

УДК 616–022

Е.С. ПАШИНСКАЯ, канд. биол. наук, доцент,
докторант кафедры инфекционных болезней¹

В.В. ПОБЯРЖИН, канд. биол. наук, доцент,
докторант кафедры инфекционных болезней¹,
¹Витебский государственный медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Л.С. ЦВИРКО, д-р биол. наук, профессор,
заведующий кафедрой промышленного рыбоводства
и переработки рыбной продукции²
²Полесский государственный университет,
г. Пинск, Республика Беларусь

Статья поступила 2 апреля 2018г.

ЛЯМБЛИОЗ XXI ВЕКА: РАСПРОСТРАНЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ

Представленная статья посвящена актуальному паразитарному заболеванию – лямблиозу, его распространению, классификации, особенностям патогенеза, диагностики и профилактики. Лямблиоз у взрослых и детей развивается после попадания в организм инвазионных цист простейших. Размножение паразитов начинается через несколько дней после заражения. При остром течении заболевания их количество в желудочно–кишечном тракте достигает десятков миллионов. Паразитирование этих одноклеточных приводит к холециститу и дискинезии. Продукты их жизнедеятельности и распада погибших клеток всасываются в кровь, вызывают интоксикацию и аллергическую сенсibilизацию организма.

Ключевые слова: лямблия, гистосовместимость, геном, человек, паразитирование.

Введение. Инвазионные заболевания человека является актуальной проблемой практического здравоохранения. В последние годы отмечается тенденция к росту числа людей, заболевших лямблиозом. Факторами, играющими главенствующую роль в этом, являются: неудовлетворительное состояние питьевой воды, загрязнение открытых водоемов. Кроме того, к неотъемлемым компонентом развития заболевания относятся: несбалансированное питание, дефицит витаминов и микроэлементов, нарушение микрофлоры кишечника, нестабильный иммунологический статус человека, постоянные стрессы.

Целью данного обзора является анализ и обобщение материалов по распространению лямблий, классификации заболевания, патогенезу, методам современной диагностики и профилактики.

Распространение лямблий. Лямблиоз выявляется во всем мире, но наиболее распространен в странах Африки, Азии и Северной Америки. С 2004 г. по 2010 г. в мире было зарегистрировано 70 вспышек лямблиоза, связанных с водным путем передачи инвазии [1, с. 6604; 2, с. 10; 3, с. 543; 4, с. 80; 5, с. 139; 6, с. 56].

Наиболее эндемичным регионом по представленному паразитозу является Экваториальная Африка. Там у 20% детей инфицированность лямблиями впервые регистрируется на 3–4 месяце жизни по появлению в крови специфических IgM–антител. При обследовании в возрасте 8 месяцев зараженными оказываются около 80%. Что касается взрослого населения, то данные, представленные ВОЗ, говорят о 70–90% инвазированности людей паразитами.

Kwabena O. Duedu et al. провели исследования образцов стула 111 пациентов из Африки, в возрасте 25–60 лет, на предмет паразитозов. Авторами показано, что 70% обследуемых инвазированы одноклеточными паразитами [7, с. 651].

Хотелось бы отметить, что чаще всего заражаются ослабленные и страдающие иммунодефицитом жители. Кроме того, как описывают некоторые авторы, имеется генетическая предрасполо-

женность к лямблиозу. Это люди с HLA-B5-, B14, DR3-, DR4-, DR7-антигенами главного комплекса гистосовместимости. Маркерами предрасположенности являются гаплотипы A1, A9, B5.

Jana Hegewald et al. в странах Африки (к югу от Сахары) выявили поли-паразитизм у детей для последующей модуляции иммунных механизмов с помощью цитокинов и хемокинов, которые необходимы для предотвращения воспаления и повреждения тканей хозяина [8, с. 5]. В результате выяснено, что из всех обследованных явление монопаразитизма встречается в 37%. В свою очередь 47% оказались положительными на наличие 2-х или более видов паразитов и 16% были без признаков инвазии.

Распространенность *G. intestinalis* среди пациентов с жалобами на диарею из Калькутты (Индия), изучали Avik K. Mukherjee et al. В группу входили лица в возрасте от 1 года до 60 лет. Исследование проводилось с использованием 2 методов: микроскопический анализ образцов и изучение уровней антигенов с помощью теста GIARDIA II (TechLAB, Блэксбург, Вирджиния, США) в фекалиях. Был сделан вывод, что в большинстве случаев причиной заболевания являлось заражение лямблиями. Наиболее часто диагноз «лямблиоз» был поставлен детям в возрасте 5–10 лет [9, с. 6].

Bernard Nkrumah и Samuel Blay Nguah рассчитали процент заболеваемости паразитогами среди детей младше 18 лет, проживающих в сельской местности Ганы. Показано, что лямблии являются наиболее распространенным одноклеточным паразитом (89,5%). В 4,3% образцов фекалий выявлено наличие *Enterobius vermicularis*, *Taenia spp*, но *Trichuris trichiura* не найден ни в одном из них [10, с. 163].

Chadia El Fatni et al. проанализировали образцы фекалий 673 детей из четырех городских и сельских школ Тетуаны (Марокко) для выявления степени их зараженности паразитами. Показано, что инвазирован 51% обследованных, в практически равном процентном соотношении по городской и сельской местности. *Blastocystis hominis* преобладал в 64 % случаев, *Giardia intestinalis* – 24 % в сельских районах и 16 % в городах. Генотипический анализ лямблий показал, что в большинстве случаев это паразиты групп «А» (AII) и «В» (BIII, BIV), с преобладанием подгруппы BIV (73 %). Полипаразитизм выявлен в 30% образцов [11, с. 48].

Описаны результаты по распространению паразита группы «А» и «В» среди жителей Малайзии. Образцы стула были собраны у 611 лиц в возрасте от 2 до 74 лет, из которых 266 были мужчины и 345 женщины. До непосредственного проведения анализа, авторы провели опрос на предмет гигиены питания, питья воды, наличия животных или заболевших родственников в доме у исследуемых.

С помощью ПЦР было выяснено, что в 62 образцах фекалий (10,2%) присутствуют лямблии группы «А», а в 36 (5,9%) – группы «В».

Показано, что на первом месте, по возможности заразиться паразитом группы «А» и «В», можно выделить тесный контакт с домашними животными (собаки и кошки). Вторым фактором по значимости авторы выделили употребление сырых овощей, третьим – наличие заболевших членов семьи [12, с. 78].

Yosra A. Helmy et al. изучали распространение и возможность паразитирования различных групп *Giardia intestinalis* у детей до 10 лет из провинции Исмаилия, Египет, а также у крупного рогатого скота и буйволов. В общей сложности было проанализировано 165 образцов стула детей с диареей в возрасте до 10 лет и 804 образцов фекалий жвачных животных. Для обнаружения паразитов использовали тест, основанный на нахождении специфического антигена лямблий в фекалиях (RIDA®QUICK test) и ПЦР. Результаты: степень инвазированности детей *G. intestinalis* составила 21% и 53% у жвачных животных. Проведенный анализ подтвердил преобладание «В»-группы (> 67%) в организме человека и «Е»-группы (> 81%) у жвачных, над «А»-группой *G. intestinalis* [13, с. 321; 14, с. 108].

По данным санитарно-эпидемиологических служб чаще всего лямблиозом люди заражаются во время путешествий.

Результаты эпидемиологического исследования, проведенного Werner Espelage et al. в Германии, показали, что из 597 людей с диагнозом «лямблиоз» только 131 человек не выезжали за границу [15, с. 41].

