

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
1. Десять ключевых позиций	5
2. Общие представления о нозологии (этиология, классификации)	8
3. Нозологический профиль	39
4. Патогенез, патоморфогенез	47
5. Протоколы/методы лечения по условиям оказания медицинской помощи	62
6. Справочник лекарственных средств	75
7. Доказательная информация (Кохрановские обзоры, золотые стандарты, рандомизированные клинические исследования и др.)	95
8. Приложения, ссылки	99
9. Литература	123

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ▲ — торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
- ® — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
- ⊗ — лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, т.е. исключено из официального Реестра лекарственных средств
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИФА — иммуноферментный анализ
- ПЦР — метод полимеразной цепной реакции
- СО — слизистая оболочка

1

ДЕСЯТЬ КЛЮЧЕВЫХ ПОЗИЦИЙ

1. Лямблиоз — кишечная инвазия с преимущественным поражением тонкой кишки, вызываемая у человека одноклеточным паразитом, лямблией кишечной *Lamblia intestinalis* (синонимы: *Giardia intestinalis*, *Giardia duodenalis*, *Giardia lamblia*). Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (1988), под лямблиозом подразумевается любой случай инвазии лямблиями — как клинически явный, так и бессимптомный.

2. Для диагностики лямблиоза в странах с высокоразвитой экономикой используется иммунофлюоресцентное и/или иммуноферментное исследование кала, а в развивающихся странах — микроскопия кала (обнаружение цист) или дуоденального содержимого (вегетативные формы). Серологическое исследование как единственный метод не используется для диагностики лямблиоза и контроля излеченности.

3. Ежегодно во всем мире регистрируются приблизительно 280 млн случаев энтерита, вызванного *Giardia*. Надежных эпидемиологических исследований по лямблиозу в РФ в течение последних десятилетий не проводилось. Показатели заболеваемости за 2020 г. составили 13,06 на 100 тыс. населения. Удельный вес заболеваемости детей до 17 лет составляет 73% от всех случаев, показатель заболеваемости данной возрастной группы в 2020 г. составил 46,14 на 100 тыс.

4. В патогенезе лямблиоза играют роль дисбиоз и синдром избыточного бактериального роста (СИБР), укорочение и/или потеря кишечных ворсинок, апоптоз эпителиоцитов, снижение пролиферации эпителия, нарушение целостности кишечного барьера, Т-клеточно-опосредованные нарушения эпителиальных клеток, снижение активности ферментов щеточной каймы, снижение всасываемости жиров, углеводов, белков и витаминов, особенно жирорастворимых, изменение обмена фолиевой кислоты, рибофлавина, тиамина и цианокобаламина, паде-

ние концентрации в сыворотке крови аскорбиновой кислоты, витаминов A и каротина, формирование синдрома мальабсорбции. Лямблии (*Giardia*) не производят энтеротоксин; колонизация *Giardia* не вызывает типичную для кишечных инфекций устойчивую воспалительную реакцию.

5. Заражение добровольцев приводит к острой диарее, купируемой лечением. Также *Giardia* считается причиной диареи путешественников из неэндемичных в эндемичные страны. Однако инвазия *Giardia* не всегда сопровождается диареей; она даже связана с уменьшением вероятности острой диареи у детей. Многочисленные работы свидетельствуют о высокой распространенности недиагностических *Giardia* инфекций, а также о защитном эффекте этих паразитов от диареи, вызванной другими возбудителями.

6. Детерминанты болезни обусловлены видом и штаммом *Giardia*, нутриентами, получаемыми больными, ко-энтеропатогенами, микробиотой, генетикой и иммунитетом пациентов, иммунными изменениями *Gardia*.

7. Классификация В.П. Новиковой, Е.А. Осмаловской, М.К. Бехтеревой (2011 г.) выделяет острое, подострое и хроническое течение; периоды: инкубационный; клинических проявлений; реконвалесценции, хронизации; типичные и атипичные варианты (стертые и лямблиозоносительство); клинические формы с преимущественным поражением пищеварительной системы (интестинальная, панкреатобилиарная, гастритическая, сочетанная), форма с преимущественным поражением других органов и систем (с интоксикационно-аллергическими и кожными проявлениями, с астеноневротическим синдромом, с анемическим синдромом) и смешанные формы; осложненные и неосложненные варианты. По наличию коморбидной патологии лямблиоз может протекать как основное заболевание, как сопутствующее заболевание или существовать в составе смешанных инфекций и инвазий.

