

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СЕКСЯЕВ НИКИТА ЕВГЕНЬЕВИЧ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ НЕЙРОНАЛЬНОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ
ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

3.1.24. Неврология

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Каракулова Юлия Владимировна

Пермь – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. РОЛЬ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС (обзор литературы)	13
1.1. Эпидемиология, клинические и диагностические аспекты поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции.....	13
1.1.1 Клинические и диагностические аспекты поражения центральной нервной системы при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии.....	14
1.1.2 Клинические и диагностические аспекты поражения центральной нервной системы при церебральном токсоплазмозе у пациентов с ВИЧ-инфекцией.....	16
1.1.3 Клинические и диагностические аспекты поражения центральной нервной системы при церебральном криптококкозе у пациентов с ВИЧ-инфекцией	19
1.2 Когнитивные нарушения у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением центральной нервной системы.....	21
1.3 Нейровоспаление в патогенезе ВИЧ-ассоциированного поражения центральной нервной системы.....	24
1.3.1 Нейронспецифическая енолаза как биомаркер нейронального повреждения при поражении ЦНС.....	25
1.3.2 С-реактивный белок как биомаркер патологической проницаемости гематоэнцефалического барьера при поражении ЦНС.....	27
1.3.3 Неоптерин как биомаркер нейровоспаления при поражении ЦНС.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1 Общая характеристика собственных наблюдений.....	34
2.2. Методы исследования.....	36
2.2.1 Клиническое неврологическое обследование.....	36
2.2.2 Оценка когнитивного статуса.....	39
2.2.3 Оценка функционального статуса.....	42
2.3 Лабораторное исследования.....	44

2.3.1	Определение концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе.....	45
2.3.2	Определение концентрации С-реактивного белка в ликворе.....	46
2.3.3	Определение концентрации неоптерина в ликворе.....	48
2.4	Статистические методы.....	50
ГЛАВА 3.	РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
3.1	Характеристика жалоб и неврологического статуса пациентов.....	52
3.2	Когнитивный статус пациентов.....	56
3.3	Степень инвалидизации и функционального ограничения.....	60
3.4	Результаты лабораторного исследования пациентов.....	61
ГЛАВА 4.	РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	72
4.1	Сравнение клинико-лабораторных показателей в подгруппе пациентов с церебральным токсоплазмозом в динамике.....	72
4.2	Сравнение клинико-лабораторных показателей в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом в динамике.....	82
4.3	Сравнение клинико-лабораторных показателей в подгруппе пациентов с ВИЧ-энцефалопатией в динамике.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		97
ВЫВОДЫ.....		111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. ВИЧ-ассоциированное поражение центральной нервной системы (ЦНС) первичного и вторичного характера встречается у большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией [11, 38]. Наиболее распространенным вариантом реализации прямого повреждающего воздействия вируса является ВИЧ-энцефалопатия (ВИЧ-ЭП) с развитием синдрома когнитивных нарушений, которая встречается у 60% пациентов [12]. Обладая тропизмом к клеткам ЦНС, вирус иммунодефицита запускает каскад цитотоксических процессов, обеспечивающих прогрессирующее поражение нервной системы. Нарастание когнитивного дефицита у пациентов с ВИЧ-ЭП свидетельствует о прогрессировании ВИЧ-инфекции [190]. В этом случае требуется назначение или коррекция схемы антиретровирусной терапии (АРТ) с контролем вирусной нагрузки и количества CD4+ лимфоцитов в крови.

Среди вторичных неврологических проявлений ВИЧ-инфекции в продвинутой стадии с развитием очагового дефицита или общемозгового симптомокомплекса наиболее распространены церебральный токсоплазмоз (ЦТ) [6, 37, 153] и церебральный криптококкоз (ЦК) [236], частота которых в данной группе пациентов достигает 20%. Оппортунистические инфекции, являясь причиной летальных исходов и высокой инвалидизации в данной группе пациентов, требуют ранней диагностики и назначения специфической терапии [33, 182].

Проблема диагностики, мониторинга эффективности лечения и профилактики оппортунистических инфекций ЦНС у ВИЧ-позитивных пациентов требует углубления знаний о клинических особенностях поражения нервной системы пациентов, расширения спектра методик лабораторного обследования с целью обеспечения своевременного и адекватного лечения и снижения количества летальных исходов и инвалидизации.

Субъективность клинической оценки и переменная чувствительность лабораторных методов диагностики ВИЧ-ассоциированных заболеваний ЦНС влияют на достоверность диагноза. Поиск дополнительных лабораторных

методов диагностики, в том числе исследование концентрации биомаркеров нейронального повреждения, нейровоспаления и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера в ликворе, является актуальным направлением исследований, направленных на решение проблем диагностики неврологических заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией.

Степень разработанности темы исследования. Описание морфологических изменений в ткани головного мозга по материалам аутопсии пациентов, умерших от СПИДа привлекло интерес к поиску методов прижизненного подтверждения вовлеченности в патологический процесс ЦНС при ВИЧ-инфекции [59, 63, 73]. Целесообразность изучения активности биомаркеров патологического воздействия ВИЧ и возбудителей оппортунистических инфекций основана на необходимости оценки эффективности антиретровирусной терапии при первичном ВИЧ-ассоциированном поражении ЦНС и специфической терапии оппортунистических инфекций, мониторинга состояния пациентов.

Одним из наиболее перспективных направлений, связанных с высокой доступностью, рассматривается метод ликвородиагностики и оценки активности биомаркеров. Одними из первых в ликворе были исследованы β -2-микроглобулин, неоптерин, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) [57].

В настоящее время не установлена взаимосвязь между выраженностью определенных симптомов, тяжестью неврологического дефицита и активностью биомаркеров в ликворе, что особенно важно для подтверждения диагноза и мониторинга состояния пациентов при оппортунистических инфекциях ЦНС. На основе представлений о патологическом процессе в ЦНС, связанном с первичным и вторичным ВИЧ-ассоциированными поражениями, в качестве исследуемых биомаркеров в ликворе были выбраны нейронспецифическая енолаза как маркер нейронального повреждения, С-реактивный белок (СРБ) в качестве маркера патологической проницаемости ГЭБ и неоптерин как маркер нейровоспаления.

Цель исследования. Изучить неврологический, когнитивный статус, диагностическую и прогностическую роль маркеров нейронального повреждения и нейровоспаления при ВИЧ-ассоциированных поражениях ЦНС.

Для достижения цели были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить неврологический и когнитивный статус пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии 4В с основными оппортунистическими инфекциями ЦНС (церебральный токсоплазмоз, церебральный криптококкоз) и ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией.

2. Определить концентрацию нейронспецифической енолазы, С-реактивного белка, неоптерина в ликворе у пациентов с ВИЧ-ассоциированными поражениями ЦНС.

3. Провести корреляционный анализ взаимосвязи маркеров нейронального повреждения, патологической проницаемости ГЭБ, нейровоспаления с клиническими проявлениями у пациентов и оценить их специфичность при церебральном токсоплазмозе, церебральном криптококкозе и ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии.

4. Исследовать неврологический и когнитивный статус, нейронспецифическую енолазу, С-реактивный белок, неоптерин в ликворе у пациентов с первичными ВИЧ-ассоциированными поражениями ЦНС и оппортунистическим нейроинфекциями в динамике после курса лечения, выделить лабораторные маркеры эффективности терапии.

Научная новизна исследования

Впервые у пациентов с ВИЧ-инфекцией определена зависимость тяжести когнитивного дефицита при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии от концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе, что позволило разработать способ объективной диагностики когнитивных расстройств (патент на изобретение № RU 2785490 С1 «Способ диагностики когнитивных нарушений у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией в стадии СПИД»).

Впервые при ВИЧ-ассоциированном поражении ЦНС при церебральном токсоплазмозе выявлена связь концентрации нейрон-специфической енолазы (NSE) в ликворе как маркера нейронального повреждения с тяжестью неврологического дефицита. Показана возможность динамической оценки эффективности специфической противопаразитарной терапии с помощью данного лабораторного маркера.

Впервые показана связь тяжести неврологического, когнитивного и функционального дефицита при церебральном криптококкозе с концентрацией С-реактивного белка в ликворе. Подтвердилась гипотеза о значимости С-реактивного белка в ликворе в оценке эффективности противогрибковой терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования подтверждают полиморфность изменений ЦНС при первичных и вторичных ВИЧ-ассоциированных поражениях и вносят вклад в понимание характера патологических процессов, которые доминируют при определенной нозологии.

Доказана значимость внедрения в клиническую практику методов объективной оценки неврологического статуса с помощью усовершенствованных клинических шкал у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС при церебральном токсоплазмозе и церебральном криптококкозе для определения степени тяжести состояния и эффективности проводимой специфической терапии (удостоверения на рационализаторские предложения №2824 от 08.04.2021 г. «Способ оценки тяжести неврологического дефицита при церебральном токсоплазмозе», №2831 от 03.09.2021 г. «Способ оценки тяжести криптококкового менингоэнцефалита»).

Доказана диагностическая ценность лабораторного подтверждения выраженности когнитивного дефицита с помощью определения концентрации нейрон-специфической енолазы в ликворе у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией в терминальной стадии ВИЧ-инфекции.

Продemonстрировано, что динамическое исследование неврологического, когнитивного статуса и концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе пациентов с церебральным токсоплазмозом позволяет оценить активность энцефалитического процесса и эффективность специфической противопаразитарной терапии.

Обосновано включение исследования концентрации С-реактивного белка в ликворе пациентам с церебральным криптококкозом на фоне ВИЧ-инфекции в динамике для оценки активности патологического процесса и эффективности противогрибковой терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией характеризуются наличием симптомов диффузного поражения центральной нервной системы в виде двусторонней симметричной пирамидной недостаточности, атактического синдрома и когнитивных нарушений, сопряженных с повышенным уровнем нейронспецифической енолазы в ликворе, что отражает активность патологического процесса, связанного с нейротропными свойствами ВИЧ и интенсификацией процессов нейрональной гибели.

2. Течение церебрального токсоплазмоза характеризуется преимущественно очаговым неврологическим дефицитом, выраженность которого коррелирует с повышением концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе, а ее снижение является объективным показателем эффективности противопаразитарной терапии.

3. Выраженность общемозговой и менингеальной симптоматики у пациентов с церебральным криптококкозом связана с развитием гипертензионно-гидроцефального синдрома и повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Концентрация С-реактивного белка в ликворе является объективным показателем патологического процесса и его снижение свидетельствует об эффективности противогрибковой терапии.

Методология и методы исследования. Гипотеза сформулирована на основе анализа практики и изучения научных публикаций по теме работы.

Исследование выполнено на базах: ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Объект исследования – пациенты с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС, а именно с установленным диагнозом церебрального токсоплазмоза, церебрального криптококкоза или ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии. Предмет исследования – клинические показатели и лабораторные показатели ликвора у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС.

Результаты работы получены с применением комплекса методов, включающих рутинные методы клинического и лабораторного обследования, опрос пациентов по шкалам, измерение концентрации нейронспецифической енолазы, С-реактивного белка и неоптерина как маркеров нейронального повреждения в ликворе. Выводы сформулированы на основе статистического анализа полученных данных.

Специальность, которой соответствует диссертация. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.24 Неврология (медицинские науки), в направлении исследований п.7 «Инфекционные заболевания нервной системы».

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность результатов подтверждает дизайн когортного проспективного исследования, репрезентативность выборки, использование современных клинических, лабораторных и статистических методов исследования.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программного пакета Statistica 10,0 (Statsoft, США). Использовались методы описательной статистики, с расчетом значения медианы и квартилей. Для оценки взаимосвязи показателей в одной выборке использовали коэффициент корреляции Спирмена. В связи с ненормальным распределением и небольшим объемом выборки применялись непараметрические методы статистики. Для сравнения двух зависимых групп использован критерий Вилкоксона. Для сравнения двух независимых групп использован критерий

Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считался равным 0,05.

Личный вклад диссертанта в исследование. Информационный поиск, клинико-неврологическое обследование, забор материала для проведения лабораторных исследований, оформление первичной документации выполнялись автором лично. Разработка дизайна исследования, определение цели и задач исследования, формулировка выводов и положений, выносимых на защиту осуществлялись совместно с научным руководителем. Приносим благодарность д.м.н., профессору кафедры факультетской терапии №2 с курсом лабораторной диагностики Д.Ю. Соснину за научное консультирование и практическое сопровождение лабораторной части исследования, заместителю главного врача по лечебной части ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», к.м.н. А.П. Неболсиной за содействие в организации процесса исследования на соответствующей базе.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты полученные в процессе исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах неврологии и медицинской генетики, инфекционных болезней, факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, на кафедре нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург), применяются в практической деятельности в условиях отделений №2 и №7 ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», ГБУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», ГБУЗ ТО «Центр профилактики и борьбы со СПИД» (г. Тюмень), а также при лабораторных исследованиях биологических жидкостей в работе клинико-диагностической лаборатории ООО «МедЛабЭкспресс».

Апробация работы. Материалы работы доложены и обсуждены на конкурсе молодых ученых «Раритеты в неврологии и нейрохирургии» в рамках VII конгресса неврологов Урала (Екатеринбург, 2020), на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Неврологические чтения в Перми» (Пермь, 2020, 2021 гг.), на VI Всероссийской с международным участием научной конференции молодых ученых «Будущее нейронаук» в рамках нейрофорума «Neuro Week Kazan – 2022» (Казань, 2022), на конкурсе молодых ученых в рамках ежегодной Международной конференции «Третьяковские чтения» (Саратов, 2022 г.), на 8-м Конгрессе Европейской академии неврологии (Австрия, Вена, 2022 г.), на VII Всероссийской с международным участием научной конференции молодых ученых «Будущее нейронаук» в рамках нейрофорума «Neuro Week Kazan – 2023» (Казань, 2023 г.).

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 6 - в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки России (К1, К2), 2 статьи - в международной базе данных Scopus (К1), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 3 - по специальности 3.1.24. Неврология. Получен патент РФ на изобретение № RU 2785490 С1 «Способ диагностики когнитивных нарушений у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией в стадии СПИД» и удостоверения на рационализаторские предложения №2824 от 08.04.2021 г. «Способ оценки тяжести неврологического дефицита при церебральном токсоплазмозе», №2831 от 03.09.2021 г. «Способ оценки тяжести криптококкового менингоэнцефалита».

Связь диссертационной работы с научными программами. Тема диссертационного исследования утверждена решением Совета факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол №6 от 10.03.2021 г., номер государственной регистрации 121040500256-2).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа представлена в виде рукописи объемом 144 страницы машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, их обсуждения (заключения), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 251 источник, из них 38 отечественных и 213 зарубежных.

Автор благодарит д.м.н., профессора кафедры факультетской терапии №2 с курсом лабораторной диагностики Д.Ю. Соснина за научное консультирование и практическое сопровождение лабораторной части исследования, заместителя главного врача по лечебной части ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», к.м.н. А.П. Неболсину за содействие в организации процесса исследования на соответствующей базе.

ГЛАВА 1. РОЛЬ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология, клинические и диагностические аспекты поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции

По данным Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС, UNAIDS) 2022 с диагнозом ВИЧ-инфекции в мире проживает 38,4 миллиона человек. В 2021 году количество новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией достигло 1,5 млн. Количество смертей от заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией, превысило 650 тысяч случаев. Определяется тенденция к замедлению темпа сокращения числа новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией, охвата антиретровирусной терапией (АРВТ) и уровня смертности [100]. В Российской Федерации по состоянию на 31 декабря 2021 года зарегистрировано 1 562 570 выявленных случаев ВИЧ-инфекции и 424 974 летальных исходов от прогрессирования заболевания [7].

В 2020 году 12 место в списке основных причин смерти заняли состояния, связанные с прогрессированием ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита, что свидетельствует об общемировой тенденции к снижению количества летальных случаев на 59% в сравнении с 2000 годом [223].

В рамках мультисистемного воздействия ВИЧ на организм человека, в особую категорию наряду со способностью поражать клетки иммунной системы, относят свойства нейровирулентности. По результатам аутопсии у более чем 90% умерших с подтвержденной ВИЧ-инфекцией отмечено поражение нервной системы. В связи с особенностями клинической и патоморфологической картины ВИЧ-ассоциированного поражения ЦНС в клинической практике ранее использовался термин «нейроСПИД», однако сейчас принято рассматривать

данные состояния как естественное течение ВИЧ-инфекции и ее прогрессирования

1.1.1 Клинические и диагностические аспекты поражения центральной нервной системы при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии

Внедрение ВИЧ в ЦНС происходит на раннем этапе заболевания в период сероконверсии [222]. Основными механизмами проникновения ВИЧ в ЦНС являются изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) на фоне поражения эндотелия и активации молекул адгезии, а также по теории «троянского коня» [212] с проникающими через ГЭБ инфицированными клетками с дальнейшим распространением по периваскулярным пространствам, с подвижными макрофагами и моноцитами. Проникновение ВИЧ в клетки нервной системы обусловлено наличием на поверхности нейронов, астроцитов, олигодендроцитов и микроглии рецептора CD 4+ в сочетании с ко-рецептором CCR5 [187]. При этом не доказано непосредственное инфицирование ВИЧ нейронов, а процессы нейрональной гибели обеспечиваются нейротоксическими свойствами белков gp 120 и tat и вторичным нейрональным повреждением вследствие активации провоспалительных цитокинов [147, 163]. Отмечена роль астроцитов как резервуара для ВИЧ, что обеспечивает постоянную персистенцию вируса.

Несмотря на раннее инфицирование клеток ЦНС, неврологические симптомы на ранних стадиях ВИЧ-инфекции проявляются не у всех пациентов [117]. При прогрессировании ВИЧ-инфекции отмечается усугубление неврологического дефицита в виде когнитивных нарушений и двигательной дисфункции, которая может проявляться двусторонней пирамидной недостаточностью, акинетико-ригидным синдромом, гиперкинезами и атаксией [5]. В клинической практике используется классификация стадий ВИЧ-ЭП J.J. Sidtis, R.W. Price, 1990. (табл. 1) [177, 202].

в той или иной степени неврологические симптомы, связанные с прогрессированием ВИЧ-ЭП встречаются более чем в 90% случаев [38].

Дальнейшее присоединение оппортунистических инфекций ЦНС, таких как церебральный токсоплазмоз (ЦТ) и церебральный криптококкоз (ЦК) характеризуется наложением своей специфической неврологической симптоматики на существующий неврологический дефицит, связанный с ВИЧ-ЭП. В таких случаях ВИЧ-ЭП играет роль фонового патологического процесса ЦНС.

Таблица 1. Стадии ВИЧ-энцефалопатии по J.J. Sidtis, R.W. Price, 1990.

Стадия (степень тяжести)	Клинические признаки
0 (норма)	Отсутствие психических и двигательных нарушений
0,5 (диагноз сомнителен)	Симптомы отсутствуют или выражены минимально и не ограничивают работоспособность и повседневную активность. Появление рефлексов орального автоматизма, брадикинезия взора или конечностей. Походка не нарушена. Мышечная сила в норме.
1 (легкая)	Больной не способен выполнять лишь наиболее сложные виды работ, связанных с профессиональной или повседневной активностью. При осмотре и нейропсихологическом тестировании выявляются когнитивные и двигательные нарушения. Способность к самостоятельному передвижению сохраняется.

2 (умеренная)	Утрачивается трудоспособность при сохранении самообслуживания (затруднения наблюдаются в наиболее сложных видах повседневной активности).
3 (тяжелая)	Выраженные когнитивные и/или двигательные нарушения. Утрачивается возможность передвижения без посторонней помощи.
4 (терминальная)	Отсутствие интеллектуальной активности, выраженные двигательные нарушения (паралегия), нарушение функций тазовых органов.

1.1.2 Клинические и диагностические аспекты поражения центральной нервной системы при церебральном токсоплазмозе у пациентов с ВИЧ-инфекцией

В спектре оппортунистических инфекций ЦНС среди пациентов с ВИЧ-инфекцией лидирующие позиции занимает церебральный токсоплазмоз [26, 49, 73]. Распространенность данного заболевания обусловлена широкой представленностью в популяции латентного носительства возбудителя токсоплазмоза, облигатного внутриклеточного паразита - *Toxoplasma Gondii* (*T. gondii*) [27, 135, 145, 151, 198]. Реактивация латентной инфекции происходит в результате разрушения цист и последующего размножения тахизоитов с формированием гипервоспаления с прогрессирующей потерей нейронов [153]. Клиническая картина ЦТ проявляется острым или подострым неврологическим дефицитом центрального характера в виде геми- и тетрапарезов, нарушений чувствительности по церебрально-проводниковому типу, мозжечкового и

менингеального синдромов [134]. Особенности клинической картины ЦТ является эпилептический синдром, который возникает в стадии экзацербации [42]. Для установки диагноза ЦТ в отечественной медицинской практике используются следующие критерии [23]:

1. Клинический критерий - наличие очаговой неврологической симптоматики (признаки церебральной патологии) и положительная динамика в клинической картине в виде полного или частичного регресса неврологической симптоматики на фоне эмпирической противопаразитарной терапии.

2. Радиологический критерий - изменения головного мозга по данным МРТ в виде округлых очагов с перифокальным отеком и накоплением контрастного вещества по периферии (симптом «кольца») [171].

3. Лабораторные критерии:

- результаты серодиагностики крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением титра антител класса IgG к *T. gondii*

- прямая идентификация ДНК *T. gondii* методом ПЦР в ликворе. Данный анализ обладает высокой специфичностью (95,7-100%), при этом чувствительность варьирует от 33,3% до 83,3% [39].

В зарубежной клинической практике при установке диагноза ЦТ используются категории достоверности. Диагноз гистологически подтвержденного ЦТ устанавливается при наличии соответствующего клинического синдрома (очагового неврологического дефицита центрального характера), наличии одного или нескольких очагов поражения головного мозга по результатам нейровизуализации (МРТ головного мозга с контрастированием/КТ головного мозга с контрастированием) в сочетании с положительным результатом гистологического исследования ткани головного мозга, где определяются тахизоиты, с подтверждением методом ИФА крови на определение титра антител класса IgG к *T. gondii*. Для гистологического анализа используется метод тонкоигольной биопсии под контролем стереотаксической компьютерной томографии. Лабораторно подтвержденный ЦТ диагностируется при наличии соответствующего клинического синдрома, по результатам

нейровизуализации при идентификации одного или нескольких очагов поражения головного мозга (МРТ головного мозга с контрастированием/КТ головного мозга с контрастированием) и при наличии положительного прямого метода идентификации ДНК *T.gondii* в ликворе методом ПЦР. Вероятный церебральный токсоплазмоз устанавливается на основании наличия соответствующего клинического синдрома в сочетании с результатами нейровизуализации (МРТ головного мозга с контрастированием/КТ головного мозга с контрастированием) с определением одного или нескольких очагов поражения головного мозга и наличия положительной клинической и радиологической динамики при контрольном исследовании на 10-14 сутки от начала специфической противопаразитарной терапии. Возможный ЦТ предполагается у пациентов с сочетанием клинической картины церебрального патологического процесса, результатами нейровизуализации (МРТ головного мозга с контрастированием/КТ головного мозга с контрастированием) с определением одного или нескольких очагов поражения головного мозга, положительного результата ИФА крови на наличие антител IgG к *T. gondii* [229].

Анализируя отечественный и зарубежный опыт диагностики ЦТ, следует отметить большое значение клинического критерия установки диагноза, а также значительную роль применения динамической оценки состояния пациента на фоне эмпирической противопаразитарной терапии [151].

Лабораторное исследование ликвора является определяющим методом диагностики ЦТ, так как позволяет идентифицировать возбудителя, обладая высокой специфичностью [39]. Низкая чувствительность метода ПЦР ограничивает своевременную диагностику и отрицательно влияет на исход заболевания [64]. В случаях ложно отрицательного результата анализа ликвора методом ПЦР, на первый план выходит косвенные методы диагностики и увеличивается значимость клинического критерия установки диагноза ЦТ.

Мониторинг изменений клинического статуса пациентов и биохимического состава ликвора может являться способом объективной оценки

эффективности применения противопаразитарной терапии, особенно в тяжелых случаях ЦТ с выраженной общемозговой симптоматикой в виде угнетения сознания, когда объективная клиническая оценка затруднена, или в случаях, когда не удастся добиться клинически значимого регресса неврологической симптоматики.

1.1.3 Клинические и диагностические аспекты поражения центральной нервной системы при церебральном криптококкозе у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Криптококкоз является наиболее распространенной грибковой инфекцией ЦНС у пациентов с ВИЧ-инфекцией [90]. Обнаружение спор *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gatii* в ликворе является признаком тяжелого иммунодефицита, в связи с чем церебральный криптококкоз (ЦК) считается СПИД-индикаторным заболеванием. Инфицирование ЦНС происходит вследствие гематогенного распространения возбудителя из первичных, в большинстве случаев бессимптомных, очагов, находящихся в легких. Кроме поражения легких и ЦНС, криптококкоз в более редких случаях может затрагивать кожу, костную ткань и мочеполовую систему. Однако большее сродство возбудителя ЦК к мозговым оболочкам и ликвору объясняется в первую очередь способностью капсулы *Cryptococcus neoformans* подавлять местный иммунный ответ в ликворе. Так же в ликворе отсутствует возможность для активации альтернативного пути комплемента. Напротив, ликвор является питательной средой для роста колонии *Cryptococcus* с точки зрения потребностей в глюкозе и из-за трофических свойств дофамина и других нейромедиаторов.

В клинической картине ЦК доминирует общемозговая симптоматика в виде цефалгического синдрома (73–81%), ажитации (38–76%), тошноты и рвоты (38–76%), угнетения сознания различной степени выраженности (18–28%). У 22–44% пациентов с ЦК отмечается менингеальный синдром, светобоязнь (18–28%), отек диска зрительного нерва (10%), краниальная нейропатия (6%) [180]. Патофизиологически особенности клинической картины объясняются

повышением внутричерепного давления (ВЧД) более 250 мм водного столба в результате избыточной ликворопродукции [110], которую стимулируют растущие грибковые колонии [183, 208, 235]. В процессе наблюдения за пациентами отмечается волнообразное изменение выраженности неврологического дефицита, связанное с изменением ВЧД. После лечебно-диагностической люмбальной пункции в большинстве случаев отмечается значительный регресс выраженности цефалгического и менингеального синдромов. Динамическая оценка состояния пациента и лабораторный анализ изменений состава ликвора позволяет косвенно определять показания для проведения лечебной люмбальной пункции с коррекцией ликворного давления, а также определить эффективность противогрибковой терапии. В связи с этим необходима объективизация клинической оценки выраженности неврологического дефицита у пациентов с ЦК.

Диагностика ЦК в большинстве случаев не вызывает затруднений. Исследование ликвора является основным лабораторным методом диагностики и включает в себя оценку клеточного состава, который демонстрирует преобладание лимфоцитов, умеренное повышение уровня белка и значительное снижение концентрации глюкозы [98, 230, 249]. Однако в 17% случаях возможно отсутствие патологических изменений в составе ликвора, что объясняется отсутствием клеточной иммунной реакции на фоне тяжелого иммунодефицита в терминальной стадии ВИЧ-инфекции [58, 78, 81]. При микроскопическом исследовании препарата ликвора, окрашенного тушью (Indian Ink) или реактивом Самсона, определяются грибковые колонии *Cryptococcus neoformans/gatii*. Чувствительность метода варьирует от 42% до 86% в зависимости от опыта врача лабораторной диагностики [209]. Золотым стандартом диагностики ЦК является микробиологическое исследование в виде посева на питательную среду, однако данный метод требует до 10 дней экспозиции [40]. В экстренном порядке диагноз подтверждается тестом латекс-агглютинации, обладающий высокой чувствительностью на уровне 97% и специфичностью, которая варьирует от 86% до 100% [207, 226].

Методы нейровизуализации не обладают достаточной специфичностью для диагностики ЦК. Однако, при необходимости проведения лечебно-диагностической люмбальной пункции у пациента с подозрением на ЦК в случае нарушения сознания, наличия признаков повышения ВЧД или судорожного синдрома, рекомендуется проведение КТ головного мозга для исключения дислокационного синдрома и снижения риска транстенториального вклинения [46]. МРТ является более чувствительным инструментальным методом диагностики и дает возможность визуализировать патологическое расширение периваскулярных пространств при ЦК [90]. В редких случаях, при подозрении на очаговое поражение головного мозга на основании клинической картины очагового неврологического дефицита и положительного ликворологического исследования, с помощью МРТ удастся подтвердить наличие криптококкомы, которая чаще всего обнаруживается в регионе кровоснабжения средней мозговой артерии.

1.2 Когнитивные нарушения у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением центральной нервной системы

В процессе прогрессирования ВИЧ-инфекции наблюдается постепенное нарастание когнитивной дисфункции. Механизмы, лежащие в основе развития когнитивных нарушений при ВИЧ-ЭП, являются многофакторными. На фоне прямого нейротропного воздействия ВИЧ на клетки ЦНС имеет значение степень выраженности иммунодефицита и индивидуальная иммунореактивность, наличие сопутствующей патологии и развитие оппортунистических инфекций. Пациенты с ВИЧ-ЭП проходят определенные стадии с соответствующей выраженностью когнитивного дефицита (HIV-associated neurocognitive disorders, HAND), которые включают в себя асимптомные нейрокогнитивные нарушения (asymptomatic neurocognitive impairment, ANI), умеренные нейрокогнитивные нарушения (mild neurocognitive disorder, MND) и ВИЧ-ассоциированная деменция (HIV-associated dementia, HAD). Для определения степени выраженности когнитивной дисфункции используются методики нейропсихологического тестирования или скрининга с использованием

стандартизированных шкал и опросников [21, 45]. Наиболее распространенной методикой, используемой в клинической практике для оценки когнитивной дисфункции у пациентов с ВИЧ-инфекцией, является исследование по краткой шкале психического статуса (Mini-mental State Examination). Результат тестирования менее 25 баллов считается значительным когнитивным дефицитом [69]. Для скрининга когнитивной дисфункции была разработана международная шкала ВИЧ-деменции (International HIV Dementia Scale, IHDS), которая обладает высокой чувствительностью [162, 188]. Распространенность HAD у пациентов с ВИЧ-ЭП в период до внедрения антиретровирусной терапии (АРТ) составляла 50% от всех случаев. На данный момент, в эпоху активного использования АРТ, доля HAD снижается, однако ANI и MND в структуре HAND остаются серьезной проблемой для качества жизни пациентов и влияют на приверженность соблюдению режима АРТ.

По данным исследований доказана роль воспаления в инициации и прогрессировании когнитивной дисфункции у пациентов с ВИЧ-ЭП. Инфицированные моноциты играют значительную роль в процессе проникновения ВИЧ через ГЭБ в ЦНС, а также обеспечивают последующее инфицирование макрофагов, микроглии и астроцитов [68, 149, 197]. Астроциты не участвуют в цельной сборке вирионов, однако осуществляют продукцию провоспалительных белков Tat, Rev и Nef, поддерживая воспалительный процесс в ЦНС и стимулируя нейрональное повреждение [131]. Воспалительный процесс, связанный с макрофагами и моноцитами, на фоне АРТ остается устойчивым в отличие от явлений системного воспаления, что объясняет неуклонное прогрессирование когнитивной дисфункции.

Основываясь на результатах исследований последних лет, нельзя исключить роль латентной токсоплазменной инфекции как независимого фактора риска развития когнитивных, психических и поведенческих нарушений у относительно здоровых лиц в связи с персистенцией возбудителя в тканях ЦНС с поддержанием постоянного «фонового» нейровоспаления [65, 93, 130, 175]. У пациентов с выраженным иммунодефицитом прогрессивное усугубление

когнитивного дефицита может быть одним из первых или основным симптомом ЦТ [157]. При оценке когнитивных функций у пациентов с ЦТ необходимо учитывать факт предшествующего и существующего когнитивного дефицита. Некротический энцефалит при ЦТ способствует разрушению сформированных ассоциативных и комиссуральных волокон вследствие развития цитолитического и воспалительного процесса [86], что приводит к усугублению когнитивной дисфункции. В ядре очага поражения вещества головного мозга происходит безвозвратная потеря нейронов и синаптических связей с кистозно-дистрофической трансформацией. Периферическая зона патологического очага подвержена эффекту цитотоксического отека [50, 121]. В случае своевременной диагностики и назначения специфической противопаразитарной и симптоматической терапии удастся не только повлиять на двигательный, сенсорный, речевой дефекты, но и частично восстановить когнитивные функции. Для оценки когнитивных функций у пациентов с ЦТ используются опросники MMSE [25], батарея лобной дисфункции (frontal assessment battery, FAB).

Клиническое течение ЦК связано с развитием симптомов, характерных для менингита и менингоэнцефалита. В развернутой стадии в большинстве случаев наблюдается изменение психического статуса. В описании клинических наблюдений встречаются варианты развития тревожно-депрессивных расстройств и делирия с психомоторным возбуждением [2]. Когнитивные нарушения при ЦК являются преходящими и регрессируют на фоне специфической противогрибковой терапии [44]. Учитывая волнообразное течение ЦК, наряду с количественной оценкой неврологического дефицита, исследование когнитивных функций в динамике может иметь клиническое значение для определения показаний к проведению терапевтической люмбальной пункции [185]. Трудности оценки когнитивного статуса у пациентов с ЦК связаны с особенностями патогенеза и развитием гипертензионно-гидроцефального синдрома, на фоне которого наблюдается качественное изменение сознания [108]. Для объективной оценки когнитивных функций у пациентов с ЦК требуется коррекция интракраниального давления. После

проведения терапевтической люмбальной пункции в большинстве случаев состояние пациента стабилизируется [219].

1.3 Нейровоспаление в патогенезе ВИЧ-ассоциированного поражения центральной нервной системы.

Несмотря на обширные исследования механизм нейровоспаления при воздействии различных повреждающих факторов остается неясным. Врожденные и адаптивные механизмы иммунных реакций в ЦНС препятствуют проникновению и распространению вирусных и бактериальных патологических агентов, ограничению роста опухолевой ткани, обеспечивают процесс апоптоза и элиминации некротизированных клеток в результате ишемического воздействия, процессы структурного формирования и репаративные процессы после воздействия повреждающих факторов [104].

ВИЧ-инфекция напрямую связана с активацией иммунных реакций и развитием системного воспалительного процесса посредством повышения уровня циркулирующих цитокинов и активацию натуральных киллеров (НК-клеток) [146]. ВИЧ, обладая нейротропностью и способностью проникать через ГЭБ, запускает процессы воспаления [17,147] и опосредованной нейрональной гибели. Латентная нереплицирующаяся провирусная ДНК в случае ее транскрипции обеспечивает наличие нейротоксических и провоспалительных белков, что так же способствует нейрональному повреждению [17,154].

