Обзор литературы

Обзор литературы
УДК 616.9
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-2-20

ГРИБКОВЫЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Вадим Андреевич Мишин[1]✉, Андрей Романович Белков[2], Дарья Игоревна Мартыненко[3], Алексей Анатольевич Шепелев[4], Ольга Олеговна Соломанина[5], Надежда Ивановна Микуляк[6]

[1-6]Пензенский государственный университет, Медицинский институт, Пенза, Россия
[1]✉mishin_pnzgumed@mail.ru, https://orcid.org/0009-0008-9472-6473
[2]andreypnz15@gmail.com, https://orcid.org/0009-0006-5451-8755
[3]saturndar@gmail.com, https://orcid.org/0009-0002-0581-2756
[4]c.dirus@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0008-0603-6940
[5]solomanina2010@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0005-9037-0375
[6]normphys@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8473-5781

Аннотация. Грибковые нейроинфекции – редкие, но опасные заболевания, которые возникают при проникновении грибковых возбудителей в нервную систему. Заболеваемость инвазивной грибковой инфекцией составляет примерно 6 случаев на 100 000 человек в год. Лишь половина подобных инфекций обнаруживается в течение жизни пациента. Цель работы заключается в обзоре научной литературы на предмет значения грибковых нейроинфекций в современной клинической практике. Проведен обзор 48 источников.

Грибковые нейроинфекции имеют большое значение в клинической практике, несмотря на относительную редкость данных патологий. Методы диагностики данных микозов далеки от совершенства, что указывает на необходимость более детального изучения биологии патогенных грибов для выявления большего количества маркеров.

Ключевые слова: микозы, грибковые нейроинфекции, нейроинфекции, диагностика микозов

Для цитирования: Грибковые нейроинфекции в современной медицинской практике / В.А. Мишин, А.Р. Белков, Д.И. Мартыненко и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2025. – № 2. – С. 114-121. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-2-20.

FUNGAL NEUROINFECTIONS IN MODERN MEDICAL PRACTICE

Vadim A. Mishin[1]✉, Andrey R. Belkov[2], Daria I. Martynenko[3], Alexey A. Shepelev[4], Olga O. Solomanina[5], Nadezhda I. Mikulyak[6]

[1-6]Penza State University, Medical Institute, Penza, Russia
[1]✉mishin_pnzgumed@mail.ru, https://orcid.org/0009-0008-9472-6473
[2]andreypnz15@gmail.com, https://orcid.org/0009-0006-5451-8755
[3]saturndar@gmail.com, https://orcid.org/0009-0002-0581-2756
[4]c.dirus@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0008-0603-6940
[5]solomanina2010@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0005-9037-0375
[6]normphys@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8473-5781

Abstract. Fungal neuroinfections are rare but dangerous diseases that occur when fungal pathogens enter the nervous system. The incidence of invasive fungal infection is approximately 6 cases per 100,000 people per year. Only half of these infections are detected during the patient's lifetime. The goal of the work is to review the scientific literature on the importance of fungal neuroinfections in modern clinical practice. A review of 48 sources was conducted.
Fungal neuroinfections are of great importance in clinical practice, despite the relative rarity of these pathologies. Diagnostic methods for these mycoses are far from perfect, which indicates the need for a more detailed study of the biology of pathogenic fungi to identify more markers.

Keywords: mycoses, fungal neuroinfections, neuroinfections, diagnosis of mycoses

For citation: Fungal neuroinfections in modern medical practice / V.A. Mishin, A.R. Belkov, D.I. Martynenko, et al. // Far Eastern medical journal. – 2025. – № 2. – P. 114-121. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-2-20.

Грибковые нейроинфекции – редкие, но опасные заболевания, которые возникают при проникновении грибковых возбудителей в нервную систему. Заболеваемость инвазивной грибковой инфекцией составляет примерно 6 случаев на 100 000 человек в год. Лишь половина подобных инфекций обнаруживается в течение жизни пациента [1]. Мировому сообществу известны на данный момент более ста тысяч их видов, триста признаны патогенными, из них лишь 10-15 % обычно вызывают микозы ЦНС или системные микозы [2]. Кроме того, некоторые применяемые в неврологии средства увеличивают вероятность заражениями ЦНС грибками. Это могут быть грибки, такие как Cryptococcus neoformans, Aspergillus и Candida.

Зачастую подобные инфекции возникают у людей с ослабленным иммунитетом, например, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих иммуносупрессивную терапию или имеющих другие состояния, подавляющие иммунную систему. Также грибковые нейроинфекции могут развиваться у новорожденных и лиц, находящихся в критическом состоянии.

