

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.993.192.1-097-085.281

**ИВАНОВА**  
**Марина Анатольевна**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ  
НАД ТОКСОПЛАЗМЕННОЙ ИНВАЗИЕЙ  
В ГРУППАХ РИСКА РАЗВИТИЯ ТОКСОПЛАЗМОЗА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск 2016

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Карпов Игорь Александрович,**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Ерёмин Владимир Федорович,**  
доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»

**Вельгин Святослав Олегович,**  
кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска

**Оппонирующая организация:** государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 14 сентября 2016 года в 12<sup>00</sup> на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон: 8 (017) 272 55 98, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» июля 2016 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент



А. М. Дронина

## ВВЕДЕНИЕ

Инфицирование паразитическим простейшим *Toxoplasma gondii* достигает в человеческой популяции 25–30 % [Montoya J., 2004; Pappas G., 2009]. Первичное инфицирование у иммунокомпетентных лиц бессимптомно либо имеет преимущественно «доброкачественное» течение [Remington J., 1974]. В то же время существует риск развития поражения плода (врожденный токсоплазмоз) при первичном инфицировании женщины во время беременности [Dunn D., 1999; Remington J., 2001].

По данным систематического обзора ВОЗ, глобальное бремя врожденного токсоплазмоза (ВТ) составляет 1,2 миллиона потерянных лет жизни, скорректированных на инвалидность, в мире выявляется около 190 100 случаев ВТ в год [Torgerson P., 2013]. В Республике Беларусь вопросы профилактики ВТ изучены недостаточно, отсутствуют данные о факторах риска инфицирования *T. gondii* беременных женщин, ограничены данные о распространении инфицирования токсоплазмой.

Распространение ВИЧ-инфекции в мире привело к тому, что токсоплазменный энцефалит (ТЭ) стал основным оппортунистическим поражением ЦНС при СПИДе [Luft V., 1988], и данная тенденция сохраняется до настоящего времени, несмотря на активное применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [Abgrall S., 2001; Antinori A., 2004; Перегудова А.Б., 2010; Гуменюк Н.А., 2010]. Противотоксоплазменную терапию необходимо начинать по жизненным показаниям и пролонгировать индивидуально до восстановления способности иммунной системы пациента контролировать паразита [Luft V., 1988]. Однако до настоящего времени для лечения или профилактики клинических форм токсоплазмоза человека предложено ограниченное число лекарственных средств. При этом использование различных схем лекарственной терапии токсоплазмоза основано на данных, полученных в исследованиях на малых группах либо сериях случаев [Rajapakse S., 2013].

Применение альтернативной схемы терапии ТЭ с использованием сульфаметоксазола/триметоприма (СМК/ТМП) при ограниченном количестве противотоксоплазменных лекарственных средств выбора может кардинально изменить ситуацию с высокой летальностью, вызванной церебральной формой токсоплазменной инвазии у ВИЧ-инфицированных пациентов.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами**

Диссертационное исследование выполнено в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» в 2009–2013 гг. «Комплексное изучение этиопатогенетических и клинических аспектов в современной инфектологии» (номер государственной регистрации в государственном реестре ГУ «Белорусский институт системного анализа и информационного обеспечения научно-технической сферы» 20093140 от 23.11.2009).

### **Цель и задачи исследования**

*Цель исследования:* разработать и обосновать региональную тактику предупреждения врожденного токсоплазмоза и альтернативную лекарственную терапию токсоплазменного энцефалита.

*Задачи исследования:*

1. Определить региональное распространение инфицирования *T. gondii* среди женщин фертильного возраста; прогнозировать количество детей с ВТ.

2. Установить ведущие факторы риска инфицирования *T. gondii* беременных за период гестации, разработать методику наблюдения серонегативных по токсоплазме беременных женщин для предупреждения ВТ в Республике Беларусь.

3. Изучить клинические проявления, нейровизуализацию и исходы у ВИЧ-инфицированных пациентов с токсоплазменным поражением ЦНС.

4. Оценить эффективность и особенности применения СМК/ТМП для лекарственного контроля над токсоплазменным поражением ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Объект исследования:** 5326 беременных женщин, 26 ВИЧ-инфицированных пациентов с 30 эпизодами токсоплазменного энцефалита.

**Предмет исследования:** серологическая инфицированность и факторы риска инфицирования токсоплазмой беременных женщин; возрастной тренд инфицированности *T. gondii* беременных женщин и прогнозируемое количество новорожденных с ВТ; клиническая и нейровизуализационная оценка эффективности использования СМК/ТМП при ТЭ.

### **Научная новизна**

– установлены региональные риск заражения *T. gondii* женщин фертильного возраста (54,2 %; 95 % ДИ 53,8–54,6) и ожидаемое количество новорожденных с ВТ: от 3,6 до 15,6 на 10 000 родившихся живыми;

– установлены и ранжированы по значимости региональные факторы риска инфицирования *T. gondii* беременных женщин: пробы сырого мясного фарша (ОШ=2,58; 95 % ДИ 1,54–4,34;  $p<0,001$ ), контакт с почвой (ОШ=1,93; 95 % ДИ 1,26–2,97;  $p=0,003$ ) и проживанием в сельской местности (ОШ=1,95; 95 % ДИ 1,05–3,60;  $p=0,033$ );

– определена скорость инволюции токсоплазменных очагов в головном мозге при использовании СМК/ТМП в качестве противотоксоплазменного средства в режиме дозирования 10 мг/кг по триметоприму для начальной терапии ТЭ (медиана скорости 2,5 мм<sup>2</sup>/сутки; от 0,5 до 10,7 мм<sup>2</sup>/сутки) по результатам нейровизуализации;

– определена скорость эволюции токсоплазменных очагов при отсутствии противотоксоплазменной терапии ТЭ (11,4 мм<sup>2</sup>/сутки и 38,0 мм<sup>2</sup>/сутки) по результатам нейровизуализации;

– установлена связь летальности с коморбидным оппортунистическим поражением ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов с ТЭ, леченных СМК/ТМП ( $F 16,713$ ;  $1-\beta 97\%$ ;  $p=0,001$ ; ОШ 108,0 (95 % ДИ 5,8–2006,0));

– определено время клинического ответа на эмпирическую противотоксоплазменную терапию СМК/ТМП, к 14-му дню терапии улучшение отмечалось у 95 % пациентов.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Региональный риск инфицирования токсоплазмой женщин фертильного возраста (54,2 %) и прогнозируемое количество новорожденных с ВТ (от 3,6 до 15,6 на 10 000 родившихся живыми) являются предпосылками для пренатального материнского серологического скрининга в системе предупреждения ВТ в Республике Беларусь.

2. Шансы инфицирования токсоплазмой для серонегативных по *T. gondii* беременных женщин наиболее высоки при пробах сырого мясного фарша ( $p<0,001$ ), контакте с почвой ( $p=0,003$ ) и проживании в сельской местности ( $p=0,033$ ), что позволяет целенаправленно информировать серонегативных беременных женщин о необходимости избегать факторов заражения токсоплазмой для предупреждения ВТ.

