

УДК 616.98+616.993.1/995.132-022-085+576+615.284+615.065+615.9+615.322

ЛЯМБЛИОЗ У ДЕТЕЙ. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

© Валерия Павловна Новикова, Анна Александровна Белова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация:

Валерия Павловна Новикова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии», НИЦ СПбГПМУ.

E-mail: novikova-vp@mail.ru ORCID: 0000-0002-0992-1709 SPIN 1875-8137

Поступила: 20.10.2021**Одобрена: 23.12.2021****Принята к печати: 07.02.2022**

Резюме: Лямблиоз считается одной из наиболее распространенных протозойных инвазий человека во всем мире. Возбудителем является жгутиковый кишечный паразит под названием *Giardia lamblia* (синонимы *G. duodenalis*, *G. intestinalis*). Проблема лечения лямблиоза не только чрезвычайно актуальна, но и сложна. Лямблиоз следует лечить не только для предотвращения возможных патофизиологических изменений у инфицированных лиц, но и для профилактики последствий заболевания и прерывания эпидемиологической цепи инвазии. На сегодняшний день не существует эффективной и безопасной вакцины для профилактики лямблиоза. Лучшим выбором для лечения считается химиотерапия синтетическими препаратами. В этой статье мы рассмотрели наиболее известные антипаразитарные препараты, такие как метронидазол, тинидазол, албендазол, группа нитрофуранов и т.д. Известно, что большинство синтетических препаратов имеют ряд побочных эффектов: тошнота, головная боль, головокружение, металлический привкус во рту, пожелтение кожи и повышение уровня ферментов печени. Использование двух препаратов одновременно усиливает токсичность лечения. В последние годы ведется поиск и открытие новых альтернативных противопаразитарных препаратов с высокой эффективностью, а также минимальной токсичностью.

Ключевые слова: дети; лямблиоз; лечение; противолямблиозные препараты; метронидазол; тинидазол; орнидазол; альбендазол; мебендазол; нифурател; паромомицин; хинакрин.

GIARDIASIS IN CHILDREN. CURRENT PROBLEMS OF TREATMENT

© Valeria P. Novikova, Anna A. Belova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information:

Valeria P. Novikova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care, Head of the Laboratory "Medical and Social Problems in Pediatrics", SRC SPbSPMU.

E-mail: novikova-vp@mail.ru ORCID: 0000-0002-0992-1709 SPIN 1875-8137

Received: 20.10.2021**Revised: 23.12.2021****Accepted: 07.02.2022**

Summary: Giardiasis is considered one of the most common protozoan human invasions worldwide. Causative agent is an intestinal parasite called *Giardia lamblia*. The problem of the treatment of Giardiasis is not only extremely relevant, but also complex. Giardiasis should not be treated only to prevent possible pathophysiological changes in infected persons, but also to prevent the consequences of the disease and interrupt the epidemiological chain of invasions. To date, there is no effective and safe vaccine for the prevention of giardiasis. The best choice for treatment is considered to be chemotherapy with synthetic drugs. In this article we have considered the best-known antiparasitic drugs such as metronidazole, tinidazole, albendazole, nitrofurane group, etc. Most synthetic drugs are known to have a number of side effects: nausea, headache, dizziness, metallic taste in the mouth, yellowing of the skin, and increased levels of liver enzymes. The use of both drugs increases the toxicity of the treatment. In recent years, new alternative antiparasitic drugs have been identified and discovered with high efficacy as well as minimal toxicity.

Key words: children; giardiasis; treatment; giardical drugs; metronidazole; tinidazole; ornidazole; albendazole; mebendazole; nifuratel; paromomycin; quinacrine.

ВВЕДЕНИЕ

Лямблиоз считается одной из наиболее распространенных протозойных инвазий человека во всем мире; он вызван жгутиковым кишечным паразитом

под названием *Giardia lamblia* (синонимы *G. duodenalis*, *G. intestinalis*) [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сообщается о более чем 200 миллионах случаев лямблиоза, ко-

торые диагностируются во всем мире каждый год [1]. Уровень инфицирования у бессимптомных людей варьирует от 8 до 30% в развивающихся странах, в то время как в промышленно развитых странах коэффициент распространенности составляет 1–8% [3]. Согласно данным, опубликованным в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году», показатели заболеваемости за последний год составили 13,06 на 100 тыс. населения [4]. Люди, особенно дети, обычно заражаются фекально-оральным путем через прямое или косвенное попадание цист паразита в воду и пищу. Инкубационный период колеблется от 9 до 15 дней после проглатывания цист [5]. Симптомы лямблиоза варьируют от полного отсутствия до острой водянистой диареи, тошноты, боли в эпигастрии и потери веса [6, 7]. Проблема лечения лямблиоза не только чрезвычайно актуальна, но и сложна. Во-первых, основываясь на том, что лямблиоз — это самоэлиминирующаяся инвазия, некоторые доктора предлагают ее не лечить. Это противоречит мнениям зарубежных и отечественных исследователей и рекомендации ВОЗ. Лямблиоз следует лечить для предотвращения возможных патофизиологических изменений у инфицированных лиц, для профилактики последствий заболевания и для прерывания эпидемиологической цепи инвазии [8]. На сегодняшний день рекомендации Министерства здравоохранения РФ по лечению лямблиоза, протоколы и стандарты оказания помощи при лямблиозе отсутствуют, а Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей, принятый на XX конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ 19–21 марта 2013 года [9, 10], требует пересмотра в связи с изменениями в регистрации ряда препаратов и официальных инструкций к ним.

Поскольку не существует эффективной и безопасной вакцины для профилактики лямблиоза, химиотерапия синтетическими препаратами во всем мире сейчас считается лучшим выбором для лечения [11]. Рассмотрим наиболее известные антипаразитарные препараты.

ГРУППА НИТРОИМИДАЗОЛОВ

Нитроимидазолы — синтетические антимикробные препараты с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Первый препарат группы — метронидазол — был разрешен для медицинского применения в 1960 году. В последующем были созданы тинидазол, орнидазол, секнидазол и др.

Нитроимидазолы оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные

восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание. Нитроимидазолы активны в отношении большинства анаэробов, как грамотрицательных, так и грамположительных: бактероидов (включая *B. fragilis*), клостридий (включая *C. difficile*), *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P. niger*, *G. vaginalis*. Устойчивым является *P. acnes*. К нитроимидазолам чувствительны простейшие (*T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lamblia*, *L. intestinalis*, *E. coli*, *Leishmania* spp.), а также *H. pylori*.

При приеме внутрь нитроимидазолы хорошо всасываются, биодоступность составляет более 80% и не зависит от пищи. Нитроимидазолы распределяются во многих тканях и биологических жидкостях, хорошо проходят через ГЭБ (создавая высокие концентрации в СМЖ и в ткани мозга) и плацентарный барьер, проникают в грудное молоко, активно секретируются со слюной и желудочным соком. Нитроимидазолы метаболизируются в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Медленно выводятся из организма, с мочой — 60–80% принятой дозы, примерно 20% в неизменном виде, с калом — до 15%. При повторных введениях возможна кумуляция. При почечной недостаточности период полувыведения нитроимидазолов не изменяется [12].

Метронидазол — противомикробное и противопрозоное средство. Производные нитроимидазола. Препарат горький на вкус, хорошо всасывается при пероральном введении. Максимальная концентрация препарата создается в крови через 3 часа. Биодоступность составляет 100%, период полувыведения из плазмы — 8–10 ч. Около 10% препарата связывается с белками плазмы. Выводится почками, а также с желчью и калом, при этом 15–58% вещества экскретируется в неизменном виде, а остальная часть в форме метаболитов. При назначении больших доз они могут окрашивать мочу в темный красноватый цвет. Метронидазол остается препаратом выбора при лечении анаэробных инфекций как паразитарных, так и бактериальных, с момента его разработки в 1959 году. В отличие от большинства других противомикробных препаратов, он обладает плеiotропным способом действия и вступает в реакцию с большим количеством молекул. Показатели резистентности среди патогенов, обработанных метронидазолом, остаются низкими до сегодняшнего дня. Тем не менее резистентность метронидазола все же встречается, и для лечения некоторых патогенов, особенно *Helicobacter pylori*, метронидазол стал почти бесполезным в некоторых частях мира. Для лечения лямблиоза во всем мире в настоящее время метронидазол является терапией первого выбора.