Первый случай внутримозгового кандидоза, закончившийся смертью пациента, был описан Зенкаром в 1861 году. В 1792 году Микели, священник и ботаник, в своей книге описал Aspergillus, включающий девять видов, микроскопически напоминающих аспергиллум, перфорированный шар, используемый при окроплении святой водой во время религиозных церемоний. Однако первый случай риноорбитоцеребрального аспергиллеза был освещен Оппе в 1897 году. В 1943 году Грегори подробно описал три случая риноцеребрального зигомикоза. В 1888 году Нокард описал актиномицеты, устойчивые к аэробной кислоте, у большого рогатого скота, а Эппингер в 1891 году сообщил о первом случае метастатического (из легких) церебрального нокардиоза. Кокцидиоидомикоз впервые был описан Алехандро Посадасом и Робертом Вернике в 1892 году, а в 1905 году Офулс описал первый случай кокцидиоидного менингита. Хорошо были описаны бластомикоз Гилкриста (1894), гистоплазмоз Дарлинга (1906) и кокцидиоидомикоз (южноамериканский бластомикоз) Адольфо Лутца в 1908 году в Бразилии. О криптококке первоначально сообщил Бус в 1894 году, а затем Фуглемен в 1901 году [3].

Несмотря на развитие методов диагностики и лечения грибковых поражений ЦНС, на данный момент грибковые нейроинфекции являются одним из тяжелейших поражений нервной системы и требуют активного изучения.

Цель работы заключается в обзоре научной литературы на предмет значения грибковых нейроинфекций в современной клинической практике.

Материалы и методы

Проведен обзор 48 источников. Поиск научной литературы осуществлялся в электронных научных базах «PubMed», «Google Scholar», «eLibrary». Для поиска использовались следующие ключевые слова: микозы, грибковые нейроинфекции, нейроинфекции, диагностика микозов, mycoses, fungal neuroinfections, neuroinfections, diagnosis of mycoses.

Социальная значимость

Грибковые инфекции были и остаются распространенным видом поражений организма у людей [4]. Среди этой группы заболеваний наиболее тяжело протекают грибковые нейроинфекции. Они возникают не столь часто, но обладают высокой летальностью (от 30 до 99 %) [5]. Проблема осложнена малым количеством клинически одобренных противогрибковых препаратов при скором развитии резистентности к ним. Из-за растущей антибиотикорезистентности возникают сложности с диагностикой нейрофунгилезов. Кроме того, грибковые нейроинфекции помимо высокого риска смерти пациента часто ведут к тяжелым осложнениям и значительным финансовым затратам [6].

Среднегодовое пребывание в стационаре пациентов с криптококковым менингитом за 1 год до постановки диагноза составляло 10,6 дней, но примечательно, что через 1 год после постановки диагноза это число увеличилось в четыре раза до 41,5 дней.

Высокая смертность при грибковых нейроинфекциях наблюдается у пациентов с недиагностированным нейрофунгилезом, при наличии лечения смертность у пациентов резко падает. Так, при постановке грибкового менингита в США 88,4 % пациентов выживают в первый год после постановки диагноза и 79,5 % доживают до пятого года [7].

Заболеваемость растет с каждым годом, особенно значительны показатели у людей повышенной группы риска – ВИЧ-инфицированных, больных СПИДом, пациентов, нуждающихся в трансплантации, обладающими иммунодепрессивными состояниями наследственного и приобретенного генеза. Однако, некоторые грибы способны вызывать инфекции и у иммунокомпетентных лиц [8].

Диагностика

Диагностика грибковых нейроинфекций представляет из себя непростую задачу, в первую очередь, из-за неспецифичности и высокой разнообразности клинических проявлений [9]. А между тем роль правильной и быстрой диагностики на ранних стадиях является решающей, поскольку быстро начатое лечение позволяет в ряде случаев предотвратить развитие крайне опасных для жизни осложнений.

Золотой стандарт диагностики – культуральные тесты. Несмотря на многочисленные недостатки (низкая чувствительность, длительная инкубация, общая трудоемкость и сложность процесса, а также инвазивный характер материала), данный метод заслуживает внимания и остается в практике [10]. Даже при условии успешного выделения гриба, идентификация иногда бывает крайне затруднительной и требует экспертных в данной области знаний от сотрудников лаборатории.