3. Сульфаметоксазол/триметоприм в суточной дозе 10 мг/кг по триметоприму в течение 28 суток эффективен в 90 % при контроле над токсоплазменной инвазией в режиме начальной терапии ТЭ, при этом положительный клинический ответ к 14-му дню имел место у 95 % пациентов, скорость инволюции очагов в головном мозге достигала 10,7 мм<sup>2</sup>/сутки; при отсутствии противотоксоплазменной терапии скорость эволюции очагов составила 38,0 мм<sup>2</sup>/сутки.

4. Коморбидные оппортунистические поражения ЦНС определяют летальные исходы пациентов с ТЭ на терапии СМК/ТМП ( $p=0,001$ ),

прижизненная положительная динамика токсоплазменных очагов при нейровизуализации фиксируется как доказательство лекарственного контроля над *T. gondii*.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Тема диссертации, цель и задачи исследования, ее методологические решения определены соискателем совместно с научным руководителем работы. Планирование и выполнение основных этапов клинического исследования проведены автором лично. Самостоятельно установлены факторы риска инфицирования *T. gondii* беременных женщин, разработаны пошаговые инструкции серологического тестирования беременных для профилактики ВТ, изучены обострения ТЭ у ВИЧ-инфицированных пациентов по клиническим данным и результатам нейровизуализации, что отражено в публикациях, написанных без соавторов [2, 4, 5, 8], вклад – 100 %, и в соавторстве с научным руководителем [6, 9, 12, 13, 14, 15, 16], вклад – 95 %. Соискателем выполнено определение группы риска инфицирования токсоплазмой среди женщин фертильного возраста, что нашло отражение в публикации [10], написанной в соавторстве с научным руководителем, вклад – 95 %. Оценка эффективности применения СМК/ТМП при лечении токсоплазменного энцефалита по клиническим данным и результатам нейровизуализации выполнена совместно с сотрудниками УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска, где соискатель является консультантом, что отражено в публикациях [3, 11], вклад – 95 %. Изучены клинико-морфологические особенности ТЭ у ВИЧ-инфицированных пациентов [1], вклад – 20 %. Особенности токсоплазменной инвазии при беременности изучены и отражены в публикации [7] с 30 % вкладом. Изучение прогнозирования реактивации токсоплазмы в ЦНС [17] вклад – 70 %. Оформление диссертационной работы, формирование компьютерной базы данных с их статистической обработкой, анализ данных, обобщение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены соискателем лично. На основании проведенного исследования разработана инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь [18], вклад – 95 %.

#### **Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследования доложены и обсуждены на: международной научно-практической конференции «Современные проблемы инфекционной патологии человека» (Минск, 2008), семинаре «Актуальные вопросы паразитарных инфекций» (Минск, 2011), 2-м съезде патологоанатомов Республики Беларусь «Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний» (Гомель, 2011), 13th European AIDS Conference / EACS (Belgrade, 2011), республиканской научно-практической

конференции «Профилактика, диагностика и лечение инфекционной патологии в амбулаторной практике» (Минск, 2011), научной сессии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2013, 2014).

По результатам исследования разработана, утверждена Министерством здравоохранения и внедрена в клиническую практику учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска инструкция по применению «Метод терапии токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных пациентов с токсоплазменным энцефалитом с использованием сульфаметоксазола/триметоприма».

### **Опубликованность результатов диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 10 статей в научных рецензируемых журналах (4 статьи в моноавторстве) общим объемом 8,9 авторского листа, 4 тезисов докладов и 3 статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций; инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, главы обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследований, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 9 русскоязычных, 385 иностранных источников, списка работ соискателя, 6 приложений. Работа изложена на 137 страницах компьютерного текста. Объем, занимаемый 22 иллюстрациями – 5 страниц, 17 таблицами – 10 страниц, приложениями – 6 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Исследование было спланировано и выполнено последовательно в три этапа с января 2008 года по июль 2012 года.

*На I этапе* исследование было ретроспективное, кросс-секционное. В исследование включались беременные женщины 15–46 лет, находившиеся под наблюдением в женских консультациях и родильных домах г. Минска. Использовались результаты исследования методом ИФА сывороток крови беременных женщин с определением антител Ig M *tox* и Ig G *tox*. Сплошной выборкой за период 01.01.2007–01.02.2008 были отобраны 5000 (пять тысяч) двоянных данных (Ig M *tox* и Ig G *tox*). Критерием включения результатов в электронную базу данных были: женский пол, беременность, однозначность трактовки наличия или отсутствия сероконверсии. Беременные женщины категоризировались по возрасту, получено 6 групп с интервалом пять лет: ≤19 лет, 20–24 года, 25–29 лет, 30–34 года, 35–39 лет, старше 40 лет.

**На II этапе** производился анализ факторов риска инфицирования *T. gondii* для женщин репродуктивного возраста (15–45 лет) в г. Минске, Клецком и Несвижском районах Минской области. Тип исследования – ретроспективное, случай – контроль. Для расчета требуемого объема выборки использовали полученные на I этапе исследования данные о серологической распространенности инфицирования *T. gondii* среди беременных женщин.

С целью определения факторов риска (предикторов) инфицирования *T. gondii* был составлен стандартный вопросник согласно известным особенностям уклада жизни и пищевым привычкам населения страны. Данные из вопросника вносились в электронную базу и обрабатывались после модификации и преобразования. Для определения сероконверсии использовались результаты ИФА сывороток крови беременных женщин с определением антител Ig M *tox* и Ig G *tox*.

Проспективное исследование на **III этапе** было предпринято с целью определения эффективности СМК/ТМП для контроля над токсоплазменной инвазией у ВИЧ-инфицированных пациентов с ТЭ. Период исследования июнь 2008 г. – июль 2012 г. Место проведения исследования – УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска. Критерии включения пациентов в исследование: ВИЧ-инфекция, неврологический дефицит, интоксикация, очаговое поражение ЦНС при компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

### **Методики исследования**

Общеклинические методы исследования, иммунологические показатели (CD4+ лимфоциты), нейровизуализация (МРТ и/или КТ головного мозга), при необходимости: исследование ЦСЖ (цитоз, цитограмма, белок, глюкоза), ПЦР ЦСЖ с ДНК-праймерами *T. gondii*.

Для установления инфицирования *T. gondii* проводилось серологическое исследование сывороток крови методом ИФА с определением величины экстинции Ig M *tox* и концентрации Ig G *tox* в МЕ/мл. Исследование абсолютного и относительного количества CD4+ лимфоцитов проводилось на цитометре методом проточной цитофлуориметрии.

Для определения ожидаемого количества новорожденных с ВТ оценивали зависимость показателя серопозитивности по *T. gondii* от возраста беременных женщин (прогностическая математическая модель с применением регрессионного анализа, метод наименьших квадратов), использовали данные о количестве родов в г. Минске [Здравоохранение в Республике Беларусь. Официальный статистический сборник за 2008 г.] и 30 % вероятность трансплацентарного перехода возбудителя токсоплазмоза от матери к плоду [Desmonts G., 1974; Dunn D., 1999].