Для лечения лямблиоза используют метронидазол в таблетках по 250 и 500 мг. Взрослым — по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 дней. Детям до 1 года — по 125 мг/сут, 2–4 лет — по 250 мг/сут, 5–8 лет — по 375 мг/сут, старше 8 лет — по 500 мг/сут (в 2 приема) или по 15 мг/кг в сутки в 3 приема. Курс лечения — 5 дней [13].

С момента создания препарата проведены многочисленные плацебо-контролируемые рандомизированные исследования эффективности и безопасности препарата. В 2010 году S. S.-Mohammadi и соавторами был проведен метаанализ публикаций по эффективности метронидазола в лечении лямблиоза. В работе оценивались результаты 8 рандомизированных клинических испытаний (РКИ), в которых участвовало 900 человек. Метронидазол использовался в дозе 250 мг 3 раза в день у взрослых, и из расчета 15 мг/кг в день у детей трехкратно в течение 5–7 дней. Данное исследование выявило, что эффективность метронидазола составляет 97% [14]. Ряд более современных метаанализов показывают аналогичные данные [15, 16]. Многолетние исследования установили, что частота побочных явлений при лечении лямблиоза метронидазолом составляет от 15 до 30%. Часто развивается тошнота, рвота, анорексия, болезненность в области живота, металлический привкус во рту. Реже наблюдаются головные боли, головокружение, онемение конечностей, боли в суставах, мышцах, уртикарная сыпь, зуд и гиперемия кожи, возможно развитие стоматитов, гингивитов, циститов. Редким осложнением является развитие периферической нейропатии и судорог. Прием метронидазола может спровоцировать развитие тетурамоподобных реакций у лиц, употребляющих алкоголь [14–16].

Тинидазол имеет структурное сходство с метронидазолом. Являясь высоколипофильным препаратом, проникает внутрь клеток-возбудителей, где восстанавливается нитроредуктазой, угнетает синтез и повреждает структуру ДНК. Абсорбция — высокая, биодоступность — около 100%. Плохо связывается с белками плазмы крови, поэтому присутствует в крови на 88% в свободном состоянии, обеспечивающем высокую активность. Период полувыведения ($T_{1/2}$) — 12–14 ч. Выпускается в таблетках по 500 мг. При лямблиозе взрослым назначают по 2 г однократно; детям — 50–75 мг/кг массы тела (не более 2 г). Согласно официальной инструкции в РЛС, не рекомендуется детям до 12 лет [17]. Дж.М. Ордоньес-Мена и соавторы отобрали все РКИ, включенные в систематические обзоры, и экспертные обзоры всех методов лечения лямблиоза, опубликованные до 2016 года, и провели оценку эффективности и частоту побочных эффектов. Было оценено 50 опубликованных систематических обзоров, проанализированы данные по 6714 пациентам,

18 методам лечения и 42 сравнениям лечения. Тинидазол ассоциировался с наиболее эффективным антилямблиозным эффектом, чем метронидазол (относительный риск (ОР) 1,23; 95% ДИ 1,12–1,35) и альбендазол (ОР 1,35; 95% ДИ 1,21–1,50). Было показано, что тинидазол переносится несколько лучше, чем метронидазол, но имеет сходные с ним побочные эффекты. Возможно небольшое и обратимое увеличение концентрации печеночных ферментов и билирубина в крови, а также преходящая лейкопения и нейтропения. У некоторых больных лямблиозом после лечения наблюдается незначительное увеличение числа эозинофилов по сравнению с исходным. Принимая во внимание клиническую эффективность, побочные эффекты и количество доказательств, был сделан вывод, что однократная доза тинидазола является лучшим доступным методом лечения лямблиоза как при явном, так и бессимптомном течении инвазии у детей и взрослых [18]. Метаанализ семи РКИ, в которых приняли участие 1046 детей на Кубе, также признал тинидазол наиболее эффективным противолямблиозным средством [19].

Орнидазол — сходный с метронидазолом препарат. После перорального применения препарат хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность достигает 90%. Связь с белками плазмы — 13%. Пик концентрации активного вещества в плазме крови (TC_{max}) отмечается спустя 3 ч после приема препарата. 85% препарата выделяется в течение первых 5 суток после приема (63% с мочой и 22% с фекалиями, 4% выводится с почками в неизмененном состоянии).

Выпускается в таблетках по 500 мг. При лямблиозе назначают взрослым и детям с массой тела более 35 кг — внутрь, по 1,5 г (3 таблетки) однократно вечером; детям с массой тела 20–35 кг — 40 мг/кг один раз в сутки. Продолжительность лечения — 1–2 дня. Препарат не рекомендуется детям до трех лет и при массе тела до 20 кг [20].

Турецкими авторами проведено исследование 175 детей с верифицированным лямблиозом в возрасте от 2 до 15 лет. Лечение орнидазолом было значительно более эффективным, чем лечение метронидазолом. Ни у кого из пациентов не было выявлено серьезных побочных эффектов, клинические симптомы исчезли у всех.

В целом же побочные эффекты встречаются примерно у 15% пациентов: отмечают нейротоксичность, проявляющуюся головокружениями, мигальгиями, иногда развиваются тошнота и рвота [21].

Секнидазол — также противомикробное и противопротозойное средство, синтетическое производное нитроимидазола. После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), биодоступность составляет 80%. Метаболизируется в

печени. Максимальная концентрация после однократного приема внутрь 2 г достигается через 4 ч. Медленно выводится из организма, в основном с мочой: около 50% принятой дозы экскретируется за 120 ч. Выделяется с грудным молоком, проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Секнидазол выпускается в микрогранулах для приготовления раствора для приема внутрь, в 1 саше — 500 мг. Назначают однократно взрослым 2 г, детям 30 мг/кг [22].

Винай Пасупулетти и соавт. в 2013 году провели всесторонний поиск литературы в PubMed-Medline, Scopus, Web of Science и Кокрейновской библиотеке для РКИ, оценивающих эффективность 5-НИ по сравнению с контролем (плацебо или активное лечение) при лямблиозе. Было включено 30 РКИ (n=3930). Показано, что частота ответа на метронидазол, тинидазол и секнидазол были сходными (ОР 1,05, 95% ДИ 1,01–1,09, p=0,01; ОР 1,32, 95% ДИ 1,10–1,59, p=0,003; и ОР 1,18, 95% ДИ 0,93–1,449, p=0,18 соответственно). Авторы также отметили, что исследования, изучающие эффективность 5-нитроимидазолов в лечении лямблиоза, очень гетерогенны. Не найдено ни одного исследования, в котором эффективность секнидазола сравнивалась с плацебо. Это не позволяет авторам рекомендовать данный препарат для лечения [23]. Побочные действия: нарушение пищеварения, тошнота, боль в области желудка, металлический привкус во рту, глоссит, стоматит, лейкопения, крапивница; редко — головокружение, нарушение координации движений, атаксия, парестезия, полинейропатия. Как для большинства 5-нитроимидазолов, противопоказанием к применению являются заболевания нервной системы, патологические изменения формулы крови, беременность, кормление грудью [22, 23].

ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Бензимидазолы применяются в медицинской практике для лечения заболеваний, обусловленных грибами, бактериями, простейшими и другими возбудителями. У этих веществ обнаружено противовирусное, антигельминтное и антибактериальное действие, в том числе против штаммов *Mycobacterium tuberculosis* и *Helicobacter pylori*. Среди бензимидазолов найдены также антидиабетические и противоопухолевые препараты. Столь широкий спектр биологического действия производных бензимидазола объясняется их высокой основностью, способностью координироваться с белковыми субстратами, структурным подобием с пуриновыми нуклеотидами. Соединения этой группы обладают весьма специфическим антипаразитарным действием и безопаснее для человека, чем традиционно применяемые нитроимидазолы. Для лечения лямблиоза рекомендованы бензимидазолы альбендазол и мебендазол. Оба препарата относительно

нерастворимы в воде и большинстве органических растворителей и плохо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта, если их не вводить с пищей с высоким содержанием жиров. Абсорбция пероральных альбендазола и мебендазола в кишечнике человека составляет около 1–5%. Предполагается, что эти препараты действуют непосредственно на люминальных паразитов в желудочно-кишечном тракте, и после первого прохождения через стенку кишечника и печень их метаболиты становятся активными против паразитов во внутренних органах и тканях. Рост *in vitro* *Giardia* spp. оказался очень чувствительным к альбендазолу и мебендазолу, активность которых в 30–50 раз выше, чем у метронидазола, хинакрин или тинидазола. Бензимидазолы обычно хорошо переносятся. К побочным эффектам, о которых сообщалось, относятся тошнота, рвота, диарея и боль в животе [12].

Альбендазол

Альбендазол, метил [5-(пропилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил] карбамат, представляет собой антипаразитарный агент широкого спектра действия, впервые представленный в 1975 году для лечения печеночных сосальщиков, ленточных червей, нематод легких и желудочно-кишечного тракта у овец и крупного рогатого скота. В 1982 году он был одобрен для использования у людей. Альбендазол является перспективным препаратом для лечения лямблиоза, особенно при его сочетании с гельминтозами. Альбендазол и его метаболиты проникают в разные участки трофозоитов лямблий. Альбендазол повреждает цитоскелетные элементы вентрального диска *G. duodenalis*, что приводит к потере его способности прилипать к ворсинкам кишечника и получать питательные вещества. Среди пяти метаболитов альбендазола, обнаруживаемых в моче человека, основным метаболитом, ответственным за глистогонную активность, является альбендазола сульфоксид. Альбендазола сульфоксид на 70% связывается с белками плазмы и широко распределяется в различных органах. Он определяется в моче, желчи, печени, ЦНС, стенках кист. Незначительная часть препарата выводится желчью. Стандартная дозировка альбендазола при лечении лямблиоза у детей старшего возраста и взрослых составляет 400 мг в сутки в течение 5 дней, доза у детей составляет 15 мг/кг массы тела в сутки в течение 5–7 дней. Альбендазол эффективен при лечении резистентных к метронидазолу штаммов лямблий. Альбендазол 400 мг для взрослых и 10 мг/кг для детей, разовая доза в течение 5 дней, показывает эффективность 83–96%, тогда как более короткая продолжительность менее эффективна [24]. Одно из ранних исследований клинического применения альбендазола (200–500 мг в день в течение

3 дней для взрослых и 100 мг в день в течение 3 дней для детей) у пациентов с лямблиозом показало хорошие результаты. Более того, у детей, инфицированных *G. duodenalis*, лечение одной дозой альбендазола (600–800 мг) вызывало 62,1–74,6% излеченности, тогда как многократные дозы альбендазола (400 мг в день в течение 3 или 5 дней) давали более высокие эффекты (81,0–94,8%). В настоящее время рекомендуемая доза альбендазола при лямблиозе составляет 400 мг в сутки в течение 5 дней для взрослых или 10 мг/кг в сутки в течение 5 дней для детей. Синергетические эффекты были получены при комбинированном применении альбендазола и метронидазола, а также альбендазола и секнидазола при лечении пациентов, у которых традиционные методы лечения оказались неэффективными. Однако использование субоптимальных доз альбендазола может объяснить рост распространенности лямблиоза в некоторых регионах и развитие лекарственной устойчивости [25].

В 2010 году S. S.-Mohammadi и соавт. был проведен метаанализ публикаций по эффективности метронидазола и альбендазола в лечении лямблиоза. В работе оценивались результаты 8 РКИ, в которых участвовало 900 человек. Альбендазол использовался однократно в дозе 400 мг/сутки в течение 5 суток, а метронидазол в дозе 250 мг — 3 раза в день у взрослых, и из расчета 15 мг/кг в день у детей троекратно в течение 5–7 дней.

Данное исследование выявило, что альбендазол и метронидазол обладают одинаковой эффективностью при лечении лямблиоза, альбендазол обладает более низким риском развития побочных эффектов при его приеме в сравнении с метронидазолом, и кроме того, высокая противогельминтная активность препарата позволяет успешно использовать его в случаях смешанных инвазий [14].

Мебендазол — метиловый эфир (5-бензоил-1н-бензимидазол-2-ил) карбаминовой кислоты. По механизму действия схож с альбендазолом. Антигельминтное лекарственное средство широкого спектра действия, наиболее эффективен в отношении *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Taenia solium*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella nelsoni*. Вызывая необратимое нарушение утилизации глюкозы, истощает запасы гликогена в тканях гельминтов, препятствует синтезу клеточного тубулина, а также тормозит синтез АТФ. Официальная инструкция в РЛС не включает препарат в список антипаразитарных средств [26].

Тем не менее о терапевтическом эффекте (40%) мебендазола (200 мг в день в течение 3 дней) про-

тив инфекции *G. lamblia* у человека впервые сообщили Hutchison и соавт. в 1975 году. Позже была использована более высокая доза мебендазола (600 мг в день в течение 3 или 5 дней), и 38 из 40 пациентов (26 были в возрасте до 12 лет) были вылечены (95%). Мебендазол (600 мг в день в течение 5 дней) не был эффективен для лечения лямблиоза у взрослых пациентов. Об эффективности мебендазола сообщалось в другом исследовании; 21 (91,3%) из 23 пациентов, получавших мебендазол (600 мг в день в течение 5 дней), вылечились, тогда как 18 (85,7%) из 21 пациента, получавшего метронидазол (600 мг в день в течение 5 дней), избавились от инфекции. В целом же, по данным РКИ, эффективность мебендазола сильно различается (14–95%) как при приеме однократной дозы, так и при дозировке 200 мг 3 раза в сутки до 7 дней. Вероятно, что взрослым пациентам может потребоваться более высокая доза мебендазола [25].

НИТРОФУРАНЫ

Нитрофураны являются вторым после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов, предложенных для широкого медицинского применения. Они уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков и имеют значение главным образом при лечении острых неосложненных форм инфекции. Нитрофураны характеризуются достаточно широким спектром действия и в высоких концентрациях *in vitro* активны в отношении многих грамотрицательных (*E. coli*, *K. pneumoniae* и др.) и грамположительных бактерий, некоторых анаэробов, грибов рода *Candida*. Малочувствительны энтерококки. Устойчивы *P. aeruginosa*, большинство штаммов протей, серрации, провиденции, ацинетобактера. Кроме того, фуразолидон и нифурател активны в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады).

Являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект. Нитрофураны нарушают процессы клеточного дыхания микроорганизмов, подавляют цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), а также угнетают иные биохимические процессы микроорганизмов, в результате чего происходит разрушение их оболочки или цитоплазматической мембраны. В результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния пациента возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. В отличие от многих других противомикробных лекарственных средств они не только не угнетают, а даже активируют иммунную систему организма (повышают титр комплемента и

способность лейкоцитов фагоцитировать микроорганизмы). Хорошо абсорбируется при пероральном введении. Быстро и интенсивно метаболизируется в основном в печени с образованием фармакологически неактивного метаболита (аминопроизводное). Выводится в основном почками (65%), небольшие количества обнаруживаются в фекалиях, где достигаются терапевтические концентрации в отношении возбудителей кишечных инфекций. К нитрофуранам редко развивается лекарственная резистентность микроорганизмов [12].

