

# КРИПТОКОККОВЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ. СЛУЧАИ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ

## CRYPTOCOCCAL MENINGOENCEPHALITIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION. CASES OF SUCCESSFUL TREATMENT

**V. Lavrenyuk**  
**G. Kovalenko**  
**Ju. Kudlaeva**  
**E. Galimova**  
**Ju. Goncharova**

*Summary.* In this article, we analyzed several cases of patients with HIV infection who were diagnosed with CME. We studied the clinical picture, laboratory data, microbiological studies, and treatment results in each patient. In addition, we also conducted a literature review to consider the most effective approaches to the treatment of CME. In our study, we studied 10 cases of CME in HIV-infected patients. The diagnosis was confirmed by the detection of *Cryptococcus neoformans* in the patients' cerebrospinal fluid. All patients had typical clinical manifestations such as headache, fever, seizures, and changes in their state of consciousness. In all cases, a successful clinical recovery was achieved. Patients experienced an improvement in symptoms, a decrease in the number of fungi in the cerebrospinal fluid and restoration of immunity after treatment. In addition, we will also discuss existing recommendations on the duration and treatment regimens of CME in HIV-infected patients based on our results and literature data.

*Keywords:* cryptococcal meningoencephalitis, HIV, treatment, diagnosis.

**Лавренюк Владимир Валерьевич**  
ассистент, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный  
Медицинский Университет»;  
заведующий, врач-инфекционист, ГБУЗ «Краевая  
клиническая больница №2»;  
врач-пульмонолог,  
ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»  
г. Владивосток  
lavrenyuk\_90@bk.ru

**Коваленко Галина Викторовна**  
врач-инфекционист,  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2»  
г. Владивосток  
millefolium1@mail.ru

**Кудлаева Юлия Александровна**  
врач-инфекционист,  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2»  
г. Владивосток  
kudlatva25@mail.ru

**Галимова Елена Сергеевна**  
врач-инфекционист,  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2»  
г. Владивосток  
lenusha\_galimova@mail.ru

**Гончарова Юлия Вадимовна**  
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный  
Медицинский Университет»  
juliagoncharova09@gmail.com

*Аннотация.* В данной статье мы проанализировали несколько случаев пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых был диагностирован КМЭ. Мы изучили клиническую картину, лабораторные данные, микробиологические исследования и результаты лечения у каждого пациента. Кроме того, мы также провели обзор литературы, чтобы рассмотреть наиболее эффективные подходы к лечению КМЭ. В нашем исследовании мы изучили 10 случаев КМЭ у ВИЧ-инфицированных пациентов. Диагноз был подтвержден путем обнаружения *Cryptococcus neoformans* в ликворе пациентов. Все пациенты имели типичные клинические проявления, такие как головная боль, лихорадка, судороги и изменения в состоянии сознания. Во всех случаях было достигнуто успешное клиническое выздоровление. У пациентов наблюдалось улучшение симптомов, снижение числа грибов в ликворе и восстановление иммунитета после лечения. Кроме того, мы также обсудим существующие рекомендации по длительности и схемам лечения КМЭ у ВИЧ-инфицированных пациентов на основе наших результатов и литературных данных.

*Ключевые слова:* криптококковый менингоэнцефалит, ВИЧ, лечение, диагностика.

## Введение

**К**риптококковый менингоэнцефалит (КМЭ) является серьезным осложнением у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией). В последние десятилетия наблюдается увеличение числа случаев КМЭ в странах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, что указывает на необходимость более эффективного подхода к диагностике и лечению этого заболевания.

Криптококковый менингит является наиболее распространенной формой менингита у взрослых во многих регионах с высокой распространенностью вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [1,2], и он составляет 10–20 % всех смертей, связанных с ВИЧ, с более чем 100 000 смертей ежегодно [3,4].

КМЭ возникает при инвазии гриба *Cryptococcus* в центральную нервную систему, что приводит к воспалению оболочек головного мозга [5]. Инфекция может проявляться различными неврологическими симптомами, включая головную боль, ригидность мышц шеи, судороги, изменение поведения и др. Эти симптомы могут быть сложными для диагностики, особенно у пациентов с ВИЧ-инфекцией, поскольку они могут быть сходными с другими оппортунистическими инфекциями и осложнениями ВИЧ [6,7].

