

МИКОЗЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР)

**Лесовой В.С. (проф.), Липницкий А.В.
(заместитель директора по научной
работе, д.м.н. проф.)**

Волгоградский научно-исследовательский
противочумный институт, Россия

© Лесовой В.С., Липницкий А.В., 2008

В обзоре литературы приведены данные о распространенности (частоте регистрации) микозов центральной нервной системы (ЦНС), вызываемых оппортунистическими (дрожжеподобными, мицелиальными) и, в том числе, диморфными патогенными грибами. Описаны основные клинические проявления, некоторые методы диагностики и лечения микозов ЦНС.

Ключевые слова: клиническая картина, микозы, противогрибковые средства, центральная нервная система

MYCOSES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM (REVIEW)

**Lesovoy V.S. (professor), Lipnitsky A.V.
(the deputy director for Research Program,
prof.)**

Volgograd Antiplague Research Institute, Russia

© Lesovoy V.S., Lipnitsky A.V., 2008

The review contains data on spreading (frequency of registration) of central nervous system (CNS) mycoses, induced by opportunistic (yeast-like, mycelial) and including dimorphous pathogenic fungi. The main clinical manifestations, some methods of diagnosis and treatment of CNS mycoses have been described.

Key words: antifungal remedies, central nervous system, clinical picture, mycoses

Болезни, вызываемые грибами, занимают важное место в структуре общей инфекционной заболеваемости. Индустриализация, введение новых технологий могут сопровождаться снижением общей резистентности людей вообще и, в том числе, к микозам. Это приводит к увеличению диссеминированных форм микозов с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Наиболее частыми проявлениями микозов ЦНС являются грибковые менингиты и менингоэнцефалиты, а среди этиологических агентов преобладают криптококки, прежде всего — *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, реже — *C. neoformans* var. *gattii*. Особенно тяжело протекают микозы ЦНС у больных злокачественными заболеваниями крови, ВИЧ-инфицированных, с другими проявлениями иммунодефицитов, а также у детей до 1 года жизни [1].

В России за период с 1989 по 2001 гг. зарегистрировано 23 случая криптококкоза, причем 22 из них — в стационарах г. Санкт-Петербурга [2]. Несмотря на то, что криптококкоз в настоящее время считают СПИД-маркерной инфекцией, его регистрируют также у лиц, отягощенных другими (соматическими) заболеваниями, и у пациентов без предшествующего иммунодефицита, иногда — у беременных. В некоторых экваториальных странах преобладает криптококковый менингит у иммунокомпетентных лиц.

Криптококкоз ЦНС возникает вследствие диссеминации гриба из очага инфекции в легких, доказательством чего являются описанные в литературе случаи сочетанного легочного и менингеального криптококкоза при полноценной иммунореактивности. Изредка причиной хронического криптококкового менингита является нарушение правил асептики при внутривенном введении лекарственных препаратов. Показано, что криптококки из первичного очага проникают в мозг через кровеносные сосуды, преодолевая гематоэнцефалический барьер [3,4]. По мере их размножения наблюдают запустевание сосудов и деструкцию их стенок как следствие нарушения микроциркуляции; в нервных клетках развивается гипоксический тип изменений вплоть до формирования очагов некроза в веществе мозга. Криптококковые гранулемы, в отличие от других микозов, формируются в тканях мозга лишь в единичных случаях. Аналогичный случай формирования гранулемы описан при локализации процесса в мозжечке.

При поражении мозга и его оболочек криптококками требуется энергичное и длительное лечение. В последнее время для этого наиболее часто используют такие антимикотические препараты как флуконазол, позаконазол и их комбинации с амфотерицином В [5, 6]. Выбор лечения больных криптококкозом зависит от локализации процесса и состояния иммунного статуса пациента. При поражении мозга и его оболочек лечение включает в себя амфотерицин В в сочетании с флуцитозином в течение 2 недель и последующее использование флуконазола в дозе до 400 мг в сутки [7]. Такую «поддерживающую» терапию продолжают до нормализации количества CD4⁺ лимфоцитов и внутричерепного давления.