При изучении распространения *Giardia intestinalis* у детей, проживающих в Португалии, Cláudia Júlio et al. выявили, что из 844 человек было заражено 47,2% девочек и 52,8% мальчиков. Наблю-

далось следующее распределение по возрасту: 47,4% – интервал от 0 до 5 лет, 52,6% – от 6 до 15 лет [16, с. 447].

В США описаны водные эпидемии лямблиоза, при которых заразились свыше 7000 человек. Это произошло в результате употребления воды из открытых водоемов и хлорированной (хлорирование не действует на цисты лямблий) [17, с. 22; 18, с. 151; 19, с. 567].

Ежегодно в Украине регистрируется 30–40 тысяч случаев инфицирования *Giardia intestinalis*, среди которых 65% отмечается у детей.

В России в год фиксируется более 130 тысяч случаев лямблиоза, из которых более 70% – это дети в возрасте до 14 лет. Отмечено, что в группах детей в возрасте до 2 лет, посещающих организованные коллективы, пораженность составляет 34,5%, а в 3–4 года – до 70%.

При оценке территориального распределения лямблиоза в различных регионах России, самый высокий уровень заболеваемости отмечен в Санкт–Петербурге. Инвазированность детей, посещающих детские учреждения, по данным Т. Ю. Бандуриной и В. Н. Самариной (2000), составила 35% [20, с. 44]. Столь высокая заболеваемость лямблиозом в Санкт–Петербурге объясняется наиболее благоприятными для распространения лямблий климатическими условиями: прохладным и влажным климатом и наличием больших водоемов с затрудненным водообменом в акватории.

Исходя из выше изложенного, можно сделать вывод, что результаты эпидемиологических исследований по распространенности лямблиоза очень вариабельны и зависят от возраста, территории и экономических условий проживания обследуемого населения, сезона года, качества воды, а также от применяемых диагностических методов.

Классификация лямблиоза как заболевания. Известно, что лямблиоз может протекать в трех клинических формах:

- а) бессимптомное носительство;
- б) синдром мальабсорбции со стеатореей и задержкой развития;
- в) острый гастроэнтерит с диареей, кишечной коликой, вздутием живота, тошнотой и рвотой (Polin R.A., Ditmar M.F., 1996).

В свою очередь Н.П. Шабалов и Ю.И. Староверов в 1998 году предложили свою классификацию лямблиоза:

1. латентный лямблиоз (без клинических проявлений).
2. манифестный лямблиоз (с клиническими проявлениями):
 - а) кишечная форма, для которой характерны: функциональное расстройство кишечника, дуоденит (острый, хронический), энтерит (острый, хронический), дуоденогастральный рефлюкс, гастроэнтерит.
 - б) билиарно–панкреатическая форма: дискинезия желчевыводящих путей, диспанкреатизм, реактивный панкреатит.
 - в) форма с внекишечными проявлениями: нейроциркуляторная дисфункция, астеноневротический синдром, аллергические проявления.
 - г) смешанная форма.

Разнообразие клинической картины лямблиоза отражает классификация А.Л. Ланды и В.К. Илинича, сформулированная в 1973 году:

- лямблионосительство,
 - лямблиоз как основное заболевание.
- При лямблиозе (основное заболевание) авторы выделяют несколько форм:
- а) кишечная форма, клинической картиной которой является дискинезия двенадцатиперстной кишки, дуоденит, энтероколит.
 - б) гепатобилиарная форма с дискинезией желчных путей, холециститом, холецистоангиогепатитом.
 - в) желудочная форма с следующими признаками: функциональные расстройства желудка, гастриты с возможным переходом в язвенную болезнь желудка.
 - г) панкреатическая форма – это один из вариантов лямблиоза с поражением поджелудочной железы нейрогуморального генеза от функциональных расстройств до панкреатита.
 - д) сердечно–сосудистая форма, клинической характеристикой которой является поражение сердечно–сосудистой системы преимущественно нейрогуморального генеза – нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу.

е) нервная форма, при которой наблюдаются поражения нейрогуморального генеза – нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу, невроз типа неврастении.

Также авторы выделяют лямблиоз как сопутствующее заболевание.

Патогенез. Патогенез лямблий изучается по сей день. Известно, что эти паразиты вызывают как острые желудочно–кишечные расстройства, так и хронические нарушения при длительном течении болезни. Заболевание может характеризоваться следующими патофизиологическими механизмами: ворсинки щеточной каймы энтероцитов сглаживаются, подавляется пристеночное пищеварение и нарушается функция всасывания в желудочно–кишечном тракте. Паразитирование протисты вызывает воспалительные изменения в желудочно–кишечном тракте, выявляемые морфологически. Очень часто они вызывают рецидив хронических заболеваний желудочно–кишечного тракта.

Robert Persson et al. выяснили, что синдром гиперактивного мочевого пузыря, раздраженного кишечника, функциональной диспепсии и хронической усталости наиболее часто встречается у пациентов с диагнозом «лямблиоз» [21, с. 66].

Sverre Litlekare et al. установили, что у людей, до и после лечения заболевания (в течении 3 лет), может наблюдаться синдром раздраженного кишечника (СРК). СРК – нарушение в работе пищеварительной системы, которое может вызвать нарушение целостности эпителия тонкой кишки, спазмы кишечника, метеоризм (вздутие), диарею (понос) и констипацию (запоры) [22, с. 164].

Результаты, полученные Kurt Hanevik et al., показали, что 66 (80,5%) из 82 исследуемых пациентов после лечения лямблиоза (через 6 месяцев) имели симптомы раздраженного кишечника, а 17 (24,3%) страдали от функциональной диспепсии [23, с. 27].

Показано, что от 40% до 80% людей испытывают длительные функциональные расстройства желудочно–кишечного тракта после заболевания. Tzu–Ling Chen et al. опытным путем доказали, что это связано с избыточным ростом бактерий таких как *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, and *Phenyllobacterium* в постинфекционный период [45, с. 26].

В элиминации лямблий из организма человека и животных кишечная микробиота имеет важное биологическое значение [1, с. 6604]. При изучении взаимодействия бактерий, составляющих кишечную микробиоту, и лямблий выявлено, что первые могут влиять на клиническое течение заболевания. Это обусловлено различными механизмами защиты микрофлоры от воздействия паразитов. Во–первых – это конкуренция за связывание рецепторных зон на поверхности муцинового барьера кишечника. Во–вторых – химическая структура поверхностных антигенов бактерий кишечной микробиоты приводит к пространственным затруднениям для адгезии патогена к муциновому барьеру кишечника, в–третьих – происходит продукция антимикробных веществ, а также конкуренция за питательные субстраты. Неотъемлемым компонентом также является проявление врожденного и приобретенного иммунитета при заболевании.

Опытным путем показано, что кишечная микробиота влияет на степень патогенности лямблий. [15, с. 41]. На моделях животных из трех групп: стерильных, обычных и гнотобионтных (группа, подвергшаяся приживлению компонентов микробиоты двенадцатиперстной кишки детей с клинически выраженным лямблиозом), были изучены патоморфологические изменения в тонкой кишке с одновременным подсчетом цист и трофозоитов паразита [1, с. 6611].

В результате наибольшая степень деструктивных изменений слизистой кишки была выявлена в группе обычных мышей с полностью сформированной кишечной микробиотой. У стерильных мышей патологических изменений слизистой не было, а у гнотобионтных мышей они имели промежуточный характер. Количество выделяемых цист не различалось [1, с. 6612].

