

На правах рукописи

СЕКСЯЕВ НИКИТА ЕВГЕНЬЕВИЧ

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

3.1.24. Неврология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (и.о. ректора – доктор медицинских наук А.С. Благоданова)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь)

Каракулова Юлия Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

Лобзин Владимир Юрьевич

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии им. К.Н. Третьякова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России (г. Саратов)

Колоколов Олег Владимирович

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2)

Защита состоится «__» февраля 2024 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.052.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26) и на сайте www.pdma.ru, с авторефератом на сайтах www.pdma.ru и www.vak.minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Шулятникова Оксана Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. ВИЧ-ассоциированное поражение ЦНС первичного и вторичного характера встречается у большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией в продвинутой стадии (Яковлев Н. А., Жулев Н. М., Слюсарь Т.А., 2005). Наиболее распространенным вариантом реализации прямого повреждающего воздействия вируса является ВИЧ-энцефалопатия (ВИЧ-ЭП) с развитием синдрома когнитивных нарушений, которая встречается у 60% пациентов (Завалишин И.А., Спирин Н.Н., Бойко А.Н., Никитин С.С., 2018). 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 (Ellis R., Langford D., Masliah E., 2007). 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 продвинутой стадии ВИЧ-инфекции с развитием очагового дефицита или общемозгового симптомокомплекса наиболее распространены церебральный токсоплазмоз (ЦТ) (Contini C., 2008) и церебральный криптококкоз (ЦК) (Williamson P.R, Jarvis J.N., Panackal A.A., et al, 2017), 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 (Rajasingham R., Smith R.M., Park B.J. et al, 2017).

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

Субъективность клинической оценки и вариабельная 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 и направлен 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 с ВИЧ-инфекцией (Enzensberger W., Fischer P., 1988 г.) привлекло интерес к поиску методов прижизненного подтверждения вовлеченности в патологический процесс ЦНС. 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 (Rahimian P., He J.J., 2017).

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) (Brew et al., 1990; Brew et al., 1992; Heyes et al., 1991; Letendre et al., 1999; Thames et al., 2015).

В настоящее время не установлена взаимосвязь между выраженностью определенных симптомов, тяжести 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 гематоэнцефалического барьера и неоптерин как маркер нейровоспаления.

Цель исследования: изучить неврологический, когнитивный статус, диагностическую и прогностическую роль маркеров нейронального повреждения и нейровоспаления при ВИЧ-ассоциированных поражениях центральной нервной системы.

Для достижения цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Изучить неврологический и когнитивный статус пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии 4В с основными оппортунистическими инфекциями центральной нервной системы (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 центральной нервной системы.
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 центральной нервной системы 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 РФ 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 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.

Практическая значимость работы. 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.

Продемонстрировано, 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 антипротозойной 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 МЗ РФ.

Объект исследования – пациенты с ВИЧ-инфекцией в стадии 4В 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.24 Неврология (медицинские науки), в направлении исследований п.7 «Инфекционные заболевания нервной системы», что отражено в автореферате и материалах диссертации.

Связь диссертационной работы с научными программами. Тема диссертационного исследования утверждена решением Совета факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ (протокол №6 от 10.03.2021 г.). Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ (протокол №4 от 28.04.2021).

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 методов 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.

Личный вклад диссертанта в исследование. Информационный поиск, клико-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.

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» МЗ РФ, на кафедре нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 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 клико-диагностической лаборатории ООО «МедЛабЭкспресс» (г. Пермь).

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.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 2 статьи - в международной базе данных Scopus (K1) и 2 статьи - в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки России (K1, K2), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук 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».