Нифурател — производное 5-нитрофурана. В химической формуле нифуратела имеется тиоэфирная группа, благодаря которой существенно расширяется спектр противомикробного и противопаразитарного действия препарата и не вырабатывается устойчивости к нему. Механизм действия нифуратела заключается в блокировании ряда энзимных цепочек и ингибировании синтеза белка в рибосомах на самых ранних этапах трансляции (в отличие от других антибактериальных средств, действующих на белковый синтез). Эта особенность его механизма действия препятствует появлению устойчивых штаммов микроорганизмов и развитию перекрестной резистентности к антибиотикам. Биодоступность препарата превышает 95%, терапевтическая концентрация поддерживается в течение 8–10 ч. Период полувыведения препарата достаточно велик, что позволяет применять нифурател 2 раза в день. При приеме внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Проникает через ГЭБ и ГПБ, выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в печени и мышечной ткани. Полностью выводится из организма почками (30–50% в неизмененном виде), оказывая сильное антибактериальное действие в мочевыводящем тракте. Для лечения лямблиоза взрослым назначается по 2 таблетки (400 мг) 2–3 раза в день в течение 7 дней. Детям старше 3 лет и с массой тела более 20 кг рекомендуемая разовая доза по 15 мг/кг 2 раза в день в течение 7 дней. Нифурател малотоксичен, не имеет тератогенного и канцерогенного эффекта, что позволяет применять его для лечения детей и беременных. В качестве побочных эффектов в редких случаях может отмечаться ощущение дискомфорта в ЖКТ и редко — аллергические высыпания. Часто побочных эффектов не превышает 2%.

Несмотря на присутствие публикаций, в которых нифурател применяли у детей с двухмесячного возраста, современная официальная инструкция не рекомендует препарат детям до 3 лет и при массе менее 20 кг [27].

РКИ по оценке эффективности и безопасности нифуратела не обнаружено. Отечественными исследователями оценено воздействие на микробиоценоз кишечника препарата нифурател у 38 детей

с лямблиозной инвазией на основании результатов паразитологического (обнаружение цист лямблий), иммунологического (выявление антигена и секреторного IgA) и микробиологического методов исследования проб фекалий. Результаты исследования показали высокую клиническую и паразитологическую эффективность препарата: антиген лямблий не определяется уже после 4-го дня, а цисты лямблий в пробах фекалий не обнаруживаются с 3-го дня терапии. Выявлено, что нифурател оказывает санирующий эффект в отношении представителей условно-патогенной микрофлоры и не подавляет облигатную флору кишечника. Эффективность при лечении лямблиоза составила 96–98% [28].

Фуразолидон — желтый или зеленовато-желтый порошок слабогорького вкуса. Это пролекарство, которое высвобождает повреждающие интермедиаты при восстановлении его нитрогруппы. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов, *Trichomonas* spp., *Giardia lamblia*. Наиболее чувствительны к фуразолидону *Shigella dysenteriae* spp., *Shigella flexneri* spp., *Shigella boydii* spp., *Shigella sonnei* spp., *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*. Фуразолидон выпускается в таблетках по 50 мг. Взрослым назначают по 100 мг 4 раза в день, детям от 3 лет — в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки (суточную дозу распределяют на 3–4 приема). Курс — 7 дней. Побочные явления — тошнота, рвота, аллергические реакции в виде кожных поражений. Препарат противопоказан при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (G6PD) и новорожденным из-за риска гемолитической анемии [29].

Фуразолидон показал высокую эффективность в исследованиях терапии первой линии, хотя с 1980-х годов не было сообщений о рандомизированных контролируемых исследованиях. E. Quiros-Buelna провел рандомизированное исследование для сравнения эффективности и безопасности фуразолидона и метронидазола в жидкой суспензии для лечения лямблиоза в 1986 году. В исследование было включено 100 детей. Дозы рассчитывались на основе массы тела, лечение длилось 10 дней. Клинический диагноз лямблиоза подтверждался наличием цист лямблии в кале. Статистически значимых различий в эффективности лечения не обнаружено. За исключением одного случая крапивницы, который произошел у пациента, получавшего метронидазол, оба препарата хорошо переносились. В этом исследовании фуразолидон и метронидазол были одинаково безопасны и эффективны при лечении детей с лямблиозом [29].

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Аминогликозиды (аминогликозидные аминокислоты) — группа природных и полусинтети-

ческих антибиотиков, сходных по химическому строению, спектру противомикробной активности, фармакокинетическим свойствам и спектру побочных эффектов. Общее название «аминогликозиды» соединения этой группы получили в связи с наличием в молекуле аминсахаридов, соединенных гликозидной связью с агликоновым фрагментом — гексозой (аминоциклитолом). Гексоза представлена стрептидином (стрептомицин), либо 2-дезоксид-стрептамином (остальные аминогликозиды). Количество остатков аминсахаров у различных аминогликозидов разное. Механизм действия антибиотиков-аминогликозидов связан с необратимым угнетением синтеза белка на уровне рибосом у чувствительных к ним микроорганизмов. В отличие от других ингибиторов синтеза белка аминогликозиды оказывают не бактериостатическое, а бактерицидное действие. Аминогликозиды проникают в клетки бактерий путем пассивной диффузии через поры наружной мембраны и путем активного транспорта. Транспорт аминогликозидов через цитоплазматическую мембрану зависит от переноса электронов в дыхательной цепи, этот этап поступления их в клетку, так называемый энергозависимый этап I, является лимитирующим.

Таким образом, аминогликозиды — бактерицидные антибиотики широкого спектра действия с преимущественной эффективностью в отношении аэробной грамотрицательной флоры. Несмотря на то что аминогликозиды имеют большую токсичность по сравнению с другими антибиотиками, они не потеряли своего значения и применяются для лечения тяжелых инфекций. Для лечения лямблиоза используется единственный пероральный аминогликозид — паромомицин [12].

Паромомицин был обнаружен в 1950-х годах среди вторичных метаболитов различных *Streptomyces*, тогда известных как *Streptomyces krestomuceticus*, теперь известных как *Streptomyces rimosus*. Он стал использоваться в медицине с 1960 года.

Медикамент плохо всасывается. Любые препятствия или факторы, нарушающие моторику ЖКТ, могут увеличить абсорбцию препарата из пищеварительного тракта. Кроме того, любое структурное повреждение, такое как поражения или язвы, будет иметь тенденцию к увеличению абсорбции лекарства. Паромомицин используется для лечения ряда паразитарных инфекций, включая амебиаз, лямблиоз, лейшманиоз и инвазию ленточных червей. Паромомицин является препаратом первой линии при лечении амебиаза или лямблиоза во время беременности. В других случаях это, как правило, вариант лечения второй линии. Для лечения лямблиоза используют пероральные таблетки. Он включен в Список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, наиболее без-

опасные и эффективные лекарства, необходимые в системе здравоохранения (Всемирная организация здравоохранения (2019)): [hdl: 10665/325771.WHO/MVP/MMP/IAU/2019.06](https://doi.org/10.665/325771.WHO/MVP/MMP/IAU/2019.06). Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Рекомендуемые дозы — дети и взрослые: 25–35 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 5–10 суток [31]. В справочнике РЛС отсутствует, хотя это единственный препарат против лямблий, который считается полностью безопасным на ранних сроках беременности, о клинических исследованиях эффективности лечения сообщалось мало. Эффективность аминогликозида паромомицина против *G. lamblia* впервые была изучена в 1989 году. Результаты оценки эффективности препарата сильно варьируют в разных исследованиях, и в одном случае никакого влияния паромомицина на *G. lamblia* не наблюдалось вообще. В контролируемом исследовании, проведенном в 2004 году на Кубе с участием 256 детей, получавших препарат в дозе 35 мг/кг в течение 7 дней, эффективность составила 92% по сравнению с 80% для метронидазола [32]. В то же время небольшая серия случаев в 1962 году с применением 15 мг/кг в день в течение 5 дней показала эффективность только 40% [33]. Общие побочные эффекты при приеме внутрь включают потерю аппетита, тошноту, рвоту, изжогу, боль в животе и диарею. Длительный прием паромомицина увеличивает риск бактериальной или грибковой инфекции [31, 32, 33].

