

Эффективность и перспективы применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей

С.Ю.Конаныхина¹, О.А.Сердюк²

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН, Москва;

²Институт диагностики и профилактики социально значимых заболеваний
Министерства образования и науки, Москва

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 дня терапии. Выявлено, что нифурател оказывает санирующий эффект в отношении представителей условно-патогенной микрофлоры и не подавляет облигатную флору кишечника.

Ключевые слова: дети, лямблиоз, лечение, нифурател, антиген лямблий в фекалиях, секреторный IgA в фекалиях, дисбиоз кишечника

Efficacy and perspectives of using nifuratel in therapy of lamblasis in children

S.Yu.Konanykhina¹, O.A.Serdyuk²

¹I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Institute of Diagnostics and Prevention of Socially Dangerous Diseases, Ministry of Education and Science, Moscow

The authors assessed the impact of the drug nifuratel on intestinal microbiocenosis in 38 children with lamblia invasion based on the results of parasitologic (detection of lamblia cysts), immunologic (detection of antigen and secretory IgA) and microbiological methods of examination of feces. The results of the investigation were indicative of a high clinical and parasitologic efficacy of the drug: the lamblia antigen was not detected as soon as after the 4th day, and lamblia cysts in feces were not detected from the 3rd day of the therapy. It was found that nifuratel had a sanitizing effect with regard to conditionally pathogenic microflora and did not inhibit obligatory intestinal microflora.

Key words: children, lamblasis, treatment, nifuratel, lamblia antigen in feces, secretory IgA in feces, intestinal dysbiosis

Заболевания желудочно-кишечного тракта занимают значительное место в патологии человека, особенно детей. Они возникают не только в результате нарушения режима питания, попадания в организм бактерий кишечной группы, но в ряде случаев вызываются кишечными простейшими. Одним из самых распространенных и часто встречающихся кишечных протозоозов является **лямблиоз – заболевание, вызываемое присутствием в полости тонкого кишечника человека паразитических жгутиконосцев рода *Lamblia* – *Lamblia intestinalis* (*Giardia lamblia*).**

Лямблиоз остается актуальной проблемой здравоохранения многих стран мира. По данным экспертов ВОЗ, ежегодно лямблиозом заражается около 200 млн человек, из них клинически заболевание проявляется у 500 тыс. человек (0,25%). Пораженность взрослого населения, выявленная при массовых обследованиях, составляет в среднем 2%, а у детей дос-

тигает 7–15% (США – 10–20%, Италия – 5,2%, Франция – 5,8%, Польша – 8%, Бразилия – 18%) [1]. На территории Российской Федерации, по данным официальной отчетности, регистрируется около 150 тыс. случаев в год, при этом 80% из них приходится на детей до 14 лет [2].

Заражение происходит только перорально, при проглатывании зрелых инвазионных цист (заражающая доза – 10–100 цист); механизм передачи – фекально-оральный, пути распространения возбудителя – контактный, пищевой, водный. Источником инвазии служат человек или животные, однако ведущая роль принадлежит человеку [3].

Как и у многих простейших, жизненный цикл лямблий включает существование организма в вегетативной стадии (трофозоит) и покоящейся, цистной. Наиболее важна активная, размножающаяся вегетативная стадия, особенности морфологии и физиологии которой способствуют специализации этих паразитов к обитанию на поверхности щеточной каймы эпителия тонкого кишечника человека – важнейшем участке его пищеварительной системы. Наибольшее количество трофозоитов обнаруживается на уровне верхних петель (~ 2,5 м длины) тонкого кишечника. Поселяясь на щеточной кайме и отсасывая продукты гидролиза, лямблии воздействуют на процесс мембранного пищеварения и могут явиться причиной изменения

Для корреспонденции:

Конаныхина Светлана Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а
Телефон: (095) 917-2026

Статья поступила 28.07.2005 г., принята к печати 10.11.2005 г.