Обнаружение антигенов и антител все чаще используется с целью более быстрой и специфической диагностики микозов. Для диагностики инфекций Aspergillus, Candida, Mucorales широко применяют специфические пробники для ПЦР и количественную ПЦР-амплификацию в реальном времени. Для определения противогрибковой устойчивости также используется амплификация генов устойчивости и обнаружение мутаций. Широкое внедрение секвенирования для выявления грибковых патогенов безусловно сделало значительный вклад в развитие общей точности и возможностей их идентификации. Однако этот метод все еще имеет свои ограничения. Например, точное определение грибков на уровне вида с помощью секвенирования до сих пор затруднено. Чтобы достичь точной дифференциации видов, часто требуется включение информации о секвенировании нескольких генов-мишеней в алгоритм идентификации. К тому же данное исследование обладает высокой стоимостью [11].

Существует метагеномное секвенирование нового поколения (mNGS), которое представляет собой высокопроизводительный метод секвенирования, который можно успешно применять к некоторым клиническим образцам с целью определения возбудителя, особенно при инфекциях ЦНС. И если секвенирование способно обработать лишь одну нуклеотидную последовательность за реакцию, то mNGS способно обработать за одну процедуру больший объем [12].

Кроме того, для диагностов представляет интерес метод тестирования, построенный на определении грибково-специфического антигена. Так, проводят анализ на поиск полисахаридного полимера глюкозы 1,3-бета-D-глюкана, который является компонентом клеточной стенки грибов. Были проведены исследования с сывороткой и спинномозговой жидкостью. У пациентов с подозрением или диагностированной грибковой инфекцией центральной нервной системы наблюдалось значительно более высокое содержание бета-D-глюкана (БДГ) в спинномозговой жидкости (СМЖ) и более низкие соотношения уровней БДГ в сыворотке и СМЖ по сравнению с пациентами, страдающими другими заболеваниями ЦНС. Эти данные позволяют предположить, что этот биомаркер может играть потенциальную роль в оценке наличия данного заболевания [13].

Галактоманнан является основным компонентом клеточной стенки многих видов грибов, включая грибы рода Aspergillus и Candida. Использование галактоманнана в качестве биомаркера для диагностики основано на обнаружении антител, специфически связывающихся с данным антигеном, в плазме крови пациента. Однако следует отметить, что при данном тестировании могут возникать ложноположительные и ложноотрицательные результаты, и поэтому ставить диагноз только на основе серологического исследования не рекомендуется. Для подтверждения диагноза обычно используются другие методы, такие как культуральное исследование грибка или ПЦР [14].

Возбудители

Возбудителей грибковых нейроинфекций можно морфологически разделить на две категории. К первой относятся дрожжи – это небольшие одноклеточные организмы. Вторая – гифы, грибы, растущие ветвистыми колониями.

Среди дрожжевых грибов наиболее распространенными возбудителями являются Cryptococcus и Candida. Небольшие размеры этих грибов позволяют им свободно распространяться и находится в микроциркуляторном русле. Как следствие, они могут вызывать диффузный лептоменингит, проявляются в виде паренхиматозных гранулем, абсцессов.

Среди гифов основные возбудители представлены Aspergillus и грибами порядка Mucorales. По своей морфологии они крупнее дрожжевых грибов и не могут получить доступ к свободной микроциркуляции. Ими вызываютсяочаговые заболевания, которые ведут к церебриту, образованию абсцессов либо поражению более крупных сосудов, что затем приводит к васкулиту, окклюзии сосудов, инсультам, образованию микотических аневризм. В случаях иммунодефицитов часто имеют место ассоциированные грибковые нейроинфекции [15].

Род грибов Fusarium, представляющий собой нитчатые грибытакже может вызывать различные поражения ЦНС у людей. Несмотря на относительную редкость проявления этого заболевания, в США была отмечена вспышка фузариозного менингита [16]. К клиническим проявлениям фузариоза ЦНС относятся менингит, лептоменингит, менингоэнцефалит,

абсцессы головного мозга и тромбоз кавернозного синуса, редко встречается инсульт [17].

Очень редко встречаются поражения, вызванные дематическими грибами. Например, феогифомикоз – смертельная нейроинфекция. У иммунокомпетентных лиц феогифомицеты имитируют опухоли темно-золотистого цвета из-за обилия в их стенке меланинподобного пигмента, у пациентов со сниженным иммунитетом болезнь протекает в виде абсцессов с реактивным глиозом. Заболевание протекает отлично от других нейроинфекций и может выглядеть как опухоли в ЦНС. Предполагается гематогенный путь распространения. Чаще возникает после пересадки органов [18]. Не так давно был зарегистрирован еще один вид грибов, патогенных для человека – Exserohilum, относящийся к дематическим грибам [19].