8. Существующие методы лечения с высоким уровнем доказательности, доступные в разных странах, включают производные нитроимидазола (метронидазол, тинидазол, секнидазол и орнидазол) и бензимидазолы [албендазол (Албендазол*), мебендазол]. Важной проблемой является увеличивающаяся резистентность к 5-нитроимидазолам. Механизм этого неизвестен. При резистентности эффективна комбинация с албендазолом (Албендазолом*). Необходим поиск мер преодоления: персонифицированный подход, комплексная терапия.

9. Согласно мнению ряда экспертов, для лечения лямблиоза у детей используется комплексная терапия, включающая пробиотики, абсорбенты, ферменты, желчегонные. Однако нет надежных доказательств в пользу или против эффективности комплексного лечения.

10. Последствия хронизации лямблиоза: синдром раздраженной кишки, неустойчивый рост, задержка физического развития, хроническая усталость, когнитивные нарушения, постинфекционный артрит, увеит, ретинопатии, уртикарии. Влияние комплексного лечения на последствия лямблиоза не изучено.

2 ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НОЗОЛОГИИ (ЭТИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИИ)

Определение: лямблиоз — кишечная инвазия с преимущественным поражением тонкой кишки, вызываемая у человека одноклеточным паразитом, лямблией кишечной *Lamblia intestinalis* (синонимы: *Giardia intestinalis*, *Giardia duodenalis*, *Giardia lamblia*). Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (1988), под лямблиозом подразумевается любой случай инвазии лямблиями — как клинически явный, так и бессимптомный.

Коды по МКБ-10: код по МКБ: кишечные инфекции (A00–A09); другие протозойные кишечные болезни (A07); жиардиаз (лямблиоз, A07.1). Под диагнозом «лямблиоз» Всемирная организация здравоохранения подразумевает: 1) любой случай инвазии лямблиями (бессимптомный или с клиническими проявлениями); 2) лямблиоз с клиническими проявлениями, который сопровождается диареей, болями в животе или любым дискомфортом желудочно-кишечного тракта, которые проходят после специфического лечения.

Этиология. Возбудителем лямблиоза является кишечное жгутиковое простейшее — *Lamblia intestinalis*. В зарубежной литературе применяют термины *Giardia lamblia*, *Giardia intestinalis* и *Giardia duodenalis*.

Giardia duodenalis первым обнаружил в своем диарейном стуле и описал Антон Ван Левенгук в 1681 г. Сохранился оригинал его письма Роберту Хуку (Robert Hooke), датированный 4 ноября 1681 г., который сейчас хранится в архиве, посвященном Левенгуку, в Королевском научном обществе Лондона (Book L1 in the Leeuwenhoek archive of the Royal Society of London). Каких-либо подробных описаний тогда произведено не было. Лишь спустя почти 200 лет, в 1859 г., этот

микроорганизм был заново увиден и описан в мельчайших деталях профессором патологической анатомии Харьковского императорского университета Вилемом Душаном Лямблем (Vilem Dusan Lambli), который думал, что организм принадлежит к роду *Cercomonas*, и предложил название *Cercomonas Intestinalis*.