Хинакрин (в некоторых странах известен под генерическим названием мекаприн) — синтетический препарат, проявляющий активность в отношении многих простейших (лямблии (*G. lamblia*), малярийные плазмодии, амёбы (*E. histolytica*), лейшмании, трихомонады) и ленточных гельминтов. Точный механизм его действия на лямблии неизвестен, но в настоящее время данный препарат считается одним из наиболее эффективных средств для лечения лямблиоза, используется как альтернатива нитроимидазолам. Еще одно достоинство хинакрин — низкая стоимость. При приеме внутрь хорошо всасывается и распределяется. Прочно удерживается в тканях. Избирательно накапливается в печени. Концентрация внутри лейкоцитов в 6 раз выше, чем в плазме. Медленно выводится, преимущественно через почки. $T_{1/2}$ — 5 дней. Формы выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г. Взрослым назначают внутрь — 0,1 г каждые 8 ч после еды в течение 5 дней. Повторный курс возможен через 2 недели. Детям внутрь — 6 мг/кг в сутки (не более 0,3 г) в 3 приема после еды в течение 5 дней. В настоящее время за рубежом хинакрин используется только в качестве терапевтического средства второй линии в сочетании с метронидазолом или альбендазолом. В справочнике РЛС лямблиоз не включен в показания к назначению хинакрин [34]. В то же время,

согласно данным зарубежных исследователей, эффективность хинакрин при лямблиозе у взрослых достигает 90%, у детей несколько ниже [16]. Кроме того, два исследования с участием детей, получавших лечение в течение 5 дней, показали 100% эффективность. Однако выявлено, что хинакрин имеет значительное число потенциально серьезных побочных эффектов. В исследовании, сообщаящем об эффективности 77%, большинство неудач лечения у маленьких детей объяснялось сильной рвотой [35]. В исследовании, проведенном на Кубе, сообщалось о 84% эффективности, при этом тошнота, рвота, изменение цвета кожи и головная боль встречались значительно чаще, чем в группе метронидазола [36]. Изменение цвета кожи на желтый — распространенный, но безвредный и самоограничивающийся побочный эффект, в то время как нервно-психические расстройства, варьирующие от беспокойства, кошмаров и бессонницы до судорог и психозов, являются редкими, но опасными осложнениями [37].

Нитазоксанид (препарат не зарегистрирован в России). Нитазоксанид — антипаразитарный и противовирусный препарат широкого спектра действия, используется для лечения различных глистных, протозойных и вирусных инфекций. Показан для лечения инфекции *Cryptosporidium parvum* и *Giardia lamblia* у иммунокомпетентных пациентов, для лечения гриппа. Нитазоксанид имеет *in vitro* противопаразитарную активность и эффективность клинического лечения инфекций, вызванных другими простейшими и гельминтами (например, *Entamoeba histolytica*, *Hymenolepis nana*, *Ascaris lumbricoides*, *Cyclospora cayetanensis*). Имеются сведения о том, что нитазоксанид обладает эффективностью в лечении ряда вирусных инфекций. Взрослым назначают таблетки 500 мг каждые 12 ч в течение 3 дней. Детям 1–3 года: 5 мл (100 мг) суспензии каждые 12 ч в течение 3 дней; 4–11 лет: 10 мл (200 мг) суспензии каждые 12 ч в течение 3 дней. Детям старше 12 лет: таблетки 500 мг каждые 12 ч в течение 3 дней [38]. В общей сложности 110 детей с диареей, вызванной *Giardia lamblia*, были рандомизированы для лечения либо 3-дневным курсом нитазоксанида (100 мг 2 раза в день, возрастной диапазон 2–3 года; 200 мг 2 раза в день, возрастной диапазон 4–11 лет), либо 5-дневным курсом метронидазола (125 мг 2 раза в день, возраст 2–5 лет; 250 мг 2 раза в день, возраст 6–11 лет). Диарея исчезла у 47 детей из 55 (85%) в группе лечения нитазоксанидом до контрольного визита на 7 день, по сравнению с 44 из 55 (80%) в группе метронидазола. В большинстве случаев диарея проходила в течение 4 дней. Авторы заключили, что 3-дневный курс суспензии нитазоксанида так же эффективен, как и стандартный 5-дневный курс суспензии метронидазола при лечении лямблиоза

у детей [38]. В целом в разных исследованиях эффективность составляла от 44 до 91% [16]. Препарат обычно хорошо переносится. Легкие преходящие побочные эффекты: боль в животе, головная боль, головокружение, расстройства желудка, рвота, обесцвеченная моча, чрезмерное мочеиспускание, кожная сыпь, зуд, лихорадка, гриппоподобный синдром [16, 38].

Если в зарубежных публикациях лечение лямблиоза (за небольшим исключением) состоит в назначении только антипаразитарных средств, то в отечественных учебно-методических пособиях для врачей пропагандируется этапное и комплексное лечение [7, 8, 40, 41]. На первом этапе (2–4 недели) рекомендуется элиминация биологически активных веществ, детоксикация; устранение холестаза, моторно-эвакуаторных нарушений пищеварительного тракта; гепатопротекторные воздействия; улучшение механизмов иммунной защиты организма. Второй этап включает антипаразитарную терапию, препараты для предотвращения запуска аллергических реакций, мембранстабилизирующую терапию, детоксикацию. Третий этап (4–8–10 недель) проводится для создания условий, ингибирующих размножение лямблий в кишечнике, коррекции микробиоценоза, повышения иммунной защиты, восстановления функции печени, поджелудочной железы.

Для решения этих задач рекомендуется использование значительного количества препаратов разного механизма действия. Однако ни одного РКИ, посвященного эффективности этапного лечения, нами не найдено. Таким образом, с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, этапное лечение не может быть рекомендовано.

Имеются исследования с разным уровнем доказательности, посвященные более высокой эффективности лечения при сочетании антипаразитарных средств с пробиотиками [42–44]. В недавнем обзоре [44] на основе доклинических и клинических исследований были обсуждены преимущества пробиотиков при лямблиозе и их потенциальные молекулярные механизмы. Было показано, что использование пробиотиков (например, *Lactobacillus* и *Saccharomyces*) может сократить время желудочно-кишечных симптомов и устранить повреждения слизистой оболочки тонкой кишки за счет увеличения антиоксидантной способности, подавления продуктов окисления и регулирования системных и иммунных ответов слизистых оболочек. Кроме того, они могут снизить долю нагрузки, вызванной *G. duodenalis*, за счет прямого воздействия на паразита. Они могут разрушать клеточную архитектуру паразитов и подавлять пролиферацию и рост трофозоитов за счет выработки некоторых факторов с антигиардиальными свойствами.

Имеются также исследования, демонстрирующие положительное влияние на клинические симптомы при сочетании противоямблиозной терапии с энтеросорбентами [45, 46]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы найти подходящие пробиотики и энтеросорбенты для профилактики и лечения лямблиоза, особенно у детей. Актуальность таких исследований связана также с возрастающей устойчивостью лямблий к антипаразитарным препаратам [16, 47–52]. Недавний обзор продемонстрировал, что устойчивость наблюдается у лямблий при лечении любыми антипротозойными препаратами.

Описана множественность фенотипов устойчивости с дифференцированной экспрессией генов из-за эпигенетических и посттрансляционных модификаций, играющих значительно большую роль, чем обмен мутационных оснований в ДНК паразита. Стандартизованные алгоритмы тестирования резистентности и клинические доказательства эффективности терапии второй линии в литературе отсутствуют. Большинство зарубежных исследователей в случае неэффективности нитроимидазолов первой линии предлагают стратегию комбинированной терапии в различных комбинациях, несмотря на ограниченные доказательства и отсутствие стандартных диагностических тестов на определение чувствительности *G. duodenalis* [51]. Отечественными авторами разработан метод тиолдисульфидного теста [54, 55], который позволяет подбирать эффективный препарат индивидуально каждому больному (персонифицированная терапия), однако исследований с высоким уровнем доказательности на сегодня не имеется.