Выявлено, что введение в пищу пробиотиков влияет на клиническое течение лямблиоза у мышей. Существуют также данные, что лактобациллы препятствуют адгезии и пролиферации трофозоитов. Peres et al. в 2001 г. был доказан антагонистический эффект *Lactobacillus Johnsonii* La1 на трофозиты лямблий. В свою очередь, M.C. Humen et al. in vivo доказали антилямблиозный эффект *Lactobacillus Johnsonii* La1. Предполагается, что лактобациллы усиливают противопаразитарные иммунные реакции у зараженных животных, что ускоряет выздоровление [1, с. 6612].

Еще одним негативным воздействием протист при паразитировании являются нарушения эпителия тонкой кишки хозяина, рост нейтрофильной инфильтрации и активности миелопероксидазы [24, с. 168]. Считают, что нарушение эпителия тонкой кишки может быть вызвано индуцированным апоптозом [17, с. 22; 18, с. 152].

Апоптоз – генетически запрограммированный путь клеточной смерти, необходимый в развитии многоклеточного организма и участвующий в поддержании тканевого гомеостаза. Увеличение процента апоптотических клеток при паразитозах изучается многими исследователями.

Известно, что апоптотический цикл характеризуется: связыванием специфических киллерных лигандов с рецепторами, повреждением ДНК и разрушением цитоскелета, гипоксией. Часто при апоптозе сохраняется целостность плазматической мембраны и отсутствует воспалительный ответ [25, с. 22; 26, с. 26; 27, с. 12].

Апоптоз важен для иммунитета: Т–клетки, созревая в тимусе, тестируются на способность распознать чужеродный антиген. В дальнейшем, встретив клетку с чужеродным белком, Т–клетки и В–клетки подают ей сигнал к апоптозу. Одной из причин избыточного апоптоза может быть повреждение ДНК. Апоптотическая гибель клетки сопровождается воздействием PARP–каспаз [28, с. 106; 29, с. 104].

Antonio Jiménez–Ruiz et al. при анализе маркеров апоптоза лямблий, выявили их специфичность (таблица) [29, с. 104; 30, с. 12; 31, с. 284]:

Таблица – Результаты анализа маркеров апоптотических фенотипов лямблий

	Маркер	Стимул
Giardia lamblia	экстернализация фосфатидилсерина (PS)	метронидазол, H ₂ O ₂
	деградация ДНК	метронидазол, H ₂ O ₂

Все выше перечисленные компоненты патогенетического воздействия паразита, несомненно играют большую роль в нарушении гомеостатического равновесия в организме хозяина. В дополнении к этому, рассматривают также возможность выделения протистами особого токсина, обладающего тропностью к нервной ткани. Даже первооткрыватель этого паразита Д.Ф. Лямбль говорил о способности *Lamblia intestinalis* (*Giardia duodenalis*) угнетающе действовать на нервную систему.

Kristine Mørch et al., анализируя распространенность синдрома «хронической усталости» после вспышки лямблиоза в Бергене (Норвегия, 2004), отметили, что большая часть опрошенных отмечают у себя вышеуказанный синдром даже через три года после выздоровления [34, с. 28].

Выяснено, что лямблиозный токсин (ESP, excretory–secretory product) имеет иммунологическое сходство с холерным токсином и токсином мокасиновой змеи. Не отрицается способность лямблий вызывать сенсibilизацию организма [32, с. 424; 33, с. 256]. В результате действия протозойных антигенов, вследствие нарушения барьерной функции кишечника происходит аллергическая реакция организма. В ответ на это повышается уровень IgE и уровень эозинофилов в периферической крови. Это можно обосновать как один из филогенетических способов антипаразитарной защиты.

Иммунитет при лямблиозе. Компонентами врожденного иммунитета при лямблиозе являются: оксид азота, лактоферрин, дефензины, фагоциты, тучные клетки, дендритные клетки, а приобретенный иммунитет характеризует наличие: IgA–антител, Т–клеток [35, с. 35; 36, с. 15].

Кишечные муцины – крупные гликопротеины высокой плотности, основной функцией которых является резистентность к протеазам и удержание воды. Различают два вида муцинов: связанные с мембраной энтероцитов и секретируемые в просвет кишечника. Секретируемые в просвет кишечника участвуют в создании на кишечной стенке муцинового геля. Этот гель выполняет барьерную функцию первой линии и препятствует адгезии патогенов к стенке. Показано, что ингибирование фиксации трофозоитов вызывают такие составляющие как: N–ацетилгалактозамин, N–ацетилглюкозамин, манноза и глюкоза. Основным компонентом муцинового геля, препятствующим размножению лямблий, являются IgA–иммуноглобулины [1, с. 6603].

Н.П. Шабалов и Ю.И. Староверов (1998) обобщенно описали состояние проблемы иммунитета при лямблиозе. Их внимание было акцентировано на то, что паразитирование лямблий сопровождается местными и общими защитными реакциями организма. На поверхностной мембране эозинофилов антигены паразитов избирательно стимулируют Т–хелперами продукцию интерлейкинов (ИЛ–4 и ИЛ–5). Фактором экспрессии CD23 маркеров является ИЛ–4. CD23 участвует в опосредованном IgE цитотоксическом ответе. Дифференцировку эозинофилов регулирует ИЛ–5.

Число β -лимфоцитов крови почти не меняется, однако увеличивается продукция IgE и IgG4 кло-нами β -клеток, которые ранее продуцировали IgM. Авторами отмечено, что избыточно продуцируемые IgG4 не имеют специфических рецепторов и не связывают комплемент. Однако они блокируют рецепторы IgE на клетках эффекторах (тучные клетки, эозинофилы) [35, с. 35].

Christina Sk. Sagha et al. изучали роль CD₄ (мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig) и Т-хелперов (клеток) в формировании иммунного ответа при заболевании. Мононуклеарные клетки периферической крови были получены от 21 заболевшего лямблиозом и 12 здоровых. Процент TNF-альфа, IFN-гамма, IL-17A, IL-10 и IL-4, CD₄ и Т-клеток измеряли с помощью проточной цитометрии. Ученые пришли к выводу, что лямблии индуцируют иммунный ответ, при котором наблюдается рост CD₄ и Т-клеток с производством IL-17A [36, с. 15].

Kurt Hanevik et al. описали маркеры иммунной дисфункции после лечения токсооза у людей с постинфекционным функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта (1 группа) и синдромом хронической усталости (2 группа). Они обнаружили, что в периферической крови группы лиц с функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта уровни CD8, Т-клеток значительно выше, чем у пациентов с синдромом хронической усталости [37, с. 258].

Актуально на данный момент и изучение негативных последствий лямблиоза у беременных женщин [38, с. 55]. Выявлено, что эти паразиты встречаются у 10–25% женщин, обследованных в период беременности [38, с. 57]. Как и при других паразитарных заболеваниях (амебиаз, висцеральный лейшманиоз, аскаридоз), лямблиоз сопровождается ухудшением общего самочувствия беременных, снижением веса и, нередко, снижением фертильности. В любом случае, инфекция или паразитарное заболевание матери играет важную роль в генезе различных патологических процессов. Эти факторы оказывают негативное влияние на исход беременности и состояние здоровья новорожденного ребенка.

Следствием инфицирования организма матери может быть угнетение или активация иммунных реакций. В свою очередь, изменение иммунного статуса приводит к активации вторичных инфекции [38, с. 54; 39, с. 31]. У беременных женщин с лямблиозом наблюдаются признаки, сходные с симптомами токсикоза беременных – интоксикации, синдром раздраженного кишечника, боли в эпигастрии, неустойчивый стул, гиповитаминоз и астеновегетативные реакции [38, с. 57; 39, с. 31].