Часто возбудителями нейрофунгилезов у лиц с иммунодефицитами являются грибки Candida, в этих случаях инфекции носят оппортунистический характер. У пациентов с нормально функционирующей иммунной системой чаще возникают косидийные, криптококковые и гистоплазмийные нейроинфекции, вызванные C.neoformans / C. gattii, C. immitis / C. posadasii или H. Capsulatum [20].

Нозология

Грибковый менингит представляет собой редкую форму заболевания и обычно развивается в случае проникновения грибка в субарахноидальное пространство путем разрыва гематоэнцефалического барьера. Поскольку грибковый менингит часто выявляется довольно поздно, пациенты часто не получают медицинскую помощь вовремя. Так, в некоторых случаях невылеченный грибковый менингит приводит к системным инфекциям и инсульту. Последнее часто является причиной смерти таких пациентов.

Наиболее часто менингиты при грибковых инвазиях связаны с кандидозом или криптококкозом. Стоит отметить, что клинические проявления в подобных случаях малоспецифичны.

Криптококковый менингит является наиболее распространенным типом грибкового менингита. Его вызывают Cryptococcus neoformans или Cryptococcus gattii. Для данного заболевания характерна высокая смертность, в случае выживания пациенты нередко получают такие осложнения как: необратимой слепота, глухота, а также обратимые нейрокогнитивные нарушения [21].

Помимо этого, криптококк может служить причиной появления криптококком. Криптококкома – поражение паренхимы в виде гранулемы. Чаще возбудителем данного заболевания является Cryptococcus gattii, нежели Cryptococcus neoformans. В основном заболевают иммунокомпетентные лица. Глиома и опухолевая активная демиелинизация могут на МРТ давать похожий на криптококкому результат [22].

Нейроинфекции кандидозного поражения проявляются также менингитом и менингоэнцефалитом. Воспаление характеризуется наличием периваскулярного и перицелюлярного отеков, малым количеством мицелия рода Candida, при дальнейшем усугублении обнаруживаются участки гнойного воспаления с некрозом, псевдомицелиальные структуры и скопление лимфоидных клеток [23].

Грибки могут послужить причиной формирования абсцесса головного мозга. Внутричерепное давление у таких пациентов повышено, а при визуализации можно увидеть характерные для грибков поражения базальных ганглиев и множественность самих абсцессов. Смертность в данном случае около 85–100 % [24].

Грибковые инфекции могут вызывать менингеальный васкулит с тромбозом сосудов, локализованные инфаркты головного мозга, микотические аневризмы. Данные поражения часто являются следствием инвазий такого вида как Aspergillus. Его ангиоинвазивная природа объясняется выработкой фермента эластазы, расщепляющей эластин в стенке кровеносных сосудов, после чего развивается воспалительная сосудистая реакция[25].

Иммунологические аспекты

Грибковая инфильтрация паренхимы ЦНС преимущественно возникает, когда иммунные реакции хозяина недостаточны для уничтожения патогенов в месте первичной инфекции. Для проникновения в ЦНС необходимо преодолеть ГЭБ и патогенные грибы могут делать это несколькими способами: трансклеточной миграцией или трансцитозом, параклеточной миграцией и при помощи модели «троянского коня».

Есть два механизма трансцитоза для проникновения грибков через гематоэнцефалический барьер: абсорбционно-опосредованный трансцитоз без специфического связывания и трансцитоз, опосредованный рецептором-лигандом с использованием специфического связывания микробного лиганда и рецептора клетки-хозяина. Грибки также могут проникать в ЦНС путем разрушения плотных соединений между клетками-барьерами, при параклеточной миграции. Также в случае незавершенного фагоцитоза, грибок будет сохраняться в макрофаге и сможет преодолеть ГЭБ нераспознанным – это модель «троянского коня» [26].

Иммунитет к грибковым инфекциям ЦНС малоизучен. Что-либо более конкретное о механизмах иммунной защиты мы можем сказать в случае Cryptococcus neoformans и Candida albicans [27].

Микроглия, имеющая на своей поверхности рецепторы распознавания образов, характеризуется способностью «изучать» окружающую среду и захватывать патогены, а также она активирует дальнейший иммунитет. Микроглия быстро откликается на дрожжи Candida albicans за счет сигнализации через лектинзависимый С-тип CARD9. Токсин кандидализин, который вырабатывается этим грибком, распознается микроглией и вызывает воспалительный ответ в пути, зависящем от CARD9, приводящий к высвобождению IL-1β. Когда микроглия активируется, она начинает

выделять хемоаттрактант CXCL1, чтобы привлечь нейтрофилы в мозг для дальнейшей борьбы с инфекцией [28].