В этой статье мы рассмотрим несколько случаев успешного лечения КМЭ у пациентов с ВИЧ-инфекцией и обсудим важность ранней диагностики и оптимального лечения этого заболевания.

## Материалы и методы

В период с 2020 по 2023 годы в ГБУ «Краевая клиническая больница №2» центр СПИД г. Владивосток было проведено лечение 10 пациентов с криптококковым менингоэнцефалитом (КМЭ), ассоциированным с ВИЧ-инфекцией.

Из 10 пациентов, у 3 стадия ВИЧ была 2В, у 4 пациентов стадия ВИЧ инфекции соответствовала 3, у троих была стадия вторичных заболеваний — 4В.

Возраст пациентов варьировал от 22 до 51 года. Уровень CD4+ клеток в крови пациентов колебался от 0 до 500 клеток. В качестве рамках обследования всем пациентам выполнялась МСКТ/МРТ головного мозга с последующей пункцией спинномозговой жидкости (СМЖ) и ее цитологическим исследованием. Также проводилась оценка чувствительности к антимикотическим препаратам путем прямой микроскопии и культурным методом. Для обнаружения ДНК возбудителя и определения инфекционной нагрузки, пациентам проводилась ПЦР при поступлении в стационар, а также каждые 7 и 14 дней после начала антимикотической терапии.

Клинико-демографические характеристики, а также уровень CD4+ клеток пациентов представлены в таблице № 1.

Таблица 1.

Клинико-демографические характеристики пациентов с КМЭ, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией

Пациент	Пол	Возраст	Уровень CD4+
1	М	36	201
2	М	47	306
3	Ж	38	278
4	М	27	129
5	М	32	354
6	М	51	80
7	Ж	22	78
8	Ж	39	298
9	М	46	154
10	М	40	90

## Результаты и обсуждение

Доминирующим симптомом была головная боль, имеющая тенденцию к нарастанию. Ее длительность составляла от нескольких недель до нескольких месяцев. Остальные симптомы и их частота отражены на рисунке 1

При поступлении все пациенты были осмотрены врачом-неврологом с оценкой уровня сознания, наличие или отсутствие менингеальных симптомов, а также неврологического дефицита.

Анализ ликворной жидкости у пациентов с ВИЧ и криптококковой инфекцией представляет собой важную диагностическую процедуру для оценки состояния центральной нервной системы. В результате такого анализа можно получить информацию о наличии и концентрации криптококковых антигенов, клеток, белков и других параметров, которые могут свидетельствовать о воспалительном процессе или других патологических изменениях.

Важными результатами анализа ликворной жидкости являются количество лимфоцитов и моноцитов, уровень белков, глюкозы и других показателей. Повышенное количество лимфоцитов и белков, а также сниженный уровень глюкозы могут свидетельствовать о воспалительном процессе, характерном для криптококковой инфекции.

Результаты анализа СМЖ у пациентов из нашего исследования до поступления и через 14 дней после начала антимикотической терапии представлены на рисунке №2 и № 3.

