

ЗАО «ЭКОлаб»
ГУЗ «Саратовский областной
кожно-венерологический диспансер»

С.Г. Марданлы, Г.Ю. Куляш

**Проблемы достоверности
и объективной оценки результатов
лабораторной диагностики
гонореи, трихомониаза
и уrogenитального хламидиоза**

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ
ПОСОБИЕ

г. Электрoгорск
2011 г.

УДК 616.97
ББК 55.812-4я7+55.14-4я7
М25

Авторы:

С.Г. Марданлы — президент ЗАО «ЭКОлаб», академик РАМНТ, кандидат медицинских наук;

Г.Ю. Куляш — заведующий централизованной серологической лабораторией ГУЗ «Саратовский областной кожно-венерологический диспансер», кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач высшей категории.

Марданлы С.Г., Куляш Г.Ю.

М25 Проблемы достоверности и объективной оценки результатов лабораторной диагностики гонореи, трихомониаза и урогенитального хламидиоза: учебно-методическое пособие / С.Г. Марданлы, Г.Ю. Куляш. — Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. — 48 с.

ISBN 978-5-8311-0303-8

ББК 55.812-4я7+55.14-4я7

ISBN 978-5-8311-0303-8

© Марданлы С.Г., Куляш Г.Ю., 2011

ВВЕДЕНИЕ

Прогресс достижений в области заболеваний человека, передача которых происходит преимущественно половым путем, существенно расширил традиционный перечень возбудителей, способных поражать органы мочеполовой системы, и вызвал объяснимый подъем интереса к таким их отдельным представителям, как *M.hominis*, *U.urealiticum* и *M.genitalium*. Несмотря на ожидавшееся подтверждение существенной роли этих микроорганизмов в развитии урогенитальной патологии у сексуально-активной части человеческой популяции, проведенные наблюдения явились основанием для отнесения *M.hominis* и *U.urealiticum* к группе условно-патогенных микроорганизмов, колонизирующих мочеполовые органы мужчин и женщин. Ограниченная способность к проявлению ими патогенного эффекта в варианте моноинфекции в настоящее время общепризнанна, а факт эффективной половой передачи не доказан, что позволило исключить данные микроорганизмы из группы возбудителей ИППП, подлежащих статистической отчетности. Единственным представителем микоплазм, претендующим на включение в перечень возбудителей ИППП, является *M.genitalium*, однако даже большой массив предварительных доказательств о соответствии *M.genitalium* критериям ИППП до сих пор не позволяет отнести их к разряду безусловных патогенов [1].

Возбудители гонореи, трихомониаза и УГХ никогда не становились предметом дискуссий об их патогенности и медико-социальной значимости. Более того, именно эта триада излечимых инфекций мочеполового тракта по-прежнему должна рассматриваться как приоритетная в связи с наиболее высокими показателями заболеваемости в России и за рубежом, а также в связи с доказанным риском тяжелых клинических и эпидемиологических осложнений при отсутствии своевременного полноценного лечения [2–4]. Кроме того, скрытая угроза серьезных эпидемиологических последствий, связанных с ростом антибиотикорезистентности гонококка во всем мире включая Россию [5, 6], придает проблеме борьбы с гонореей особую значимость. Не меньшую озабоченность должны вызывать данные эпидемиологического мониторинга за хламидийной инфекцией. В США УГХ выходит на лидирующие позиции по распространенности в сравнении с другими ИППП [1], а в странах Европы интенсивные показатели заболеваемости УГХ достигают 700 и более случаев на 100 тысяч населения [3]. Это является объективным свидетельством недостаточности проводимых противоэпидемических мероприятий и необходимости их совершенствования.

В основе эффективных мер борьбы с гонореей, трихомониазом и УГХ лежит организация не только массовой, но и качественной лабораторной диагностики ИППП, что особенно актуально для России, где материально-техническая и квалификационная базы для проведения лабораторных исследований на данную группу инфекций в основном недостаточные. Кроме того, нарастающая тенденция использования практически всего спектра предлагаемых на рынке средств выявления ИППП специалистами с различным уровнем профессиональной подготовки по данной проблеме является предпосылкой для диагностических ошибок, которые неизбежно приводят к клиническим и эпидемиологическим осложнениям.