У пациентов, с генетическим дефицитом CARD9, возникает первичное иммунодефицитное расстройство (ПИД), которое проявляется крайней восприимчивостью именно к грибковым инфекциям, не предрасполагая к бактериальным, вирусным или паразитарным инфекциям. Это единственный на текущий момент известный случай ПИД, который специфически предрасполагает к грибковым заболеваниям [29].

Интересно, что не выявлено значительной роли дефицита CARD9 в инфекциях ЦНС C.neoformans. Это демонстрирует, что данный белок не является защитным механизмом пангрибкового энцефалита [30].

Cryptococcus neoformans – возбудитель криптококкового менингита, в качестве иммунного ответа активирует гамма-интерфероны, которые продуцируют CD4+ Т-клетки, требующиеся организму для активации миелоидных клеток. Данные противогрибковые действия приводят, в том числе к увеличению экспрессии iNOS, что важно для ограничения роста грибов [31]. Были опубликованы данные о том, что миелоидные клетки реагируют на C. neoformans путем инфильтрации моноцитов в инфицированные периваскулярные пространства. Они являются местом первоначального врожденного иммунного ответа и фагоцит-зависимого проникновения криптококков в ЦНС [32].

Лечение

Фармакологическое лечение грибковых нейроинфекций является сложной задачей из-за ограниченного арсенала лекарств и токсичного характера терапии.В течение последних десятилетий основные рекомендации по лечению грибковых инфекций остаются неизменными и опираются на схему «индукция, консолидация и поддержание», которая была впервые использована в ключевом исследовании группы по изучению микозов в 1997 году. Другие исследования также показали, что комбинация амфотерицина В и флуцитозина обеспечивает быстрое устранение инфекции и улучшает выживаемость пациентов по сравнению с применением только амфотерицина. Фактически, последние исследования выявили, что добавление флуцитозина снижает относительный риск смерти пациентов почти на 40 % через 10 недель [33]. Амфотерицин В – мощный фунгицид, который связывается с эргостерином в клеточных мембранах грибов, вызывая разрушение клеток. Он можетвызвать серьезные побочные эффекты, такие как анемия, нарушения электролитного баланса, почечная недостаточность. Флуцитозин подавляет синтез ДНК грибов и оказывает фунгистатическое действие. Главные побочные эффекты включают плохую переносимость препарата желудочно-кишечным трактом, проявляющуюся болями в животе, а также изменением лабораторных показателей, включающих повышение уровня аминотрансфераз и угнетение функции костного мозга. Помимо уже упомянутых препаратов, также используется флуконазол – противогрибковое средство широкого спектра действия. Он действует путем ингибирования фермента 14α-деметилазыцитохрома P450 (CYP). Обычно флуконазол хорошо переносится, но может вызывать сыпь и нарушения ферментативной функции печени [34]. Существует исследование, доказывающее эффективность использования изавуконазола в лечении грибковых заболеваний с поражением ЦНС [35], а также вориконазола [36].

В 2022 году было проведено исследование среди пациентов с криптококковым менингитом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. Результаты анализа, показали отсутствие статистически значимых различий между применением вориконазола с флуцитозином и стандартной терапии амфотерицином В с флуцитозином в отношении основных клинических показателей. Однако стандартная комбинация флуцитозина и амфотерицина В ассоциировалась с более низкой смертностью на 4-й и 10-й неделе лечения, а также более высокими показателями конверсии культур на 2-й и 10-й неделе в сравнении с использованием флуконазола в комбинации с амфотерицином В [37, 38].

В настоящее время из-за увеличения устойчивости грибов к противогрибковым препаратам появились новые подходы к терапии, которые направлены на активацию иммунной системы. Иммунотерапия может быть использована для предотвращения или лечения грибковых заболеваний путем усиления иммунного ответа с помощью различных методов, таких как специфические моноклональные антитела, цитокины, терапевтические вакцины и клеточная терапия [39]. Несколько моноклональных антител, созданных для борьбы с грибковыми антигенами, проявили противогрибковую активность и были подвергнуты клиническим испытаниям для лечения грибковых заболеваний [40]. В цитокинной терапии использовались колониестимулирующие факторы, такие как GM-CSF и G-CSF, успешно применялись для увеличения количества миелоидных клеток и активации полиморфноядерных лейкоцитов. IFN-γ также использовался в качестве дополнительной терапии, поскольку он способен активировать фагоцитирующие клетки и восстанавливать дефекты ответа Th1. Это лечение оказалось эффективным для пациентов с хронической гранулематозной болезнью, вызванной криптококковым менингитом [40]. Исследования с Т-клетками химерных антигенных рецепторов (CAR Т-клетками) представляют собой важное научное достижение, особенно в лечении рака, но также многообещающи в лечении грибковых заболеваний [42]. В экспериментах на мышах были протестированы противогрибковые вакцины, основанные на молекулах β-глюканов. Эти вакцины стимулировали образование IgG и доказали свою эффективность в лечении инфекции, вызванной C. albicans. Также было обнаружено, что комбинированное