Нейровизуализация включала выполнение МРТ головного мозга и/или КТ головного мозга. МРТ или КТ головного мозга производились до начала терапии СМК/ТМП, через 4 недели от начала терапии и затем индивидуально в каждом случае. Данные МРТ и КТ оценивались по количеству и локализации очагов. Терапия СМК/ТМП всем пациентам начиналась в режиме «подозрение на ТЭ», согласно принятой общемировой практике. СМК/ТМП назначался в суточной дозе 10 мг по триметоприму на килограмм массы тела пациента внутрь в виде суспензии или таблеток (триметоприм/сульфаметоксазол 80/400 мг). Длительность приема препарата для подавления размножения тахизоитов *T. gondii* (начальная терапия) была определена 4 недели с возможностью индивидуального подхода при необходимости. Режим вторичной профилактики (поддерживающая терапия) после курса начальной терапии определялся каждому пациенту как половина (50 %) его начальной дозы, длительность – до уровня CD4+ лимфоцитов более 200 клеток/мкл в течение 6 месяцев.

С целью определения клинического ответа применяли систему интегральной оценки «качества жизни» (шкала Карнофски) [Karnofsky D.A., 1948]. Для определения нейровизуализационного ответа на противотоксоплазменную терапию применяли оригинальную шкалу нейровизуализации.

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием одномерной описательной статистики для исследуемых показателей с определением 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Проводилась оценка распределения признаков на нормальность. В зависимости от типов данных и решаемых задач применяли параметрические и непараметрические критерии. Уровень значимости различий сравниваемых средних при условии нормального распределения определяли с использованием двухвыборочного t-теста для групп с разными дисперсиями. При распределениях, отличающихся от нормального, использовали критерий Манна–Уитни и Уилкоксона. Для анализа номинальных данных применяли точный критерий Фишера и  $\chi^2$  Пирсона. Для определения линейного тренда использовали простую линейную регрессию. Для определения вероятности клинического ответа на терапию СМК/ТМП использовался анализ выживаемости с оценкой Каплана–Мейера. Связь различных факторов с вероятностью инфицирования *T. gondii* беременных женщин оценивалась с помощью модели логистической регрессии. Обработка данных и анализ результатов исследований производились с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft, США), статистическим пакетом программ SPSS v.19.0 (IBM Company, США), WinPepi 14.19 (J.H. Abramson). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  и мощности критерия более 80 %.

### Результаты собственных исследований

Всего на I этапе было проанализировано 4927 наблюдений, у 2258 женщин (45,8 %) имелась серопозитивность по *T. gondii* (IgG tox положительные) (95 % ДИ 44,4–47,2), не инфицированы были 54,2 % (95 % ДИ 53,8–54,6) женщин. Средний возраст женщин составил 27,6 (4,9) года. Увеличение доли серопозитивных женщин с возрастом было статистически значимым при сравнении шести возрастных групп (таблица 1).

Таблица 1. – Серопозитивность по *T. gondii* беременных женщин, стратифицированных по возрасту

Возрастная группа (годы)	Число женщин (% позитивных)	95 % ДИ
≤19	39/120 (32,5 %)	24,1–40,9 %
20–24	550/1314 (41,9 %)	39,2–44,6 %
25–29	837/1892 (44,2 %)	41,9–46,4 %
30–34	554/1086 (51,0 %)	48,0–53,9 %
35–39	233/429 (54,3 %)	49,6–59,0 %
>40	45/86 (52,3 %)*	41,8–62,8 %

Примечание – \* Величина статистики  $\chi^2$  для линейного тренда 44,519 ( $p < 0,001$ ).

Для определения скорости нарастания сероконверсии среди беременных женщин в зависимости от возраста была построена прогностическая математическая модель с применением регрессионного анализа, метод наименьших квадратов. Зависимость серопозитивности от возраста беременных женщин описывается параболой первого порядка ( $y = 0,0394x + 0,322$ ,  $R^2 = 0,87$ ), рисунок 1.

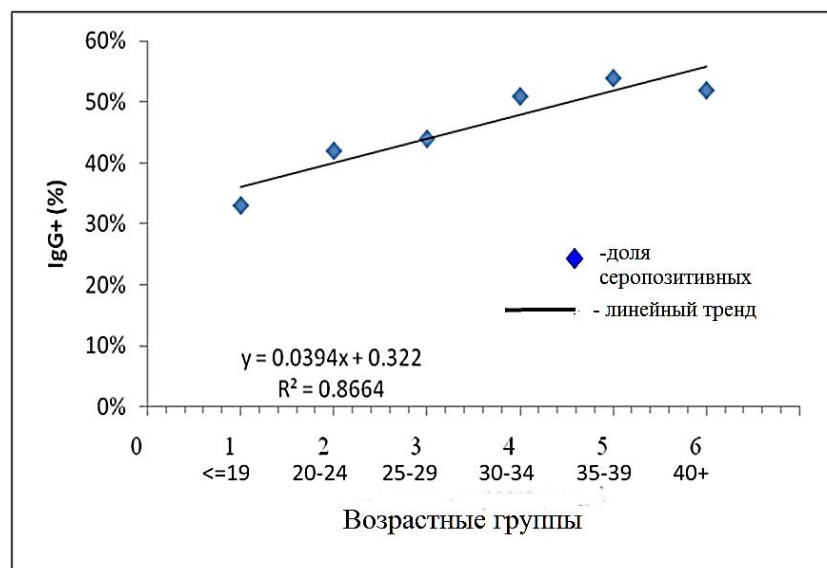


Рисунок 1. – Доля серопозитивных по *T. gondii* беременных женщин в различных возрастных группах

Таким образом, скорость нарастания сероконверсии среди беременных женщин в г. Минске составила 3,9 % в пять лет или 0,8 % в год (95 % ДИ 0,6–1,0). Риск первичного инфицирования за период гестации для восприимчивых

беременных женщин составил 0,32 % (95 % ДИ 0,12–0,52) или 3,2/1000 (1,2/1000–5,2/1000). Можно ожидать прирост первично инфицированных *T. gondii* беременных за период гестации от 1,2 до 5,2 на 1000 женщин. С учетом приблизительно 20 000 родов ежегодно в г. Минске ожидаемое количество впервые инфицированных беременных токсоплазмой за период гестации составит 64,0 женщины. Ожидаемый прирост новорожденных с врожденным токсоплазмозом с учетом 30 % вероятности трансплацентарного перехода возбудителя от матери к плоду может быть 0,096 %, т. е. один новорожденный с ВТ на 1000 родившихся живыми (1/1000), или с учетом 95 % ДИ от 3,6 до 15,6 детей на 10 000 живорождений.

На II этапе исследования было обследовано 399 беременных женщин в возрасте от 17 до 42 лет. Средний возраст женщин составил 27,2 (5,0) года, средний срок гестации – 25,8 (9,0) недель. Серологическая распространенность инфицирования *T. gondii* составила 49,6 % (198/399, 95 % ДИ: 42,6–56,6 %). Средний возраст серопозитивных по *T. gondii* женщин составил 27,2 (5,0) года, серонегативных – 27,3 (5,1) года ( $p>0,05$ ).