При отсутствии возможности исследовать непосредственно биоптат ткани головного мозга, ликвор является доступным и информативным субстратом для оценки активности процессов нейронального повреждения и нейровоспаления [244]. Оценка концентрации в ликворе воспалительных цитокинов, таких как неоптерин [181], маркеров нейронального повреждения, таких как нейронспецифическая енолаза (NSE), а также индикаторов проницаемости ГЭБ, таких как С-реактивный белок (СРБ) могут значительно расширить диагностические возможности при инфекционных поражениях ЦНС и

использоваться в качестве вспомогательного критерия оценки эффективности специфической терапии.

1.3.1 Нейронспецифическая енолаза как биомаркер нейронального повреждения при поражении ЦНС

Нейронспецифическая енолаза (γ -енолаза, НСЕ) является одним из трех изоферментов енолазы, участвующем в гликолизе. α -енолаза распространена в тканях повсеместно, β -енолаза специфична для мышечной ткани, НСЕ в больших количествах присутствует в нейронах центральной и периферической нервной системы, а также нейроэндокринных клетках [234]. НСЕ является одной из основных белковых молекул ЦНС. Среднее содержание НСЕ в зависимости от региона головного мозга колеблется в пределах от 0,4% до 2,2 % от общего растворимого белка. В некоторых нейронах содержание НСЕ достигает 3-4% от общего растворимого белка [150]. Это заключение привело к широкому использованию НСЕ в качестве биохимического маркера для нейрональных и нейроэндокринных клеток при их повреждении. Внутриклеточное количество фермента превышает необходимую концентрацию для обеспечения его каталитической функции, и вполне вероятно, что НСЕ может быть задействована в других, пока неизвестных процессах [124]. С 1981 года началась активная исследовательская деятельность, направленная на определение активности НСЕ в ликворе [176], что объяснялось интересом к использованию биомаркеров нейронального повреждения для диагностики и прогнозирования исходов заболеваний, связанных с нарушением функции ЦНС.

Специфичность НСЕ для ткани ЦНС позволила оценить ее диагностический и прогностический потенциал при заболеваниях, ассоциированных с нейрональным повреждением, таких как острая церебральная ишемия [103], нейродегенеративные заболевания [112], внутримозговые кровоизлияния [9, 89], эпилепсии [111, 164], коматозные состояния после реанимационных мероприятий при остановке сердечной деятельности [165, 192], черепно-мозговая травма [55], прионные заболевания [66] и нейроинфекции

(бактериальный и вирусные менингоэнцефалиты) [48, 72, 84]. Отмечена диагностическая значимость повышения концентрации НСЕ в сыворотке крови при нейроэндокринных опухолях [41, 195, 220] и мелкоклеточном раке легкого [82]. В педиатрической практике определение концентрации НСЕ в сыворотке крови имеет важное значение в диагностике нейробластомы у новорожденных.

Увеличение концентрации НСЕ является количественным показателем объема нейронального повреждения при патологическом процессе в ЦНС. Положительная корреляция между концентрацией НСЕ в сыворотке крови и объемом повреждения нервной ткани отмечена при ишемическом инсульте [16, 30, 133, 174]. Повышение концентрации НСЕ в сыворотке крови связано с патологической проницаемостью ГЭБ [141]. Отмечена так же связь увеличения концентрации НСЕ в сыворотке крови и ликворе у пациентов с ишемическим инсультом с выраженностью неврологического и функционального дефицита [119, 233]. Результаты исследования концентрации НСЕ в сыворотке крови у пациентов с острой церебральной ишемией и функционального ограничения, которое исследовалось с использованием шкалы Рэнкин для определения степени функциональной независимости, подтверждают положительную корреляционную связь с выраженностью функционального ограничения [247]. В качестве биомаркера нейронального повреждения НСЕ исследована при нейроинфекциях, в частности при клещевом энцефалите. Инфекционное поражение ЦНС сопровождается увеличением концентрации НСЕ в ликворе. Описана роль определения концентрации НСЕ в ликворе у пациентов с клещевым энцефалитом с целью прогнозирования тяжести течения заболевания и развитием той или иной формы заболевания и объективной оценки эффективности проводимой терапии [28]. Фокус на оценку активности биомаркеров нейронального повреждения и, в том числе, значимости определения концентрации НСЕ в сыворотке и ликворе был направлен в исследованиях когнитивной дисфункции при различных патологических состояниях с повреждением ЦНС [246]. Описана положительная корреляционная связь между концентрацией НСЕ в сыворотке крови и ликворе и выраженностью когнитивной

дисфункции у пациентов после перенесенных оперативных вмешательств [73], при болезни Альцгеймера [132, 167]. Несмотря на установленную нейротропность ВИЧ и процессы нейродегенерации и нейронального повреждения, которые наблюдаются как при первичном инфицировании и прогрессировании ВИЧ-ЭП, так и при оппортунистических инфекциях, таких как ЦТ и ЦК, информация о диагностической и прогностической значимости определения концентрации НСЕ в ликворе в литературе ограничена. В связи с этим одной из задач нашего исследования стало изучение концентрации НСЕ в ликворе и оценка ее клинико-диагностического значения.

1.3.2 С-реактивный белок как биомаркер патологической проницаемости гематоэнцефалического барьера при поражении ЦНС

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) представляет собой структуру, состоящую из непрерывного слоя эндотелиальных клеток с плотными межклеточными контактами, выстилающих капилляры ЦНС, базальной мембраны капилляра и концевых ножек астроцитов, обхватывающих капилляры и нейроны [18, 128]. ГЭБ обеспечивает безопасное функционирование и гомеостаз ЦНС, ограничивая поступление потенциальных патологических агентов и нейротоксических соединений, циркулирующих в системном кровотоке [3]. Нарушение проницаемости ГЭБ способствует активации нейровоспаления и нейродегенерации в связи с активацией иммунных и цитолитических процессов [216]. Повреждение ГЭБ описано при большом количестве неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [217, 248], болезнь Паркинсона [4], болезнь Гентингтона [231], боковом амиотрофическом склерозе [129], рассеянном склерозе [172, 199], хронической посттравматической энцефалопатии [60, 215] и ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии [1, 61].

С-реактивный белок (СРБ) является представителем семейства белков-пентраксинов, состоит из 5 субъединиц и представляет из себя крупную белковую молекулу [177]. Синтез СРБ наиболее интенсивно осуществляется в гепатоцитах.

Кроме клеток печени в процессе синтеза участвуют гладкомышечные клетки, макрофаги, эндотелиальные клетки, лимфоциты и адипоциты [211]. С точки зрения патофизиологии СРБ относится к группе белков острой фазы воспаления [31]. Увеличение экспрессии СРБ ассоциировано с системным воспалением на фоне таких патологических состояний, как ревматоидный артрит и другие ревматологические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы [178], опухолевые процессы и инфекционные заболевания. Концентрация СРБ в плазме крови в отсутствие воспалительного процесса минимальна [201]. В норме ГЭБ непроницаем для крупных белковых молекул в том числе для СРБ, однако при нарушении целостности отмечается повышение концентрации СРБ в ликворе [88, 250]. Уровень СРБ в плазме крови увеличивается при факторах риска, которые являются общими для цереброваскулярных заболеваний и болезни Альцгеймера, включая диабет [120], ожирение [191] и курение [169]. При инсульте повышенный уровень СРБ ассоциирован с тяжестью неврологического дефицита [56]. Отмечена роль исследования концентрации СРБ при инфекционных заболеваниях с поражением ЦНС, в частности при бактериальных и вирусных менингитах [184, 206]. Определение концентрации СРБ в ликворе обладает высокой чувствительностью для диагностики воспалительного процесса в ЦНС и мониторинга выраженности патологических изменений проницаемости ГЭБ на фоне инфекционного процесса [202]. Высокая концентрация СРБ в плазме крови на фоне системного воспаления оказывает самостоятельное влияние на проницаемость ГЭБ, вызывая эндотелиальную дисфункцию [66] и способствует активации астроцитов и микроглии, стимулируя нейровоспаление с развитием реактивного глиоза преимущественно в гипоталамической области [214].

Результаты ряда исследований говорят о возможной связи между уровнем СРБ в плазме крови и риском развития когнитивных нарушений при различных патологических состояниях [173]. Так выявлена взаимосвязь увеличения концентрации СРБ в плазме крови и выраженности когнитивной дисфункции у

пациентов с шизофренией и биполярным расстройством [156] и болезнью Альцгеймера [94, 106].

Увеличение концентрации СРБ как маркера системной воспалительной реакции характерно для острых и хронических инфекций, в том числе СРБ является маркером прогрессии ВИЧ-инфекции вне зависимости от количества Т-лимфоцитов CD4⁺ и вирусной нагрузки [142]. Нарушение проницаемости ГЭБ возникает на ранних стадиях инфицирования ВИЧ как результат непосредственного влияния на эндотелий вируса иммунодефицита и может сохраняться у части пациентов на фоне эффективной антиретровирусной терапии [43]. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции, в процессе развития СПИДа, на проницаемость ГЭБ влияет не только сам ВИЧ, но и возбудители оппортунистических инфекций [63].

Определение активности СРБ в ликворе как биомаркера повреждения ГЭБ может являться объективным показателем тяжести патологического процесса и стоит в задачах нашего исследования.

1.3.3 Неоптерин как биомаркер нейровоспаления при поражении ЦНС

Тетрагидробиоптерин (ВН4) является коферментом в реакциях с ферментами фенилаланин-4-гидроксилазы, тирозин-3-гидроксилазы и триптофан-5-гидроксилазы, которые необходимы для синтеза дофамина и катехоламинов, серотонина [33, 158]. Источник ВН4 – гуанозинтрифосфат (ГТФ). Неоптерин представляет собой промежуточный продукт биосинтеза ВН4 на стадии превращения ГТФ в 6-пирувоил-тетрагидроптерин и его концентрация в биологических жидкостях является индикатором ферментативной активности гуанозинтрифосфат-циклогидроксилазы-1 (ГТФ-ЦГ-1). Стимуляция ГТФ-ЦГ-1 интерфероном- γ приводит к интенсификации каскада реакций ГТФ-ВН4 и накоплению неоптерина. Таким образом концентрация неоптерина является маркером интенсивности иммуновоспалительного процесса с вовлечением Т-хелперов и макрофагов [76, 101].

В нескольких исследованиях продемонстрирована связь высокой концентрации неоптерина в сыворотке крови и моче с тяжестью вирусных, бактериальных, протозойных, паразитарных и грибковых инфекций [80]. Особое значение отводится концентрации неоптерина в сыворотке крови как прогностическому фактору при ВИЧ-инфекции [237]. Для патологических состояний, в основе патогенеза которых лежит системная воспалительная реакция, так же характерно повышения концентрации неоптерина в сыворотке, ликворе и моче. В частности, данная тенденция отмечена при ревматологических заболеваниях, а именно при ревматоидном артрите [85, 159] и системной красной волчанке [139], инсулинозависимом диабете [107] и рассеянном склерозе [158]. Нормальный уровень неоптерина в сыворотке крови не превышает 9 нмоль/л [186]. Однако, было доказано, что концентрации неоптерина в сыворотке крови и ликворе не связаны между собой [138, 161]. Существовавшее предположение о том, что неоптерин способен проникать через ГЭБ [95], было опровергнуто результатами исследования концентрации неоптерина в ликворе и сыворотке крови у пациентов после тяжелого травматического повреждения головного мозга [144] и у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС [13, 79]. Нормальное содержание неоптерина в ликворе колеблется в пределах от 9 до 20 нмоль/л [122]. В качестве источников неоптерина в головном мозге рассматриваются астроциты и микроглия, так как активация этих клеток происходит посредством стимуляции интерфероном- γ . Учитывая важную роль ВН4 в синтезе дофамина и серотонина, не исключена роль дофаминергических и серотонинергических нейронов в продукции неоптерина. У здоровых лиц выявлена регионарная неоднородность внутриклеточного содержания неоптерина, связанная с ВН4 зависимым нейротрансмиттерным пулом клеток в таких структурах как гиппокамп, миндалевидное тело, голубое пятно, черная субстанция, хвостатое ядро и скорлупа [91]. Отмечена роль периферических ганглионарных нейронов в выработке неоптерина [100]. Кроме функции биомаркера при иммуновоспалительных процессах, неоптерин является индикатором окислительного стресса, активация которого происходит при

элиминации патологического агента [116]. Рассматриваются возможные нейропротективные эффекты неоптерина при различных патологических процессах в ЦНС [100].

Связь повышения концентрации неоптерина в ликворе и выраженностью нейровоспаления исследована у пациентов с ВИЧ-ЭП [54, 238]. При первичном ВИЧ-ассоциированном поражении ЦНС тяжесть неврологического дефицита соответствовала увеличению концентрации неоптерина в ликворе [115]. Отмечена так же связь между высокой концентрацией неоптерина и вирусной нагрузкой у пациентов с ВИЧ-инфекцией [227]. Исследования концентрации неоптерина в ликворе у пациентов с оппортунистическими инфекциями ЦНС подтверждают активацию его продукции как маркера нейровоспаления при ЦТ [57], ЦК с риском развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета (IRIS) [125].

Нейровоспаление рассматривается на данный момент как один из основных патологических процессов при нейродегенеративных заболеваниях [47], хронических нейропатических болевых синдромах [146], аутоиммунной патологии нервной системы [8], острой цереброваскулярной патологии [126], спинальной травме [114], депрессии [225] и нарушениях сна, ассоциированных с инфекционными заболеваниями [14].

Особый интерес привлекает тема роли нейровоспаления в патогенезе когнитивных нарушений при патологии ЦНС [35]. Результаты исследования концентрации неоптерина в плазме крови у пациентов с болезнью Альцгеймера демонстрируют связь выраженности когнитивной дисфункции по шкале MMSE с активностью процессов нейровоспаления [112, 218].

Таким образом, изменение концентрации маркеров нейронального повреждения, патологической проницаемости ГЭБ и нейровоспаления в ликворе требуют углубленного исследования, представляют собой диагностическую ценность, могут быть полезны для оценки степени тяжести течения заболевания,

эффективности терапии и прогнозировании исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы данной части главы отражены в следующих публикациях:

1. Н.Е. Сексяев, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин. Показатели клинического статуса и нейронспецифической енолазы в ликворе у пациентов с церебральным токсоплазмозом при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД // Российский неврологический журнал. 2023. №.2, С. 25-30 (МБД SCOPUS, RSCI, К-1)
2. Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, Д.Ю. Соснин. Концентрация неоптерина в ликворе у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением центральной нервной системы. Лабораторная служба. 2021. Т.10. №3. С. 21-27 (ВАК, К-2)
3. Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, Д.Ю. Соснин. Нейронспецифическая енолаза ликвора как объективный маркер когнитивных нарушений при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии // Практическая медицина. 2023. №2, С. 37-41. (ВАК, К-1)

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено когортное проспективное исследование. Работа выполнена на базе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» и кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России в период 2018-2021 гг. Лабораторная часть исследования выполнена на базе лаборатории ООО «МедЛабЭкспресс».

В качестве критериев включения в исследование использовались

1. Возраст от 18 и до 55 лет
2. Письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.
3. Подтвержденный диагноз церебрального токсоплазмоза или подтвержденный диагноз церебрального криптококкоза, или подтвержденный диагноз ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии.

Критерии невключения:

1. Возраст менее 18 лет.
2. Наркотическая и алкогольная зависимость в активной стадии.
3. Лечение антиретровирусными препаратами (в исследование были включены пациенты с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции или добровольно отказавшиеся от приема антиретровирусной терапии)
4. Другие оппортунистические инфекции ЦНС, а именно менингиты и энцефалиты, вызванные вирусом простого герпеса 1 и 2 типов, вирусом *varicella zoster*, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр, *Myc. tuberculosis*.
5. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
6. Первичная лимфома ЦНС
7. Отказ от участия в исследовании.

2.1 Общая характеристика собственных наблюдений

В исследование были включены 119 человек, из которых 99 человек составили основную группу исследования, 20 человек – группу сравнения (рис. 1). У 40 пациентов основной группы был подтвержден диагноз церебрального токсоплазмоза (ЦТ), 30 пациентов наблюдались с диагнозом церебрального криптококкоза (ЦК), у 29 пациентов диагностирована ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия (ВИЧ-ЭП).

У всех пациентов в группе исследования диагноз ВИЧ-инфекции был подтвержден методом иммунного блоттинга. Все пациенты имели выраженный иммунодефицит, соответствующий стадии 4 В согласно Российской клинической классификации стадий ВИЧ-инфекции с лабораторным подтверждением снижения уровня Т-лимфоцитов CD4+ менее 200 кл/мкл [22].

Диагноз ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии устанавливался на основании наличия синдрома когнитивных нарушений, признаков диффузного поражения ЦНС (когнитивные и поведенческие нарушения, гиперрефлексия, патологические знаки, симметричное изменение мышечного тонуса по пирамидному типу, рефлекс орального автоматизма, координаторные нарушения) [232]. Степень тяжести ВИЧ-энцефалопатии устанавливалась согласно классификации J.J. Sidtis, R.W. Price, 1990 [203].

Диагноз церебрального токсоплазмоза устанавливался на основании клинической картины острого и подострого очагового неврологического дефицита и подтверждался идентификацией ДНК *T. gondii* в ликворе методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [51].

Диагноз ЦК устанавливался при микроскопии осадка ликвора после окраски препарата тушью (Indian Ink) или реактивом Самсона с последующим подтверждением с помощью теста латексной агглютинации [77].



Рисунок 1. Группы наблюдения.

Возраст обследованных в основной группе был представлен в диапазоне от 19 до 57 лет (медиана возраста составила 40 [34;44] лет). Среди обследованных 35 женщин и 64 мужчины (рис. 2).

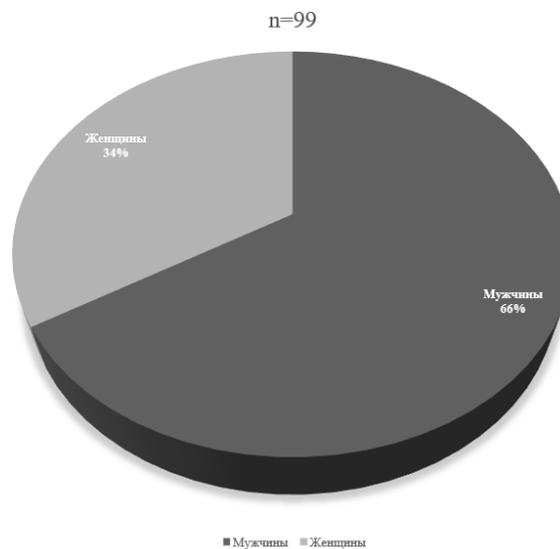


Рисунок 2. Половой состав основной группы.

Пациенты с ЦТ в период наблюдения получали противопаразитарную терапию препаратом Сульфаметоксазол + Триметоприм (Ко-тримоксазол) в дозе 1920 мг 2 раза в сутки. Терапия ЦК проводилась комбинацией препаратов Амфотерицин В по 0,7–1,0 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно капельно и Флуконазол 200 мг 2 раза в сутки. Режим лечения выбирался согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции [24].

Группу сравнения составили 20 относительно здоровых лиц, 7 женщин и 13 мужчин, в возрасте от 26 до 51 года (медиана возраста составила 41 [36;45], $p=0,551$), проходивших лечение в отделении сердечно-сосудистой хирургии ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» с патологией сосудов

нижних конечностей, органов малого таза. Критерии включения в группу сравнения: отсутствие ВИЧ-инфекции и воспалительных изменений в ликворе по результатам цитологического и биохимического анализов, отсутствие клинических признаков неврологической патологии, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерием исключения являлся отказ от участия в исследовании.

Исследование проведено с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» [99]. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол №4 от 28.04.2021)

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клиническое неврологическое обследование

Исследование предполагало динамическую оценку неврологического и когнитивного статуса в подгруппах пациентов с ЦТ, ЦК и ВИЧ-ЭП с контрольными точками на 1-й на 10-й день наблюдения.

С целью объективизации оценки неврологического статуса у пациентов с ЦТ под руководством д.м.н., профессора, зав. кафедрой неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Ю.В. Каракуловой была разработана методика количественной оценки тяжести церебрального токсоплазмоза (удостоверение на рационализаторское предложение №2824 от 08.04.2021 г. «Способ оценки тяжести неврологического дефицита при церебральном токсоплазмозе»). В качестве прототипа использовалась шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Методика предполагает клиническую оценку по 12 пунктам в баллах с максимальным количеством – 50 баллов, что соответствует наиболее тяжелому неврологическому дефициту.

Оценка уровня сознания проводится согласно шкале комы Глазго, в связи с чем, по сравнению с прототипом, пункты «ответы на вопросы» и «выполнение команд» были исключены. Балльной оценке в пункте «оценка уровня сознания» подвергается степень угнетения сознания (ясное сознание, оглушение, сопор, кома). В шкалу включен пункт «эпилептический синдром». Данное изменение обосновано патогенетическими и клиническими особенностями течения энцефалита, вызванного *T. gondii*. Церебральный токсоплазмоз характеризуется многоочаговым поражением головного мозга с перифокальной воспалительной реакцией, что в фазе экзacerbации сопровождается развитием эпилептических пароксизмов в виде парциальных, первично и вторично генерализованных припадков. В шкалу включен пункт «менингеальный синдром», так как церебральный токсоплазмоз является инфекционно-воспалительным заболеванием ЦНС и может сопровождаться реакцией мозговых оболочек. Пункт «глазодвигательные реакции» расширен за счет оценки признаков дислокационного синдрома. При наличии крупных энцефалитических очагов в паренхиме головного мозга, перифокальная воспалительная реакция может сопровождаться формированием масс-эффекта с компрессией глазодвигательного нерва (латеральный дислокационный синдром), или вклиниванием структур ствола мозга с формированием специфических глазодвигательных реакций. В связи со сходными клиническими проявлениями церебрального токсоплазмоза и инсульта остальные пункты шкалы NIHSS не подвергались изменениям и предполагали оценку функции мимической мускулатуры, координаторную функцию, оценку чувствительных нарушений, речевой функции (выраженность дизартрии или наличие афатических нарушений), наличие неглект-синдрома. Данная методика позволяет объективизировать и унифицировать подход к оценке неврологических проявлений ЦТ и дает возможность количественной оценки выраженности неврологического дефицита в дебюте заболевания и в динамике на фоне противопаразитарной терапии.

Для объективной оценки неврологического статуса у пациентов с ЦК под руководством д.м.н., профессора, зав. кафедрой неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Ю.В. Каракуловой была разработана методика оценки тяжести криптококкового менингоэнцефалита (удостоверение на рационализаторское предложение №2831 от 03.09.2021 г. «Способ оценки тяжести криптококкового менингоэнцефалита»). Методика предполагает оценку неврологического статуса, по 7 пунктам, включающим оценку уровня сознания в баллах от 1 до 3 (соответственно степени угнетения сознания по Шкале комы Глазго, где ясное сознание соответствовало 0 баллам, оглушение -1 баллу, сопор – 2 баллам, кома – 3 баллам), оценку выраженности менингеального синдрома (0 баллов – отсутствует, 1 балл - умеренная ригидность мышц тыла шеи (до 3 см) или положительный симптом Кернига (не менее 160 °), 2 балла - умеренная ригидность мышц тыла шеи (до 3 см) и положительный симптом Кернига (не менее 160 °), 3 балла - выраженная ригидность мышц тыла шеи (более 3 см), положительный симптом Кернига (менее 160 °)), оценку выраженности цефалгического синдрома с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), оценку в баллах выраженности тошноты и рвоты (1 балл – легкая тошнота без рвоты, 2 балла - периодическая тошнота и сухие позывы, 3 балла – постоянная тошнота, частые позывы, рвота), оценку выраженности психомоторного возбуждения по шкале Richmond (RASS), оценку признаков дислокационного синдрома гипертензии (1 балл – признаки застойных явлений на глазном дне без клинических проявлений, 2 балла – анизокория, 3 балла – двусторонний миоз/мидриаз), оценку очаговых неврологических симптомов, связанных с проявлением краниальной невропатии, и проводниковой церебральной симптоматики (0 баллов – отсутствие симптомов, 1 балл – признаки краниальной невропатии, 2 балла – церебрально-проводниковые симптомы).

Оценка неврологического статуса у пациентов в группе ВИЧ-ЭП проводилась по стандартной методике неврологического осмотра.

2.2.2 Оценка когнитивного статуса

Для оценки когнитивных функций у пациентов использовались краткая шкала оценки психического статуса – Mini mental state examination (MMSE), международная шкала ВИЧ-деменции – International HIV Dementia Scale (IHDS) и батарея лобной дисфункции - Frontal assessment battery (FAB).

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini mental state examination, MMSE) является универсальным и наиболее распространенным инструментом скрининга когнитивной дисфункции при различных патологиях нервной системы [90]. Тестирование проводится по 30 пунктам, каждый из которых оценивается в баллах. В процессе тестирования исследуются такие функции как ориентирование во времени (у пациента уточняется текущий год, время года, месяц, число и день недели), ориентирование в пространстве (уточняется страна, город, район, учреждение, в котором находится пациент, этаж), восприятие (пациенту предлагают запомнить и повторить 3 слова, не связанных между собой по смыслу, предупреждая о необходимости воспроизвести их в последствии), внимание и способность к счету (пациенту дают задачу вычитать из 100 по 7 озвучивая только результат), память (пациента просят воспроизвести 3 слова, которые он ранее запомнил), речь (пациента просят назвать 2 предмета, которые ему по очереди демонстрирует исследователь, повторить фразу «никаких если, но или нет»). Исследование восприятия письменной речи проводится с помощью письменных команд (на белом листке бумаги исследователь пишет команду, например: «взять лист бумаги правой рукой, сложить его пополам и положить на левое колено», оценивается корректность выполнения письменной инструкции), так же пациента просят написать на листке бумаги законченное предложение. В завершение тестирования пациента просят срисовать два пересекающихся пятиугольника. Балл, равный 24, считается пограничным для дифференцировки нормы и патологии. Условно когнитивный статус по результатам тестирования с помощью шкалы MMSE оценивался как норма или отсутствие когнитивных нарушений - 28-30 баллов, 24-27 баллов – легкие когнитивные расстройства, 20-

23 – легкая деменция, 11-19 баллов – умеренная деменция и 0-10 баллов – тяжёлая деменция.

Международная шкала ВИЧ-деменции (International HIV Dementia Scale, IHDS) принята советом экспертов по проблеме ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (29.11.2013, г. Москва) в качестве скринингового метода диагностики когнитивных нарушений у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также используется для мониторинга тяжести когнитивной дисфункции на фоне прогрессирования заболевания [194]. Тестирование по шкале IHDS предполагает оценку выполнения 3-х заданий. В начале тестирования исследуемого просят запомнить 4 слова, не связанные по смыслу, на слух, которые произносит исследователь со скоростью 1 слово в секунду. Далее тестируемого просят повторить все 4 слова и предупреждают о необходимости воспроизведения в конце исследования. Для оценки скорости движений пациента просят как можно быстрее соединять указательный и большой палец недоминантной руки за промежуток времени, равный 5 секундам с максимальной амплитудой движения.

Оценка производится следующим образом: 15 движений и более – 4 балла, 11-14 движений – 3 балла, 7-10 движений – 2 баллов, 3-6 движений – 1 балл, менее 3-х движений - 0 баллов.

Скорость психомоторных реакций оценивают с помощью выполнения испытуемым последовательности действий за промежуток времени, равный 10 секундам. Последовательность движений выполняется недоминантной рукой и состоит из установки кисти, сжатой в кулак на твердую поверхность, за тем установка кисти на поверхность ладонью, далее кисть устанавливается на поверхность ребром ладони. Оценка в баллах производится соответственно количеству выполненных последовательностей. Нормальным считается выполнение 4-х и более последовательностей. Для оценки памяти исследуемого просят воспроизвести 4 слова, которые он запомнил в начале тестирования. Воспроизведение каждого слова оценивается в 1 балл. Если тестируемый не может вспомнить слово, исследователь дает наводящую подсказку.

Воспроизведение слова после подсказки оценивается в 0,5 балла, если после подсказки исследуемый не вспоминает слово, оценка - 0 баллов. Результат тестирования меньше 10 баллов свидетельствует о наличии когнитивных нарушений.

Шкала FAB используется для оценки функции лобных долей, поражение которых наблюдается в большинстве случаев ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии [81, 121]. Тестирование предполагает оценку 6 разделов:

1. Обобщение. Исследователь демонстрирует пациенту картинки и просит определить связь между предметами (например яблоко – груша (фрукты), платье – брюки (одежда), стол-шкаф (мебель). Каждый правильный ответ оценивается в 1 балл

2. Словарный запас и беглость речи. Пациента просят с закрытыми глазами за временной промежуток, равный 1 минуте, назвать максимальное количество слов на букву «С», не используя имена собственные. Результат оценивается по количеству названных слов: 3 балла – более 9 слов, 2 балла – 7-9 слов, 1 балл – 4-6 слов, 0 баллов - менее 4 слов.

3. Динамический праксис. Пациенту демонстрируется последовательность движений: кулак (кисть, сжатая в кулак, ставится параллельно на плоскую поверхность), ребро (установка кисти вертикально на «ребро» ладони), ладонь (кисть опускается на поверхность ладонью вниз), далее пациента просят повторить данную последовательность вслед за исследователем 3 раза, за тем пациент выполняет данную последовательность самостоятельно. Безошибочное выполнение пациентом всех 6 серий оценивается в 6 баллов, выполнение 3 серий - 2 балла, повторение 1 серии только за врачом - 1 балл.

4. Реакция выбора. Исследователь просит пациента выстукивать ритм при условии: на 1 удар исследователя - 2 удара пациента и наоборот, на 2 удара исследователя – 1 удар пациента. Задается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. При корректном выполнении задания ставится 3 балла, если количество ошибок не более 2 – 2 балла, если пациент допускает 3 и более ошибок – 1 балл, если пациент не может выполнить задание – 0 баллов.

5. Усложненная реакция выбора. Исследователь просит пациента выстукивать ритм при условии: на 1 удар исследователя пациент ничего не должен отвечать, на 2 удара исследователя – 1 удар пациента. Задается ритм: 2-1-1-2-2-2-1-2-1-1. При корректном выполнении задания ставится 3 балла, если количество ошибок не более 2 – 2 балла, если пациент допускает 3 и более ошибок – 1 балл, если пациент не может выполнить задание – 0 баллов.

6. Оценка хватательных рефлексов. Пациент занимает положение сидя и располагает руки на коленях, ладонями вверх. Исследователь осуществляет легкое прикосновение к рукам пациента, оценивая хватательный рефлекс. Отсутствие рефлекса оценивается 3 баллами. Если пациент подавляет рефлекс, но уточняет, не должен ли он схватить – 2 балла. Если вызывается хватательный рефлекс, исследователь просит пациента не отвечать на раздражитель и проверяет хватательный рефлекс повторно. Произвольное угнетение хватательного рефлекса после инструкции оценивается в 1 балл. Если хватательный рефлекс вызывается вновь – 0 баллов.

Максимальный результат- 18 баллов. Выраженность лобной дисфункции коррелирует со снижением количества баллов.

Суммарный результат менее 12 баллов свидетельствует о выраженном нарушении функций лобных долей.

2.2.3 Оценка функционального статуса

Шкалы оценки функциональных ограничений позволяют оценить степень инвалидизации и функциональную независимость пациента в повседневной жизни. В большей степени шкалы Рэнкин и Ривермид применяются при цереброваскулярной патологии для оценки эффективности реабилитационных мероприятий, потребность пациента в дополнительных приспособлениях. В настоящем исследовании данные шкалы особенно востребованы для оценки выраженности функциональных нарушений у пациентов с церебральным токсоплазмозом в связи с клиническим течением, сходным по характеру с острой цереброваскулярной патологией.

Шкала Рэнкин предназначена для определения степени инвалидизации и предполагает следующую градацию:

0 баллов – нет симптомов

1 балл – пациент способен самостоятельно справляться с повседневными обязанностями, отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности при наличии симптомов заболевания.

2 балла – пациент неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, но способен к самообслуживанию, легкое нарушение жизнедеятельности.

3 балла – в повседневной деятельности пациенту требуется помощь, но при этом пациент не теряет способность к самостоятельному передвижению.

4 балла – выраженное ограничение жизнедеятельности, пациент теряет способность к самообслуживанию и ходьбе без посторонней помощи.

5 баллов – тяжелое нарушение жизнедеятельности, пациент прикован к постели, отмечается нарушение функций тазовых органов, не способен к самообслуживанию и требует постоянного ухода.

С помощью индекса мобильности Ривермид осуществляется клиническая оценка мобильности пациента. Опросник предполагает оценку по 15 пунктам. Итоговое значение индекса соответствует сумме баллов, полученных за каждый положительный ответ. Минимальное значение индекса – 0 баллов (отсутствие возможности выполнять произвольные движения), максимальное значение – 15 баллов (пациент способен пробежать 10 метров).

В процессе тестирования оцениваются такие двигательные акты, как поворот в постели, переход в положение сидя, удержание равновесия в положении сидя, самостоятельное вставание с кровати, самостоятельное стояние, перемещение с постели на стул, ходьба в пределах палаты, ходьба за пределами палаты, ходьба по палате без вспомогательных средств, поднятие предметов с пола, ходьба вне помещения по пересеченной местности, самостоятельный прием ванны, бег, подъем по лестнице, подъем и спуска на 4 ступени.

2.3 Лабораторное исследования

Исследование венозной крови ограничивалось определением количества клеток CD 4⁺ (Т-лимфоцитов) методом иммунофенотипирования с использованием флюоресцентно-меченых моноклональных антител к рецепторам CD 4 с целью подтверждения выраженности иммунодефицита.

Динамическое исследование ликвора с использованием контрольных точек на 1-й и 10-й дни проводилось в подгруппах пациентов с ЦТ и ЦК. В подгруппе пациентов с ВИЧ-ЭП и в группе сравнения оценка показателей ликвора выполнялась только на 1-й день исследования.

Образцы ликвора были получены традиционным способом путем выполнения люмбальной пункции (между 3 и 4 поясничными позвонками). Путем унифицированных методик исследовали стандартные лабораторные показатели: внешний вид, цвет, прозрачность [10]. Забор ликвора у пациентов в группе сравнения осуществлялся с их информированного согласия при проведении процедуры спинальной анестезии.

Концентрацию белка ликвора определяли фотометрическим методом по цветной реакции с пирогалловым красным (Вектор Бест) на фотометре Белур 600 (Микролаб, Россия), глюкозы – глюкозоксидазным методом с регистрацией окраски на фотометре (Stat Fax 3300, Awareness, США), хлориды – на анализаторе электролитов Easylyte (Medica, США) [18].

