібні спори та кокові форми гриба.

Внутрішньогрудні лімфатичні вузли – реактивна лімфоїдноклітинна фолікулярна гіперплазія. Вогнищевий антракоз. Вогнищева макрофагальна реакція.

На рисунку представлена КТ-картина ремісії процесу в правої легені після оперативного втручання.

У 2022 році у зв'язку з рецидивом захворювання в лівій легені (рис. 5) було розпочато протигрибкове лікування. Амфотерицин В переносила погано, була переведена на вориконазол. Приймала до середини літа 2023, коли у пацієнтки після нетривалого перебування на сонці розвинувся сильний фотодерматит (бульозно-десквамативний). Препарат було відмінено.

Через 1,5–2 міс розвинулись згадані скарги. Проведено курс вориконазолу, проте після цього виникла

нейропатія малогомілкових нервів, лікування було припинено.

3 травня 2024 року спостерігається підвищення температури тіла до 38 °С, сильна слабкість, втрата ваги. На КТОГП від 11.07.2024 р. — формування великої ділянки консолідації в нижній долі правої легені (рис. 6, ліворуч).

Було знову зібрано консилиум за участю співробітників відділення інтерстиційних захворювань легень. Проведено ревізію історії хвороби, результатів клінічних та радіологічних даних. В результаті найбільш ймовірним етіологічним фактором у розвитку мікозу легень був припущений збудник сімейства *Cryptococcus* spp.

Слід зазначити, що методи тестування криптококового антигену, культуральні та серологічні тести не є рутинними та доступними в Україні. Можливо, це пов'язано з тим, що криптококоз – досить рідкісна патологія в Україні: за даними Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України, за 12 років спостерігали лише 9 випадків криптококового менінгоенцефаліту — усі ВІЛ-негативні [58]. За даними Баран С. З., Дядик О. О., аналіз аутопсійного матеріалу померлих з верифікованою ВІЛ-інфекцією за період з 2010 по 2022 роки було відібрано лише 20 випадків криптококозу [59].

Враховуючи те, що згідно з міжнародними стандартами ведення пацієнтів з криптококозом [10, 39, 40, 42] (таблиця), препаратом першої лінії лікування

є флуконазол, пацієнтці була призначена двоступенева терапія флуконазолом по 400 мг на добу № 6 в/в з переходом на пероральну форму в дозу. Внаслідок лікування стан хворої покращився — на 5-й день терапії нормалізувалася температура тіла, зменшилися кашель та загальна слабкість. Була виписана для амбулаторного лікування флуконазолом по 400 мг на добу протягом 6 місяців з КТ-контролем та наступним візитом через півроку.

На візиті 18.02.2025 стан пацієнтки задовільний, відзначає значне зменшення задишки; температура тіла не більше норми, відновилася маса тіла, підвищилася працездатність. На КТ від 18.02.2025 (рис. 6, праворуч) — повна регресія процесу з утворенням ділянки інтерстиційного фіброзу.

Пацієнтці рекомендовано продовжити лікування флуконазолом із контрольним візитом через 3 місяці.

Підсумок

Даний випадок демонструє труднощі встановлення етіологічного діагнозу, що базується лише на результатах клінічного, радіологічного та патоморфологічного досліджень у пацієнтів з недиференційованим мікозом легень. Для повноцінного діагнозу криптококозу легень необхідно щонайменше застосування методу тестування криптококового антигену (CrAg). Особливо це стосується регіонів з низьким рівнем захворюваності криптококозом і, як наслідок, відсутністю настороженості пульмонологів щодо цієї патології.