Четырнадцать переменных (факторов риска) были включены в простой логистический регрессионный анализ. В результате девять из них были определены как возможные факторы риска – предикторы сероконверсии (питьевая вода без обработки; контакт с почвой; пробы сырого мясного фарша; полусырая говядина; кошка дома в настоящее время; место жительства; место, где прошло детство; место рождения; образование). При проведении мультивариатного анализа три переменные были определены как независимые предикторы сероконверсии по *T. gondii*: 1) пробы сырого мясного фарша (ОШ=2,58; 95 % ДИ 1,54–4,34;  $p<0,001$ ); 2) контакт с почвой (ОШ=1,93; 95 % ДИ 1,26–2,97;  $p=0,003$ ); 3) проживание в поселке или в сельской местности (ОШ=1,95; 95 % ДИ 1,05–3,60;  $p=0,033$ ).

**Проспективное исследование ВИЧ-инфицированных пациентов с токсоплазменным энцефалитом, леченных СМК/ТМП.** Группа выживших имела в составе 19 пациентов, в группе умерших было семь человек. За период наблюдения у трех пациентов были диагностированы четыре эпизода обострения ТЭ (один из пациентов перенес два обострения). Все пациенты, перенесшие обострения, выжили. Таким образом, всего было изучено 30 случаев ТЭ.

Все пациенты при сборе анамнеза указывали на повышение температуры тела до госпитализации или ухудшения самочувствия. У семнадцати пациентов (65 %) лихорадка была зафиксирована на момент начала первичной терапии СМК/ТМП. Головная боль отмечалась у 12 из 26 (46 %). Очаговая неврологическая симптоматика была отмечена у 24 пациентов (24/26, 92 %), гемипарезы – у 17 (65 %), генерализованные судорожные припадки – у 10 (38 %), парциальные судорожные припадки – у 7 (27 %). Нарушения ментальных

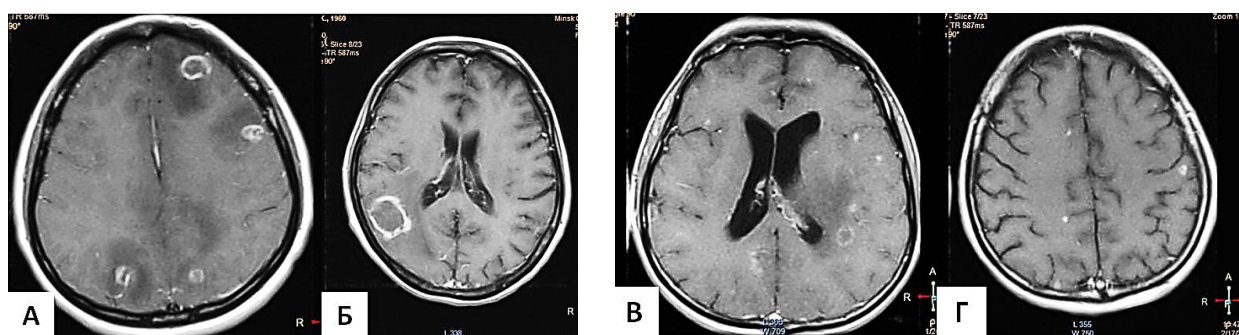
и когнитивных функций имелись у 11 пациентов (42 %), у двух пациентов эти нарушения не сопровождалось очаговым неврологическим дефицитом.

МРТ и/или КТ головного мозга были произведены 24 пациентам, с учетом повторных обследований были изучены 57 пакетов цифровых данных. Количество очагов поражения у одного пациента варьировало от одного до 45, медиана составила 4 очага. Очаги ТЭ локализовались у пациентов во всех долях и отделах головного мозга. Всего у 24 пациентов в головном мозге было выявлено 190 очагов. Частота вовлечения областей головного мозга показана на рисунке 2. Большинство пациентов имели поражение лобной доли (19/24, 79 %) и таламуса (12/24, 50 %). Базальные ганглии вовлекались в процесс в 6 % очагов (11/190).



Рисунок 2. – Распределение очагов ТЭ в отделах головного мозга

Характер очагов при усилении на МРТ был двух типов – кольцевидный (рисунок 3, А, Б) и узелковый (рисунок 3, В, Г).

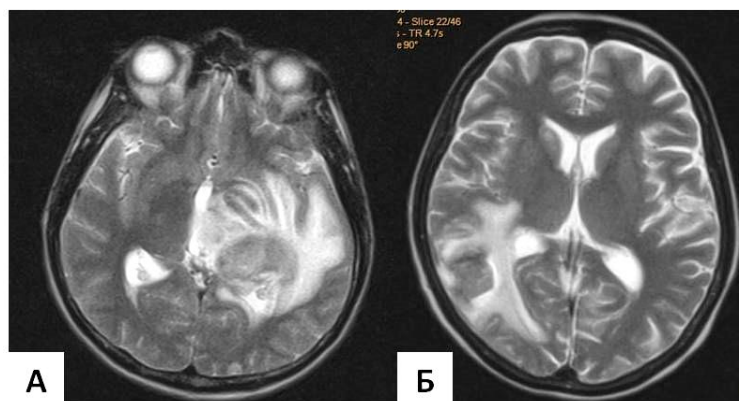


МРТ, T1-взвешенное изображение, аксиальная проекция, с контрастным усилением. Кольцевидные (А, Б) и узелковые (В, Г) очаги в головном мозге, выражен перифокальный отек.

Рисунок 3. – Типы очагов ТЭ при МРТ с усилением

У двух пациентов (2/24, 8 %) не наблюдался неврологический дефицит, несмотря на значительные зоны поражения головного мозга (рисунок 4). Оба

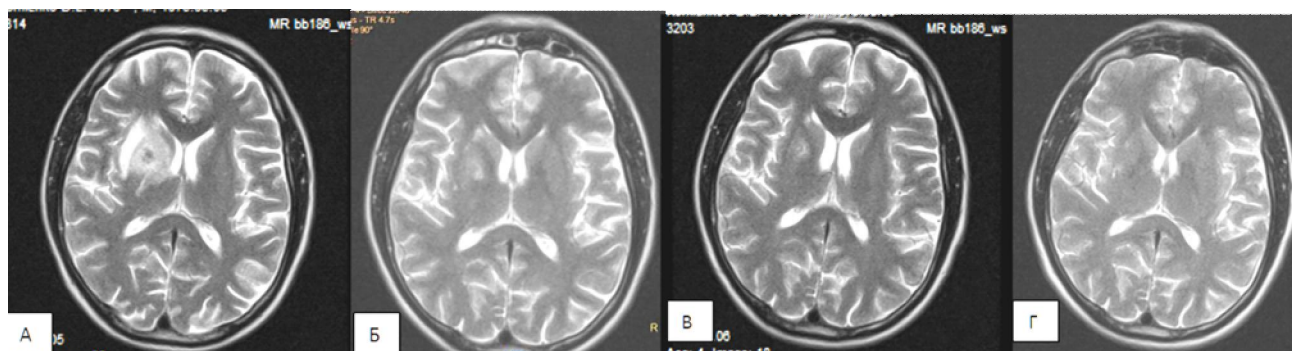
пациента имели выраженные ментальные и когнитивные расстройства. Пациенты не знали о своем ВИЧ-положительном статусе, диагноз был выставлен в позднем периоде заболевания.