функционального состояния эпителия ворсинок. Это выражается в увеличении количества митозов в криптах кишечного эпителия и снижении скорости всасывания липидов [4]. В 50% случаев происходит нарушение всасывания Д-ксилозы, цианкобаламина и синтеза ферментов – инвертазы, лактазы. Однако эти изменения оказываются неблагоприятными для самих паразитов и приводят к снижению их численности.

До 1970-х гг. патогенность лямблий ставилась под сомнение, что было связано с отсутствием отчетливых клинических симптомов заболевания и характерных патологоанатомических изменений пораженных органов при лямблиозе, а также с широким распространением случаев носительства паразитов. С 1981 г. *Lambliа intestinalis* отнесена к патогенным кишечным простейшим (ВОЗ, 1981) [5].

Особенностью лямблиозной инвазии является разнообразие клинических проявлений, степень выраженности которых зависит от вирулентности штаммов, интенсивности инвазии, возраста и состояния иммунной системы хозяина.

Клинический диагноз лямблиоза представляет сложную проблему, что можно объяснить полиморфизмом и неспецифичностью симптоматики. При этом часто не учитываются факторы, которые, независимо от присутствия лямблий, могут быть основной причиной выявленных патологических расстройств в организме (функциональные и воспалительные изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, хронические субклинически протекающие респираторные заболевания, гельминтозы). Все это приводит к переоценке патогенного значения лямблий [6].

В настоящее время выделяют три клинические формы лямблиозной инвазии – острую, хроническую с вероятностью повторных заражений и бессимптомную.

Острая форма лямблиоза сопровождается анорексией, тошнотой, диареей, рвотой, болями в верхней и средней частях эпигастриальной области, вздутием кишечника, головной болью, повышенной утомляемостью, снижением массы тела. Инкубационный период продолжается от 1 до 4, чаще – 2 нед. Наибольшая выраженность клинических симптомов совпадает с периодами максимальной интенсивности цистовыделения. Течение этой формы кратковременное, обычно происходит быстрое спонтанное выздоровление, или заболевание хорошо поддается лечению [7].

Длительная персистенция лямблий (хроническая форма) чаще встречается у лиц с нарушением резистентности слизистой кишечника специфической или неспецифической природы [2]. Проведенные в последнее время исследования показали, что выраженность и тяжесть клинических проявлений при хронической форме лямблиоза обусловлены воспалительными и функциональными изменениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а роль лямблий в формировании патологических синдромов не является ведущей [8].

В большинстве случаев лямблиоз – самокупирующаяся инвазия. Считается, что основная роль в «иммунологической мобилизации» паразитов принадлежит IgA, который преобладает среди иммуноглобулинов во всех секретах и в собственной пластинке кишечника. Секреторный IgA является блоком адгезии патогенов (в том числе бактерий, вирусов, простейших) к поверхности слизистой эпителия, а его уровень отражает состояние местного иммунитета. Попадание паразитов в желудочно-кишечный тракт вызывает ответную реак-

цию системы местного иммунитета в виде нарастания концентрации IgA, который приводит к элиминации паразитов [9]. В случаях неполноценности системы защиты (транзиторный и врожденный дефицит IgA) формируются условия для персистенции лямблий.

Диагноз лямблиоза обязательно должен быть подтвержден результатами лабораторного паразитологического анализа, который входит в перечень обязательных исследований, проводимых клинико-диагностическими лабораториями, и включает методы обогащения: формалин-эфирного осаждения и флотации.

Материалом для исследования являются пробы фекалий и дуоденальное содержимое. В плотных, оформленных фекалиях обнаруживаются только цисты (время исследования не ограничено), а в полуоформленных и жидких – вегетативные формы, изредка – цисты, при этом исследование необходимо провести в течение 1 ч при условии хранения проб при +3–15°C. Вегетативные стадии простейших также обнаруживаются в дуоденальном содержимом. Необходимо отметить, что исследование дуоденального содержимого не дает особых преимуществ перед таковым фекалий, особенно в случаях паразитирования лямблий только в средних и дистальных отделах тонкой кишки.

