

## LABORATORY INDICATORS OF CEREBROSPINAL FLUID AND BLOOD ASSOCIATED WITH UNFAVORABLE OUTCOMES IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS WITH NEUROINFECTIONS

*Kozko V.,*

*DMS, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases,  
Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine*

*Hvozdetzka M.,*

*PhD student of the Department of Infectious Diseases,  
Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine*

*Hoidenko A.*

*Doctor of the Department of Reanimation and Intensive care,  
Kharkiv Regional Clinical Infectious Hospital*

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И КРОВИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ С НЕЙРОИНФЕКЦИЯМИ

*Козько В.Н.,*

*Д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней,  
Харьковский национальный медицинский университет,  
г. Харьков, Украина*

*Гвоздецкая М.Г.,*

*Аспирант кафедры инфекционных болезней,  
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина*

*Гойденко А.А.*

*Врач отделения реанимации и интенсивной терапии,  
Харьковская областная клиническая инфекционная больница, г. Харьков, Украина*

### Abstract

In the article was analyzed a number of clinical and biochemical indicators of cerebrospinal fluid and blood, on the basis of which the risk factors for the development of unfavorable outcomes of the disease in HIV-infected individuals with neuroinfections were identified.

### Аннотация

В статье проанализирован ряд клинических и биохимических показателей цереброспинальной жидкости и крови, на основании которых были выявлены факторы риска развития неблагоприятных исходов заболевания у ВИЧ-инфицированных лиц с нейроинфекциями.

**Keywords:** HIV-infection, neuroinfections, risk factors, cerebrospinal fluid, blood, neuron specific enolase, lactate.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, нейроинфекции, факторы риска, цереброспинальная жидкость, кровь, нейрон специфическая эналаза, лактат.

Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции могут быть обусловлены как непосредственно прямым действием вируса иммунодефицита, так и реактивацией оппортунистических инфекций (ОИ), а так же, нейротоксическим эффектом, обладателями которого являются некоторые антиретровирусные препараты. На их долю приходится более 40% всех осложнений ВИЧ, однако по данным аутопсий это процент значительно выше [1]. ОИ центральной нервной системы (ЦНС) остаются наиболее частой причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц во всем мире, особенно в странах где доступ к антиретровирусной терапии (АРТ) ограничен. [2]. По данным литературы в структуре ОИ ЦНС главенствующая роль принадлежит токсоплазмозу, по некоторым данным его доля составляет 15-50%. Несколько реже встречаются: цитомегаловирусный энцефалит (10-40%), криптококкоз головного мозга (до 10%), нейротуберкулез (2-18%), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (5%) и нейросифилис

(1,5%) [3]. Группой риска для ОИ ЦНС являются ВИЧ-инфицированные лица с уровнем CD4 менее 200 клеток/мл, поэтому вероятность их наличия у данного контингента больных следует учитывать [4]. Поскольку ОИ ЦНС относят к СПИД-индикаторным заболеваниям очень часто выявление ВИЧ-позитивного статуса совпадает с их манифестацией [5].

Как правило, неблагоприятный исход заболевания у данных пациентов, обуславливают позднее выявление ВИЧ-инфекции и несвоевременность назначения терапии, как основного заболевания, так и ОИ [6]. Другими факторами, влияющими на исход заболевания является наличие сопутствующей патологии (хронический гепатит С (ХГС), дисметаболический синдром, а также ассоциированной с ним сердечно-сосудистой патологии и т.д.), наличие наркотической или алкогольной зависимости, а так же низкая приверженность больного к АРТ или ее отсутствие [1, 2]. Отдельные авторы

описывают следующие факторы риска смертельных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов с нейроинфекциями: возраст старше 45, низкий индекс массы тела больного, нарушение сознания, судороги, явления отека головного мозга, наличие рвоты, низкий уровень CD4 клеток, высокое давление цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), отек сопочка зрительного нерва, плеоцитоз в ЦСЖ, или наоборот, низкий цитоз вследствие тяжелой иммуносупрессии, которые регистрировались при их поступлении в стационар и др. [7-9]. Несмотря на попытки многих ученых, на сегодняшний день не существует единых критериев, которые позволяли бы с высокой точностью прогнозировать течение и исход заболевания у данных пациентов.

