

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА И НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ В ЛИКВОРЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СТАДИИ СПИД

Н.Е. Сексяев, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

Резюме

Церебральный токсоплазмоз (ЦТ) является одной из основных причин развития очагового неврологического дефицита у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД. Своевременная диагностика ЦТ и назначение противопаразитарной терапии способствуют снижению летальности и инвалидизации.

Цель исследования. Изучить неврологический статус и концентрацию нейронспецифической енолазы (НСЕ) в ликворе у пациентов с церебральным токсоплазмозом на фоне ВИЧ-инфекции в стадии СПИД, динамике до и после курса противопаразитарной терапии.

Материал и методы. Исследованы 35 пациентов, 10 женщин и 25 мужчин в возрасте от 28 до 50 лет. Проведено проспективное когортное исследование неврологического статуса с оценкой когнитивных функций и ликворологических показателей при ЦТ до и во время терапии с контрольными точками на 1-й и 10-й день наблюдения.

Результаты. Разработана и применена методика количественной оценки тяжести неврологического дефицита при ЦТ. Определена связь выраженности двигательного, сенсорного дефицита и когнитивной дисфункции с изменением концентрации НСЕ в ликворе, которые являются показателями активности энцефалитического процесса.

Заключение. Мониторинг изменения концентрации НСЕ в ликворе в сочетании с динамической оценкой тяжести неврологического дефицита может быть использован в качестве подтверждения эффективности специфической противопаразитарной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД.

Ключевые слова: ВИЧ; церебральный токсоплазмоз; нейроСПИД; нейронспецифическая енолаза; оппортунистические инфекции.

Для цитирования: Сексяев Н.Е., Каракулова Ю.В., Соснин Д.Ю. Показатели клинического статуса и нейронспецифической енолазы в ликворе у пациентов с церебральным токсоплазмозом при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД. *Российский неврологический журнал.* 2023;28(2):25–30. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-2-25-30

Для корреспонденции: Сексяев Никита Евгеньевич, e-mail: snevrolog@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Сексяев Н.Е., <https://orcid.org/0000-0001-5088-2855>; e-mail: snevrolog@gmail.com

Каракулова Ю.В., <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>; e-mail: julia.karakulova@mail.ru

Соснин Д.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

CLINICAL MANIFESTATIONS AND NEURON-SPECIFIC ENOLASE CEREBROSPINAL FLUID CONCENTRATION IN HIV/AIDS PATIENTS WITH CEREBRAL TOXOPLASMOSIS

N.E. Seksyayev, Yu.V. Karakulova, D.Yu. Sosnin

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

Abstract

Background. Cerebral toxoplasmosis (CT) is one of the most common cause of focal neurological deficit in HIV/AIDS group of patients. Timely diagnosis of CT and antiparasitic therapy contribute to decrease of lethal outcomes and disability.

Aim. To study neurological manifestations, cognitive functions and neuron-specific enolase (NSE) concentration in cerebrospinal fluid (CSF), in HIV/AIDS patients with CT.

Material and methods. The 35 patients (10 females and 25 males) from 28 to 50 years old with confirmed diagnosis of HIV/AIDS-associated CT were included in the investigation group. Neurological status, cognitive function and laboratory CSF changings had been studied in prospective investigation before and during the treatment with control points in the 1st and 10th days of the observation.

Results. The method of neurological manifestation of CT evaluation had been developed and implemented in practice. The association between neurological deficit severity (movement and sensory disorders), cognitive decline and increasing CSF concentration of NSE in HIV/AIDS-associated CT was determined that demonstrates the activity of encephalitic process.

Conclusion. Dynamic evaluation of NSE concentration in CSF with clinical assessment of neurological manifestation in patients with HIV/AIDS-associated CT may be used for confirmation of specific antiparasitic treatment effectiveness and for increasing clinical criteria significance.

Key words: HIV; cerebral toxoplasmosis; neuroAIDS; neuron-specific enolase; opportunistic infections.