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Обследовано 99 пациентов (64 мужчины, 35 женщин) в возрасте от 19 до 66 лет (медиана возраста - 40 [35;44] лет), из них 40 пациентов с церебральным токсоплазмозом, 30 пациентов с церебральным криптококкозом, 29 пациентов с ВИЧ-энцефалопатией. Группа сравнения состояла из 20 относительно здоровых лиц (13 мужчин, 7 женщин). Общее количество обследованных лиц – 119 человек. Исследование проведено на кафедре неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский

государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол №4 от 28.04.2021). Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: 1) Возраст от 18 и до 55 лет; 2) Письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании; 3) Установленный диагноз ВИЧ-инфекции в стадии 4В; 4) Подтвержденный диагноз церебрального токсоплазмоза или подтвержденный диагноз церебрального криптококкоза, или подтвержденный диагноз ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии.

Критерии невключения из исследования: 1) Возраст менее 18 лет. 2) Наркотическая и алкогольная зависимость в активной стадии. 3) Лечение антиретровирусными препаратами. 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.

В процессе исследования было проведено динамическое клинико-неврологическое обследование с использованием специально разработанной методики оценки тяжести церебрального токсоплазмоза (удостоверение на рационализаторское предложение №2824 от 08.04.2021 г. «Способ оценки тяжести неврологического дефицита при церебральном токсоплазмозе») и методики оценки тяжести церебрального криптококкоза (удостоверение на рационализаторское предложение №2831 от 03.09.2021 г. «Способ оценки тяжести криптококкового менингоэнцефалита»). Исследование когнитивных функций осуществлялось с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), международной шкалы ВИЧ-деменции (IHDS), батареи лобной дисфункции (FAB). Спектр лабораторных исследований включал в себя оценку иммунологического статуса с определением количества Т-лимфоцитов CD4+ в периферической крови, динамическую оценку цитологического и биохимического состава ликвора (в том числе концентрации общего белка, глюкозы, хлоридов, нейронспецифической енолазы (NSE), С-реактивного белка (СРБ) и неоптерина).

Результаты исследования и их обсуждение. 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.

Клиническая характеристика подгруппы пациентов с церебральным токсоплазмозом. В подгруппу пациентов с церебральным токсоплазмозом (ЦТ) вошли 40 пациентов (11 женщин и 29 мужчин) в возрасте от 28 до 55 лет (медиана возраста составила 39,5 [36;43,5] лет). 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). Динамическая оценка тяжести ЦТ продемонстрировало снижение среднего балла с 9 [8;10,5] баллов на 1-й день наблюдения до 4 [3,5;5,5] баллов (p=0,000) к 10-му дню (рис. 1) на фоне антипротозойной терапии по схеме Сульфаметоксазол + Триметоприм (Ко-тримоксазол) в дозе 1920 мг 2 раза в сутки.

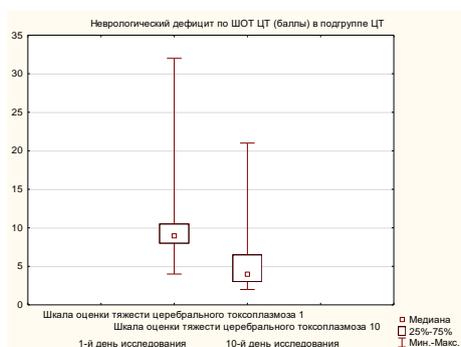


Рисунок 1 - Динамическая оценка клинических проявлений в подгруппе пациентов с церебральным токсоплазмозом

При оценке когнитивных функций в подгруппе пациентов с ЦТ отмечался выраженный когнитивный дефицит обратимого характера с частичным восстановлением на фоне специфической терапии (табл. 1).

Таблица 1 - Результаты оценки когнитивного статуса в подгруппе пациентов с церебральным токсоплазмозом по шкалам оценки тяжести когнитивного дефицита в динамике на 1-й и 10-й дни исследования

Шкала	Подгруппа ЦТ, 1-й день исследования	Подгруппа ЦТ, 10-й день исследования	Статистическая значимость (p)
MMSE	15 [11,5;17]	27 [26;28]	0,000
INDS	5 [3;6]	10,5 [9;11]	0,000
FAB	8 [6;9]	15 [13;16]	0,000
Рэнкин	4 [3;4]	2 [2;3]	0,000
Ривермид	3 [2;7].	10,5 [7;12]	0,000

Как представлено в таблице 1, функциональные ограничения, аналогично выраженности неврологического дефицита в данной подгруппе, имели наибольшую выраженность в начале наблюдения и регрессировали в процессе лечения.