В данной работе кроме рутинных показателей клинического анализа ЦСЖ и крови, нами были исследованы содержания в них: лактата, альбумина, мочевой кислоты (МК), общего холестерина (ОХ), активности нейрон специфической энтолазы (НСЭ) и холинэстеразы (ХЭ), -прогностическое значение, которых было показано при ряде различных заболеваний, таких как: гнойные менингиты, черепно-мозговые травмы, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, заболевания печени и т.д. [10-14]. Однако их прогностическое значение при нейроинфекциях у ВИЧ-инфицированных лиц остается не установленным.

**Цель исследования:** Выявить факторы риска развития неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных лиц с нейроинфекциями на основании ряда лабораторных характеристик ЦСЖ и крови.

**Материалы и методы.** В исследование вошло 53 ВИЧ-инфицированных пациента с нейроинфекциями которые находились на стационарном лечении в Областной клинической инфекционной больнице г. Харькова, Украина. Критериями включения больных в исследование были: добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, возраст от 18 до 61 года, IV клиническая стадия ВИЧ-инфекции, клинически и лабораторно подтвержденные инфекции ЦНС. Критериями исключения являлись: беременные и наличие неинфекционных заболеваний ЦНС: опухоли, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, болезнь Паркинсона и др., а также тяжелая соматическая патология (сахарный диабет, коагулопатия, рак).

В зависимости от исхода заболевания больные были разделены на две группы: I (n=22) - со смертельными исходами и II (n=31) - с благоприятными исходами. Группы больных были репрезентативны по полу и возрасту. Средний возраст больных составил  $38,74 \pm 1,06$  лет, из них мужчин было 27 (50,1%), женщин - 26 (49,9%).

Для установления диагноза нейроинфекций всем ВИЧ-инфицированным пациентам проводили люмбальную пункцию и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Для этиологической расшифровки поражений ЦНС ЦСЖ исследовали бактериологически, микроскопически и методом ПЦР на герпесвирусы, *T.gondii*, *C. Neoformans*, *M.*

*tuberculosis* и др. Дополнительно в первые дни госпитализации в ЦСЖ и сыворотке крови исследовали содержание НСЭ, ХЭ, альбумина, лактата, МК и ОХ в. Содержание альбумина и НСЭ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов «НСЭ-ИФА», (ХЕМА, Российская Федерация), «Micro-Albumin ELISA», (DRG Instruments, Германия) соответственно. Определения содержания ОХ, МК и лактата проводили колориметрическим методом с использованием наборов реагентов: «Холестерин» (СпайнЛаб, Украина); «Мочевая кислота» (СпайнЛаб, Украина); «Лактат-Витал» (Витал Девелопмент Корпорейшн, Россия). Кинетическим методом с помощью набора реагентов «Холинэстераза» (СпайнЛаб, Украина) определяли активность ХЭ. Проведенные исследования были одобрены Биоэтической комиссией ХНМУ (протокол №8 от 05.10.2016 г). Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы «Microsoft Excel». Определение достоверности различий (p) исследуемых показателей в сравниваемых выборках проверяли с помощью углового преобразования Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Этиологическая расшифровка ОИ ЦНС у исследуемых больных показала, что наиболее частым является сочетанное поражение ЦНС, которое регистрировалось у 18 больных и составило 34%. Доминирующим возбудителем оказался Епштейн-Барр вирус (EBV) как самостоятельно - 9 больных (17%), так и в сочетании с другими микроорганизмами - 11 больных (61,1% всех случаев микст-инфекции), из них: EBV / *T. gondii* - 6 (11,3%), EBV / *Cytomegalovirus* (CMV) - 1 (1,9%), EBV / *C. neoformans* - 1 (1,9%), EBV / *T. gondii* / *Varicella Zoster virus* - 1 (1,9%), EBV / *St. pneumonia* - 1 (1,9%). Всего EBV-позитивных лиц было 20 человек (37,7%). Полученные данные согласуются с результатами других исследований о преобладании EBV в структуре ОИ ЦНС, и частого наличия сразу нескольких возбудителей в ЦСЖ. Однако в отличие от зарубежных коллег, которые даже связывают наличие EBV в ЦСЖ с риском развития смертельных исходов поражений ЦНС у данного контингента больных, статистически значимой разницы по частоте встречаемости EBV в группе умерших и выживших мы не получили [15]. Вторым по частоте встречаемости этиологическим агентом был *T. gondii*, который регистрировался у 7 пациентов (13,2%) самостоятельно и у 8 в различных сочетаниях. Несколько реже определялся *C. neoformans* - у 7 (13,2%), а также у 5 человек в коинфекции: *C. neoformans* / HHV6 - 1 (1,9%), *C. neoformans* / *St. epidermidis* - 1 (1,9%), *C. neoformans* / *T. gondii* / *M. tuberculosis* - 1 (1,9%), *C. neoformans* / *St. pneumonia* - 1 (1,9%). Реже диагностировались: - 7 (13,2%), CMV - 2 (3,77%), *Herpes simplex virus* (HSV) - 1 (1,9%), *St. aureus* / *M. tuberculosis* - 1 (1,9%), HSV / *T. gondii* (1,9%), *St. epidermidis* - 1 (1,9%), *St. aureus* - 1 (1,9%). В 9 (17%) случаев установить этиологический фактор не удалось.