Кандидоз ЦНС у иммунокомпетентных лиц развивается довольно редко. Он может быть обусловлен длительным лечением антибактериальными антибиотиками. Клиническое течение кандидозного менингита сходно с течением туберкулезного и криптококкового менингита [8]. Одним из путей проникновения *Candida* spp. в мозг является катеризация брюшной полости, связанная с заболеваниями некандиозного генеза. Кроме обычных

менингеальных симптомов, *Candida* spp. могут вызывать формирование абсцессов в ткани мозга, из содержимого которых выделяют культуры гриба. Описаны необычные клинические проявления кандидоза ЦНС в виде нарушения координации, анизокории и симптомов менингизма. Такой случай описан у 18-летней девушки, у которой кандидоз ЦНС возник через 6 месяцев после, казалось бы, излеченного кандидоза мочевого тракта. Довольно часто кандидоз ЦНС является следствием нейрохирургического вмешательства. *Candida* spp. выселяют у детей с гидроцефалией и оперированных с наложением вентрикуло-перитонеального шунта. Так, из описанных 37 эпизодов «шунтовой инфекции», микозы выявлены у 8 недоношенных детей грудного возраста. Сроки возникновения инфекции колебались от 1 месяца до 1 года. Из ликвора в 7 случаях выделяли *Candida* spp., принадлежащие к 4 видам. У детей поражения ЦНС этими грибами имеют свои особенности. Показано, что развитие кандидоза ЦНС происходит в результате гематогенной диссеминации при генерализованном процессе, реже – при инфицировании ликвора изолированно в результате различных манипуляций (спинномозговые пункции, проведение перидуральной анестезии и др.). *Candida* spp. чаще поражают незрелый мозг, пострадавший в результате внутриутробных, перинатальных, а также ятрогенных повреждений. Кандидоз ЦНС у детей первого года жизни может быть одним из проявлений нозокомиальной инфекции. По данным Г.Н. Буслаевой, он представляет собой тяжелое заболевание, приводящее в большинстве случаев к инвалидности или смертельному исходу [9]. Кандидоз ЦНС у детей преимущественно вызывает *C. albicans*. Обычно он проявляется в виде сепсиса, а в 10–15% имеет место изолированное поражение мозга.

Успех лечения во многом зависит от скорости постановки диагноза. Основным критерием диагностики является выделение культуры возбудителя, а дополнительным может служить определение содержания в спинномозговой жидкости кандидозного антигена – маннана [10]. Он был обнаружен у 4 из 5 больных кандидозным менингитом и подтвержден культурально. У 1 больного (и при других инфекциях ЦНС) результат был негативный.

Выбор стратегии лечения кандидоза может широко варьировать. Наиболее полно рекомендации по лечению различных форм кандидоза, в том числе и кандидоза ЦНС, отражены в работах отечественных микологов [11–13]. Основываясь на данных российских и зарубежных микологов, при лечении кандидозного менингита авторы рекомендуют амфотерицин В внутривенно, флуконазол перорально или внутривенно, липосомальный амфотерицин В «амбизом» — при наличии показаний. При кандидозном менингите, кроме антимикотического лечения, может потребоваться резекция пораженных тканей, удаление контаминированных шунтов, катетеров, а также коррекция внутричерепного давления. В меж-

дународных рекомендациях по лечению кандидоза [14], вместе с названными препаратами, приведены сведения о возможности лечения кандидозных поражений мозга новыми антимикотиками (вориконазолом, каспофунгином из группы эхинокандинов), однако эти данные требуют дополнительных клинических наблюдений.

Поражения ЦНС могут быть обусловлены и нитчатыми оппортунистическими грибами. Среди них в литературе чаще других описывают аспергиллез, в том числе — у иммунокомпетентных лиц при его инвазивных формах [15], когда мозг поражается наряду с другими органами. При этом в оболочках ткани мозга могут формироваться единичные или множественные абсцессы с гнойным содержимым, из которых можно выделить возбудитель, отчасти — с поражением сосудов в виде васкулита [16]. Церебральный аспергиллез является грозным осложнением после пересадки органов и характеризуется высоким уровнем летальности. Поражения ЦНС чаще заключаются в инвазии сосудов мозга с системными и геморрагическими инфарктами, единичными или множественными абсцессами. Тяжесть поражений мозга при посттрансплантационном аспергиллезе связана, прежде всего, с необходимостью медикаментозного подавления иммунной системы для предупреждения отторжения трансплантата.