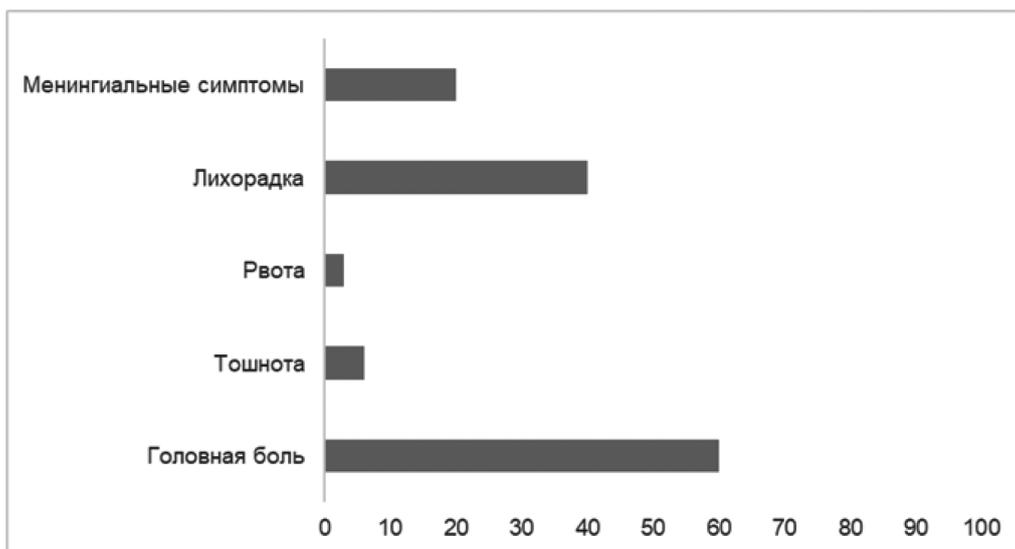


Рис. 1. Симптомы у пациентов КМЭ, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией

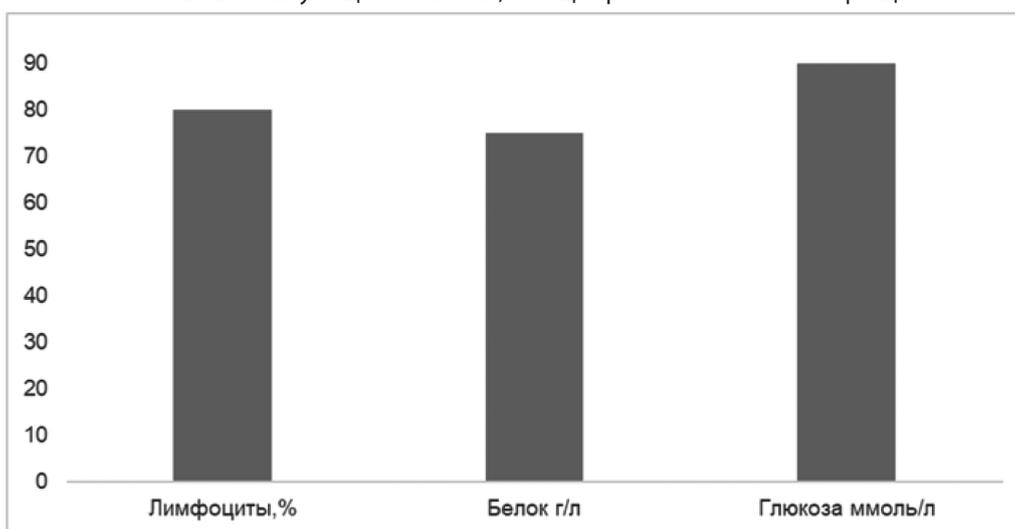


Рис. 2. Анализ СМЖ у пациентов с КМЭ, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией при поступлении

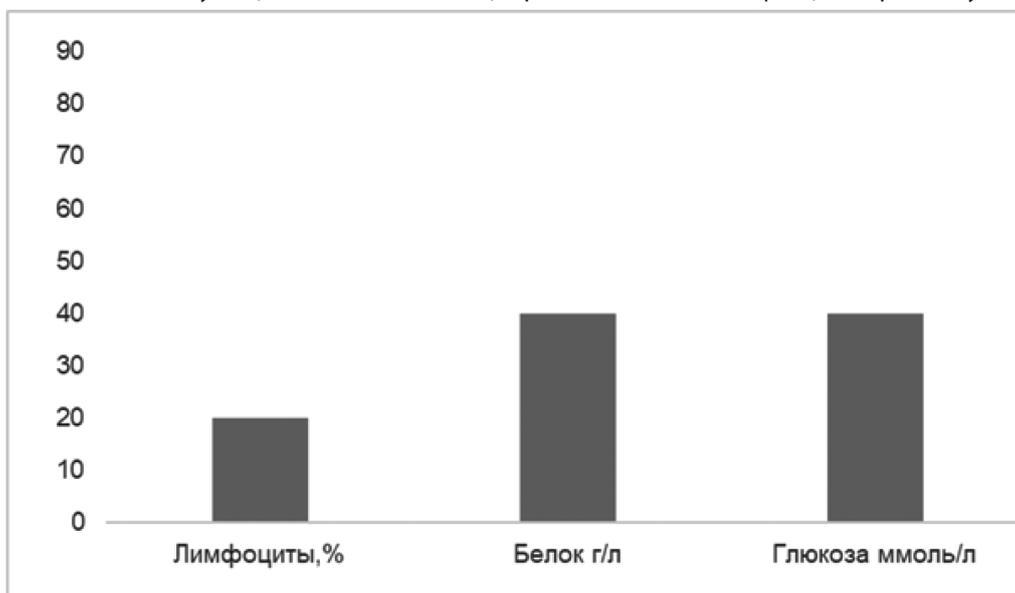


Рис. 3. Анализ СМЖ у пациентов с КМЭ ассоциированного с ВИЧ-инфекцией через 14 дней после начала лечения