В 1879 г. Грасси (Grassi) обнаружил у грызуна паразит, сейчас известный как вид лямблии, и назвал его *Dimorphus Muris*, по-видимому не зная о сделанном ранее описании Лямбля. В 1882 и 1883 гг. Иоганн Кюнстлер (Johann Kunstler) описал организм, живущий у головастиков (возможно, *Giardia agilis*), и назвал его *Giardia* — это было первое использование жиардии как названия рода простейших. Род был выбран в честь профессора Альфреда Матье Жиар (Alfred Mathieu Giard) в Париже. Рафаэль Бланшар (Raphaël Blanchard) в 1888 г. предложил название *Lambliia intestinalis* в честь Лямбля. Стайлс (Stiles) сменил его в 1902 г. на *Giardia duodenalis*, а в 1915 г. — на *Giardia lamblia*. В том же году Кофойд и Кристьянсен (Kofoid and Christiansen) пишут: «Родовое название *Lambliia* (Blanchard, 1888) может уступить дорогу *Giardia* (Kunstler, 1882) на основании приоритета...» Эпитет был дан *intestinalis*, а *Giardia enterica* стали использовать в 1920 г. В 1922 г. Симон (Simon), используя морфологические критерии различий между *Giardia lamblia* и *Giardia muris*, принял название *Giardia lamblia* для родов, обитающих у человека. Филис (Filice) в 1922 г. внес дополнительные изменения в описании рода, когда опубликовал подробное морфологическое описание рода *Giardia*, и предложил использовать три названия на основе морфологических особенностей средней части паразита: *Giardia agilis*, *Giardia duodenalis* и *Giardia muris*. Все названия паразитов человека *Giardia duodenalis*, *Giardia lamblia* и *Giardia intestinalis* используются в текущее время, несмотря на возможность путаницы, которую это создает. Официально ВОЗ не признавала возбудитель до 1981 г. Даже после того, как Теодор Нэш и его коллеги выполнили постулаты Роберта Коха на добровольцах в 1987 г., роль *Giardia* в заболевании людей продолжала обсуждаться. В начале XXI в. открыт проект по изучению генетической структуры лямблий и других простейших The *Giardia* Genome Resource. Изолят лямблий (*Giardia* WB) был первым из диплонад, для кого описана своя последовательность генома. К настоящему моменту идентифицирована локализация генома, структура и положение некоторых генов, цитоскелета (подробно изучен *alpha-giardin* — уникальный ген цитоскелета лямблий), типы РНК, типированы географические изоляты, есть сведения о микропозициях при транскрипции генов, последовательности некоторых процессов. Максимально полная информация

получена по особенностям и определению структуры, веса, эпитопов протеинов лямблий. Присвоен индивидуальный идентификационный номер геному лямблии, по которому ведется работа в плане его детальной расшифровки.

Классификация лямблий до конца не сформирована. Кроме *L. intestinalis*, выделяют также *L. muris* и *L. agilis* и др., а среди *L. intestinalis* выявлено несколько подвидов (табл. 1).

Таблица 1. Систематическое положение *Lamblia intestinalis*

Царство	Животные (Zoa)
Подцарство	Простейшие, или Одноклеточные (Protozoa)
Тип	Саркомастигофоры (<i>Sarcomastigophora</i>)
Подтип	Жгутиконосцы (<i>Mastigophora</i>)
Класс	Животные жгутиконосцы (<i>Zoomastigophorea</i>)
Отряд	Дипломонады (<i>Diplomonadida</i>)
Род	Лямблии (<i>Lamblia</i>)
Вид	<i>Lamblia intestinalis</i>

Внедрение в практику молекулярно-генетических методов исследования позволило идентифицировать 8 основных генетических групп *L. intestinalis* (А–Н). Лямблиоз человека связан с подтипами А и В, внутри которых также имеются внутригрупповые различия (AI–AIII, BIII–BIV). Эти же подтипы могут поражать собак, кошек, обезьян, кроликов, овец, бобров. Подтипы С и D найдены у собак, подтипы Е — у парнокопытных, F — у кошек, G — у грызунов, H — у морских млекопитающих. Возможна передача разных типов как от человека животным, так и от животных человеку.

Исследования совокупности генов *G. intestinalis* показали, что весь геном паразита очень компактен. Около 40% генов идентифицированы как дублированные (VSPs — Variant-specific Surface Proteins). Подтип В имеет большую степень генетического разнообразия, чем А. Кроме того, на всех континентах наблюдается расширение разнообразия гаплотипов популяции лямблий. Даже в пределах одного типа *Giardia* показывает высокую степень аллельной гетерозиготности. Относительная доля типа А к типу В изменяется во времени и пространстве, со склонностью к доминированию типа В в эндемичных условиях. Хотя полногеномное секвенирование показало, что