Необходимы достаточно мощные клинические и диагностические исследования, чтобы преодолеть как отсутствие доказательств относительно терапии второй линии, так и пренебрежение диагностикой устойчивости к противомикробным препаратам.

В последние годы исследования показали, что использование большинства синтетических препаратов связано с наличием у них побочных эффектов, включающих тошноту, головную боль, головокружение и металлический привкус во рту, пожелтение кожи и повышение уровня ферментов печени [11, 52, 56]; использование двух препаратов одновременно усиливает токсичность лечения. Именно поэтому в последние годы ведется поиск и открытие новых альтернативных препаратов против лямблий с высокой эффективностью, а также минимальной токсичностью. Недавний обзор эффективности лекарственных трав, включающий 28 исследований *in vitro* (70,0%), 7 *in vivo* (17,5%), 2 *in vitro/in vivo* (5,0%) и 3 клинических испытания (7,5%), проведенных до 2020 года, показал, что наиболее

широко используемые лекарственные растения против инфекции *Giardia* принадлежат к семейству *Lamiaceae* (30,0%), за которым следуют сложноцветные (13,5%), *Apiaceae* (10,5%). Чаще всего в исследованиях использовались надземные части растений (45,0%), за которыми следовали листья (27,4%) и семена (7,5%). Наиболее часто применяли водный экстракт (30,0%), экстракт эфирных масел (25,4%), экстракты на основе гидроалкохоля и метанола (10,5%). Этот обзор показал, что средства против лямблий на растительной основе очень многообещающие в качестве альтернативного и дополнительного лечения лямблиоза, поскольку обладают низкой токсичностью [56]. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы уточнить эффективность и безопасность фитотерапии в рандомизированных клинических исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказана эффективность ряда антипротозойных средств в качестве монотерапии. Этапное и комплексное лечение, методы преодоления резистентности, а также альтернативная фитотерапия требуют оценки эффективности в рандомизированных клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Plutzer J., Ongerth J., Karanis P. *Giardia* taxonomy, phylogeny and epidemiology. Facts and open questions. Int. J. Hyg. Environ. Health. 2010; 213(5): 321–33.
2. Новикова В.П., Калинина Е.Ю., Осмаловская Е.А. Лямблиоз. В книге: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. М.; 2020: 433–71.
3. Savioli L., Smith H., Thompson A. *Giardia* and *Cryptosporidium* join the 'neglected diseases initiative'. Trends Parasitol. 2006; 22: 203–8.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021.
5. Feng Y., Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. Clin. Microbiol. Rev. 2011; 24: 110–40.
6. Muhsen K., Levine M.M. A systematic review and meta-analysis of the association between *Giardia lamblia* and endemic pediatric diarrhea in developing countries. Clin. Infect. Dis. 2012; 55(Suppl. 4): S271–93.
7. Новикова В.П., Калинина Е.Ю., Шабалов А.М., Осмаловская Е.А. Лямблиоз. Учебное пособие для врачей. СПб.; 2010.
8. Захарова И.Н., Авдюхина Т.И., Бережная И.В. и др. Диагностика и лечение лямблиоза у детей. Учебное пособие. Под ред. проф. И.Н. Захаровой. Российская медицинская академия последиplomного образования. М.: РМАПО; 2015.

9. Бехтерева М.К., Луппова Н.Е., Корниенко Е.А. и др. Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей принят на XX конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Москва, 19–21 марта 2013 г. Детская больница. М.: 2013; 4(54): 60–6.
10. Бехтерева М.К., Луппова Н.Е., Корниенко Е.А. и др. Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей. Вопросы детской диетологии. 2013; 11(6): 72–7.
11. Watkins R.R., Eckmann L. Treatment of giardiasis: current status and future directions. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2014; 16(2): 396.
12. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. 3-е издание. Под ред. Л.С. Страчунского, Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ; 2007.
13. Инструкция по применению метронидазола. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_25683.htm
14. Shahram Solaymani-Mohammadi, Jeanine M. Genkinger, Christopher A. Loffredo et al. A Meta-analysis of the Effectiveness of Albendazole Compared with Metronidazole as Treatments for Infections with *Giardia duodenalis*. *PLOS. Neglected tropical disease.* 2010; 4(5): e 562.
15. Leitsch D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology.* 2019; 146(9): 1167–78. DOI: 10.1017/S0031182017002025.
16. Mørch, Kristine, Hanevik, Kurta. Giardiasis treatment: an update with a focus on refractory disease, *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2020; 33(5): 355–64. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000668.
17. Инструкция по применению тинидазола. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3144.htm
18. Ordóñez-Mena J.M., McCarthy N.D., Fanshawe TR. J Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Antimicrob Chemother.* 2018; 73(3): 596–606. DOI: 10.1093/jac/dkx430.
19. Escobedo A.A., Almirall P., González-Fraile E., Ballesteros J. Efficacy of 5-nitroimidazole compounds for giardiasis in Cuban children: systematic review and meta-analysis. *Infez Med.* 2019; 27(1): 58–67.
20. Инструкция по применению орнидазола. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_32699.htm
21. Ozbilgin A., Ertan P., Yereci K. et al. Giardiasis treatment in Turkish children with a single dose of ornidazole. *Scand J Infect Dis.* 2002; 34(12): 918–20. DOI: 10.1080/0036554021000026962.
22. Инструкция по применению скнидазола. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2700.htm.
23. Pasupuleti V., Escobedo A.A., Deshpande A. et al. Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(3): e2733. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002733.
24. Инструкция по применению албендазола. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_24865.htm.
25. Chai J.Y., Jung B.K., Hong S.J. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. *Korean J Parasitol.* 2021; 59(3): 189–225. DOI: 10.3347/kjp.2021.59.3.189. Epub 2021 Jun 21.
26. Инструкция по применению мебендазола. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_279.htm.
27. Инструкция по применению нифуратела. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_99881.htm.
28. Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А. Эффективность и перспективы применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2005; 4(5).
29. Инструкция по применению фуразолидона. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1133.htm.
30. Quiros-Buelna E. Furazolidone and metronidazole for treatment of giardiasis in children. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989; 169: 65–9. DOI: 10.3109/00365528909091335.
31. Инструкция по применению паромомицина. <https://medum.ru/paromomicin>.
32. Nunez F.A., Escobedo A.A., Finlay C.M. Efficacy of various drugs for treatment of *Giardia lamblia* infection in children. *Rev Panam Infectol.* 2004; 6: 1720.
33. Carter C.H., Bayles A., Thompson P.E. Effects of paromomycin sulfate in man against *Entamoeba histolytica* and other intestinal protozoa. *Am J Trop Med Hyg.* 1962; 11: 448–51.
34. Инструкция по применению хинакрина. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_695.htm.
35. Craft J.C., Murphy T., Nelson J.D. Furazolidone and quinacrine. Comparative study of therapy for giardiasis in children. *Am J Dis Child.* 1981; 135: 164–6.
36. Canete R., Escobedo A.A., Gonzalez M.E., Almirall P. Randomized clinical study of five days apotrophe therapy with mebendazole compared to quinacrine in the treatment of symptomatic giardiasis in children. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 6366–70.
37. Weisholtz S.J., McBride P.A., Murray H.W., Shear M.K. Quinacrine-induced psychiatric disturbances. *South Med J.* 1982; 75: 359–60.
38. Инструкция по применению нитазоксанида. <https://medum.ru/nitazoksanid>.
39. Ortiz J.J., Ayoub A., Gargala G. et al. Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(9): 1409–15. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01066.x.
40. Бельмер С.В., Бехтерева М.К., Калинина Е.Ю. и др. Лямблиоз. Учебное пособие для врачей. 2-е издание, исправленное и дополненное. Под редакцией В.П. Новиковой, М.К. Бехтеревой, С.В. Бельмера. СПб.; 2014.