Анализ активности НСЭ в ЦСЖ у обследованных больных выявил (табл. 1), что показатели активности фермента >10 мкг/л были характерны для умерших, так как определялись у 12 (54,5%) больных этой группы, в то время как, в группе сравнения такие показатели регистрировались в 2,6 раза реже - у 6 (20,6%) больных ( $p<0,01$ ). И, наоборот, нормативные значения НСЭ <10 мкг/л определялись у 23 (79,3%) больных с благоприятными исходами заболевания и в 1,4 раз реже в группе сравнения (45,5%;  $p<0,01$ ). В связи с тем, что НСЭ является внутриклеточным ферментом центральных и периферических нейронов ЦНС, их разрушение приводит к высвобождению его в ЦСЖ и кровь. Повышение ее активности отражает степень нейрон-

альной деструкции и прогрессирование заболевания. Во многих исследованиях было доказано, что изменения активности НСЭ не только в ЦСЖ, но и в сыворотке крови, может быть использовано для оценки степени повреждения мозговой ткани, прогнозирования течения и исхода заболевания при черепно-мозговых травмах, бактериальных менингитах, клещевом энцефалите, нарушениях мозгового кровообращения, злокачественных новообразованиях и др. [16, 17]. Полученные нами данные свидетельствуют про существенную корреляцию между степенью разрушения нейронов головного мозга и смертельными исходами поражений ЦНС, обусловленных ОИ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Таблица 1

**Распределения больных относительно показателей ЦСЖ**

Показатель	Пороговые значения	Умершие (n=22)		Выжившие (n=29)		P
		Абс.	%	Абс.	%	
НСЭ, мкг/л	< 10,0	10	45,5	23	79,3	<0,01
	> 10,0	12	54,5	6	20,9	<0,01
МК, мкмоль/л	< 50,0	5	22,7	6	20,9	>0,05
	> 50,0	17	77,3	23	79,3	>0,05
ОХ, ммоль/л	< 1,35	12	54,6	15	51,7	>0,05
	> 1,35	10	45,4	14	48,3	>0,05
ХЭ, Ед/л	< 125,0	12	54,6	15	51,7	>0,05
	> 125,0	10	45,4	14	48,3	>0,05
Альбумин, мкг/мл	< 175,0	9	40,9	18	62,1	>0,05
	>175,0	13	59,1	11	37,9	>0,05
Лактат, ммоль/л	< 3,0	3	13,6	18	62,1	<0,01
	> 3,0	19	86,4	11	37,9	<0,01
Общий белок, г/л	< 0,5	9	40,1	14	48,3	>0,05
	> 0,51	13	59,9	15	51,7	>0,05
Цитоз, кл/мл	< 20	16	72,7	20	68,9	>0,05
	> 21	6	27,3	9	31,1	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	< 2,5	9	40,9	8	27,6	> 0,05
	> 2,5	13	59,1	21	72,4	>0,05
Хлориды, ммоль/л	< 110	8	36,3	20	68,9	<0,01
	> 111	14	63,7	9	31,1	<0,01