Клеточный состав ликвора оценивали унифицированной методикой путем подсчета клеток в камере Циля – Нильсена, в ней же проводили дифференцированный подсчет мононуклеаров и полинуклеаров ликвора. При необходимости более точной оценки морфологии элементов ликвора готовили постоянные стеклопрепараты, окрашенные по Романовскому – Гимза, которые оценивали путем световой микроскопии с применением иммерсионного объектива (x100) [19].

Остатки образцов люмбального ликвора после выполнения всех стандартных исследований центрифугировали на центрифуге «Элекон» ЦЛМН-

P-10-02 (Россия) в течение 15 минут при 3000 оборотов/минуту, аликвотировали в пробирки типа Эппендорф (по 1,0 мл) и до выполнения исследований хранили при температуре – 20°C.

2.3.1 Определение концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе

Концентрацию нейронспецифической енолазы (НСЕ) определяли методом ИФА с использованием набора реактивов компании ЗАО «Вектор-Бест» (Т – 8476).

Во все лунки вносили по 25 мкл калибровочных образцов по 25 мкл контрольных образцов. В остальные лунки внести по 25 мкл анализируемых образцов ликвора. Внесение образцов проводили достаточно быстро, в течение времени не более 10 мин, при условии использования всех лунок планшета.

Затем во все лунки планшеты вносили по 100 мкл конъюгата. Планшет заклеивали пленкой и инкубировали в течение 60 мин при встряхивании на шейкере (ST – 3L, Elmi, Россия) при температуре $25\pm 1^\circ\text{C}$ и скорости встряхивания 650 об/мин. После окончания инкубации удаляли липкую пленку и с помощью вошера (Stat Fax 2600, Awareness, США); промывали лунки планшета 5 раз фосфатно-солевым буфером для промывки, чередуя аспирацию и немедленное заполнение лунок каждого стрипа. В каждую лунку вносили не менее 350 мкл жидкости в процессе каждого цикла промывки. При промывании добивались полного опорожнения лунок после каждого цикла отмывки. По окончании промывки остатки влаги из лунок тщательно удалили, постукиванием перевернутым планшетом по фильтровальной бумаге.

Для выполнения ферментативной реакции во все лунки вносили по 100 мкл раствора субстрата (раствора тетраметилбензидина) и инкубировали в защищенном от света месте в течение 15 мин при встряхивании на шейкере при температуре $25\pm 1^\circ\text{C}$ и скорости встряхивания 650 об/мин.

Для прекращения реакции и стабилизации окраски во все лунки вносили по 100 мкл стоп-реагента (раствор серной кислоты), встряхивали и

регистрировали величину оптической плотности растворов в лунках стрипов на фотометре с вертикальным сканированием (ридере) (Stat Fax 2100, Awareness, США) в двухволновом режиме: при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 640 нм. Выведение ридера на нулевой уровень («бланк») осуществляли по воздуху.

Время между остановкой реакции и измерением оптической плотности не превышало 10 мин.

Расчет концентрации НСЕ осуществляли по калибровочному графику, построенному по результатам измерения контрольных образцов с содержанием НСЕ 0; 4; 13; 26; 65 и 130 нг/мл. Правильность измерений контролировали по результатам измерения контрольного образца 11,8 нг/мл (допустимый предел 9,5 – 14,5 нг/мл). Калибровочный график представлен на рисунке (рис. 3).

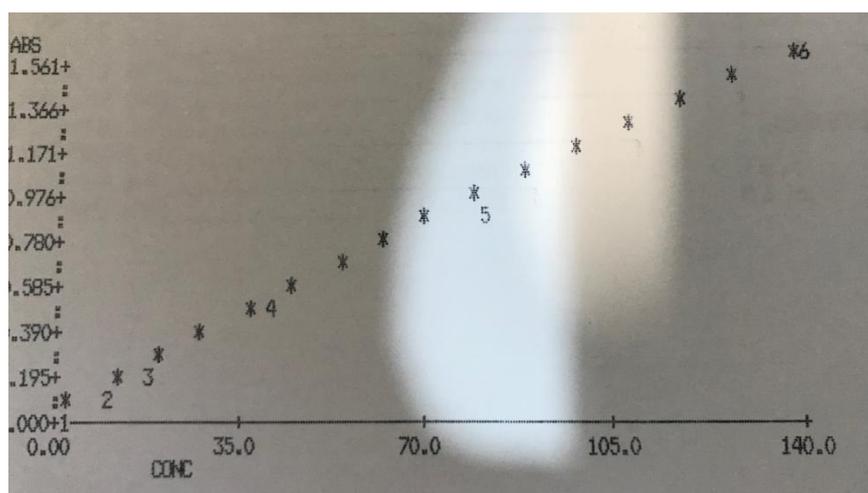


Рисунок 3. Калибровочный график, полученный при исследовании с помощью набора NSE-ИФА-БЕСТ и использованный для определения концентрации нейронспецифической енолазы.

2.3.2 Определение концентрации С-реактивного белка в ликворе

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли методом ИФА с использованием набора реактивов СРБ-ИФА-БЕСТ (А-9002) компании ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Учитывая применение высокочувствительного метода обнаружения СРБ образцы ликвора предварительно разводили в 25 раз (к 240 мкл раствора для разведения образцов добавляли 10 мкл ликвора).

Во все лунки вносили по 10 мкл калибровочных образцов по 10 мкл контрольных образцов. В остальные лунки внести по 10 мкл анализируемых и предварительно разведенных образцов ликвора. Внесение образцов проводили достаточно быстро, в течение времени не более 10 мин, при условии использования всех лунок планшета.

Затем во все лунки планшеты вносили по 100 мкл конъюгата. Планшет заклеивали пленкой и инкубировали в течение 45 мин при встряхивании на шейкере (ST – 3L, Elmi, Россия) при температуре $37\pm 1^\circ\text{C}$ и скорости встряхивания 650 об/мин. После окончания инкубации удаляли липкую пленку и с помощью вошера (Stat Fax 2600, Awareness, США); промывали лунки планшета 5 раз фосфатно-солевым буфером для промывки, чередуя аспирацию и немедленное заполнение лунок каждого стрипа. В каждую лунку вносили не менее 350 мкл жидкости в процессе каждого цикла промывки. При промывании добивались полного опорожнения лунок после каждого цикла отмывки. По окончании промывки остатки влаги из лунок тщательно удалили, постукиванием перевернутым планшетом по фильтровальной бумаге.

Для выполнения ферментативной реакции во все лунки вносили по 100 мкл раствора субстрата (раствора тетраметилбензидина) и инкубировали в защищенном от света месте в течение 25 мин при температуре 18-25°C.

Для прекращения реакции и стабилизации окраски во все лунки вносили по 100 мкл стоп-реагента (раствор серной кислоты), встряхивали и регистрировали величину оптической плотности растворов в лунках стрипов на фотометре с вертикальным сканированием (ридере) (Stat Fax 2100, Awareness, США) в двухволновом режиме: при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 640 нм. Выведение ридера на нулевой уровень («бланк») осуществляли по воздуху.

Время между остановкой реакции и измерением оптической плотности не превышало 10 мин.

Расчет концентрации СРБ осуществляли по калибровочному графику, построенному по результатам измерения контрольных образцов с содержанием НСЕ 0; 0,5; 1,0; 2,0; 5,0 и 10,0 МЕ/мл. Калибровочный график, представлен на рисунке (рис. 4).

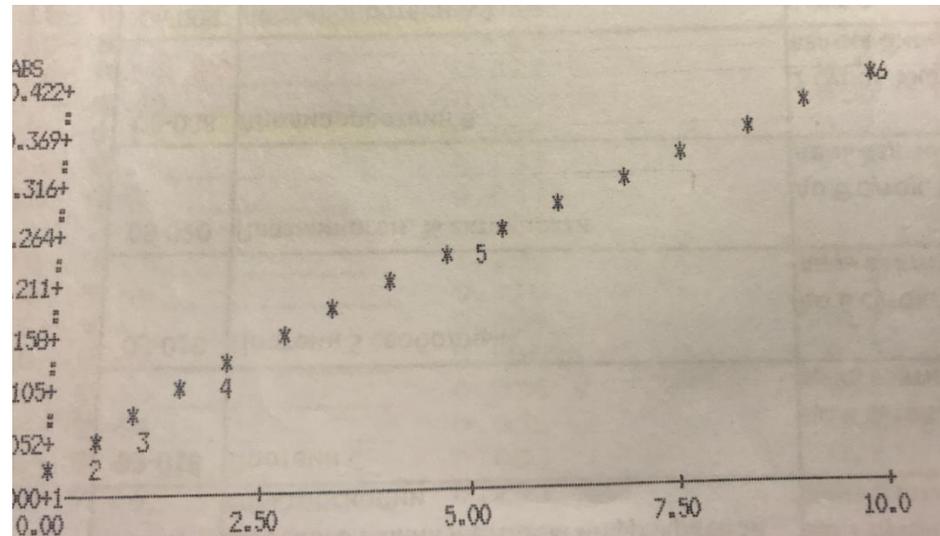


Рисунок 4. Калибровочный график, полученный при исследовании с помощью набора СРБ-ИФА-БЕСТ и использованный для определения концентрации С-реактивного белка.

Правильность полученных результатов контролировали по результатам измерения контрольного образца 4,2 нг/мл (допустимый предел 3,0 – 5,5 МЕ/мл). При исследовании результаты контрольного материала составили 3,7 и 3,5 нг/мл, что указывает на хорошую воспроизводимость и правильность результатов измерений.

2.3.3 Определение концентрации неоптерина в ликворе

Концентрацию неоптерина определяли методом ИФА с использованием набора реактивов компании «IBL» (кат. № RE 59321).

Во все лунки вносили по 20 мкл стандартов, контрольных и опытных образцов. Образцы ликвора не разводили. Внесение образцов проводили достаточно быстро, в течение времени не более 10 мин, при условии использования всех лунок планшета.

Затем во все лунки планшеты вносили по 100 мкл ферментного конъюгата. Затем в каждую лунку вносили по 50 мкл антисыворотки к неоптерину. Планшет заклеивали черной пленкой и инкубировали в течение 90 мин при встряхивании на шейкере (ST – 3L, Elmi, Россия) при температуре $25\pm 1^\circ\text{C}$ и скорости встряхивания 500 об/мин. После окончания инкубации удаляли липкую пленку и с помощью вошера (Stat Fax 2600, Awareness, США); промывали лунки планшета 4 раз буфером для промывки, чередуя аспирацию и немедленное заполнение лунок каждого стрипа. В каждую лунку вносили не менее 300 мкл жидкости в процессе каждого цикла промывки. При промывании добивались полного опорожнения лунок после каждого цикла отмывки. По окончании промывки остатки влаги из лунок тщательно удалили, постукиванием перевернутым планшетом по фильтровальной бумаге.

Для выполнения ферментативной реакции во все лунки вносили по 150 мкл раствора субстрата (раствора тетраметилбензидина) и инкубировали в защищенном от света месте в течение 10 мин при встряхивании при температуре $25\pm 1^\circ\text{C}$.

Для прекращения реакции и стабилизации окраски во все лунки вносили по 150 мкл стоп-реагента (раствор серной кислоты), перемешивали и регистрировали величину оптической плотности растворов в лунках стрипов на фотометре с вертикальным сканированием (ридере) (Stat Fax 2100, Awareness, США) в двухволновом режиме: при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 640 нм. Выведение ридера на нулевой уровень («бланк») осуществляли по воздуху.

Расчет концентрации неоптерина осуществляли по калибровочному графику, построенному по результатам измерения контрольных образцов с содержанием неоптерина 0; 1,35; 4,0; 12,0; 37,0 и 111 нмоль/л (рис. 5).

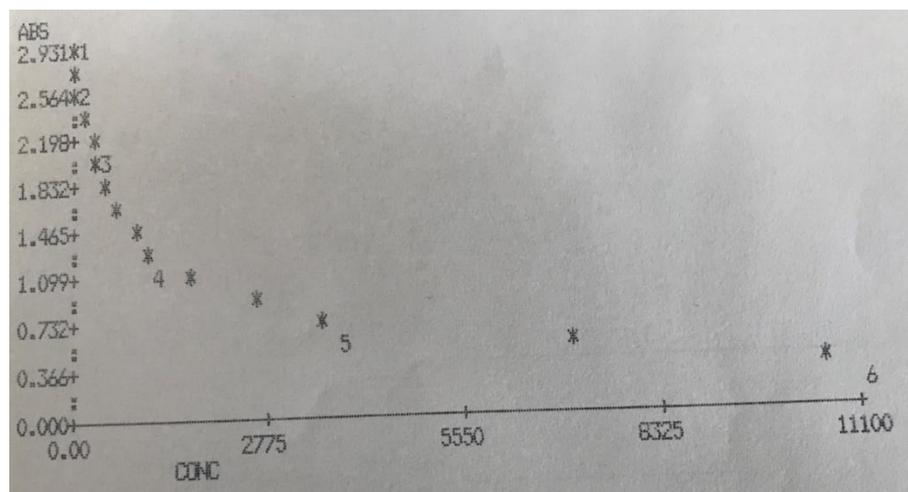


Рисунок 5. Калибровочный график, полученный при исследовании с помощью набора Neopterin ELISA (кат. № RE 59321; лот ENO230) и использованный для определения концентрации неоптерина (результаты калибраторов приведенные по оси абсцисс, соответствуют концентрации калибровочных проб x 100).

Время между остановкой реакции и измерением оптической плотности не превышало 15 мин. Правильность измерений контролировали по результатам измерения двух контрольных образцов: первый контрольный образец - 5,48 нмоль/л (допустимый предел 3,5 – 8,1 нмоль/л), второй контрольный образец - 23,34 нмоль/л (допустимый предел 13,6 – 28,2 нмоль/л).

2.4 Статистические методы

Математическая обработка количественных статистических параметров осуществлялась с использованием программного пакета Statistica 10,0 (Statsoft, США). Использовались методы описательной статистики, с расчетом значения медианы и квартилей. Для оценки взаимосвязи показателей в одной выборке использовали коэффициент корреляции Спирмена. В связи с ненормальным распределением, применялись непараметрические методы статистики. Для сравнения двух зависимых групп использован критерий Вилкоксона. Для сравнения двух независимых групп использован критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считался равным 0,05.

Материалы данной части главы отражены в следующих публикациях:

1. Н.Е. Сексяев, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин. Автоматизация и объективизация внешнего вида при исследовании ликвора. Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021). Сборник тезисов. Москва, 2021. С. 120 (РИНЦ)
2. Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, Д.Ю. Соснин. Неоптерин спинномозговой жидкости у ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии СПИД. Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021). Сборник тезисов. Москва, 2021. С. 101-102 (РИНЦ)
3. Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, О.Г. Кубарев, Д.Ю. Соснин. Проблемы лабораторной диагностики криптококкового менингоэнцефалита. Справочник заведующего КДЛ. 2020. № 9. С. 63-71 (РИНЦ)

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика жалоб и неврологического статуса пациентов

В группе пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС (основная группа) стаж ВИЧ-инфекции (средний период от установки диагноза ВИЧ-инфекции до начала исследования) составлял в среднем 5 [3;7] лет.

По принципу принадлежности к нозологии основная группа пациентов была разделена на три подгруппы. Данный подход был продиктован спецификой клинических проявлений и лабораторными особенностями, характерными для ВИЧ-ассоциированных поражений ЦНС различной этиологии.

Подгруппу пациентов с церебральным токсоплазмозом (ЦТ) составили 40 человек, 11 женщин и 29 мужчин в возрасте от 28 до 50 лет (медиана возраста составила 39,5 [36;43,5] лет). В данной подгруппе стаж ВИЧ-инфекции (средний период от установки диагноза ВИЧ-инфекции до начала исследования) составлял 5 [3;7,5] лет.

Пациенты подгруппы с ЦТ в большинстве случаев предъявляли жалобы на остро или подостро развивающуюся одностороннюю слабость в конечностях, нарушение чувствительности и речевые нарушения. Схожесть неврологической симптоматики с таковой при остром нарушении мозгового кровообращения позволила использовать в качестве прототипа для создания метода оценки тяжести церебрального токсоплазмоза шкалу NIHSS. На основании результатов оценки неврологического дефицита в подгруппе ЦТ определен спектр основных проявлений заболевания (рис. 6). Превалировали неврологические симптомы со стороны двигательной системы в виде геми- или тетрапареза центрального характера, наблюдавшиеся у 38 пациентов (95%), менингеальный синдром встречался в 30 случаях (75%), у 20 пациентов (50%) выявлялись чувствительные нарушения церебрально-проводникового типа, угнетение сознания разной степени выраженности фиксировалось в 40 % случаев (n=16).



Рисунок 6. Неврологические проявления церебрального токсоплазмоза

Медиана оценки тяжести ЦТ в первый день исследования составила 9 [8;10,5] баллов.

Для статистической обработки данных и конкретизации выраженности неврологического дефицита определенной модальности при ЦТ симптомы были сгруппированы следующим образом: группа «двигательные нарушения» включала в себя пункты «глазодвигательные реакции», «функция мимической мускулатуры», «движения конечностей», «атаксия в конечностях» и «дизартрия»; группа «чувствительные нарушения» соответствовала пункту «чувствительность»; группа «нарушение сознания» соответствовала пункту «уровень сознания»; группа «менингеальный синдром» соответствовала одноименному пункту, группу «корковые нарушения» составили пункты «речевые нарушения (афазия)», «зрительные нарушения», «эпилептический синдром» и «неглект». Оценка в баллах по пунктам суммировалась и результат указывался для группы. Максимальная возможная оценка в группе

«двигательные нарушения» соответствовала 28 баллам, в группе «чувствительные нарушения» - 3 балла, в группе «нарушение сознания» – 3 балла, в группе «менингеальный синдром» - 2 балла, в группе «корковые нарушения» - 14 баллов.

Результаты количественной оценки выраженности неврологического дефицита в подгруппе ЦТ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Оценка выраженности неврологических симптомов в подгруппе пациентов с церебральным токсоплазмозом на 1-й день исследования.

Группы симптомов	Оценка (балл)
Двигательные нарушения	5,5 [4;7]
Чувствительные нарушения	0 [0;1]
Нарушение сознания	0 [0;1]
Менингеальный синдром	1 [0,5;1]
Корковые нарушения	2 [1;3]

Подгруппа пациентов с ЦК включала в себя 30 человек, 12 женщин и 18 мужчин в возрасте от 19 до 49 лет. Медиана возраста составила 38,5 [33;42] лет. Стаж ВИЧ-инфекции в данной подгруппе составлял 5 [4;6] лет.

Специфика патологического процесса при грибковом поражении ЦНС обусловила спектр жалоб и клинических проявлений в подгруппе пациентов с ЦК. На первый план среди жалоб выходила головная боль распирающего характера преимущественно в лобно-теменной области (90% наблюдений, n=27) с ощущением давления на глазные яблоки, тошнота, периодическая рвота. В неврологическом статусе в первую очередь обращала на себя внимание общемозговая (70% случаев, n=21) и выраженная менингеальная симптоматика (100% случаев, n=30), сочетающаяся с поведенческими нарушениями (двигательное беспокойство, ажитация), количественное снижение уровня сознания и очаговые неврологические симптомы (63,3% наблюдений, n=19),

ассоциированные в большей степени с компрессионным повреждением черепных нервов в рамках гипертензионно-гидроцефального синдрома (рис. 7).



Рисунок 7. Неврологические проявления церебрального криптококкоза

Медиана оценки тяжести ЦК в первый день исследования составила 9 [6;11] баллов.

Результаты оценки выраженности отдельных симптомов в соответствии с методикой оценки тяжести ЦК представлены в таблице 3.

Таблица 3. Оценка выраженности симптомов у пациентов в подгруппе с церебральным криптококкозом на первый день исследования

Симптомы	Оценка (балл)
Угнетение сознания	0 [0;1]
Менингеальный синдром	3 [2;3]
Цефалгический синдром	2 [2;3]
Тошнота и рвота	3 [1;3]
Ажитация	1 [0;1]
Очаговая неврологическая симптоматика	0 [0;1]

Подгруппу пациентов с ВИЧ-ЭП составили 29 человек, 12 женщин и 17 мужчин в возрасте от 29 до 66 лет. Медиана возраста в данной подгруппе составила 41 [35;47] лет. Средний стаж ВИЧ-инфекции – 4 [2;7] года.

В данной подгруппе преобладали жалобы на неустойчивость при ходьбе, нарушение равновесия, общую слабость, нарушение кратковременной памяти. В неврологическом статусе отмечались симптомы пирамидной недостаточности (симметричное оживление глубоких рефлексов, патологические стопные и кистевые симптомы, изменение мышечного тонуса по пирамидному типу, рефлекс орального автоматизма), координаторные нарушения и когнитивная дисфункция. Распределение пациентов подгруппы ВИЧ-ЭП представлено в таблице 4.

Таблица 4. Распределение пациентов подгруппы ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии согласно классификации J.J. Sidtis, R.W. Price, 1990.

Стадия (степень тяжести)	Количество пациентов (n)
0 (норма)	-
0,5 (диагноз сомнителен)	-
1 (легкая)	-
2 (умеренная)	15
3 (тяжелая)	14
4 (терминальная)	-

3.2 Когнитивный статус пациентов

По результатам исследования когнитивного статуса пациентов основной группы было отмечено снижение медианы балла по шкалам MMSE (16 [14;20]), IHDS (7 [5;9]), FAB (9 [7;12]) на 1-й день исследования. Результаты сравнения показателей когнитивного скрининга в сравнении с когнитивным статусом группы здоровых лиц представлены в таблице 5.

Таблица 5. Когнитивный статус в основной группе в сравнении с группой здоровых лиц в 1-й день исследования

Шкалы	Основная группа (n=99)	Группа сравнения (n=20)	p
MMSE (баллы)	16 [14;20]	29,5 [29;30]	p=0,000
IHDS (баллы)	7 [5;9]	12 [12;12]	p=0,000
FAB (баллы)	9 [7;12]	18 [17,5;18]	p=0,000

В подгруппе пациентов с ЦТ на 1-й день исследования при оценке когнитивного статуса были выявлены значимо более низкие показатели по шкалам MMSE - 15 [11,5;17] баллов, IHDS - 5 [3;6] баллов и FAB - 8 [6;9] баллов по сравнению с группой здоровых лиц (MMSE - 29,5 [29;30] баллов (p=0,000), IHDS - 12 [12;12] баллов (p=0,000), FAB - 18 [17,5;18] баллов (p=0,000) (табл. 6)

Таблица 6. Когнитивный статус в подгруппе пациентов с церебральным токсоплазмозом в сравнении с группой здоровых лиц в 1-й день исследования

Шкалы	Подгруппа ЦТ (n=40)	Группа сравнения (n=20)	p
MMSE (баллы)	15 [11,5;17]	29,5 [29;30]	p=0,000
IHDS (баллы)	5 [3;6]	12 [12;12]	p=0,000
FAB (баллы)	8 [6;9]	18 [17,5;18]	p=0,000

В подгруппе пациентов с ЦК средняя оценка по шкалам MMSE, IHDS и FAB на 1-й день исследования составила 18,5 [15;20], 8 [7;9] и 12 [8;14] баллов соответственно. По сравнению с группой здоровых отмечалось значимое снижение среднего балла по всем шкалам оценки когнитивных функций (табл. 7).

Таблица 7. Когнитивный статус в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом в сравнении с группой здоровых лиц в 1-й день исследования

Шкалы	Подгруппа ЦК (n=30)	Группа сравнения (n=20)	p
MMSE (баллы)	18,5 [15;20]	29,5 [29;30]	p=0,000
IHDS (баллы)	8 [7;9]	12 [12;12]	p=0,000
FAB (баллы)	12 [8;14]	18 [17,5;18]	p=0,000

Оценка когнитивного дефицита в подгруппе пациентов с ВИЧ-ЭП на 1-й день исследования составила по шкале MMSE 19 [16;23] баллов, по шкале IHDS 9 [8;10] баллов, по шкале FAB 9 [8;12] баллов. Результаты когнитивного скрининга значимо отличались от группы сравнения (MMSE - 19 [16;23] баллов), p=0,000, IHDS - 9 [8;10] баллов, p=0,000, FAB - 9 [8;12] баллов, p=0,000) (табл. 8).

Таблица 8. Когнитивный статус в подгруппе пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией в сравнении с группой здоровых лиц в 1-й день исследования

Шкалы	Подгруппа ВИЧ-ЭП (n=29)	Группа сравнения (n=20)	p
MMSE (баллы)	19 [16;23]	29,5 [29;30]	p=0,000
IHDS (баллы)	9 [8;10]	12 [12;12]	p=0,000
FAB (баллы)	9 [8;12]	18 [17,5;18]	p=0,000

По результатам оценки когнитивных функций и при последующем сравнении показателей между подгруппами, когнитивный дефицит был выявлен

во всех подгруппах (табл. 9). Значимо более выраженный когнитивный дефицит на 1-й день исследования отмечался в подгруппе пациентов с ЦТ на основании результатов тестирования по шкалам MMSE (15 [11,5;17] баллов), IHDS (5 [3;6] баллов) и FAB (8 [6;9] баллов) по сравнению с подгруппами ЦК (MMSE - 18,5 [15;20] баллов, IHDS - 8 [7;9] баллов, FAB - 12 [8;14] баллов) и ВИЧ-ЭП (MMSE - 19 [16;23]баллов, IHDS - 9 [8;10] баллов, FAB - 9 [8;12]баллов).

Таблица 9. Сравнение результатов оценки когнитивного дефицита между подгруппами пациентов с церебральным токсоплазмозом, церебральным криптококкозом, ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией на 1-й день наблюдения

	Подгруппа ЦТ (n=40)	Подгруппа ЦК (n=30)	Подгруппа ВИЧ-ЭП (n=29)	p
MMSE (баллы)	15 [11,5;17]	18,5 [15;20]	19 [16;23]	$p_1=0,003$ $p_2=0,000$ $p_3=0,107$
IHDS (баллы)	5 [3;6]	8 [7;9]	9 [8;10]	$p_1= 0,000$ $p_2= 0,000$ $p_3= 0,447$
FAB (баллы)	8 [6;9]	12 [8;14]	9 [8;12]	$p_1= 0,000$ $p_2= 0,000$ $p_3= 0,100$

Примечание: p_1 – достоверность сравнения показателей подгрупп ЦТ и ЦК, p_2 – достоверность сравнения показателей ЦТ и ВИЧ-ЭП, p_3 – достоверность сравнения показателей ЦК и ВИЧ-ЭП

На основании результатов проведенного когнитивного скрининга когнитивный дефицит был выявлен у пациентов во всех подгруппах по сравнению с группой здоровых лиц. При этом наиболее выраженная когнитивная дисфункция наблюдалась у пациентов с ЦТ, что объясняется наиболее особенностями патогенеза заболевания, которое протекает в форме

некротического энцефалита с разрушением всех групп нервных волокон (ассоциативные, комиссуральные и проекционные).

3.3 Степень инвалидизации и функционального ограничения

В основной группе пациентов на 1-й день исследования наблюдалось значимое снижение медиан по шкале Рэнкин до 3 [2;4] и индексу Ривермид до 4 [2;9].

В подгруппе пациентов с ЦТ при оценке степени инвалидизации по шкале Рэнкин средний балл на 1-й день исследования составил 4 [3;4], что соответствовало умеренно тяжелой степени двигательных расстройств. Оценка мобильности по индексу Ривермид в 1-й день исследования составила 3 [2;7] балла.

В подгруппе пациентов с ЦК медиана шкалы Рэнкин на 1-й день исследования соответствовала уровню умеренной степени двигательных расстройств и составил 3 [3; 4]. Медиана индекса Ривермид в 1-й день исследования составила 3 [2;7] балла.

В подгруппе пациентов с ВИЧ-ЭП оценка по шкале Рэнкин составила 2 [1;2], что соответствует легкому двигательному дефициту. При оценке степени функционального ограничения пациентов в подгруппе ВИЧ-ЭП медиана индекса Ривермид составила 10 [9;11].

Результаты оценки выраженности функционального ограничения, связанного с двигательным дефицитом по шкале Ривермид и степень инвалидизации по шкале Рэнкин продемонстрировали значительно более низкий балл в подгруппах ЦТ (3 [2;7], $p=0,005$ и 4 [3;4], $p=0,000$ соответственно) и ЦК (2 [2;3], $p=0,000$ и 3 [3;4], $p=0,000$ соответственно) по сравнению с ВИЧ-ЭП (10 [9;11] и 2 [1;2] соответственно) (табл. 10).

Таблица 10. Сравнение выраженности степени инвалидизации и функционального ограничения, связанного с двигательными нарушениями между подгруппами пациентов с церебральным токсоплазмозом, церебральным криптококкозом, ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией на 1-й день наблюдения

	Подгруппа ЦТ (n=40)	Подгруппа ЦК (n=30)	Подгруппа ВИЧ-ЭП (n=29)	p
Рэнкин (баллы)	4 [3;4]	3 [3;4]	2 [1;2]	p1=0,003 p2=0,000 p3=0,000
Ривермид (баллы)	3 [2;7]	2 [2;3]	10 [9;11]	p1=0,000 p2=0,005 p3=0,000

Оценка функционального ограничения с применением шкалы Рэнкин и индекса Ривермид наиболее актуальна для пациентов с ЦТ, так как по своим клиническим проявлениям данное заболевание сходно с ОНМК и в некоторых случаях оставляет стабильный, зачастую инвалидизирующий неврологический дефицит, требующий проведения реабилитационных мероприятий для восстановления утраченных функций и социальной активности пациента.

3.4 Результаты лабораторного исследования пациентов

Медиана количества Т-лимфоцитов CD4+ в крови в основной группе составила 66 [19;119] кл/мкл, что являлось лабораторным показателем выраженного иммунодефицита.

Значительное снижение количества Т- лимфоцитов CD4+ до 25 [11;54] кл/мкл наблюдалось в подгруппе пациентов с ЦК по сравнению с подгруппами ВИЧ-ЭП (98 [44;170] кл/мкл, p=0,000), и ЦТ (77 [41,5;121,5] кл/мкл, p=0,001).

Исследование ликвора сводилось к стандартной оценке клеточного состава, определения концентрации белка, СРБ, НСЕ, неоптерина, глюкозы и

хлоридов. Исследование концентрации маркеров нейровоспаления в ликворе у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС выявило значительное превышение нормальных значений НСЕ (21,8 [15,8;27,1] нг/мл, $p=0,000$), СРБ (0,2 [0,05;0,825] мг/л, $p=0,000$) и неоптерина (65,44 [31,66;99,46] нмоль/л, $p=0,000$) по сравнению с группой здоровых лиц (3,9 [2,95;4,7] нг/мл, 0 [0;0] мг/л, 10,7 [7,5;13,0] нмоль/л соответственно). Характеристика клеточного и биохимического состава ликвора представлена в таблице 11.

Таблица 11. Клеточный и биохимический состав ликвора в основной группе (пациенты с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС) по сравнению с группой здоровых лиц.

Показатель	Основная группа (n=99)	Группа здоровых лиц (n=20)	p
Цитоз (общий) (кл/мкл)	10 [3;48]	2 [1;2,5]	$p=0,000$
Цитоз (нейтрофилы) (кл/мкл)	1,2 [0;9]	0 [0;0]	$p=0,000$
Цитоз (лимфоциты) (кл/мкл)	8 [3;22]	2 [1;2,5]	$p=0,000$
Белок (г/л)	0,83 [0,534;1,4]	0,395 [0,35;0,42]	$p=0,000$
Глюкоза (ммоль/л)	3,2 [2,2;3,7]	3,85 [3,6;4,3]	$p=0,000$
Хлориды (ммоль/л)	118 [115;120]	119 [118;125]	$p=0,030$
НСЕ (нг/мл)	21,8 [15,8;27,1]	3,9 [2,95;4,7]	$p=0,000$
СРБ (мг/л)	0,2 [0,05;0,825]	0 [0;0]	$p=0,000$
Неоптерин (нмоль/л)	65,44 [31,66;99,46]	10,7 [7,5;13,0]	$p=0,000$

В подгруппе пациентов с ЦТ определялись изменения ликвора, характеризующиеся значительным повышением концентрации белка (1,01 [0,743;1,475] г/л) и относительно небольшим увеличением количества клеточных элементов (общий цитоз - 12 [5,5;28,0] кл/мкл, нейтрофилы - 2 [0;4,45] кл/мкл, лимфоциты - 9,3 [3,9;19;33] кл/мкл) с формированием синдрома белково-клеточной диссоциации. Так же отмечалось увеличение концентрации маркеров нейровоспаления (НСЕ - 27,45 [22,8;32,5] нг/мл, СРБ - 0,175 [0,05;0,825] мг/л, неоптерин - 55,375 [26,845;77,665] нмоль/л) (табл. 12).

Таблица 12. Оценка динамического изменения показателей ликвора в группе пациентов с церебральным токсоплазмозом в динамике на 1-й и 10-й дни исследования.

Показатель	Подгруппа ЦТ, 1-й день (n=40)	Группа здоровых лиц (n=20)	p
Цитоз (общий) (кл/мкл)	12 [5,5;28,0]	2 [1;2,5]	p=0,000
Цитоз (нейтрофилы) (кл/мкл)	2 [0;4,45]	0 [0;0]	p=0,000
Цитоз (лимфоциты) (кл/мкл)	9,3 [3,9;19;33]	2 [1;2,5]	p=0,000
Белок (г/л)	1,01 [0,743;1,475]	0,395 [0,35;0,42]	p=0,000
Глюкоза (ммоль/л)	3,35 [3,05;3,85]	3,85 [3,6;4,3]	p=0,003
Хлориды (ммоль/л)	119 [116,5;120,5]	119 [118;125]	p=0,086
НСЕ (нг/мл)	27,45 [22,8;32,5]	3,9 [2,95;4,7]	p=0,000
СРБ (мг/л)	0,175 [0,05;0,825]	0 [0;0]	p=0,000
Неоптерин (нмоль/л)	55,375 [26,845;77,665]	10,7 [7,5;13,0]	p=0,000

В подгруппе пациентов с ЦК по результатам ликворологического исследования состав ликвора характеризовался умеренным смешанным плеоцитозом, увеличением концентрации белка и гипогликорахией. Медиана количества клеточных элементов составляла 55 [34;112] клеток/мкл, из них нейтрофилов 19,65 [3,8;63], лимфоцитов 28,9 [11,0;40,2] кл/мкл на 1-й день исследования. Медианы концентрации НСЕ, СРБ и неоптерина на 1-й день исследования были 15,95 [10,5;20,1] нг/мл, 0,625 [0,125;0,95] мг/л и 91,445 [64,66;107,67] нмоль/л соответственно (табл.13).

Таблица 13. Ликворологическая характеристика подгруппы пациентов с церебральным криптококкозом в сравнении с группой здоровых лиц.