У детей, по данным Ф.П. Романюка с соавт. [17], аспергиллез ЦНС имел место в 1,4% случаев микотических поражений мозга, его клиническими проявлениями были гнойный менингит и менингоэнцефалит, абсцесс мозга (мозжечка), микотические гранулемы, аневризма, менинго-лептопахименингит.

Прогноз у больных аспергиллезом часто неблагоприятный. На вскрытии обычно обнаруживают асептический менингит, диссеминированный церебральный микоз, геморрагический некроз ткани мозга, локализованные абсцессы мозга. Иногда при вскрытии выявляют базальный менингит с поражением моста мозга в результате инвазивного аспергиллезного синусита.

По данным зарубежных авторов [18], даже при интенсивном лечении аспергиллеза его исход бывает летальным, поэтому интенсивная терапия необходима и при отсутствии точного микологического диагноза. Лечение начинают с внутривенного введения липидной формы амфотерицина В; его сочетают с пероральным применением итраконазола под контролем его содержания в сыворотке крови. Хорошие результаты получены при лечении аспергиллеза мозга вориконазолом (группа бис-триазолов) [19], а также итраконазолом в сочетании с интерфероном [20].

Причиной микоза мозга могут быть и другие микромицеты, в частности, из рода *Mucor*. Микоз может быть следствием длительного внутривенного введения лекарств с нарушением правил асептики или диссеминации возбудителя из первичного очага в легких. Мукороз ЦНС часто протекает тяжело, лечение малоэффективно, и заболевание может за-

кончиться летальным исходом. Возможны сочетания мукороза с кандидозом, мукороза мозга и придаточных пазух носа [21].

В литературе описаны случаи микозов ЦНС, вызванные зигомикетами [22], *Pseudoallescheria boydii* (Shear), *Trichosporon beigelii*. Недавно Аравийский Р.А. с соавт. описали первый в России случай протококка головного мозга [23].

В настоящее время к микромикетам, могущим вызывать микозы у человека, относят почвенные грибы, имеющие темноокрашенный мицелий — опико(фео)гифомикеты [24–26]. По данным Revankar et al. [27], более 50% диагностированных случаев опикогифомикозов выявляли у больных с сохраненной иммунореактивностью. Клинические проявления этих микозов разнообразны, но наибольшая летальность приходится на микозы ЦНС. Лечение микозов, вызванных опико(фео)гифомикетами, затруднительно в связи с недостатком сведений об эффективности препаратов и природной резистентности этих грибов к антимикотикам. Летальность иногда достигает 100% при поражении ЦНС, несмотря на хирургическое удаление очагов поражения с последующим лечением липосомальным амфотерицином В, итраконазолом, 5-флуцитозином. Обнадёживающие результаты получены при использовании нового триазола — позаконазола [28].

Этиологической причиной микозов ЦНС могут быть и патогенные грибы, относящиеся к особо опасным и являющиеся эндемиками: *Histoplasma capsulatum* (Darling), *Coccidioides immitis* (Rixford et Gilchrist), *Blastomyces dermatitidis* (Gilchrist a.Stokes) и *Paracoccidioides brasiliensis* (Lutz). Поражение ЦНС клинически проявляется в 5–10% случаев прогрессирующего диссеминированного гистоплазмоза с подострым или хроническим менингитом, фокальными изменениями головного и спинного мозга, синдромами паралича и энцефалита. Они могут быть как проявлением первичного диссеминированного гистоплазмоза, так и рецидивов вследствие недостаточно эффективной терапии. При гистоплазмозе ЦНС поражается сам мозг, в котором могут формироваться гранулемы (гистоплазмы) [29], его оболочки, мозжечок и продолговатый мозг [30,31]. При этом возникают клинические признаки, присущие (или характерные) для менингита, менингоэнцефалита, мозгового васкулита, поражений вещества мозга: лихорадка неясного происхождения, потеря веса, резкая слабость, наряду с мозговыми явлениями [32], а также провалы в памяти и нарушение функции мочеполовых органов. Иногда гистоплазмоз ЦНС маскируется под опухоль мозга [33]. Основной причиной гистоплазмоза ЦНС является диссеминация возбудителя из первичного очага, которым чаще всего являются легкие. Источником заражения могут быть и трансплантаты органов, в частности, почек. Рецидив ранее перенесенного гистоплазмоза может возникнуть как следствие длительного применения цитостатиков для подавления реакции отторжения трансплантата.