Анализ других биохимических показателей ЦСЖ показал, что достоверная разница была обнаружена только в отношении уровня лактата: его показатель >3,0 ммоль/л был характерен для умерших, и определялся у 19 (86,4%) больных этой группы, чем в группе сравнения ( $p<0,01$ ), а более низкое содержание лактата <3,0 ммоль/л регистрировалось у 18 (62,1%) выживших и 2,8 раза чаще ( $p<0,01$ ) чем в группе умерших, где этот показатель отмечался только у 3 (13,6%) больных. Повышение уровня лактата в ЦСЖ отражает метаболические нарушения в тканях головного мозга обусловленных прежде всего ишемией и гипоксией, и у больных, находящихся в критическом состоянии ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. [18, 19]. Относительно содержания МК, ХЭ, альбумина, ОХ в ЦСЖ, - достоверных различий между группами сравнения не обнаружено.

Показатели рутинного клинического анализа ЦСЖ такие, как: белок, цитоз, глюкоза не выявили прогностических свойств у данной категории боль-

ных. Полученные результаты согласуются с результатами других исследований [9]. Достоверные различия были обнаружены только для уровня хлоридов. Так снижение этого показателя <110 ммоль/л оказалось относительно специфичным признаком для больных с благоприятными исходами заболевания, так как определялось у 21 (67,7%) пациента этой группы и в 1,9 раза реже ( $p<0,01$ ) в группе сравнения. И, наоборот, нормативное значение хлоридов >111 ммоль/л диагностировалось у 14 умерших (63,72%) и в 2 раза чаще, чем в группе выживших ( $p<0,01$ ). Общеизвестно, что при менингитах и энцефалитах, особенно туберкулезной и криптококковой этиологии, наблюдается снижение уровня хлоридов ЦСЖ, а их повышение - при онкологии, сердечной, почечной недостаточностях, возникающее вторично, вследствие их проникновения из сыворотки крови [20]. Таким образом, более высокие цифры хлоридов ЦСЖ у больных со смертельными исходами, скорее всего, связаны с наличием сопутствующей патологии в стадии декомпенсации.

У обследованных больных активность НСЭ в сыворотке крови коррелирует с таковой в ЦСЖ. Пороговый уровень НСЭ <5,0 мкг/л в сыворотке крови оказался специфическим признаком благоприятного исхода поражения ЦНС, так как, такое

его значение определялось только у 23,6% больных этой группы ( $p<0,01$ ), а его повышение >5,0 мкг/л было характерным для умерших и определялось в 100% ( $p<0,01$ ) [16, 17].