ЛІТЕРАТУРА

- Howard-Jones AR, Sparks R, Pham D, et al. Pulmonary Cryptococcosis. *Fungi*. 2022;(8):1156.
- Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2016;30:179–206.
- Suwatanapongched T, Sangsatra W, Boonsarngsuk V, et al. Clinical and radiologic manifestations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients and their outcomes after treatment. *Diagn. Interv. Radiol.* 2013;19:438.
- Chang CC, Sorrell TC, Chen SC. Pulmonary Cryptococcosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015;36:681–691.
- Grimshaw A, Palasanthiran P, Huynh J, et al. Cryptococcal infections in children: Retrospective study and review from Australia. *Future Microbiol.* 2019;14:1531–1544.
- Emmons CW. Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon (*Columba livia*). *Am. J. Hyg.* 1955;62:227–232.
- Lazéra MS, Pires FD, Camillo-Coura L, et al. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in decaying wood forming hollows in living trees. *J. Med. Vet. Mycol.* 1996;34:127–131.
- Callejas A, Ordoñez N, Rodríguez MC, Castañeda E. First isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*, serotype C, from the environment in Colombia. *Med. Mycol.* 1998;36:341–344.
- Mirza SA, Phelan M, Rimland D, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: An update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin. Infect. Dis.* 2003;36:789–794.
- Tardieu L, Divard G, Lortholary O, et al. Cryptococcal Meningitis in Kidney Transplant Recipients: A Two-Decade Cohort Study in France. *Pathogens* 2022;11:699.
- Lin YY, Shiau S, Fang CT. Risk factors for invasive *Cryptococcus neoformans* diseases: A case-control study. *PLoS ONE* 2015, 10, e0119090.
- Yang D-H, England MR, Salvator H, et al. *Cryptococcus gattii* Species Complex as an Opportunistic Pathogen: Underlying Medical Conditions Associated with the Infection. *mBio*. 2021;12:e0270821.
- Lin C, Yang TY, Chan MC, et al. Comprehensive Analysis and Risk Identification of Pulmonary Cryptococcosis in Non-HIV Patients. *J. Fungi*. 2021;7:657.
- Tashiro H, Haraguchi T, Takahashi K, et al. Clinical impact of advanced chronic kidney disease in patients with non-HIV pulmonary cryptococcosis. *BMC Pulm. Med.* 2020;20:116.
- Kohn S, Kakeya H, Izumikawa K, et al. Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan. *J. Infect. Chemother. Off. J. Jpn. Soc. Chemother.* 2015;21:23–30.
- Song KD, Lee KS, Chung MP, et al. Pulmonary cryptococcosis: Imaging findings in 23 non-AIDS patients. *Korean J. Radiol.* 2010;11:407–416.
- Ye F, Xie JX, Zeng QS, et al. Retrospective analysis of 76 immunocompetent patients with primary pulmonary cryptococcosis. *Lung*. 2012;190:339–346.
- Visnegarwala F, Graviss EA, Lacke CE, et al. Acute respiratory failure associated with cryptococcosis in patients with AIDS: Analysis of predictive factors. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 1998;27:1231–1237.
- Oliveira EP, Inácio CP, de Freitas JF, et al. Tuberculosis and neurocryptococcosis by *Cryptococcus neoformans* molecular type VNI in a non-HIV patient: A comorbidities case report. *J. Mycol. Med.* 2022;32:101213.
- 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. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2010;50:291–322.
- Chen SC, Sorrell TC, Chang CC, et al. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Intern. Med. J.* 2014;44:1315–1332.
- Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, et al. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2009;48:856–862.
- Kabanda T, Siedner MJ, Klausner JD, et al. Point-of-care diagnosis and prognostication of cryptococcal meningitis with the cryptococcal antigen lateral flow assay on cerebrospinal fluid. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2014;58:113–116.
- Vijayan T, Chiller T, Klausner JD. Sensitivity and specificity of a new cryptococcal antigen lateral flow assay in serum and cerebrospinal fluid. *MLO Med. Lab. Obs.* 2013;45:16.

