



© СС 0 Коллектив авторов, 2020
УДК 616-006.446-036.11-06 : 616.831-002.828
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-80-87

Ю. А. Рогачева^{1*}, М. О. Попова¹, И. В. Маркова¹, О. В. Паина¹, Д. И. Шмидт¹,
О. Н. Пинегина¹, И. Ю. Николаев¹, Л. С. Зубаровская¹, Н. Н. Клишко^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ИНВАЗИВНЫЙ МИКОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ РЕДКИМИ ДРОЖЖЕВЫМИ ГРИБАМИ *MALASSEZIA SPP.*, У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Поступила в редакцию 21.08.2020 г.; принята к печати 15.02.2021 г.

Резюме

Malassezia spp. — дрожжевые грибы, которые представлены в составе нормальной микрофлоры кожи человека и как симбионт препятствуют развитию инфекций, обусловленных опасными патогенами. Однако *Malassezia spp.* также может стать причиной тяжелого инвазивного микоза и привести к летальному исходу. Данные литературы ограничены, представлены преимущественно публикациями об инфекциях у новорожденных и недоношенных детей, что, в первую очередь, связывают с известным фактором риска — применение парентерального питания, включающего в себя жировую эмульсию, с использованием центрального венозного катетера. Мы представляем клинические случаи инфекции центральной нервной системы, обусловленной редкими возбудителями, дрожжевыми грибами рода *Malassezia*, у детей с острым лейкозом.

Ключевые слова: инвазивный микоз, *Malassezia spp.*, острый лейкоз, менингоэнцефалит

Для цитирования: Рогачева Ю. А., Попова М. О., Маркова И. В., Паина О. В., Шмидт Д. И., Пинегина О. Н., Николаев И. Ю., Зубаровская Л. С., Клишко Н. Н. Инвазивный микоз с поражением центральной нервной системы, обусловленный редкими дрожжевыми грибами *Malassezia spp.*, у пациентов с острым лейкозом: описание клинических случаев и обзор литературы. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(4):80–87. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-80-87.

* Автор для связи: Юлия Александровна Рогачева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: juli_rogacheva@mail.ru.

Yuliya A. Rogacheva^{1*}, Marina O. Popova¹, Inna V. Markova¹, Olesya V. Paina¹,
Daniil I. Shmidt¹, Olga N. Pinegina¹, Iliya Yu. Nikolaev¹, Ludmila S. Zubarovskaya¹,
Nikolay N. Klimko^{1, 2}

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

INVASIVE FUNGAL INFECTION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM CAUSED BY RARE YEAST PATHOGEN *MALASSEZIA SPP.* IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA: CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW

Received 21.08.2020; accepted 15.02.2021

Summary

Malassezia spp. is a commensal yeast that represents normal microflora in humans and some animals. However, *Malassezia spp.* can cause life-threatening invasive mycosis. Evidence on *Malassezia spp.* infections is limited mostly to a case reports describing

disease in newborns and premature infants, because lipid infusions (total parenteral nutrition) given through central venous catheter is a major risk factor. Here, we report two cases of CNS infection caused by *Malassezia* species in non-neonates with acute leukemia.

Keywords: invasive mycosis, invasive fungal disease, *Malassezia spp.*, acute leukemia, meningoencephalitis

For citation: Rogacheva Yu. A., Popova M. O., Markova I. V., Paina O. V., Shmidt D. I., Pinegina O. N., Nikolaev I. Yu., Zubarovskaya L. S., Klimko N. N. Invasive fungal infection of the central nervous system caused by rare yeast pathogen *Malassezia spp.* in patients with acute leukemia: case reports and literature review. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(4):80–87. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-80-87.