На сегодняшний день имеется не один десяток руководств и пособий по диагностике и лечению ИППП, позволяющих получить полное представление как о спектре методических приемов, используемых в России и за рубежом, так и о проведении отдельных лабораторно-диагностических процедур. Однако большинство из них предоставляет сведения о принципах и стандартных возможностях различных методологий, но не ставит целью систематизированное освещение наиболее вероятных причин снижения эффективности лабораторной и, как следствие, клинической диагностики ИППП, которое часто встречается в практической работе ЛПУ и снижает качество оказания медицинской помощи. В предлагаемом пособии необходимые данные о различных способах тестирования ИППП изложены в краткой форме, тогда как основное внимание сконцентрировано на анализе практически достижимой информативности отдельных методов или их комбинаций, а также на причинах получения недостоверных результатов тех или иных исследований при различных ИППП. Такой подход, по мнению авторов, может способствовать формированию критического отношения специалистов к результатам лабораторно-диагностических исследований и выбору ими правильной тактики ведения обследуемых пациентов.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей клинико-диагностических лабораторий, врачей дерматовенерологов и врачей других специальностей, проводящих диагностику инфекций, передаваемых половым путем.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	—	антиген
АТ	—	антитело
ВЗОМТ	—	воспалительные заболевания органов малого таза
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИППП	—	инфекции, передаваемые половым путем
ИФА	—	иммуноферментный анализ
ИФЛА	—	иммунофлуоресцентный анализ
КВД	—	кожно-венерологический диспансер
КМ	—	культуральный метод
ЛПС	—	липополисахарид
ЛПУ	—	лечебно-профилактическое учреждение
МИБП	—	медицинские иммунобиологические препараты
ПААГ	—	полиакриламидный гель
ПЗОР	—	предсказательная значимость отрицательного результата
ПЗПР	—	предсказательная значимость положительного результата
ПИФ	—	прямая иммунофлуоресценция
ПС	—	питательные среды
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РНИФ	—	реакция непрямой иммунофлуоресценции
УГХ	—	урогенитальный хламидиоз
IgA	—	иммуноглобулины класса А
IgG	—	иммуноглобулины класса G
IgM	—	иммуноглобулины класса M

1. ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ДОСТОВЕРНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ НА ИППП

Обоснованный выбор методов лабораторной диагностики ИППП и правильная трактовка полученных результатов не достижимы без четких представлений о достоверности различных лабораторных тестов. В своем подавляющем большинстве анализы на ИППП не подлежат количественной оценке и направлены на выявление лишь двух противоположных значений — положительного либо отрицательного результата. В таких случаях основными критериями диагностической надежности любого вида тестирования на ИППП являются чувствительность и специфичность [7, 8]. В качестве дополнительных практически важных показателей рассчитываются предсказательная значимость положительного и отрицательного результатов. Ниже приведены характеристики и способы расчета критериев, которые должны правильно пониматься не только врачами-лаборантами, но и клиническими специалистами, получающими справочную информацию о рабочих возможностях тестов, которые используются ими для диагностики ИППП.

Чувствительность — степень вероятности (в %) выявления каким-либо тестом положительного результата у больного пациента. Чувствительность теста составляет 100%, если он дает возможность определить положительный результат у всех больных.

Специфичность — степень вероятности (в %) выявления каким-либо тестом отрицательного результата у человека, не имеющего данного заболевания. Специфичность теста составляет 100%, если он дает возможность определить отрицательный результат у всех здоровых.

Истинно положительный результат (ИП) — положительный результат теста, полученный при обследовании больных пациентов.

Ложноположительный результат (ЛП) — положительный результат теста, полученный при обследовании людей, не имеющих данного заболевания (в более надежном тесте будет установлен отрицательный ответ).

Истинно отрицательный результат (ИО) — отрицательный результат теста, полученный при обследовании людей, не имеющих данного заболевания.

Ложноотрицательный результат (ЛО) — отрицательный результат теста, полученный при обследовании больных пациентов (в более надежном тесте будет установлен положительный ответ).

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} \times 100\%$$

Попытки совмещения этих параметров на уровне 100% в одном методе, за редким исключением, безуспешны. Те или иные способы тестирования отличаются превосходством либо чувствительности, либо специфичности, обуславливая в первом случае риск получения ложноположительных результатов, а во втором — ложноотрицательных ответов. В связи с этим тесты с высокой чувствительностью более эффективны для исключения заболевания, поскольку риск получения ложноотрицательного ответа в них минимален. Тесты с высокой специфичностью более приемлемы для установления диагноза заболевания из-за малой вероятности получения в них ложноположительного результата, который может иметь серьезные последствия из-за побочных эффектов необоснованных лечебно-профилактических мероприятий.