Результаты Gemechu Kumera et al., проводивших дородовые обследования 377 беременных женщин на предмет распространенность дефицита цинка с марта по май 2014 года в Эфиопии, показали, что более четверти – 105 (28,8%) участниц исследования были инфицированы одним или несколькими кишечными паразитами [39, с. 31].

Изучив современные источники литературы, нами выявлено, что имеются немногочисленные данные, показывающие негативное влияние лямблиоза у матери, на здоровье будущего ребенка. По данным Гасановой Т.А. (2006), у детей, рожденных женщинами с диагнозом «лямблиоз», в 1,6 раз чаще зафиксирована перинатальная патология. Rodryguezz Garcna R et al. (2002) установлено, что риск рождения детей с меньшим весом возрастает у инфицированных лямблиями матерей. P.G. Lunn et al. (1999) выявили положительный титр антител к лямблиям у 95% младенцев с недостаточностью в весе в возрасте от 2 до 8 месяцев [38, с. 61]. Отмечено, что дети, родившиеся у женщин, страдавших от токсооза в период беременности, имеют более высокий уровень заболеваемости с первых дней жизни.

В странах, эндемичных по лямблиозу, дети могут инфицироваться *Giardia lamblia* с первых месяцев жизни. Однако при этом у некоторых достаточно быстро может развиваться адаптивный иммунитет. Первое заражение одноклеточными в некоторых случаях, может вызвать острую диарею, но чаще протекает бессимптомно. Это можно объяснить тем, что дети чаще всего до 1 года находятся на грудном вскармливании, а материнское молоко содержит высокие концентрации специфических антилямблиозных IgA-антител, а также лактоферрин. Эти компоненты способны предотвратить тяжелые эпизоды острой диареи, но не защищают от развития хронического лямблиоза или его носительства [1, с. 6609].

Показания к исследованию на лямблиоз. Наиболее частыми признаками при скрытой картине лямблиоза являются:

- а) заболевания пищеварительного тракта с тенденцией к их хроническому течению с частыми, умеренно выраженными обострениями;
- б) нейроциркуляторная дисфункция, особенно, в сочетании с желудочно-кишечными нарушениями;

- в) стойкая эозинофилия крови;
- г) аллергические проявления.

При наличии этих составляющих или хотя бы одного компонента, следует назначить обследование на подтверждение или опровержение диагноза «лямблиоз».

Методы диагностики. Несмотря на то, что лямблиоз известен уже давно, до сих пор существуют серьезные проблемы в его диагностике. Традиционно диагноз устанавливают по обнаружению цист или трофозоитов в образцах фекалий или дуоденальном содержимом [40, с. 5].

Как отмечают исследователи, эффективность простой микроскопии кала составляет около 50% из-за прерывистости в цистовыделении. Это связано с особенностями размножения трофозоитов. Длительность «безцистных» промежутков составляет 8–14 дней. Вполне возможно, что это связано с изменением иммунореактивных свойств макроорганизма. По данным исследования Wahtquist S.P. et al., точность диагностики возрастает при трехкратном исследовании [40, с. 6].

Методы исследования фекалий. Для постановки диагноза «лямблиоз» чаще всего используют метод лабораторной диагностики, который позволяет обнаружить цисты паразита или их вегетативные формы (трофозоиты).

Трофозоиты – это подвижные, формы лямблий со жгутиками, которые быстро утрачивают свою подвижность и инцистируются при изменении условий окружающей среды. Поэтому их можно идентифицировать только в жидких теплых испражнениях. Известно, что цисты хорошо сохраняются во влажной среде, однако они со временем могут менять свой типичный внешний вид, что еще более затрудняет их идентификацию [40, с. 5]. По наблюдениям некоторых ученых, уже через 2 часа цисты изменяют свою характерную форму, по этому можно применять «консервацию».

Для так называемого «консервирования», которое позволит повысить эффективность выявления лямблий, используют особые растворы. При применении любого из них, кал разводится консервантом в соотношении 1:3 и может храниться при комнатной температуре. Ниже приводится рецептура консервирующих растворов.

Реактив Борроуза:

Вода	82,5 мл
Формалин	5,0 мл
Этанол	12,5 мл
(спирт этиловый) 96°	
Фенол кристаллический	2,0 г
Натрия хлорид	0,7 г

Реактив Турдыева:

Вода	80,0мл
Формалин	10,0 мл
Глицерин	2,0 мл
Азотнокислый натрий	0,16 г
Раствор Люголя	8,0 мл

Реактив Сафаралиева:

Вода	82,5 мл
Формалин	10,0 мл
Фенол	2,5 г
Уксусная кислота (конц.)	5,0 мл
Метиленовый синий	2,0 г
Цинка сульфат	1,5 г

Техника сдачи кала: взять пробу из 7 мест последней порции фекалий (лучше жидких). Сбор материала из твердых фракций первой порции не желателен, так как это может привести к получению ложноотрицательного результата.

Если первый анализ отрицателен, то проводят не менее 3 исследований с интервалом в 2–3 дня. Это связано с непостоянным выделением цист (возможны перерывы от 1 до 17 дней).

Способы исследования:

- нативный мазок (для обнаружения цист и вегетативных форм);
- мазок с последующей окраской раствором Люголя (кристаллический йод 2 г, калия иодид 5 г,

дистиллированная вода 100 мл);

– методы обогащения (механическое или формалин–эфирное) с последующей микроскопией. Но стоит учитывать, что все методы обогащения приводят к гибели трофозоитов.

Микроскопию проводят при увеличении не менее чем в 400 раз.

Исследование дуоденального содержимого. Возможность обнаружения паразитов при исследовании дуоденального содержимого гораздо выше, чем при исследовании кала. Желчь (20–35 мл) можно получить при фиброгастродуоденоскопии (порция «А»). Наиболее эффективно производить забор 3–канальным зондом в условиях вакуума. Посуда для сбора должна быть чистой и сухой, так как даже незначительные остатки хлорсодержащих химических веществ ускоряют гибель вегетативных форм.

Полученное сразу микроскопируют, потому, что подвижные вегетативные формы одноклеточного быстро гибнут во внешней среде (за 30–60 минут). Кроме того, нужно учитывать, что лямблии погибают в концентрированной желчи, поэтому чаще всего в желчных порциях «В» или «С» паразит не выявляется. Однако были случаи, когда микроскопия желчи показывала наличие вегетативных форм лямблий во всех порциях.

Ранее считалось, что обнаружение паразита в порции пузырной желчи и желчи из печеночных ходов говорит о «лямблиозном холецистохолангите». Но на настоящее время установлено, что нормальная желчь препятствует жизнедеятельности лямблий, а большое количество паразитов в ней связано со смывом лямблий со стенок двенадцатиперстной кишки гипертоническим раствором сернокислой магнезии или глюкозы.

Иммунологические методы. В современной диагностике также используют выявление специфических антигенов в фекалиях и специфических антител в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) [40, с. 5; 41, с. 169]. Специфичность и чувствительность этого иммунологического метода зависит от состава и качества диагностических наборов. Хотелось бы подчеркнуть, что существует проблема перекрестных реакций антигенов лямблий с другими паразитарными и соматическими антигенами, которые могут дать ложноположительные результаты. В связи с этим рекомендуется комплексное применение тестов на антитела и антигены [40, с. 7].

Для выявления антигенов лямблий в кале, а также биоптатах, используются моноклональные антитела к антигену GSA–65. Это позволяет выявить *Giardia lamblia* даже в «немые» промежутки, когда цисты не выделяются. Дело в том, что антиген GSA–65 прекращает выделяться с фекалиями спустя 2 недели после проведения терапии заболевания.