REFERENCES

- Howard-Jones AR, Sparks R, Pham D, et al. Pulmonary Cryptococcosis. *Fungi*. 2022;(8):1156.
- Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2016;30:179–206.
- Suwatanapongched T, Sangsatra W, Boonsarngsuk V, et al. Clinical and radiologic manifestations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients and their outcomes after treatment. *Diagn. Interv. Radiol.* 2013;19:438.
- Chang CC, Sorrell TC, Chen SC. Pulmonary Cryptococcosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015;36:681–691.
- Grimshaw A, Palasanthiran P, Huynh J, et al. Cryptococcal infections in children: Retrospective study and review from Australia. *Future Microbiol.* 2019;14:1531–1544.
- Emmons CW. Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon (*Columba livia*). *Am. J. Hyg.* 1955;62:227–232.
- Lazéra MS, Pires FD, Camillo-Coura L, et al. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in decaying wood forming hollows in living trees. *J. Med. Vet. Mycol.* 1996;34:127–131.
- Callejas A, Ordoñez N, Rodríguez MC, Castañeda E. First isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*, serotype C, from the environment in Colombia. *Med. Mycol.* 1998;36:341–344.
- Mirza SA, Phelan M, Rimland D, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: An update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin. Infect. Dis.* 2003;36:789–794.
- Tardieu L, Divard G, Lortholary O, et al. Cryptococcal Meningitis in Kidney Transplant Recipients: A Two-Decade Cohort Study in France. *Pathogens* 2022;11:699.
- Lin YY, Shiau S, Fang CT. Risk factors for invasive *Cryptococcus neoformans* diseases: A case-control study. *PLoS ONE* 2015, 10, e0119090.
- Yang D-H, England MR, Salvator H, et al. *Cryptococcus gattii* Species Complex as an Opportunistic Pathogen: Underlying Medical Conditions Associated with the Infection. *mBio*. 2021;12:e0270821.
- Lin C, Yang TY, Chan MC, et al. Comprehensive Analysis and Risk Identification of Pulmonary Cryptococcosis in Non-HIV Patients. *J. Fungi*. 2021;7:657.
- Tashiro H, Haraguchi T, Takahashi K, et al. Clinical impact of advanced chronic kidney disease in patients with non-HIV pulmonary cryptococcosis. *BMC Pulm. Med.* 2020;20:116.
- Kohn S, Kakeya H, Izumikawa K, et al. Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan. *J. Infect. Chemother. Off. J. Jpn. Soc. Chemother.* 2015;21:23–30.
- Song KD, Lee KS, Chung MP, et al. Pulmonary cryptococcosis: Imaging findings in 23 non-AIDS patients. *Korean J. Radiol.* 2010;11:407–416.
- Ye F, Xie JX, Zeng QS, et al. Retrospective analysis of 76 immunocompetent patients with primary pulmonary cryptococcosis. *Lung*. 2012;190:339–346.
- Visnegarwala F, Graviss EA, Lacke CE, et al. Acute respiratory failure associated with cryptococcosis in patients with AIDS: Analysis of predictive factors. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 1998;27:1231–1237.
- Oliveira EP, Inácio CP, de Freitas JF, et al. Tuberculosis and neurocryptococcosis by *Cryptococcus neoformans* molecular type VNI in a non-HIV patient: A comorbidities case report. *J. Mycol. Med.* 2022;32:101213.
- 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. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2010;50:291–322.
- Chen SC, Sorrell TC, Chang CC, et al. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Intern. Med. J.* 2014;44:1315–1332.
- Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, et al. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2009;48:856–862.
- Kabanda T, Siedner MJ, Klausner JD, et al. Point-of-care diagnosis and prognostication of cryptococcal meningitis with the cryptococcal antigen lateral flow assay on cerebrospinal fluid. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2014;58:113–116.
- Vijayan T, Chiller T, Klausner JD. Sensitivity and specificity of a new cryptococcal antigen lateral flow assay in serum and cerebrospinal fluid. *MLO Med. Lab. Obs.* 2013;45:16.