А- и В-генотипы чрезвычайно различны, попытки связать генотип лямблий с патогенностью или клинической картиной заболевания пока не увенчались успехом. Так, в одних исследованиях с диареей ассоциировали тип А, а в других — тип В. Отчасти это связано с тем, что неизвестна патогенность различающихся в этих штаммах факторов (*giardin*, глутаматдегидрогеназы, триозофосфатизомераз и малой субъединицы гена — 18S рРНК) отчасти с наличием смешанных генотипов в естественных возбудителях, что демонстрирует мультилокусное генотипирование. В настоящее время расширяется база лабораторных штаммов *Giardia* и проводится изучение генома клинических штаммов для идентификации штамм-специфических коррелятов заболевания. Исследования в области биологии *Giardia*, транскриптомные и протеомические подходы направлены на выявление новых признаков патогенности естественных штаммов, поражающих человека. Так, например, для уклонения от иммунитета хозяина *Giardia* имеет набор богатых цистеином белков от 20 до 200 кДа, которые плотно покрывают поверхность трофозоитов (так называемые варианты поверхностные белки). Разнообразие этих белков связывают с патогенностью *Giardia*; изучается влияние на клиническую картину лямблиоза таких маркеров, как вариант поверхностного белка VSP и катепсинов.



Достижения в области транскриптомики и протеомики позволили выявить генетическое разнообразие *Giardia* и новые признаки вирулентности при инфицировании людей. Разнообразие варибельного поверхностного протеина различных генетических подтипов лямблий приводит к феномену иммунного «уклонения» и высокой скорости повторного заражения лямблиозом в эндемичных районах. Дальнейшие исследования направлены на выявление штамм-специфических характеристик заболевания.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЯМБЛИЙ. ЗООЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Лямблии характеризуются наличием органелл движения, ядрами одного типа, размножением только бесполым путем, отсутствием образования спор. Размножение происходит путем продольного деления клетки на две дочерние. При этом ядро делится путем митоза.

Делятся надвое базальные и парабазальные тельца, жгутик же переходит к одной из дочерних клеток, а у другой образуется заново. Как для жгутиконосцев для лямблий характерны следующие морфофизиологические особенности: а) органеллами движения им служат жгутики — выросты цитоплазмы; б) имеется пелликула, или панцирь, поэтому форма их тела постоянная; в) по способу питания они гетеротрофы, паразиты.

Как дипломонады лямблии имеют удвоенное строение и напоминают неразделенную до конца клетку. Это паразиты с несколькими жгутиками и опорным стержнем — аксостилем (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид трофозоидов лямблий (электронная микроскопия)

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ЛЯМБЛИЙ

Жизненный цикл лямблий включает существование паразита в виде вегетативной стадии — *трофозоидов* и стадии *цист*. После проглатывания цист они свободно минуют желудок, а в верхнем отделе тонкой кишки высвобождаются подвижные формы трофозоитов, способные к дальнейшему существованию, размножению и расселению там. При определенных условиях часть трофозоитов теряет свою характерную форму, округляется, покрывается оболочкой, вновь образуя покоящуюся стадию цисты (рис. 2).

Цикл заканчивается, когда зрелые цисты попадают с фекалиями во внешнюю среду, уже способные заражать другого хозяина.