При гистоплазмозе ЦНС состав спинномозговой жидкости характеризуется гиперцитозом, особенно лимфо- и моноцитозом, увеличением содержания белков и уменьшением количества глюкозы. В ликворе выявляют антитела к гистоплазмозному антигену. По мнению авторов статьи, их обнаружение важно для идентификации менингитов гистоплазмозного происхождения, хотя перекрестные реакции имеют место у 50% больных с другими формами хронических грибковых менингитов.

При гистоплазмозе ЦНС, ввиду трудностей постановки диагноза, необходимо интенсивное и длительное лечение, причем выбор лекарственных препаратов довольно ограничен. В настоящее время наиболее часто используют амфотерицин В, флуконазол, итраконазол и их сочетания с амфотерицином В [34–36].

Современные методы диагностики и лечения различных форм гистоплазмоза подробно изложены в руководстве [37]. Этим же вопросам, но применительно к гистоплазмозу ЦНС, посвящена работа Wheat J. et al. [38], в которой указывается, с одной стороны, на трудность диагностики гистоплазмоза ЦНС и, с другой, на необходимость энергичного лечения липосомальной формой амфотерицина В в дозе до 3–5 мг/кг в течение 6–12 недель с последующей терапией итраконазолом или флуконазолом в дозе от 200 до 800 мг/день в течение 6–12 мес.

Начальная терапия гистоплазмоза ЦНС в 20% может оказаться неэффективной. Поэтому в течение нескольких последующих лет возможны осложнения. Для их предотвращения рекомендуют длительное и интенсивное лечение с использованием липосомальной формы амфотерицина В, которая в тканях мозга достигает более высокой концентрации, чем стандартный препарат амфотерицина В с дезиоксиксолом натрия.

Как отмечено выше, роль триазолов в лечении гистоплазмоза пока недостаточно ясна. Флуконазол достигает высоких концентраций в спинномозговой жидкости, и его успешно используют для лечения гистоплазмозного менингита, хотя имеются и неудачи. Итраконазол не проникает в спинной мозг, но он оказался эффективным при лечении экспериментального гистоплазмозного менингита. Имеются данные как об успешном, так и неудачном использовании итраконазола в лечении больных гистоплазмозным менингитом.

Кокцидиоидомикоз ЦНС – редкое заболевание, однако при диссеминированной форме менингит регистрируют (обычно на вскрытии) у 30–50% больных. Паренхима мозга (по разным данным) вовлекается в процесс у 1–33% больных. Клинические проявления, кроме менингеальных явлений, зависят от локализации абсцессов в мозге и могут быть чрезвычайно разнообразными. До недавнего времени единственным высокоэффективным препаратом для лечения кокцидиоидомикоза мозга являлся амфотерицин В и его различные формы. В последние годы обнадеживающие результаты получены при лечении

новым триазоловым препаратом – вориконазолом [39]. Лечение может быть неэффективным при наличии вентрикулоперитонеального шунта или катетера. Совсем недавно для лечения кокцидиоидомикоза стали использовать флуконазол, однако из-за малого числа наблюдений выводы о его эффективности делать еще рано [40].

Обобщенные данные о лечении кокцидиоидомикоза, в том числе и микоза ЦНС, изложены в ряде публикаций [41, 42].

Случаи заболеваний ЦНС, вызванных *B. lastomyces dermatitidis*, редки [43]. Описаны бластомикозные поражения мозжечка, ствола мозга, совсем редко — самого мозга и его оболочек. Своевременная диагностика бластомикоза ЦНС трудна, и поэтому не исключены летальные исходы. Хорошие результаты получены при хирургическом удалении ограниченных поражений ЦНС.