Показатели лабораторного исследования ликвора в подгруппе пациентов с церебральным токсоплазмозом. Цитологический и биохимический состав ликвора в подгруппе пациентов с ЦТ характеризовался увеличением общего количества клеточных элементов в среднем до 12 [5,5;28,0] кл/мкл с преобладанием лимфоцитов 9,3 [3,9;19;33]

кл/мкл, увеличением концентрации общего белка до 1,01 [0,743;1,475] г/л. Отмечалось увеличение концентрации НСЕ в среднем до 27,45 [22,8;32,5] нг/мл, СРБ до 0,175 [0,05;0,825] мг/л и неоптерина до 55,375 [26,845;77,665] нмоль/л (табл. 2)

Таблица 2 - Показатели ликвора в группе пациентов с церебральным токсоплазмозом по сравнению с группой здоровых лиц

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

На фоне лечения к 10-му дню исследования отмечалась нормализация клеточного состава с общим количеством до 4 [2;8] кл/мкл (p=0,000), снижение концентрации общего белка до 0,625 [0,433;0,850] г/л (p=0,000). Отмечалось достоверное снижение концентрации НСЕ в ликворе к 10-му дню исследования до 18,3 [12,95;27,25] нг/мл (p=0,003) (табл. 3).

Таблица 3 - Изменение показателей ликвора в динамике у пациентов с церебральным токсоплазмозом

Показатель	Подгруппа ЦТ, 1-й день	Подгруппа ЦТ, 10-й день	Статистическая значимость (p=)
Цитоз (общий) (кл/мкл)	12 [5,5;28,0]	4 [2;8]	0,000
Цитоз (нейтрофилы) (кл/мкл)	2 [0;4,45]	0 [0;0,1]	0,000
Цитоз (лимфоциты) (кл/мкл)	9,3 [3,9;19;33]	3 [2;7,5]	0,000
Белок (г/л)	1,01 [0,743;1,475]	0,625 [0,433;0,850]	0,000
Глюкоза (ммоль/л)	3,35 [3,05;3,85]	3,2 [2,8;3,6]	0,075
НСЕ (нг/мл)	27,45 [22,8;32,5]	18,3 [12,95;27,25]	0,003

СРБ (мг/л)	0,175 [0,05;0,825]	0,05 [0;0,3]	0,054
Неоптерин (нмоль/л)	55,375 [26,845;77,665]	51,78 [29,13;90,96]	0,959

Клиническая характеристика подгруппы пациентов с церебральным криптококкозом. Подгруппу пациентов с церебральным криптококкозом (ЦК) составили 30 человек (18 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 19 до 49 лет (медиана возраста - 38,5 [33;42] лет). Клиническая картина заболевания имела специфические симптомы, патогенетически связанные с повышением ликворного давления. У подавляющего большинства пациентов отмечались общемозговые симптомы, такие как головная боль, тошнота и рвота, ажитация (70%, n=21), угнетение сознания различной степени (63,3%, n=19) и менингеальный синдром (100%, n=30). При динамической оценке тяжести ЦТ отмечено снижение балла с 9 [6;11] на 1-й день исследования до 1 [0;3] к 10-му дню (p=0,000) (рис. 2) на фоне специфической противогрибковой терапии по схеме Амфотерицин В по 0,7–1,0 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно капельно и Флуконазол 200 мг 2 раза в сутки.

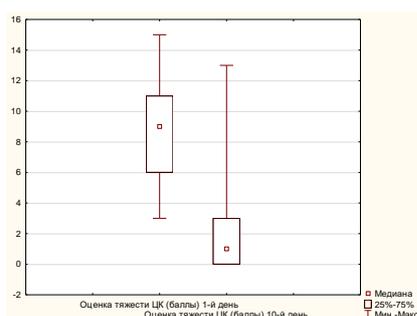


Рисунок 2 - Динамическая оценка клинических проявлений в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом.