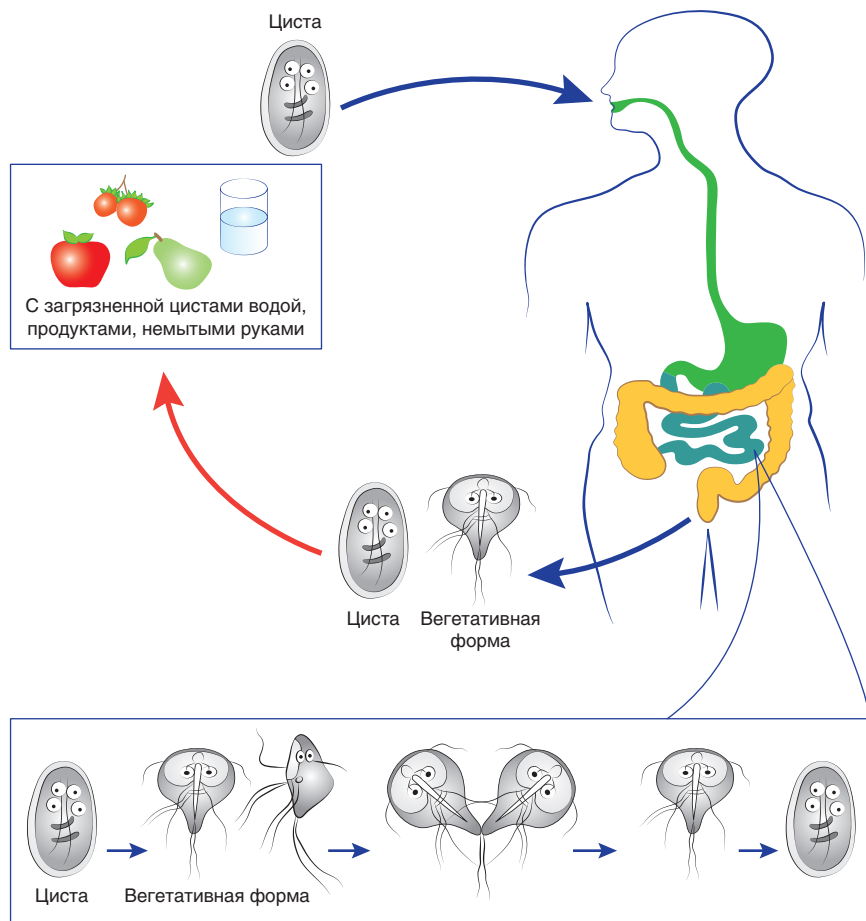


Рис. 2. Жизненный цикл лямблий

МОРФОЛОГИЯ (РАЗМЕРЫ, ФОРМА) ЛЯМБЛИЙ

Трофозоит, ответственный за разнообразие проявлений инфекции, довольно крупный — 12–18 мкм в длину и 8–10 мкм в ширину, подвижный одноклеточный организм грушевидной формы, содержащий 2 ядра и 4 пары жгутов: передние, боковые, центральные и хвостовые. Передний конец тела широкий, закругленный, задний

(хвостовой) — заостренный. По средней линии тела лямблии проходят две опорные нити-аксостили, которые делят клетку на две симметричные, одинаковые по строению половины. Цитоплазма прозрачна. Спинная поверхность и хвостовой конец лямблии покрыты одинарной цитоплазматической мембраной.

У лямблий отсутствуют митохондрии, аппарат Гольджи, имеется эндоплазматический ретикулум, где в клетке наиболее интенсивно происходит процесс синтеза веществ. Тело трофозоида покрыто одинарной цитоплазматической мембраной, под которой на дорзальной поверхности обнаруживаются многочисленные вакуолеподобные образования — пиноцитарные (пищеварительные) вакуоли. Вентральная поверхность лямблии приспособлена для прикрепления к ворсинкам щеточной каймы тонкой кишки и несет ряд специальных органоидов: присасывательный диск, желоб хвостовой части тела, в котором заключены центральные жгутики, и т.д. Особенности строения аппарата центральных жгутов связаны с функционированием его как «насоса», откачивающего жидкость из-под купола присасывательного диска. Ультраструктура жгутика, по данным электронной микроскопии, довольно сложная. Жгутик состоит из наружной части (бича) и базальной части (кинетосома, находится в эктоплазме клетки). Сначала жгутик покрыт трехслойной мембраной, а внутри его располагаются 11 фибрилл. В центре жгутика располагаются 2 центральные фибриллы, а по периферии — 9 фибрилл, каждая из которых состоит из двух спаянных микротрубочек. Центральные фибриллы выполняют опорную функцию, а периферические — локомоторную. Кинетосома цилиндрической формы, покрыта мембраной. В кинетосоме имеется особая аксиальная гранула, к которой прикрепляются центральные фибриллы жгутика. Движение жгутика обычно винтообразное, и тело клетки как бы ввинчивается в толщу жидкости, в которой они обитают.