Наиболее полные сведения о лечении бластомикоза представлены в практическом руководстве [44]. В нем указано, что при наличии признаков прогрессирования легочной инфекции или диссеминации, в особенности — на фоне иммунодефицита или поражения ЦНС, требуется лечение такими антимикотиками, как амфотерицин В и его производные, итраконазол и флуконазол.

Paracoccidioides brasiliensis имеет тропность к слизистым оболочкам и лимфатической системе, поэтому поражения ЦНС возникают лишь при тяжелых диссеминированных формах этого микоза, хотя в эндемичных районах поражения ЦНС данным грибом могут достигать 13,9%. Иногда первым проявлением паракокцидиоидомикоза мозга может

быть локальный двигательный «статус эпилептикус» [45]. Наряду с головным, может поражаться и спинной мозг [46]. Клинические проявления паракокцидиоидомикоза ЦНС разнообразны и зависят от локализации поражений. У больных он бывает нечасто, и его регистрируют преимущественно в эндемичных очагах. Заболевание протекает тяжело и нередко со смертельным исходом.

Поражения головного мозга при паракокцидиоидомикозе чаще проявляются в виде опухолевидной формы. Их диагностика трудна и включает в себя, помимо микологического исследования с целью выделения культуры, некоторые физические методы, такие как протонная магнитно-резонансная спектроскопия [47]. При ранней диагностике эффективен нейрохирургический метод удаления опухолевидных образований. Из медикаментозных средств лечения используют амфотерицин В, ди- и триазолы: флуконазол, итраконазол, позаконазол. Эффективность медикаментозного лечения зависит от стадии развития микоза, однако летальность при паракокцидиоидомикозе очень высокая [48].

Таким образом, из приведенного обзора литературы видно, что микозы ЦНС, вызываемые дрожжеподобными и нитчатыми грибами, регистрируют не только при иммунодефицитах, но и у иммунокомпетентных пациентов. Преобладают заболевания, вызываемые дрожжеподобными грибами — кандидоз, криптококкоз, а из нитчатых — аспергиллез. Патогенные грибы (возбудители гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, бластомикоза и паракокцидиоидомикоза) поражают ЦНС значительно реже, но заболевания протекают тяжело и часто с неблагоприятным исходом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова С.А., Донин И.М., Буслаева Т.Н. Исходы грибкового поражения ЦНС у детей первого года жизни. // Ж. Пробл. мед. микол. — 2001. — Т.3, №2. — С.54-55.
2. Васильева Н.В. Криптококки и криптококкоз на современном этапе // Ж. Пробл. мед. микол. — 2002. — Т.4, №2, С. 45-46.
3. Yun C.Chang, Stins M.F., McCaffery M.J. et al. Cryptococcal yeast cells invade the central nervous system via transcellular penetration of the blood – brain barrier // Infect. Immun. — 2004. — Vol. 72, №9. — P.4985-4995.
4. Хмельницкий О.К., Васильева Н.В., Насыров Р.А. Патоморфогенез криптококкоза центральной нервной системы // Ж. Пробл. мед. микол. — 2002. — Т.4, №2. — С.46.
5. Larsen R.A., Bauer R., Thomas A.M. et al. Amphotericin B and fluconazole. A potent combination therapy for cryptococcal meningitis // Antimicrob. Agents. Chemother. — 2004. — Vol. 48, №3. — P.985-987.
6. Barchiesi F., Spreghini E., Schimz A. Posaconazole and amphotericin B combination therapy against *Cryptococcus neoformans* infection // Antimicrob. Agents. Chemother. — 2004. — Vol. 48, №9. — P.3312-3316.
7. Saag M.S., Graybill R.J., Larsen R.A. et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 30, №3. — P. 710-718.
8. Chen T.L., Chen H.P., Fung C.P. et al. Clinical characteristics, treatment and prognostic factors of candidal meningitis in teaching hospital in Taiwan // Scand. J. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 6, №2. — P.124-130.
9. Буслаева Г.Н. Кандидоз ЦНС как нозокомиальная инфекция у детей первого года жизни // Ж. Пробл. мед. микол. — 2001. — Т.3, №2. — С.53-54.
10. Frans M., Verduyn L., Voss A. Detection of the *Candida* antigen mannan in cerebrospinal fluid specimens from patients suspected of having *Candida* meningitis // J.Clin. Microbiol. — 2005. — Vol. 42, №2. — P.867-870.
11. Климко Н.Н., Васильева Н.В., Антонов В.Б. и др. Проект рекомендаций по лечению кандидоза // Ж. Пробл. мед. микол. — 2001. — Т.3, №3. — С.12-25.
12. Сергеев А.Ю. и др. Грибковые инфекции: руководство для врачей. — М., 2003.
13. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. — СПб, 2007.
14. Pappas P.Y., Rex J.H., Sohel J.D. Guidelines for treatment of Candidiasis // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38, №2. — P.161-189.
15. Pongbhaesaj P., Dejthevaporn C., Tunlayadechanont S. et al. Aspergillosis of the central nervous system: a catastrophic opportunistic infection // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. — 2004. — Vol. 1, №1. — P.119-125.