МРТ, T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция. А – исследование до начала противотоксоплазменной терапии СМК/ТМП, хорошо виден гиперинтенсивный очаг округлой формы в области нижнего рога бокового желудочка слева, выражен перифокальный отек, смещение срединных структур вправо. Б – исследование до начала противотоксоплазменной терапии СМК/ТМП, хорошо виден гиперинтенсивный очаг неправильной формы в теменно-височной области слева, выражен перифокальный отек.

**Рисунок 4. – Очаги поражения ЦНС у пациентов без неврологического дефицита**

Положительная динамика при нейровизуализации всегда соответствовала клиническому улучшению. Согласно протоколу контрольные исследования производились через 4 недели от начала противотоксоплазменной терапии, затем каждые 9–12 месяцев амбулаторно. На рисунке 5 представлены результаты МРТ головного мозга Пациента X, а в таблице 2 – хронологическая динамика клинико-неврологических данных и иммунного статуса.



T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция. А – исследование до начала противотоксоплазменной терапии СМК/ТМП, хорошо виден гиперинтенсивный очаг округлой формы в области базальных ганглиев справа, выражен перифокальный отек, компрессирующий передний рог бокового желудочка. Б – исследование через 4 недели от начала терапии, значительное уменьшение очага и зоны отека в размерах, нет масс-эффекта.

В, Г – исследования через 2 месяца и 9 месяцев, очаг уменьшился в размерах до трудноопределяемого.

**Рисунок 5. – МРТ головного мозга Пациента X в динамике: от диагноза ТЭ до контроля через 9 месяцев**

Таблица 2. – Динамика клинико-неврологических данных и иммунного статуса Пациента X

МРТ (рисунок 5) Дата	CD4+ лимфоциты (клетки/мкл)	Клинические особенности и изменение фармакотерапии
<b>А</b> 05.06.2008	88	Левосторонний гемипарез, в дебюте – генерализованные судорожные припадки ПТ
<b>Б</b> 04.07.2008	–	Гемипарез разрешился, сохраняется слабость в левой верхней конечности. ПТ завершена
<b>В</b> 06.08.2008	281	Слабость в левой верхней конечности. Вторичная профилактика СМК/ТМП завершена
<b>Г</b> февраль 2009	468	Полное восстановление, неврологического дефицита нет

Примечание – ПТ – противосудорожная терапия.

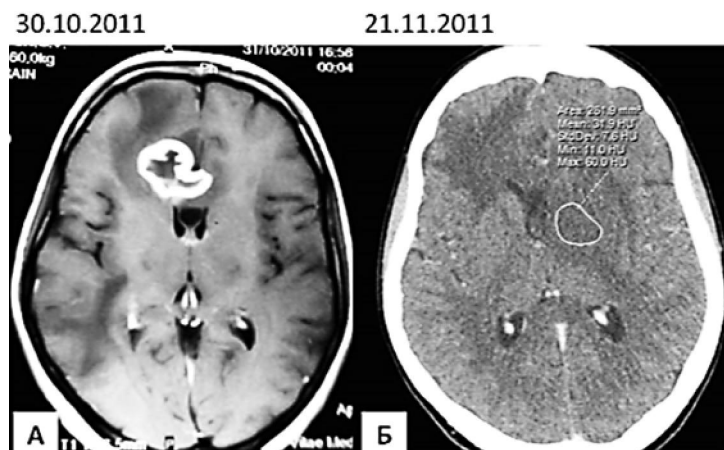
**Анализ летальности пациентов с ВИЧ-ассоциированным токсоплазменным энцефалитом.** В группе из 26 пациентов, находившихся под наблюдением, умерло 7 человек (27 %, 95 % ДИ 10–44 %). Клиническое улучшение было зафиксировано у 4 пациентов при жизни. Положительная динамика при нейровизуализации зафиксирована у 3 пациентов, которым производилось контрольное исследование. Диагноз ТЭ был подтвержден у 3 пациентов гистоморфологически посмертно. Сопутствующие оппортунистические поражения ЦНС были диагностированы у 6 умерших пациентов (6/7, 86 %). Два пациента страдали туберкулезом ЦНС, два – цитомегаловирусным энцефалитом и два – грибковым поражением ЦНС (криптококкоз и кандидоз). Среди выживших пациентов оппортунистическое поражение ЦНС было диагностировано у одного из 19 (6 %). Статистически значимые различия между группой выживших и умерших пациентов были выявлены только по коморбидному оппортунистическому поражению ЦНС ( $F$  16,713;  $1-\beta$  97 %;  $p=0,001$ ; ОШ 108,0 (95 % ДИ 5,8–2006,0)). Значительная ширина 95 % ДИ обусловлена малым объемом выборки.

**Общая оценка эффективности контроля над токсоплазменной инфекцией при применении СМК/ТМП в режиме начальной терапии.** Все 26 пациентов получали только СМК/ТМП как противотоксоплазменный препарат. С учетом фатальности ТЭ при отсутствии медикаментозного контроля над *T. gondii* было произведено сравнение виртуальной группы из 26 пациентов с 26-ю летальными исходами и группы наблюдения, где умерло 7 пациентов. Нулевая гипотеза была отвергнута при  $\chi^2=26,871$ ;  $p=0,001$ ;  $1-\beta=100$  %. Таким образом, применение СМК/ТМП в качестве противотоксоплазменного препарата при ТЭ эффективно. Медиана индекса Карнофски до начала терапии составила 40 % (МКИ 30–50 %), в конце начальной терапии – 70 % (МКИ 37–80 %) ( $z=2,504$ ;  $p=0,012$ ). Сравнение индексов нейровизуализации до (24 пациента) и после (23 пациента) курса

начальной терапии СМК/ТМП показало статистически значимое различие показателей ( $z=4,211$ ;  $p=0,001$ ).

Положительный клинический и нейровизуализационный отклик был получен не только у 19 выживших пациентов, но и у 4 из 7 умерших, а также в 4 эпизодах обострений ТЭ. Таким образом, применение СМК/ТМП было эффективным в 27 эпизодах ТЭ из 30 (27/30, 90 %).

**Скорость эволюции и инволюции очагов токсоплазменного поражения ЦНС.** В ходе исследования представилась возможность определить скорость эволюции и инволюции токсоплазменных очагов, используя данные МРТ и КТ головного мозга двух пациентов до постановки диагноза ТЭ и начала контроля над *T. gondii* с помощью СМК/ТМП, а также результаты нейровизуализации пациентов, находящихся на лечении. Условно допускалось, что скорость увеличения в размерах очага имеет линейный характер. Определялась площадь очага на двух аксиальных проекциях МРТ или КТ головного мозга на одном уровне (рисунок 6).



А – МРТ, T1-взвешенное изображение, аксиальная проекция, с контрастным усилением гадолинием, крупный очаг с кольцевидным усилением в лобной доле справа, перифокальный отек выражен. В области базальных ганглиев слева очаг отсутствует.