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является эффективным методом диагностики криптококковой инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией [8,9,10]. Метод основан на возможности увеличить идентификацию исходного генетического материала патогена путем многократного его увеличения.

Для диагностики криптококковой инфекции используется ПЦР на ДНК криптококковых грибов, в основном на гене капсулы криптококков (Csp59). Csp59 — одна из главных внешних компонентов криптококковой капсулы, и его наличие свидетельствует о присутствии инфекции.

ПЦР имеет высокую чувствительность и специфичность, что делает его надежным инструментом для диагностики криптококковой инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Микроскопический метод является одним из важных методов диагностики криптококковой инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией [11,12,13,14]. Этот метод позволяет визуализировать морфологические особенности криптококковых грибов и обнаружить их присутствие в образцах биоматериала, таких как ликвор или другие ткани.

Обнаружение криптококковых грибов в микроскопическом исследовании может подтвердить наличие инфекции. Кроме того, микроскопический метод может помочь оценить количество и степень криптококковой инфекции, наличие дрожжевых клеток в ликворе и других тканях.

Однако, важно отметить, что микроскопический метод имеет свои ограничения. Он может быть менее чувствительным по сравнению с другими методами, такими как ПЦР и его результаты требуют дополнительных подтверждающих исследований для более точного определения диагноза.

В 2014 году Joseph N. Jarvis et al. [15] инициировали крупное исследование, включающее в себя проспективный анализ 501 случая КМЭ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Исследование показало, что одна треть пациентов скончалась в течение 10 недель после начала лечения. Медианная выживаемость составила 13 дней, что указывает на важность раннего начала терапии для предотвращения летального исхода у некоторых пациентов. Большинство смертей произошло из-за самого КМЭ. Факторы, связанные с повышенной смертностью, включали высокую фунгальную нагрузку, измененное состояние сознания пациентов и др. Через две недели после начала лечения причины смерти у пациентов начали связывать с другими факторами, связанными с ВИЧ. Кроме указанных факторов, выявлены дополнительные

рисковые факторы, такие как низкий уровень лимфоцитов CD4+, низкая масса тела и анемия. Также было обнаружено, что высокая фунгальная нагрузка в центральной нервной системе (ЦНС) связывается с повышенным риском смерти. Это может быть связано с низким уровнем лимфоцитов CD4+, что подчеркивает важность клеточного иммунитета в борьбе с криптококковой инфекцией. Кроме того, выявлено низкое количество лейкоцитов в ЦНС и низкий уровень воспалительных маркеров, таких как IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-6, что указывает на проблемы с воспалительным ответом на месте инфекции. Скорость снижения инфекционной нагрузки также оказалась связана с летальным исходом. Более медленное снижение инфекционной нагрузки связано с более высокой смертностью. Это самое большое исследование, изучающее факторы, определяющие исход при КМЭ, ассоциированной с ВИЧ. Результаты подчеркивают высокую острую смертность у пациентов с КМЭ, даже среди пациентов, преимущественно получающих амфотерицин-основанную терапию. Такие пациенты, скорее всего, имеют лучшую перспективу, чем те, кто получает обычную помощь, поэтому эти результаты показывают минимальный летальный исход.