Таблица 4 - Результаты оценки когнитивного статуса в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом по шкалам оценки тяжести неврологического дефицита в динамике на 1-й и 10-й дни исследования

Шкала	Подгруппа ЦК, 1-й день исследования	Подгруппа ЦК, 10-й день исследования	Статистическая значимость (p=)
MMSE	18,5 [15;20]	27 [24;28]	0,000
IHDS	8 [7;9]	11 [10;11]	0,000
FAB	12 [8;14]	17 [13;16]	0,000
Рэнкин	3 [3;4]	1 [1;2]	0,000
Ривермид	3 [2;7]	13 [11;13]	0,000

Результаты исследования когнитивных функций в подгруппе пациентов с ЦК демонстрирует низкий балл в 1-й день исследования по шкалам MMSE, IHDS и FAB с частичным восстановлением к 10-му дню наблюдения на фоне специфической противогрибковой терапии. В подгруппе пациентов с ЦК так же отмечалось снижение выраженности функциональных ограничений к 10-му дню исследования (табл. 4).

Показатели лабораторного исследования ликвора в подгруппе пациентов с церебральным криптококкозом. В подгруппе пациентов с ЦК по результатам ликворологического исследования состав ликвора характеризовался умеренным смешанным плеоцитозом, увеличением концентрации белка и гипогликорахией. Среднее количество клеточных элементов составляло 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. Средние концентрации НСЕ, СРБ и неоптерина на 1-й день исследования составляли 15,95 [10,5;20,1] нг/мл, 0,45 [0,125; 0,87] мг/л и 91,445 [64,66; 107,67] нмоль/л соответственно (табл. 5).

Таблица 5 - Показатели ликвора в группе пациентов с церебральным криптококкозом по сравнению с группой здоровых лиц

Показатель	Подгруппа ЦК, 1-й день	Группа здоровых лиц	Статистическая значимость (p=)
Цитоз (общий) (кл/мкл)	55 [34;112]	2 [1;2,5]	0,000
Цитоз (нейтрофилы) (кл/мкл)	19,65 [3,8; 63]	0 [0; 0]	0,000
Цитоз (лимфоциты) (кл/мкл)	28,9 [11,0; 40,2]	2 [1; 2,5]	0,000
Белок (г/л)	1,25 [0,718; 1,9]	0,395 [0,35; 0,42]	0,000
Глюкоза (ммоль/л)	1,4 [0,9; 2,1]	3,85 [3,6; 4,3]	0,000
НСЕ (нг/мл)	15,95 [10,5; 20,1]	3,9 [2,95; 4,7]	0,000
СРБ (мг/л)	0,45 [0,125; 0,87]	0 [0; 0]	0,000
Неоптерин (нмоль/л)	91,445 [64,66; 107,67]	10,7 [7,5; 13,0]	0,000

При динамическом лабораторном исследовании ликвора в группе пациентов с ЦК отмечено снижение общего количества клеток с 55 [34; 112] кл/мкл до 10 [6; 15] кл/мкл (p=0,000) и изменение 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). 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 (табл. 6).

Таблица 6 - Изменение показателей ликвора в динамике у пациентов с церебральным криптококкозом

Показатель	Подгруппа ЦК 1-й день	Подгруппа ЦК 10-й день	Статистическая значимость (p)
Цитоз (общий) (кл/мкл)	55 [34; 112]	10 [6; 15]	0,000
Цитоз (нейтрофилы) (кл/мкл)	19,65 [3,8; 63]	1,6 [0; 4]	0,000
Цитоз (лимфоциты) (кл/мкл)	28,9 [11,0; 40,2]	9,5 [6; 15]	0,001
Белок (г/л)	1,25 [0,718; 1,9]	0,65 [0,44; 0,87]	0,000
Глюкоза (ммоль/л)	1,4 [0,9; 2,1]	3,2 [2,8; 3,5]	0,000
НСЕ (нг/мл)	15,95 [10,5; 20,1]	-	-
СРБ (мг/л)	0,45 [0,125; 0,87]	-	-
Неоптерин (нмоль/л)	91,445 [64,66; 107,67]	99,9 [42,96; 105,62]	0,949