Положительный ответ выдается лабораториями при обнаружении вегетативных форм и/или цист простейших с указанием интенсивности инвазии (число паразитов в поле зрения); отрицательный – только после 3-х кратного исследования материала с промежутками в 2–3 дня.

В нашей стране в настоящее время наиболее доступным и информативным считается исследование проб фекалий методом обогащения («золотой стандарт»). Чувствительность этого метода составляет 76–90% (при однократном исследовании – 60–80%; при 2-х кратном – 80–90%; при 3-х кратном – более 90%) [10]. В большинстве случаев цисты лямблий обнаруживаются уже при первом исследовании. У 10–15% пациентов инвазия лямблий не диагностируется или выявляется после многократных исследований проб фекалий, что можно объяснить большими перерывами в выделении цист (от нескольких дней до 2 нед) и небольшим их количеством [11].

Более чувствительными и перспективными, особенно при проведении эпидемиологических исследований, являются иммунологические методы диагностики, основанные на выявлении специфического лямблиозного антигена в пробах фекалий (ИФА, РНИФ, иммунохроматографический анализ). Чувствительность этих методов варьирует от 95 до 100%, а специфичность составляет 100% [12, 13].

В последнее время отмечается тенденция к назначению исследования сыворотки крови в реакции ИФА на специфические антитела к лямблиозному антигену без проведения паразитологического обследования и обнаружения возбудителя (в фекалиях, дуоденальном содержимом), что зачастую приводит к гипердиагностике лямблиоза и необоснованному назначению специфического лечения. Диагностические лаборатории и коммерческие учреждения используют набор Лямблия-АТ-стрип (ЗАО «Вектор Бест»), для выявления суммарных иммуноглобулинов классов А, М, G. Наличие специфических антител не всегда является прямым доказательством инвазии, поскольку IgG-АТ могут определяться в течение нескольких месяцев (до 1,5 лет) после элиминации паразитов [14].

Терапия лямблиоза у детей должна быть комплексной и максимально индивидуализированной. Лечебная тактика определяется особенностями и выраженностью ведущих клинических синдромов, а также резервными возможностями организма хозяина в системе защиты от возбудителя.

Специфическое лечение обычно назначают пациентам при обнаружении возбудителя и выраженных клинических проявлениях, а также при бессимптомной форме лямблиоза в эндемичных районах [15].

В настоящее время для лечения лямблиоза у детей используют следующие группы препаратов:

- производные нитроимидазола (метронидазол 15 мг/кг 7–10 дней, орнидазол 40 мг/кг однократно, тинидазол 50 мг/кг однократно в течение 2 дней);
- производные нитрофурана (фуразолидон 6 мг/кг 7–10 дней, нифурател 30 мг/кг 7–10 дней);
- производные бензимидазола (мебендазол, албендазол 15 мг/кг 5–7 дней). Последние перспективны для лечения лямблиоза в сочетании с гельминтозами.

Эффективность препаратов в целом достигает 85–95% (для фуразолидона менее 80%). Частота побочных эффектов составляет: 15% – для производных нитроимидазола, 10% – для фуразолидона, 2% – для нифуратела [15]. В последние годы появилось большое количество штаммов паразитов, устойчивых к длительно применявшимся ранее препаратам (производные нитроимидазола, фуразолидон) [16].

При выборе препарата для лечения лямблиоза у детей необходимо учитывать не только его противолямблиозную активность, но и (что более важно) безопасность и хорошую переносимость. Полностью отвечает этим требованиям производное нитрофурана – нифурател (Макмирор, «ПолиИндустрияХимика», Италия). Препарат обладает выраженным антибактериальным, противопротозойным и противогрибковым действием при низкой токсичности. Механизм действия нифуратела заключается в блокировании ряда энзимных цепочек и ингибировании синтеза белка в рибосомах на самых ранних этапах трансляции, что препятствует появлению устойчивых штаммов микроорганизмов и развитию перекрестной резистентности к антибиотикам. Препарат применяется для терапии острых кишечных инфекций бактериальной этиологии, кишечного лямблиоза и амебиаза, инфекций мочевого тракта, эрадикации *Helicobacter pylori* [17].