* **Corresponding author:** Yuliya A. Rogacheva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: juli_rogacheva@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Среди многочисленных дрожжевых грибов *Malassezia* является уникальным родом, представляющим нормальную микрофлору кожи человека, которые в большинстве случаев играют положительную роль, препятствуя развитию других опасных патогенов. Несмотря на это, грибы рода *Malassezia* способны вызывать тяжелые поражения, которые недостаточно изучены и представлены в литературе описанием немногочисленных клинических случаев [1]. *Malassezia furfur*, не имея возможности синтезировать длинноцепочечные жирные кислоты, растет в роговом слое кожи, где, благодаря сальным железам, выделяются жирные кислоты, необходимые для роста гриба [2]. Основная категория пациентов, по данным литературы, — новорожденные дети, получающие жировую эмульсию в составе парентерального питания через центральный венозный катетер (ЦВК), что и является одним из главных факторов риска развития инвазивного микоза, обусловленного *Malassezia spp.* [3]. Грибы рода *Malassezia* ассоциированы с широким спектром клинических состояний: от доброкачественных поражений кожи, таких как отрубевидный лишай (*Tenia versicolor*) и фолликулит, до фунгемии у иммунокомпрометированных пациентов [4–6]. В клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой (СІС725) за период с 2010 по 2020 г. инвазивные микозы, обусловленные столь редким патогеном *Malassezia spp.*, развились в 2 случаях, у детей с рефрактерным течением острого лейкоза.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Случай 1. Ребенок Ф., 11 лет, в августе 2012 г. установлен диагноз «Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), пре-B-клеточный (B-III) тип, CD13+CD33+, TEL/AML1+». С ноября 2012 г. проводилась терапия по протоколу МВ-2008 для группы стандартного риска, достигнута первая клиничко-гематологическая ремиссия, МОБ-негативный статус. Поздний костномозговой рецидив зафиксирован в апреле 2014 г. В соответствии с рекомендациями, вновь проведена терапия по протоколу МВ-2008 с достижением второй клиничко-гематологической ремиссии и МОБ-негативного статуса. Одновременно с проведением терапии второй линии был инициирован поиск донора для проведения аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК). Непосредственно перед

проведением алло-ТГСК был зафиксирован второй костномозговой рецидив.

В феврале 2015 г. была проведена трансплантация от неродственного полностью совместимого по системе HLA донора. Режим кондиционирования включал в себя Бусульфан, Циклофосфамид, Цитарабин и Ломустин; режим профилактики реакции «трансплантат против хозяина» — посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦ), Такролимус, Микофенолат мофетил (ММФ) [8]. Спустя 3 месяца был зарегистрирован ранний посттрансплантационный костномозговой рецидив. В ноябре 2015 г. ребенок в рамках клинического исследования получил терапию анти-CD19 CAR-T клетками (PLAT-02 trial — NCT03186118) в США [9]. Заболевание оказалось рефрактерным к проводимой терапии. В качестве сдерживающей терапии проводилась химиотерапия (ХТ) по протоколу FLAG. Учитывая прогрессирование основного заболевания, терапия была продолжена в условиях НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой с мая 2016 г. с применением анти-CD19-биспецифического антитела — Блинатумомаб. Учитывая затруднение энтерального питания из-за эметического синдрома, гипоальбуминемии, ребенок длительное время получал парентеральное питание, содержащее, в том числе, жировую эмульсию. Противогрибковая профилактика во время терапии Блинатумомабом не проводилась.

На 12-й день от начала терапии Блинатумомабом и спустя 6 месяцев после CAR-T-клеточной терапии появилась выраженная головная боль, не купируемая нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) и наркотическими анальгетиками. Спустя день — развитие нестабильной гемодинамики на фоне лихорадки, ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Начата антибактериальная терапия — Меропенем. На момент развития симптоматики в гемограмме: гемоглобин — 91 г/л, тромбоциты — $7 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты — $0,1 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы — $0 \cdot 10^9$ /л. Люмбальная пункция с введением цитостатиков с целью профилактики поражения центральной нервной системы (ЦНС) лейкозом выполнялась за 5 дней до появления выраженных головных болей, и, по данным исследования, цереброспинальной жидкости цитоз составлял 3/3, белок — 0,35 г/л (референсное значение: 0,15–0,45 г/л).

Объективно были выявлены положительные менингеальные знаки, ригидность затылочных

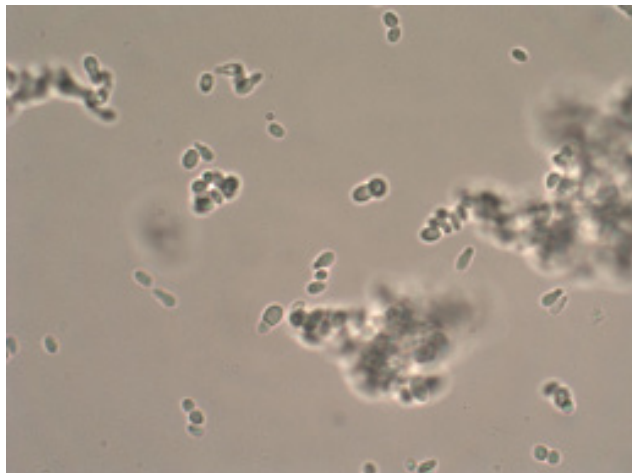


Рис. 1. Микроскопия чистой культуры *Malassezia spp.*, выделенной из цереброспинальной жидкости
Fig. 1. Microscopy of pure culture of *Malassezia spp.* from cerebrospinal fluid