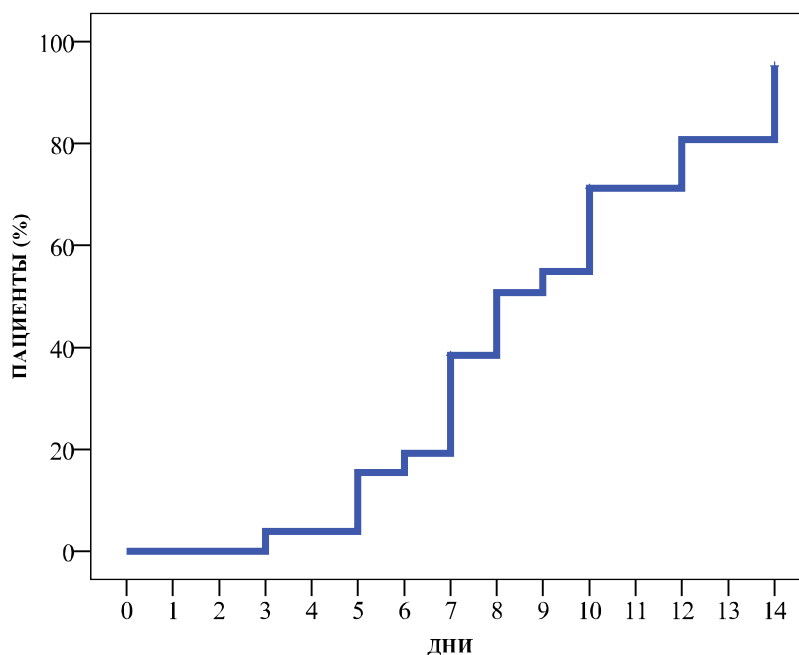
Б – КТ с контрастным усилением, очаг некроза с кольцевидным усилением в области базальных ганглиев слева, перифокальный отек, выражен масс-эффект, смещение срединных структур вправо. Сохраняется очаг с кольцевидным усилением в лобной доле справа с перифокальным отеком.

**Рисунок 6. – Результаты нейровизуализации Пациента 1**

Результат вычисления скорости эволюции токсоплазменного очага у двух пациентов был соответственно 11,4 мм<sup>2</sup>/сутки и 38,0 мм<sup>2</sup>/сутки. Скорость инволюции очагов ТЭ при начальной терапии СМК/ТМП была определена у 14 пациентов из 26. Медиана скорости составила 2,5 мм<sup>2</sup>/сутки (от 0,5 до 10,7 мм<sup>2</sup>/сутки).

**Определение времени клинического ответа на эмпирическую противотоксоплазменную терапию СМК/ТМП.** При эмпирической терапии в режиме подозрения важно установить, когда от начала терапии можно делать

заключение об эффективности применяемых лекарственных препаратов и правильности диагноза. Для определения времени ответа был применен метод Каплана–Мейера с построением кривой времени наступления улучшения в клинической картине пациентов (рисунок 7).



**Рисунок 7. – Кривая времени клинического ответа пациентов с ТЭ на начальную терапию СМК/ТМП**

К восьмому дню терапии СМК/ТМП улучшение регистрировалось у половины пациентов (13/26), медиана составила 8,0 дней при 95 % ДИ 6,2–9,7. К 14-му дню терапии улучшение отмечалось у 95 % пациентов.

**Обострения токсоплазменного энцефалита: клинические и нейровизуализационные варианты.** За обострение ТЭ принимался клиничко-нейровизуализационный симптомокомплекс, вызванный возобновлением токсоплазменного воспалительного процесса в любом участке ЦНС при отсутствии иммунного контроля (уровень CD4+ лимфоцитов <200 клеток/мкл). В течение четырех лет наблюдения были диагностированы четыре обострения ТЭ у 3 пациентов из 26 (4/26, 15 %), все пациенты выжили.

По времени возникновения по отношению к периоду противотоксоплазменной терапии обострения ТЭ были определены как ранние (в течение 1 месяца после завершения начальной терапии), поздние (на вторичной профилактике) и сверхранные (на начальной терапии).

Все пациенты получали СМК/ТМП как противотоксоплазменный препарат для купирования обострения. В ходе исследования была выявлена зависимость неэффективности терапии СМК/ТМП в начальном режиме от увеличения массы тела пациентов как причина возникновения обострения ТЭ.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Риску инфицирования *T. gondii* подвержены 54,2 % (95 % ДИ 53,8–54,6) женщин фертильного возраста, ожидаемое количество новорожденных с ВТ от 3,6 до 15,6 на 10 000 живорождений, что требует проведения серологического материнского пренатального скрининга в рамках системы предупреждения врожденного токсоплазмоза для её региональной адаптации, оптимизации и экономического обоснования [7,8,10,12].

2. На основании региональных предикторов инфицирования *T. gondii* беременных женщин: пробы сырого мясного фарша (ОШ=2,58; 95 % ДИ 1,54–4,34;  $p<0,001$ ), контакт с почвой (ОШ=1,93; 95 % ДИ 1,26–2,97;  $p=0,003$ ) и проживанием в сельской местности (ОШ=1,95; 95 % ДИ 1,05–3,60;  $p=0,033$ ) разработан первый этап системы предупреждения врожденного токсоплазмоза для уменьшения бремени инфицирования женщин с учетом уникальности факторов риска для каждой страны или территории [9].

3. Инволюция воспалительных очагов при ТЭ у ВИЧ-инфицированных пациентов по данным нейровизуализации имеет скорость от 0,5 мм<sup>2</sup>/сутки до 10,7 мм<sup>2</sup>/сутки при использовании СМК/ТМП; при отсутствии противотоксоплазменной терапии скорость эволюции очагов может достигать 38,0 мм<sup>2</sup>/сутки. Таким образом, СМК/ТМП подавляет размножение *T. gondii* при лечении ТЭ в суточной дозе 10 мг/кг по триметоприму в течение 28 суток в режиме начальной терапии [4, 5, 6, 15, 16].

4. Эффективность применения СМК/ТМП достигает 90 %, при этом препарат сохраняет противотоксоплазменную активность в режиме начальной терапии как первого эпизода ТЭ, так и обострений. Клиническое улучшение к 14 суткам терапии токсоплазменного энцефалита с использованием СМК/ТМП отмечено у 95 % пациентов [2, 11, 13, 14, 18].

5. Установлена связь летальности с коморбидным оппортунистическим поражением ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов с токсоплазменным энцефалитом, леченных СМК/ТМП ( $F$  16,713;  $1-\beta$  97 %;  $p=0,001$ ; ОШ 108,0 (95 % ДИ 5,8–2006,0)), что наряду с прижизненной положительной динамикой токсоплазменных очагов при нейровизуализации подтверждает эффективность применения СМК/ТМП как противотоксоплазменного лекарственного средства [1, 3, 17].

### Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При серологическом токсоплазменном тестировании беременных или планирующих зачатие женщин необходимо использовать пошаговые инструкции. Серонегативные беременные женщины должны быть информированы о необходимости избегать факторов риска заражения *T. gondii*, характерными для местных условий [7, 8, 9, 10].