25. Goldman DL, Khine H, Abadi J, et al. Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood. *Pediatrics*. 2001;107:e66.
26. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, et al. Clinical features and high-resolution CT findings of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Respir. Med.* 2006;100:807–812.
27. Lindsley MD, Mekha N, Baggett HC, et al. Evaluation of a newly developed lateral flow immunoassay for the diagnosis of cryptococcosis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2011;53:321–325.
28. Li Z, Wang M, Zeng P, et al. Examination of a Chinese-made cryptococcal glucuronoxylomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing pulmonary cryptococcosis in HIV-negative patients. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2022;55:307–313.
29. Zaragoza O, Rodrigues ML, De Jesus M, et al. The capsule of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Adv. Appl. Microbiol.* 2009;68:133–216.
30. Coovadia YMC, Mahomed S, Dorasamy A, Chang, C. A comparative evaluation of the Gram stain and India ink stain for the rapid diagnosis of cryptococcal meningitis in HIV infected patients in Durban. *S. Afr. J. Infect. Dis.* 2015;30:61–63.
31. Dewar GJ, Kelly JK. *Cryptococcus gattii*: An emerging cause of pulmonary nodules. *Can. Respir. J.* 2008;15:153–157.
32. Lazzano O, Speights VO Jr, Bilbao J, et al. Combined Fontana-Masson-mucin staining of *Cryptococcus neoformans*. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1991;115:1145–1149.
33. Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*: The yeast that likes it hot. *FEMS Yeast Res.* 2006;6:463–468.
34. Randhawa HS, Staib F, Blisse A. Observations on the occurrence of *Cryptococcus neoformans* in an aviary, using niger-seed creatinine agar and membrane-filtration technique. *Zent. Bakteriell. Parasitenkd. Infekt. Hyg. Zweite Nat. Allg. Landwirtsch. Tech. Mikrobiol.* 1973;128:795–799.
35. Firacative C, Trilles L, Meyer W. MALDI-TOF MS enables the rapid identification of the major molecular types within the *Cryptococcus neoformans/C. gattii* species complex. *PLoS ONE*. 2012:e37566.
36. McTaggart LR, Lei E, Richardson SE, et al. Rapid identification of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49:3050–3053.
37. Posteraro B, Vella A, Cogliati M, et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry-based method for discrimination between molecular types of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *J. Clin. Microbiol.* 2012;50:2472–2476.
38. Siqueira LPM, Gimenes VMF, de Freitas RS, et al. Evaluation of Vitek MS for Differentiation of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* Genotypes. *J. Clin. Microbiol.* 2019;57:e01282–e01218.
39. Chang CC, Hall V, Cooper C, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of cryptococcosis and rare yeast infections in the haematology/oncology setting. 2021. *Intern. Med. J.* 2021;51(57):118–142.
40. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183:96–128.
41. Singh N, Forrest G. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2009;9 (Suppl. S4):S192–S198.
42. Baddeley JW, Forrest GN. Cryptococcosis in solid organ transplantation & Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin. Transplant.* 2019;33:e13543.
43. Garrett L, Marr K, West S, et al. 74-year-old man from the Pacific Northwest with fever and a lung mass. *Chest*. 2011;140:814–817.
44. Nakao M, Fujita K, Arakawa S, et al. Treatment of *Cryptococcus gattii* Infection Using Voriconazole. *Intern. Med.* 2021;60:3635–3638.
45. Thornton CS, Larios O, Grossman J, et al. Pulmonary *Cryptococcus* infections as a manifestation of idiopathic CD4 lymphocytopenia: Case report and literature review. *BMC Infect. Dis.* 2019;19:862.
46. Wu HH, Chen YX, Fang SY. Pleural effusion in an immunocompetent host with cryptococcal pneumonia: A case report. *World J. Clin. Cases.* 2020;8:1295–1300.
47. Linder KA, Gandhi TN, Miceli MH. Treatment Failure of Isavuconazole in a Patient with Cryptococcosis. *Mycopathologia.* 2019;184:667–670.
48. Thompson GR 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, et al. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2016;63:356–362.
49. Chang CC, Sorrell TC, Chen SC. Pulmonary Cryptococcosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015;36:681–691.
50. World Health Organization. Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease among Adults, Adolescents and Children Living with HIV. WHO: Geneva, Switzerland. 2022.
51. Jarvis JN, Lawrence DS, Meza DB, et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *N. Engl. J. Med.* 2022;386:1109–1120.
52. Chastain DB, Rao A, Yaseyyedi A, et al. Cerebral Cryptococcomas: A Systematic Scoping Review of Available Evidence to Facilitate Diagnosis and Treatment. *Pathogens.* 2022;11:205.
53. Chen SC, Korman TM, Slavin MA, et al. Antifungal therapy and management of complications of cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii*. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2013;57:543–551.
54. Smith FS, Gibson P, Nicholls TT, et al. Pulmonary resection for localized lesions of cryptococcosis (torulosis): A review of eight cases. *Thorax.* 1976;31:121–126.
55. Hevey MA, George IA, Raval K, et al. Presentation and Mortality of Cryptococcal Infection Varies by Predisposing Illness: A Retrospective Cohort Study. *Am. J. Med.* 2019;132:977–983.e1.
56. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, et al. Pulmonary cryptococcosis: Localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 1995;21:628–633.