Таблица 2

**Распределения больных относительно показателей биохимического анализа крови**

Показатель	Пороговые значения	Умершие (n=12)		Выжившие (n=17)		P
		Абс.	%	Абс.	%	
НСЭ, мкг/л	< 5,0	0	0	4	23,6	<0,01
	> 5,0	12	100	13	76,4	<0,01
МК, мкмоль/л	< 300	7	58,3	11	64,7	>0,05
	> 300	5	41,7	6	35,3	>0,05
ОХ, ммоль/л	< 4,0	4	33,3	9	52,9	>0,05
	> 4,0	8	66,7	8	47,1	>0,05
ХЭ Ед/л	< 900	7	58,3	7	41,1	>0,05
	> 900	5	41,7	10	58,9	>0,05
Альбумин, мкг/л	< 241,0	12	100	11	64,7	<0,001
	> 242,0	0	0	6	35,3	<0,001
Лактат, ммоль/л	< 3,0	4	33,3	13	76,5	<0,05
	> 3,0	8	66,7	4	23,5	<0,05
Глюкоза, ммоль/л <sup>1</sup>	< 6,0	12	57,1	18	72	>0,05
	> 6,1	9	42,9	7	28	>0,05
Фибриноген, г/л <sup>2</sup>	< 3,0	7	33,3	3	12,5	>0,05
	> 3,1	14	66,7	21	87,5	>0,05
Общий белок, г/л <sup>3</sup>	< 70,0	10	55,6	8	44,4	>0,05
	> 70,0	8	45,4	10	55,6	>0,05
АлТ, ммоль/л <sup>4</sup>	< 0,70	6	35,2	17	60,7	<0,05
	> 0,71	11	64,8	11	39,3	<0,05
Креатинин, мкмоль/л <sup>5</sup>	< 69	0	0	4	18,2	<0,05
	> 70	18	100	18	81,8	<0,05

Примечание - <sup>1</sup> глюкоза исследована у 21 умерших и 35 выживших; <sup>2</sup> фибриноген - у 21 и 24; <sup>3</sup> общий белок - у 18 и 29; <sup>4</sup> АлТ - у 17 и 18; <sup>5</sup> креатинин - у 18 и 22 соответственно.

Кроме того, в группе умерших по сравнению с альтернативной группой (табл. 2) существенно чаще регистрировались: относительно низкий уровень (<241 мкг/л) альбумина (в 1,6 раза;  $p<0,001$ ), повышенные уровни: лактата >3,0 ммоль/л (в 2,8 раза,  $p<0,05$ ), креатинина >70 мкмоль/л (в 1,2 раза;  $p<0,05$ ) и активности аланинаминотрансферазы (АлТ) >0,71 (в 1,6 раза;  $p<0,05$ ). Таким образом, выявленные различия свидетельствуют, что для ВИЧ-инфицированных больных со смертельными исходами по сравнению с группой выживших характерными оказались более значительные системные метаболические изменения, являющиеся следствием более тяжелого течения болезни и развития полио-

рганной дисфункции, а также отражают более высокую степень коморбидности, характерной для данных пациентов [2, 21].

Среди показателей клинического анализа крови (табл. 3) прогностическую значимость обнаружили: ускорение СОЭ >51 мм/ч ( $p<0,01$ ), увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов >6% ( $p<0,001$ ), лимфоцитопения <18% ( $p<0,05$ ), моноцитопения <2% ( $p<0,05$ ) и эозинопения <1% ( $p<0,05$ ). Отсюда следует, что высокая активность воспалительного процесса в сочетании с лимфопенией и моноцитопенией, т.е. со снижением защитных сил организма, являются факторами риска смерти у ВИЧ-инфицированных больных с ОИ ЦНС [22, 23].

**Распределение больных относительно показателей клинического анализа крови**

Показатель	Пороговые значения	Умершие (n=22)		Выжившие (n=31)		P
		Абс.	%	Абс.	%	
СОЭ, мм/ч	< 30	9	40,9	21	67,7	<0,05
	31-50	4	18,2	6	19,3	>0,05
	> 51	9	40,9	4	12,9	<0,01
Hb, г/л	< 120	14	63,6	22	71,0	>0,05
	> 121	8	36,4	9	29,0	>0,05
Лейкоциты $\times 10^9$	< 3,9	14	63,6	13	41,9	>0,05
	> 4,0	8	36,4	18	58,1	>0,05
Палочкоядерные нейтрофилы, %	< 1,0	1	4,5	13	41,9	<0,001
	2-5	10	45,5	12	38,7	>0,05
	> 6	11	50,0	6	19,4	<0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, %	< 60	3	13,6	13	41,9	<0,01
	> 61	19	86,4	18	58,1	<0,01
Лимфоциты, %	< 18	17	77,3	16	51,6	<0,05
	> 19	5	22,7	15	48,4	<0,05
Моноциты, %	< 2	8	36,3	4	12,9	<0,05*
	2-5	8	36,3	11	35,5	>0,05
	> 6	6	27,4	16	51,6	<0,05
Еозинофилы, %	< 1	19	86,4	21	67,7	<0,05*
	2-4	3	13,6	5	16,1	>0,05
	> 5	0	0	5	16,1	<0,05

Примечание \*- Односторонний критерий.