16. Roberts M., Carmichael A., Martin P. Cerebral vasculitis caused by *Aspergillus* species in an immunocompetent adult // Infection. — 2004.-Vol. 32, №6.-P.360-363.
17. Романюк Ф.П., Иова А.С., Петрова Н.В. и др. Микозы центральной нервной системы у детей// Ж. Пробл. мед. микол. -2003. -Т.5, №2. -С.25.
18. Stevens D.A., Kan V.J. Judson M.A. et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*// Clin. Infec.Dis. — 2000.-Vol. 30, №4.-P.696-708.
19. Schwarz S., Thiel E. Update on the treatment of cerebral aspergillosis // Ann. Hematol.- 2004.- Vol. 83, Suppl.1.- S.42-44.
20. Saulsbury F.T. Successful treatment of *Aspergillus* brain abscess with itraconazole and interferon in a patient with chronic granulomatous disease // Clin.Infec.Dis.-2001.-Vol. 26, №1.-P.137-139.
21. Munoz del Castillo F., Bravo-Rodriguez F., Jurado Ramos A. et al. Rhinocerebral mycomycosis: differential diagnosis of invasive fungal sinusitis// An. Otorinolaringol. Ibero Am. — 2004.- Vol. 31, №6. — P.539-548.
22. Аравийский Р.А., Баранцевич Е.П., Спиринов А.А. и др. Зигомикоз головного мозга// Ж. Пробл. мед. микол. — 2002. -Т.4, №1.- С.17-19.
23. Аравийский Р.А., Климов Н.Н., Богомолова Т.С. Первый в России случай прототектоза головного мозга// Ж. Пробл. мед. микол. -2003. -Т.5, №2. -С.69.
24. Елинов Н.П. Микологическая терминология, ее использование на практике// Ж. Пробл. мед. микол. -2001. -Т.3, №3. -С.4-11.
25. Carter E., Boudreaux C. Fatal cerebral phaeohyphomycosis due to *Curvularia lunata* in an immunocompetent patient// J.Clin.Microbiol.-2004.-Vol. 42, №11.-P.5419-5423.
26. Monsen Geramishoar, Kamiar Zomorodian, Farideh Zaini et al. First case of cerebral phaeohyphomycosis caused by *Nattrassia mangiferae* in Iran // Jpn. J. Infect. Dis.-2004.-Vol. 57, №2.-P.285-287.
27. Revankar S.G., Sutton D.A., Rinaldi M.G. Primary central nervous system phaeohyphomycosis: a review of 101 cases// Clin. Infec. Dis.-2004.-Vol. 38, №1.-P.206-216.
28. Al-Abdely H.M., Alkhunaizi A.M., Al-Tawfig J.A. et al. Successful therapy of cerebral phaeohyphomycosis due to *Ramichloridium mackenziei* with new triazole posaconazole //Med. Mycol.-2005.-Vol. 43, №1.-P.91-95.
29. Arai T., Fujigasaki J., Arakawa H. et al. An autopsy case with cerebral histoplasmosis: case report //No To Shinkei.-2004.-Vol. 56, № 9.-P.795-800.
30. Vos M.J., Debets-Ossenopp Y.J., Claessen F.A. et al. Cerebellar and medullar histoplasmosis // Neurology.-2000.-Vol. 54, №7.-P.1441.
31. Lanska D.J. Cerebellar and medullar Histoplasmosis // Neurology.-2000.-Vol. 55, № 9.-P.1419.
32. Mawhorter S.D., Curley G.V., Kursh E.D. et al. Prostatic and central nervous system histoplasmosis in an immunocompetent host: case report and review of the prostatic histoplasmosis literature // Clin. Infec. Dis. — 2000.-Vol. 30, №3.-P.5995-598.