лечение флуконазолом у мышей с криптококкозом оказывало модулирующий эффект и может быть использовано в качестве альтернативной терапии [43].

Факторы риска

Грибковые инвазии в основном встречаются у людей со СПИДом и низким уровнем CD4+ – меньше 100 клеток/мкл, однако им могут способствовать и иные формы иммунодефицита. Так, к ним относятся случаи трансплантации паренхиматозных органов, гематологические злокачественные новообразования, печеночная недостаточность, длительный прием глюкокортикоидов и других иммунодепрессантов [44]. Также факторы, предрасполагающие пациентов с ослабленной иммунной системой к грибковымпоражениям, включают в себя: нарушения барьера, нейтропению, дефицит В-лимфоцитов/иммуноглобулинов, истощение Т-лимфоцитов [45].

Известен не один случай возникновения инвазивной аспергилезной инфекции, которая была окончательно диагностирована после трансплантации печени [46, 47]. Сахарный диабет такжеможет служить причиной увеличения риска заболевания менингитом [48].

Заключение

Грибковые нейроинфекции имеют большое значение в клинической практике, несмотря на относительную редкость данных патологий. Это связано, в первую очередь, с развитием комплекса тяжелых осложнений, которые значительно усугубляют состояние больного, который нередко имеет иммунодефицит. Методы диагностики данных микозов далеки от совершенства, что указывает на необходимость более детального изучения биологии патогенных грибов для выявления большего количества маркеров.

Список источников

1. Von Lilienfeld-Toal M., et al. Invasive fungal infection: new treatments to meet new challenges // Deutsches Ärzteblatt International. – 2019. – № 16. – P. 271-278. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0271.
2. Strickland A.B., Shi M. Mechanisms of fungal dissemination // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2021. – № 7. – P. 3219-3238.DOI: 10.1007/s00018-020-03736-z.
3. Sharma R.R. Fungal infections of the nervous system: current perspective and controversies in management // International journal of surgery. – 2010. – № 8. – P. 591-601. DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.07.293.
4. Loh J.T., Lam K.P. Fungal infections: Immune defense, immunotherapies and vaccines // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2023. – № 196. – P. 114775.DOI: 10.1016/j.addr.2023.114775.
5. Peacock H.M., O'Connor J.A. Central Nervous System Fungal Infections, Diagnostics, and Antifungals: Is There «Mush-room» for Improvement? // Clinical Microbiology Newsletter. – 2023. – № 10. – P. 77-85.
6. Huang T., et al. Using inorganic nanoparticles to fight fungal infections in the antimicrobial resistant era // Acta Biomaterialia. – 2023. – № 158. – P. 56-79. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.01.019.
7. Charalambous L.T., et al. Prevalence, healthcare resource utilization and overall burden of fungal meningitis in the United States // Journal of medical microbiology. – 2018. – Vol. 67, № 2. – P. 215-227. DOI: 10.1099/jmm.0.000656.
8. Góralska K., Blaszkowska J., Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi // Infection. – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 443-459. DOI: 10.1007/s15010-018-1152-2.
9. Jia D.T., Thakur K. Fungal infections of the central nervous system // Seminars in Neurology. – 2019. – Vol. 39, № 3. – P. 343-357.DOI: 10.1055/s-0039-1688916.
10. Terrero-Salcedo D., Powers-Fletcher M.V. Updates in laboratory diagnostics for invasive fungal infections // Journal of Clinical Microbiology. – 2020. – Vol. 58, № 6. – P. e01487-19. DOI: 10.1128/JCM.01487-19.
11. Tsang C.C., et al. Rapid genomic diagnosis of fungal infections in the age of next-generation sequencing // Journal of Fungi. – 2021. – Vol. 7, № 8. – P. 636. DOI: 10.3390/jof7080636.
12. Zhou L.H., et al. Diagnostic performance of noncultural methods for central nervous system aspergillosis // Mycoses. – 2023. – Vol. 66, № 4. – P. 308-316. DOI: 10.1111/myc.13555.
13. Davis C., et al. Efficacy of cerebrospinal fluid beta-d-glucan diagnostic testing for fungal meningitis: a systematic review // Journal of clinical microbiology. – 2020. – Vol. 58, № 4. – P. e02094-19. DOI: 10.1128/JCM.02094-19.
14. Fang W., et al. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments // Journal of Biomedical Science. – 2023. – Vol. 30, № 1. – P. 42. DOI: 10.1186/s12929-023-00926-2.
15. Weis S., et al. Infections: Fungi. In: Imaging Brain Diseases. – Vienna: Springer, 2019. – 2336 p.
16. Hoenigl M., et al. Treatment of Fusarium infection of the central nervous system: a review of past cases to guide therapy for the ongoing 2023 outbreak in the United States and Mexico // Mycopathologia. – 2023. – Vol. 188, № 6. – P. 973-981. DOI: 10.1007/s11046-023-00790-6.
17. Valaparla V.L., et al. Cerebral vasospasm due to Fusariumsolani meningitis: A complication from medical tourism. Case report and literature review // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2024. – Vol. 33, № 1. – P. 107432.DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107432.