For citation: Seksyaev N.E., Karakulova Yu.V., Sosnin D.Yu. Clinical manifestations and neuron-specific enolase cerebrospinal fluid concentration in HIV/AIDS patients with cerebral toxoplasmosis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(2):25–30. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-2-25-30

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Seksyaev N.E., <https://orcid.org/0000-0001-5088-2855>; e-mail: snevrolog@gmail.com

Karakulova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>; e-mail: julia.karakulova@mail.ru

Sosnin D.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

Received 22.01.2023

Accepted 08.03.2023

Сокращения: БЛД — батарея лобной дисфункции; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ИФА — иммуноферментный анализ; КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса; МШВД — международная шкала ВИЧ-деменции; НСЕ — нейронспецифическая енолаза; ПЦР — полимеразная цепная реакция; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита; ЦНС — центральная нервная система; ЦТ — церебральный токсоплазмоз; ШОТ ЦТ — шкала оценки тяжести церебрального токсоплазмоза; FAB — Frontal Assessment Battery; IHDS — International HIV-Dementia Scale; MMSE — Mini-Mental State Examination; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale, шкала инсульта Национального института здоровья.

Введение. Церебральный токсоплазмоз (ЦТ) — паразитарная инфекция центральной нервной системы (ЦНС), вызванная облигатным внутриклеточным паразитом *T. gondii* [1]. ЦТ в спектре вторичных неврологических проявлений СПИДа занимает первое место и ассоциирован с высоким риском летальности в группе пациентов с выраженным иммунодефицитом (количество лимфоцитов CD4+ < 200 кл/мкл) [2]. Высокий риск развития ЦТ связан с широким распространением латентного носительства *T. gondii* в популяции [3] и территориальной неоднородностью относительно доступности антиретровирусной терапии [4]. ЦТ является основной причиной развития очагового неврологического дефицита у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД [5]. Многоочаговое поражение головного мозга при ЦТ объясняет возможное сочетание в клинической картине нескольких неврологических симптомов, однако в большинстве случаев формируется доминирующий энцефалитический очаг, с которым могут быть связаны двигательные, чувствительные, координаторные, зрительные нарушения [6]. Мультифокальный некротический энцефалит, который вызывает внутриклеточный паразит *T. gondii*, характеризуется развитием синдрома когнитивных нарушений [7, 8]. Нередко в клиническом дебюте заболевания возникают первично- или вторично-генерализованные эпилептические припадки. Для ЦТ характерно острое (псевдоинсультное) и подострое течение. Диагноз ЦТ устанавливают на основании

клинического, лабораторного и инструментального критериев ЦТ [2, 4, 9]. Клинический критерий — наличие очагового неврологического дефицита, характерного для церебрального патологического процесса, и положительная динамика в виде полного или частичного регресса неврологической симптоматики на фоне эмпирической противопаразитарной терапии [2]. Нейровизуализационный критерий — изменения на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) мозга в виде округлых очагов с перифокальным отеком и накоплением контрастного вещества по периферии (симптом «кольца») [10]. Лабораторным подтверждением ЦТ служит положительный результат исследования ликвора на ДНК *T. gondii* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сочетании с положительным результатом иммуноферментного анализа (ИФА) крови на определение антител класса IgG к возбудителю ЦТ. Своевременная установка диагноза способствует раннему назначению специфической противопаразитарной терапии ЦТ, однако существуют определенные трудности в процессе диагностики. Метод прямой идентификации возбудителя в ликворе обладает высокой специфичностью (95,7–100%), но чувствительность значительно варьирует (от 33,3% до 83,3%) [11, 12]. Положительный результат ИФА при отрицательном результате ПЦР ликвора теряет диагностическую значимость, так как может свидетельствовать о приобретенной иммунокомпетентности, свойственной для популяционного большинства [13–15]. Проведение МРТ связано с логистическими трудностями и временными затратами, а клиническая оценка неврологических проявлений ЦТ является субъективной. Перечисленные проблемы подчеркивают актуальность исследования в области объективизации оценки клинических проявления и поиска дополнительных лабораторных маркеров ЦТ.

Нейронспецифическая енолаза (НСЕ) является тканеспецифическим для ЦНС ферментом, участвующим в гликолизе [16]. Увеличение концентрации НСЕ в биологических жидкостях, в том числе в крови и ликворе, отражает объем нейронального повреждения при различных патологических процессах в ЦНС [17, 18]. Учитывая некротический характер энцефалита, который вызывает *T. gondii*, исследование концентрации НСЕ в ликворе при ЦТ может иметь диагностическое и прогностическое значение.

Цель исследования. Изучить неврологический статус с оценкой когнитивных функций и показатели НСЕ в ликворе у пациентов с церебральным токсоплазмозом на фоне ВИЧ-инфекции в стадии СПИД в динамике до и после курса противопаразитарной терапии.