41. Мишкина Т.В., Ревнова М.О., Ткаченко М.А., Шестакова М.Д. Паразитозы у детей. Учебное пособие. СПбГПМУ; 2015.
42. Корниенко Е., Минина С., Фаина С., Лобода Т. Клиника, диагностика и лечение лямблиоза у детей. Педиатрическая фармакология. 2009; 6(4): 40–6.
43. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Результаты лечения гиардиаза у детей с применением противолямблиозных препаратов и их комбинации с пробиотиками: ретроспективное когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(4): 301–6.
44. Dashti N., Zarebavani M. Probiotics in the management of *Giardia duodenalis*: an update on potential mechanisms and outcomes. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2021; 394(9): 1869–78. DOI: 10.1007/s00210-021-02124-z. Epub 2021 Jul 29.
45. Новикова В.П., Листопадова А.П., Блинов А.Е. Эффективность энтеросорбции в комплексном лечении лямблиоза у детей. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(5): 93–101.
46. Осмаловская Е.А., Новикова В.П., Хомич М.М., Шабалов А.М. Возможности коррекции нарушений вегетативного статуса у детей дошкольного возраста при лямблиозе. Вестник современной клинической медицины. 2010; 3(51): 135–6.
47. Muller J., Braga S., Heller M., Muller N. Resistance formation to nitro drugs in *Giardia lamblia*: no common markers identified by comparative proteomics. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2019; 9: 112–9.
48. Canete R., Noda A.L., Rodriguez M. et al. 5-Nitroimidazole refractory giardiasis is common in Matanzas, Cuba and effectively treated by secnidazole plus high-dose mebendazole or quinacrine: a prospective observational cohort study. Clin Microbiol Infect. 2019; 26: 1092. E11092.E6.
49. Arguello-Garcia R., Leitsch D., Skinner-Adams T., Ortega-Pierres M.G. Drug resistance in *Giardia*: mechanisms and alternative treatments for giardiasis. Adv Parasitol. 2020; 107: 201–82.
50. Alnomasy S., Al-Awsi GRL., Raziani Y. et al. Systematic review on medicinal plants used for the treatment of *Giardia* infection. Biol Sci. 2021; 28(9): 5391–5402. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.05.069.
51. Loderstädt U., Frickmann H. Antimicrobial resistance of the enteric protozoon *Giardia duodenalis* — A narrative review. Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2021; 11(2): 29–43. DOI: 10.1556/1886.2021.00009.
52. Lalle M., Hanevik K. Treatment-refractory giardiasis: challenges and solutions. Infect Drug Resist. 2018; 11: 1921–33. DOI: 10.2147/IDR.S141468. eCollection 2018. PMID: 30498364.
53. Carter E.R., Nabarro L.E., Hedley L., Chiodini P.L. Nitroimidazole-refractory giardiasis: a growing problem requiring rational solutions. Clin Microbiol Infect. 2018; 24(1): 37–42. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.028.
54. Способ скрининга лекарственных препаратов. RU 2150700, US 6, 627, 452; EP 1, 182, 455, UA 57177, CN ZL 00806405.9; JN.
55. Волчек И.В., Петров А.С., Осмаловская Е.А. Возможности персонализированной терапии с использованием скрининга лекарственных препаратов в педиатрии. Педиатр. 2013; 4(2): 75–80. DOI: 10.17816/PED4275-80.
56. Leitsch D. Drug resistance in the microaerophilic parasite *Giardia lamblia*. Curr. Trop. Med. Rep. 2015; 2(3): 128–35.
57. Alnomasy S., Al-Awsi GRL., Raziani Y. et al. Systematic review on medicinal plants used for the treatment of *Giardia* infection. Saudi J Biol Sci. 2021; 28(9): 5391–5402. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.05.069.

REFERENCES

1. Plutzer J., Ongerth J., Karanis P. *Giardia* taxonomy, phylogeny and epidemiology. Facts and open questions. Int. J. Hyg. Environ. Health. 2010; 213(5): 321–33.
2. Novikova V.P., Kalinina Ye.Yu., Osma-lovskaya Ye.A. Lyamblioz. [Giardiasis]. V knige: Kishechnaya mikro-biota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya. Moskva; 2020: 433–71. (in Russian).
3. Savioli L., Smith H., Thompson A. *Giardia* and *Cryptosporidium* join the 'neglected diseases initiative'. Trends Parasitol. 2006; 22: 203–8.
4. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossii-skoy Federatsii v 2020 godu. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020]. Gosudarstvennyy doklad. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. 2021. (in Russian).
5. Feng Y., Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. Clin. Microbiol. Rev. 2011; 24: 110–40.
6. Muhsen K., Levine M.M. A systematic review and meta-analysis of the association between *Giardia lamblia* and endemic pediatric diarrhea in developing countries. Clin. Infect. Dis. 2012; 55(Suppl_4): S271–93.
7. Novikova V.P., Kalinina Ye.Yu., Shabalov A.M., Osma-lovskaya Ye.A. Lyamblioz. [Giardiasis]. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. Sankt-Peterburg; 2010. (in Russian).
8. Zakharova I.N., Avdyukhina T.I., Berezhnaya I.V. i dr. Diagnostika i lecheniye lyamb-liozisa u detey. [Diagnosis and treatment of lamb-liosis in children]. Uchebnoye posobiye. Pod red. prof. I.N. Zakharovoy. Rossiyskaya meditsinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya. Moskva: RMAPO; 2015. (in Russian).
9. Bekhtereva M.K., Luppova N.Ye., Korniyenko Ye.A. i dr. Rabochiy protokol diagnostiki i lecheniya