Очевидная недопустимость формальной трактовки позитивных и негативных результатов тестов, делает необходимой оценку дополнительных прогностических показателей — предсказательной значимости положительных (ПЗПР) и отрицательных (ПЗОР) результатов. Это позволяет установить степень вероятности наличия заболевания при положительном результате исследования или его отсутствия в случае отрицательного ответа [9].

$$\text{ПЗПР} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} \times 100\%$$

$$\text{ПЗОР} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛО}} \times 100\%$$

Важно учитывать, что показатели указанных предсказательных критериев могут варьировать не только в связи с различиями в аналитических значениях чувствительности и специфичности различных тестов, но и в связи с различиями распространенности заболевания в исследуемой популяции. По мере снижения распространенности заболевания относительная доля лиц с истинно положительными результатами теста падает, а доля неинфицированных лиц, которые ошибочно идентифицированы как инфицированные, возрастает [9].

Виду сложности одновременного достижения максимально высоких значений чувствительности и специфичности существует и проблема получения одинаково высоких показателей ПЗРП и ПЗОР для различных методов тестирования. На практике данное обстоятельство

означает, что лабораторная диагностика большинства ИППП требует применения комплекса методов, отличающихся различными характеристиками чувствительности и специфичности, и последующей грамотной интерпретации полученных результатов.

2. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ ПО ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ МЕТОДОВ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ИППП

Ниже представлены краткая характеристика и оценка надежности микроскопии в проходящем свете, иммунофлуоресцентного и иммуноферментного анализов, полимеразной цепной реакции и культуральной диагностики. Помимо перечисленных существуют и другие методы для выявления и идентификации возбудителей ИППП, таких как газожидкостная хроматография, электронная микроскопия, экспресс-иммунохроматографические методы и т.д. Однако они либо дорогостоящи и трудоемки, либо недостаточно надежны и в большинстве своем не рекомендованы для широкого использования в практическом здравоохранении, в связи с чем не являются предметом рассмотрения в данном пособии, ориентированном на специалистов практического здравоохранения.

2.1. Микроскопия в проходящем свете

Позволяет выявлять возбудителей ИППП в нативных (влажных) препаратах или фиксированных мазках, окрашенных метиленовым синим, по Граму или другими способами [10]. Чувствительность метода при диагностике ИППП в основном оценивается не выше 40–80% [11] из-за сравнительно низкой разрешающей способности световой микроскопии, требующей наличия не менее 10^9 микробных тел в 1 мл образца. Следует представлять, что при бессимптомных, вялотекущих формах ИППП, а также при некачественном заборе материала вероятность достижения необходимого порога разрешения снижается и одновременно увеличивается риск получения ложноотрицательного результата. В отличие от чувствительности специфичность различных вариантов микроскопии, способна приближаться к 100%. На практике и чувствительность, и специфичность варьируют в широком диапазоне, обнаруживая выраженную зависимость от квалификации персонала. Наиболее частыми причинами ложноположительных и ложноотрицательных

результатов микроскопического анализа могут стать несоблюдение техники окрашивания, недостаточное знание морфологии возбудителя и особенностей его визуальной идентификации в чистой культуре и клиническом материале. Классическими примерами подобных ошибок являются недостаточное или избыточное обесцвечивание препаратов при окраске по Граму в ходе их исследования на наличие гонококков, а также неспособность дифференцировать трихомонады от клеточных элементов окрашенного соскобного материала.

Важно учитывать, что помимо технических и квалификационных факторов, снижающих эффективность микроскопии, чувствительность и специфичность этого вида исследований может зависеть от изменения морфологических характеристик возбудителей ИППП и при этом их достаточная концентрация в образце не помогает избегать диагностических ошибок. Так, например, доля штаммов гонококков с ЦУ-ауксотипом, требующим для роста культуры цитруллин и урацил, в одном из округов США всего за 11 лет возросла в 10,3 раза и это внесло существенные сложности в микроскопическую диагностику гонореи [12]. Было установлено, что уретрит у мужчин, вызванный ЦУ-ауксотипом, реже проявляется выделениями, дизурией, характеризуется более длительным периодом с момента появления симптомов до обращения ко врачу. Кроме того, при уретритах, вызванных данными штаммами, статистически достоверно реже обнаруживаются грам-отрицательные диплококки с внутриклеточным расположением, в связи с чем гонококковый уретрит чаще принимали за негонококковый и, следовательно, тактика ведения пациентов определялась неправильно.

Вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов микроскопического исследования и риск некорректной клинической интерпретации данных бактериоскопии снижаются при неоднократном проведении процедуры, однако на практике этот эффективный подход используется редко.