Материал и методы. В исследование были включены 35 человек (10 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 28 до 50 лет (медиана возраста — 39 [36; 44] лет) с подтвержденной методом иммунного блоттинга ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД и токсоплазмозного менингоэнцефалита, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. ЦТ подтвержден с помощью ПЦР ликвора на ДНК *T. gondii*. Из исследования исключались пациенты при наличии другой подтвержденной оппортунистической инфекции ЦНС, при отказе от участия в исследовании.

Всем пациентам проводилось исследование неврологического статуса, на 1-й и 10-й дни госпитализации до и после специфической противопаразитарной терапии по схеме: сульфаметоксазол + триметоприм (ко-тримоксазол) в дозе 1920 мг 2 раза в сутки.

Для динамической оценки неврологического статуса пациентов с ЦТ с учетом схожести клинических проявлений была модифицирована шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). В прототип были интегрированы пункты «менингеальный синдром», «эпилептический синдром», «глазодвигательные реакции» (признак дислокационного синдрома), объединены пункты «выполнение команд» и «ответы на вопросы» в пункт «уровень сознания», что представляет собой оценку по шкале ком Глазго. В результате была сформирована шкала оценки тяжести церебрального токсоплазмоза (ШОТ ЦТ), которая предполагает оценку неврологического статуса по 12 пунктам с максимальным количеством баллов 50, что соответствует наиболее тяжелому неврологическому дефициту. Когнитивный дефицит ориентировочно оценивался с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) (Mini-Mental State Examination, MMSE), международной шкалы ВИЧ-деменции (МШВД) (International HIV-Dementia Scale, IHDS), батареи лобной дисфункции (БЛД) (Frontal Assessment Battery, FAB). Шкалы КШОПС и БЛД не являются валированными для оценки когнитивных функций при инфекционном поражении ЦНС, однако в общемировой практике имеется опыт использования данных диагностических тестов у пациентов ВИЧ-ассоциированными когнитивными нарушениями [19], в том числе у пациентов с церебральным токсоплазмозом [20]. Лабораторное исследование концентрации НСЕ ликвора проводилось методом ИФА набором реактивов компании ЗАО «Вектор-Бест» (Т-8476). **Статистическая обработка** данных осуществлялась с помощью непараметрических методов пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом

при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Результаты. Клиническое течение ЦТ характеризовалось развитием двигательных ($n = 33$) и чувствительных ($n = 18$) нарушений. В 26 случаях наблюдался менингеальный синдром. Двигательные нарушения в большинстве случаев были представлены геми- или асимметричным тетрапарезом, чувствительные нарушения характеризовались снижением или потерей всех видов чувствительности по церебрально-проводниковому типу. Данные симптомы соотносились с локализацией доминирующего очага поражения головного мозга по данным нейровизуализации. Когнитивные нарушения характеризовались снижением памяти, внимания, дезориентацией в пространстве и времени. В процессе наблюдения отмечалась частичная обратимость указанных симптомов. Так, количественная оценка неврологического дефицита по ШОТ ЦТ на 1-й день

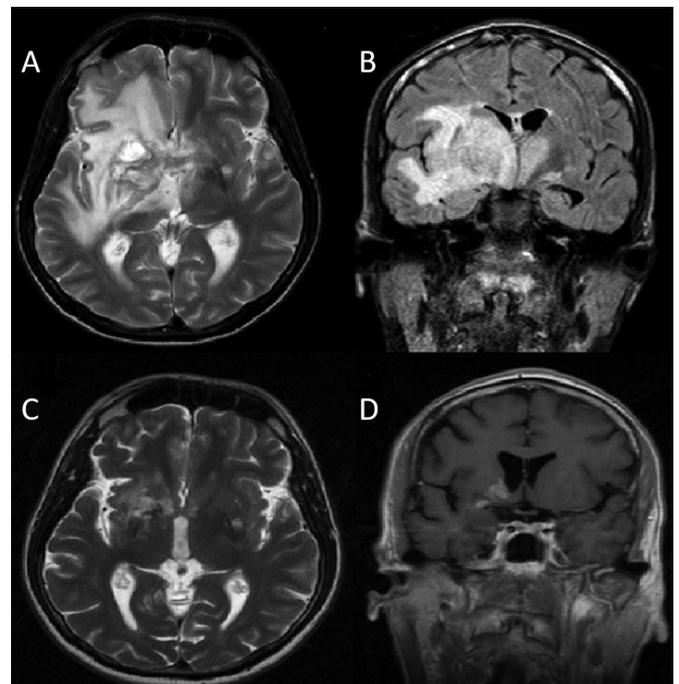


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента с церебральным токсоплазмозом в последовательности T2-взвешенных изображений, аксиальная плоскость (A) и T2 FLAIR, корональная плоскость (B). Доминирующий энцефалитический очаг в области базальных ганглиев справа с перифокальным отеком и масс-эффектом; повторная МРТ головного мозга через 6 мес. после лечения, последовательность T2, аксиальная плоскость (C), T1 FLAIR с контрастным усилением (D). Определяется кистозная трансформация энцефалитического очага в области базальных ганглиев справа без признаков активности патологического процесса