К примеру, в европейских странах для диагностики применяют набор DRG® *Giardia lamblia* Ag (stool) EIA–3477 (США), который основан на быстром двухшаговом иммуноферментном анализе и предназначен для качественного определения антигена лямблий.

Noor JahaN et al. в 2014 году провели исследование 1680 пациентов на предмет их инвазированности *Giardia lamblia*, а также для сравнения эффективности использования микроскопического анализа и теста на основе иммуноферментного анализа «ELISA by RIDASCREEN *Giardia* test» (R–Biopharm AG, Darmstadt, Germany).

Результаты: из 1680 образцов стула 380 образцов (22,6%) оказались положительными. Лучший результат получен при применении теста «ELISA by RIDASCREEN *Giardia* test» – 91,5% случаев.

Коллектив диагностов с помощью новой формы иммуноферментного анализа (ELISA, TRI–COMBO) протестировал 620 образцов стула детей Гватемалы. С помощью TRI–COMBO диагностированы: *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* и *Entamoeba histolytica* в 8,4%, 0,3%, и 0,5% соответственно [41, с. 169].

Существует альтернативный набор реагентов «Лямблия антитела–ИФА–Бест» (Россия), предназначенный для определения иммуноглобулинов классов G, M, A в сыворотке крови человека на твердофазном носителе. Специфическими компонентами набора реагентов являются антигены лямблий, иммобилизованные в лунках планшетов, смесь пероксидазных конъюгатов антител к IgG, IgM, IgA человека, положительный и отрицательный контрольные образцы.

На данный момент появилась возможность и для молекулярно–генетической диагностики лямблиоза методом ПЦР [40, с. 6].

Прежде всего проводится экстракция ДНК при помощи фенол–хлороформа из образцов фекалий. С выделенной ДНК проводят ПЦР с праймерами TPIA1/TPIA2, специфичными для лямблий группы «А», и TP1B1/TP1B2, специфичными для лямблий группы «В». Часто для контроля проводят ПЦР этих же проб ДНК с праймерами Л–И1/Л–И2.

Анализ полученных результатов при проведении ПЦР можно проводить с помощью электрофореза в 1,5% агаровом геле с этидием бромидом [40, с. 6].

В 2014 году R. Ignatius et al. провели сравнительный анализ по применению иммунохроматографического (ICA) анализа, микроскопического метода и ПЦР для обнаружения *Giardia intestinalis* «А» и «В» групп в 558 образцах кала детей из Руанды (Африка). Микроскопию осуществляли непосредственно сразу после забора материала, а для ICA и ПЦР образцы подвергали заморозке ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$). Иммуноферментный анализ и ПЦР на предмет лямблиоза были выполнены в лаборатории Германии после предварительной разморозки образцов стула. Для иммунохроматографического (ICA) анализа использовали тест «Rida Quick Giardia; R-Biopharm, Darmstadt, Germany». ДНК для ПЦР экстрагировали с помощью «Qiamp DNA Stool Mini Kit; Qiagen, Hilden, Germany» [42, с. 0784].

В результате исследования показано, что ICA одинаково чувствителен к обнаружению лямблий групп «А» и «В», а также превосходит микроскопический метод по эффективности. Но при сравнении ICA с микроскопией и ПЦР выяснено, что последний из методов более чувствителен.

Rubén O. Cimino et al. в 2015 году изучили 99 образцов стула пациентов больниц Аргентины на предмет обнаружения гельминтов *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura* и протист *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* / *hominis*, *Entamoeba histolytica*. Кроме того, задачей ученых являлось: сравнить примененные методы диагностики – микроскопический («McMaster») и метод количественной ПЦР (кПЦР или multi-parallel quantitative real-time polymerase chain reaction). Известно, что кПЦР позволяет проводить количественные измерения и генотипирование. Степень инфекции, которая оценивается, как число копий чужеродного генома на единицу ткани пациента, имеет большое значение во многих случаях.

Результаты показали, что кПЦР анализ более точен по сравнению с микроскопией. Так *A. duodenale* найдены у 19,1% и *N. americanus* в 36,4% инфицированных, а у 48,6% отмечалась с сочетанное паразитирование обоих нематод. Однако наилучший результат применения кПЦР по сравнению с микроскопией отмечен при диагностике лямблиоза (63,6% при кПЦР против 8,1%, при микроскопии, $p < 0,05$). Кроме того, полипаразитизм был обнаружен чаще с помощью кПЦР в сравнении с микроскопией (64,7% против 24,2%, $p < 0,05$) [43, с. 380].

Хотелось бы отметить, что ИФА и ПЦР применяют также в ветеринарии. Roberto Papini et al. при исследовании 143 образцов фекалий собак, собранных в местах выгула непосредственно после дефекации в окрестностях г. Пиза, с применением ИФА и ПЦР, выявили, что первый метод (ИФА) обладает чувствительностью к антигену паразита на 88,9 % и специфичностью в диагностике на 95,8 %, а ПЦР на 98,7 % [44, с. 420].

Заключение. Исходя из выше изложенного, можно сделать выводы, что лямблиоз может протекать годами и, в первую очередь, опасен тем, что имеет бессимптомное течение, а клинические признаки, которые возникают у взрослого человека, не являются специфичными. Часто лямблиоз скрывается под маской дискинезии желчных путей, под хроническим энтеритом и иными патологиями органов желудочно-кишечного тракта.

Значительно чаще развитие лямблиоза происходит у детей, причем его течение у них более тяжелое, чем у взрослых. Широкое распространение лямблиоза среди детей объясняется высокой степенью заразности данного заболевания, причем в подавляющем большинстве случаев течение лямблиоза характеризуется симптоматикой, имитирующей другие виды заболеваний, что в существенной степени затрудняет определение истинного заболевания, ставшего причиной тех или иных состояний.

Что касается методов диагностики, отмечено, что иммунологические методы обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Однако следует помнить, что проблема специфичности антител до сих пор достаточно не изучена. Антитела к лямблиям в сыворотке крови могут не определяться у людей с упорным, длительно текущим лямблиозом, у лиц с лимфатико-гипопластическим диатезом. Кроме того, любой из выше описанных методов (способов) должен быть доступным и рентабельным. Поэтому, актуальной задачей для научных работников, врачей и диагностов является разработка чувствительных, видоспецифичных, экономически доступных методов (способов), диагностикумов для точной постановки диагноза при любой из форм паразитарной инфекции.