2.2. Иммунофлуоресцентный анализ

Реакции ПИФ и РНИФ, разработанные Кунсом, Капланом и Веллером, широко использовались в бактериологии и вирусологии начиная с 50-х гг. прошлого столетия как для выявления АГ возбудителей инфекционных заболеваний, так и АТ к ним. К настоящему моменту, однако, для проведения ИФЛА на практике наиболее часто используется ПИФ для обнаружения АГ бактериальных или вирусных возбудителей ИППП. По сути, ИФЛА в обеих модификациях является той же бакте-

риоскопией фиксированных мазков, но с улучшенными показателями чувствительности и специфичности. Это достигается за счет высокой избирательности взаимодействия АГ выявляемого микроорганизма со специфическими АТ, несущими на себе искусственно присоединенную флуоресцирующую метку на основе флуоресцеинизотиоцианата, или ФИТЦ. Возбуждение свечения метки и визуальная оценка флуоресценции требуют применения люминисцентного микроскопа.

Несмотря на бесспорное увеличение диагностической эффективности ИФЛА в сравнении со световой микроскопией окрашенных мазков, реальная чувствительность ПИФ и РНИФ при диагностике ИППП, прежде всего УГХ, даже при высокой культуре исполнения в большинстве случаев не превышает 75% [13].

Нужно учитывать, что для достижения максимально высоких показателей чувствительности и специфичности ПИФ должны использоваться только сертифицированные тест-системы, прошедшие государственный контроль. В то же время на Российском рынке МИБП можно встретить наборы для ПИФ и РНИФ без регистрационного удостоверения, что определяет их исследовательский статус и не гарантирует достоверного результата проведенного исследования на наличие возбудителей трихомониаза, генитального герпеса, цитомегаловирусной и некоторых других инфекций.

Необходимо иметь в виду и то, что помимо жестких условий к качеству самих тест-систем иммунофлуоресцентный анализ очень требователен к этапам забора, фиксации материала, а также процедуре инкубации с АТ и отмывания от них мазка. При этом риск получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов значительно снижается при использовании одноразовых универсальных и цервикальных зондов, взятии мазков из наиболее вероятных очагов присутствия возбудителя, правильной фиксации материала и соблюдении других обязательных требований протокола исследования, изложенного в инструкции по применению.

2.3. Иммуоферментный анализ

Как и в случае ИФЛА, используется принцип взаимодействия АГ возбудителей ИППП и специфических АТ к ним, однако вместо ФИТЦ в ИФА в качестве метки одного из указанных компонентов реакции применяется фермент (наиболее часто — пероксидаза). Каталитические свойства ферментов позволяют им действовать в качестве усилителей сигнала произошедшей специфической реакции «АГ-АТ», поскольку

одна ферментная молекула способна обеспечить образование более 10^5 молекул продукта в минуту [14]. При положительном результате происходит фермент-субстратное взаимодействие с последующим окрашиванием реакционной среды и изменением ее оптической плотности, что позволяет проводить визуальную или инструментальную оценку ИФА. Данный принцип регистрации специфических иммунных комплексов, внедренный в практическую медицину в 70-х гг. 20-го столетия, позволил существенно повысить чувствительность определения АГ и АТ по сравнению с другими иммунохимическими методами более ранних поколений и выявлять исследуемые маркеры в концентрациях порядка 10^{-9} г/мл.

ИФА может выполняться в вариантах, направленных на определение АГ возбудителей ИППП или АТ к ним, однако преобладают модификации ИФА-ТС для выявления АТ в сыворотках крови. Как правило, чувствительность и специфичность различных ТС для ИФА превышают 90%, а лучшие тест-системы для ряда возбудителей ИППП могут достигать диагностической эффективности, близкой к 100%. ИФА является одним из самых надежных современных методов лабораторной диагностики сифилиса, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов. Однако в диагностике многих ИППП (гонореи, трихомониаза, микоплазмозов и ряда других) ИФА практически не применяется. Причины этого связаны как с разной степенью сложности получения высокоспецифичных компонентов для ИФА, так и с особенностями экспрессии АГ и АТ при различных ИППП. Практическим специалистам следует иметь в виду, что регламентированных ИФА-ТС для диагностики многих ИППП на сегодняшний день нет. Поэтому не рекомендованные к практическому применению, но предлагаемые на отечественном рынке МИБП диагностические наборы для определения АТ к возбудителям ИППП или условно-патогенным микроорганизмам, в частности к влагиаллицим трихомонадам и микоплазмам, не гарантируют удовлетворительных показателей чувствительности, специфичности и воспроизводимости. Нельзя не согласиться с мнением Г.А. Дмитриева [15] о том, что для заключения о ценности серологических методов при многих ИППП требуются серьезные широкомасштабные сопоставительные исследования. Без них получение ложноположительных и ложноотрицательных результатов неизбежно усложнит и без того непростую ситуацию в диагностике заболеваний, передаваемых половым путем.