Целью настоящего исследования было изучение действия нифуратела на микробиоценоз кишечника при лечении лямблиозной инвазии у детей.

Пациенты и методы

В исследование было включено 38 детей: 18 (47,4%) мальчиков и 20 (52,6%) девочек в возрасте от 2 до 15 лет (средний возраст $9,1 \pm 0,62$) с установленной лямблиозной инвазией. В основную группу вошли дети, у которых в пробах фекалий обнаруживались цисты, трофозоиты и/или антиген *L. intestinalis*, на момент исследования отсутствовали сопутствующие паразитарные инвазии и имелось согласие родителей.

Контрольную группу, в которой определяли уровень секреторного IgA в фекалиях, составили 20 здоровых детей в возрасте 3–9 лет.

Всем детям произведено обследование, включающее:

1. паразитологические методы (исследование фекалий на наличие простейших, яиц и личинок методами формалин-эфирного обогащения, Бермана и липкой ленты);
2. иммунологические методы (определение антигена *L. intestinalis* и уровня секреторного IgA в пробах фекалий);
3. микробиологическое исследование фекалий.

Определение антигена *L. intestinalis* в пробах фекалий проводили методом ИФА с использованием моноклональных антител к антигенам цист лямблий [13].

В работе использовали полученные нами моноклональные антитела к поверхностным антигенам стенки цист лямблий (молекулярная масса 28 и 30 кД); конъюгат мкАТ с пероксидазой из корня хрена; в качестве субстрата ТМБ в цитратном буфере с 33% перекисью водорода; положительный и отрицательный образцы фекалий, подтвержденные с помощью микроскопического исследования и в ИФА-наборе ProSpecT Giardia (Alexon Trend, США). Образцы фекалий готовили путем суспендирования в дистиллированной воде в соотношении 1 : 3. Постановку реакции осуществляли в объеме 100 мкл с 1-часовой инкубацией на каждом этапе при комнатной температуре и в защищенном от прямого света месте. Учет результатов проводили на спектрофотометре типа MP-5000 фирмы «Dynathec» (ФРГ) при длине волны 450 нм.

Среднее значение оптической плотности (ОП) отрицательных образцов (30 проб) составило $0,069 \pm 0,025$ (диапазон колебаний 0,069–0,097). Среднее значение ОП положительных образцов (10 проб) соответствовало $1,172 \pm 0,322$ (диапазон колебаний 0,147–3,276). Значение ОП в исследуемых пробах более 0,1 расценивалось как положительный результат, свидетельствующий о наличии антигена *L. intestinalis* в фекалиях.

Определение уровня sIgA в пробах фекалий производили с использованием набора реагентов ИФА для количественного определения уровня sIgA (ООО «Прогрессивные Био-Медицинские Технологии», Россия).

Состояние микрофлоры кишечника изучали с помощью стандартной методики Р.В.Эпштейн-Литвак, Ф.Вильшанской с определением КОЕ в 1 г фекалий в пересчете на десятичный логарифм.

Лечение детей проводили нифурателем (Макмирор, «ПолиИндустрияХимика», Италия), таблетками по 200 мг, в течение 5–7 дней в дозе 20 мг/кг/сут, по 2 приема в сут. Всем детям с хронической формой лямблиоза была назначена общепринятая при лечении основного заболевания базисная терапия: диета №5, ферменты, желчегонные и седативные средства, комплекс витаминов, физиотерапевтические процедуры.