Рис. 2. Чистая культура *Malassezia spp.*, полученная при микологическом исследовании цереброспинальной жидкости
Fig. 2. Pure culture of *Malassezia spp.* from cerebrospinal fluid

мышц. По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга (ГМ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ, не было выявлено патологии. Спустя 2 дня от начала симптомов ребенку была выполнена диагностическая люмбальная пункция с бактериологическим, микологическим и вирусологическим исследованием ликвора. Для клинико-лабораторного исследования было предоставлено 0,8 мл цереброспинальной жидкости: цитоз составлял 11/3, белок — 1,03 г/л (референсное значение: 0,15–0,45 г/л), глюкоза — 4,05 ммоль/л (референсное значение: 2,2–3,9 ммоль/л). Были обнаружены 52 клетки: миелоциты — 3, метамиелоциты — 3, палочкоядерные — 19, сегментоядерные — 16, моноциты — 3, лимфоциты — 7, макрофаг — 1. ПЦР-исследование на цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна — Барр (ЭБВ), герпес-вирус, тип 6 (HHV-6), простой герпес, тип 1,2 (ВПГ-1,2), вирус полиомы ВК, вирус полиомы JC, токсоплазмоз, а также бактериологическое исследование — отрицательные.

Спустя 3 дня от появления головной боли наблюдалось стремительное ухудшение состояния: появление центрального пареза лицевого нерва слева, грубый левосторонний гемипарез, появление парциального судорожного синдрома. Несмотря на проводимую противосудорожную и противозPILEPTическую терапию — Диазепам, вальпроевая кислота, наблюдалось дальнейшее усугубление состояния.

На 5-й день — развитие генерализованных тонико-клонических судорог с последующим отеком ГМ, потребовавшим медикаментозной седации и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Одновременно с критическим ухудшением состояния получено микологическое подтверждение роста *Malassezia spp.* из ликвора (рис. 1; 2). Был установлен диагноз «Менингоэнцефалит грибковой

этиологии». Опираясь на международные рекомендации и опубликованные случаи инвазивного микоза, обусловленные *Malassezia spp.*, начата противогрибковая терапия: липидный комплекс Амфотерицин В — 5 мг/кг в течение 5 дней внутривенно, в дальнейшем ребенок переведен на терапию — Вориконазол 400 мг/сутки.

Спустя 3 дня после перевода ребенка на ИВЛ выполнена постепенная отмена седации, несмотря на это, сохранялся глубокий сонор, подергивания по типу тремора, миоклоний. Наблюдалась медленная положительная динамика в отношении неврологических симптомов, с постепенным расширением двигательной активности. Стоит отметить, что когнитивного дефицита зафиксировано не было.

При повторной оценке цереброспинальной жидкости спустя 14 дней от начала терапии отмечалось нарастание цитоза — 273/3, по данным иммунофенотипирования, в 96,9 % были выявлены Т-лимфоциты, популяция бластных клеток В-линейной природы не выявлялась; белок — 1,5 г/л (референсные значения: 0,15–0,45 г/л), глюкоза — 2,23 ммоль/л (референсное значение: 2,2–3,9 ммоль/л). При повторном микологическом исследовании не было получено роста *Malassezia spp.*

Благодаря противогрибковой терапии с инфекцией удалось справиться, проявления менингоэнцефалита были купированы, однако у ребенка сохранилась симптоматическая фокальная эпилепсия, сходящееся паралитическое косоглазие, а также парез III, VII и IX пар черепных нервов. Пациент умер спустя 3 месяца от прогрессирующей рефрактерной к терапии острой лейкезии.

Случай 2. Ребенок Б., 11 лет, диагноз «Острый бифенотипический лейкоз (ОБЛ), t (9;22) BCR/ABL1 (p190)» установлен в декабре 2009 г. Первая клинико-гематологическая ремиссия была достигнута в результате программной ПХТ по протоколу