Требования к выполнению подготовительных процедур, проведению и учету реакции, проводимой с использованием сертифицированных ИФА-ТС, изложены в инструкциях по применению наборов, а также в

методических рекомендациях ведущих отечественных производителей. Даже частичное несоблюдение общепринятых правил постановки ИФА способно приводить к снижению эффективности ТС, установленной их производителем. Причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов ИФА, связанные с техническими ошибками, многочисленны и включают неправильную пробоподготовку, несоблюдение рекомендованных объемов дозирования, режимов инкубации, отмывки, а также ингибирование ферментной метки дезинфектантами, недостаточное качество дистиллированной воды и ряд других моментов. С другой стороны, выполнение всех условий проведения процедуры ИФА и применение сертифицированных ИФА-ТС, безусловно, снижает риск недостоверных результатов тестирования пациента на маркеры ИППП, но не исключает диагностических ошибок в принципе. Это связано как с ограничениями чувствительности и специфичности самих ТС, установленными в ходе их разработки и производства, так и с вариабельностью концентраций определяемых в ИФА маркеров различных ИППП на различных стадиях инфекционного процесса. Последнее, впрочем, определяет вероятность неудач при проведении не только ИФА, но и любого другого вида лабораторной диагностики ИППП.

2.4. Методы на основе гибридизации нуклеиновых кислот

Представляют собой большую группу молекулярно-диагностических процедур, отличающихся конструктивным и техническим исполнением, но объединенных одним биологическим феноменом — способностью двух комплементарных цепей полинуклеотидов к прочному, но обратимому связыванию. Это обеспечивает специфичность взаимодействия между диагностическими зондами и нуклеиновой кислотой выявляемого возбудителя ИППП, а также возможность регистрации образовавшихся двунитевых комплексов электрофоретическим, радиоизотопным, иммуноферментным или другим видом анализа. При отсутствии в биологическом материале идентифицируемой нуклеиновой кислоты специфический двунитевой полинуклеотидный комплекс «зонд — мишень» не образуется и результат исследования признается отрицательным.

Наиболее часто в современной отечественной практической медицине применяется полимеразная цепная реакция (ПЦР), в которой специфическое связывание нативной ДНК возбудителя с короткими ДНК-фрагментами искусственно синтезированных зондов (праймеров)

сопровождается многократным копированием (амплификацией) видоспецифического фрагмента искомой ДНК. В результате удается получить высокие концентрации этого продукта даже при наличии единичных копий генома патогенного агента в клиническом материале. Разработка ПЦР признана выдающимся открытием 20-го столетия, за которое К.Б. Мюллис в 1993 г. получил Нобелевскую премию в области химии.

Не концентрируя внимания на многочисленных технических деталях постановки ПЦР, клиницисты должны представлять, что эта диагностическая технология, широко используемая во всем мире и на сегодня являющаяся одной из самых чувствительных и специфичных, также не гарантирует от неудач при идентификации возбудителей ИППП. Возможные ошибки ПЦР-тестирования могут определяться минимум двумя обстоятельствами.

Одно из них обусловлено использованием принципа многократного копирования (амплификации) молекул искомой ДНК, обеспечивающего непревзойденную чувствительность ПЦР. Последнее не допускает попадания даже следов образца от одного пациента, который может оказаться инфицированным, в образцы других пациентов. Если это произойдет, то проба от неинфицированного пациента неизбежно даст ложноположительный результат, что приведет к серии дальнейших необоснованных заключений со стороны клиницистов. Разумеется, что вскоре после внедрения ПЦР в Российское здравоохранение были разработаны нормативы для сведения риска таких событий к минимуму [16]. Однако на практике жесткие требования к проведению амплификационных тестов не всегда выполняются безукоризненно, что не исключает возможности получения ложноположительных результатов, особенно в случае широко распространенного способа регистрации продуктов ПЦР с использованием электрофореза в ПААГ. Сравнительно недавно внедренный вариант «ПЦР в реальном времени», или «Real time PCR», существенно снижает вероятность ложноположительных результатов, поскольку исключает этап переноса амплифицированной ДНК из пробирок с материалом от разных пациентов в ПААГ для последующего электрофореза. Однако в ближайшее время большинство отечественных лабораторий не смогут использовать этот подход в связи с высокой стоимостью оборудования и расходных материалов, многократно превышающей стоимость таковых при выполнении рутинной ПЦР. Существенно менее значимым фактором ложноположительных результатов ПЦР, чем контаминация образцов продуктами амплификации, является вероятность перекрестных взаимодействий искусственно синтезированных молекулярных зондов с ДНК микроорганизмов, ко-

торые могут присутствовать в образце, но не подлежат идентификации в ходе проводимого тестирования.