18. Latawa A., et al. Cerebral phaeohyphomycosis: The «Dark Side» of fungal infections // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2022. – Vol. 214. – P. 107173. DOI: 10.1016/j.clineuro.2022.107173.
19. Larone D.H., Walsh T.J. Exserohilumrostratum: anatomy of a national outbreak of fungal meningitis // Clinical Microbiology Newsletter. – 2013. – Vol. 35, № 23. – P. 185-193.
20. Khaba M.C., Ngale T.C., Makhado N.A. Fungal infection of the central nervous system: autopsy analysis of six cases // SAGE Open Medical Case Reports. – 2022. – Vol. 10. – P. 2050313X221122419.DOI: 10.1177/2050313X221122419.
21. Kumar A., Garg S. Meningitis: bacterial, viral and fungal disease // Res Rev Biosci. – 2020. – Vol. 15, № 2. – P. 150. DOI: 10.21767/0974-7532.1000150.
22. Wei J., Li X.Y., Zhang Y. Central nervous system Cryptococcoma mimicking demyelinating disease: a case report // BMC neurology. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 297. DOI: 10.1186/s12883-020-01880-4.
23. Азовцева О.В., Викторова Е.А. Структура поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции // Вестник НовГУ. – 2020. – № 3. – С. 16-24. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.3(119).16-24.
24. Gavito-Higuera J., et al. Fungal infections of the central nervous system: a pictorial review // Journal of Clinical Imaging Science. – 2016. – Vol. 6. – P. 24. DOI: 10.4103/2156-7514.184244.
25. Tang C., et al. Spectrum of neurovascular complications from central nervous system infections (viral, bacterial and fungal) // BJR Open. – 2019. – Vol. 1, № 1. – P. 20180024.DOI: 10.1259/bjro.20180024.
26. Reyes E.Y., Shinohara M.L. Host immune responses in the central nervous system during fungal infections // Immunological Reviews. – 2022. – Vol. 311, № 1. – P. 50-74. DOI: 10.1111/imr.13101.
27. Drummond R.A. What fungal CNS infections can teach us about neuroimmunology and CNS-specific immunity // Seminars in Immunology. – 2023. – Vol. 67. – P. 101751.DOI: 10.1016/j.smim.2023.101751.
28. Drummond R.A., Franco L.M., Lionakis M.S. Human CARD9: a critical molecule of fungal immune surveillance // Frontiers in immunology. – 2018. – Vol. 9. – P. 1836.DOI: 10.3389/fimmu.2018.01836.
29. Lopes J.P., Lionakis M.S. Pathogenesis and virulence of Candida albicans // Virulence. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 89-121.DOI: 10.1080/21505594.2021.2019950.
30. Campuzano A., et al. CARD9 is required for classical macrophage activation and the induction of protective immunity against pulmonary cryptococcosis // Mbio. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. e03005-19.DOI: 10.1128/mBio.03005-19.
31. Mohamed S.H., et al. Fungal CNS infections in Africa: the neuroimmunology of cryptococcal meningitis // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 804674. DOI: 10.3389/FIMMU.2022.804674.
32. Kaufman-Francis K., et al. The early innate immune response to, and phagocyte-dependent entry of, Cryptococcus neoformans map to the perivascular space of cortical post-capillary venules in neurocryptococcosis // The American journal of pathology. – 2018. – Vol. 188, № 7. – P. 1653-1665.DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.03.015.
33. Williamson P.R., et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy // Nature Reviews Neurology. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 13-24. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.167.
34. Ngan N.T.T., Flower B., Day J.N. Treatment of Cryptococcal Meningitis: How Have We Got Here and Where are We Going? // Drugs. – 2022. – Vol. 82, № 12. – P. 1237-1249. DOI: 10.1007/s40265-022-01757-5.
35. Schwartz S., et al. Isavuconazole for the treatment of patients with invasive fungal diseases involving the central nervous system // Medical Mycology. – 2020. – Vol. 58, № 4. – P. 417-424. DOI: 10.1093/mmy/myz103.
36. Schwartz S., Reisman A., Troke P.F. The efficacy of voriconazole in the treatment of 192 fungal central nervous system infections: a retrospective analysis // Infection. – 2011. – Vol. 39, № 3. – P. 201-210. DOI: 10.1007/s15010-011-0108-6.
37. Zhao T., et al. Comparison of amphotericin B deoxycholate in combination with either flucytosine or fluconazole, and voriconazole plus flucytosine for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study in China // BMC Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 677. DOI: 10.1186/s12879-022-07665-z.
38. Zhao H., et al. Voriconazole plus flucytosine is not superior to amphotericin B deoxycholate plus flucytosine as an induction regimen for cryptococcal meningitis treatment // Mycoses. – 2024. – Vol. 67, № 1. – P. e13674. DOI: 10.1111/myc.13674.
39. Chaves A.F.A., et al. What is the elephant in the room when considering new therapies for fungal diseases? // Critical Reviews in Microbiology. – 2021. – Vol. 47, № 3. – P. 275-289.DOI: 10.1080/1040841X.2021.1876632.
40. Lu R.M., et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases // Journal of biomedical science. – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 1. DOI: 10.1186/s12929-019-0592-z.