- lyamblioza u detey prinyat na XX kongresse det-skikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. Moskva, 19–21 marta 2013 g. Detskaya bol'nitsa. Moskva: 2013; 4(54): 60–6. (in Russian).
10. Bekhtereva M.K., Luppova N.Ye., Korniyenko Ye.A. i dr. Rabochiy protokol diagnostiki i lecheniya lyamblioza u detey. [Working protocol for the diagnosis and treatment of giardiasis in children]. Voprosy detskoy diyetologii. 2013; 11(6): 72–7. (in Russian).
11. Watkins R.R., Eckmann L. Treatment of giardiasis: current status and future directions. Curr. Infect. Dis. Rep. 2014; 16(2): 396.
12. Prakticheskoye rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii. [Practical guide to anti-infective chemotherapy]. 3-ye izdaniye. Pod red. L.S. Strachunskogo, Belousova Yu.B., Kozlova S.N. Smolensk: MAKMAKH; 2007. (in Russian).
13. Instruktsiya po primeneniuyu metronidazola. [Instructions for the use of metronidazole]. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_25683.htm.
14. Shahram Solaymani-Mohammadi, Jeanine M. Genkinger, Christopher A. Loffredo et al. A Meta-analysis of the Effectiveness of Albendazole Compared with Metronidazole as Treatments for Infections with Giardia duodenalis. PLOS. Neglected tropical disease. 2010; 4(5): e 562.
15. Leitsch D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. Parasitology. 2019; 146(9): 1167–78. DOI: 10.1017/S0031182017002025.
16. Mørch, Kristinea, Hanevik, Kurta. Giardiasis treatment: an update with a focus on refractory disease, Current Opinion in Infectious Diseases. 2020; 33(5): 355–64. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000668.
17. Instruktsiya po primeneniuyu tinidazola. [Instructions for use of tinidazole]. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3144.htm (in Russian).
18. Ordóñez-Mena J.M., McCarthy N.D., Fanshawe TR. J Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. Antimicrob Chemother. 2018; 73(3): 596–606. DOI: 10.1093/jac/dkx430.
19. Escobedo A.A., Almirall P., González-Fraile E., Ballesteros J. Efficacy of 5-nitroimidazole compounds for giardiasis in Cuban children: systematic review and meta-analysis. Infez Med. 2019; 27(1): 58–67.
20. Instruktsiya po primeneniuyu ornidazola. [Instructions for use of ornidazole]. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_32699.htm (in Russian).
21. Ozbilgin A., Ertan P., Yereli K. et al. Giardiasis treatment in Turkish children with a single dose of ornidazole. Scand J Infect Dis. 2002; 34(12): 918–20. DOI: 10.1080/0036554021000026962.
22. Instruktsiya po primeneniuyu seknidazola. [Instructions for use of seknidazole]. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2700.htm (in Russian).
23. Pasupuleti V., Escobedo A.A., Deshpande A. et al. Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(3): e2733. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002733.
24. Instruktsiya po primeneniuyu albendazola. [Instructions for use of albendazole]. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_24865.htm (in Russian).
25. Chai J.Y., Jung B.K., Hong S.J. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. Korean J Parasitol. 2021; 59(3): 189–225. DOI: 10.3347/kjp.2021.59.3.189. Epub 2021 Jun 21.
26. Instruktsiya po primeneniuyu mebendazola. [Instructions for the use of mebendazole]. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_279.htm (in Russian).
27. Instruktsiya po primeneniuyu nifuratelya. [Instructions for using the nifuratel]. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_99881.htm (in Russian).
28. Konanykhina S.Yu., Serdyuk O.A. Effektivnost' i perspektivy primeneniya nifuratelya v terapii lyamblioza u detey. [Efficacy and prospects for the use of nifuratel in the treatment of giardiasis in children]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2005; 4(5). (in Russian).
29. Instruktsiya po primeneniuyu furazolidona. [Instructions for use of furazolidone]. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1133.htm (in Russian).
30. Quiros-Buelna E. Furazolidone and metronidazole for treatment of giardiasis in children. Scand J Gastroenterol Suppl. 1989; 169: 65–9. DOI: 10.3109/00365528909091335.
31. Instruktsiya po primeneniuyu paromomitsina. [Instructions for the use of paromomycin]. <https://medium.ru/paromomicin>. (in Russian).
32. Nunez F.A., Escobedo A.A., Finlay C.M. Efficacy of various drugs for treatment of Giardia lamblia infection in children. Rev Panam Infectol. 2004; 6: 1720.
33. Carter C.H., Bayles A., Thompson P.E. Effects of paromomycin sulfate in man against Entamoeba histolytica and other intestinal protozoa. Am J Trop Med Hyg. 1962; 11: 448–51.
34. Instruktsiya po primeneniuyu khinakrina. [Instructions for use of quinacrine]. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_695.htm (in Russian).
35. Craft J.C., Murphy T., Nelson J.D. Furazolidone and quinacrine. Comparative study of therapy for giardiasis in children. Am J Dis Child. 1981; 135: 164–6.
36. Canete R., Escobedo A.A., Gonzalez M.E., Almirall P. Randomized clinical study of five days apostrophe therapy with mebendazole compared to quinacrine in the treatment of symptomatic giardiasis in children. World J Gastroenterol. 2006; 12: 6366–70.

37. Weisholtz S.J., McBride P.A., Murray H.W., Shear M.K. Quinacrine-induced psychiatric disturbances. *South Med J.* 1982; 75: 359–60.
38. Instruksiya po primeneniyu nitazoksanida. [Instructions for use nitazoxanide]. <https://medum.ru/nitazoksanid> (in Russian).
39. Ortiz J.J., Ayoub A., Gargala G. et al. Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(9): 1409–15. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01066.x.
40. Bel'mer S.V., Bekhtereva M.K., Kalinina Ye.Yu. i dr. Lyamblioz. [Giardiasis]. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. 2-ye izdaniye, ispravlennoye i dopolnennoye. Pod redaktsiyey V.P. Novikovoy, M.K. Bekhterevoy, S. V. Bel'mera. SPb.; 2014. (in Russian).
41. Mishkina T.V., Revnova M.O., Tkachenko M.A., Shestakova M.D. Parazitoy u detey. [Parasites in children]. Uchebnoye posobiye. SPbGPMU; 2015. (in Russian).
42. Korniyenko Ye., Minina S., Fadina S., Loboda T. Klinika, diagnostika i lecheniye lyamblioza u detey. [Clinical presentation, diagnosis and treatment of giardiasis in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2009; 6(4): 40–6. (in Russian).
43. Kimirilova O.G., Kharchenko G.A. Rezul'taty lecheniya giardiaza u detey s primene-niyem protivolyamblioznykh preparatov i ikh kombinatsii s probiotikami: retrospektivnoye kogortnoye issledovaniye. [The results of the treatment of giardiasis in children with the use of anti-giardiasis drugs and their combination with probiotics: a retrospective cohort study]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2018; 17(4): 301–6. (in Russian).
44. Dashti N., Zarebavani M. Probiotics in the management of *Giardia duodenalis*: an update on potential mechanisms and outcomes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021; 394(9): 1869–78. DOI: 10.1007/s00210-021-02124-z. Epub 2021 Jul 29.
45. Novikova V.P., Listopadova A.P., Blinov A.Ye. Effektivnost' enterosorbtsii v kompleksnom lechenii lyamblioza u detey. [The effectiveness of enterosorption in the complex treatment of giardiasis in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2020; 15(5): 93–101. (in Russian).
46. Osmalovskaya Ye.A., Novikova V.P., Khomich M.M., Shabalov A.M. Vozmozhnosti kor-rektsii narusheniy vegetativnogo statusa u detey doshkol'nogo vozrasta pri lyamblioze. [Possibilities of correction of vegetative status disorders in preschool children with giardiasis. *Bulletin of modern clinical medicine.* Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2010; 3(S1): 135–6. (in Russian).
47. Muller J., Braga S., Heller M., Muller N. Resistance formation to nitro drugs in *Giardia lamblia*: no common markers identified by comparative proteomics. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2019; 9: 112–9.
48. Canete R., Noda A.L., Rodriguez M. et al. 5-Nitroimidazole refractory giardiasis is common in Matanzas, Cuba and effectively treated by secnidazole plus high-dose mebendazole or quinacrine: a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 26: 1092. E11092.E6.
49. Arguello-Garcia R., Leitsch D., Skinner-Adams T., Ortega-Pierres M.G. Drug resistance in *Giardia*: mechanisms and alternative treatments for giardiasis. *Adv Parasitol.* 2020; 107: 201–82.
50. Alnomasy S., Al-Awsi G.R.L., Raziani Y. et al. Systematic review on medicinal plants used for the treatment of *Giardia* infection. *Biol Sci.* 2021; 28(9): 5391–5402. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.05.069.
51. Loderstädt U., Frickmann H. Antimicrobial resistance of the enteric protozoon *Giardia duodenalis* — A narrative review. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2021; 11(2): 29–43. DOI: 10.1556/1886.2021.00009.
52. Lalle M., Hanevik K. Treatment-refractory giardiasis: challenges and solutions. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 1921–33. DOI: 10.2147/IDR.S141468. eCollection 2018. PMID: 30498364.
53. Carter E.R., Nabarro L.E., Hedley L., Chiodini P.L. Nitroimidazole-refractory giardiasis: a growing problem requiring rational solutions. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(1): 37–42. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.028.
54. Sposob skringinga lekarstvennykh preparatov. [Method for drug screening]. RU 2150700, US 6, 627, 452; EP 1, 182, 455, UA 57177, CN ZL 00806405.9; JN. (in Russian).
55. Volchek I.V., Petrov A.S., Osmalovskaya Ye.A. Vozmozhnosti personalizirovannoy terapii s ispol'zovaniyem skringinga lekarstvennykh preparatov v pediatrii. [Possibilities of personalized therapy using drug screening in pediatrics]. *Pediatr.* 2013; 4(2): 75–80. DOI: 10.17816/PED4275-80. (in Russian).
56. Leitsch D. Drug resistance in the microaerophilic parasite *Giardia lamblia*. *Curr. Trop. Med. Rep.* 2015; 2(3): 128–35.
57. Alnomasy S., Al-Awsi G.R.L., Raziani Y. et al. Systematic review on medicinal plants used for the treatment of *Giardia* infection. *Saudi J Biol Sci.* 2021; 28(9): 5391–5402. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.05.069.