В отличие от вентральной, дорзальная поверхность лямблии выпукла и шероховата. По краям клетки однослойная цитоплазматическая мембрана уплощается, образуя тонкую полоску с булавовидными выростами, также обеспечивающими прикрепление трофозоида. У основания хвостовой части тела, на уровне выхода боковых жгутов, различаются одно или два четких отверстия, как правило, не у свободно плавающей, а у прикрепившейся к ворсинкам лямблии. Именно в этом состоянии у лямблии отверстия способны функционировать, будучи связанными с аппаратом откачивающего «насоса».

Цисты лямблий овальной формы размерами 10–14 мкм в длину и 6–10 мкм в ширину. Незрелые цисты двуядерные, зрелые — четырехядерные. Оболочка цисты отчетливо выражена и большей частью отстает от протоплазмы, что является характерным отличием от цист других кишечных простейших. В световом микроскопе под отчетливо выраженной оболочкой цисты различают 2 или 4 ядра и сложно свернутый жгутиковый аппарат лямблий (рис. 3).

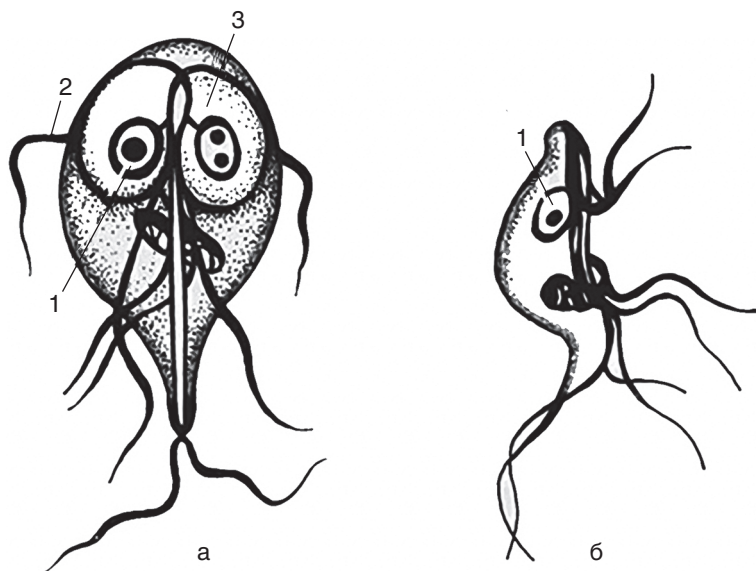


Рис. 3. Строение трофозоида: а) в сагиттальной проекции (грушевидная форма), б) в боковой (ковшеобразная форма): 1) ядра; 2) 4 пары жгутиков; 3) присасывательный диск



Лямблии обладают весьма надежным механизмом закрепления на щеточной кайме тонкой кишки: захват микроворсинок отогнутыми краями присасывательного диска и «приклеивание» к поверхности микроворсинок с помощью микровыростов краевой складки (полоски) цитоплазматической мембраны (не присасываются!). Описанные механизмы позволяют лямблии как противостоять моторной функции кишечника, так и, удерживаясь на субстрате, осуществлять процессы питания и деления (рис. 4, 5).

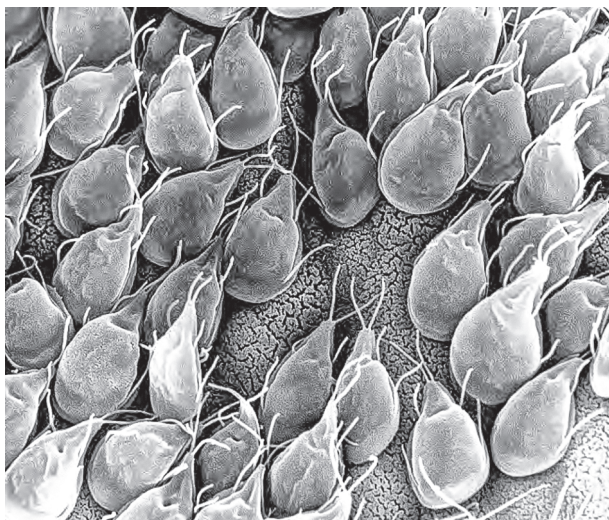


Рис. 4. Трофозоиты лямблий в зоне микроворсинок



Рис. 5. Следы прикрепления трофозоитов лямблий в зоне микроворсинок