ALL-BFM-98 совместно с ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) — Иматиниб. Спустя 3 месяца диагностирован первый ранний костномозговой рецидив, в сентябре 2010 г. была проведена терапия согласно протоколу EsPhALL. По данным контрольной аспирационной биопсии, ремиссия не была достигнута, ребенку в качестве терапии спасения в мае 2011 г. проведена гаплоидентичная ТГСК (гапло-ТГСК) от матери. Миелоаблативный режим кондиционирования включал в себя Бусульфан, Циклофосфамид, Цитарабин и Ломустин; режим профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — антиtimoцитарный глобулин (АТГ), Метотрексат (МТХ), ММФ. На Д+26 после алло-ТГСК было зафиксировано приживление и клиничко-гематологическая ремиссия. С Д+23 развитие острой РТПХ (oРТПХ) кожи 2-й степени, проводилась местная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), с Д+32 — присоединение oРТПХ кишечника 2-й ст., начата системная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) — Циклоспорин А (ЦсА) и терапия системными ГКС — 1 мг/кг. В качестве первичной противогрибковой профилактики при терапии РТПХ использовали Вориконазол, в связи с развитием диареи и высокого риска неэффективностью применения Позаконазола в виде суспензии, обладающего непостоянной биодоступностью. Полный регресс проявлений oРТПХ был достигнут только к Д+83. Вторая волна oРТПХ с Д+96, к терапии вновь добавлены системные ГКС — 1 мг/кг, смена базовой ИСТ ЦсА на Сиrolimus. Полностью отменить системную ИСТ удалось на Д+281 — февраль 2012 г. В целях профилактики посттрансплантационного рецидива проводилась иммуноадаптивная терапия по протоколу RIST. С апреля 2012 г. — развитие хронической РТПХ (хрРТПХ) кожи, проводилась комбинированная ИСТ, с конца августа 2013 г. начата терапия ИТК — Иматиниб — с целью профилактики рецидива основного заболевания и контроля хрРТПХ.

В октябре 2013 г. — появление уплотнения на тыле левой стопы, был диагностирован экстремедулярный рецидив ОБЛ в области клиновидной кости левой стопы, несмотря на наличие симптомов хрРТПХ. На момент экстремедулярного рецидива сохранялась костномозговая ремиссия, транскрипт BCR/ABL-1 (p190) не определялся. Пациент переведен с терапии Иматинибом на Дазатиниб, с целью купирования признаков хрРТПХ проводилась комбинированная ИСТ: системные ГКС, 2 курса фотофереза с положительной динамикой. В декабре 2014 г. зафиксирован впервые после трансплантации костномозговой рецидив, снижение донорского химеризма до 10 — 19%. Проводилась ПХТ по протоколу ALL-Rez-2002.

На 7-й день от начала ПХТ — развитие левосторонней пневмонии неясной этиологии, проводилась комбинированная антибактериальная терапия. На 16-й день от начала ПХТ — нарастание

плохо контролируемой тошноты и рвоты. Проводилась дифференциальная диагностика, на 19-й день выполнена диагностическая люмбальная пункция, по данным которой было исследовано 0,5 мл цереброспинальной жидкости: цитоз — 0/3, белок — 0,78 г/л (референсное значение: 0,15 — 0,45 г/л), глюкоза — 4,92 ммоль/л (референсное значение: 2,2 — 3,9 ммоль/л). ПЦР-исследование на ЦМВ, ЭБВ, HHV-6, ВПГ-1,2, вирус полиомы ВК, вирус полиомы JC, токсоплазмоз, а также бактериологическое исследование — отрицательные. По данным КТ ГМ, патологии обнаружено не было. На момент появления симптоматики в гемограмме: гемоглобин — 88 г/л, тромбоциты — $33 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты — $2,8 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы — $1,7 \cdot 10^9$ /л. Ребенок получал парентеральное питание с применением жировой эмульсии через ЦВК.

Спустя 5 дней от начала симптомов — развитие судорожного синдрома, что потребовало перевода на ИВЛ. Проводилась противосудорожная и противоэпилептическая терапия — Диазепам, вальпроевая кислота. Одновременно с развитием симптомов было получено микологическое подтверждение грибкового поражения, обусловленного *Malassezia furfur*, *Candida spp.* Пациенту был установлен диагноз «Менингоэнцефалит грибковой этиологии», проводилась противогрибковая терапия — Вориконазол 400 мг/сутки внутривенно. Ухудшение состояния спустя 5 дней от начала терапии — появление менингеальных знаков, снижение чувствительности в нижней правой конечности. Сохранялся выраженный эметический синдром, несмотря на проводимую комбинированную терапию прокинетиками. При повторном исследовании ликвора в объеме 0,7 мл: цитоз — 29/3, из них сегментоядерные — 1, лимфоциты — 25, моноциты — 3, по данным ИФТ — бласты не определялись; белок — 2 г/л (референсное значение: 0,15 — 0,45 г/л), глюкоза — 3,55 ммоль/л (референсное значение: 2,2 — 3,9 ммоль/л). Повторно при микологическом исследовании был обнаружен рост *Malassezia furfur*, *Candida spp.* Противогрибковая терапия была продолжена в прежнем объеме — Вориконазол 400 мг/сутки. Спустя 30 дней от появления симптомов — полное восстановление неврологического статуса, без утраты когнитивных функций. На 34-й день от верификации диагноза получено отрицательное микологическое исследование ликвора.