Показатель	Подгруппа ЦК, 1-й день (n=30)	Группа здоровых лиц (n=20)	p
Цитоз (общий) (кл/мкл)	55 [34;112]	2 [1;2,5]	p=0,000
Цитоз (нейтрофилы) (кл/мкл)	19,65 [3,8;63]	0 [0;0]	p=0,00
Цитоз (лимфоциты) (кл/мкл)	28,9 [11,0;40,2]	2 [1;2,5]	p=0,000
Белок (г/л)	1,25 [0,718;1,9]	0,395 [0,35;0,42]	p=0,000
Глюкоза (ммоль/л)	1,4 [0,9;2,1]	3,85 [3,6;4,3]	p=0,000
Хлориды (ммоль/л)	117 [113;120]	119 [118;125]	p=0,029
НСЕ (нг/мл)	15,95 [10,5;20,1]	3,9 [2,95;4,7]	p=0,000
СРБ (мг/л)	0,625 [0,125;0,95]	0 [0;0]	p=0,000
Неоптерин (нмоль/л)	91,445 [64,66;107,67]	10,7 [7,5;13,0]	p=0,000

В подгруппе пациентов с ВИЧ-ЭП клеточный состав ликвора был представлен лимфоцитами с медианой количества клеток 2 [1;3] кл/мкл. В биохимическом составе ликвора отмечалась умеренная гиперпротеинрагия с концентрацией белка 0,522 [0,415;0,741] г/л. Концентрация всех маркеров нейровоспаления в ликворе превышала значения группы здоровых лиц. Медиана концентрации НСЕ составила 20,3 [15,5;23,3] нг/мл, уровня СРБ достигала 0,125 [0,025;0,5] мг/л, уровня неоптерина -51,17 [18,23;74,73] нмоль/л. Результаты лабораторного анализа ликвора пациентов в подгруппе ВИЧ-ЭП представлены в таблице 14.

Таблица 14. Ликворологическая характеристика подгруппы пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией в сравнении с группой здоровых лиц.

Показатель	Подгруппа ВИЧ-ЭП, 1-й день (n=29)	Группа здоровых лиц (n=20)	p
Цитоз (общий) (кл/мкл)	2 [1;3]	2 [1;2,5]	p=0,229
Цитоз (нейтрофилы) (кл/мкл)	0 [0;0]	0 [0;0]	p=0,848
Цитоз (лимфоциты) (кл/мкл)	2 [1;3]	2 [1;2,5]	p=0,228
Белок (г/л)	0,522 [0,415;0,741]	0,395 [0,35;0,42]	p=0,000
Глюкоза (ммоль/л)	3,5 [3,2;3,8]	3,85 [3,6;4,3]	p=0,004
Хлориды (ммоль/л)	118 [115;120]	119 [118;125]	p=0,090
НСЕ (нг/мл)	20,3 [15,5;23,3]	3,9 [2,95;4,7]	p=0,000
СРБ (мг/л)	0,125 [0,025;0,5]	0 [0;0]	p=0,000
Неоптерин (нмоль/л)	51,17 [18,23;74,73]	10,7 [7,5;13,0]	p=0,006

Анализ результатов лабораторного исследования ликвора на 1-й день наблюдения выявил значимо более выраженную клеточную реакцию в подгруппе пациентов с ЦК (55 [34;112] кл/мкл) , по сравнению с ЦТ (12 [5,5;28] кл/мкл, $p=0,000$) и ВИЧ-ЭП (2 [1;3] кл/мкл, $p=0,000$). Клеточный состав ликвора в подгруппе пациентов с ЦК характеризовался смешанным цитозом, при этом медиана количества лимфоцитов значимо не отличалась от медианы количества нейтрофилов (28,9 [11;40,2] кл/мкл и 19,65 [11;40,2] кл/мкл соответственно, $p=0,719$). В группе пациентов с ЦТ отмечался преимущественно лимфоцитарный цитоз с количеством лимфоцитов 9,3 [3,9;19,33] кл/мкл, что значимо превышало данный показатель в подгруппе пациентов с ВИЧ-ЭП (2 [1;3] кл/мкл, $p=0,000$) и отличалось более низким значением от результатов в подгруппе пациентов с ЦК ($p=0,001$). Сравнение количества нейтрофилов ликворе в подгруппах ЦК (19,65 [3,8;63] кл/мкл и ЦТ (2 [0;4,45] кл/мкл) выявило значимо более низкий уровень нейтрофилов в подгруппе пациентов с ЦТ ($p=0,000$). Концентрация белка в ликворе в подгруппах пациентов с ЦТ (1,01 [0,743;1,475] г/л) и ЦК (1,255 [0,718;1,9] г/л) значительно превышала концентрацию белка в ликворе в подгруппе пациентов с ВИЧ-ЭП (0,522 [0,415;0,741] г/л, $p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно). Медианы концентрации белка в подгруппах пациентов с ЦТ и ЦК не различались ($p=0,567$). В подгруппе пациентов с ЦК отмечалась более низкий уровень глюкозы в ликворе (1,4 [0,9;2,1] ммоль/л) по сравнению с подгруппами пациентов с ЦТ (3,35 [3,05;3,85] ммоль/л, $p=0,000$) и ВИЧ-ЭП (3,5 [3,2;3,8] ммоль/л, $p=0,000$) (рис.8).

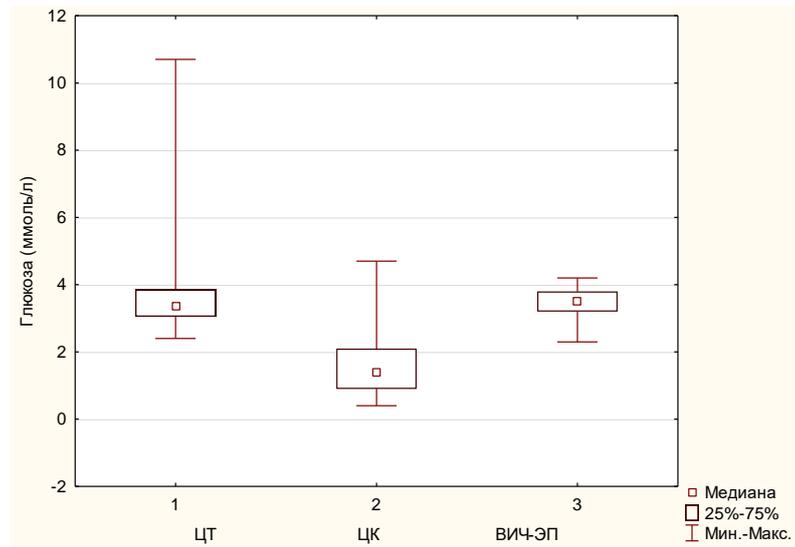


Рисунок 8. Сравнение концентрации глюкозы в ликворе между подгруппами пациентов с церебральным токсоплазмозом, церебральным криптококкозом, ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией на 1-й день наблюдения

Концентрация хлоридов в подгруппах ЦТ, ЦК и ВИЧ-ЭП значимо не отличалась. При межгрупповом анализе определялся значимо более высокий уровень НСЕ в ликворе в подгруппе пациентов с ЦТ (27,45 [22,8;32,5] нг/мл). В подгруппах пациентов с ЦК и ВИЧ-ЭП повышенный уровень НСЕ значимо не различался (рис. 9).

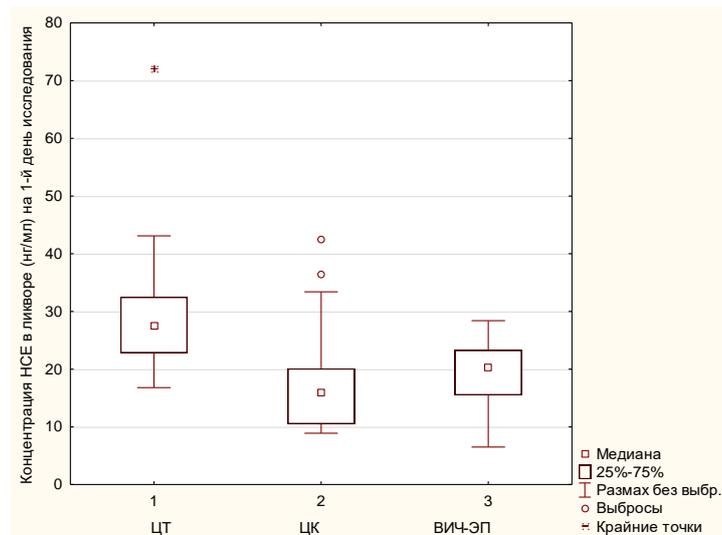


Рисунок 9. Концентрация НСЕ в ликворе в подгруппах пациентов с церебральным токсоплазмозом, церебральным криптококкозом, ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией на 1-й день наблюдения

Сравнение концентрации СРБ в ликворе пациентов подгрупп ЦТ, ЦК и ВИЧ-ЭП демонстрирует значимо более высокую концентрацию в подгруппе пациентов с ЦК (0,625 [0,125;0,95] мг/л) по сравнению с подгруппой ВИЧ-ЭП. При этом умеренное повышение СРБ в ликворе пациентов с ЦТ значимо не отличалось от результатов в остальных подгруппах (рис. 10).

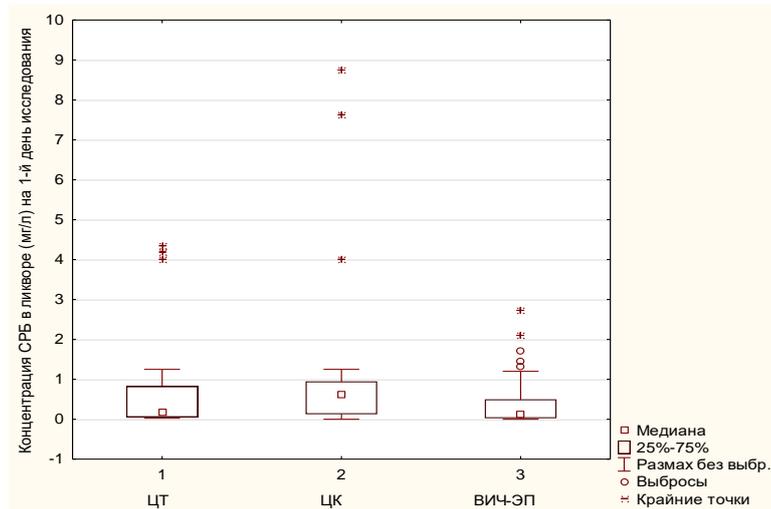


Рисунок 10. Концентрация СРБ в ликворе в подгруппах пациентов с церебральным токсоплазмозом, церебральным криптококкозом, ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией на 1-й день наблюдения

Повышенная концентрация неоптерина определялась во всех подгруппах (рис. 11), однако значимо не различалась.

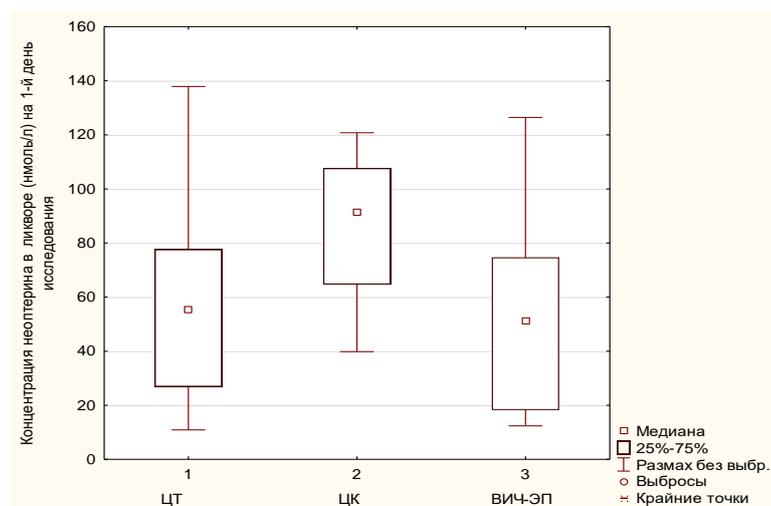


Рисунок 11. Концентрация неоптерина в ликворе в подгруппах пациентов с церебральным токсоплазмозом, церебральным криптококкозом, ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией на 1-й день наблюдения.

Результаты сравнения клеточного и биохимического состава ликвора между подгруппами ЦТ, ЦК и ВИЧ-ЭП на 1-й день исследования представлены в таблице 15.

Таблица 15. Сравнение результатов исследования ликвора между подгруппами пациентов с церебральным токсоплазмозом, церебральным криптококкозом, ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией на 1-й день наблюдения

	Подгруппа ЦТ (n=40)	Подгруппа ЦК (n=30)	Подгруппа а ВИЧ-ЭП (n=29)	
Цитоз (общий) кл/мкл	12 [5,5;28]	55 [34;112]	2 [1;3]	$P_1=0,000$ $P_2=0,000$ $p_3=0,000$
Цитоз (лимфоциты) кл/мкл	9,3 [3,9;19,33]	28,9 [11;40,2]	2 [1;3]	$p_1=0,001$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
Цитоз (нейтрофилы) кл/мкл	2 [0;4,45]	19,65 [3,8;63]	0 [0;10]	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
Концентрация белка (г/л)	1,01 [0,743;1,475]	1,255 [0,718;1,9]	0,522 [0,415;0,741]	$p_1=0,567$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
Концентрация глюкозы (ммоль/л)	3,35 [3,05;3,85]	1,4 [0,9;2,1]	3,5 [3,2;3,8]	$p_1=0,000$ $p_2=0,713$ $p_3=0,000$
Концентрация хлоридов (ммоль/л)	119 [116,5;120,5]	117 [113;120]	118 [115;120]	$p_1=0,722$ $p_2=0,264$ $p_3=0,403$
НСЕ (нг/мл)	27,45 [22,8;32,5]	15,95 [10,5;20,1]	20,3 [15,5;23,3]	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,124$
СРБ (мг/л)	0,175 [0,05;0,825]	0,625 [0,125;0,95]	0,125 [0,025;0,5]	$P_1=0,464$ $P_2=0,561$ $p_3=0,028$
Неоптерин (нмоль/л)	55,375 [26,845;77,665]	91,445 [64,66;107,67]	51,17 [18,23;74,73]	$p_1=0,115$ $p_2=0,967$ $p_3=0,152$

Изменения ликвора у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС имеют специфический характер и проявляются формированием синдрома белково-клеточной диссоциации. При подробном исследовании клеточного и биохимического состава ликвора в подгруппах фиксировались специфические изменения, характерные для конкретной нозологии. При ЦТ в ликворе отмечалась умеренная лимфоцитарная клеточная реакция с гиперпротеинарией и отсутствием изменений концентрации глюкозы. В подгруппе пациентов с ЦК отмечалось выраженное снижение концентрации глюкозы в ликворе, что объясняется возможным использованием глюкозы грибковыми колониями *Cryptococcus neoformans* для роста. Умеренный смешанный плеоцитоз в ликворе при ЦК объясняется угнетением в первую очередь клеточного звена иммунитета. В подгруппе пациентов с ВИЧ-ЭП наблюдалась умеренное повышение концентрации белка в ликворе, связанное с прогрессированием нейроритопатического действия ВИЧ и нейрональной гибелью. Увеличение концентрации маркеров нейровоспаления в ликворе в основной группе свидетельствует об интенсификации процесса нейрональной гибели и нарушения проницаемости ГЭБ на фоне оппортунистических инфекций ЦНС и прогрессирования ВИЧ-энцефалопатии.

Материалы данной части главы отражены в следующих публикациях:

1. Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, Д.Ю. Соснин. Концентрация неоптерина в ликворе у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением центральной нервной системы. Лабораторная служба. 2021. Т.10. №3. С. 21-27 (ВАК, К-2)
2. Н.Е. Сексяев, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин. Показатели клинического статуса и нейронспецифической енолазы в ликворе у пациентов с церебральным токсоплазмозом при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД // Российский неврологический журнал. 2023. №.2, С. 25-30 (МБД SCOPUS, RSCI, К-1)
3. Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, Д.Ю. Соснин. Нейронспецифическая енолаза ликвора как объективный маркер когнитивных нарушений при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии // Практическая медицина. 2023. №2, С. 37-41. (ВАК, К-1)

4. Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, Д.Ю. Соснин. Особенности диагностики воспалительных поражений центральной нервной системы ВИЧ-инфицированных пациентов в терминальной стадии заболевания: клинический случай. Пермский медицинский журнал. 2021. Т. 38. № 4. С. 159-166. (ВАК, К-2)
5. Д.Ю. Соснин, Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев. Лабораторные показатели исследования ликвора при ВИЧ-ассоциированных заболеваниях ЦНС. Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т. 66. № S4. С. 66 (МБД SCOPUS, RSCI, К-1)
6. Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, Д.Ю. Соснин. Неоптерин спинномозговой жидкости у ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии СПИД. Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021). Сборник тезисов. Москва, 2021. С. 101-102 (РИНЦ)
7. Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, О.Г. Кубарев, Д.Ю. Соснин. Проблемы лабораторной диагностики криптококкового менингоэнцефалита. Справочник заведующего КДЛ. 2020. № 9. С. 63-71 (РИНЦ)
8. Н.Е. Сексяев, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин. Нейронспецифическая енолаза ликвора у ВИЧ-инфицированных пациентов // Материалы научно-практических конференций в рамках VIII российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022). Москва, 2022. С. 123 (РИНЦ)
9. Н.Е. Сексяев, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин. Способ объективизации оценки мутности биологических жидкостей // Материалы научно-практических конференций в рамках VIII российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022). Москва, 2022. С. 138-139 (РИНЦ)

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Сравнение клинико-лабораторных показателей в подгруппе пациентов с церебральным токсоплазмозом в динамике

При динамическом наблюдении фиксировался регресс выраженности неврологических симптомов, что отражалось в снижении балла при оценке тяжести ЦТ до 4 [3,5;5,5] ($p=0,000$) (рис. 12).

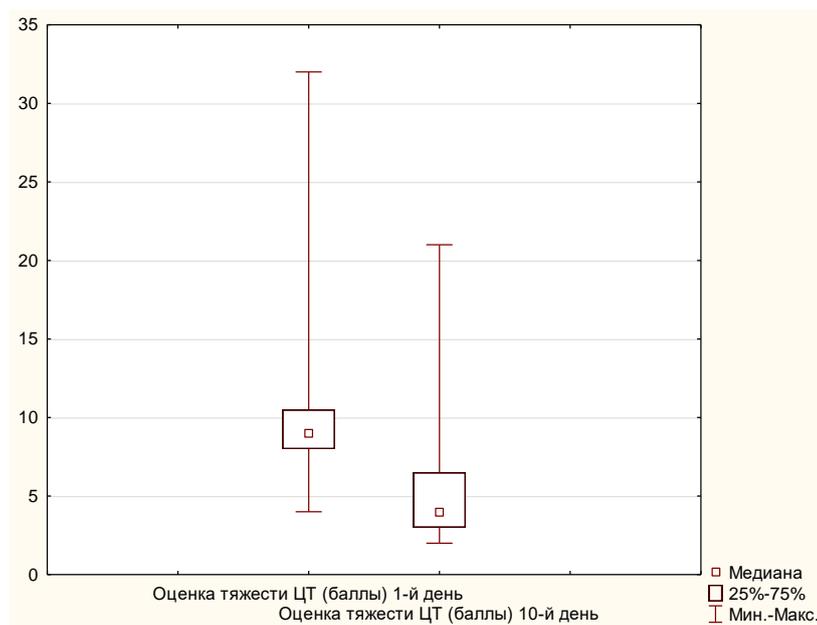


Рисунок 12. Динамическая оценка клинических проявлений в подгруппе пациентов с церебральным токсоплазмозом.

В результате исследования когнитивного статуса у пациентов в подгруппе ЦТ наряду с выраженностью отмечена обратимость когнитивных нарушений на фоне специфической противопаразитарной терапии. Результаты когнитивного скрининга по шкале MMSE представлены на рисунке 13.

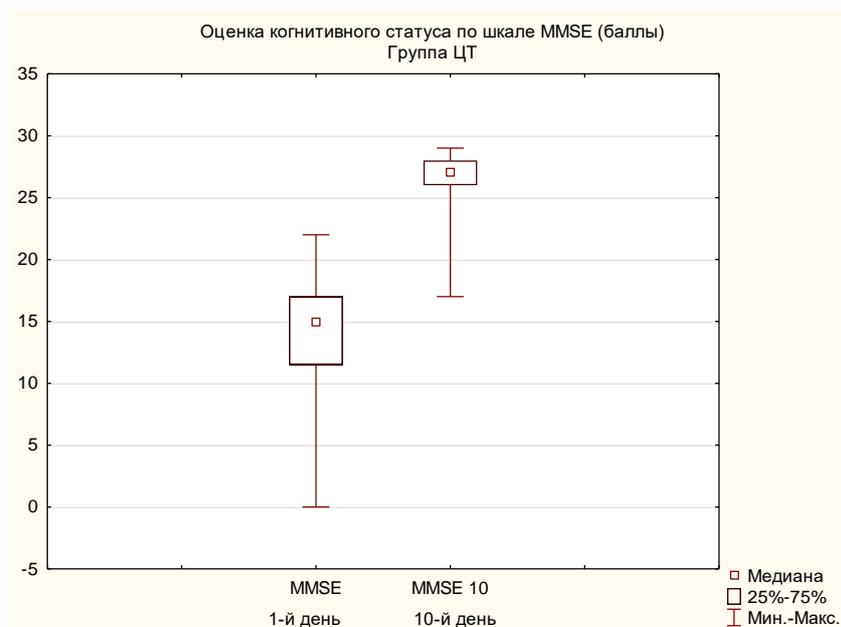


Рисунок 13. Результат динамической оценки когнитивного статуса по шкале MMSE в группе пациентов с церебральным токсоплазмозом.

Увеличение баллов по шкалам IHDS и FAB так же свидетельствовало в пользу обратимости когнитивного дефицита при ЦТ. Медианы шкал MMSE, IHDS и FAB при оценке на 10-й день исследования статистически значимо отличались от первоначальной оценки и составили 27 [26;28] ($p=0,000$), 10,5 [9;11] ($p=0,000$) и 15 [13;16] ($p=0,000$) баллов соответственно (табл. 16).

Таблица 16. Оценка когнитивного статуса в подгруппе пациентов с церебральным токсоплазмозом в динамике на 1-й и 10-й дни исследования

Шкала	Подгруппа ЦТ, 1-й день исследования	Подгруппа ЦТ, 10-й день исследования	p
MMSE	15 [11,5;17]	27 [26;28]	$p=0,000$
IHDS	5 [3;6]	10,5 [9;11]	$p=0,000$
FAB	8 [6;9]	15 [13;16]	$p=0,000$

В данной подгруппе пациентов на фоне применения антипротозойной терапии, отмечался регресс двигательного дефицита с частичным

восстановлением функциональной независимости. Средний балл по шкале Рэнкин при оценке на 1-й день исследования составил 4 [3;4], к 10-му дню снизился до 2 [2;3] ($p=0,000$) (рис. 14). Оценка мобильности по индексу Ривермид в 1-й день исследования составила 3 [2;7]. При динамической оценке к 10-му дню отмечалось статистически значимое увеличение среднего балла до 10,5 [7;12] ($p=0,000$) (рис. 15).

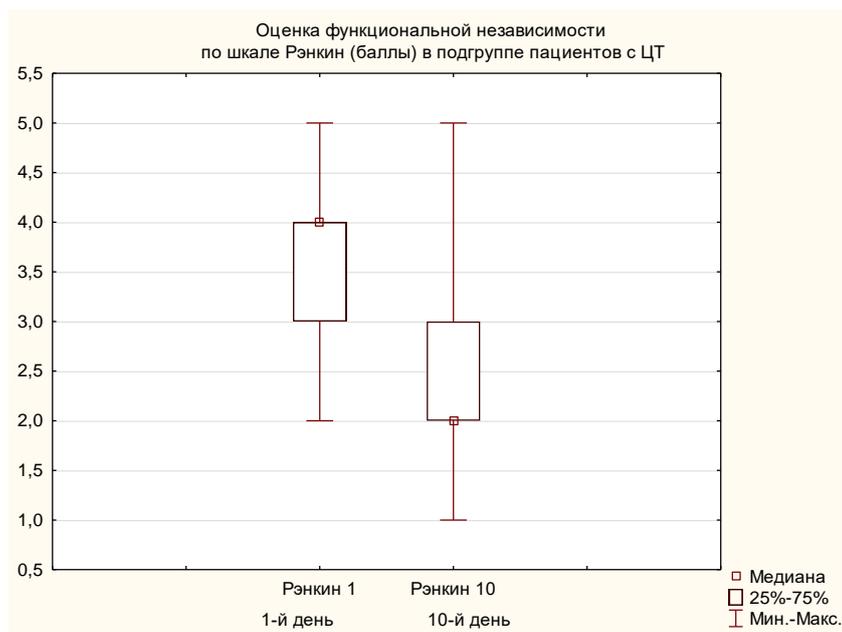


Рисунок 14. Результаты динамической оценки степени инвалидизации по шкале Рэнкин в подгруппе пациентов с церебральным токсоплазмозом.

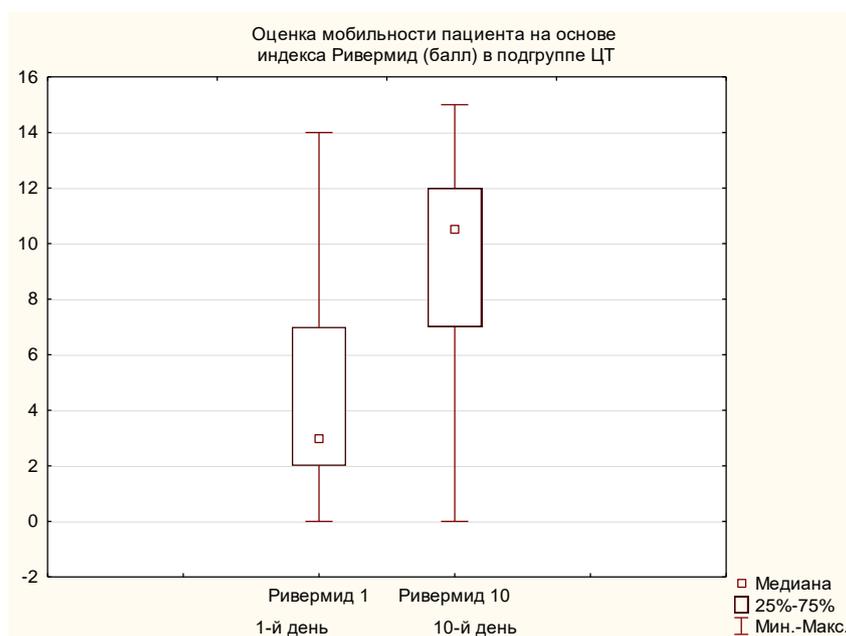


Рисунок 15. Результаты динамической оценки изменения выраженности двигательных нарушений по шкале Ривермид в подгруппе пациентов с церебральным токсоплазмозом.

При лабораторном исследовании ликвора в динамике на фоне проводимой антипротозойной терапии отмечалась частичная нормализация клеточного и биохимического состава. Сравнение показателей ликвора пациентов с ЦТ на 1-й и 10-й дни исследования продемонстрировало снижение общего количества клеточных элементов с 12 [5,5; 28,0] кл/мкл до 4 [2;8] кл/мкл ($p=0,000$), и изменение клеточного состава со снижением количества нейтрофилов с 2 [0;4,45] кл/мкл до 0 [0;0,1] кл/мкл ($p=0,000$) и лимфоцитов с 9,3 [3,9;19;33] кл/мкл до 3 [2;7,5] кл/мкл ($p=0,000$). В биохимическом составе обращает на себя внимание значительное снижение концентрации общего белка с 1,01 [0,743;1,475] г/л до 0,625 [0,433;0,850] г/л ($p=0,000$) и концентрации НСЕ с 27,45 [22,8;32,5] (нг/мл) до 18,3 [12,95;27,25] (нг/мл) ($p=0,003$). Результаты динамического исследования показателей ликвора в подгруппе ЦТ представлены в таблице 17.

Таблица 17. Оценка динамического изменения показателей ликвора в подгруппе пациентов с церебральным токсоплазмозом в динамике на 1-й и 10-й дни исследования.

Показатель	Подгруппа ЦТ, 1-й день (n=40)	Подгруппа ЦТ, 10-й день (n=40)	p
Цитоз (общий) (кл/мкл)	12 [5,5;28,0]	4 [2;8]	$p=0,000$
Цитоз (нейтрофилы) (кл/мкл)	2 [0;4,45]	0 [0;0,1]	$p=0,000$
Цитоз (лимфоциты) (кл/мкл)	9,3 [3,9;19;33]	3 [2;7,5]	$p=0,000$
Белок (г/л)	1,01 [0,743;1,475]	0,625 [0,433;0,850]	$p=0,000$

Глюкоза (ммоль/л)	3,35 [3,05;3,85]	3,2 [2,8;3,6]	p=0,075
Хлориды (ммоль/л)	119 [116,5;120,5]	119 [116,5;120,5]	p=0,688
НСЕ (нг/мл)	27,45 [22,8;32,5]	18,3 [12,95;27,25]	p=0,003
СРБ (мг/л)	0,175 [0,05;0,825]	0,05 [0;0,3]	p=0,054
Неоптерин (нмоль/л)	55,375 [26,845;77,665]	51,78 [29,13;90,96]	p=0,959

По результатам корреляционного анализа в подгруппе пациентов с ЦТ была выявлена положительная связь между выраженностью неврологического дефицита при оценке тяжести ЦТ с концентрацией НСЕ на 1-й день исследования ($R=0,511035$, $p<0,05$) (рис. 16).

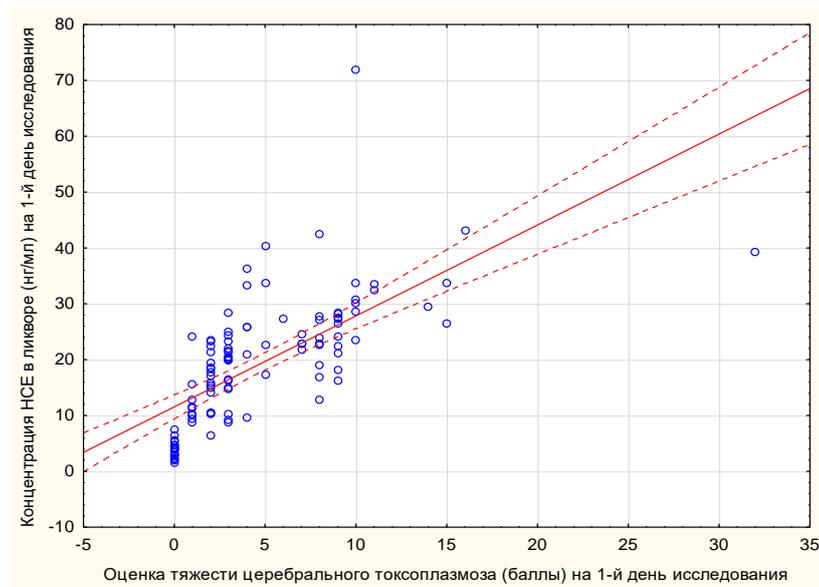


Рисунок 18. Связь выраженности неврологического дефицита при оценке тяжести церебрального токсоплазмоза и концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе на 1-й день исследования

Выраженность неврологического дефицита при оценке тяжести ЦТ (рис. 17) и повышенная концентрация НСЕ в 1-й день исследования сочетались с повышенной концентрацией НСЕ в ликворе на 10-й день ($R=0,459162$ и $R=0,571585$, $p<0,05$).

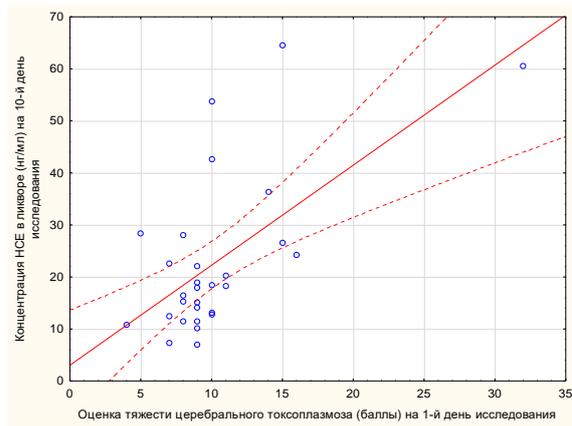


Рисунок 17. Связь выраженности неврологического дефицита при оценке тяжести церебрального токсоплазмоза на 1-й день исследования и концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе на 10-й день исследования.

Повышенная концентрация НСЕ в ликворе так же была связана со степенью выраженности когнитивного дефицита по шкалам MMSE (рис. 18), IHDS и FAB ($R=-0,933729$, $R=-0,761319$, $R=-0,774389$ соответственно, $p<0,05$) на 1-й день исследования.

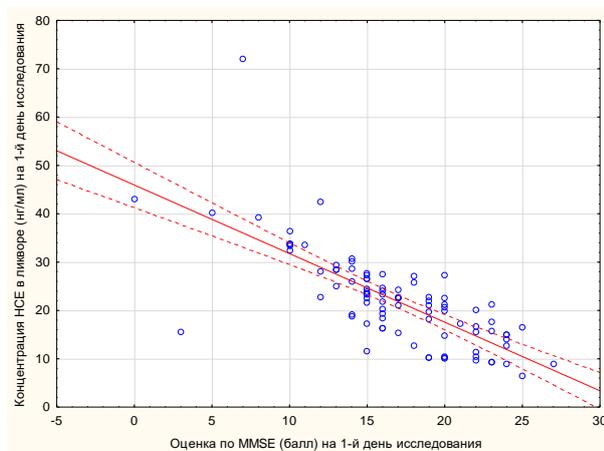


Рисунок 18. Связь выраженности когнитивного дефицита по шкале MMSE и концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе в подгруппе пациентов с церебральным токсоплазмозом на 1-й день исследования

Степень инвалидизации по шкале Рэнкин имела положительную корреляционную связь с концентрацией НСЕ в ликворе на 1-й день исследования ($R=0,417076$, $p<0,05$) (рис 19).

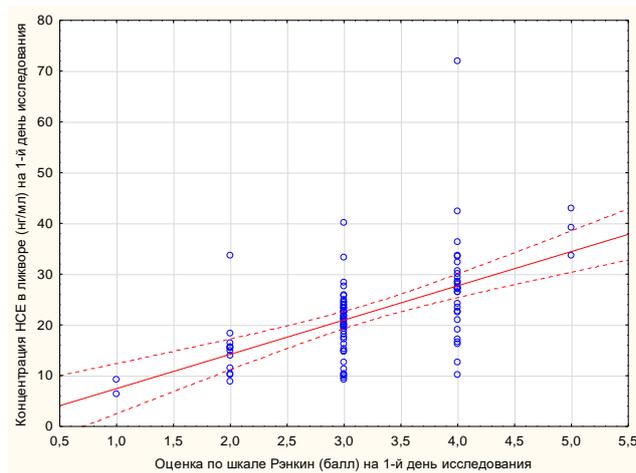


Рисунок 19. Связь степени инвалидизации по шкале Рэнкин и концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе на 1-й день исследования.