41. Salazar F., Brown G.D. Antifungal innate immunity: a perspective from the last 10 years // Journal of innate immunity. – 2018. – Vol. 10, № 5-6. – P. 373-397. DOI: 10.1159/000488539.
42. Seif M., Einsele H., Löffler J. CAR T cells beyond cancer: hope for immunomodulatory therapy of infectious diseases // Frontiers in immunology. – 2019. – Vol. 10. – P. 2711. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02711.
43. Santos L.A., et al. Medication association and immunomodulation: An approach in fungal diseases and in particular in the treatment of paracoccidioidomycosis // Actatropica. – 2020. – Vol. 206. – P. 105412. DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105412.
44. Molina G., et al. Cryptococcal meningitis in an apparent immunocompetent host // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 8. – P. e43121. DOI: 10.7759/cureus.43121.
45. Pruitt A.A. Central nervous system infections in immunocompromised patients // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2021. – Vol. 21, № 7. – P. 37. DOI: 10.1007/s11910-021-01119-w.
46. Guo Y., et al. Intracerebral opportunistic infections caused by immunosuppressants after orthotopic liver transplantation: Report of two cases and literature review // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1003254. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1003254.
47. Shishido A.A., et al. Diagnosis of central nervous system invasive aspergillosis in a liver transplant recipient using microbial cell-free next generation DNA sequencing // Transplant Infectious Disease. – 2021. – Vol. 23, № 4. – P. e13592. DOI: 10.1111/tid.13592.
48. Asori M., et al. Association of Diabetes with Meningitis Infection Risks: A Systematic Review and Meta-Analysis // Global health, epidemiology and genomics. – 2022. – Vol. 2022. – P. 3996711. DOI: 10.1155/2022/3996711.

Вклад авторов:
Мишин В.А. – поиск данных литературы, написание текста статьи;
Белков А.Р. – поиск данных литературы;
Мартыненко Д.И. – поиск данных литературы, написание текста статьи;
Шепелев А.А. – анализ данных литературы;
Соломанина О.О. – научное редактирование текста статьи;
Микуляк Н.И. – научное редактирование текста статьи.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Contribution of the authors:
Mishin V.A. – search for literature data, writing the text of the article;
Belkov A.R. – search for literature data;
Martynenko D.I. – search for literature data, writing the text of the article;
Shepelev A.A. – analysis of literature data;
Solomanina O.O. – scientific editing of the text of the article;
Mikulyak N.I. – scientific editing of the text of the article.
The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья принята к публикации 12.04.2025.
The article was accepted for publication 12.04.2025.