Эффективность проводимой терапии оценивали со 2 дня приема препарата по результатам паразитологического (обнаружение цист лямблий) и иммунологического (выявление антигена) методов исследования проб фекалий. В конце лечения (на 7 день с момента приема препарата) проводили оперативный контроль за состоянием кишечной микрофлоры и определение уровня секреторного IgA в образцах фекалий.

Контрольное обследование проводили через 2 нед после окончания лечения с оценкой клинической эффективности, элиминации паразитов (наличие цист и/или антигена в пробах фекалий), а также микробиологического статуса детей.

Методы статистического анализа. Статистическая обработка полученных данных включала определение достоверности различий средних значений количественных данных по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе обследования диагноз лямблиозной инвазии был установлен у всех 38 (100%) детей на основании выявления антигена лямблий в пробах фекалий и обнаружения их цист у 33 (86,8%) из них.

У 18 (47,4%) детей диагностирована бессимптомная форма лямблиоза (1 группа). Клинические проявления заболевания у них отсутствовали, лямблиозная инвазия обнаружена случайно, при оформлении детей в оздоровительные лагеря.

У 20 (52,6%) детей диагностирована хроническая форма лямблиоза (2 группа), при этом у 16 из них лямблии были выявлены впервые, а у 4 детей – обнаруживались ранее. Обследование детей на лямблиоз проводилось в связи с предъявляемыми жалобами и клиническими симптомами: абдоминальные боли в околопупочной области, тошнота и рвота по утрам, метеоризм, склонность к запорам. У 15 пациентов отмечались неврологические расстройства: частые головные боли, общая слабость, повышенная утомляемость, нарушение сна. У всех детей 2 группы было сопутствующее поражение органов желудочно-кишечного тракта (ДЖВП, гастродуоденит, реактивный панкреатит), половина (11 человек) имели хронические субклинически протекающие заболевания носоглотки (тонзиллиты, синуситы, аденоидиты). В этой группе отмечалась высокая заболеваемость острыми респираторными инфекциями (6–10 раз в год). Таким образом, хроническая форма лямблиоза была диагностирована в группе часто болеющих детей, имеющих сопутствующие хронические заболевания.

Микробиологическое исследование фекалий выявило дисбиотические изменения у всех пациентов с лямблиозной инвазией, при этом наиболее выраженные количественные и качественные нарушения микробиоценоза кишечника отмечались у детей 2 группы с хронической формой лямблиоза. Снижение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью и бифидобактерий до 10^6 , лактобацилл до 10^5 сопровождалось повышением уровня эшерихий с измененной ферментативной активностью у 12 (31,6%), высевом микроорганизмов рода Клебсиелла у 5 (13,2%), Энтеробактера – у 10 (26,3%), Протея – у 9 (23,7%), грибов рода Кандида – у 5 (13,2%) детей.

Для оценки местного иммунитета, отражающего общую иммунологическую резистентность организма на уровне слизистых оболочек, у детей с лямблиозом использовали уровень секреторного IgA в секрете кишечника (фекалиях). Средний уровень секреторного IgA в фекалиях у детей с лямблиозной инвазией составил $355,9 \pm 123,8$ мкг/г и был выше, чем в группе здоровых – ($61,39 \pm 3,2$ мкг/г). У 15 (39,5%) детей отмечалось повышение уровня секреторного IgA (среднее значение $880,7 \pm 264,3$ мкг/г, диапазон колебаний 263,7–4225 мкг/г), по сравнению с группой здоровых. У остальных 32 (60,5%) детей, в основном с хроническим лямблиозом, были выявлены низкие уровни секреторного IgA (среднее значение $2,1 \pm 0,5$ мкг/г, диапазон колебаний 0,3–9,47 мкг/г, $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля). Повышение уровня секреторного IgA у детей с лямблиозом свидетельствовало об адекватном реагировании системы защиты организма на стрессовые изменения микрофлоры кишечника (снижение защитных групп микроорганизмов и появление патогенной микрофлоры). В то же время низкий уровень секреторного IgA являлся прогностически неблаго-

Макмирор® – эффективная эрадикация *Helicobacter pylori*



Рекомендован Союзом педиатров России

- отсутствие устойчивости у *H. pylori* к препарату;
- высокая эффективность, подтвержденная клиническим опытом;
- безопасность и хорошая переносимость (в том числе и детьми);
- оптимальные фармакоэкономические показатели.