Таким образом, проведенное исследование указывает на то, что большое количество разноплановых лабораторных показателей ЦСЖ и крови существенно коррелирует с вероятностью риска смертельных исходов у данного контингента больных, что может быть использовано для разработки предикторов смертельных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов с ОИ ЦНС.

**Выводы.** Для ВИЧ-инфицированных пациентов с нейроинфекциями, заболевание у которых закончилось смертельным исходом, характерны более выраженные системные метаболические нарушения, а также высокая активность воспалительного процесса в сочетании с депрессией иммунной системы, что отражается в изменении как показателей ЦСЖ, так и крови.

У обследуемого контингента больных выявлены следующие факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами болезни: повышение активности НСЭ в ЦСЖ  $>10,0$  мкг/л и в сыворотке крови  $>5,0$  мкг/л; повышение уровня лактата  $>3,0$  ммоль/л в ЦСЖ и  $>3,0$  в сыворотке крови; повышение уровня хлоридов ЦСЖ  $>111$  ммоль/л; альбуминемия  $<241,0$  мкг/мл, повышение аланинаминотрансферазы  $>0,71$  мкмоль/л и креатинина  $>70$  мкмоль/л в сыворотке крови; ускоренное СОЭ  $>51$  мм/ч, увеличение палочкоядерных нейтрофилов  $>6\%$ , лимфоцитопения  $<18\%$ , моноцитопения  $<2\%$  и эозинопения  $<1\%$ . И наоборот, отсутствия их повышения выше установленных пороговых значений свидетельствовало в пользу благоприятного исхода.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Nath A. Neurologic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Neuroinfectious Disease*. 2015;6:1557-76.
2. Bowen L.N., Smith B., Reich D. et al. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(11):662-674.
3. Smith A.B., Smirniotopoulos J.G., Rushing E.J. Central Nervous System Infections Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2008;28(7):2033-2058.
4. De Arruda Caceres N., Coelho Vieira M.M., Vieira I.F. et al. Opportunistic Infections in Aids Patients. *Archives of Medicine*. 2015;7(5):10.
5. Scognamiglio P., Chiaradia G., De Carli G. et al. The potential impact of routine testing of individuals with HIV indicator diseases in order to prevent late HIV diagnosis. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13(473):10.
6. Dorsett M. Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(4):917-942.
7. Hiesgen J., Schutte C., Olorunju S., Retief J. Cryptococcal Meningitis in a tertiary Hospital in Pretoria, mortality and risk factors - a retrospective cohort study. *International journal of STD and AIDS*. 2017;28(5):480-485.
8. Chaiwarith R. Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients at Chiang Mai University Hospital: a retrospective study. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health*. 2014;45(3):636-46.
9. Berhe T., Melkamu Y., Amare A. The pattern and predictors of mortality of HIV/AIDS patients with

neurologic manifestation in Ethiopia: a retrospective study. *AIDS Res Ther.* 2012;9(11):7.

10. van den Nouland D.P.A., Brouwers M.C.G.J., Stassen van P.M. Prognostic value of plasma lactate levels in a retrospective cohort presenting at a university hospital emergency department. *BMJ Open.* 2017;7:8.

11. Kozko V., Sokhan A., Burma Ya. et al. Biochemical parameters of cerebrospinal fluid in patients with acute viral meningitis and meningoencephalitis. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science».* 2018;4(24):23-27.

12. Alvarez-Uria G., Midde M., Pakam R., Kumar P. Diagnostic and Prognostic Value of Serum Albumin for Tuberculosis in HIV Infected Patients Eligible for Antiretroviral Therapy: Data from an HIV Cohort Study in India. *NaikBioimpacts.* 2013;3(3):123-128.