Список литературы

1. Baldursson, S. Waterborne transmission of protozoan parasites: review of worldwide outbreaks – an update 2004–2010 / S. Baldursson, P. Karanis // *Water Res.* – 2011. – Vol. 15. – 45(20). – P. 6603–6614.
2. Анализ заболеваемости наиболее распространенными паразитогами в республике Башкортостан / Т. В. Кайданек [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2015. – Т. 10. – № 1. – С. 10–14.
3. Гузеева, Т. М. Ситуация по паразитарным заболеваниям в Российской Федерации / Т. М. Гузеева // *Молекулярная диагностика.* – 2014. – Т. 1. – С. 543–544.
4. Онищенко, Г. Г. Основные направления профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний / Г. Г. Онищенко // *Материалы X съезда Всероссийского научно–практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.* – М., 2012. – С. 79–87.
5. Халафли, Х. Н. Социально–эпидемиологический анализ распространения гельминтозов среди детей / Х. Н. Халафли // *Медицинские науки.* – 2010. – №3. – С. 138–143.
6. Preventative Chemotherapy in Human Helminthases: Coordinated Use of Anthelmithic drugs in Control Interventions: A Manual for Health Professionals and Vanagers/ World Health Organization. – 2006. – P. 56.
7. Prevalence of intestinal parasites among patients of a Ghanaian psychiatry hospital / Kwabena O. Duedu [et al.] // *BMC Res Notes.* – 2015. – Vol. 8. – P. 651.
8. Cellular cytokine and chemokine responses to parasite antigens and fungus and mite allergens in children co–infected with helminthes and protozoa parasites / J. Hegewald [et al.] // *Journ. Of Inflammation.* – 2015. – Vol. 12. – P. 5.
9. Association between *Giardia duodenalis* and Coinfection with Other Diarrhea–Causing Pathogens in India / A. K. Mukherjee [et al.] // *BioMed Research International.* – 2014. – P. – 1–7.
10. Nkrumah, B. *Giardia lamblia*: a major parasitic cause of childhood diarrhoea in patients attending a district hospital in Ghana / B. Nkrumah S. Blay Nguah // *Parasites & Vectors.* – 2011. – Vol. 4. – P. 163.
11. First genotyping of *Giardia duodenalis* and prevalence of enteroparasites in children from Tetouan (Morocco) / Ch. El. Fatni [et al.] // *Parasite.* – 2014. – Vol. 21. – P. 48.
12. Molecular epidemiology of giardiasis among Orang Asli in Malaysia: application of the triosephosphate isomerase gene / T. Sh. Anuar [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2014. – Vol. 14. – P. 78.
13. Epidemiology of *Giardia duodenalis* infection in ruminant livestock and children in the Ismailia province of Egypt: insights by genetic characterization / Yosra A. Helmy [et al.] // *Parasites & Vectors.* – 2014. – Vol. 7. – P. 321.
14. Molecular characterization of *Cryptosporidium* spp. And *Giardia duodenalis* from yaks in the central western region of China / M. Qi [et al.] // *BMC Microbiology.* – 2015. – Vol. 15. – P. 108.
15. Characteristics and risk factors for symptomatic *Giardia lamblia* infections in Germany / W. Espelage [et al.] // *BMC Public Health.* – 2010. – Vol. 10. – P. 41.
16. Adam, R.D. Biology of *Giardia lamblia* / R.D. Adam // *Clinical microbiology reviews.* – 2001. – Vol. 14 (3). – P. 447.
17. Prevalence and risk factors for *Giardia duodenalis* infection among children: A case study in Portugal / C.I. Júlio [et al.] // *Parasites & Vectors.* – 2012. – Vol. 5. – P. 22.
18. Feely, D. E. *Giardia* spp.: Distribution of contractile proteins in the attachment organelle / D. E. Feely, J. V. Schollmeyer, S. L. Erlandsen // *Exp. Parasitol.* – 1982. – Vol. 53. – P. 145–154.
19. NAD(P)H : menadione oxidoreductase of the amitochondriate eukaryote *Giardia lamblia*: a simpler homologue of the vertebrate enzyme / L. B. Sanchez [et al.] // *Microbiology.* – 2001. – Vol. 147. – P. 561–570.
20. Клиника, диагностика и лечение лямблиоза у детей / Е. А. Корниенко [и др.] // *Педиатрическая фармакология.* – 2009. – Т. 6. – № 4. – С. 40–46.
21. The relationship between irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, chronic fatigue and overactive bladder syndrome: a controlled study 6 years after acute gastrointestinal infection / R. Persson [et al.] // *BMC Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 15. – P. 66.

22. Perceived food intolerance and irritable bowel syndrome in a population 3 years after a giardiasis–outbreak: a historical cohort study / Litleskare Sverre [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 15. – P. 164.
23. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection / K. Hanevik [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 9. – P. 27.
24. Population–based analyses of *Giardia duodenalis* is consistent with the clonal assemblage structure / K. Takumi [et al.] // *Parasites & Vectors*. – 2012. – Vol. 5. – P. 168.
25. Prevalence and risk factors for *Giardia duodenalis* infection among children: A case study in Portugal / Cl. Júlio [et al.] // *Parasites & Vectors*. – 2012. – Vol. 5. – P. 22.
26. Persistent gut barrier damage and commensal bacterial influx following eradication of *Giardia* infection in mice / Chen Tzu–Ling [et al.] // *Gut Pathogens*. – 2013. – Vol. 5. – P. 26.
27. Programmed cell death and its role in inflammation / Y. Yang [et al.] // *Military Medical Research*. – 2015. – Vol. 2. – P. 12.
28. Bienvenu, A. – L. Apoptosis induced by parasitic diseases / A.–L. Bienvenu, E. Gonzalez–Rey, S. Picot // *Parasites & Vectors*. – 2010. – Vol. 3. – P. 106.
29. Apoptotic markers in protozoan parasites / A. Jiménez–Ruiz [et al.] // *Parasites & Vectors*. – 2010. – Vol. 3. – P. 104.
30. Programmed cell death and its role in inflammation / Y. Yang [et al.] // *Military Medical Research*. – 2015. – Vol. 2. – P. 12.
31. Putative SF2 helicases of the early–branching eukaryote *Giardia lamblia* are involved in antigenic variation and parasite differentiation into cysts / P. R. Gargantini [et al.] // *BMC Microbiology*. – 2012. – Vol. 12. – P. 284.
32. The *Giardia lamblia* vsp gene repertoire: characteristics, genomic organization, and evolution / R. D. Adam [et al.] // *BMC Genomics*. – 2010. – Vol. 11. – P. 424.
33. The role of arginine and arginine–metabolizing enzymes during *Giardia* – host cell interactions in vitro / B. Stadelmann [et al.] // *BMC Microbiology*. – 2013. – Vol. 13. – P. 256.
34. Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course / K. Mørch [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 13. – P. 28.
35. Transcriptional regulation of kinases downstream of the T cell receptor: another immunomodulatory mechanism of glucocorticoids / M. G. Petrillo [et al.] // *BMC Pharmacology and Toxicology*. – 2014. – Vol. 15. – P. 35.
36. Human memory CD4+ T cell immune responses against *Giardia lamblia* / Chr. Skår Saghaug [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2015. – P. 15.
37. Immunophenotyping in post–giardiasis functional gastrointestinal disease and chronic fatigue syndrome / K. Hanevik [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 12. – P. 258.
38. Азамова, З. III Аллергические, иммунологические и клинические изменения у беременных женщин при различных формах лямблиоза / З. III Азамова, М. В. Куропатенко // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2011. – № 1. – С. 54–63.
39. Prevalence of zinc deficiency and its association with dietary, serum albumin and intestinal parasitic infection among pregnant women attending antenatal care at the University of Gondar Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia / K. Gemechu [et al.] // *BMC Nutrition*. – 2015. – Vol. 1. – P. 31.
40. Диагностика и лечение лямблиоза у детей / Е. А. Корниенко [и др.] // *Гастроэнтерология Санкт–Петербурга*. – 2009. – № 1. – С. 4–7.
41. Diagnosis of Multiple Enteric Protozoan Infections by Enzyme–Linked Immunosorbent Assay in the Guatemalan Highlands / Julia den Hartog [et al.] // *J. Trop. Med. Hyg.* – 2013. – Vol. 88. – Iss. 1. – P. 167–171.
42. Detection of *Giardia duodenalis* assemblage A and B isolates by immunochromatography in stool samples from Rwandan children / R. Ignatius [et al.] // *Clinic. Microbiol. And Infection*. – 2014. – Vol. 20. – № 10. – P. O783–O785.
43. Identification of human intestinal parasites affecting an asymptomatic peri–urban Argentinian population using multi–parallel quantitative real–time polymerase chain reaction / Rubén O. Cimino [et al.] // *Parasites & Vectors*. – 2015. – Vol. 8. – P. 380.
44. Use of a commercial enzyme–linked immunosorbent assay for rapid detection of *Giardia duodenalis* in dog stools in the environment: a Bayesian evaluation / R. Papini [et al.] // *Journ. of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 2013. – Vol. 25. – Iss. 3. – P. 418–422.