Спустя месяц, несмотря на успешное лечение менингоэнцефалита, обусловленного *Malassezia furfur*, пациент умер от прогрессирования основного заболевания в связи с рефрактерным течением острого бифенотипического лейкоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инвазивные микозы и, особенно, инфекции ЦНС, вызванные грибами рода *Malassezia*, очень редки и могут быть сложны для диагностики по

Обзор клинических случаев инфекции ЦНС *Malassezia spp.*
Review of case reports of CNS infection caused by *Malassezia spp.*

Автор	Возраст пациента	Факторы риска	Клинические особенности	Возбудитель	Лечение	Исход
Yo Ho Shek et al. [2]	Недоношенный новорожденный	Жировая эмульсия	Диссеминированная инфекция	<i>Malassezia furfur</i>	Без противогрибковой терапии	Смерть
S. Aoba et al. [17]	42 года	Отсутствуют	Болезненная офтальмоплегия	<i>Malassezia spp.</i>	Флуконазол, Флуцитозин	Выздоровление
H. J. Chang et al. [18]	Недоношенный новорожденный	Жировая эмульсия, недоношенность	Не упомянуто	<i>Malassezia pachydermatis</i>	Не упомянуто	Выздоровление
C. M. Rosales et al. [19]	Недоношенный новорожденный	Жировая эмульсия, недоношенность	Субдуральная эффузия парентерального питания	<i>Malassezia furfur</i>	Амфотерицин В	Смерть

причине отсутствия настороженности в отношении этого редкого патогена. Инфекция *Malassezia spp.* может проявляться следующими синдромами: фолликулит, катетер-ассоциированная фунгемиа и локализованные инфекции, включая менингит и инфекции урогенитального тракта [9]. Необходимо выделять группы пациентов повышенного риска развития инвазивной *Malassezia furfur*-инфекции для оценки этиологической значимости положительного микробиологического исследования.

В исследовании J. L. Aschner et al. [10] в 1987 г. на отделении интенсивной терапии новорожденных при микробиологическом исследовании жидкости, полученной при промывании просветов 25 катетеров физиологическими растворами, в 8 (32 %) случаях обнаруживали рост *M. furfur*. В то же время в 928 микробиологических исследованиях у 149 взрослых, получающих полное парентеральное питание, в месте вкола катетера не было обнаружено ни одного случая роста этого микроорганизма [11]. Эти исследования позволяют предполагать, что катетер-ассоциированные инфекции *M. furfur* более распространены у недоношенных детей по сравнению со взрослыми пациентами.

Также фактором риска развития этого инвазивного микоза является тяжелая иммуносупрессия. Случаи описаны в популяциях пациентов, которым проводилась ТГСК [12], пациентов с гематологическими опухолями, апластической анемией, тяжелым комбинированным иммунодефицитом и солидными опухолями [13]. В отличие от других оппортунистических инвазивных микозов, при инфекции *M. furfur* нейтропения и использование антибиотиков широкого спектра не были ассоциированы с повышением риска заболевания [12].

Диагностика инвазивных микозов, вызванных *Malassezia spp.*, основывается на гистологическом или цитологическом исследовании биоптата или микробиологическом исследовании материала из стерильных в норме сайтов. Сложность

диагностики заключается в том, что стандартные среды для культивирования грибов не пригодны для культивирования большинства *Malassezia spp.* Посев материала должен производиться на среду, содержащую липиды, так как 13 из 14 видов рода *Malassezia* нуждаются в источнике липидов для роста (за исключением *M. pachydermatis*). Для культивирования *Malassezia spp.* используются среда Сабуро с добавлением стерильного оливкового масла, модифицированная среда Диксона, среда Леминга – Нотмана. Видовая принадлежность может быть определена с помощью морфологии, биохимических и молекулярных тестов, а также с помощью MALDI-TOF-MS. Видовая принадлежность важна только для эпидемиологических целей, тогда как на уровне клинической диагностики конкретного пациента достаточно определение гриба до рода [14].

Основными компонентами лечения инвазивной инфекции *Malassezia spp.* являются удаление ЦВК, прекращение парентерального введения липидных эмульсий и системная противогрибковая терапия. Основными препаратами для лечения инвазивной инфекции *Malassezia spp.* являются Амфотерицин В и азолы (Флуконазол, Вориконазол, Итраконазол, Позаконазол); к эхинокандинам и Флуцитозину *Malassezia spp.* устойчивы [14]. На данный момент не существует исследований о необходимой продолжительности лечения, но обычно рекомендуется 14-дневный курс эффективной противогрибковой терапии после последнего положительного микологического исследования крови и удаления катетера, как и при лечении инвазивных инфекций *Candida spp.* [15].