Fig. 1. The brain MRI of patient with cerebral toxoplasmosis in T2-weighted images in axial plane (A) and T2 FLAIR images in coronal plane (B). There is the dominant encephalitic focus in the basal ganglia area on the right with perifocal edema and mass effect; the repeated brain MRI of this patient 6 months after treatment in T2-weighted images in axial plane (C) and T1 FLAIR images with contrast enhancement in coronal plane (D). The cystic transformation of the encephalitic focus in the area of the basal ganglia on the right is determined without signs of the pathological process activity

Результаты динамического исследования когнитивного статуса и концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе в группе пациентов с церебральным токсоплазмозом

Шкала	1-й день исследования	10-й день исследования	Статистическая значимость (p)
КШОПС, баллы	15 [12; 17]	27 [26; 28]	0,000
МШВД, баллы	5 [3; 6]	10 [9; 11]	0,000
БЛД, баллы	8 [6; 10]	14,5 [13; 16]	0,000
НСЕ, нг/мл	27,6 [23,6; 30,7]	16,4 [12,4; 22,6]	0,000

Примечание: КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса; МШВД — международная шкала ВИЧ-деменции; БЛД — батарея лобной дисфункции.

Table 1

The results of a dynamic study of cognitive status and cerebrospinal fluid level of neuron-specific enolase in a group of patients with cerebral toxoplasmosis

Scale	1 st investigation day	10 th investigation day	Statistical significance (p)
MMSE (point)	15 [12; 17]	27 [26; 28]	0.000
IHDS (point)	5 [3; 6]	10 [9; 11]	0.000
FAB (point)	8 [6; 10]	14.5 [13; 16]	0.000
NSE (ng/ml)	27.6 [23.6; 30.7]	16.4 [12.4; 22.6]	0.000

Comments: MMSE — Mini-Mental State Examination; IHDS — International HIV-Dementia Scale; FAB — Frontal Assessment Battery.

исследования составила 9 [8; 10] баллов и значимо снижалась к 10-му дню до 4 [3;8] ($p = 0,000$) на фоне специфической противопаразитарной терапии, что соответствовало нейровизуализационной картине с редукцией очагового поражения головного мозга (рис. 1).

При исследовании когнитивных функций отмечены исходно низкие баллы по шкалам КШОПС (15 [12; 17] баллов), МШВД (5 [3; 6] баллов) и БЛД (8 [6; 10] баллов), соответствующие степени тяжелых когнитивных нарушений. К 10-му дню на фоне специфической противопаразитарной терапии фиксировалось улучшение показателей неврологического статуса с частичным восстановлением двигательной функции и регрессом чувствительных нарушений. Также отмечено восстановление когнитивных функций при динамическом исследовании (табл. 1).

Изменения состава ликвора при ЦТ характеризовались формированием синдрома белково-клеточной диссоциации с увеличением концентрации белка в среднем до 1 [0,745; 1,67] г/л и относительно небольшим увеличением количества клеточных элементов с общим цитозом 12 [6; 30] кл/мкл (нейтрофилы — 2 [0; 5] кл/мкл, лимфоциты — 9,6 [4,8; 17] кл/мкл).

Как продемонстрировано в табл. 1, выявлено увеличение концентрации маркера нейровоспаления НСЕ до 27,6 [23,6; 30,7] нг/мл (референсные значения 9,5–14,5 нг/мл) до лечения.

При динамическом исследовании ликвора на фоне проводимой специфической противопаразитарной терапии отмечалось снижение общего количества клеточных элементов с 12 [6; 30] кл/мкл до 4 [2; 9] кл/мкл ($p = 0,000$) и изменение клеточного состава со снижением среднего числа нейтрофилов с 2 [0; 5] кл/мкл до 0 [0; 0,1] кл/мкл ($p = 0,000$) и лимфоцитов с 9,6 [4,8; 17] кл/мкл до 3 [2; 9] кл/мкл ($p = 0,000$). Фиксировалось снижение концентрации общего белка с 1 [0,745; 1,67] г/л до 0,61 [0,43; 0,98] г/л ($p = 0,000$) и концентрации НСЕ.