Клиническая характеристика подгруппы пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией. В подгруппу пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией (ВИЧ-ЭП) были включены 29 человек (17 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 29 до 66 лет (медиана возраста составила 41 [35; 47] год). Ядром клинической у пациентов с ВИЧ-ЭП являлся когнитивный дефицит, сочетавшийся с различными проявлениями поражения ЦНС, такими как двусторонняя пирамидная недостаточность (оживление глубоких рефлексов, патологические кистевые и стопные знаки), координаторные нарушения (статодинамическая атаксия). Результаты исследования когнитивных функций в подгруппе пациентов с ВИЧ-ЭП представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Результаты динамической оценки когнитивных функций в подгруппе пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией

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

Частичное восстановление когнитивных функций в процессе наблюдения происходило на фоне неспецифической терапии, направленной на коррекцию нутритивной недостаточности и водно-электролитных нарушений.

Показатели лабораторного исследования ликвора в подгруппе пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией. В подгруппе пациентов с ВИЧ-ЭП клеточный состав ликвора был представлен лимфоцитами со средним количеством клеток 2 [1; 3] кл/мкл. В биохимическом составе ликвора отмечалась легкая гиперпротеинрагия с концентрацией белка 0,522 [0,415; 0,741] г/л. Концентрация всех маркеров нейровоспаления в ликворе превышала значения группы здоровых лиц. Значение НСЕ составило 20,3 [15,5; 23,3] нг/мл, концентрация СРБ достигала 0,125 [0,025; 0,5] мг/л, уровень неоптерина составил 51,17 [18,23; 74,73] нмоль/л (табл. 8)

Таблица 8 - Показатели ликвора в группе пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией по сравнению с группой здоровых лиц

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

Сравнение лабораторных показателей ликвора у пациентов с церебральным токсоплазмозом, церебральным криптококкозом и ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии. При 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. Статистически значимое увеличение концентрации НСЕ в данной подгруппе до уровня 27,45 [22,8; 32,5] нг/мл свидетельствует о значительной интенсификации процесса нейрональной гибели по сравнению с пациентами подгруппы ЦК (15,95 [10,5; 20,1] нг/мл, $p_1=0,000$) и подгруппы пациентов с ВИЧ-ЭП (20,3 [15,5; 23,3] нг/мл, $p=0,000$). В подгруппе пациентов с ЦК

отмечалось достоверное снижение концентрации глюкозы в ликворе, умеренный смешанный плеоцитоз. Отмечено статистически значимое увеличение концентрации СРБ до 0,625 [0,125; 0,95] мг/л по сравнению с подгруппой пациентов с ВИЧ-ЭП (0,125 [0,025; 0,5] мг/л, $p=0,028$). В подгруппе пациентов с ВИЧ-ЭП наблюдалась умеренное повышение концентрации белка в ликворе (табл. 9).

Таблица 9 - Сравнительная характеристика показателей ликвора у пациентов с церебральным токсоплазмозом, церебральным криптококкозом и ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией

	Подгруппа ЦТ	Подгруппа ЦК	Подгруппа ВИЧ-ЭП	Статистическая значимость(p)*
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]	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
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]	$p_1=0,000$ $p_2=0,712$ $p_3=0,000$
Концентрация хлоридов (ммоль/л)	119 [116,5; 120,5]	117 [113; 120]	118 [115; 120]	$p_1=0,721$ $p_2=0,263$ $p_3=0,402$
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]	0,45 [0,125; 0,87]	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]	$p_1=0,115$ $p_2=0,967$ $p_3=0,151$

* 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

Связь клинических проявлений церебрального токсоплазмоза, церебрального криптококкоза и ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии с изменением показателей ликвора у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии 4В. У пациентов с ЦТ тяжесть неврологических проявлений заболевания была достоверно связана со стойким повышением концентрации НСЕ при динамическом исследовании на 10-й день ($R=0,459162$, $p<0,05$)

(рис.3), при этом связь выраженности корковых нарушений с концентрацией НСЕ прослеживалась на 1-й и на 10-й день исследования ($R=0,409225$, $R=0,405409$ соответственно, $p<0,05$).