33. Klein C.J., Dinapoli R.P., Temesgen Z. et al. Central nervous system histoplasmosis mimicking a brain tumor: difficulties in diagnosis and treatment // Mayo Clin.Proc.-1999.-Vol. 74, №8.-P.803-807.
34. Berard H., Astoul P., Frenay C. et al. Disseminated histoplasmosis caused by *Histoplasma capsulatum* with cerebral involvement occurring 13 years after the primary infection // Rev. Mal. Respir.-1999.-Vol. 16, №5.-P.829-831.
35. Haynes R.R., Connolly P.A., Durkin M.M. et al. Antifungal therapy for central nervous system histoplasmosis, using a newly developed intracranial model of infection // J.Infec.Dis.-2002.-Vol. 185, №9.-P.1830-1832.
36. Saccente M., McDonnell R.W., Baddour L.M. et al. Cerebral histoplasmosis in the azole era: report of four cases and review // South J.Med.-2003.-Vol. 96, №4.-P.410-416.
37. Wheat J., Sarosi Y., McKinsey D. et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis// Clin. Infec. Dis.- 2000.-Vol. 30.- P.688-695.
38. Wheat L.J., Musial C.E., Jenny-Avital. E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis// Clin. Infec. Dis.- 2005.-Vol. 40, №3.-P.844-852.
39. Cortez K.J., Walsh T.J., Bennett J.E. Successful treatment of coccidioidal meningitis with voriconazole // Clin. Infec. Dis. — 2003. — Vol. 9. — P.1619-1622.
40. Larry E.D., Cook G., Cossterton J.W. Biofilm on ventriculoperitoneal tubing as a cause of treatment failure in coccidioidal meningitis // Emerg. Infec.Dis. — 2002. — Vol. 8, №4. — P.376-379.
41. Galgiani J.N., Ampel N.M., Catanzaro A. et al. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis// Clin. Infec. Dis. — 2000. — Vol. 30. P.658-661.
42. Arsura E.L., Johnson R., Penrose J. et al. Neuroimaging as a guide to predict outcomes for patients with coccidioidal meningitis// Clin. Infec. Dis, 2005. — Vol. 40. — P.624-627.
43. Tristano A.J., Chollet M.E., Willson M. et al. Central nervous system paracoccidioidomycosis: case report and review// Invest. Clin.-2004. — Vol. 45, №3. — P.277-288.
44. Chapman S.W., Bradher R.W., Campbell Y.D. et al. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis// Clin. Infec. Dis. — 2000. — Vol.30. — P.679-683.
45. Franca M.C.Jr., de Castro R., Balthazar M.L. et al. Focal status epilepticus as the first manifestation of paracoccidioidomycosis// Eur. J. Neurol. — 2005. — Vol. 12, №1. — P.73-74.
46. Almeida S.M., Queiroz-Telles F., Teive H.A. et al. Central nervous system paracoccidioidomycosis: clinical features and laboratory findings //J. Infect. — 2004. — Vol. 48, №1. — P.193-198.
47. Faria A.V., Dabees G.C., Zanardi V.A., Cendes F. Proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging finding in a patient with central nervous system paracoccidioidomycosis//J. Neuroimaging.-2004.-Vol. 14, №4.-P.377-379.
48. Elias J.Jr., dos Santos A.C., Carlotti C.G.Jr. et al. Central nervous system paracoccidioidomycosis: diagnosis and treatment// Surg. Neurol. — 2005.-Vol. 63,Suppl. — S.13-21.

Поступила в редакцию журнала 10.04.08

Рецензент: В.Д. Бадиков