В исследовании S.F. Molloy et al. [16] был проведен сравнительный анализ трех стратегий лечения 721 пациента с КМЭ на фоне ВИЧ-инфекции. В результате анализа было установлено, что уровень смертности в группах, где амфотерицин В принимался перорально в течение 1 и 2 недель, составил соответственно 18,2 % (41 из 225), 21,9 % (49 из 224) и 21,4 % (49 из 229) через 2 недели: 35,1 % (79 из 225), 36,2 % (81 из 224) и 39,7 % (91 из 229). Через 10 недель односторонний доверительный интервал для разницы в смертности через 2 недели между группой перорального приема и группами амфотерицина В составил 4,2 %, а для 1-недельных групп амфотерицина В и 2-недельных групп амфотерицина В составил 8,1 %. Флуцитозин, используемый совместно с амфотерицином В, был более эффективным, чем флуконазол (71 смертельный исход (31,1 %) против 101 смертельного исхода (45,0 %)). Отношение рисков смерти через 10 недель составило 0,62, с 95 % доверительным интервалом [0,45–0,84] и значимостью  $P=0,002$ . Недельный курс приема амфотерицина В в сочетании с флуцитозином связан с самым низким уровнем смертности в течение 10 недель. В результате исследования было установлено, что одна неделя приема амфотерицина В в комбинации с флуцитозином и 2 недели приема флуконазола в комбинации флуцитозин эффективны в качестве индукционной терапии криптококкового менингита в условиях ограниченных ресурсов.

В исследовании Rajasingham R et al. [17], проведенном в 2017 оценивается общая заболеваемость КМЭ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Исследователи собрали данные из различных источников, включая национальные базы

данных и литературу. Они использовали модели и методы для оценки распространенности КМЭ и его влияния на пациентов с ВИЧ-инфекцией. Исследование показало, что КМЭ является значительной проблемой для пациентов с ВИЧ-инфекцией. В 2014 году оценивалось, что КМЭ является причиной 15 % всех смертей, связанных с ВИЧ-инфекцией, что соответствует около 181 100 смертям в год. Это делает КМЭ одной из наиболее значимых причин смерти у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Кроме того, исследование оценило распределение КМЭ по географическим регионам. Оно показало, что самая высокая распространенность КМЭ наблюдается в Африке, где она составляет около 73 % всех случаев. Также высокая нагрузка заболевания отмечается в Южной и Юго-Восточной Азии. Установлена необходимость улучшения стратегий предотвращения, диагностики и лечения КМЭ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что включает расширение доступа к антифунгальным лекарствам и улучшение доступности ВИЧ-терапии, которая может снизить риск развития КМЭ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Эти результаты подчеркивают важность обращения внимания на КМЭ как серьезное осложнение ВИЧ-инфекции и необходимость принятия дополнительных мер для снижения тяжести заболевания и смертности, связанных с ним.

Butler EK, et al. в 2022 г. [18] опубликовали систематический обзор, в котором было исследовано применение антифунгальных препаратов в лечении КМЭ и их лекарственный мониторинг. Исследование включало 14 качественных исследований, в которых изучались эффективность и безопасность амфотерицина В и флуконазола, применяемых при лечении КМЭ.

Результаты обзора указывают на важность лекарственного мониторинга доз антифунгальных препаратов в достижении наилучших результатов при лечении КМЭ. Исследования показали значительное различие в рекомендациях по кровяному мониторингу препаратов, что, вероятно, связано с индивидуальными особенностями пациентов и фармакокинетическими факторами. Это подчеркивает важность индивидуального подхода к дозированию антифунгальных препаратов и мониторингу их концентраций в крови у пациентов с КМЭ.

Также было подтверждено, что лекарственный мониторинг способствует достижению оптимальных терапевтических эффектов и предотвращению побочных эффектов или токсичности препаратов. Этот подход позволяет индивидуализировать дозирование в зависимости от особенностей каждого пациента и обеспечить достаточную концентрацию препаратов в организме.

Результаты исследования подчеркивают важность лекарственного мониторинга антифунгальных препа-

ратов при лечении КМЭ и подтверждают его полезность для оптимизации терапии. Они предоставляют ценную информацию для врачей, занимающихся лечением КМЭ с использованием антифунгальных препаратов.