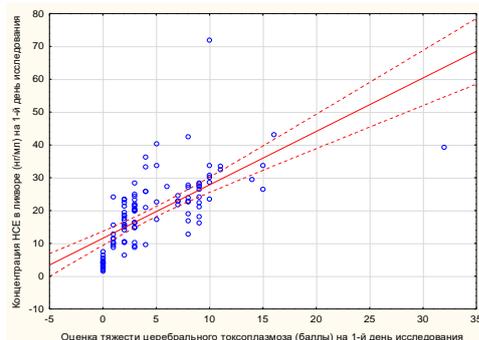


Рисунок 3. Связь выраженности клинических проявлений по шкале оценки тяжести церебрального токсоплазмоза и концентрации НСЕ в ликворе у пациентов с церебральным токсоплазмозом на 1-й день исследования.

Исследование когнитивных функций и изменений ликвора выявило отрицательную корреляционную связь между концентрацией НСЕ в ликворе и выраженностью когнитивного дефицита при ЦТ по шкалам MMSE ($R=-0,933729$, $p<0,05$) (рис. 4), IHDS ($R=-0,761319$, $p<0,05$) и ($R=-0,774389$, $p<0,05$) в 1-й день исследования. Повышенный уровень СРБ связан с более глубоким когнитивным дефицитом по шкалам MMSE и IHDS ($R=-0,502849$, $R=-0,421517$ соответственно, $p<0,05$)

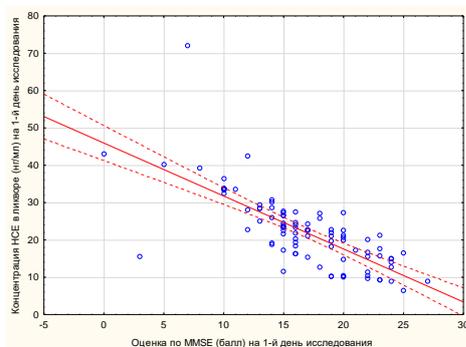


Рисунок 4 - Связь выраженности когнитивной дисфункции по шкале MMSE и концентрации НСЕ в ликворе у пациентов с церебральным токсоплазмозом на 1-й день исследования.

Наиболее значимым биомаркером, связанным с выраженностью неврологической симптоматики у пациентов с ЦК по результатам данного исследования является СРБ. Повышенный уровень СРБ в ликворе, определяемый на 1-й день исследования у пациентов с ЦК (0,625 [0,125; 0,95] мг/л), достоверно связан с более тяжелой неврологической симптоматикой ($R=0,619891$, $p<0,05$) (рис. 5) в дебюте заболевания и на 10-й день ($R=0,876452$, $p<0,05$) 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, $p<0,05$).

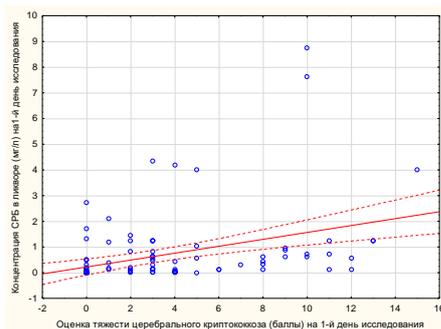


Рисунок 5 - Связь выраженности неврологических проявлений по шкале оценки тяжести церебрального криптококкоза и концентрации С-реактивного белка в ликворе на 1-й день исследования.