Выбор противогрибковых препаратов в описанных нами случаях опирался на описанный опыт и данные о фармакокинетике противогрибковых препаратов. Известно, что Амфотерицин В, несмотря на то, что создает небольшие концентрации в ткани мозга [16], эффективен при инфекциях, вызванных *Malassezia spp.*, и при грибковых

инфекциях ЦНС, вызванных *Candida spp.* и *Cryptococcus neoformans* [17]. Вориконазол и Флуконазол хорошо проникают в ткани мозга и активны против *Malassezia spp.* [14, 16]. Итраконазол, несмотря на активность, обладает низкой липофильностью и создает очень низкие концентрации в ликворе. Позаконазол хорошо проникает в ЦНС только в условиях воспаления, но клинических данных о его применении для лечения инфекции *Malassezia spp.* крайне мало [16].

Менингиты и менингоэнцефалиты, вызванные грибами рода *Malassezia*, чрезвычайно редки. В литературе описано 4 подобных случая (таблица). Yo Ho Shek et al. [2] описывают 3 случая летальной диссеминированной инфекции *M. furfur* у недоношенных новорожденных детей, у 1 из которых развился грибковый менингоэнцефалит. Все дети получали полное парентеральное питание с применением жировых эмульсий с 1-го дня жизни. У пациента с менингоэнцефалитом на аутопсии оболочки ствола и полушарий мозга содержали экссудат, состоящий из нейтрофилов и макрофагов, некоторые сосуды субарахноидального пространства были эмболизированы септическими тромбами; перивентрикулярное белое вещество, кора большого мозга, базальные ганглии и ствол мозга содержали большое количество микроглиальных узелков и очаги некротизирующего энцефалита, содержащие дрожжи с характерной морфологией.

S. Aoba et al. [18] сообщают о необычном случае грибкового менингита, развившегося у здоровой 42-летней женщины и проявившегося болезненной офтальмоплегией. В ликворограмме наблюдался цитоз $742/\text{мм}^3$, из них нейтрофилов — 80 %; белок и глюкоза — в пределах референсных значений. Микробиологические исследования не смогли выявить роста микроорганизмов, что, вероятно, связано с использованием стандартных сред для культивирования грибов. Морфологическое исследование осадка ликвора выявило наличие дрожжевых грибов с характерной для *Malassezia* морфологией. Применение Флуконазола и Флуцитозина привело к значительному улучшению клинических и лабораторных признаков инфекции [18].

В исследовании Н. J. Chang et al. [19] сообщается о вспышке заболеваемости *Malassezia pachydermatis*, вызванной колонизацией кожи работников от домашних собак. У 1 из 15 пациентов инфекция проявилась синдромом менингита. В ликворограмме у ребенка наблюдался цитоз 89 клеток/ мм^3 , сниженный уровень глюкозы и повышенный уровень белка. При многофакторном анализе авторы выделили следующие факторы риска: вес менее 1300 г, более тяжелое сопутствующее состояние, катетеризация артерии в течение более чем 9 дней и контакт с конкретной медсестрой.

M. Cecilia M. Rosales et al. [20] описывают необычный случай менингита, вызванного *M. furfur*, связанного с субдуральной эффузией полного па-

рентерального питания, которое вводилось через катетер, установленный в вену скальпа. У недоношенного новорожденного, родившегося на 23-й неделе беременности, вес при рождении которого составлял 567 г, развилась системная инфекция *M. furfur*, купированная удалением катетера и применением Амфотерицина В. Параметры пунктата отличались при люмбальной пункции и пункции субдурального пространства: в субдуральном пространстве обнаруживалась хилезная жидкость, содержащая триглицериды с высоким лейкоцитозом и относительно низким содержанием глюкозы, в то время как при люмбальной пункции был получен ликвор с высоким содержанием глюкозы и лейкоцитов, но без триглицеридов. Пациенту был назначен Амфотерицин В, но после ухудшения состояния, развития гидроцефалии, по просьбе родителей, агрессивное лечение было прекращено.