2. При уточненном или предполагаемом ТЭ у ВИЧ-инфицированного пациента безотлагательно начинать терапию СМК/ТМП в суточной дозе 10 мг/кг по триметоприму, на 14-е сутки терапии при отсутствии клинического улучшения рассмотреть варианты других оппортунистических поражений ЦНС. Продолжительность курса СМК/ТМП – 28 дней (индивидуально – до 42 дней) с последующей вторичной профилактикой в суточной дозе СМК/ТМП 5 мг/кг по триметоприму до устойчивого уровня CD4 лимфоцитов >200 кл/мкл в течение 6 месяцев. Коррекция суточной дозы СМК/ТМП по фактической массе тела является ключевым условием в течение всего периода начальной терапии и вторичной профилактики ТЭ [5, 6, 17, 18].

3. Нейровизуализацию (предпочтительно МРТ головного мозга) следует проводить каждому пациенту с уточненной ВИЧ-инфекцией или с подозрением на неё вне зависимости от наличия симптомов неврологического дефицита. В клинической картине у ВИЧ-инфицированных пациентов с ТЭ выявлен и описан вариант «клинического безмолвия», когда при отсутствии очагового неврологического дефицита имеется выраженное очаговое поражение головного мозга, определяемое при нейровизуализации. Симптомы неврологического дефицита при этом «замещены» ментально-когнитивными нарушениями [2, 4].

4. Применение СМК/ТМП при обострениях ТЭ эффективно в том же режиме дозирования, что и при первичном ТЭ. Возобновление токсоплазменного очагово-воспалительного процесса в головном мозге у ВИЧ-инфицированных пациентов при сохранении иммунодефицита (CD4 лимфоциты <200 кл/мкл) следует определить как обострение, в отличие от рецидива, когда очаг возобновляется при уровне CD4 лимфоцитов >200 кл/мкл. Клинические варианты обострений токсоплазменного энцефалита у ВИЧ-инфицированных пациентов: сверхранние (на начальной терапии), ранние (в течение 1 месяца после завершения начальной терапии), поздние (на вторичной профилактике ТЭ) [3, 6, 18].

5. При очаговом неуточненном поражении ЦНС необходимо установить статус пациента по ВИЧ-инфекции; для нейровизуализации следует использовать МРТ с усилением [4, 5].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА

### Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Токсоплазмозный менингоэнцефалит у больных ВИЧ/СПИД (клинико-морфологический анализ) / М.К. Недзведь, Ю.И. Рогов, М.А. Метельская, Л.Н. Грищенко, М.А. Иванова, И.В. Бохан // *Здравоохранение*. – 2012. – № 2. – С. 4–7.
2. Иванова, М.А. Токсоплазменный энцефалит у ВИЧ-инфицированных пациентов / М.А. Иванова // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2012. – № 3–4. – С. 169–175.
3. Использование сульфаметоксазола/триметоприма для эффективного контроля над токсоплазменной инфекцией у ВИЧ-инфицированных пациентов с токсоплазменным энцефалитом / М.А. Иванова, Е.М. Блатун, С.А. Дракина, А.В. Кутузова, М.Л. Доценко, И.А. Карпов // *Рецепт*. – 2013. – № 2. – С. 67–75.
4. Иванова, М.А. Нейровизуализация в диагностике токсоплазменного энцефалита у ВИЧ-инфицированных пациентов / М.А. Иванова // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. – 2013. – № 3. – С. 128–138.
5. Иванова, М.А. Токсоплазменный энцефалит у ВИЧ-инфицированных пациентов: клинические и нейровизуализационные варианты / М.А. Иванова // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2013. – № 3. – С. 96–106.
6. Иванова, М.А. Лекарственные средства для профилактики и лечения токсоплазмоза человека / М.А. Иванова, И.А. Карпов. // *Рецепт*. – 2014. – № 1 (83). – С. 117–123.
7. Никитина, Е.В. Токсоплазмоз и беременность / Е.В. Никитина, Е.С. Гомон, М.А. Иванова // *Охрана материнства и детства* – 2014. – № 2 (24). – С. 75–79.
8. Иванова, М.А. Алгоритм серологического тестирования беременных для профилактики врожденного токсоплазмоза / М.А. Иванова // *Клиническая инфектология и паразитология. Спецвыпуск в Беларуси*. – 2014. – С. 148–154.
9. Ivanova, M. Seroeprevalence and risk factors for *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in Minsk area / M. Ivanova, I. Karpov // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2015. – № 5 (41). – С. 8–15.
10. Иванова, М.А. Серологическая распространенность инфицирования *T. gondii* среди беременных женщин и прогнозирование врожденного токсоплазмоза в Минске (Республика Беларусь) / М.А. Иванова, И.А. Карпов, А.К. Тихон // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2015. – № 6 (42). – С. 33–40.

### Статьи в рецензируемых сборниках научных трудов конференций

11. ВИЧ-ассоциированный токсоплазмоз центральной нервной системы / М.А. Иванова, М.Л. Доценко, С.А. Дракина, Е.М. Блатун, Е.А. Рогачева, И.В. Юркевич // Сб. науч. тр. / ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии». – Минск, 2008. – Современные проблемы инфекционной патологии человека. – С. 44–47.

12. Иванова, М.А. Конгенитальный токсоплазмоз в республике Беларусь (пришло время «собирать камни») / М.А. Иванова, И.А. Карпов // Сб. науч. тр. / ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии». – Минск, 2008. – Современные проблемы инфекционной патологии человека. – С. 42–44.

13. Ivanova, M. Cerebral Toxoplasmosis in HIV/AIDS Patients, Approaches to Diagnosis / M. Ivanova, I. Karpov // 8th Nordic-Baltic Congress on Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia, September 23–26. – 2009. – P. 58.

### Тезисы докладов

14. Ivanova, M. Neurological manifestations of HIV infection among medical inpatients in Minsk infectious hospital, Belarus. / M. Ivanova // 14th International Congress on Infectious Diseases (ICID), Miami, Florida, USA, March 9–12. – 2010. Final Abstract Number: ISE.156.

15. Ivanova, M. Cotrimoxazole for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: Belarus experience (78215) / M. Ivanova // HIV in European Region – Unity and Diversity, Tallinn, Estonia, May 25–27. – 2011. – P. 98.

16. Ivanova, M. Cotrimoxazole for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS / M. Ivanova // 13th European AIDS Conference / EACS, Belgrade, Serbia, October 12–15, 2011. – P. 104

17. Обоснование прогнозирования развития токсоплазменного энцефалита путем определения предикторов реактивации *T. gondii* в головном мозге ВИЧ-инфицированных пациентов / М.А. Иванова, В.Э. Бутвиловский, К.Э. Доценко, Е.А. Кухта // Биология – наука XXI века: материалы междунар. науч.-практ. конф., Москва, 24 мая 2012 г./ Российский эконом. ун-т им. Г.В. Плеханова; ред.: Р.Г. Васильев. – М.: МАКС Пресс, 2012. – С. 318–319.

### Инструкции по применению

18. Метод терапии токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных пациентов с токсоплазменным энцефалитом с использованием сульфаметоксазола/триметоприма / М.А. Иванова, И.А. Карпов. – Инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь, рег. № 002-0114. – Минск, 2014. – 9 с.