Препарат выбора для лечения лямблиоза, амебиаза и других кишечных инфекций у детей и взрослых.

Здоровье Ваших пациентов теперь в безопасности!

CS LTD

www.cscrussia.ru

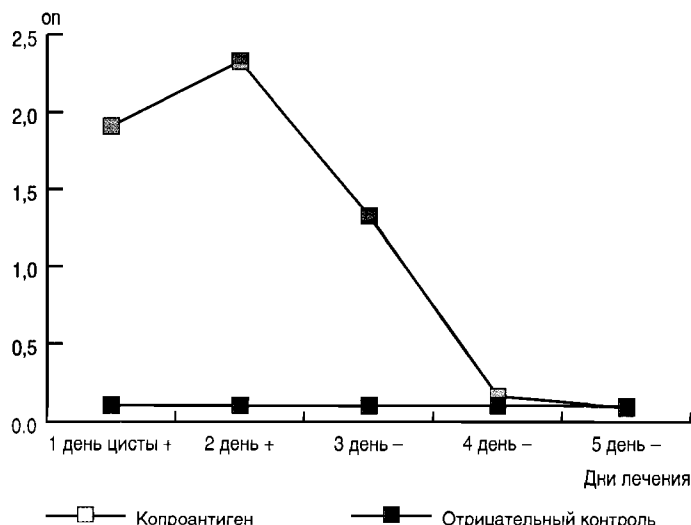


Рисунок. Оценка эффективности нифуратела у детей ($n = 38$) с лямблиозом по результатам выявления копроантигена (ИФА) и цист лямблий (микроскопия) в пробах фекалий.

приятным признаком, свидетельствующим о снижении резистентности организма, устойчивости кишечного дисбактериоза и возможности длительного персистирования лямблий.

Оценку эффективности терапии, как уже было сказано, проводили со 2 дня приема нифуратела. Определение антигена лямблий в пробах фекалий в процессе лечения показало, что на 2-й день после его начала концентрация антигена заметно возрастает, затем постепенно снижается и после 4-го дня антиген не определяется. При контрольном паразитологическом обследовании цисты лямблий в пробах фекалий не обнаруживались с 3 дня приема препарата (рисунок).

В ходе исследования было выявлено положительное влияние нифуратела на состояние биоценоза кишечника у детей. У 24 (85,7%) из 28 пациентов отмечалось санирующее действие препарата по отношению к представителям условно-патогенной микрофлоры: полностью редуцировались микроорганизмы рода *Протей*, *Клебсиеллы*, грибы рода *Кандида*. У 4 детей снизилось количество эшерихий с измененными свойствами и микроорганизмов рода *Энтеробактер*. Нормализация количественного содержания бифидобактерий и лактобацилл отмечалась у 15 (39,5%) из 38 детей на фоне снижения уровня секреторного IgA в фекалиях с $880,7 \pm 264,3$ до $97,5 \pm 54,3$ мкг/г ($p < 0,01$). У детей с исходно низкими уровнями секреторного IgA в фекалиях уровень индигенной флоры до нормативных показателей не восстанавливался, и уровень секреторного IgA в фекалиях оставался низким ($2,4 \pm 0,3$ мкг/г; $p > 0,05$) по сравнению с исходными данными. Группа детей с низкими уровнями sIgA в кишечнике требовала дальнейшего углубленного иммунологического исследования с последующим проведением иммунокоррекции.