25. Goldman DL, Khine H, Abadi J, et al. Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood. *Pediatrics*. 2001;107:e66.
26. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, et al. Clinical features and high-resolution CT findings of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Respir. Med.* 2006;100:807–812.
27. Lindsley MD, Mekha N, Baggett HC, et al. Evaluation of a newly developed lateral flow immunoassay for the diagnosis of cryptococcosis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2011;53:321–325.
28. Li Z, Wang M, Zeng P, et al. Examination of a Chinese-made cryptococcal glucuronoxylomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing pulmonary cryptococcosis in HIV-negative patients. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2022;55:307–313.
29. Zaragoza O, Rodrigues ML, De Jesus M, et al. The capsule of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Adv. Appl. Microbiol.* 2009;68:133–216.
30. Coovadia YMC, Mahomed S, Dorasamy A, Chang, C. A comparative evaluation of the Gram stain and India ink stain for the rapid diagnosis of cryptococcal meningitis in HIV infected patients in Durban. *S. Afr. J. Infect. Dis.* 2015;30:61–63.
31. Dewar GJ, Kelly JK. *Cryptococcus gattii*: An emerging cause of pulmonary nodules. *Can. Respir. J.* 2008;15:153–157.
32. Lazzano O, Speights VO Jr, Bilbao J, et al. Combined Fontana-Masson-mucin staining of *Cryptococcus neoformans*. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1991;115:1145–1149.
33. Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*: The yeast that likes it hot. *FEMS Yeast Res.* 2006;6:463–468.
34. Randhawa HS, Staib F, Blisse A. Observations on the occurrence of *Cryptococcus neoformans* in an aviary, using niger-seed creatinine agar and membrane-filtration technique. *Zent. Bakteriell. Parasitenkd. Infekt. Hyg. Zweite Nat. Allg. Landwirtsch. Tech. Mikrobiol.* 1973;128:795–799.
35. Firacative C, Trilles L, Meyer W. MALDI-TOF MS enables the rapid identification of the major molecular types within the *Cryptococcus neoformans/C. gattii* species complex. *PLoS ONE*. 2012:e37566.
36. McTaggart LR, Lei E, Richardson SE, et al. Rapid identification of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49:3050–3053.
37. Posteraro B, Vella A, Cogliati M, et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry-based method for discrimination between molecular types of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *J. Clin. Microbiol.* 2012;50:2472–2476.
38. Siqueira LPM, Gimenes VMF, de Freitas RS, et al. Evaluation of Vitek MS for Differentiation of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* Genotypes. *J. Clin. Microbiol.* 2019;57:e01282–e01218.
39. Chang CC, Hall V, Cooper C, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of cryptococcosis and rare yeast infections in the haematology/oncology setting. 2021. *Intern. Med. J.* 2021;51(57):118–142.
40. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183:96–128.
41. Singh N, Forrest G. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2009;9 (Suppl. S4):S192–S198.
42. Baddeley JW, Forrest GN. Cryptococcosis in solid organ transplantation & Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin. Transplant.* 2019;33:e13543.
43. Garrett L, Marr K, West S, et al. 74-year-old man from the Pacific Northwest with fever and a lung mass. *Chest*. 2011;140:814–817.
44. Nakao M, Fujita K, Arakawa S, et al. Treatment of *Cryptococcus gattii* Infection Using Voriconazole. *Intern. Med.* 2021;60:3635–3638.
45. Thornton CS, Larios O, Grossman J, et al. Pulmonary *Cryptococcus* infections as a manifestation of idiopathic CD4 lymphocytopenia: Case report and literature review. *BMC Infect. Dis.* 2019;19:862.
46. Wu HH, Chen YX, Fang SY. Pleural effusion in an immunocompetent host with cryptococcal pneumonia: A case report. *World J. Clin. Cases.* 2020;8:1295–1300.
47. Linder KA, Gandhi TN, Miceli MH. Treatment Failure of Isavuconazole in a Patient with Cryptococcosis. *Mycopathologia.* 2019;184:667–670.
48. Thompson GR 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, et al. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2016;63:356–362.
49. Chang CC, Sorrell TC, Chen SC. Pulmonary Cryptococcosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015;36:681–691.
50. World Health Organization. Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease among Adults, Adolescents and Children Living with HIV. WHO: Geneva, Switzerland. 2022.
51. Jarvis JN, Lawrence DS, Meza DB, et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *N. Engl. J. Med.* 2022;386:1109–1120.
52. Chastain DB, Rao A, Yaseyyedi A, et al. Cerebral Cryptococcomas: A Systematic Scoping Review of Available Evidence to Facilitate Diagnosis and Treatment. *Pathogens.* 2022;11:205.
53. Chen SC, Korman TM, Slavin MA, et al. Antifungal therapy and management of complications of cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii*. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2013;57:543–551.
54. Smith FS, Gibson P, Nicholls TT, et al. Pulmonary resection for localized lesions of cryptococcosis (torulosis): A review of eight cases. *Thorax.* 1976;31:121–126.
55. Hevey MA, George IA, Raval K, et al. Presentation and Mortality of Cryptococcal Infection Varies by Predisposing Illness: A Retrospective Cohort Study. *Am. J. Med.* 2019;132:977–983.e1.
56. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, et al. Pulmonary cryptococcosis: Localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 1995;21:628–633.