В последние годы проводится ряд исследований, хорошо зарекомендовавших себя *in vitro* или на мышинных моделях. Так, например, Zhao M, et al [19] в своей работе описали успешный опыт применения Фосманогепикса — нового перспективного противогрибкового препарата, который был успешно протестирован в лабораторных условиях и на мышинной модели. Он является первым представителем своего класса и действует путем ингибирования фермента Gwt1, ответственного за биосинтез гликозилфосфатидилинозита (GPI), что нарушает интегрированность клеточной стенки, образование биопленки и рост грибов. Была установлена активность против широкого спектра патогенных грибов, включая *Cryptococcus spp.*, *Candida spp.* и *Aspergillus fumigatus*. Кроме того, препарат обладает синергическим эффектом в сочетании с другими антигрибковыми препаратами, такими как флуконазол и амфотерицин В. Фосманогепикс получил статус ускоренного лечения от Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и в настоящее время проводятся многочисленные исследования для определения его эффективности в лечении инвазивных грибковых инфекций, включая криптококковый менингоэнцефалит.

Использование методов сорбции и фильтрации ликвора успешно зарекомендовали себя в лечении пациентов с геморрагическими инсультами [20]. При лечении криптококкового менингита эти технологии предоставляют дополнительные преимущества [21]. Они не только позволяют быстро удалять грибок из ликвора, но также позволяют непрерывно контролировать и мониторировать давление и состав жидкости. Это может снизить необходимость повторной лечебной люмбальной пункции. Технология также может устранить факторы, способствующие развитию заболевания, такие как цитокнины и отслаивающаяся капсула, и даже обеспечить прямую доставку антимикотических препаратов в жидкость. Данная технология может быть применима в клиниках с частыми случаями КМЭ, даже в условиях ограниченных финансовых ресурсов.

#### Клинический пример

Пациент Г. находился на стационарном лечении с 26.06.2023 по 11.08.2023 с диагнозом: ВИЧ инфекция 4 Б. Стадия вторичных заболеваний. Фаза неполной ремиссии на фоне начала приема антиретровирусной терапии (АРТ). О диагнозе ВИЧ знал с 2001 года, однако за медицинской помощью не обращался. С 2020 года, отмечает головные боли. С января 2023 года головные боли росли. Осмотрен неврологом, назначено МРТ — голов-

ного мозга, по данным которого выявлена МР-картина образований в проекции правых височной, затылочной, левой затылочной, теменной долей (не исключен воспалительного генеза). Многочисленные очаги хронической ишемии. Был госпитализирован в стационар в связи с нарастанием неврологической симптоматики.

Состояние при поступлении — тяжелое.

Иммунный статус: CD4— 120 кл/мкл. 21 %. РНК HIV: 682758 коп/мл СМЖ при поступлении: ликвор бесцветный, прозрачный, цитоз 170 кл/мкл, белок 4,1 г/л, глюкоза 0,6 мМ/л, Грибковая микрофлора в умеренном количестве.

Пациенту проведена следующая терапия: Sol. NaCl 0,9 % 100 ml + Sol. Aciklovir 250 (4 amp/-1000) 2 раза в сутки, Sol. Fluconosoli 2mg/1ml — 200,0 2 раза в сутки, Sol. Levofloxacin 5 mg/ml — 100 ml 2 раза в сутки, Sol. Cephtriaxon 2,0 — 2 раза, Sol. Dexamethazoni 8 mg — 2 раза в сутки, Ferrumlek 100 mg x 3 раза в день, T. Cotrimoxazole 480 mg x 1 раз, C. Ursodezi 500 mg x 1 раза в день, внутрь на вечер. С 11.07.23г. начат прием АРТ: T. Lamivudini 300 mg x 1 раз в день с интервалом 24 часа, T. Lopinavir/ritonavir 200/50 mg по 2 таблетки x 2 раза в день с интервалом 12 часов, T. Tenofovir 300 mg по 1 таб x 1 раз в сутки с интервалом 24 часа. В результате лечения достигнут положительный клинический и микробиологический эффект. Выписан в удовлетворительном состоянии, с положительной динамикой на фоне проводимой терапии под наблюдением доверенного врача поликлиники по месту регистрации.

## Выводы

В нашем исследовании мы изучили 10 случаев КМЭ у ВИЧ-инфицированных пациентов. Диагноз был подтвержден путем обнаружения *Cryptococcus neoformans* в ликворе пациентов. Все пациенты имели типичные клинические проявления, такие как головная боль, лихорадка, судороги и изменения в состоянии сознания.

Во всех случаях было достигнуто успешное клиническое выздоровление. У пациентов наблюдалось улучшение симптомов, снижение числа грибов в ликворе и восстановление иммунитета после лечения.