При проведении корреляционного анализа установлена прямая связь между выраженностью неврологического дефицита у пациентов с ЦТ и концентрацией НСЕ в ликворе на 1-й день ($R = 0,498439$, $p < 0,05$) (рис. 2).

Увеличение концентрации НСЕ в ликворе также было связано со степенью выраженности когнитивного дефицита по КШОПС (рис. 3) ($R = -0,922307$, $p < 0,05$) на 1-й день исследования.

Обсуждение. Результаты исследования демонстрируют возможность использования шкалы оценки тяжести церебрального токсоплазмоза для объективизации клинической оценки состояния пациентов как ситуативно, так и в динамике, особенно в тех

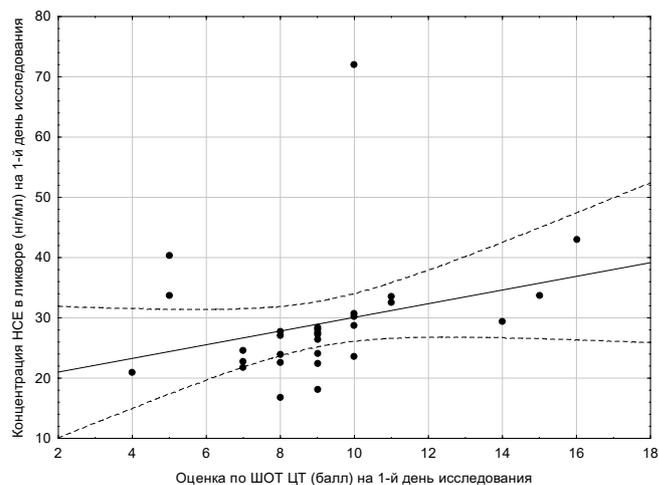


Рис. 2. Связь выраженности неврологического дефицита по шкале оценки тяжести церебрального токсоплазмоза (балл) и концентрации нейронспецифической енолазы (нг/мл) в ликворе на 1-й день исследования

Fig. 2. The relationship between the severity of neurological deficit on the scale of assessment of the severity of cerebral toxoplasmosis (score) and the concentration of neuron-specific enolase (ng/ml) in the cerebrospinal fluid on the 1st day of the study.

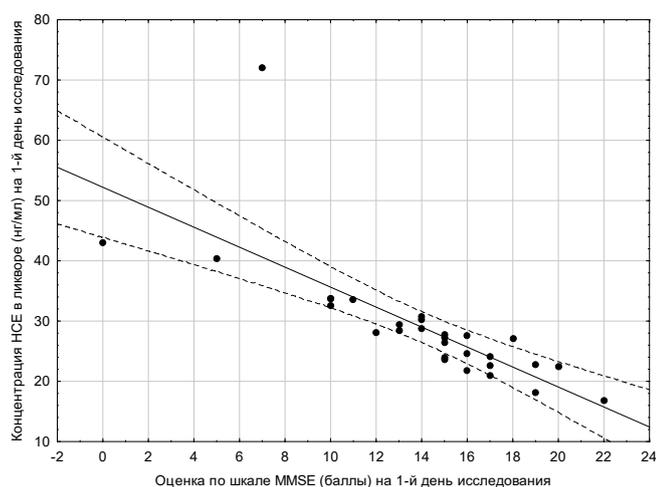


Рис. 3. Связь выраженности когнитивного дефицита по КШОПС (балл) и концентрации нейронспецифической енолазы (нг/мл) в ликворе у пациентов с церебральным токсоплазмозом на 1-й день исследования

Fig. 3. The relationship between the severity of cognitive deficits on the MMSE scale (score) and the concentration of neuron-specific enolase (ng/ml) in the cerebrospinal fluid in patients with cerebral toxoplasmosis on the 1st day of the study

случаях, когда клинический критерий играет решающую роль в установке диагноза. Формирование ликворологического синдрома белково-клеточной диссоциации обусловлено массивной деструкцией вещества головного мозга, нарушением функционирования гематоэнцефалического барьера и низкой иммунореактивностью. Изменение концентрации маркера нейронального повреждения НСЕ отражает активность патологического процесса, что было доказано наличием соответствующих корреляционных связей с выраженностью неврологического дефицита.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможном использовании комплексной клинико-лабораторной оценки при динамическом мониторинге состояния пациента, определении краткосрочного прогноза восстановления утраченных функций и исхода заболевания. Наибольшую практическую значимость данной работы имеют результаты, подтверждающие возможность применения клинического и лабораторного исследования в динамике для объективизации оценки эффективности эмпирической противопаразитарной терапии у пациентов с подозрением на ЦТ в период до лабораторного подтверждения диагноза методом ПЦР или при его ложно отрицательном результате.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327(23):1643–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212033272306>

- Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-4):1–CE4.
- Safarpour H, Cevik M, Zarean M, Barac A, Hatam-Nahavandi K, Rahimi MT et al. Global status of Toxoplasma gondii infection and associated risk factors in people living with HIV. *AIDS.* 2020;34(3):469–474. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002424>
- Vidal JE. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2019;18:2325958219867315. <https://doi.org/10.1177/2325958219867315>
- Bilgrami M, O’Keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1321–1344. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4088-7.00090-0>
- Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis.* 1992;15(2):211–222. <https://doi.org/10.1093/clinids/15.2.211>
- Tsuge I, Matsuoka H, Nakagawa A, Kamachi Y, Aso K, Negoro T et al. Necrotizing toxoplasmic encephalitis in a child with the X-linked hyper-IgM syndrome. *Eur J Pediatr.* 1998;157:735–737. <https://doi.org/10.1007/s004310050925>
- Händel U, Brunn A, Drögemüller K, Müller W Deckert M., Schlüter D. Neuronal gp130 expression is crucial to prevent neuronal loss, hyperinflammation, and lethal course of murine Toxoplasma encephalitis. *Am J Pathol.* 2012;181(1):163–173. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.03.029>
- ВИЧ-инфекция и СПИД. В кн. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации. Ред. В.В. Покровский. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019:145 с. [HIV infection and AIDS. Ed. by V.V. Pokrovskiy. Moscow: GEOTAR-Media; 2007:145 p. (In Russ.)].
- Ермак ТН, Перегудова АБ. Локализация очагов при токсоплазмозе головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив.* 2014;86(11):24–28. [Ermak TN, Peregudova AB. Location of foci in cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patient. *Therapeutic archive.* 2014;86(11):24–28. (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-36602014115?ysclid=lcs6rsrkkc319578324> (дата обращения: 11.01.2023)
- Cingolani A, De Luca A, Ammassari A, Murri R, Linzalone A, Grillo R et al. PCR detection of Toxoplasma gondii DNA in CSF for the differential diagnosis of AIDS-related focal brain lesions. *J Med Microbiol.* 1996;45(6):472–476. <https://doi.org/10.1099/00222615-45-6-472>
- Alfonso Y, Fraga J, Fonseca C, Jiménez N, Pinillos T, Dorta-Contreras AJ et al. Molecular diagnosis of Toxoplasma gondii infection in cerebrospinal fluid from AIDS patients. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2009;6:2. Published 2009 Mar 6. <https://doi.org/10.1186/1743-8454-6-2>
- Гончаров ДБ. Значение персистенции Toxoplasma gondii в клинической патологии человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2006;4:92–97. [Goncharov DB. The role of Toxoplasma gondii persistence in human clinical pathology. *Microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2006;4:92–97. (In Russ.)].
- Hill D, Dubey JP. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(10):634–640. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00485.x>
- Grant IH, Gold JW, Rosenblum M, Niedzwiecki D, Armstrong D. Toxoplasma gondii serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. *AIDS.* 1990;4(6):519–521.
- Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:125–143. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0_9

17. Oh SH, Lee JG, Na SJ, Park JH, Choi YC, Kim WJ. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron-specific enolase level. *Arch Neurol*. 2003;60(1):37–41. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.1.37>
18. Schmidt FM, Mergl R, Stach B, Jahn I, Gertz HJ, Schönknecht P. Elevated levels of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase (NSE) in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2014;570:81–85. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.04.007>
19. Theofilidis A, Karakasi MV, Sofologi M, Konstantinidis G, Pavlidis P, Tegos T, Nimatoudis J. Frontal Assessment Battery in the evaluation of patients with neurocognitive disorder due to the human immunodeficiency virus. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*. 2021;50(2):66–69. <https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2020.01.004>
20. Tornainen-Holm M, Suvisaari J, Lindgren M, Härkänen T, Dickerson F, Yolken RH. The lack of association between herpes simplex virus 1 or Toxoplasma gondii infection and cognitive decline in the general population: An 11-year follow-up study. *Brain Behav Immun*. 2019;76:159–164. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.11.016>

Поступила 22.01.2023
Принята к печати 08.03.2023