**РЭЗІЮМЭ****Іванова Марына Анатоляеўна****Удасканалванне метадаў кантролю над таксаплазменнай інвазіяй у групах рызыкі развіцця таксаплазмозу**

**Ключавыя словы:** *Toxoplasma gondii*, прыроджаны таксаплазмоз, фактары рызыкі, таксаплазменны энцэфаліт (ТЭ), сульфаметаксазол/трыметапрым (СМК/ТМП).

**Мэта работы:** распрацаваць і абгрунтаваць рэгіянальную тактыку папярэджання прыроджанага таксаплазмозу і альтэрнатыўную лекавую тэрапію токсаплазменнага энцэфаліту.

**Метады даследавання:** эпідэміялагічны, клінічны, нейравізуалізацыйны, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Устаноўлена, што да рызыкі заражэння *T. gondii* падчас цяжарнасці схільныя 54,2 % жанчын, што з улікам узроставага лінейнага трэнду дазваляе чакаць прыросту першасна інфіцыраваных таксаплазмай цяжарных за перыяд гестацыі ад 1,2 да 5,2 на 1000 жанчын, інфіцыраваных нованароджаных ад 3,6 да 15,6 на 10 000 жыванароджаных. Устаноўлены фактары рызыкі інфіцыравання таксаплазмай падчас цяжарнасці: пробы сырога мяснога фаршу, кантакт з глебай, пражыванне ў пасёлку або ў сельскай мясцовасці. Распрацаваны пакрокавыя інструкцыі сералагічнага тэставання цяжарных жанчын для папярэджання прыроджанага таксаплазмозу.

Даказана эфектыўнасць прымянення СМК/ТМП для тэрапіі як першага эпізоду ТЭ ў ВІЧ-інфіцыраваных пацыентаў, так і абвастрэнняў. Вызначана хуткасць эвалюцыі і інвалюцыі таксаплазменных ачагоў у галаўным мозгу; сістэматызаваны варыянты абвастрэнняў таксаплазменнага энцэфаліту; устаноўлены ўплыў павелічэння масы цела пацыента падчас другаснай прафілактыкі ТЭ з выкарыстаннем СМК/ТМП на неэфектыўнасць прафілактыкі і, як следства, неабходнасць карэкцый дозы прэпарата на працягу ўсяго перыяду другаснай прафілактыкі. Апісаны выпадкі з феноменам «клінічнага бязмоўя» ў пацыентаў з ТЭ пры адсутнасці ачаговага неўралагічнага дэфіцыту і наяўнасці паталагічных ачагоў у ЦНС пры нейравізуалізацыі.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі выкарыстоўваюцца ў сістэме папярэджання прыроджанага таксаплазмозу, дыягностыкі і тэрапіі ТЭ ў ВІЧ-інфіцыраваных пацыентаў.

**Галіна прымянення:** інфекцыйныя хваробы, акушэрства і гінекалогія, педыятрыя, неўралогія, нейрахірургія, радыялогія, эпідэміялогія, лабараторная дыягностыка.

**РЕЗЮМЕ****Иванова Марина Анатольевна****Совершенствование методов контроля над токсоплазменной инвазией  
в группах риска развития токсоплазмоза**

**Ключевые слова:** *Toxoplasma gondii*, врожденный токсоплазмоз, факторы риска, токсоплазменный энцефалит (ТЭ), сульфаметоксазол/триметоприм.

**Цель работы:** разработать и обосновать региональную тактику предупреждения врожденного токсоплазмоза и альтернативную лекарственную терапию токсоплазменного энцефалита.

**Методы исследования:** эпидемиологический, клинический, нейровизуализационный, статистический.

**Полученные результаты и их новизна.** Установлено, что риску заражения *T. gondii* во время беременности подвержены 54,2 % женщин, что с учетом возрастного линейного тренда позволяет ожидать прироста первично инфицированных токсоплазмой беременных за период гестации от 1,2 до 5,2 на 1000 женщин, инфицированных новорожденных от 3,6 до 15,6 на 10 000 живорождений. Установлены факторы риска инфицирования токсоплазмой во время беременности: пробы сырого мясного фарша, контакт с почвой, проживание в поселке или в сельской местности. Разработаны пошаговые инструкции серологического тестирования беременных женщин для предупреждения врожденного токсоплазмоза.

Доказана эффективность применения СМК/ТМП для терапии как первого эпизода ТЭ у ВИЧ-инфицированных пациентов, так и обострений. Определена скорость эволюции и инволюции токсоплазменных очагов в головном мозге; систематизированы варианты обострений токсоплазменного энцефалита; установлено влияние увеличения массы тела пациента во время вторичной профилактики ТЭ с использованием СМК/ТМП на неэффективность профилактики и, как следствие, необходимость коррекции дозы препарата на протяжении всего периода вторичной профилактики. Описаны случаи с феноменом «клинического безмолвия» у пациентов с ТЭ при отсутствии очагового неврологического дефицита и наличии патологических очагов в ЦНС при нейровизуализации.

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты используются в системе предупреждения врожденного токсоплазмоза, диагностики и терапии ТЭ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Область применения:** инфекционные болезни, акушерство и гинекология, педиатрия, неврология, нейрохирургия, радиология, эпидемиология, лабораторная диагностика.

## SUMMARY

**Ivanova Marina Anatol'evna**  
**Perfecting of control methods *Toxoplasma* invasion**  
**among toxoplasmosis risk groups**

**Key words:** *Toxoplasma gondii*, congenital toxoplasmosis, risk factors, toxoplasmic encephalitis, sulfamethoxazole/trimethoprim (SMX/TMP).

**Objective:** to develop and justify a regional strategy of congenital toxoplasmosis prevention and alternative medication of toxoplasma encephalitis.

**Methods used in the study:** epidemiological, clinical, neuroimaging, statistical

**Results and their novelty.** It was established that 54.2 % of women are at risk for *T. gondii* infection during pregnancy, according of the age linear trend can be expected from 1.2 to 5.2 per 1000 women and from 3.6 to 15.6 infected infants per 10,000 live births. Risk factors associated with *Toxoplasma* infection during pregnancy were tasting raw minced meat, contact with the soil, and current residence in small town or village. It was offered an algorithm for serological testing of pregnant women for CT prevention.

It was proved the efficiency of the SMX/TMP for TE therapy in HIV-infected patients in the first episode and in exacerbations. It was established the rate of evolution and involution of toxoplasmic lesions in the brain; systematized options of TE exacerbations; established the necessity for correction of SMX/TMP dose while body weight increase during the whole period of the secondary prevention. It was described cases of the phenomenon of “clinical silence” in patients with TE in the absence of focal neurological deficit while presence of lesions in the CNS imaging.

**Recommendation for use:** the results use in the prevention of congenital toxoplasmosis, TE diagnosis and therapy in HIV-infected patients.

**Application area:** infectious diseases, obstetrics and gynecology, pediatrics, neurology, neurosurgery, radiology, epidemiology, laboratory diagnostics.

Подписано в печать 22.06.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,33. Тираж 60 экз. Заказ 439.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.