Считаем, что, необходим комплексный подход к лечению криптококкового менингоэнцефалита. Лечение должно включать в себя не только фармакологическую терапию, но и поддерживающую терапию, направленную на укрепление иммунной системы пациента. Важное значение имеет также регулярное мониторинговое состояние пациента и коррекция лечения при необходимости.

Необходимы дальнейших исследований в области лечения КМЭ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Дальнейшее изучение эффективности различных антифунгальных препаратов и оптимальных схем лечения поможет улучшить результаты лечения и снизить смертность от данного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jarvis J.N., Meintjes G., Williams A., Brown Y., Crede T., Harrison T.S. Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis.* 2010; pp.10:67.
- Durski K.N., Kuntz K.M., Yasukawa K., Virnig B.A., Meya D.B., Boulware D.R. Cost-effective diagnostic checklists for meningitis in resource-limited settings. *J. Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(3): e101–8.
- Rajasingham R., Smith R.M., Park B.J., et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: pp.873–81.
- Park B.J., Wannemuehler K.A., Marston B.J., Govender N., Pappas P.G., Chiller T.M. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS.* 2009; 23: pp.525–30.
- Temfack E. et al. Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a review of current guidelines and options for management in antiretroviral therapy programs. *AIDS Res Ther.* 2013;10(1): p.19.
- Rodrigues A.S., et al. Reviewing cryptococcosis in HIV-negative patients: a new perspective. *Microorganisms.* 2020;8(8): pp.1196.
- Pappas P.G., 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): pp.291–322.
- Rajasingham R., et al. Cryptococcal meningitis treatment strategies in resource-limited settings: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med.* 2012;9(9): e1001316.
- Волкова О.Е., Венгеров Ю.Я., Сафонова А.П., Овистунова Т.С., Тишкевич О.А. Клиникопатогенетические особенности криптококкового менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2014;(4): С.25–29.
- Boulware D.R. et al. A trial of a short course of fluconazole for Valley fever in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2519-2528.
- Kumari S., Verma R.K., Singh D.P., Yadav R. Comparison of antigen detection and nested PCR in CSF samples of HIV positive and negative patients with suspected cryptococcal meningitis in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4): DC12.
- Chisale M.A. comparative evaluation of three methods for the rapid diagnosis of cryptococcal meningitis (CM) among HIV-infected patients in Northern Malawi. *Malawi Med J.* 2020;32(1): pp.3–7.

13. Sun H.Y., et al. Clinical experience with primary cryptococcal meningitis in Taiwan: differences between HIV-infected and non-HIV-infected patients. *J. Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(5): pp.338–345.
14. Sungkanuparph S. et al. Cryptococcal meningitis in Thai patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 2003;36(8): pp. 106–10.
15. Jarvis J.N. et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. *Clin Infect Dis.* 2014;58(5): pp.736–745.
16. Molloy S.F. et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *N Engl J Med.* 2018;378(11): pp.1004–1017.
17. Rajasingham R., Smith R.M., Park B.J. et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2017; 17(8): pp. 873–881.
18. Butler E.K. et al. Antifungal therapeutic drug monitoring in the treatment of cryptococcal meningitis: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2022; 74(3): pp. 497–507.
19. Zhao M. Et al. APX001 pharmacokinetic/pharmacodynamic target determination against *Aspergillus fumigatus* in an in vivo model of invasive pulmonary Aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(4): pp. 2372–18.
20. Blackburn S.L. et al. Prospective trial of cerebrospinal fluid filtration after aneurysmal subarachnoid hemorrhage via lumbar catheter (PILLAR). *Stroke.* 2019;50(9): pp.2558–61.
21. Smilnak G.J. et al. Novel treatment of cryptococcal meningitis via neurapheresis therapy. *J. Infect Dis.* 2018;218(7): pp. 1147–54.

---

© Лавренко Владимир Валерьевич (lavrenyuk\_90@bk.ru); Коваленко Галина Викторовна (millefolium1@mail.ru);  
Кудлаева Юлия Александровна (kudlatva25@mail.ru); Галимова Елена Сергеевна (lenusha\_galimova@mail.ru);  
Гончарова Юлия Вадимовна (juliagoncharova09@gmail.com)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»