У пациентов с ЦК высокая концентрация НСЕ была достоверно связана с более выраженными симптомами когнитивной дисфункции по результатам исследования по шкалам MMSE ($R= -0,651227$, $p<0,05$) (рис. 6), IHDS ($R= -0,731327$, $p<0,05$) и FAB ($R= -0,782600$, $p<0,05$).

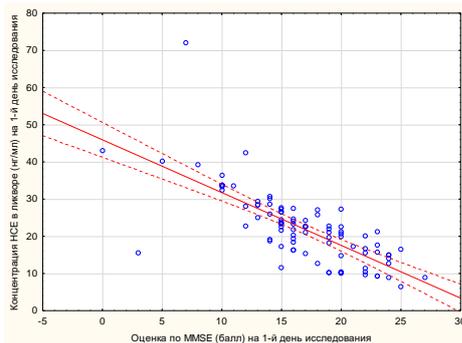


Рисунок 6 - Связь выраженности когнитивного дефицита по шкале MMSE и концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе на 1-й день исследования у пациентов с церебральным криптококкозом.

У пациентов с ВИЧ-ЭП определена связь выраженности когнитивных нарушений с концентрацией НСЕ в ликворе при исследовании по шкалам MMSE ($R= -0,823712$, $p<0,05$) (рис. 7), IHDS ($R= -0,781615$, $p<0,05$) 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.

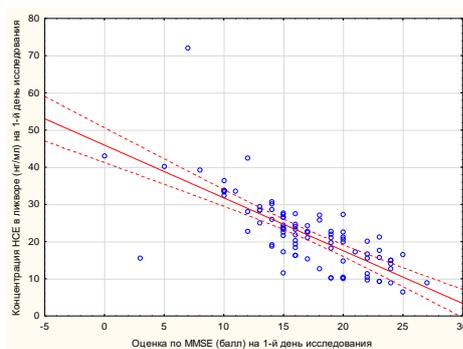


Рисунок 7 - Связь выраженности когнитивного дефицита по шкале MMSE и концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе на 1-й день исследования у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией.

Данный результат позволил внедрить в диагностический процесс методику лабораторной объективизации когнитивного дефицита у пациентов с ВИЧ-ЭП. 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).

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 центральной нервной системы в патологический процесс (патент на изобретение № RU 2785490 С1 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 показаний 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 научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Н.Е. Сексяев, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин. Методика объективизации характеристики ликвора и примеры ее использования // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, № 4. С. 597–604 (ВАК, К-2)
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. 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.
6. 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
7. Н.Е. Сексяев, Ю.В. Каракулова. Церебральный токсоплазмоз на фоне ВИЧ-инфекции: клиническое наблюдение. Неврологические чтения в Перми. Сеянина Н.В. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Ю.И. Кравцова. Пермь, 2020. С. 106-113.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Н.Е. Сексяев. Клинические и лабораторные аспекты диагностики церебрального токсоплазмоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД // Неврологические чтения в Перми: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием / под ред. проф. Ю.В. Каракуловой, проф. Н.В. Селяниной. -Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2022. С. 181-184.
14. 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)
15. 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.
16. 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.

Сведения об имеющихся патентах, рационализаторских предложениях

1. Патент РФ на изобретение № RU 2785490 С1 от 08.12.2022 г. «Способ диагностики когнитивных нарушений у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией в стадии СПИД». Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, Д.Ю. Соснин.

2. Удостоверение на рационализаторское предложение №2824 от 08.04.2021 г. «Способ оценки тяжести неврологического дефицита при церебральном токсоплазмозе». Н.Е. Сексяев, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин.

3. Удостоверение на рационализаторское предложение №2831 от 03.09.2021 г. «Способ оценки тяжести криптококкового менингоэнцефалита». Н.Е. Сексяев, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин.

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

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)

Подписано в печать 22.11.2023. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 1,5. Формат 60×90/16. Заказ № 321.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии издательства Пермского национального
исследовательского политехнического университета
614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113.
Тел.: (342) 219-80-33