На фоне проводимого комплексного лечения у детей отмечалась положительная динамика основного заболевания: к 5 дню купировались болевой и диспепсический синдромы. Контрольные анализы проб фекалий на присутствие цист лямблий и/или специфического антигена, проведенные через 2 нед после приема препарата, у всех детей были отрицательными.

Существенным моментом в оценке эффективности нифуратела при лечении лямблиоза в нашем исследовании явля-

лась его хорошая переносимость. В течение всего курса лечения побочные и/или нежелательные реакции были отмечены нами всего у 1 (2,6%) ребенка в виде абдоминальной боли, возникшей на 3 день приема препарата.

Выводы

1. Эффективность Нифуратела (Макмирора) при лечении лямблиоза у детей по результатам контрольных исследований проб фекалий и выявления специфического антигена достигает 100%.

2. Нифурател не подавляет облигатную флору кишечника и в большинстве случаев оказывает санирующий эффект по отношению к представителям условно-патогенной микрофлоры.

3. Нифурател можно считать препаратом выбора для лечения лямблиоза у детей в связи с его высокой эффективностью и хорошей переносимостью.

Литература

- Swartz, Morton N., MD: Intestinal Protozoan Infections. Scientific American Medicine, 1994.
- Авдюхина Т.И., Константинова Т.Н., Кучеря Т.В. и др. Лямблиоз. Учебное пособие. М., РМАПО. 2003; 32.
- ВОЗ. Доклад Комитета экспертов. Профилактика кишечных паразитарных инвазий и борьба с ними. Сер. Техн. Докл. 1988; 90.
- Соловьев М.М. Строение и биология лямблий и их взаимоотношения с организмом хозяина. Автореф. дисс. ... д.б.н. 1973, М. 38–9.
- WHO Expert Committee. Intestinal protozoan and helminthic infections. WHO Tech. Rep. Ser. 1981; 58: 666–71.
- Райните-Аудинене А.Б. Основные клинические синдромы и функциональное состояние печени при лямблиозе у детей. Автореф. дисс. ... к.м.н. 1969; 5–18.
- Wolfe M.S. Clinical symptoms and diagnosis by traditional methods. Meyer E.A. eds. Giardiasis 1990; 175–85. Elsevier Amsterdam.
- Куммова И.В. Клинико-патогенетические аспекты патологии органов пищеварения и аллергодерматозов у детей с лямблиозной инвазией. Автореф. дисс. ... д.м.н. 2003; 5–21.
- Стебенева С.А., Лизько Н.Н., Виха Г.В. Секреторный иммуноглобулин А – показатель нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Биотехнология 1998; 2: 85–7.
- Hiatt R.A., Markell E.K., Ng E. How many stool examinations are necessary to detect pathogenic intestinal protozoa? Am. J. Trop. Med. Hyg. 1995; 53: 36–9.
- Thompson R.C.A., Reynoldson J.A., Mendis A.H. *Giardia* and giardiasis. Adv. Parasitol. 1993; 32: 71–160.
- Aldeen W.E., Carroll K., Robison A., Morrison M., Hale D. Comparison of nine commercially available enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of *Giardia lamblia* in fecal specimens. J. Clin. Microbiol. 1998; 36: 1338–40.
- Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А., Степанова И.И. Моноклональные антитела к антигену лямблий для копродиагностики лямблиоза. Вопросы современной педиатрии 2005; 4, прил. 1: 648.
- Rosales-Borjas D.M., Diaz-Rivadeneira J., Dona-Leyva S.A., et al. Secretory immune response to membrane antigens during *Giardia lamblia* infection in humans. Infect. Immun. 1998; 66: 756–9.
- Zaat J.O., Mank T.G., Assendelft W.J. A systematic review on the treatment of giardiasis. Trop. Med. Int. Health. 1997; 2: 63–82.
- Upcroft P. Drug resistance in *Giardia*: clinical versus laboratory isolates. Drug. Resist. Updates 1998; 1: 166–8.
- Регистр лекарственных средств России. 2005; 527.