45. Persistent gut barrier damage and commensal bacterial influx following eradication of *Giardia* infection in mice / Tzu-Ling Chen [et al.] // *Gut Pathogens*. – 2013. – Vol. 5. – P. 26.

PASHINSKAYA Ekaterina S.
PABIARZHYN Vyacheslav V.
TSVIRKO Lydia S.

GIARDIASIS IN THE XXI–ST CENTURIES: DIFFUSION, DISEASE CLASSIFICATION, A PATHOGENETIC INFLUENCE DIAGNOSTICS AND PREVENTIVE MAINTENANCE MEANS

The article is devoted to the actual parasitic disease – Giardiasis, its spread, classification, pathogenesis, diagnostics and prophylactics. Giardiasis in adults and children develops after ingestion of invasive protozoan cysts. Reproduction of parasites begins a few days after infection. In the acute course of the disease, their quantity in the gastrointestinal tract reaches tens of millions. Parasitizing these unicellulars leads to cholecystitis and dyskinesia. The products of their vital activity and the decay of dead cells are absorbed into the blood, causing intoxication and allergic sensitization of the body.

Keywords: *Lambliia (Giardia), a specific complex, a genome, pathogenetic influence, diagnostics, the person, parasitizing.*

References

1. Baldursson, S., Karanis, P. Waterborne transmission of protozoan parasites: review of worldwide outbreaks – an update 2004–2010. *Water Res*, 2011, Vol. 15, iss. 45 (20), pp. 6603–6614.
2. Kaidanek, T.V., Mukhametzyanov, A. M., Asylgareeva, G. M., Kobiakov, A. I., Mavziutov, A. R. Analiz zaboлеваemosti naibolee rasprostranennymi parazitozami v respublike Bashkortostan [Analysis of the incidence of the most common parasites in the Republic of Bashkortostan]. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana* [Bashkortostan Medical Journal], 2015, Vol. 10, no. 1, pp. 10–14.
3. Guzeeva T. M. *Situatsiia po parazitarnym zabolevaniiam v Rossiiskoi Federatsii* [The situation of parasitic diseases in the Russian Federation]. *Molekuliarnaia diagnostika*, 2014, Vol. 1, pp. 543–544.
4. Onishchenko, G. G. Osnovnye napravleniia profilaktiki infektsionnykh i parazitarnykh zabolevanii [The main directions of prevention of infectious and parasitic diseases]. *Materialy X s"ezda Vserossiiskogo nauchno–prakticheskogo obshchestva epidemiologov, mikrobiologov i parazitologov*, 2012, pp.79–87.
5. Khalafli, Kh. N. *Sotsial'no–epidemiologicheskii analiz rasprostraneniia gel'mintozov sredi detei* [Socio–epidemiological analysis of the spread of helminthiasis among of children]. *Meditsinskie nauki*, 2010, no. 3, pp. 138–143.
6. Preventative Chemotherapy in Human Helminthases: Coordinated Use of Anthelmithic drugs in Control Inventions: A Manual for Health Professionals and Vanagers. World Health Organization, 2006, pp. 56.
7. Duedu, K.O., Karikari, Y.A., Attah, S.K., Ayeh–Kumi, P.F. Prevalence of intestinal parasites among patients of a Ghanaian psychiatry hospital. *BMC Res Notes*, 2015, Vol. 8, pp. 651.
8. Hegewald, J., Gantin, R.G, Lechner, C.J, Huang, X., Agossou, A., Agbeko, Y.F, Soboslay, P.T, Köhler, C. Cellular cytokine and chemokine responses to parasite antigens and fungus and mite allergens in children co–infected with helminthes and protozoa parasites. *Journ. of Inflammation*, 2015, Vol. 12, pp. 5.
9. Mukherjee, A.K, Chowdhury, P., Rajendran, K., Nozaki, T., Ganguly, S. Association between *Giardia duodenalis* and Coinfection with Other Diarrhea–Causing Pathogens in India. *BioMed Research International*, 2014, pp. 1–7.
10. Nkrumah, B., Nguah, S. *Giardia lamblia*: a major parasitic cause of childhood diarrhoea in patients attending a district hospital in Ghana. *Parasites & Vectors*, 2011, Vol. 4, pp. 163.

11. Fatni, C. El., Olmo, F., Fatni, H. El., Romero, D., Rosales, M.J. First genotyping of *Giardia duodenalis* and prevalence of enteroparasites in children from Tetouan (Morocco). *Parasite*, 2014, Vol. 21, pp. 48.
12. Anuar, T.Sh., Azreen, S.N., Salleh, F.Md., Moktar, N. Molecular epidemiology of giardiasis among Orang Asli in Malaysia: application of the triosephosphate isomerase gene. *BMC Infectious Diseases*, 2014, Vol. 14, pp. 78.
13. Helmy, Y.A., Klotz, Ch., Aebischer, T., Krücken, J., Nöckler, K. Samson–Himmelstjerna, G. von, Zessin K.–H., Wilking H. Epidemiology of *Giardia duodenalis* infection in ruminant livestock and children in the Ismailia province of Egypt: insights by genetic characterization. *Parasites & Vectors*, 2014, Vol. 7, pp. 321.
14. Qi, M., Cai, J., Wang, R., Li, J., Jian, F., Huang, J., Zhou, H., Zhang, L. Molecular characterization of *Cryptosporidium* spp. and *Giardia duodenalis* from yaks in the central western region of China, *BMC Microbiology*, 2015, Vol. 15, pp. 108.
15. Espelage, W., an der Heiden, M., Stark, K., Alpers K. Characteristics and risk factors for symptomatic *Giardia lamblia* infections in Germany. *BMC Public Health*, 2010, Vol. 10, pp. 41.
16. Adam, R.D. Biology of *Giardia lamblia*. *Clinical microbiology reviews*, 2001, Vol. 14 (3), pp. 447.
17. Júlio C., Vilares A., Oleastro M., Ferreira I., Gomes S., Monteiro L. Prevalence and risk factors for *Giardia duodenalis* infection among children: A case study in Portugal, *Parasites & Vectors*, 2012, Vol. 5, pp. 22.
18. Feely D.E., Schollmeyer J.V., Erlandsen S.L. *Giardia* spp.: Distribution of contractile proteins in the attachment organelle. *Exp. Parasitol*, 1982, Vol. 53, pp. 145–154.
19. Sánchez, L.B., Elmendorf, H., Nash, T.E., Müller, M. NAD(P)H : menadione oxidoreductase of the amitochondriate eukaryote *Giardia lamblia*: a simpler homologue of the vertebrate enzyme, *Microbiology*, 2001, Vol. 147, pp. 561–570.
20. Kornienko, E.A., Minina, S.N., Fadina, S.A., Loboda, T.B. *Klinika, diagnostika i lechenie liamblioza u detei* [Clinic, diagnostics and treatment of giardiasis in children]. *Pediatricheskaia farmakologiya* [Pediatric pharmacology], 2009, Vol. 6, no. 4, pp. 40–46.
21. Persson, R., Wensaas, K.–A., Hanevik, K., Egil Eide, G., Langeland, N., Rortveit, G. The relationship between irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, chronic fatigue and overactive bladder syndrome: a controlled study 6 years after acute gastrointestinal infection, *BMC Gastroenterology*, 2015, Vol. 15, pp. 66.
22. Litleskare, S., Wensaas, K.–A., Eide, G., Hanevik, K., Kahrs, G., Langeland, N., Rortveit, G. Perceived food intolerance and irritable bowel syndrome in a population 3 years after a giardiasis–outbreak: a historical cohort study, *BMC Gastroenterology*, 2015, Vol. 15, pp. 164.
23. Hanevik, K., Dizdar, V., Langeland, N., Hausken, T. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection, *BMC Gastroenterology*, 2009, Vol. 9, pp. 27.
24. Takumi, K., Swart, A., Mank, Th., Lasek–Nesselquist, E., Lebbad, M., Cacciò, S.M., Sprong, H. Population–based analyses of *Giardia duodenalis* is consistent with the clonal assemblage structure. *Parasites & Vectors*, 2012, Vol. 5, pp. 168.
25. Júlio, C., Vilares, A., Oleastro, M., Ferreira, I., Gomes, S., Monteiro, L., Nunes, B., Tenreiro, R., Angelo, H. Prevalence and risk factors for *Giardia duodenalis* infection among children: A case study in Portugal. *Parasites & Vectors*, 2012, Vol. 5, pp. 22.
26. Chen, T.L., Chen, S., Wu, H.W., Lee, T.C., Lu, Y.Z., Wu, L.L. Persistent gut barrier damage and commensal bacterial influx following eradication of *Giardia* infection in mice. *Gut Pathogens*, 2013, Vol. 5, pp. 26.
27. Yang, Y., Jiang, G., Zhang, P., Fan, J. Programmed cell death and its role in inflammation. *Military Medical Research*, 2015, Vol. 2, pp. 12.
28. Bienvenu, A.–L., Gonzalez–Rey, E., Picot, S. Apoptosis induced by parasitic diseases. *Parasites & Vectors*, 2010, Vol. 3, pp. 106.
29. Jiménez–Ruiz, A., Alzate, J.F., Macleod, E.T., Lüder, C.G. K., Fasel, N., Hurd, H. Apoptotic markers in protozoan parasites. *Parasites & Vectors*, 2010, Vol. 3, pp. 104.
30. Yang, Y., Jiang, G., Zhang, P., Fan, J. Programmed cell death and its role in inflammation. *Military Medical Research*, 2015, Vol. 2, pp. 12.
31. Gargantini, P.R., Serradell, M.C., Torri, A., Lujan, H.D. Putative SF2 helicases of the early–branching eukaryote *Giardia lamblia* are involved in antigenic variation and parasite differentiation into cysts. *BMC Microbiology*, 2012, Vol. 12, pp. 284.