Противоположный вариант неудач в постановке ПЦР заключается в возможности получения ложноотрицательных результатов. Эффективность амплификации ДНК выявляемых возбудителей ИППП может снижаться вследствие дефектов в работе оборудования для ПЦР, например, при выгорании элементов Пелтье, обеспечивающих поддержание заданных режимов температур в рабочей камере. Несмотря на достаточно широкое и длительное использование ПЦР в регионах РФ, организация регулярного контроля за работой амплифицирующих устройств в России практически отсутствует, в то время как кратность тестирования термоциклеров не должна быть менее 1 раза в 6 месяцев.

Кроме того, качество компонентов многих отечественных диагностических наборов может быть недостаточно высоким [15], в связи с чем надежность амплификации (следовательно и чувствительность ПЦР) способны быть ниже ожидаемых. Помимо названных причин небактериологического характера существуют и разнообразные биологические предпосылки получения ложноотрицательных результатов в ПЦР. В пробах от пациентов нередко присутствуют ингибиторы (блокаторы) амплификации, такие как гормоны, гемоглобин, соли органических кислот, иммуноглобулины [17]. Вид образца также определяет чувствительность ПЦР-анализа. Например, при исследовании материала из носоглотки новорожденных на *S. trachomatis* и чувствительность, и специфичность теста ниже, чем при исследовании образцов из конъюнктивы глаза младенцев [18]. Наконец, надежность амплификации при проведении ПЦР может зависеть даже от периода менструального цикла [19]. В целях предупреждения ложноотрицательных результатов ПЦР были внедрены достаточно действенные меры, в частности внесение в опытные и контрольные образцы индикаторной ДНК так называемого «внутреннего контроля». Однако есть основания считать, что и этот прием не всегда в состоянии объективно отражать все события с ДНК возбудителя в исследуемой пробе, в том числе в случае потери нуклеиновой кислоты на этапе экстракции [17]. Весьма вероятны ложноотрицательные результаты при использовании ПЦР-ТС, сконструированных на основе праймеров к носителям ДНК, которые могут элиминироваться в процессе эволюции возбудителей ИППП. Так, мультикопийная криптическая плаزمида *S. trachomatis*, являющаяся отличной диагностической мишенью, может отсутствовать у 1–16% выделяемых культур хламидий, вызывающих урогенитальную инфекцию [15]. В таких случаях ПЦР-ТС, направленные на выявление внехромосом-

ной ДНК, будут давать отрицательный результат, несмотря на наличие искомым микроорганизмов в пробе от пациента. Поэтому следует согласиться с мнением, что ложноотрицательные результаты ПЦР практически непредсказуемы и выявляются только в повторных постановках, которые, как правило, ограничены стоимостными соображениями [15].

Вышеизложенное не должно формировать негативного отношения к ПЦР, но способствовать объективной оценке результатов ПЦР-тестирования. В ряде случаев ПЦР становится единственным методом выявления возбудителей ИППП, например в случае инфекций, вызываемых вирусами папилломы человека или *M. genitalium*. Не меньшую важность имеет применение ПЦР при асимптомных формах протекания ИППП, когда концентрация выявляемых микроорганизмов столь мала, что они не всегда высеваются даже на чувствительных ПС или клеточных культурах. Тем не менее, всех проблем ПЦР-анализ не решает, а при ошибках в постановке, некорректной трактовке результатов и неуместном назначении, например, для выявления ДНК гарднерелл, *M. hominis* и других условно-патогенных микроорганизмов, является источником дополнительных проблем для врачей и пациентов.

2.5. Культуральные методы

Разработанные много лет назад посеvy материала от обследуемых на искусственные ПС, либо на культуры живых клеток во многих случаях остаются эталоном идентификации целого ряда возбудителей ИППП. В основе высокой чувствительности КМ, достигающей 90% и выше [15], лежит создание условий для накопления в ростовой среде живых возбудителей ИППП, исходная концентрация которых в исследуемом материале может быть низкой и недостаточной для микроскопического выявления, определения в ИФЛА или ИФА. Основу высокой специфичности КМ составляет возможность получения чистой культуры возбудителя с последующей характеристикой выделенных из клинического образца микроорганизмов по морфологическим, иммунологическим, биохимическим и другим надежным критериям, комплексная оценка которых сводит ошибку исследования к минимуму.

Однако, как и в рассмотренных выше случаях, статус признанного «золотого стандарта» не гарантирует результатам культуральных исследований абсолютной достоверности. К причинам снижения чувствительности КМ, связанным с ошибками медицинского персонала, относятся обследование пациентов, принимающих или недавно принимавших antimicrobные или протистоцидные препараты, несоблю-

дение правил забора и условий транспортировки материала, нарушение температурного и временного режимов инкубации посевов, а также использование некачественных ПС. Во всех этих случаях вероятность ложноотрицательных результатов является высокой.