Описанные нами случаи, а также данные литературы демонстрируют, что пути проникновения *Malassezia spp.* в ЦНС могут отличаться: это может быть первичная инфекция ЦНС или септические отсева, связанные с системной инфекцией; также нельзя исключить развитие первичной инфекции ЦНС, связанной с частыми люмбальными пункциями. Мы впервые описали случаи инфекции ЦНС, вызванной грибами рода *Malassezia*, у детей не новорожденного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В дифференциальную диагностику менингоэнцефалитов у иммунокомпрометированных пациентов следует включать инфекции, вызванные редкими дрожжевыми грибами. Настороженность в отношении инфекции *Malassezia spp.* требуется и от врачей-клиницистов, и от микробиологов, так как для культивирования грибов этого рода необходимо использование специальных сред, содержащих липиды. Наш опыт показывает, что лечение инфекций ЦНС, вызванных грибами рода *Malassezia*, может успешно проводиться Амфотерицином В и Вориконазолом, создающими достаточно высокие концентрации в ЦНС. Фактором неблагоприятного прогноза является неконтролируемое течение основного заболевания — рефрактерный острый лейкоз.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ruth H., Glyn Ashbee E., Evans V. Immunology of Diseases Associated with Malassezia Species // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – Vol. 15, № 1. – P. 21.
2. Shek Y. H., Melissa C., Tucker M. D. et al. Malassezia furfur – Disseminated Infection in Premature Infants. American Journal of Clinical Pathology. – 1989. – Vol. 92, № 5. – P. 595–603.
3. Intensive Care Med. – 1994. – Vol. 20, № 7. – P. 496–499.
4. Crespo-Erchiga V., Florencio V. D. Malassezia yeasts and pityriasis versicolor // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 19. – P. 139.
5. Ben Salah S., Makni F., Marrakchi S. et al. Identification of Malassezia species from Tunisian patients with pityriasis versicolor and normal subjects // Mycoses. – 2005. – Vol. 48. – P. 242.
6. Jahagirdar B. N., Morrison V. A. Emerging fungal pathogens in patients with hematologic malignancies and marrow/stem-cell transplant recipients // Semin. Respir. Infect. – 2002. – Vol. 17. – P. 113.
7. Huang X. J., Chang Y. J., Unmanipulated H. L. A. Mismatched/haploidentical blood and marrow hematopoietic stem cell transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2011. – Vol. 17. – P. 197–204.
8. CD19 CAR–T PLAT–02 trial (USA). NCT03186118
9. Chang H. J., Miller H. L., Watkins N. et al. An epidemic of Malassezia pachydermatis in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 706.
10. Percutaneous central venous catheter colonization with Malassezia furfur: incidence and clinical significance // J. L. Aschner, A. Jr. Punsalang, W. M. Maniscalco, M. A. Menegus // Pediatrics. – 1987. – Vol. 80. – P. 535.
11. A prospective survey for central line skin-site colonization by the pathogen Malassezia furfur among hospitalized adults receiving total parenteral nutrition / A. Jatoi, K. Hanjosten, E. Ross, J.B. J. Mason // Parenter Enteral Nutr. – 1997. – Vol. 21. – P. 230.
12. Morrison V. A., Weisdorf D. J. The spectrum of Malassezia infections in the bone marrow transplant population // Bone Marrow Transplant. – 2000. – Vol. 26. – P. 645.
13. Barber G. R., Brown A. E., Kiehn T. E. et al. Catheter-related Malassezia furfur fungemia in immunocompromised patients // Am. J. Med. – 1993. – Vol. 95. – P. 365
14. Arendrup M. C., Boekhout T., Akova M. et al. and on behalf of the ESCMID EFISG study group and EMM. ESCMID† and EMM‡ joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections // Clin. Microbiol. Infect. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 76–98.
15. Theelen B., Cafarchia C., Gaitanis G. et al. Malassezia ecology, pathophysiology, and treatment // Med. Mycol. – 2018. – Vol. 56. – P. 10.
16. Felton T., Troke P. F., Hope W. W. Tissue penetration of antifungal agents // Clin. Microbiol. Rev. – 2014. – Vol. 27, № 1. – P. 68–88. Doi: 10.1128/CMR.00046–13.
17. Black K. E., Baden L. R. Fungal Infections of the CNS // CNS Drugs. – 2007. – Vol. 21, № 4. P. 293–318.
18. Aoba S., Komiyama A., Hasegawa O. Fungal meningitis caused by a Malassezia species masquerading as painful

ophthalmoplegia // Rinsho Shinkeigaku. – 1993. – Vol. 33, № 4. – P. 462–464.

19. Chang H. J., Miller H. L., Watkins N. et al. An epidemic of Malassezia pachydermatis in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 706.

20. Rosales C. M., Jackson M. A., Zwick D. Malassezia furfur Meningitis Associated with Total Parenteral Nutrition Subdural Effusion .. Pediatric and Developmental Pathology. – 2004. – Vol. 7, № 1. – P. 86–90.