-
57. Lan CQ, Weng H, Li HY, et al. Retrospective analysis of 117 cases of pulmonary cryptococcosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.* 2016;39:862–865.
58. Панасюк ЕЛ, Говорова ДВ, Борщев СП, и др. Клинико-лабораторные особенности криптококкового менингоэнцефалита у пациентов с ВИЧ-негативным статусом. *Scientific Journal «ScienceRise».* 2015;14(9):103–111.
59. Баран СЗ, Дядик ОО. Патоморфологічна характеристика криптококозу легень та нирок при ВІЛ-інфекції/СНІД. *Медицина інформатика та інженерія.* 2022(3):54–59.
57. Lan CQ, Weng H, Li HY, et al. Retrospective analysis of 117 cases of pulmonary cryptococcosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.* 2016;39:862–865.
58. Panasyuk EL, Hovorova DV, Borshchev SP, et al. *Kliniko-laboratornye osobennosti kryptokokkovogo menyngoentsefalita u patsyentov s VICH-negativnym statusom* (Clinical and laboratory features of cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV-negative status). *Scientific Journal «ScienceRise».* 2015;14(9):103–111.
59. Baran SZ, Dyadyk OO. *Patomorfologichna kharakterystyka kryptokokozu lehen ta nyrok pry VIL-infektsiyi* (Pathomorphological characteristics of cryptococcosis of the lungs and kidneys in HIV infection). *SNID Medychna informatyka ta inzheneriya.* 2022(3):54–59.
-