Выраженность неврологического дефицита при оценке тяжести ЦТ и степень инвалидизации по шкале Рэнкин на 10-й день исследования была связана с концентрацией СРБ в ликворе ($R=0,576812$ и $R= 0,583447$ соответственно, $p<0,05$) Так же повышенная концентрация СРБ в ликворе была связана с тяжестью когнитивных нарушений по шкалам MMSE и IHDS ($R=-0,502849$, $R=-0,421517$, $p<0,05$).

Клинический пример 1. Пациент Б. мужчина, 36 лет, менеджер строительной компании, госпитализирован в ГБУЗ ПК ПККИБ 28.03.2020. Жалобы на момент поступления предъявлял на общую слабость. Результат обследования на ВИЧ-инфекцию методом ИФА крови положительный с подтверждением методом иммунного блоттинга. Из анамнеза известно, что пациент осведомлен о диагнозе ВИЧ-инфекции с 2010 года, в который не поверил. От антиретровирусной терапии отказался, у инфекциониста не наблюдался, иммунный статус не контролировал. На момент поступления в неврологическом статусе очаговая и общемозговая симптоматика отсутствовала. Количество клеток $CD4^+$ в крови снижено до 13 кл/мкл. Пациент переведен в специализированное отделение для лечения ВИЧ-инфекции. На 3-й день госпитализации (30.03.2020) отмечено психомоторное возбуждение,

дезориентация в пространстве, времени, собственной личности. В неврологическом статусе на момент осмотра уровень сознания соответствовал 13 баллам по шкале комы Глазго (оглушение), отмечен менингеальный синдром в виде ригидности мышц тыла шеи до 3 см, симптом Кернига 160°. Очаговый неврологический дефицит был представлен левосторонним центральным гемипарезом с умеренными двигательными нарушениями, парезом взора влево, левосторонней гемианопсией и гемианестезией с формированием синдрома игнорирования половины пространства (неглект). Оценка тяжести ЦТ в дебюте заболевания составила 15 баллов. Оценка по шкале Рэнкин составила 5 баллов, что соответствовало выраженной инвалидизации, и 1 балл по индексу мобильности Ривермид. С диагностической целью пациенту проведена нейровизуализация в объеме МРТ головного мозга с контрастным усилением, по результатам которой было выявлено наличие патологических структурных изменений вещества правой гемисферы мозга, контрлатеральных отделов базальных ядер, лобной доли и гиппокампа слева с наличием деструктивных изменений области базальных ядер справа. Латеральная дислокация срединных структур влево (рис. 20).

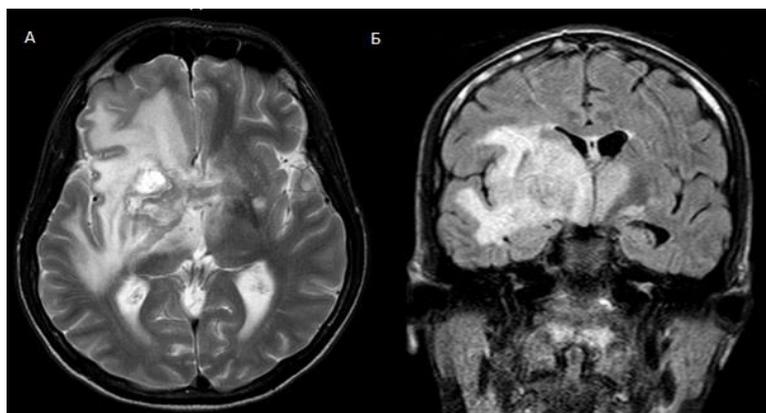


Рисунок 22. МРТ головного мозга пациента с церебральным токсоплазмозом. Последовательность T2 ВИ аксиальная плоскость (А), T2 FLAIR корональная плоскость (Б).

Выполнена диагностическая люмбальная пункция. Клеточный состав ликвора был представлен умеренным преимущественно лимфоцитарным

плеоцитозом (общее количество клеточных элементов – 22 кл/мкл (референсные значения от 0 до 10 кл/мкл), 90 % - лимфоциты, 10 % нейтрофилы). Концентрация белка составляла 2,24 г/л, глюкозы – 4,5 ммоль/л, хлоридов – 119 ммоль/л. Концентрация маркеров нейровоспаления в ликворе значительно превышала нормальные значения (НСЕ – 33,7 нг/мл, СРБ – 4 мг/л, неоптерин – 58,14 нмоль/л). На фоне противоотечной терапии отмечалось восстановление уровня сознания до 15 баллов по шкале ком Глазго. Исследование когнитивных функций выявило выраженные когнитивные нарушения (MMSE – 10 баллов, IHDS – 3 балла, FAB – 6 балла). Диагноз ЦТ был подтвержден результатом исследования ликвора методом ПЦР на ДНК *T. gondii*. Пациенту назначена антипротозойная терапия препаратом Ко-тримоксазол (Триметоприм +Сульфаметоксазол) 1920 мг 2 раза в сутки ежедневно. На фоне лечения отмечена положительная динамика в неврологическом статусе. Через 10 дней балл оценки тяжести ЦТ снизился до 5, по шкале Рэнкин 3 балла, по индексу Ривермид 12 баллов. Отмечалось восстановление когнитивного статуса (MMSE – 22 баллов, IHDS – 7 балла, FAB – 8 балла). На 10-й день наблюдения повторно выполнена люмбальная пункция с оценкой состава ликвора. Отмечалось снижение общего количества клеточных элементов до 3 (100% лимфоцитов), снижение концентрации белка до 1,92 г/л и активности маркеров нейровоспаления (НСЕ – 26,5 нг/мл, СРБ – 1,25 мг/л, неоптерин – 50,8 нмоль/л). В динамике проведена повторная МРТ головного мозга с контрастным усилением через 6 месяцев после первого исследования, по результатам которой отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема и количества патологических очагов (рис. 21).

Данный пример демонстрирует характерную для ЦТ клиническую картину и ликворологические изменения, которые регрессируют на фоне антипротозойной терапии. Прослеживается описанная ранее связь между маркерами нейровоспаления и выраженность неврологического дефицита, а также эффективность количественной клинической оценки тяжести ЦТ для подтверждения диагноза ЦТ.

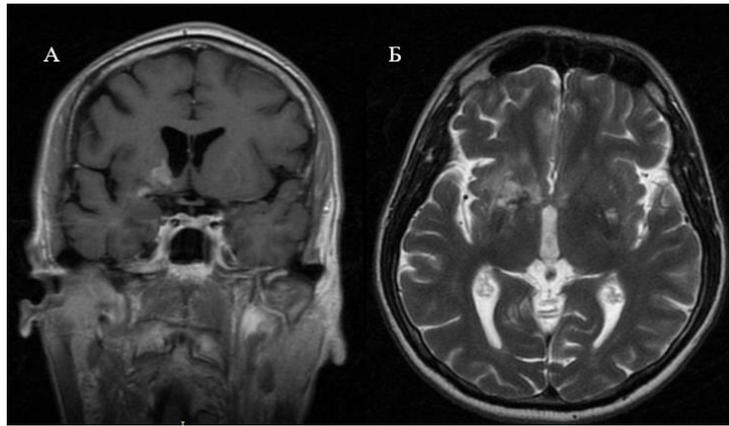


Рисунок 21. МРТ головного мозга пациента в динамике через 6 месяцев. Последовательность T2 ВИ, аксиальная плоскость (А), T1 FLAIR с контрастным усилением (Б). В области базальных структур справа определяется участок измененного МР-сигнала с нечеткими неровными контурами, неоднородный по структуре, гиперинтенсивный на T2, с неоднородным накоплением контрастного вещества, больше по периферии измененной зоны.

4.2 Сравнение клинико-лабораторных показателей в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом в динамике

В подгруппе пациентов с ЦК в процессе наблюдения зафиксировано значимое снижение выраженности неврологических симптомов при оценке тяжести ЦК с 9 [6;11] баллов до 1 [0;3] (p=0,000) балла на фоне специфической противогрибковой терапии (рис. 22).

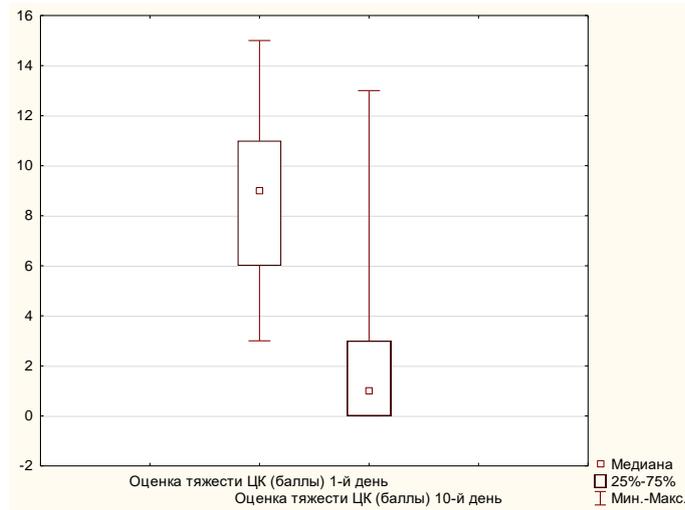


Рисунок 22. Динамическая оценка клинических проявлений в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом.

Медианы шкал MMSE, IHDS и FAB в подгруппе ЦК на момент начала наблюдения составили 18,5 [15;20], 8 [7;9] и 12 [8;14] баллов соответственно. На фоне специфической противогрибковой терапии отмечалось частичное восстановление когнитивных функций, о чем свидетельствовало статистически значимое увеличение баллов по всем шкалам оценки когнитивных функций. Медиана шкалы MMSE на 10-й день исследования составила 27 [24;28] (p=0,000), шкалы IHDS 11 [10;11] (p=0,000), шкалы FAB 17 [13;16] (p=0,000) (табл. 18). Результаты оценки когнитивных функций по шкале MMSE в подгруппе пациентов с ЦК представлена на рисунке 23.

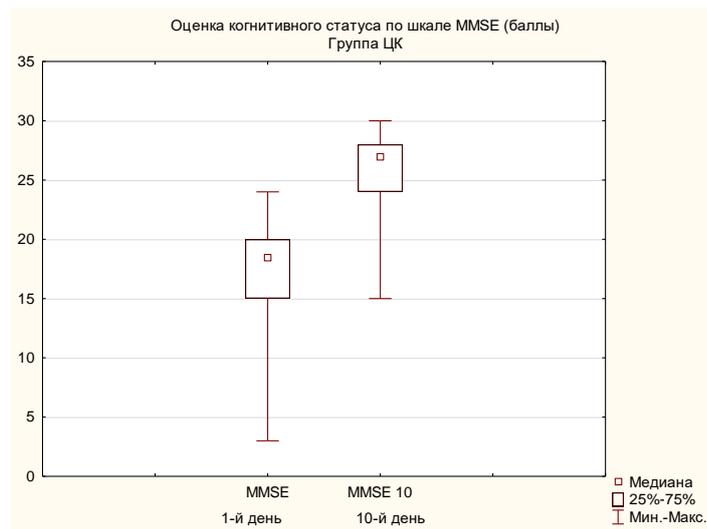


Рисунок 23. Результат динамической оценки когнитивного статуса по шкале MMSE (балл) в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом.

Таблица 18. Оценка когнитивного статуса в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом по шкалам оценки выраженности когнитивного дефицита в динамике на 1-й и 10-й дни исследования

Шкала	Подгруппа ЦК, 1-й день исследования	Подгруппа ЦК, 10-й день исследования	p
MMSE	18,5 [15;20]	27 [24;28]	p=0,000
INHDS	8 [7;9]	11 [10;11]	p=0,000
FAB	12 [8;14]	17 [13;16]	p=0,000

Особенностью оценки когнитивного дефицита, связанной со спецификой неврологических проявлений ЦК, является наличие в дебюте заболевания как количественного, так и качественного изменения сознания, обусловленных явлениями гипертензионно-гидроцефального синдрома. С учетом данной особенности оценка когнитивных функций у пациентов с качественным и количественным нарушением сознания (n=14) проводилась в первые 24 часа с момента поступления, но после проведения люмбальной пункции и стабилизации состояния на фоне нормализации внутричерепного давления.

В подгруппе пациентов с ЦК на фоне противогрибковой терапии отмечалась положительная динамика и снижение среднего балла по шкале Рэнкин с 3 [3;4] до 1 [1;2] балла ($p=0,000$) к 10-му дню исследования (рис. 24).

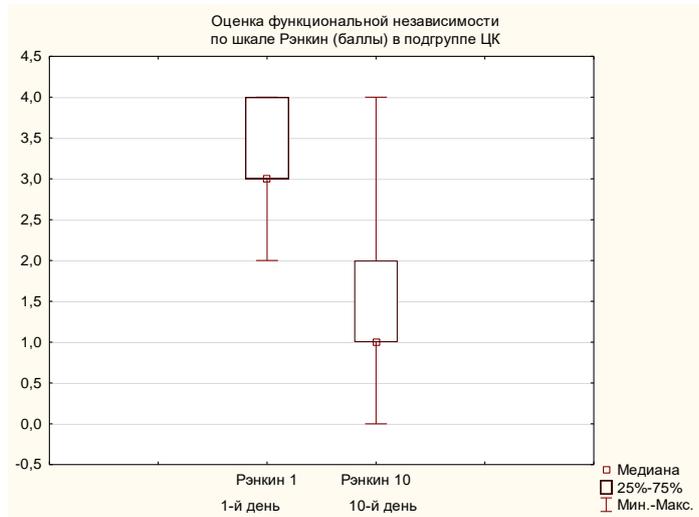


Рисунок 24. Результат динамической оценки степени инвалидизации по шкале Рэнкин в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом.

Так же отмечалось восстановление мобильности по индексу Ривермид с 3 [2;7] баллов в 1-й день до 13 [11;13] баллов ($p=0,000$) на 10-й день исследования (рис. 25).

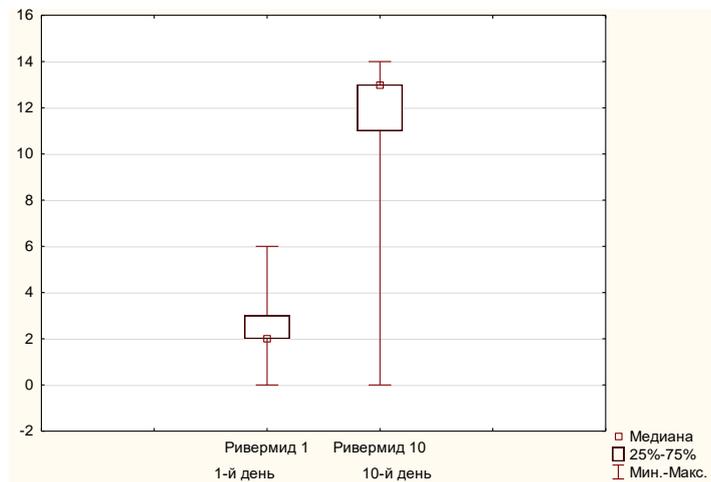


Рисунок 25. Результат динамической оценки ограничения мобильности по индексу мобильности Ривермид в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом.

Результаты динамической оценки степени инвалидизации и функциональных ограничений представлены в таблице 19.

Таблица 19. Оценка степени инвалидизации и ограничения мобильности в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом на 1-й и 10-й дни исследования

Шкала	Подгруппа ЦК, 1-й день исследования (n=30)	Подгруппа ЦК, 10-й день госпитализации (n=30)	p
Рэнкин	3 [3;4]	1 [1;2]	p= 0,000
Ривермид	3 [2;7]	13 [11;13]	p= 0,000

При динамическом лабораторном исследовании ликвора определялась тенденция к снижению общего количества клеток с 55 [34;112] кл/мкл до 10 [6;15] кл/мкл (p=0,000) и изменению клеточного состава с преобладанием лимфоцитов, среднее количество которых снижалось с 28,9 [11,0;40,2] кл/мкл до 9,5 [6;15] кл/мкл к 10-му дню исследования. К 10-му дню исследования концентрация глюкозы восстанавливалась на фоне противогрибковой терапии с 1,4 [0,9;2,1] ммоль/л и в среднем составляла 3,2 [2,8;3,5] ммоль/л (p=0,000). Средняя концентрация белка значительно превышала диапазон нормальных значений и составляла 1,25 [0,718;1,9] г/л на 1-й день исследования, снижаясь на фоне противогрибковой терапии до 0,65 [0,44;0,87] г/л к 10-му дню исследования. В дебюте заболевания в ликворе определялся С-реактивный белок на уровне 0,625 мг/л с последующим снижением концентрации до 0,01 [0,01;0,025]. Результаты динамического исследования цитологического и биохимического состава ликвора представлены в таблице 20.

Таблица 20. Сравнение показателей ликвора в подгруппе пациентов с ЦК на 1-й и 10-й дни исследования и показателями ликвора группы здоровых лиц

Показатель	Подгруппа ЦК 1-й день (n=30)	Подгруппа ЦК 10-й день (n=30)	p
Цитоз (общий) (кл/мкл)	55 [34;112]	10 [6;15]	p=0,000
Цитоз (нейтрофилы) (кл/мкл)	19,65 [3,8;63]	1,6 [0;4]	p=0,000
Цитоз (лимфоциты) (кл/мкл)	28,9 [11,0;40,2]	9,5 [6;15]	p=0,001
Белок (г/л)	1,25 [0,718;1,9]	0,65 [0,44;0,87]	p=0,000
Глюкоза (ммоль/л)	1,4 [0,9;2,1]	3,2 [2,8;3,5]	p=0,000
Хлориды (ммоль/л)	117 [113;120]	120 [116;122]	p=0,134
НСЕ (нг/мл)	15,95 [10,5;20,1]	-	-
СРБ (мг/л)	0,625 [0,125;0,95]	0,01 [0,01;0,025]	p=0,002
Неоптерин (нмоль/л)	91,445 [64,66;107,67]	99,9 [42,96;105,62]	p=0,950

По результатам корреляционного анализа в подгруппе пациентов с ЦК выявлена положительная связь между концентрацией СРБ в ликворе и оценкой тяжести ЦК на 1-й день исследования ($R=0,619891$, $p<0,05$) (рис. 26). Установленная связь наблюдалась и на 10-й день исследования ($R=0,876452$, $p<0,05$) (рис. 27).

Корреляционный анализ результатов исследования когнитивного статуса пациентов подгруппы ЦК выявил связь между концентрацией НСЕ в ликворе и выраженностью когнитивного дефицита по шкалам MMSE ($R= -0,651227$, $p<0,05$) (рис. 28), IHDS ($R= -0,731327$, $p<0,05$) на 1-й день исследования. Высокая

концентрация НСЕ в ликворе на 1-й день исследования была связана с более низким баллом при исследовании когнитивного статуса в динамике по шкале MMSE ($R = -0,302665$, $p < 0,05$) (рис. 29), IHDS ($R = -0,294560$, $p < 0,05$), FAB ($R = -0,645793$, $p < 0,05$) (рисунок 30).

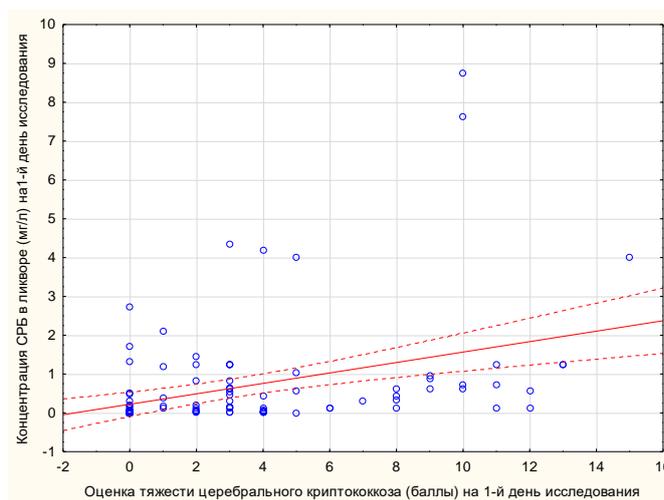


Рисунок 26. Связь выраженности неврологических проявлений по шкале оценки тяжести церебрального криптококкоза и концентрации С-реактивного белка в ликворе на 1-й день исследования.

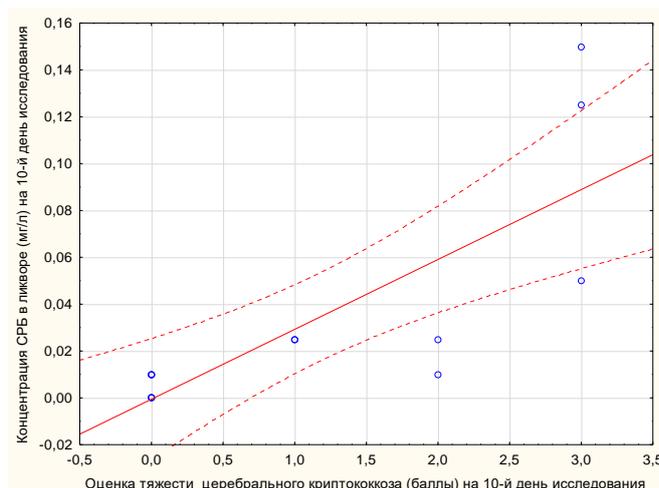


Рисунок 27. Связь выраженности неврологических проявлений по шкале оценки тяжести церебрального криптококкоза и концентрации С-реактивного белка в ликворе на 10-й день исследования.

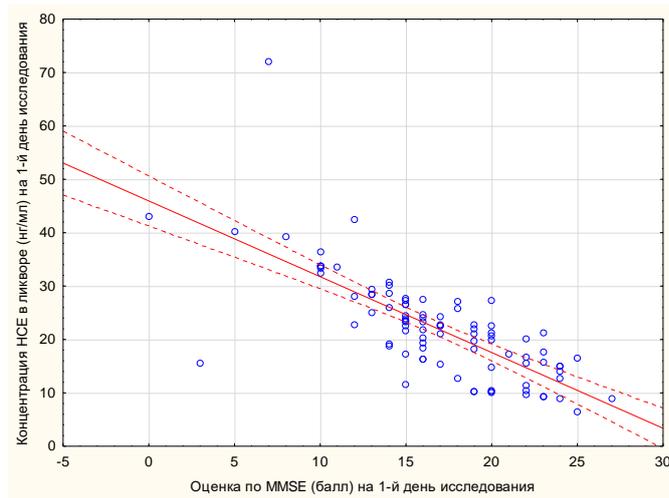


Рисунок 28. Связь выраженности когнитивного дефицита по шкале MMSE и концентрацией нейронспецифической енолазы в ликворе на 1-й день исследования в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом.

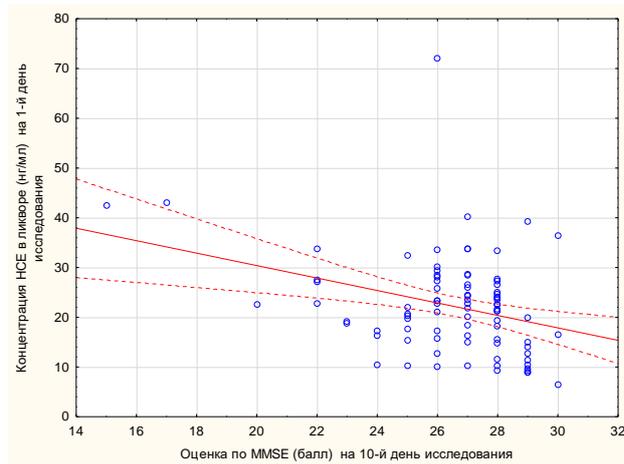


Рисунок 29. Связь выраженности когнитивного дефицита по шкале MMSE на 10-й день исследования и концентрацией нейронспецифической енолазы в ликворе на 1-й день исследования в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом.

Выраженность когнитивных нарушений у пациентов с ЦК на 1-й день исследования при оценке по шкалам MMSE, IHDS и FAB так же была связана с увеличением концентрации СРБ ($R=-0,435992$, $R=-0,527531$ и $R=-0,528232$ соответственно, $p<0,05$).

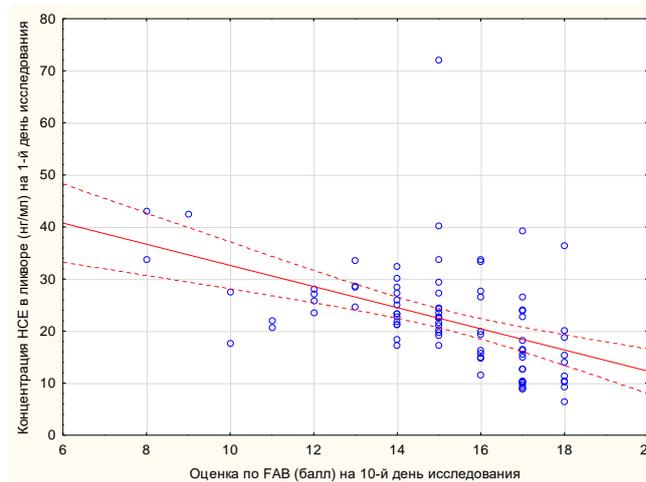


Рисунок 30. Связь выраженности когнитивного дефицита по шкале FAB на 10-й день исследования и концентрацией нейронспецифической енолазы в ликворе на 1-й день исследования в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом.

Клинический пример 2. Женщина 30 лет, поступила в ГБУЗ ПК ПККИБ с жалобами на периодическое повышение температуры тела до 37°C , слабость, головную боль распирающего характера (интенсивность цефалгического синдрома по ВАШ 8 баллов), тошноту, периодическую рвоту. Из анамнеза известно, что интенсивность головной боли нарастала в течение последней недели. В день госпитализации пациентка отметила резкое усиление головной боли, на пике которой появилась тошнота и неоднократная рвота. На момент осмотра общее состояние пациентки тяжелое, телосложение гиперстеническое, кожные покровы бледные, кожных высыпаний нет. Патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой системы не выявлено, функция желудочно-кишечного тракта интактна. В неврологическом статусе выраженная менингеальная симптоматика (ригидность мышц тыла шеи $+4$ см, симптом Кернига 150° с двух сторон, очаговой симптоматики не выявлено. Принято решение о проведении диагностической люмбальной пункции. При пункции ликвор вытекал струей, макроскопически мутный, интенсивность головной боли снизилась до 5 баллов по ВАШ. При исследовании ликвора отмечена легкая опалесценция ликвора до центрифугирования; после центрифугирования надсадочная жидкость полностью прозрачная и бесцветная. При химическом

анализе отмечена гиперпротеинрагия – 1,5 г/л (норма не более 0,52 г/л), гипогликоррагией – 0,8 ммоль/л (норма 2,22 – 4,44 ммоль/л) и нормохлоррагия 115 ммоль/л (110-120 ммоль/л). Концентрация маркеров нейровоспаления в ликворе значительно превышала нормальные значения (НСЕ – 15,4 нг/мл, СРБ – 0,95 мг/л, неоптерин – 72,5 нмоль/л). При камерном подсчете обнаружен преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз смешанного характера 19/мкл (норма не более 6/мкл), из которых 20%-нейтрофилы, 80% -лимфоциты. При микроскопии наряду с полинуклеарными лейкоцитами морфологически соответствующими нейтрофильным гранулоцитам обнаружены округлые образования, диаметр большей части которых колебался около 4 мкм (почти в 1,5 раза меньше, чем эритроцит, внутреннее содержимого которых не визуализировалось в нативном препарате). Указанные морфологические признаки характерны для грибов рода *Cryptococcus*. Данные объекты были склонны к агрегации, как это продемонстрировано на рисунке (рис. 31).

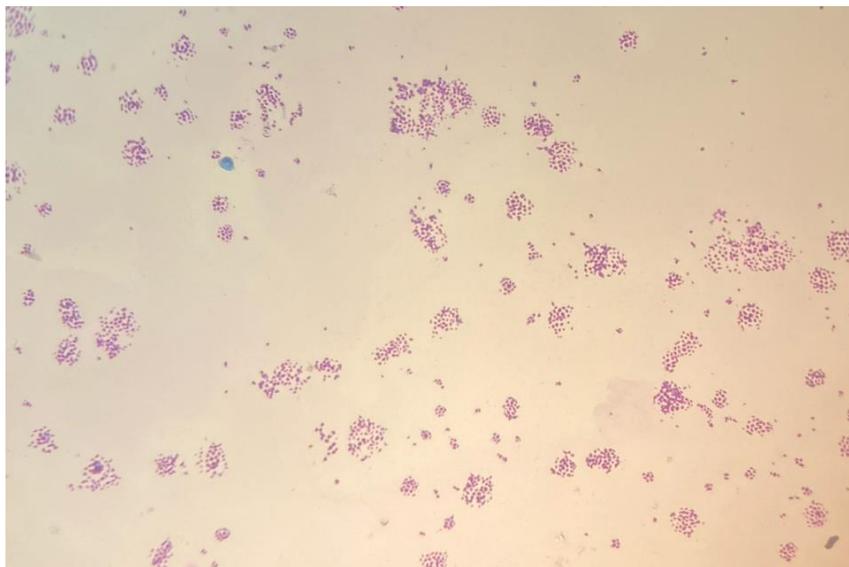


Рисунок 31. Препарат ликвора пациентки с церебральным криптококкозом (окраска Май-Грюнвальд, ув. x100). Определяются склонные к скоплению округлые споры грибка *Cryptococcus*.

Диагноз ЦК был подтвержден реакцией обнаружения специфического антигена методикой латекс-агглютинации со специфическим диагностикумом.

Оценка тяжести ЦК составила 9 баллов. Выраженность ограничения мобильности по индексу Ривермид соответствовала 6 баллам, степень функциональных ограничений - 3 баллам по шкале Рэнкин. Результаты когнитивного скрининга по шкале MMSE – 17 баллов, IHDS – 10, FAB – 15 баллов.

При дальнейшем обследовании был обнаружен положительный результат ИФА на антитела к ВИЧ. Диагноз подтвержден методом иммунного блоттинга. В иммунограмме количество CD4+ 4 клетки/мкл, что свидетельствовало о выраженном иммунодефиците. Для лечения ЦК назначена терапия Амфотерицин В 60 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно в сочетании с Флуконазолом. Пациентка переведена в специализированное отделение для больных ВИЧ-инфекцией. При оценке тяжести ЦК на 10-й день наблюдения было выявлено снижение балла до 1. Также отмечалось снижение выраженности функциональной зависимости по шкале Рэнкин до 1 балла и восстановление мобильности по индексу Ривермид до 13 баллов. На фоне терапии ликвор санирован и при повторном микроскопическом исследовании криптококки в препарате визуально не определялись. Клеточный состав ликвора был представлен лимфоцитарным цитозом в количестве 1 кл/мкл. Концентрация белка составила 0,482 г/л, хлоридов – 120 ммоль/л. Отмечалось так же восстановление концентрации глюкозы до 3,9 ммоль/л.

В данном клиническом примере представлена характерная клиническая картина ЦК с развитием выраженного менингеального синдрома в сочетании с общемозговой симптоматикой. Отмечена значимость исследования ликворологических изменений с целью мониторинга состояния пациента и их взаимосвязь с выраженностью неврологического дефицита.

4.3 Сравнение клинико-лабораторных показателей в подгруппе пациентов с ВИЧ-энцефалопатией в динамике

При сравнении результатов оценки когнитивных функций было отмечено статистически значимое увеличение среднего балла по всем шкалам. Средний балл по шкале MMSE на 10-й день исследования составил 25 [20;26] баллов ($p=0,001$) (рис. 32), по шкале IHDS 10,5 [10;12] балла ($p=0,000$), по шкале FAB 15 [14;17] баллов ($p=0,000$). Результаты динамики показателей оценки когнитивных функций в подгруппе ВИЧ-ЭП по шкалам MMSE, IHDS и FAB представлены в таблице 21.

Таблица 21. Результаты динамической оценки когнитивных функций в подгруппе пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией.

Шкала	Подгруппа ВИЧ-ЭП, 1-й день госпитализации (n=29)	Подгруппа ВИЧ-ЭП, 10-й день госпитализации (n=20)	p
MMSE	19 [16;23]	25 [20;26]	$p=0,000$
IHDS	9 [8;10]	10,5 [10;12]	$p=0,000$
FAB	9 [8;12]	15 [14;17]	$p=0,000$

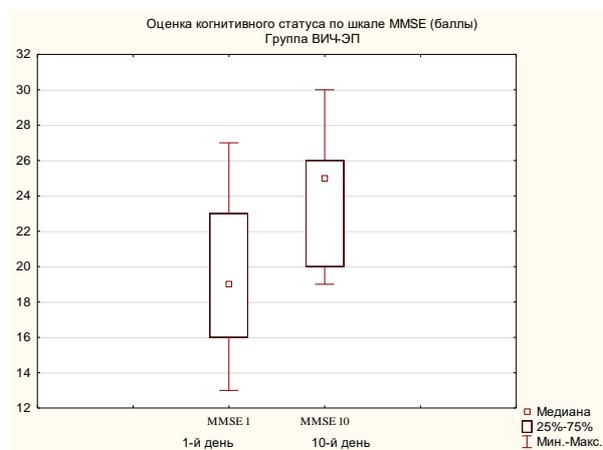


Рисунок 32. Результат динамической оценки когнитивного статуса по шкале MMSE в группе пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией.

Таблица 22. Результаты динамической оценки реабилитационного в подгруппе пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией.

Шкала	Подгруппа ВИЧ-ЭП, 1-й день госпитализации (n=29)	Подгруппа ВИЧ-ЭП, 10-й день госпитализации (n=20)	p
Рэнкин	2 [1;2]	1 [1;1]	p=0,000
Ривермид	10 [9;11]	14 [13;14]	p=0,000

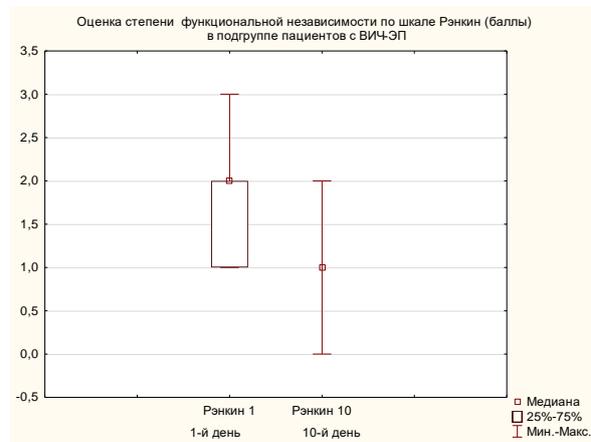


Рисунок 33. Результат динамической оценки степени инвалидизации в группе пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией.