13. Xiang Li, Qiaowen Tong, Dewei Xie et al. Low serum uric acid levels in patients with acute central nervous system viral infections. *Neuroreport.* 2017;28(18):1250-1254.

14. Lecis C., Segatto M. Cholesterol Homeostasis Imbalance and Brain Functioning: Neurological Disorders and Behavioral Consequences. *Journal of Neurology and Neurological Disorders.* 2014;1(1):14.

15. Kelly M.J., Benjamin L.A., Cartwright K. et al. Epstein-Barr virus coinfection in cerebrospinal fluid is associated with increased mortality in Malawian adults with bacterial meningitis. *J Infect Dis.* 2012;205(1):106-10.

16. Haque A., Polcyn R., Matzelle D., Banik N.L. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. *Brain Sci.* 2018;8(2):33.

17. Mercier E., Boutin A., Shemilt M. et al. Predictive value of neuron-specific enolase for prognosis in patients with moderate or severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open.* 2016;4(3):371-382.

18. Siddiqi Z., Siddiqi M.S., Fatma J. et al. Cerebrospinal Fluid Lactate in Tubercular Meningitis: Diagnostic or Prognostic Marker?. *Journal of The Association of Physicians of India.* 2018;66(3): 722-725.

19. Kozko V.N., Sokhan A.V., Zoc Ya.V. et al. Biokhimiicheskiie pokazateli cerebrospinalnoi zhidkosti bolnyh ostrymi meningokokkovymi i enterovirusnymi meningitami. *Mezhdunarodnyi Medicinskii Zhurnal.* 2015;3:70-74.

20. Tan Q-C, Xing X-W, Huang X-S. et al. Significance of chloride contents in cerebrospinal fluid and plasma and their ratio in early diagnosis and differential diagnosis of central nervous system infections. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army.* 2014;39(5):401-405.

21. Usha Kiran P., Komala P. Usha kiran P. Biochemical changes Human immunodeficiency virus infected patients before and after antiretroviral. *Int J Cur Res Rev.* 2014;6(24):43-47.

22. **Ifeanyichukwu O.M., Bright O.E.** Effect of HIV infection on some haematological parameters and immunoglobulin levels in HIV patients in Bening city, Southern Nigeria. *Journal of HIV & Retro Virus.* 2016;2(17):7.

23. Ramakrishna G., Venkata V.G.R.S., Chaitanya G. Ramakrishna G. Correlation of hematological and biochemical parameters to severity of disease in acquired immuno deficiency syndrome. *IMTU Medical Journal.* 2015;6(1):12-14.

UDC: 61:378.091.31-059.2

#### **EDUCATIONAL WORK AS A METHOD OF IMPLEMENTATION OF PLANS FOR THE DEVELOPMENT OF A TRAINING GROUP IN MEDICAL UNIVERSITIES**

**Nazarova D.,**

*Ph.D., associate professor, professionally-oriented disciplines Department of the Dnepropetrovsk Medical Institute of Traditional and Non - Traditional Medicine. Dnipro*

**Kramar S.,**

*Ph.D., associate professor of the Human Anatomy Department of the State Establishment «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine». Dnipro*

**Gorshkova A.,**

*assistant professor of the Therapeutic Dentistry Department of the State Establishment «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine». Dnipro*

**Kramar A.**

*combustionologist, Public Institution «Dnepropetrovsk City Clinical Hospital №2» of the Dnepropetrovsk Regional Council. Dnipro*

#### **Abstract**

The article deals with the principles of educational work, with the help of which it is possible to implement the program of group development, training and formation of a qualified specialist, which is the main goal of the work of teachers of higher educational institutions. Preliminary planning and high-quality organization of educational work can help students to acquire professional knowledge and form the necessary qualities for the physician such as morality, intelligence, compassion for the neighbor, teamwork, responsibility, and others. The article emphasizes the need for cooperation in the educational work of various staff and units of the university: from the lecturer of the department, administration of the faculty and the university to public organizations and associations. The authors emphasize the continuity of educational work, the necessity of conducting it both in classrooms in classes, and in extracurricular time.