REFERENCES

1. Ruth H., Glyn Ashbee E., Evans V. Immunology of Diseases Associated with Malassezia Species // Clin. Microbiol. Rev. 2002;15(1):21.
2. Shek Y. H., Melissa C., Tucker M. D., Ana L., Viciana M. D., Manz H. J., Daniel H., Connor M. D. Malassezia furfur – Disseminated Infection in Premature Infants // American Journal of Clinical Pathology. 1989;92(5):595–603.
3. Intensive Care Med. 1994;20(7):496–499.
4. Crespo-Erchiga V., Florencio V. D. Malassezia yeasts and pityriasis versicolor // Curr Opin Infect Dis. 2006;(19):139.
5. Ben Salah S., Makni F., Marrakchi S. et al. Identification of Malassezia species from Tunisian patients with pityriasis versicolor and normal subjects. Mycoses 2005;48:242.
6. Jahagirdar B. N., Morrison V. A. Emerging fungal pathogens in patients with hematologic malignancies and marrow/stem-cell transplant recipients // Semin Respir Infect. 2002;(17):113.
7. Huang X. J., Chang Y. J. Unmanipulated HLA–mismatched/haploidentical blood and marrow hematopoietic stem cell transplantation // Biol Blood Marrow Transplant. 2011;(17):197–204.
8. CD19 CAR–T PLAT–02 trial (USA). NCT03186118.
9. Chang H. J., Miller H. L., Watkins N. et al. An epidemic of Malassezia pachydermatis in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs // N. Engl J. Med. 1998;(338):706.
10. Aschner J. L, Punsalang A. Jr, Maniscalco W. M, Menegus M. A. Percutaneous central venous catheter colonization with Malassezia furfur: incidence and clinical significance // Pediatrics. 1987;(80):535.
11. Jatoi A., Hanjosten K., Ross E., Mason J. B. A prospective survey for central line skin-site colonization by the pathogen Malassezia furfur among hospitalized adults receiving total parenteral nutrition // J Parenter Enteral Nutr. 1997;(2):230.
12. Morrison V. A., Weisdorf D. J. The spectrum of Malassezia infections in the bone marrow transplant population // Bone Marrow Transplant. 2000;(26):645.
13. Barber G. R., Brown A. E., Kiehn T. E. et al. Catheter-related Malassezia furfur fungemia in immunocompromised patients // Am J Med. 1993;(95):365.
14. Arendrup M. C., Boekhout T., Akova M. et al. And on behalf of the ESCMID EFISG study group and EMM. ESCMID† and EMM‡ joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections // Clin Microbiol Infect. 2014;20(3):76–98.
15. Theelen B., Cafarchia C., Gaitanis G. et al. Malassezia ecology, pathophysiology, and treatment // Med Mycol. 2018;(56):10.
16. Felton T., Troke P. F, Hope W. W. Tissue penetration of antifungal agents // Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):68–88. Doi: 10.1128/CMR.00046–13.
17. Black K. E., Baden L. R. Fungal Infections of the CNS // CNS Drugs. 2007;21(4):293–318.
18. Aoba S., Komiyama A., Hasegawa O. Fungal meningitis caused by a Malassezia species masquerading as painful ophthalmoplegia // Rinsho Shinkeigaku. 1993;33(4):462–464.

19. Chang H. J., Miller H. L., Watkins N. et al. An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs // *N Engl J Med.* 1998;(338):706.

20. Rosales C. M., Jackson M. A., Zwick D. *Malassezia furfur* Meningitis Associated with Total Parenteral Nutrition Subdural Effusion // *Pediatric and Developmental Pathology.* 2004;7(1):86–90.

Информация об авторах

Рогачева Юлия Александровна, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8270-4535; **Попова Марина Олеговна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б. В. Афанасьева, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8536-5495; **Маркова Инна Викторовна**, зам. директора по педиатрии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5861-7319; **Паина Олеся Владимировна**, зав. отделением трансплантации костного мозга для детей, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7263-4326; **Шмидт Даниил Игоревич**, студент VI курса, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4600-4309; **Пинегина Ольга Николаевна**, микробиолог, бактериологическая лаборатория, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1455-4728; **Николаев Илья Юрьевич**, врач-радиолог, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8589-4618; **Зубаровская Людмила Степановна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2594-7703; **Климко Николай Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6095-7531.

Information about authors

Rogacheva Yuliya A., Hematologist, Department of Bone Marrow Transplantation for Adults, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8270-4535; **Popova Marina O.**, Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8536-5495; **Markova Inna V.**, Deputy Director for Pediatrics, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5861-7319; **Paina Olesya V.**, Head of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7263-4326; **Shmidt Daniil I.**, VI-year Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4600-4309; **Pinegina Olga N.**, Microbiologist, Bacteriological Laboratory, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1455-4728; **Nikolaev Iliya Yu.**, Radiologist, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8589-4618; **Zubarovskaya Ludmila S.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2594-7703; **Klimko Nikolay N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6095-7531.