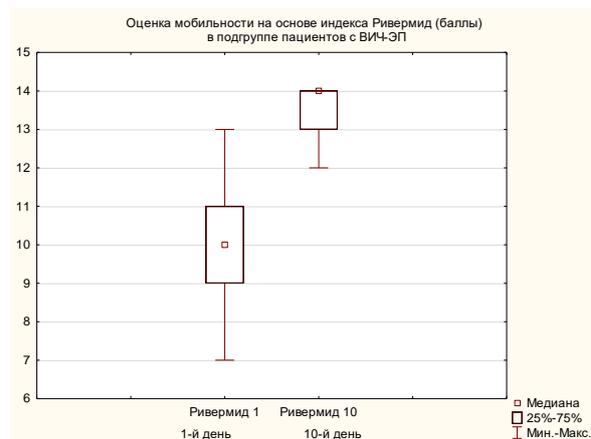


Рисунок 34. Результат динамической оценки функциональной мобильности в группе пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией.

При корреляционном анализе в подгруппе ВИЧ-ЭП выявлена связь между концентрацией НСЕ на 1-й день исследования и тяжестью когнитивного дефицита по шкалам MMSE (рис. 35), IHDS и FAB ($R = -0,823712$, $R = -0,781615$, $R = -0,787140$ соответственно, $p < 0,05$). Связь высокой концентрации НСЕ в ликворе на 1-й день исследования и выраженности когнитивного дефицита прослеживалась и на 10-й день исследования по MMSE (рис. 36), IHDS и FAB ($R = -0,691638$, $R = -0,569729$, $R = -0,715060$ соответственно, $p < 0,05$).

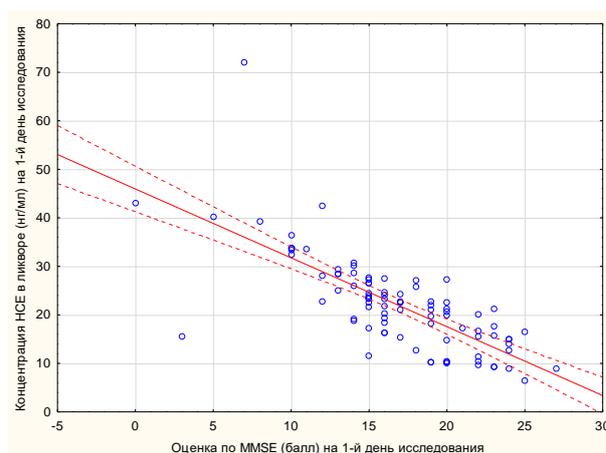


Рисунок 35. Связь выраженности когнитивного дефицита по шкале MMSE и концентрации НСЕ в ликворе на 1-й день исследования в подгруппе пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией.

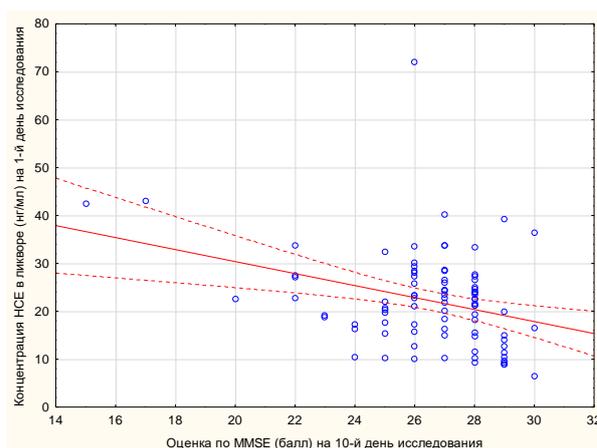


Рисунок 36. Связь выраженности когнитивного дефицита по шкале MMSE на 10-й день исследования и концентрации НСЕ в ликворе на 1-й день исследования в подгруппе пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией.

Клинический пример 3. Женщина 41 год, поступила в ГБУЗ ПК ПККИБ с жалобами на общую слабость. В процессе общения отмечено ограничение вербального контакта в связи с отсутствием фиксации внимания на теме разговора. Пациентка дезориентирована во времени, месте, ориентировка в собственной личности не была нарушена. Исследование неврологического статуса выявило двустороннюю пирамидную недостаточность в виде гиперрефлексии глубоких рефлексов, патологических знаков (кистевой рефлекс Россолимо-Вендеровича с двух сторон, стопный рефлекс Бабинского с двух сторон), рефлекторного псевдобульбарного синдрома (рефлексы орального автоматизма Маринеску-Радовичи, хоботковый рефлекс). Результат исследования крови на антитела к ВИЧ методом ИФА положительный, количество клеток CD 4+ 170 кл/мкл. Диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден методом иммунного блоттинга. Когнитивный скрининг выявил выраженные когнитивные нарушения. Оценка по шкале MMSE – 16 баллов, по шкале IHDS – 9 баллов, по шкале FAB - 8 баллов. Люмбальная пункция выполнена с целью исключения инфекционного поражения ЦНС, учитывая выраженный иммунодефицит. Цитологический состав ликвора был представлен лимфоцитарным цитозом в количестве 2 кл/мкл (лимфоциты), концентрация белка – 0,812 г/л, концентрация глюкозы – 3,5 ммоль/л, концентрация хлоридов – 116 ммоль/л, HSE – 20,3 нг/мл, СРБ – 0 мг/л, неоптерин – 126,44 нмоль/л. На фоне проведения дезинтоксикационной, регидратационной терапии и нутритивной поддержки отмечена положительная динамика в виде восстановления когнитивных функций (MMSE – 25 баллов, IHDS – 11,5 баллов, FAB - 15 баллов).

Данный клинический пример демонстрирует случай развития когнитивных нарушений как ВИЧ-индикаторный синдром с характерными ликворологическими изменениями. Прослеживается связь между выраженностью когнитивных нарушений и концентрацией HSE в ликворе, что подтверждает диагностическую значимость данного лабораторного теста в клинической практике.

Материалы данной части главы отражены в следующих публикациях:

1. Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, Д.Ю. Соснин. Нейронспецифическая енолаза и С-реактивный белок ликвора у ВИЧ-инфицированных пациентов при реактивации токсоплазменной инфекции. Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021). Сборник тезисов. Москва, 2021. С. 119-120 (РИНЦ)
2. Н.Е. Сексяев, Ю.В. Каракулова. Церебральный токсоплазмоз на фоне ВИЧ-инфекции: клиническое наблюдение. Неврологические чтения в Перми. Селянина Н.В. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Ю.И. Кравцова. Пермь, 2020. С. 106-113. (РИНЦ)
3. Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, О.Г. Кубарев, Д.Ю. Соснин. Проблемы лабораторной диагностики криптококкового менингоэнцефалита. Справочник заведующего КДЛ. 2020. № 9. С. 63-71 (РИНЦ)
4. Н.Е. Сексяев, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин. Маркеры нейровоспаления и когнитивные нарушения у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением центральной нервной системы Неврологические чтения в Перми: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию кафедры неврологии и медицинской генетики им В.П. Первушина / под ред. проф. Ю.В. Каракуловой, проф. Н.В. Селяниной. -Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2021. С. 162-166. (РИНЦ)
5. N.E. Seksyaev, Yu.V. Karakulova Clinical and diagnostic value of C-reactive protein level in cerebrospinal fluid in HIV/AIDS patients with cerebral toxoplasmosis. European journal of neurology, Volume 29, Supplement 1, 2022. p.432 (8th Congress of the European Academy of Neurology, Austria Vienna, 25 - 28 June 2022)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции занимают лидирующие позиции в спектре причин летальных исходов на 4В стадии заболевания с формированием выраженного иммунодефицита [20]. Наиболее распространенными оппортунистическими инфекциями ЦНС у пациентов с ВИЧ-инфекцией являются церебральный токсоплазмоз и церебральный криптококкоз [75, 168, 205, 236]. Своевременная установка диагноза позволяет назначить специфическую терапию и снизить количество летальных исходов или случаев инвалидизации в данной группе пациентов [32, 221]. Несмотря на наличие устоявшихся критериев диагностики данных заболеваний, их дефектом является неполная объективность клинической оценки состояния пациента и недостаточная чувствительность лабораторных методов диагностики. Унифицированный подход к оценке неврологического статуса дает возможность найти взаимопонимание между врачом-инфекционистом и врачом-неврологом как на этапе первичного контакта с пациентом, так и в период лечения для оценки его эффективности и необходимости коррекции или проведения дополнительных лечебно-диагностических процедур. Лабораторное исследование ликвора остается основополагающим методом диагностики ВИЧ-ассоциированных заболеваний ЦНС [62, 152, 240]. Однако чувствительность существующих лабораторных методов не обеспечивает подтверждение диагноза в 100% случаев. В связи с этим поиск альтернативных подходов к лабораторной диагностике, в том числе оценка активности биомаркеров в ликворе [155], является перспективным направлением и возможностью повысить достоверность и своевременность установки диагноза.

Целью данной работы являлось изучение неврологического, когнитивного статуса, диагностической и прогностической роли маркеров нейронального повреждения и нейровоспаления при ВИЧ-ассоциированных поражениях ЦНС.

Проведено комплексное обследование 99 пациентов с наиболее распространенными вариантами поражения ЦНС у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Для включения в группу исследования использовались следующие критерии: возраст от 18 и до 70 лет, письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании, установленный диагноз ВИЧ-инфекции, подтвержденный диагноз церебрального токсоплазмоза или подтвержденный диагноз церебрального криптококкоза, или подтвержденный диагноз ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии. Критерии исключения: возраст менее 18 лет или более 55 лет, наркотическая и алкогольная зависимость в активной стадии, прогрессирующая мультифокальная энцефалопатия и другие оппортунистические инфекции ЦНС, прием антиретровирусной терапии, отказ от участия в исследовании. Основная группа была разделена на три подгруппы по принципу принадлежности к нозологии. В подгруппу пациентов с подтвержденным церебральным токсоплазмозом (ЦТ) были включены 40 пациентов (11 женщин, 29 мужчин), 30 пациентов с подтвержденным диагнозом церебрального криптококкоза (12 женщин, 18 мужчин), подгруппу пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией составили 29 человек (12 женщин, 17 мужчин). Средний возраст исследуемых в основной группе составил 40 [35;44] лет.

В исследовании использовались методы клинической оценки неврологического статуса, когнитивной дисфункции, методы лабораторного исследования крови (определение иммунного статуса путем подсчета абсолютного количества методом иммунофенотипирования) и ликвора, непараметрические статистические методы обработки данных.

Использование в клинической практике шкал и опросников, таких как краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), международная шкала ВИЧ-деменции (IHDS), батарея лобной дисфункции (FAB) позволяет объективизировать тяжесть неврологических проявлений ВИЧ-инфекции у пациентов в продвинутой стадии заболевания и эффективность симптоматической терапии. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции благодаря нейротропности ВИЧ, в ЦНС формируется депо и обеспечивается постоянный процесс репликации и, как результат, непрерывное повреждение нейронов и

клеток нейроглии. Ядром клинической картины служит синдром когнитивных нарушений. Прогрессирование ВИЧ-инфекции сопровождается нарастающим когнитивным дефицитом, который носит частично обратимый характер, что объясняется подавлением цитотоксического эффекта, свойственного белкам оболочки вируса, а также коррекцией сопутствующих состояний, таких как белковая, нутритивная недостаточность и водно-электролитные нарушения. Повреждение структур ЦНС приводит к ВИЧ-энцефалопатии и появлению классических клинических симптомов (нарушение когнитивных функций, оживление сухожильных рефлексов, координаторные нарушения) [29, 36, 136, 193]. Следует отметить, что когнитивные нарушения являются клиническим фоном, на который накладываются специфические симптомокомплексы, характерные для оппортунистических инфекций, таких как церебральный токсоплазмоз и церебральный криптококкоз.

В нашем исследовании в группе пациентов с церебральным токсоплазмозом отмечалось подострое (в течение 1-2 недель) и острое (в течение суток) течение с формированием неврологического дефицита, схожее с клинической картиной при острых нарушениях мозгового кровообращения. Для объективизации исследования неврологического статуса и количественной оценки неврологического дефицита в работе была применена методика, основанная на шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS) (удостоверение на рационализаторское предложение №2824 от 08.04.2021 г. «Способ оценки тяжести неврологического дефицита при церебральном токсоплазмозе»). Учитывая специфические проявления, в шкалу были интегрированы пункты «менингеальный синдром», «эпилептический синдром», «глазодвигательные реакции» (признак дислокационного синдрома), объединены пункты «выполнение команд» и «ответы на вопросы» в пункт «уровень сознания», которая представляет собой оценку по шкале ком Глазго. В результате была сформирована методика оценки тяжести церебрального токсоплазмоза, которая предполагает оценку неврологического статуса по 12 пунктам с максимальным количеством баллов 50, что соответствует наиболее тяжелому

неврологическому дефициту. Данный инструмент клинического исследования состояния пациента позволяет объективно оценить тяжесть неврологических проявлений в дебюте заболевания, динамическое изменение состояния пациента на фоне терапии и остаточный неврологический дефицит по результатам лечения.

Клинические проявления церебрального криптококкоза патогенетически связаны с увеличением ликворопродукции и повышением внутричерепного давления [200]. Наиболее часто в клинической картине присутствуют головная боль (73-81%), тошнота и рвота (8-42%), менингизм (22-44%), нарушение сознания (18-28%), краниальная нейропатия (6%). Для объективной количественной оценки клинических проявлений на основании исследований клинической картины ЦК и собственного опыта в рамках данной работы была сформирована методика оценки тяжести церебрального криптококкоза. Данная методика предполагает оценку по 7 пунктам, среди них оценка уровня сознания (по шкале ком Глазго), оценка выраженности менингеального синдрома, очаговых симптомов, ассоциированных с дисфункцией черепных нервов на фоне увеличения интракраниального давления, выраженности цефалгического синдрома с интеграцией оценки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), тошноты и рвоты, выраженности психомоторного возбуждения с интеграцией шкалы Ричмонд для оценки возбуждения и седации. Максимальный возможный балл 20 баллов соответствует наиболее тяжелым неврологическим проявлениям заболевания (удостоверение на рационализаторское предложение №2831 от 03.09.2021 г. «Способ оценки тяжести криптококкового менингоэнцефалита»).

Для всех включенных в группу пациентов с ВИЧ-ассоциированными поражениями ЦНС, независимо от этиологического фактора, был характерен выраженный иммунодефицит со снижением количества CD4+ лимфоцитов. В литературе отмечается наличие условного порогового уровня CD4+ для ЦТ (<200 кл/мл) и для ЦК (<100 кл/мл) [125, 222]. Результаты данного исследования подтвердили максимальное снижение количества CD4+ в подгруппе пациентов с ЦК, при этом средний уровень CD4+ в подгруппе ЦТ был менее 100 кл/мл.

Данный результат не позволяет использовать указанный показатель в качестве критерия для дифференциальной диагностики.

В связи с этим нами была поставлена задача поиска диагностических маркеров в ликворе пациентов с различными типами поражения ЦНС при нейроСПИД. В качестве маркеров выбрана нейрон-специфическая енолаза (НСЕ), С-реактивный белок (СРБ) и неоптерин. НСЕ является одной из основных белковых молекул в ткани ЦНС, выполняет роль фермента в процессе гликолиза. Несмотря на регионарную неоднородность, доля НСЕ в общем количестве растворенного белка в нейронах ЦНС достигает 3-4% [122, 148]. Благодаря специфичности НСЕ для ткани ЦНС, увеличение ее концентрации в ликворе и крови свидетельствует о возможном повреждении нейронов. Подтверждающие эту гипотезу результаты были получены при исследовании пациентов с черепно-мозговой травмой, острыми нарушениями мозгового кровообращения, бактериальными и вирусными инфекциями ЦНС, нейродегенеративными заболеваниями [15, 34, 48, 72, 84, 109, 196].

СРБ относится к группе неспецифических маркеров воспаления, и, представляя собой крупную белковую молекулу, не обладает возможностью проникать через неповрежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [166]. Появление в ликворе СРБ свидетельствует о патологической проницаемости ГЭБ, которая характерна для многих заболеваний ЦНС, в том числе инфекционной этиологии [53, 70]. Изменение проницаемости ГЭБ при ВИЧ-инфекции наблюдается на протяжении всех стадий заболевания и связано как с прямым повреждающим действием ВИЧ, так и с развитием вторичных оппортунистических инфекций ЦНС. Таким образом, появление СРБ в ликворе и нарастание его концентрации у пациентов с ВИЧ-инфекцией может свидетельствовать о прогрессировании заболевания и отражать тяжесть патологического процесса.

Активация тканевых макрофагов и Т-хелперов и стимуляция интерфероном- γ гуанозинтрифосфат-циклогидроксилазы-1 приводит к

накоплению неоптерина - промежуточного продукта метаболизма тетрагидробиоптерина. Определение неоптерина в ликворе имеет значение для оценки активности тканевого иммуновоспалительного процесса непосредственно в ЦНС [144]. Результаты исследования ликвора у пациентов с травматическим повреждением ЦНС демонстрируют более высокую концентрацию неоптерина в ликворе по сравнению с сывороткой крови. Исследования концентрации неоптерина в ликворе у пациентов с оппортунистическими инфекциями ЦНС подтверждают активацию его продукции как маркера нейровоспаления при ЦТ [59, 137], ЦК с риском развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета (IRIS) [125]. На основании данных результатов можно предположить, что исследование неоптерина в ликворе у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС может играть определенную роль в процессе диагностики и оценки выраженности воспалительного процесса.

В процессе исследования было установлено, что у всех пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС наблюдается значительное увеличение концентрации выбранных биомаркеров в ликворе (НСЕ - 21,8 [15,8;27,1] нмоль/л, СРБ - 0,2 [0,05;0,825] мг/л, неоптерин - 65,44 [31,66;99,46] нмоль/л) в сравнении с группой здоровых лиц (НСЕ - 3,9 [2,95;4,7] нмоль/л ($p=0,000$), СРБ - 0 [0;0] мг/л ($p=0,000$), неоптерин - 13,2 [11,4;16,01] нмоль/л ($p=0,000$)). При этом, в зависимости от заболевания, различалась интенсивность патологических процессов, связанных с нейрональным повреждением, патологической проницаемостью ГЭБ и нейровоспалением.

В подгруппе пациентов с ВИЧ-энцефалопатией нами выявлен синдром когнитивных нарушений в сочетании с объективными признаками повреждения мозговой ткани и вовлечения в патологический процесс структур пирамидной системы и мозжечка. Данный симптомокомплекс, отражает повреждение мозговой ткани и соответствует данным литературы. Оценка когнитивных функций выявила значительное отклонение показателей от нормальных значений. Средний балл по шкале MMSE составлял 19 [16;23], по шкале IHDS - 9 [8;10], по шкале FAB - 9 [8;12] (в группе здоровых лиц MMSE - 29,5 [29;30]

балла, $p=0,000$, IHDS - 12 [12;12] баллов, $p=0,000$, FAB - 18 [17,5;18] баллов, $p=0,000$). На фоне симптоматической терапии отмечалось частичное восстановление когнитивных функций (MMSE - 25 [20;26] баллов, $p=0,000$, IHDS - 10,5 [10;12] балла, $p=0,000$, FAB - 15 [14;17], $p=0,000$). При тщательном лабораторном исследовании пациентов с ВИЧ-энцефалопатией нами выявлен повышенный уровень НСЕ в сыворотке крови и в ликворе (20,3 [15,5;23,3] нмоль/л), что подтверждает наличие нейронального повреждения и свидетельствует об активации процесса клеточной гибели под непосредственным воздействием нейротропных свойств ВИЧ. В подтверждение нами в исследовании определена достоверная связь выраженности когнитивного дефицита, который является ядром клинической картины у пациентов данной подгруппы, с концентрацией НСЕ в ликворе по шкалам MMSE ($R= - 0,823712$, $p<0,05$), IHDS ($R= - 0, 0,781615$, $p<0,05$) и FAB ($R= - 0,787140$, $p<0,05$). Кроме того, важным аспектом была ассоциация высокого уровня НСЕ в ликворе у пациентов с ВИЧ-ЭП с неблагоприятным прогнозом для восстановления когнитивных функций при исследовании по шкалам MMSE, IHDS и FAB ($R= - 0,691638$, $R= - 0,569729$, $R= - 0,715060$ соответственно, $p<0,05$) в динамике.

Выраженность функциональных нарушений по шкале Рэнкин и индексу Ривермид, которые были определены в подгруппе пациентов с ВИЧ-ЭП, также достоверно связаны с интенсивностью нейронального повреждения, маркером которого является НСЕ ($R=0,777069$, $R= - 0,909714$, $p<0,05$). Данная связь подтверждает роль нейрональной гибели в формировании симптомокомплекса диффузного поражения ЦНС с преимущественным развитием когнитивного дефицита в сочетании с неспецифическими симметричными симптомами центрального характера в виде атаксии, пирамидной недостаточности, рефлекторными признаками наличия псевдобульбарного синдрома.

Явления нейровоспаления и патологической проницаемости ГЭБ описаны при ВИЧ-ЭП и роль указанных процессов в патогенезе заболевания неоспорима [143, 210]. Однако, в проведенном нами исследовании не получено достоверных результатов, которые подтверждали бы клиническую значимость определения

СРБ и неоптерина в ликворе. Так, ни клиническая оценка когнитивного статуса, ни выраженность функционального дефицита не были достоверно связаны с повышенной концентрацией соответствующих биомаркеров при ВИЧ-ЭП. Это заключение подтверждается уменьшением роли прямого воздействия ВИЧ на проницаемость ГЭБ в поздних стадиях ВИЧ-инфекции, так как к этому моменту в астроцитах, клетках микроглии и нейронах формируется депо ВИЧ с поддержанием постоянной репликации [228]. В этом случае на первый план в патологическом процессе выходит именно повреждение нейронов.

Оппортунистические инфекции ЦНС безусловно усугубляют существующий неврологический дефицит, сформированный к 4-й стадии ВИЧ-инфекции медленно прогрессирующим поражением ЦНС. Таким образом, к вышеуказанным симптомам, ассоциированным с диффузным повреждением ЦНС, присоединяются очаговые нарушения инсультоподобного характера при ЦТ [71, 96, 97, 105, 118] или преимущественно общемозговые симптомы при ЦК [140, 245]. Исходя из этого, можно считать ВИЧ-энцефалопатию фоновым неврологическим симптомокомплексом, на который в дальнейшем, при усугублении иммунодефицита в поздних стадиях ВИЧ-инфекции, накладывается специфическая симптоматика оппортунистических инфекций ЦНС.

Исследование клинических проявлений ЦТ в соответствующей подгруппе пациентов позволило выделить основные неврологические синдромы, встречающиеся при данной патологии. В клинической картине преобладала очаговая неврологическая симптоматика в виде двигательных (95%, n=38) и чувствительных (50%, n=20) нарушений. В 75% случаев (n=30) наблюдался менингеальный синдром. Количественная оценка неврологического дефицита по шкале оценки тяжести ЦТ в баллах позволяет объективизировать клинический критерий установки диагноза в тех случаях, когда по тем или иным причинам не удается лабораторно подтвердить диагноз. При исследовании выраженности отдельных неврологических симптомов выявлена достоверная связь между тяжестью корковых нарушений и концентрацией НСЕ в ликворе ($R=0,409225$, $p<0,05$). Данный результат объясняется повреждением нейронов коры головного

мозга, в связи с чем концентрация НСЕ закономерно увеличивается. При этом более высокие значения концентрации НСЕ в ликворе при динамическом исследовании достоверно связаны с выраженностью корковой дисфункции в дебюте ЦТ ($R=0,405409$, $p<0,05$).

Увеличение средних концентраций НСЕ ($27,45 [22,8;32,5]$ нмоль/л) и СРБ ($0,175 [0,05;0,825]$ мг/л) в ликворе в дебюте ЦТ указывает на сочетанное нарушение в функционировании нейронов и ГЭБ, что особенно характерно для некротического энцефалита. При этом тяжесть неврологических проявлений ЦТ была достоверно связана со стойким повышением концентрации НСЕ при динамическом исследовании на 10-й день ($R=0,459162$, $p<0,05$), что может иметь значение при оценке тяжести энцефалитического процесса. Данный тезис подтверждается результатами оценки функционального статуса у пациентов с ЦТ по шкале Рэнкин и индексу Ривермид. В процессе сопоставления результатов когнитивного скрининга и лабораторного исследования ликвора установлена достоверная связь между интенсивностью патологического процесса, маркером которой является НСЕ, и выраженностью когнитивной дисфункции при исследовании по MMSE ($R=-0,933729$, $p<0,05$), IHDS ($R=-0,761319$, $p<0,05$) и ($R=-0,774389$, $p<0,05$). Повышенный уровень СРБ, связанный с более глубоким когнитивным дефицитом по шкалам MMSE и IHDS ($R=-0,502849$, $R=-0,421517$ соответственно, $p<0,05$), подчеркивает роль патологической проницаемости ГЭБ в патогенезе когнитивных нарушений при ЦТ. Однако, по результатам данного исследования, в аспекте когнитивной дисфункции у пациентов с ЦТ, наблюдалась более выраженная связь тяжести когнитивных нарушений с концентрацией НСЕ в ликворе.

Концентрация неоптерина в ликворе у пациентов с ЦТ была повышенной ($55,375 [26,845;77,665]$ нмоль/л), однако не отличалась от концентрации в подгруппе пациентов с ВИЧ-ЭП ($51,17 [18,23;74,73]$ нмоль/л, $p=0,967$). При этом связи выраженности когнитивного дефицита с концентрацией неоптерина в ликворе в процессе исследования не выявлено. Не исключено, что данный результат может свидетельствовать о снижении иммунной реактивности у

пациентов с ЦТ на фоне иммуносупрессии. Есть данные о том, что в дополнение к общей иммуносупрессии, возбудитель ЦТ *T. gondii* собственными механизмами обеспечивает угнетение местной иммунной реакции при реактивации токсоплазменной инфекции [251].

Исследование клинических особенностей течения ЦТ в динамике с помощью шкалы оценки тяжести ЦТ позволило проследить тенденцию к регрессу неврологического дефицита на фоне специфической противопаразитарной терапии. Результаты динамического исследования когнитивного статуса продемонстрировали достоверную разницу между средним баллом при тестировании по MMSE (15 [11,5;17] баллов) на 1-й день исследования и его увеличение на фоне специфического лечения к 10-му дню (27 [26;28], $p=0,000$). Таким образом, можно сделать вывод, что когнитивный дефицит при ЦТ носит преходящий характер и регрессирует на фоне лечения. Учитывая фоновое повышение средней концентрации НСЕ в ликворе у пациентов с ВИЧ-ЭП (20,3 [15,5;23,3] нмоль/л), значимое увеличение концентрации НСЕ у пациентов с ЦТ (27,45 [22,8;32,5] нмоль/л, $p=0,000$), наиболее вероятно обусловлено реактивацией хронической токсоплазменной инфекции с формированием очагового энцефалита и интенсификацией процесса нейронального повреждения. В энцефалитических очагах преобладают некротические явления в сочетании с маловыраженной местной экссудативной реакцией. При этом в сосудах отмечается стаз и формирование тромбов, что приводит к формированию дополнительных очагов асептического некроза с кистозной трансформацией [242].

В данном исследовании продемонстрирована связь выраженности неврологического дефицита, ассоциированного с формированием энцефалитических очагов у пациентов с ЦТ и повышением концентрации НСЕ в ликворе.

Комплексное исследование клинического статуса в подгруппе пациентов с ЦК позволило выделить доминирующий симптомокомплекс в виде

общемозговых симптомов, таких как головная боль, тошнота и рвота, ажитация (70%, n=21), угнетение сознания различной степени (63,3%, n=19) и менингеальный синдром (100%, n=30). Наиболее значимым биомаркером, связанным с выраженностью неврологической симптоматики по результатам данного исследования является СРБ. Повышенный уровень СРБ в ликворе, определяемый на 1-й день исследования у пациентов с ЦК (0,45 [0,125;0,87] мг/л), достоверно связан с более тяжелой неврологической симптоматикой ($R=0,488526$, $p<0,05$) в дебюте заболевания и является предиктором стойкого неврологического дефицита ($R=0,335794$, $p<0,05$) при динамической оценке. При исследовании отдельных симптомов ЦК была определена достоверная связь выраженности цефалгического синдрома, интенсивности вегетативных проявлений (тошноты и рвоты), степени ажитации с концентрацией СРБ в ликворе ($R=0,510854$, $R=0,437808$, $R=0,503473$ соответственно, $p<0,05$). Таким образом, увеличение СРБ в ликворе, как и общего белка, патогенетически связано с нарушением проницаемости ГЭБ в результате диссеминации патологического агента *C. neoformans* из первичного очага, который чаще всего располагается в легких. Подробно описаны морфологические изменения стенки церебральных и оболочечных сосудов при ЦК с формированием периваскулярных «криптококковых муфт», пролиферацией эндотелия и коагуляционных некрозов стенок кровеносных сосудов. При гистологическом исследовании препаратов головного мозга при ЦК описаны очаги контактного некротического энцефалита с лизисом вещества головного мозга в периваскулярной зоне [87].

На фоне энцефалитического процесса, ассоциированного с повреждением нейрональных структур, в рамках данного исследования предполагалось увеличение концентрации НСЕ в ликворе. Однако уровень НСЕ в ликворе в подгруппе пациентов с ЦК (15,95 [10,5;20,1] нмоль/л) был достоверно ниже, чем у пациентов в подгруппе с ЦТ (27,45 [22,8;32,5] нмоль/л, $p=0,000$) и значимо не отличался от показателей в подгруппе пациентов с ВИЧ-ЭП (20,3 [15,5;23,3] нмоль/л, $p=0,124443$). Данный результат может быть связан с ликворологическими изменениями на фоне криптококковой инфекции [239]. В

основе повышения ВЧД лежит патологическая стимуляция ликворопродукции полисахаридом оболочки *C. neoformans*, который обладает осмотической активностью и повышает осмотическое давление ликвора. Кроме этого, воспалительный процесс в оболочках так же стимулирует ликворопродукцию. В результате возникает смешанная гидроцефалия, связанная с расширением желудочков за счет ликвородиллюции [170]. Учитывая данные условия, более низкая концентрация НСЕ в подгруппе пациентов с ЦК, несмотря на энцефалитический процесс, скорее всего является относительной. При этом о высокая концентрация НСЕ была достоверно связана с более выраженными симптомами когнитивной дисфункции у пациентов с ЦК по результатам исследования по MMSE ($R = -0,651227$, $p < 0,05$), IHDS ($R = -0,731327$, $p < 0,05$) и FAB ($R = -0,782600$, $p < 0,05$).

Концентрация неоптерина в ликворе у пациентов с ЦК достоверно не отличалась от таковой в подгруппах с ЦТ и ВИЧ-ЭП. Можно предположить, что на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при формировании СПИДа, отсутствие явных изменений концентрации неоптерина в ликворе у пациентов с оппортунистическими инфекциями ЦНС связано со снижением иммунореактивности.

Клиническое исследование неврологических проявлений с количественной оценкой тяжести ЦК в результате динамического исследования позволило не только оценить эффективность терапии, но и объективно отслеживать состояние пациентов данной группы. Нарастание выраженности неврологического дефицита, связанного с повышением ВЧД, свидетельствует о необходимости его коррекции с помощью проведения терапевтической люмбальной пункции [213]. В процессе наблюдения пациентов с ЦК была продемонстрирована эффективность использования методики количественной оценки тяжести ЦК в баллах.

Резюмируя вышеизложенное, в результате исследования была подтверждена гипотеза о диагностической и прогностической роли определения

концентрации в ликворе НСЕ, как маркера нейронального повреждения при ЦТ. Выявленная связь концентрации НСЕ в ликворе с тяжестью клинических проявлений заболевания позволила дополнить спектр лабораторных исследований для подтверждения диагноза и динамической оценки эффективности специфической противопаразитарной терапии при ЦТ. Соотношение между концентрацией НСЕ и регрессом неврологического дефицита при ЦТ раскрывает прогностический потенциал НСЕ и открывает перспективы расширения исследовательской работы в данном направлении.

Благодаря оценке активности НСЕ у пациентов с ВИЧ-ЭП удалось отметить связь концентрации данного биомаркера с выраженностью когнитивной дисфункции, что позволило внедрить в диагностический процесс методику лабораторной объективизации когнитивного дефицита. Результаты этой части исследования стали основой для разработки изобретения «Способ диагностики когнитивных нарушений у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией в стадии СПИД» (№ RU 2785490 С1). Важное значение данный результат имеет и для диагностики асимптомных нейрокогнитивных нарушений (asymptomatic neurocognitive impairment ANI) на ранних стадиях ВИЧ-инфекции [189]. В том случае, когда клинически устанавливается стадия ВИЧ-ЭП 0 или 0,5 согласно классификации J.J. Sidtis, R.W. Price, отклонение концентрации НСЕ в ликворе в сторону увеличения может служить лабораторным подтверждением вовлеченности ЦНС в патологический процесс и необходимости коррекции терапии на ранней стадии заболевания.

Подтвердилась гипотеза о значимости СРБ как маркера патологической проницаемости ГЭБ в оценке тяжести состояния пациентов с ЦК. Исследование СРБ в ликворе может использоваться в качестве лабораторного метода мониторинга тяжести патологического процесса при ЦК и эффективности противогрибковой терапии. Полученные данные ассоциации концентрации СРБ в ликворе и тяжести неврологического, когнитивного и функционального дефицита позволяют использовать данный биомаркер как ранний прогностический фактор исхода лечения у пациентов с ЦК.

Гипотеза о клинико-диагностической значимости определения концентрации маркера нейровоспаления неоптерина в ликворе у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС не подтвердилась. Повышенный уровень неоптерина характерен как для пациентов с первичным поражением ЦНС на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции, так и для пациентов с оппортунистическими инфекциями ЦНС. Отсутствие значимых отличий между группами может быть связано с общей иммуносупрессией у пациентов с продвинутой стадией заболевания. Отсутствие значимых корреляций между концентрацией неоптерина в ликворе и неврологическими, когнитивными и функциональными нарушениями при ВИЧ-ассоциированном поражении ЦНС на поздних стадиях ВИЧ-инфекции не дает возможности использовать данный биомаркер в диагностических и прогностических целях.

Сформированные на этапе разработки дизайна исследования методики количественной оценки тяжести неврологического дефицита при ЦТ и ЦК показали эффективность в исследовании тяжести состояния пациентов на этапе первого контакта и в процессе наблюдения. Позволили обеспечить более объективный подход к применению клинического критерия установки диагноза при ЦТ и к использованию метода механического снижения ВЧД с помощью терапевтической люмбальной пункции для стабилизации состояния пациентов с ЦК.