32. Adam, R.D, Nigam, A., Seshadri, V., Martens, C.A, Farneth, G.A. The Giardia lamblia vsp gene repertoire: characteristics, genomic organization, and evolution. BMC Genomics, 2010, Vol. 11, pp. 424.
33. Stadelmann, B., Hanevik, K., Andersson, M.K., Bruserud, O., Svärd, S.G. The role of arginine and arginine-metabolizing enzymes during Giardia – host cell interactions in vitro. BMC Microbiology, 2013, Vol. 13, pp. 256.
34. Mørch, K., Hanevik, K., Rivenes, A.C., Bødtker, J.E., Næss, H., Stubhaug, B., Wensaas, K.–A., Rortveit, G., Eide, G.E. Hausken, T., Langeland N. Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course. BMC Gastroenterology, 2013, Vol. 13, pp. 28.
35. Petrillo, M.G.,Fettucciari,K.,Montuschi,P.,Ronchetti,S.,Cari, L., Migliorati, G. Transcriptional regulation of kinases downstream of the T cell receptor: another immunomodulatory mechanism of glucocorticoids, BMC Pharmacology and Toxicology, 2014, Vol. 15, pp. 35.
36. Saghaug, C.S., Sørnes, S., Peirasmaki, D., Svärd, S., Langeland, N., Hanevik, K. Human memory CD4+ T cell immune responses against Giardia lamblia. Clin. Vaccine Immunol, 2015, pp. 15.
37. Hanevik, K., Kristoffersen, E.K., Sørnes, S., Mørch, K., Næss, H., Rivenes, A.C., Bødtker, J.E., Hausken, T., Langeland, N. Immunophenotyping in post-giardiasis functional gastrointestinal disease and chronic fatigue syndrome. BMC Infectious Diseases, 2012, Vol. 12, pp. 258.
38. Azamova, Z.Sh., Kuropatenko, M.V. *Allergicheskie, immunologicheskie i klinicheskie izmeneniia u beremennykh zhenshchin pri razlichnykh formakh liamblioza* [Allergic, immunological and clinical changes in pregnant women with various forms of giardiasis]. *Immunopatologiia, allergologiia, infektologiia* [Immunopathology, Allergology, Infectology], 2011, no. 1, pp. 54–63.
39. Kumera, G., Awoke, T., Melese, T., Eshetie, S., Mekuria, G., Mekonnen, F., Ewunetu, T., Gedle, D. Prevalence of zinc deficiency and its association with dietary, serum albumin and intestinal parasitic infection among pregnant women attending antenatal care at the University of Gondar Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia. BMC Nutrition, 2015, Vol. 1, pp. 31.
40. Kornienko, E.A., Minina, S.N., Fadina, S.A., Loboda, T.B. *Diagnostika i lechenie liamblioza u detei* [Diagnosis and treatment of giardiasis in children]. *Gastroenterologiia Sankt–Peterburga*, 2009, no. 1, pp. 4–7.
41. Hartog, J. den, Rosenbaum, L., Wood, Z., Burt, D., Petri, W.A. Diagnosis of Multiple Enteric Protozoan Infections by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in the Guatemalan Highlands. J. Trop. Med. Hyg., 2013, Vol. 88, iss. 1, pp. 167–171.
42. Ignatius, R., Gahutu, J.B., Klotz, C., Musemakweri, A., Aebischer, T., Mockenhaupt, F.P. Detection of Giardia duodenalis assemblage A and B isolates by immunochromatography in stool samples from Rwandan children. Clinical Microbiology and Infection, 2014, Vol. 20, no. 10, pp. O783–O785.
43. Cimino, R., Jeun, R., Juarez, M., Cajal, P., Vargas, P., Echazú, A., Bryan, P., Nasser, J., Krolewiecki, A., Mejia, R. Identification of human intestinal parasites affecting an asymptomatic peri-urban Argentinian population using multi-parallel quantitative real-time polymerase chain reaction. Parasites & Vectors, 2015, Vol. 8, pp. 380.
44. Papini, R., Carreras, G., Marangi, M., Mancianti, F., Giangaspero, A. Use of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for rapid detection of Giardia duodenalis in dog stools in the environment: a Bayesian evaluation. J Vet Diagn Invest., 2013, Vol. 25(3), pp. 418–22.
45. Tzu-Ling Chen, Shin Chen, Hsiu-Wei Wu, Tsung-Chun Lee, Yen-Zhen Lu, Li-Ling Wu, Yen-Hsuan Ni, Chin-Hung Sun, Wei-Hsuan Yu, Andre G Buret, Linda Chia-Hui Yu. Persistent gut barrier damage and commensal bacterial influx following eradication of Giardia infection in mice. Gut Pathogens, 2013, Vol. 5, pp. 26.

Received 2 April 2018