ВЫВОДЫ

1. У обследованных пациентов с ВИЧ-инфекцией в продвинутой стадии заболевания независимо от клинической формы имеет место когнитивная дисфункция различной степени тяжести, связанная с нейрональным повреждением, маркером которого является нейронспецифическая енолаза.

2. У пациентов с первичной ВИЧ-энцефалопатией и с оппортунистическими нейроинфекциями (церебральный токсоплазмоз, церебральный криптококкоз) определено увеличение концентрации маркеров нейронального повреждения, патологической проницаемости гемато-энцефалитического барьера и нейровоспаления в ликворе.

3. У пациентов с ВИЧ-энцефалопатией определена достоверная связь выраженности когнитивного дефицита по шкалам MMSE, IHDS и FAB с концентрацией нейронспецифической енолазы в ликворе. Высокая концентрация нейронспецифической енолазы в ликворе является прогностическим маркером неполного восстановления когнитивных функций у пациентов с ВИЧ-энцефалопатией.

4. При церебральном токсоплазмозе энцефалитический процесс характеризуется преимущественно очаговой неврологической симптоматикой, тяжесть которой отражает интенсивность нейронального повреждения и коррелирует с концентрацией нейронспецифической енолазы в ликворе. Динамическое ее снижение в ликворе пациентов свидетельствует об эффективности специфической терапии и объективизирует клинический критерий установки диагноза церебрального токсоплазмоза.

5. Церебральный криптококкоз характеризуется общемозговой, менингеальной симптоматикой и поведенческими нарушениями в виде ажитации, ассоциированными с увеличением концентрации С-реактивного белка и белково-клеточной диссоциацией в ликворе. Исследование С-реактивного белка в ликворе может использоваться в качестве лабораторного метода мониторинга тяжести патологического процесса при церебральном криптококкозе и эффективности противогрибковой терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией рекомендуется определение концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе для объективизации исследования когнитивных функций. Концентрация НСЕ в ликворе выше 21,5 нг/мл является лабораторным подтверждением наличия когнитивных нарушений и вовлечением ЦНС в патологический процесс (патент на изобретение № RU 2785490 C1 от 08.12.2022 «Способ диагностики когнитивных нарушений у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией в стадии СПИД»). Сочетание клинической оценки когнитивного статуса и лабораторного подтверждения наличия нейронального повреждения наиболее востребовано в диагностическом процессе в группе пациентов с ВИЧ-ассоциированными асимптомными нейрокогнитивными нарушениями с целью коррекции терапии на ранней стадии заболевания.

2. Пациентам с церебральным криптококкозом на фоне ВИЧ-инфекции рекомендуется динамическое исследование концентрации С-реактивного белка в ликворе для косвенной оценки активности патологического процесса и эффективности противогрибковой терапии.

3. Пациентам с церебральным токсоплазмозом на фоне ВИЧ-инфекции для объективизации степени тяжести неврологического дефицита рекомендуется динамическое клиническое обследование с использованием методики оценки тяжести церебрального токсоплазмоза модифицированной из шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS) (удостоверение на рационализаторское предложение №2824 от 08.04.2021 г. «Способ оценки тяжести неврологического дефицита при церебральном токсоплазмозе»), а также исследование концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе для оценки активности энцефалитического процесса и эффективности специфической противопаразитарной терапии. Метод оценки тяжести церебрального токсоплазмоза предполагает исследование неврологического статуса по 12

пунктам максимальным количеством баллов 50, что соответствует наиболее тяжелому неврологическому дефициту.

4. Пациентам с церебральным криптококкозом на фоне ВИЧ-инфекции для объективизации степени выраженности неврологических симптомов, эффективности противогрибковой терапии и определения показания для проведения терапевтической люмбальной пункции в динамике рекомендуется проведение исследования с помощью методики оценки тяжести криптококкового менингоэнцефалита (удостоверение на рационализаторское предложение №2831 от 03.09.2021 г. «Способ оценки тяжести криптококкового менингоэнцефалита»). Максимальный возможный балл (20 баллов) соответствует наиболее тяжелым неврологическим проявлениям заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВИЧ-ЭП – ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ- компьютерная томография

МРТ-магнитно-резонансная томография

НСЕ – нейронспецифическая енолаза

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ЦК – церебральный криптококкоз

ЦНС – центральная нервная система

ЦТ – церебральный токсоплазмоз

FAB – frontal assessment battery (батарея лобной дисфункции)

IHDS – international HIV-dementia scale (международная шкала ВИЧ-деменции)

MMSE – mini mental state examination (краткая шкала оценки психического здоровья)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азовцева, О.В. Структура поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции / О.В. Азовцева, Е.А. Викторова // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. - 2020. - 3 (119). - С. 16-24.

2. Артемьева, М.С. Церебральный криптококкоз с картиной тревожно-депрессивного расстройства / М.С. Артемьева, И.И. Юровская, А.Н. Гаврик, с соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - 118(4). - С. 90-93.

3. Бережанская, С.Б. Современная концепция структурно-функциональной организации гематоэнцефалического барьера и основные механизмы нарушения его резистентности / С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, Т.Э. Жаворонкова с соавт. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2017. - 96 (1). - С. 135-141.

4. Бойко, А.В. Гематоэнцефалический/гематоликворный барьер при болезни Паркинсона/ А.В. Бойко, В.В. Пономарев, Е.В. Мазуренко с соавт. // Медицинские новости. - 2018. - 3 (282). - С. 36-39

5. Бойко, А.Н. Дифференциальный диагноз между рассеянным склерозом и неврологическими проявлениями ВИЧ-инфекции: обзор литературы и клинический пример / А.Н. Бойко, В.В. Овчаров, О.В. Бойко с соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 2-2. – С. 75-85.

6. Бойко, А.Н. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции (обзор литературы) / А.Н. Бойко, А.И. Мазус, Е.В. Цыганова с соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 9-2. – С. 23-28.

7. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf> (дата обращения 27.02.2023)

8. Волков, А.И. Механизмы защиты мозга от аутоиммунного воспаления/ А.И. Волков, М.В. Мельников, А.Н. Бойко // Неврология, нейропсихиатрия,

психосоматика. - 2021. - Т. 13, №S1. - С. 4-9. doi:10.14412/2074-2711-2021-1S-4-9

9. Голубев, А.М. Молекулярные маркеры геморрагического инсульта / А.М. Голубев, А.В. Гречко, М.А. Говорухина с соавт. // Общая реаниматология. - 2020. - 16 (3). - С. 34-45.

10. Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика, Клиническая лабораторная диагностика: в 2 т. Т. 1 / под ред. профессора В.В. Долгова. – М. ООО «Лабдиаг». - 2017. – 464 с.

11. Евзельман, М.А. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции / М.А. Евзельман, И.А. Снимщикова, Л.Я. Королева, П.Р. Камчатнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 89-93. – doi:10.17116/jnevro20151153189-93

12. Завалишин, Н.Н. Хронические нейроинфекции / И.А. Завалишин, Н.Н. Спирин, С.С. Никитин. - 2-е изд. - М. :ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 32 с.

13. Каракулова, Ю.В. Концентрация неоптерина в ликворе у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением центральной нервной системы / Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, Д.Ю. Соснин // Лабораторная служба. - 2021. - 10(3). - Р. 21-27. doi.org/10.17116/labs20211003121

14. Колоколов, О.В. Инфекции, пандемии и нарушения сна / О.В. Колоколов, Е.А. Салина, В.В. Юдина с соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. - 2021. - Т.121 , №4 (2). - С. 68-74.

15. Королева, Е.С. Оценка уровней нейронспецифической енолазы и мозгового нейротрофического фактора на этапах реабилитации в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта / Е.С. Королева, Н.Г. Бразовская, Л.А. Левчук с соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. - 2020. - 120(8-2). - С. 30-36.

16. Куракина, А.С. Прогностическое значение исследования нейронспецифической енолазы у пациентов с ишемическим инсультом /

А.С. Куракина, Т.Н. Семенова, Е.В. Гузанова с соавт. // Современные технологии в медицине. - 2021. - 13(2). - С. 68-73.

17. Лобзин, В.Ю. Роль бактериальных и вирусных инфекций в инициации нейродегенеративных заболеваний / В.Ю. Лобзин, И.В. Литвиненко, Н.В. Скрипченко с соавт. // Журнал инфектологии. – 2021. – 13 (1 S1). – С. 77-78.

18. Марьянович, А.Т. Гематоэнцефалический барьер: защитная функция / А.Т. Марьянович, М.В. Андреевская // Российские биомедицинские исследования. - 2020. - 5 (2). - С. 42-48.

19. Миронова, И.И. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, мокрота, 3-е издание, исправленное и дополненное / И.И. Миронова, Л.А. Романова, В.В. Долгов - М.-Тверь: ООО. Издательство -Триада. - 2012. – 420 с.

20. Мусатов, В.Б. Летальные исходы у ВИЧ-инфицированных больных, имеющих неопределяемую вирусную нагрузку на фоне антиретровирусной терапии / В.Б. Мусатов, А.А. Яковлев, М.А Савченко с соавт. // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. - 2017. - №4 (21). - С. 67-71. Doi[^] 10.24411/2305-3496-2017-00071

21. Парфенов, В.А. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2023. - Т. 15. - № 1. - С. 97-102. doi:10.14412/2074-2711-2023-1-97-102

22. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД /под ред. В.В. Покровского// Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2020. - С. 696.

23. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации – 4-е издание переработанное и дополненное / В.В. Покровский, В.В. Беляева, Т.Н. Ермак с соавт. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 145 с.

24. Покровский, В.В. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко с соавт. - 2019. - 152 с.

25. Соловьева, А.П. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях / А.П. Соловьева, Д.В. Горячев, В.В. Архипов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2018. - 8(4). - С. 218-230. doi:10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230

26. Сотскова, В.А. Нейроинфекция у пациента с ВИЧ: клинический случай / В.А. Сотскова, Е.В. Бачило, А.А. Шульдяков с соавт. // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2018. - Т.14, №1. - С. 168-173.

27. Степанова, Е.В. Особенности диагностики хронического токсоплазмоза (материал для подготовки лекции) / Е.В. Степанова, М.С. Максимова, Н.А. Турбабина с соавт. // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. - 2018. - 7.- 4 (27). - С. 85-89. doi:10.24411/2305-3496-2018-14013

28. Сумливая, О.Н. Диагностическое значение определения нейромедиатора серотонина и нейронспецифической енолазы в остром периоде клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая // Пермский медицинский журнал. - 2016. - Т. 33, №1. - С. 42-47.

29. Тибекина, Л. М. Клинико-неврологические аспекты ВИЧ-инфекции / Л.М. Тибекина, Г. Чарыева // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. - 2020. - 15 (2). - С. 1303-1318.

30. Топузова, М.П. Возможность использования нейрон-специфической енолазы как биомаркера в остром периоде инсульта / М.П. Топузова, Т.М. Алексеева, Е.Б. Панина с соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. - 2019. - 119(8-2). - С. 53-62.

31. Уткина, Е.А. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень / Е.А. Уткина, О.И. Афанасьева, С.Н. Покровский // Российский кардиологический журнал. - 2021. - 6. - С. 128-134.

32. Хорева, М.А. Неврологические маски ВИЧ-инфекции / М.А. Хорева, А.И. Афанасьева, Е.Ю. Ельчанинова с соавт. // Международный научно-исследовательский журнал. - 2018. - 1–2. (67). - С. 65–69.

33. Цыганкова, А.Э. Прогностическая модель исходов covid-19 у пациентов с вич-инфекцией на продвинутых стадиях заболевания / А.Э. Цыганкова, А.Н. Герасимов, С.А. Потекаева с соавт. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2022. - Т. 27. - № 3. - С. 148-163. doi: 10.17816/EID110907

34. Чуканова, А.С. Применение сывороточных биомаркеров повреждения, апоптоза и нейротрофичности в оценке прогноза ишемического инсульта / А.С. Чуканова, М.Ш. Гулиева, Е.И. Чуканова, С.Д. Багманян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. - 2022. - 122(8-2). - С. 48-53.

35. Шилов, Ю.Е. Неоптерин как потенциальный биомаркер в психоневрологии / Ю. Е. Шилов, И.И. Мирошниченко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2020. - 120(10). - Р. 125-129.

36. Шишкина, Е.С. Нейрокогнитивные расстройства при ВИЧ-энцефалопатии / Е. С. Шишкина, М.В. Мухачева, И.И. Окулова // Вятский медицинский вестник. - 2018. - 2. - 58. - С. 14-17.

37. Шлепотина, Н.М. Токсоплазмоз при ВИЧ-инфекции: иммунологические аспекты / Н.М. Шлепотина, М.В. Пешикова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. - 2018 - Т.2, №21. - С. 75–77.

38. Яковлев, Н.А. Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции/СПИДе: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / Н.А. Яковлев, Н.М. Жулёв, Т.А. Слюсарь. - М.: МИА, 2005. - 278 с.

39. Alfonso, Y. Molecular diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in cerebrospinal fluid from AIDS patients / Y. Alfonso, J. Fraga, C. Fonseca [et al] // Cerebrospinal Fluid Res. - 2009. - 6. - P. 2. doi:10.1186/1743-8454-6-2

40. Abassi, M. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update / M. Abassi, D.R. Boulware, J.Rhein // Curr. Trop. Med. Rep. - 2015. - 2(2). - P. 90-99. doi:10.1007/s40475-015-0046-y

41. Ahmed, M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020 / M. Ahmed // *World J. Gastrointest. Oncol.* - 2020. - 12(8). - P. 791-807. doi:10.4251/wjgo.v12.i8.791
42. Amare, A. Seizure in HIV-infected patients: clinical presentation, cause and treatment outcome in Ethiopia-a retrospective study / A. Amare // *BMC Infect. Dis.* - 2021. - 21(1). - P. 790. doi:10.1186/s12879-021-06497-7
43. Anesten, B. Blood-brain barrier integrity, intrathecal immunoactivation, and neuronal injury in HIV / B. Anesten, A. Yilmaz, L. Hagberg [et al] // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* - 2016. - 3(6). - e300. doi:10.1212/NXI.0000000000000300
44. Anjum, S. Outcomes in Previously Healthy Cryptococcal Meningoencephalitis Patients Treated With Pulse Taper Corticosteroids for Post-infectious Inflammatory Syndrome / S. Anjum, O. Dean, P. Kosa [et al] // *Clin. Infect. Dis.* - 2021. - 73(9). - e2789-e2798. doi:10.1093/cid/ciaa1901
45. Antinori, A. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders / A. Antinori, G. Arendt, J.T. Becker [et al] // *Neurology.* - 2007. - 69(18). - P. 1789-1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
46. April, M.D. Emergency Medicine Myths: Computed Tomography of the Head Prior to Lumbar Puncture in Adults with Suspected Bacterial Meningitis - Due Diligence or Antiquated Practice? / M.D. April, B. Long, A. Koyfman // *J. Emerg. Med.* - 2017. - 53(3). - P. 313-321. doi:10.1016/j.jemermed.2017.04.032
47. Arena, G. Neurodegeneration and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: a Self-Sustained Loop / G. Arena, K. Sharma, G. Agyeah [et al] // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* - 2022. - 22(8). - P. 427-440. doi:10.1007/s11910-022-01207-5
48. Arnason, S. Brain damage markers neuron-specific enolase (NSE) and S100B in serum in children with Lyme neuroborreliosis-detection and evaluation as prognostic biomarkers for clinical outcome / S. Arnason, K. Molewijk, A.J. Henningson [et al] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 2022. - 41(7). - 1051-1057. doi:10.1007/s10096-022-04460-1

49. Ayoade, F. HIV-1 Associated Toxoplasmosis / F. Ayoade, A.S. Joel Chandranesan // StatPearls. Treasure Island (FL) [Internet]: StatPearls Publishing; September 20, 2022.

50. Azovtseva, O.V. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients over 2015-2018 (a case study of Russia) / O.V. Azovtseva, E.A. Viktorova, E.G. Bakulina [et al] // *Epidemiol Infect.* - 2020. - 148. - e142. doi:10.1017/S0950268820000928

51. Bartlett, G. Bartlett's Medical Management of HIV Infection / G. Bartlett, R. Redfield, P. Pham // Oxford University Press. - 2019. doi:10.1093/med/9780190924775.001.0001

52. Baud, M.O. Pleocytosis is not fully responsible for low CSF glucose in meningitis / M.O. Baud, J.R. Vitt, N.M. Robbins [et al] // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2017. - 5(1). - e425. doi:10.1212/NXI.0000000000000425

53. Belagavi, A.C. Cerebrospinal fluid C-reactive protein and adenosine deaminase in meningitis in adults / A.C. Belagavi, M. Shalini // *J. Assoc. Physicians India.* - 2011. - 59. - P. 557-560.

54. Benki-Nugent, S.F. High Plasma Soluble CD163 During Infancy Is a Marker for Neurocognitive Outcomes in Early-Treated HIV-Infected Children / S.F. Benki-Nugent, I. Martopullo, T. Laboso [et al] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2019. - 81(1). - P. 102-109. doi:10.1097/QAI.0000000000001979

55. Bezek, S. Pathophysiology and clinical implementation of traumatic brain injury biomarkers: neuron-specific enolase / S. Bezek, P. Biberthaler, I. Martinez-Espina [et al] // *Biomarkers for Traumatic Brain Injury.* - 2020. - P.169–182. doi:10.1016/b978-0-12-816346-7.00011-7

56. Bian, J. CRP as a potential predictor of outcome in acute ischemic stroke / j. Bian, S. Guo, T. Huang [et al] // *Biomed. Rep.* - 2023. - 18(2). - P. 17. doi:10.3892/br.2023.1599

57. Bogner, J.R. Expansion of neopterin and beta 2-microglobulin in cerebrospinal fluid reaches maximum levels early and late in the course of human immunodeficiency virus infection / J.R. Bogner, B. Junge-Hülsing, U. Kronawitter // *Clin. Investig.* - 1992. - 70(8). - P. 665–669. doi:10.1007/BF00180282

58. Brizendine, K.D. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with Cryptococcosis according to immune status / K.D. Brizendine, J.W. Baddley, P.G. Pappas // *PLoS One*. - 2013. - 8(3). - e60431. doi:10.1371/journal.pone.0060431

59. Caligaris, G. Blood-Brain Barrier Impairment in Patients Living with HIV: Predictors and Associated Biomarkers / G. Caligaris, M. Trunfio, V. Ghisetti [et al] // *Diagnostics (Basel)*. - 2021. - 11(5). - P. 867. doi:10.3390/diagnostics11050867

60. Cash, A. Mechanisms of Blood-Brain Barrier Dysfunction in Traumatic Brain Injury / A. Cash, M.H. Theus // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. - 21(9). - P. 3344. doi:10.3390/ijms21093344

61. Chaganti, J. Imaging correlates of the blood-brain barrier disruption in HIV-associated neurocognitive disorder and therapeutic implications / J. Chaganti, K. Marripudi, L.P. Staub [et al] // *AIDS*. - 2019. - 33(12). - P. 1843-1852. doi:10.1097/QAD.0000000000002300

62. Chan, P. HIV Compartmentalization in the CNS and Its Impact in Treatment Outcomes and Cure Strategies / P. Chan, S. Spudich // *Curr. HIV/AIDS Rep.* - 2022. - 19(3). - P. 207-216. doi:10.1007/s11904-022-00605-1

63. Collazos, J. Opportunistic infections of the CNS in patients with AIDS: diagnosis and management / J. Collazos // *CNS Drugs*. - 2003. - 17(12). - P. 869-887. doi:10.2165/00023210-200317120-00002

64. Colombo, F.A. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients in Brazil: importance of molecular and immunological methods using peripheral blood samples / F.A. Colombo, J.E. Vidal, A.C. Penalva de Oliveira [et al] // *J. Clin. Microbiol.* - 2005. - 43(10). - P. 5044-5047. doi:10.1128/JCM.43.10.5044-5047.2005

65. Colzato, L. Dissociating direct and indirect effects: a theoretical framework of how latent toxoplasmosis affects cognitive profile across the lifespan / L. Colzato, W. Zhang, C. Beste [et al] // *Neurobiol Aging*. - 2021. - 102. - P. 119-128. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2021.02.007

66. Connor, A. Clinical Laboratory Tests Used To Aid in Diagnosis of Human Prion Disease / A. Connor, H. Wang, B.S. Appleby [et al] / J Clin Microbiol. - 2019. - 57(10). - e00769-19. doi:10.1128/JCM.00769-19

67. Cooper, J. A meta-analysis investigating the relationship between inflammation in autoimmune disease, elevated CRP, and the risk of dementia / J. Cooper, Y. Pastorello, M. Slevin // Front. Immunol. - 2023. - 14. - 1087571. doi:10.3389/fimmu.2023.1087571

68. Cotto, B. Astrocyte activation and altered metabolism in normal aging, age-related CNS diseases, and HAND / B. Cotto, K. Natarajaseenivasan, D. Langford // J Neurovirol. - 2019. - 25(5). - P. 722-733. doi:10.1007/s13365-019-00721-6

69. Crum, R.M. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level / R.M. Crum, J.C. Anthony, S.S. Bassett, M.F. Folstein // JAMA. - 1993. - 269(18). - P. 2386-2391.

70. Custodero, C. Role of inflammatory markers in the diagnosis of vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis / C. Custodero, A. Ciavarella, F. Panza [et al] // Geroscience. - 2022. - 44(3). - P. 1373-1392. doi:10.1007/s11357-022-00556-w

71. Czech, T. Cerebral toxoplasmosis in a patient with combined variable immunodeficiency / T. Czech, P. Shah, G. Lee [et al] // Surg. Neurol. Int. - 2022. - 13. - P. 354. doi:10.25259/SNI_532_2022

72. Czupryna, P. Evaluation of NSE and S100B in patients with tick-borne encephalitis / P. Czupryna, S. Grygorczuk, S. Pancewicz [et al] // Brain Behav. - 2018. - 8(12). - e01160. doi:10.1002/brb3.1160

73. Dai, L. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009-2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing, China / L. Dai, S.D. Mahajan, C. Guo, [et al] // J. Neurol. Sci. - 2014. - 342(1-2). - P. 88-92. doi:10.1016/j.jns.2014.04.031

74. Danielson, M. Association between cerebrospinal fluid biomarkers of neuronal injury or amyloidosis and cognitive decline after major surgery / M.

Danielson, A. Wiklund, F. Granath [et al] // *Br.J. Anaesth.* - 2021. - 126(2). - P. 467-476. doi:10.1016/j.bja.2020.09.043

75. De Azambuja, A.Z. Cryptococcal Meningitis: A Retrospective Cohort of a Brazilian Reference Hospital in the Post-HAART Era of Universal Access / A.Z. De Azambuja, G. Wissmann Neto, G. Watte [et al] // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* - 2018. - 2018. - 6512468. doi:10.1155/2018/6512468

76. De Benedetti, F. Targeting interferon- γ in hyperinflammation: opportunities and challenges / F. De Benedetti, G. Prencipe, C. Bracaglia // *Nat. Rev. Rheumatol.* - 2021. - 17(11). - P. 678-691. doi:10.1038/s41584-021-00694-z

77. De Faria Ferreira, M. Mixed infection by *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* and coinfection with paracoccidioidomycosis in PLHIV / M. De Faria Ferreira, F. Brito-Santos, P. Henrique Nascimento Theodoro [et al] *Med. Mycol. Case Rep.* - 2022. - 35. - P. 48-50. doi:10.1016/j.mmcr.2022.01.006

78. De Oliveira, L. Early clinical and microbiological predictors of outcome in hospitalized patients with cryptococcal meningitis / L. De Oliveira, Melhem MSC, R. Buccheri // *BMC Infect. Dis.* // 2022. - 22(1). - P. 138. doi:10.1186/s12879-022-07118-7

79. Di Stefano, A. Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with central nervous system infections: a retrospective study / A. Di Stefano, C. Alcantarini, C. Atzori [et al] // *CNS Spectr.* - 2020. - 25(3). - P. 402-408. doi:10.1017/S1092852919000981

80. Dogheim, G.M. Role of neopterin as an inflammatory biomarker in congestive heart failure with insights on effect of drug therapies on its level / G.M. Dogheim, M.T. Amralla, R.H. Werida // *Inflammopharmacology.* - 2022. - 30(5). - P. 1617-1622. doi:10.1007/s10787-022-01028-5

81. Dong, Q. Ventricular and lumbar cerebrospinal fluid analysis in 77 HIV-negative patients with Cryptococcal meningitis who received a ventriculoperitoneal shunt / Q. Dong, Z. Huang, P. Yu [et al] // *Sci. Rep.* - 2022. - 12(1). - 21366. doi:10.1038/s41598-022-25742-w

82. Duffy, M.J. Tissue and Blood Biomarkers in Lung Cancer: A Review / M.J. Duffy, K. O'Byrne // *Adv. Clin. Chem.* - 2018. - 86. - P. 1-21. doi:10.1016/bs.acc.2018.05.001
83. Dunbar, N. Neuropsychological Dysfunction in HIV Infection: A Review / N. Dunbar, B.J. Brew // *NeuroAIDS.* - 1997. - 1(3). - P. 73-102. doi:10.1300/j128v01n03_05
84. Ehler, J. Diagnostic value of NT-proCNP compared to NSE and S100B in cerebrospinal fluid and plasma of patients with sepsis-associated encephalopathy / J. Ehler, T. Saller, M. Wittstock [et al] // *Neurosci. Lett.* - 2019. - 692. - P. 67-173. doi:10.1016/j.neulet.2018.11.014
85. Ekin, S. Elevated levels of neopterin and pentraxin 3 in patients with rheumatoid arthritis / S. Ekin, A. Sivrikaya, T. Akdağ [et al] // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* - 2021. - 42(4). - P. 419-423. doi:10.1515/hmbci-2021-0012
86. Elsheikha, H.M. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Cerebral Toxoplasmosis / H.M. Elsheikha, C.M. Marra, X.Q. Zhu // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2020. - 34(1). - e00115-19. doi:10.1128/CMR.00115-19
87. Equiza, J. Cryptococcal meningoencephalitis presenting as cerebral venous thrombosis / J. Equiza, G. Fernandez-Eulate, J. Rodriguez-Antigüedad [et al] // *J. Neurovirol.* - 2020. - 26(2). - P. 289-291. doi:10.1007/s13365-019-00813-3
88. Felger, J.C. What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? / J.C. Felger, E. Haroon, T.A. Patel [et al] // *Mol. Psychiatry.* 2020. - 25(6). - P. 1301-1311. doi:10.1038/s41380-018-0096-3
89. Ferrete-Araujo, A.M. Brain Injury Biomarker Behavior in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage / A.M. Ferrete-Araujo, A. Rodríguez-Rodríguez, J.J. Egea-Guerrero [et al] // *World Neurosurg.* - 2019. - 132. - e496-e505. doi:10.1016/j.wneu.2019.08.090
90. Fisher, K.M. Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians / K.M. Fisher, T. Montrief, M. Ramzy [et al] // *Intern. Emerg. Med.* - 2021. - 16(4). - P. 1031-1042. doi:10.1007/s11739-020-02619-2

91. Fleischman, D.A. Neopterin is associated with hippocampal subfield volumes and cognition in HIV / D.A. Fleischman, K. Arfanakis, S. Leurgans [et al] // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* - 2018. - 5(4). - e467. doi:10.1212/NXI.0000000000000467

92. Folstein, M.F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *Journal of psychiatric research.* – 1975. – 12(3). –P. 189—198.

93. Fond, G. Boyer L, Schürhoff F, et al. Latent toxoplasma infection in real-world schizophrenia: Results from the national FACE-SZ cohort / G. Fond, L. Boyer, F. Schürhoff [et al] // *Schizophr. Res.* 2018. - 201. - P. 373-380. doi:10.1016/j.schres.2018.05.007

94. Frank, R.A. Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer's disease / R.A. Frank, D. Galasko, H. Hampel [et al] // *Neurobiol. Aging.* - 2003. - 24(4). - P. 521-536. doi:10.1016/s0197-4580(03)00002-2

95. Fuchs, D. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum of individuals infected with HIV-1 / D. Fuchs, F. Chiodi, J. Albert [et al] // *AIDS.* - 1989. - 3(5). - P. 285-288. doi:10.1097/00002030-198905000-00006

96. Gaggero, G. Neuro-toxoplasmosis and fatal necrotizing cerebellitis / G. Gaggero, M. Campora, B. Dose [et al] // *Autops. Case Rep.* - 2022. - 12. - 2021363. doi:10.4322/acr.2021.363

97. Garcia, H.H. Parasitic Infections of the Nervous System / H.H. Garcia, A. Nath, O.H. Del Brutto // *Semin. Neurol.* - 2019. - 39(3). - P. 358-368. doi:10.1055/s-0039-1693036

98. Garcia-Villa, M.I. Cryptococcal meningitis due to *Cryptococcus gattii* in an immunocompetent patient: uncommon presentation of a thunderclap headache / M.I. Garcia-Villa, A. Gonzalez-Lara A, I. Rodriguez-Leyva // *BMJ Case Rep.* - 2022. - 15(4). - e246158. doi:10.1136/bcr-2021-246158

99. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects / *J. Am. Coll. Dent.* - 2014. - 81(3). - P. 14-18.
100. Ghisoni, K. Neopterin as a potential cytoprotective brain molecule / K. Ghisoni, R.P. Martins, L. Barbeito // *J. Psychiatr. Res.* - 2015. - 71. - P. 134-139. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.10.003
101. Giesege, S.P. Neopterin, Inflammation, and Oxidative Stress: What Could We Be Missing? / S.P. Giesege, G. Baxter-Parker, A. Lindsay // *Antioxidants (Basel)*. - 2018. - 7(7). - P. 80. doi:10.3390/antiox7070080
102. Global HIV and AIDS statistics — Fact sheet // UNAIDS. - 2022. URL: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
103. Gójska-Grymajło, A. CXCR7+ and CXCR4+ stem cells and neuron specific enolase in acute ischemic stroke patients / A. Gójska-Grymajło, M. Zieliński, A. Wardowska [et al] // *Neurochem. Int.* - 2018. - 120. - P. 134-139. doi:10.1016/j.neuint.2018.08.009
104. Gougeon, M.L. Alarmins and central nervous system inflammation in HIV-associated neurological disorders / M.L. Gougeon // *J. Intern. Med.* - 2017. - 281(5). - P. 433-447. doi:10.1111/joim.12570
105. Graham, A.K. Toxoplasmosis of the central nervous system: Manifestations vary with immune responses / A.K. Graham, C. Fong, A. Naqvi // *J. Neurol. Sci.* - 2021. - 420. - 117223. doi:10.1016/j.jns.2020.117223
106. Gupta, A. Inflammation and Alzheimer's disease / A. Gupta, K. Pansari // *Int. J. Clin. Pract.* - 2003. - 57(1). - P. 36-39.
107. Gürcü, S. Neopterin and biopterin levels and tryptophan degradation in patients with diabetes / S. Gürcü, G. Girgin, G. Yorulmaz [et al] // *Sci. Rep.* - 2020. - 10(1). - 17025. Published 2020 Oct 12. doi:10.1038/s41598-020-74183-w
108. Gushiken, A.C. Cryptococcosis / A.C. Gushiken, K.K. Saharia, J.W. Baddley // *Infect. Dis. Clin. North Am.* - 2021. - 35(2). - P. 493-514. doi:10.1016/j.idc.2021.03.012

109. Hägglund, L. Correlation of Cerebral and Subcutaneous Glycerol in Severe Traumatic Brain Injury and Association with Tissue Damage / L. Hägglund, M. Olivecrona, L.D. Koskinen // *Neurocrit. Care.* - 2022. - 36(3). - P. 993-1001. doi:10.1007/s12028-021-01412-z
110. Hamdan, N. Cryptococcal meningitis in an immunocompetent patient with obstructive hydrocephalus: A case report / N. Hamdan, R. Billon Grand, J. Moreau [et al] // *Neurochirurgie.* - 2018. - 64(4). - P. 324-326. doi:10.1016/j.neuchi.2018.05.178
111. Hanin, A. Neuron Specific Enolase, S100-beta protein and progranulin as diagnostic biomarkers of status epilepticus / A. Hanin, J.A. Denis, V. Frazzini [et al] // *J. Neurol.* - 2022. - 269(7). - P. 3752-3760. doi:10.1007/s00415-022-11004-2
112. Hao, Y. Neurodegeneration and Glial Activation Related CSF Biomarker as the Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and an Updated Meta- analysis / Y. Hao, X. Liu, R. Zhu // *Curr. Alzheimer Res.* - 2022. - 19(1). - P. 32-46. doi:10.2174/1567205018666211208142702
113. He, K. Adiponectin alleviated Alzheimer-like pathologies via autophagy-lysosomal activation / K. He, L. Nie, T. Ali [et al] // *Aging Cell.* - 2021. - 20(12). - e13514. doi:10.1111/acel.13514
114. Hellenbrand, D.J. Inflammation after spinal cord injury: a review of the critical timeline of signaling cues and cellular infiltration / D.J. Hellenbrand, C.M. Quinn, Z.J. Piper [et al] // *J. Neuroinflammation.* - 2021. - 18(1). - P. 284. doi:10.1186/s12974-021-02337-2
115. Hermansson, L. Cerebrospinal fluid levels of glial marker YKL-40 strongly associated with axonal injury in HIV infection / L. Hermansson, A. Yilmaz, M. Axelsson [et al] // *J. Neuroinflammation.* - 2019. - 16(1). - P. 16. doi:10.1186/s12974-019-1404-9
116. Hoffmann, G. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans / G. Hoffmann, B. Wirleitner, D Fuchs // *Inflamm. Res.* - 2003. - 52(8). - P. 313–321. doi:10.1007/s00011-003-1181-9

117. Holroyd, K.B. Neurologic Complications of Acute HIV Infection / K.B. Holroyd, A. Vishnevetsky, M. Srinivasan [et al] // *Curr Treat. Options Infect. Dis.* - 2020. - 12(3). - P. 227-242. doi:10.1007/s40506-020-00228-3
118. Hosoda, T. Cerebral toxoplasmosis with multiple hemorrhage lesions in an HIV infected patient: A case report and literature review / T. Hosoda, K. Mikita, M. Ito [et al] // *Parasitol. Int.* - 2021. - 81. - 102280. doi:10.1016/j.parint.2020.102280
119. Hu, Y. Serum neuron specific enolase may be a marker to predict the severity and outcome of cerebral venous thrombosis / Y. Hu, R. Meng, X. Zhang [et al] // *J. Neurol.* - 2018. - 265(1). - P. 46-51. doi:10.1007/s00415-017-8659-9
120. Huang, Y. Serum Levels of CRP are Associated with Depression in a Middle-aged and Elderly Population with Diabetes Mellitus: A Diabetes Mellitus-Stratified Analysis in a Population-Based Study / Y. Huang, Y. Su, H. Chen [et al] // *J. Affect. Disord.* - 2021. - 281. - P. 351-357. doi:10.1016/j.jad.2020.12.028
121. Ikebe, T. Toxoplasmic Encephalitis with Untreated Hairy Cell Leukemia Variant / T. Ikebe, H. Sasaki, H. Takata [et al] // *Intern. Med.* - 2016. - 55(21). - P. 3175-3180. doi:10.2169/internalmedicine.55.6668
122. Irani, D. Properties and Composition of Normal Cerebrospinal Fluid / D. Irani, // *Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice.* - 2009. - 10. - P. 69–89. doi:10.1016/b978-141602908-3.50013-3
123. Irollo, E. Mechanisms of neuronal dysfunction in HIV-associated neurocognitive disorders / E. Irollo, J. Luchetta, C. Ho // *Cell Mol. Life. Sci.* - 2021. - 78(9). - P. 4283-4303. doi:10.1007/s00018-021-03785-y
124. Isgrò, M.A. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects / M.A. Isgrò, P. Bottoni, R. Scatena // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2015. - 867. - P. 125-143. doi:10.1007/978-94-017-7215-0_9
125. Jarvis, J.N. Cerebrospinal fluid cytokine profiles predict risk of early mortality and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis / J.N. Jarvis, G. Meintjes, T. Bicanic [et al] // *PLoS Pathog.* - 2015. - 11(4). - e1004754. doi:10.1371/journal.ppat.1004754

126. Jurcau, A. Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies / A. Jurcau, A. Simion // *Int. J. Mol. Sci.* - 2021. - 23(1). - P. 14. doi:10.3390/ijms23010014
127. Justiz Vaillant, A.A. HIV-1 Associated Opportunistic Infections / A.A. Justiz Vaillant, R. Naik // In: *StatPearls. Treasure Island (FL).* - StatPearls Publishing. - September 20, 2022
128. Kadry, H. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity / H. Kadry, B. Noorani, L. Cucullo // *Fluids Barriers CNS.* - 2020. - 17(1). - P. 69. doi:10.1186/s12987-020-00230-3
129. Kakaroubas, N. Pathomechanisms of Blood-Brain Barrier Disruption in ALS / N. Kakaroubas, S. Brennan, M. Keon [et al] // *Neurosci. J.* - 2019. - 2537698. doi:10.1155/2019/2537698
130. Kamal, A.M. Latent Toxoplasmosis is Associated with Depression and Suicidal Behavior / A.M. Kamal, A.M. Kamal, A.S. Abd El-Fatah [et al] // *Arch Suicide Res.* - 2022. - 26(2). - P. 819–830. doi:10.1080/13811118.2020.1838368
131. Karampoor, S. HIV-1 Tat protein attenuates the clinical course of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) / S. Karampoor, H. Zahednasab, F. Bokharaei-Salim [et al] // *Int. Immunopharmacol.* - 2020. - 78. - 105943. doi:10.1016/j.intimp.2019.105943
132. Katayama, T. Meta-analysis of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase levels in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy / T. Katayama, J. Sawada, K. Takahashi [et al] // *Alzheimers Res. Ther.* - 2021. - 13(1). - P. 163. doi:10.1186/s13195-021-00907-3
133. Khandare, P. Serum S100B and NSE Levels Correlate With Infarct Size and Bladder-Bowel Involvement Among Acute Ischemic Stroke Patients / P. Khandare, A. Saluja, R.S. Solanki [et al] // *J. Neurosci. Rural. Pract.* - 2022. - 13(2). - P. 218-225. doi:10.1055/s-0042-1743214

134. Khosla, A. Cerebral Toxoplasmosis As the Initial Presentation of HIV: A Case Series / A. Khosla, S. Singhal, P. Jotwani [et al] // *Cureus*. - 2022. - 14(3). - e23359. doi:10.7759/cureus.23359
135. Kochanowsky, J.A. *Toxoplasma gondii* / J.A. Kochanowsky, A.A. Koshy // *Curr. Biol.* - 2018. - 28(14). - R770-R771. doi: 10.1016/j.cub.2018.05.035.
136. Kolson, D.L. Developments in Neuroprotection for HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND) / *Curr. HIV/AIDS Rep.* - 2022. - 19(5). - P. 344-357. doi:10.1007/s11904-022-00612-2
137. Kong, Y. Two types of poor immunological responder showing distinct responses to long-term HAART / Y. Kong, Y. Tian, Y. Hao [et al] // *Int. J. Infect. Dis.* - 2019. - 86. - P. 178-187. doi:10.1016/j.ijid.2019.07.037
138. Kuehne, L.K. Cerebrospinal fluid neopterin is brain-derived and not associated with blood-CSF barrier dysfunction in non-inflammatory affective and schizophrenic spectrum disorders / L.K. Kuehne, H. Reiber, K.J. Bechter // *J. Psychiatr. Res.* - 2013. - 47(10). - P. 1417-1422. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.05.027
139. Labouret, M. Juvenile Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Identification of Novel Central Neuroinflammation Biomarkers / M. Labouret, S. Costi, V. Bondet [et al] // *J. Clin. Immunol.* - 2023. - 43(3). - P. 615-624. doi:10.1007/s10875-022-01407-1
140. Lahiri, S. Clinical insights and epidemiology of central nervous system infection due to *Cryptococcus neoformans/gattii* species complexes: A prospective study from South India / S. Lahiri, N. Manjunath, M. Bhat [et al] // *Med Mycol.* - 2020. - 58(5). - P. 600-608. doi:10.1093/mmy/myz097
141. Lasek-Bal, A. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis / A. Lasek-Bal, H. Jedrzejowska-Szypulka, S. Student [et al] // *J. Physiol. Pharmacol.* - 2019. - 0(2). - 10.26402/jpp.2019.2.04. doi:10.26402/jpp.2019.2.04
142. Lau, B. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression / B. Lau, A.R. Sharrett, L.A. Kingsley [et al] // *Arch. Intern. Med.* - 2006. - 166(1). - P. 64-70. doi:10.1001/archinte.166.1.64

143. Leibrand, C.R. HIV-1 Tat and opioids act independently to limit antiretroviral brain concentrations and reduce blood-brain barrier integrity / C.R. Leibrand, J.J. Paris, A.M. Jones [et al] // *J. Neurovirol.* - 2019. - 25(4). - P. 560-577. doi:10.1007/s13365-019-00757-8
144. Lenzlinger, P.M. Markers for cell-mediated immune response are elevated in cerebrospinal fluid and serum after severe traumatic brain injury in humans [et al] / P.M. Lenzlinger, V.H. Hans, H.I. Jöller-Jemelka // *J. Neurotrauma.* - 2001. - 18(5). - P. 479-489. doi:10.1089/089771501300227288
145. Lourido, S. *Toxoplasma gondii* / S. Lourido // *Trends Parasitol.* - 2019. - 5(11). - P. 944-945. doi: 10.1016/j.pt.2019.07.001
146. Lu, H.J. Neuroinflammation in HIV-Related Neuropathic Pain / H.J. Lu, Y.Y. Fu, Q.Q. Wei [et al] // *Front. Pharmacol.* - 2021. - 12. - 653852 doi:10.3389/fphar.2021.653852
147. Lutgen, V. HIV infects astrocytes in vivo and egresses from the brain to the periphery / V. Lutgen, S.D. Narasipura, H.J. Barbian [et al] // *PLoS Pathog.* - 2020. - 16(6). - e1008381. doi:10.1371/journal.ppat.1008381
148. Lv, T. HIV-Related Immune Activation and Inflammation: Current Understanding and Strategies. / T. Lv, W. Cao, T. Li // *J Immunol Res.* - 2021. - 2021. - 7316456. doi:10.1155/2021/7316456
149. Magaki, S.D. Neuropathologic Findings in Elderly HIV-Positive Individuals / S.D. Magaki, H.V. Vinters, C.K. Williams [et al] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* - 2022. - 81(7). - P. 565-576. doi:10.1093/jnen/nlac040
150. Marangos, P.J. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells / P.J. Marangos, D.E. Schmechel // *Annu. Rev. Neurosci.* 1987. - 10. - P. 269-295. doi:10.1146/annurev.ne.10.030187.001413
151. Marra, C.M. Central nervous system infection with *Toxoplasma gondii* / C.M. Marra, // *Handb. Clin. Neurol.* - 2018. - 152. - P. 117–122. doi:10.1016/B978-0-444-63849-6.00009-8

152. Mastrangelo, A. Symptomatic cerebrospinal fluid escape / A. Mastrangelo, F. Turrini, V. de Zan [et al] // *AIDS*. - 2019. - 33 Suppl 2. - S159-S169. doi:10.1097/QAD.0000000000002266
153. Matta, S.K. Toxoplasma gondii infection and its implications within the central nervous system / S.K. Matta, N. Rinkenberger, I.R. Dunay [et al] // *Nat. Rev. Microbiol.* - 2021. - 19(7). - P. 467-480. doi: 10.1038/s41579-021-00518-7
154. McArthur, J.C. Chronic inflammation mediates brain injury in HIV infection: relevance for cure strategies / J.C. McArthur, T.P. Johnson // *Curr. Opin. Neurol.* - 2020. - 33(3). - P. 397–404. doi:10.1097/WCO.0000000000000807
155. Meyer, A.C. Neuroimmunology of CNS HIV Infection: A Narrative Review / A.C. Meyer, A.K. Njamnshi, M. Gisslen [et al] // *Front. Neurol.* - 2022. - 13. - 843801. doi:10.3389/fneur.2022.843801
156. Misiak, B. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review // B. Misiak, B. Stańczykiewicz, K. Kotowicz [et al] // *Schizophr. Res.* - 2018. - 192. - P. 16-29. doi:10.1016/j.schres.2017.04.015
157. Mitra, P. HIV Neurocognitive Disorders / P. Mitra, T. Sharman // In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 20, 2022.*
158. Miyaue, N. Clinical use of CSF neopterin levels in CNS demyelinating diseases / N. Miyaue, Y. Hosokawa, Y. Yamanishi [et al] // *J. Neuro. Sci.* - 2022. - 441. - 120385. doi:10.1016/j.jns.2022.120385
159. Miyaue, N. Three cases of rheumatoid meningitis with elevated CSF neopterin levels / N. Miyaue, H. Yabe, Y. Yamanishi [et al] // *J. Neuroimmunol.* - 2020. - 348. - 577396. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577396
160. Molero-Luis, M. Cerebrospinal fluid neopterin as a biomarker of neuroinflammatory diseases / M. Molero-Luis, D. Casas-Alba, G. Orellana [et al] // *Sci. Rep.* - 2020. - 10(1). - 18291. doi:10.1038/s41598-020-75500-z
161. Molero-Luis, M. Cerebrospinal fluid neopterin analysis in neuropediatric patients: establishment of a new cut off-value for the identification of

inflammatory-immune mediated processes / M. Molero-Luis, S. Fernández-Ureña, I. Jordán [et al] // PLoS One. - 2013. - 8(12). - e83237 doi:10.1371/journal.pone.0083237

162. Molinaro, M. Utility of the International HIV Dementia Scale for HIV-Associated Neurocognitive Disorder / M. Molinaro, N. Sacktor, G. Nakigozi [et al] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. - 2020. - 83(3). - 278-283. doi:10.1097/QAI.0000000000002257

163. Morgello, S. HIV neuropathology / S. Morgello // Handb. Clin. Neurol. - 2018. - 152. - P. 3-19. doi:10.1016/B978-0-444-63849-6.00002-5

164. Mu, R.Z. A Meta-Analysis of Neuron-Specific Enolase Levels in Cerebrospinal Fluid and Serum in Children With Epilepsy / R.Z. Mu, S. Liu, K.G. Liang [et al] // Front. Mol. Neurosci. - 2020. - 13. - P. 24. doi:10.3389/fnmol.2020.00024

165. Müller, J. Neuron-Specific Enolase (NSE) Predicts Long-Term Mortality in Adult Patients after Cardiac Arrest: Results from a Prospective Trial / J. Müller, B. Bissmann, C. Becker [et al] // Medicines (Basel). - 2021. - 8(11). - P. 72. doi:10.3390/medicines8110072

166. Müller, S. Evolution of Blood-Brain Barrier Permeability in Subacute Ischemic Stroke and Associations With Serum Biomarkers and Functional Outcome / S. Müller, A. Kufner, A. Dell'Orco [et al] // Front Neurol. - 2021. - 12. - 730923. doi:10.3389/fneur.2021.730923

167. Müller-Schmitz, K. Normal Pressure Hydrocephalus Associated with Alzheimer's Disease / K. Müller-Schmitz, N. Krasavina-Loka, T. Yardimci [et al] // Ann. Neurol. - 2020. - 88(4). - P. 703-711. doi:10.1002/ana.25847

168. Murphy, L.S. Cryptococcal meningitis in an immunocompetent patient / L.S. Murphy, A.J. Lacy, A.T. Smith [et al] // Am. J. Emerg. Med. - 2020. - 38(11). - 2492.e1-2492.e3. doi:10.1016/j.ajem.2020.05.115

169. Myburgh, P.H. Education, Smoking and CRP Genetics in Relation to C-Reactive Protein Concentrations in Black South Africans / P.H. Myburgh, C. Nienaber-Rousseau, M. Kruger [et al] // Int. J. Environ. Res Public Health. - 2020. - 17(18). - 6646. doi:10.3390/ijerph17186646

170. Myers, D. A case of disseminated cryptococcus in an immunocompetent individual necessitating ventriculoperitoneal shunt / D. Myers, B. McVaney, Z. Higginbotham // *Med. Mycol. Case. Rep.* - 2021. - 32. - P. 53-55. doi:10.1016/j.mmcr.2021.03.001
171. Narra, R. `Concentric and Eccentric` Target Signs in Cerebral Toxoplasmosis / R. Narra, R.K. Pamidi, S. Syed // *Am. J. Med.* - 2022. - 135(5). - P. 589-591. doi:10.1016/j.amjmed.2021.12.005.
172. Nishihara, H. Intrinsic blood-brain barrier dysfunction contributes to multiple sclerosis pathogenesis / H. Nishihara, S. Perriot, B.D. Gastfriend [et al] // *Brain.* - 2022. - 145(12). - P. 4334-4348. doi:10.1093/brain/awac019
173. Noble, J.M. Association of C-reactive protein with cognitive impairment / J.M. Noble, J.J. Manly, N. Schupf [et al] // *Arch. Neurol.* - 2010. - 67(1). - P. 87-92. doi:10.1001/archneurol.2009.308
174. Onatsu, J. Tau, S100B and NSE as Blood Biomarkers in Acute Cerebrovascular Events / J. Onatsu, R. Vanninen, P. JÄkÄlÄ [et al] // *In Vivo.* - 2020. - 34(5). - 2577-2586. doi:10.21873/invivo.12075
175. Ortiz-Guerrero, G. Pathophysiological Mechanisms of Cognitive Impairment and Neurodegeneration by *Toxoplasma gondii* Infection / G. Ortiz-Guerrero, R.E. Gonzalez-Reyes, A. de-la-Torre [et al] // *Brain Sci.* - 2020. - 10(6). - P. 369. doi:10.3390/brainsci10060369
176. Parma, A. M. A more sensitive radioimmunoassay for neuron-specific enolase suitable for cerebrospinal fluid determination / A.M. Parma, P.J. Marangos, F.K. Goodwin // *J. Neurochem.* - 1981. - 36(3). - P. 1093-1096. doi:10.1111/j.1471-4159.1981.tb01704.x
177. Pathak, A. Evolution of C-Reactive Protein / A. Pathak, A. Agrawal // *Front. Immunol.* - 2019. - 10. - P. 943. doi:10.3389/fimmu.2019.00943
178. Pope, J.E. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities / J.E. Pope, E.H. Choy // *Semin. Arthritis. Rheum.* - 2021. - 51(1). - P. 219-229. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.11.005

179. Price, R.W. The AIDS dementia complex / R.W. Price, B.J. Brew // *J. Infect. Dis.* - 1988. - 158(5). - P. 1079-1083. doi:10.1093/infdis/158.5.1079
180. Qu, J. Comparison of clinical features and prognostic factors in HIV-negative adults with cryptococcal meningitis and tuberculous meningitis: a retrospective study / J. Qu, T. Zhou, C. Zhong [et al] *BMC Infect. Dis.* - 2017. - 17(1). - P. 51. doi:10.1186/s12879-016-2126-6
181. Quist-Paulsen, E. High neopterin and IP-10 levels in cerebrospinal fluid are associated with neurotoxic tryptophan metabolites in acute central nervous system infections / E. Quist-Paulsen, P. Aukrust, A. Kran [et al] // *J. Neuroinflammation* - 2018. - 15. - P. 327.
182. Rajasingham, R. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis/ R. Rajasingham, R.M. Smith, B.J. Park. [et al.]// *Lancet Infect. Dis.* - 2017. - 17(8). - P. 873-881. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8
183. Rajasingham, R. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing / R. Rajasingham, R.M. Wake, T. Beyene [et al] / *J. Clin. Microbiol.* - 2019. - 57(1). - e01238-18. doi:10.1128/JCM.01238-18
184. Ratinam, J. Role of cerebrospinal fluid C-reactive protein in tuberculous meningitis / J. Ratinam, A.K. Mishra, A.J. Muthuram [et al] // *Int. J. Mycobacteriol.* - 2020. - 9(4). - P. 422-428. doi:10.4103/ijmy.ijmy_178_20
185. Rigi, M. Evaluation and management of the swollen optic disk in cryptococcal meningitis / M. Rigi, K. Khan, S.V. Smith. // *Surv. Ophthalmol.* - 2017. - 62(2). - P. 150-160. doi:10.1016/j.survophthal.2016.10.004
186. Robertson, J. Serum neopterin levels in relation to mild and severe COVID-19 / J. Robertson, J.M. Gostner, S. Nilsson [et al] // *BMC Infect. Dis.* - 2020. - 20(1). - P. 942. doi:10.1186/s12879-020-05671-7
187. Rojas-Celis, V. New Challenges of HIV-1 Infection: How HIV-1 Attacks and Resides in the Central Nervous System / V. Rojas-Celis, F. Valiente-

Echeverría, R. Soto-Rifo [et. al] // *Cells*. - 2019. - 8(10). - P. 1245. doi:10.3390/cells8101245

188. Rosca, E.C. International HIV Dementia Scale for HIV-Associated Neurocognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / E.C. Rosca, P. Tadger, A. Cornea [et al] // *Diagnostics (Basel)*. - 2021. - 11(6). - 1124. doi:10.3390/diagnostics11061124

189. Rourke, S.B. Asymptomatic neurocognitive impairment is a risk for symptomatic decline over a 3-year study period / S.B. Rourke, T. Bekele, A. Rachlis [et al] // *AIDS*. - 2021. - 35(1). P 63-72. doi:10.1097/QAD.0000000000002709

190. Rubin, L.H. HIV, Depression, and Cognitive Impairment in the Era of Effective Antiretroviral Therapy / L.H. Rubin, P.M. Maki // *Curr HIV/AIDS Rep.* - 2019. - 16(1). - 82-95. doi:10.1007/s11904-019-00421-0

191. Rudnicka E. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS / E. Rudnicka, K. Suchta, M. Grymowicz [et al] // *Int. J. Mol. Sci.* - 2021. - 22(7). - 3789. doi:10.3390/ijms22073789

192. Ryczek, R. Neuron-Specific Enolase and S100B: The Earliest Predictors of Poor Outcome in Cardiac Arrest / R. Ryczek, P.J. Kwasiborski, A. Rzeszotarska [et al] // *J. Clin. Med.* - 2022. - 11(9). - 2344. doi:10.3390/jcm11092344

193. Sacktor, N. Changing clinical phenotypes of HIV-associated neurocognitive disorders / *J. Neurovirol.* - 2018. - 24(2). - P. 141-145. doi:10.1007/s13365-017-0556-6

194. Sacktor, N.C. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia / N.C. Sacktor, M. Wong, N. Nakasujja [et al] // *AIDS*. - 2005. - 19. - P. 1367-1374

195. Sandru, F. Adrenal ganglioneuroma: Prognostic factors (Review) / F. Sandru, M.C. Dumitrascu, A. Petca [et al] // *Exp. Ther. Med.* 2021. - 22(5). - 1338. doi:10.3892/etm.2021.10773

196. Santaella, A. Cerebrospinal fluid myelin basic protein is elevated in multiple system atrophy / A. Santaella, H.B. Kuiperij, A. van Rumund [et al]

// Parkinsonism Relat. Disord. - 2020. - 76 . - P. 80-84.
doi:10.1016/j.parkreldis.2020.06.004

197. Schlachetzki, J.C.M. Human microglia phenotypes in the brain associated with HIV infection / J.C.M. Schlachetzki, Y. Zhou, C.K. Glass // Curr. Opin. Neurobiol. - 2022. - 77. - 102637. doi:10.1016/j.conb.2022.102637

198. Schlüter, D. Advances and Challenges in Understanding Cerebral Toxoplasmosis / D. Schlüter, A. Barragan // Front. Immunol. - 2019. -10. - P. 242. doi:10.3389/fimmu.2019.00242

199. Schreiner, T.G. The Blood-Brain Barrier-A Key Player in Multiple Sclerosis Disease Mechanisms / T.G. Schreiner, C. Romanescu, B.O. Popescu // Biomolecules. - 2022. - 12(4). - P. 538. doi:10.3390/biom12040538

200. Seffah, K. Cryptococcus Infection in an Immunocompetent Patient / K. Seffah, W. Agyeman, J.L. Madeo [et al] // Cureus. - 2022. - 14(8). - e27635. doi:10.7759/cureus.27635

201. Sheinenzon, A. Serum albumin levels and inflammation / A. Sheinenzon, M. Shehadeh, R. Michelis [et al] // Int. J. Biol. Macromol. - 2021. - 184. - P. 857-862. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.06.140

202. Shokrollahi, M.R. Diagnostic Value of CRP, Procalcitonin, and Ferritin Levels in Cerebrospinal Fluid of Children with Meningitis / M.R. Shokrollahi, K. Shabanzadeh, S. Noorbakhsh [et al] // Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem. - 2018. - 18(1). - P. 58-62. doi:10.2174/1871524916666160302103223

203. Sidtis, J.J. Early HIV-1 infection and the AIDS dementia complex / J.J. Sidtis, R.W. Price // Neurology. - 1990. - 40(2). - P. 323-326. <https://doi.org/10.1212/wnl.40.2.323>

204. Sidtis, J.J. Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial / J.J. Sidtis, C. Gatsonis, R.W. Price [et al] // Ann. Neurol. - 1993. - 33. - P. 343–349.

205. Singhi, P. Fungal and Parasitic CNS Infections / P. Singhi, A.G. Saini // Indian J. Pediatr. - 2019. - 86(1). - P. 83-90. doi:10.1007/s12098-017-2487-x

206. Skar, G.L. CSF inflammatory markers differ in gram-positive versus gram-negative shunt infections / G.L. Skar, D. Synhorst, M. Beaver [et al] // *J. Neuroinflammation*. - 2019. - 16(1). - P. 7. doi:10.1186/s12974-019-1395-6
207. Skipper, C. Diagnosis and Management of Central Nervous System Cryptococcal Infections in HIV-Infected Adults / C. Skipper, M. Abassi, D.R. Boulware // *J. Fungi (Basel)*. - 2019. - 5(3). - P. 65. doi:10.3390/jof5030065
208. Skipper, C.P. Sterile Cerebrospinal Fluid Culture at Cryptococcal Meningitis Diagnosis Is Associated with High Mortality / C.P. Skipper, K.H. Hullsiek, A. Stadelman [et al] // *J. Fungi (Basel)*. - 2022. - 9(1). - P.46. doi:10.3390/jof9010046
209. Song, W. Clinical features and treatment outcomes of human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis: a 2-year retrospective analysis / W. Song, Y.Z. Shen, Z.Y. Wang, [et al] // *Chin. Med. J. (Engl)*. - 2020. - 133(23). - P. 2787-2795. doi:10.1097/CM9.0000000000001191
210. Sonti, S. HIV-1 persistence in the CNS: Mechanisms of latency, pathogenesis and an update on eradication strategies / S. Sonti, A.L. Sharma, M. Tyagi // *Virus Res*. - 2021. - 303. - 198523. doi:10.1016/j.virusres.2021.198523
211. Sproston, N.R. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection / N.R. Sproston, J.J. Ashworth // *Front Immunol*. - 2018. - 9. - P. 754. doi:10.3389/fimmu.2018.00754
212. Spudich, S. HIV-1-related central nervous system disease: current issues in pathogenesis, diagnosis, and treatment / S. Spudich, F. González-Scarano // *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. - 2012. - 2(6). - a007120. doi:10.1101/cshperspect.a007120
213. Stott, K.E. Cryptococcal meningoencephalitis: time for action / K.E. Stott, A. Loyse, J.N. Jarvis [et al] // *Lancet Infect. Dis*. - 2021. - 21(9). - e259-e271. doi:10.1016/S1473-3099(20)30771-4
214. Stranahan, A.M. Visceral adiposity, inflammation, and hippocampal function in obesity / A.M. Stranahan // *Neuropharmacology*. - 2022. - 205. - 108920. doi:10.1016/j.neuropharm.2021.108920

215. Sulhan, S. Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: Pathophysiology and potential therapeutic targets / S. Sulhan, K.A. Lyon, L.A. Shapiro // *J. Neurosci. Res.* - 2020. - 98(1). - P. 19-28. doi:10.1002/jnr.24331
216. Sweeney, M.D. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back / M.D. Sweeney, Z. Zhao, A. Montagne // *Physiol Rev.* - 2019. - 99(1). - P. 21-78. doi:10.1152/physrev.00050.2017
217. Sweeney, M.D. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders / M.D. Sweeney, A.P. Sagare, B.V. Zlokovic // *Nat. Rev. Neurol.* - 2018. - 14(3). - P. 133-150. doi:10.1038/nrneurol.2017.188
218. Teitsdottir, U.D. Association of glial and neuronal degeneration markers with Alzheimer's disease cerebrospinal fluid profile and cognitive functions / U.D. Teitsdottir, M.K. Jonsdottir, S.H. Lund [et al] // *Alzheimers Res. Ther.* - 2020. - 12(1). - P. 92. doi:10.1186/s13195-020-00657-8
219. Temfack, E. New Insights Into Cryptococcus Spp. Biology and Cryptococcal Meningitis /E. Temfack, T. Boyer-Chammard, D. Lawrence [et al] // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* - 2019. - 19(10). - P. 81. doi:10.1007/s11910-019-0993-0
220. Tempfer, C.B. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature / C.B. Tempfer, I. Tischoff, A. Dogan [et al] // *BMC Cancer.* - 2018. - 18(1). - P. 530. doi:10.1186/s12885-018-4447-x
221. Thakur, K.T. Application of Pathogen Discovery/Metagenomic Sequencing in CNS HIV / K.T. Thakur // *Curr. HIV/AIDS Rep.* - 2020. - 17(5). - P. 507-513. doi:10.1007/s11904-020-00514-1
222. Thakur, K.T. CNS infections in HIV / K.T. Thakur // *Curr. Opin. Infect. Dis.* - 2020. - 33(3). - P. 267-272. doi:10.1097/QCO.0000000000000652
223. The top 10 causes of death // WHO. - 2022. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
224. Tilak, A. Opportunistic infection at the start of antiretroviral therapy and baseline CD4+ count less than 50 cells/mm³ are associated with poor

immunological recovery / A. Tilak, S. Shenoy, M. Varma [et al] // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* - 2019. - 30(2). - P. 163-171. doi:10.1515/jbcpp-2018-0105

225. Troubat, R. Neuroinflammation and depression: A review / R. Troubat, P. Barone, S. Leman [et al] // *Eur. J. Neurosci.* - 2021. - 53(1). - P. 151-171. doi:10.1111/ejn.14720

226. Trovero, A.C. Production of a latex agglutination reagent for the rapid diagnosis of cryptococcal meningitis / A.C. Trovero, M. Mazza, A. Rogé [et al] // *Rev Argent Microbiol.* - 2020. - 52(3). - P. 169-175. doi:10.1016/j.ram.2019.06.002

227. Ulfhammer, G. Cerebrospinal Fluid Viral Load Across the Spectrum of Untreated Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection: A Cross-Sectional Multicenter Study / G. Ulfhammer, A. Edén, A. Antinori [et al] // *Clin Infect Dis.* - 2022. - 75(3). - P. 493-502. doi:10.1093/cid/ciab943

228. Vecchio, A.C. Markers of persistent HIV replication in the CNS / A.C. Vecchio, K.R. Robertson // *Lancet HIV.* - 2019. - 6(7). - e416-e417. doi:10.1016/S2352-3018(19)30182-1

229. Vidal, J.E. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease / J.E. Vidal // *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care.* - 2019. - 18. - 2325958219867315. doi:10.1177/2325958219867315

230. Vigi, K.J. Community-Acquired Meningitis in HIV-Infected Patients in the United States / K.J. Vigi, L. Salazar, R. Hasbun // *AIDS Patient Care STDS.* - 2018. - 32(2). - P. 42-47. doi:10.1089/apc.2017.0286

231. Vignone, D. Modelling the Human Blood-Brain Barrier in Huntington Disease / D. Vignone, O. Gonzalez Paz, I. Fini [et al] // *Int. J. Mol. Sci.* - 2022. - 23(14). - 7813. doi:10.3390/ijms23147813

232. Wallace, D.R. HIV-associated neurotoxicity and cognitive decline: Therapeutic implications / D.R. Wallace // *Pharmacol Ther.* - 2022. - 234. - 108047. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.108047

233. Wang, Y. Association of serum neuron-specific enolase and bilirubin levels with cerebral dysfunction and prognosis in large-artery atherosclerotic strokes /

Y. Wang, S. Xu, S. Pan S // J. Cell. Biochem. - 2018. - 119(12). - 9685-9693. doi:10.1002/jcb.27281

234. Welling, L.C. Neuron-Specific Enolase: Is It Enough? / L.C. Welling, E.G. Figueiredo // J. Clin. Pharmacol. - 2018. - 58(2). - P. 269. doi:10.1002/jcph.1018

235. Wen, J. Short-term and long-term outcomes in patients with cryptococcal meningitis after ventriculoperitoneal shunt placement / J. Wen, R. Yin, J. Chang [et al] // Front. Neurol. - 2022. - 13. - 773334. doi:10.3389/fneur.2022.773334

236. Wesołowski, R. Advances and Challenges in Diagnostics of Toxoplasmosis in HIV-Infected Patients / R. Wesołowski, M. Pawłowska, M. Smogula [et al] // Pathogens. - 2023. - 12(1). - P. 110. doi:10.3390/pathogens12010110

237. Williams, M.E. Peripheral immune dysregulation in the ART era of HIV-associated neurocognitive impairments: A systematic review / M.E. Williams, J.C. Ipser, D.J. Stein [et al] // Psychoneuroendocrinology. - 2020. - 118. - 104689. doi:10.1016/j.psyneuen.2020.104689

238. Williams, M.E. Cerebrospinal fluid immune markers and HIV-associated neurocognitive impairments: A systematic review. / M.E. Williams, D.J. Stein, J.A. Joska [et al] // J. Neuroimmunol. - 2021. - 358. - 577649. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577649

239. Williamson P.R. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy / P.R. Williamson, J.N. Jarvis, A.A. Panackal [et al] // Nat Rev Neurol. 2017;13(1):13-24. doi:10.1038/nrneurol.2016.167

240. Winston, A. Defining cerebrospinal fluid HIV RNA escape: editorial review AIDS / A. Winston, A. Antinori, P. Cinque [et al] // AIDS. - 2019. - 33 Suppl 2. - S107-S111. doi:10.1097/QAD.0000000000002252

241. Wirth, F. Relationship between intracranial pressure and antifungal agents levels in the CSF of patients with cryptococcal meningitis / F. Wirth, M.I. De Azevedo, C. Pilla C [et al] // Med. Mycol. - 2018. - 56(3). - P. 257-262. doi:10.1093/mmy/myx054

242. Wu, S.R. Reactivated Toxoplasmic Encephalitis-A case report with histopathology, ultrastructure and pathogenesis analysis / S.R. Wu, J.S. Liang, Y.W.

Weng [et al] / *Indian J. Pathol. Microbiol.* - 2022. - 65(3). - P. 649-652.
doi:10.4103/ijpm.ijpm_463_21

243. Xu, L. Unique clinical features of cryptococcal meningitis among Chinese patients without predisposing diseases against patients with predisposing diseases / L. Xu, X. Zhang, Y. Guo [et al] // *Med. Mycol.* 2019. - 57(8). - P. 944-953.
doi:10.1093/mmy/myy154

244. Yan, J. Cerebrospinal fluid metabolomics: detection of neuroinflammation in human central nervous system disease / J. Yan, U. Kuzhiumparambil, S. Bandodkar // *Clin. Transl. Immunology.* - 2021. - 10(8). - e1318. doi:10.1002/cti2.1318

245. Yetmar, Z.A. Clinical and microbiologic outcomes of central nervous system cryptococcosis: Re-examining the need for a 2-week cerebrospinal fluid analysis / Z.A. Yetmar, N. Ranganath, M.A. Mendoza [et al] // *Mycoses.* - 2022. - 65(7). - P. 733-740. doi:10.1111/myc.13467

246. Yu, Z.W. High Serum Neuron-Specific Enolase Level Is Associated with Mild Cognitive Impairment in Patients with Diabetic Retinopathy / Z.W. Yu, R. Liu, X. Li, [et al] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* - 2020. - 13. - P. 1359-1365. doi:10.2147/DMSO.S249126

247. Zaheer, S. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke / S. Zaheer, M. Beg, I. Rizvi [et al] // *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2013. - 16(4). - P. 504-508. doi:10.4103/0972-2327.120442

248. Zenaro, E. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease / E. Zenaro, G. Piacentino, G. Constantin // *Neurobiol. Dis.* - 2017. - 107. - P. 41-56. doi:10.1016/j.nbd.2016.07.007

249. Zhang, C. Impaired consciousness and decreased glucose concentration of CSF as prognostic factors in immunocompetent patients with cryptococcal meningitis / C. Zhang, Z. Tan, F. Tian // *BMC Infect. Dis.* - 2020. - 20(1). - P. 69. doi:10.1186/s12879-020-4794-5

250. Zhang, X. Post-Stroke Cognitive Impairment: A Review Focusing on Molecular Biomarkers / J. Mol. Neurosci. - 2020. - 70(8). - P. 1244-1254. doi:10.1007/s12031-020-01533-8

251. Zhang, Y. Toxoplasma gondii secretory proteins and their role in invasion and pathogenesis / Y. Zhang, B.S. Lai, M. Juhas [et al] // Microbiol. Res. - 2019. - 227. - 126293. doi:10.1016/j.micres.2019.06.003