В то же время существуют ситуации, которые бактериологом не контролируются и обусловлены недостаточной для культивирования концентрацией возбудителя в исследуемом материале при вялотекущих или бессимптомных формах ИППП.

Проблема ложноположительных результатов в культуральной диагностике ИППП стоит менее остро и связана в основном с сокращением рекомендованного комплекса способов идентификации возбудителя, включающих не только его морфологическую, но и биохимическую оценку. Возможность ложноположительных результатов при культуральном исследовании на *T.vaginalis* возникает при стремлении бактериологов проводить учет нетипичных по морфологии и подвижности элементов ростовой среды, на которую был произведен посев материала, и эта весьма актуальная тема рассмотрена в соответствующей главе пособия.

3. СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ ДОСТОВЕРНОСТИ ЛАБОРАТОРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА ИППП

Как правило, наименьшая достоверность лабораторного исследования свойственна однократно проведенному тесту. В соответствии с этим общепринятыми подходами к повышению объективности лабораторного тестирования и последующего клинического заключения, являются действия, направленные на повторное получение аналогичного результата. Причем в подавляющем большинстве случаев подтверждается положительный результат, а отрицательные ответы редко служат основанием для повторного тестирования. В то же время клинико-эпидемиологические последствия получения ложноотрицательного заключения могут быть значительно серьезнее таковых при ложноположительном результате тестирования.

Основными вариантами проверочных действий являются тестирование первого образца тем же способом, тестирование тем же способом повторно взятого образца, тестирование первого образца тем же способом, но с применением конкурирующих компонентов реакции (АТ или зондов) и, наконец, тестирование первого или второго образца другим родственным тестом [20].

Именно принцип оптимальной комбинации неродственных методов в большинстве случаев лежит в основе наиболее действенных алгоритмов диагностики ИППП. Наиболее предпочтительной комбинацией является сочетание разных способов определения самого возбудителя или его маркеров, например, «ПИФ-ПЦР» или «ПИФ-КК» или «ПЦР-КК» и т.д. Однако использование таких комплексов не всегда возможно, поэтому применяются и родственные модификации основного метода исследования. Так, для подтверждения специфической природы положительного результата ИФА используется еще один ИФА, но в варианте конкурентного связывания. Корректным подтверждением значимости полученных в ПЦР позитивных результатов (а при определенных обстоятельствах и негативных ответов) является исследование того же образца также в ПЦР, но с использованием другой пары специфичных праймеров или тест-системы другого производителя.

Сочетание лабораторных методов существенно увеличивает вероятность обоснованного заключения клинициста о наличии или отсутствии инфекционного агента в организме обследуемого. Однако такая ясность наступает в основном тогда, когда все результаты комплексного лабораторного исследования однонаправленны, т.е. являются одновременно положительными или отрицательными. Когда же часть результатов будет позитивной, а часть — негативной, принятие правильного решения осложнится. В таких случаях необходимо назначать повторные динамические исследования, ранжировать методы по показателям их эффективности при различных формах и стадиях течения инфекции и брать на себя ответственность по игнорированию результата одного из методов с учетом анамнеза, клиники, результатов конфронтации. К сожалению, в реальных условиях лечащему врачу к приведенным размышлениям придется добавить и его знания о квалификации персонала конкретной КДЛ, и о том, постановка какого из использованных методов данной лаборатории удастся лучше. Ясно, например, что теоретически ПИФ для диагностики урогенитального хламидиоза эффективнее окраски по Романовскому-Гимзе, а ПЦР для той же хламидийной инфекции в большинстве случаев эффективнее ПИФ. Но если данная лаборатория плохо владеет более современным методом, то лучше ориентироваться на результаты хорошо освоенной старой методики, сопоставляя их с клинико-анамнестическими данными и знаниями по региональной и популяционной эпидемиологии ИППП.

Сказанное имеет самое непосредственное отношение к так называемым алгоритмам лабораторного обследования пациента на ИППП. Эти алгоритмы представляют собой рекомендации по оптимальному набору,

а также оптимальной последовательности лабораторно-диагностических процедур с вариантами трактовки полученных в этих процедурах результатов. Однако все они построены на допущении о том, что действия медицинского персонала и сотрудников КДЛ безупречны, аппаратура надежна, а используемые тест-системы отвечают самым высоким требованиям, какие возможны на сегодняшний день. В связи с этим, используя предлагаемые алгоритмы на практике, нужно отдавать отчет в том, что они способны как помочь поставить правильный клинический диагноз, так и увести от истины, если следовать им формально во всех ситуациях, не подключая собственной логики и опыта, которые и являются визитной карточкой хорошего врача.

4. ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ОБЪЕКТИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГОНОРЕИ, ТРИХОМОНИАЗА И УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

Использование базовых сведений по эффективности рассмотренных выше методов исследования, безусловно, необходимо для предварительного прогноза результативности того или иного способа лабораторной диагностики при обследовании пациентов на ИППП. Однако практически каждая из ИППП отличается своими особенностями на этапах первичного поражения клеток-мишеней и накопления патогенных агентов в них, дальнейшей диссеминации и элиминации возбудителей в инфицированном организме, инициирования и реализации специфического иммунного ответа. Это неизбежно приводит к различиям в надежности одних и тех же методических подходов, а также к необходимости поиска наиболее оптимальных комбинаций методов исследования при установлении отдельных инфекционных заболеваний, передаваемых половым путем. Клиническая трактовка положительных и отрицательных результатов анализов также нередко должна основываться на знании конкретных проблем диагностики отдельных ИППП, которые изложены в данном разделе.

4.1. Лабораторная диагностика гонореи

Гонорея — венерическое заболевание, вызываемое грамотрицательным диплококком *Neisseria gonorrhoeae*. Может протекать с клинической симптоматикой, а также малосимптомно или асимптомно. Отсутствие симптомов при гонококковой инфекции, чаще наблюдаемое у

женщин, не снижает степени эпидемиологической значимости инфицирования и риска его клинических осложнений [18, 21]. Исследование гуморального ответа при гонорее в диагностических целях не позволяет получать надежных доказательств наличия или отсутствия инфицирования, поэтому основой диагностики этого заболевания на сегодня являются прямые методы выявления гонококков или их молекулярных маркеров.

Рекомендуемый алгоритм обследования на гонорею в России и за рубежом практически не отличается. Общеизвестно, что при исследовании любого материала от пациентов любых обследуемых групп наиболее целесообразно применять бактериоскопию с окраской по Граму и посев на питательные среды с обязательным проведением цитохромоксидазного теста и исследования сахаролитических свойств микроорганизмов, подозрительных на *N. gonorrhoeae*, с применением глюкозы, мальтозы, фруктозы, сахарозы и лактозы во избежание ложной идентификации морфологически сходных с гонококками нейссерий-комменсалов [22, 23]. Такая комбинация методов при гонорее с симптомами обеспечивает быстроту получения результата микроскопии и высокую достоверность клинического диагноза, поскольку в этих случаях при чувствительности 50–95% [21] специфичность бактериоскопии гонококков по Граму достигает 96–99% [24]. За счет высокой диагностической эффективности КМ этот же комплекс способен обеспечивать высокие показатели чувствительности и специфичности обследования на гонорею и при хроническом, в том числе и бессимптомном, течении [25]. Однако в ряде случаев при однократном посеве материала, особенно при экстрагенитальной гонорее с локализацией очага инфекции в ротоглотке, показатели чувствительности даже КМ могут оказаться ниже 40% [26, 27]. Это необходимо учитывать для предупреждения ложноотрицательных заключений и назначать повторное тестирование теми же методами.

В практике Российских учреждений из-за высокой стоимости и трудоемкости бактериологических исследований совпадение ответов в однократно выполненных бактериоскопии и КМ, как правило, становится основанием для отрицательного или положительного клинического заключения. Причем вследствие высокой специфичности бактериоскопии по Граму и КМ риск неверного заключения при положительных результатах комплексного исследования на гонококки следует оценивать как менее высокий, чем при совпадении отрицательных ответов микроскопии и КМ, чувствительность которых в ряде случаев может быть ниже ожидаемой. В таких ситуациях необходимо повтор-

ное комплексное исследование. В случае расхождения результатов и невозможности повторить комплексное исследование приоритет следует отдавать результату КМ при условии, что ростовые свойства используемой ПС проверены и признаны удовлетворительными в каждой конкретной лаборатории. Именно последнее условие практически нельзя обеспечить в бактериологических лабораториях Российских ЛПУ, поскольку необходимые для этого музейные культуры гонококка, как правило, отсутствуют из-за трудностей сохранения референс-штаммов *N.gonorrhoeae*. Таким образом, единственной (но не самой надежной) гарантией достоверности отрицательных результатов культурального исследования на *N.gonorrhoeae* в большинстве случаев является паспорт качества на питательную среду, подтверждающий ее пригодность на этапе контроля производителем. Следует представлять, что этапы транспортировки, хранения и приготовления ПС в лабораториях ЛПУ способны существенно снизить исходные показатели диагностической продукции, прежде всего отечественных производителей, и исключать такие события необходимо контрольными посевами референс-культур возбудителей, которые предполагается выявлять в клиническом материале.

К сожалению, в Российской Федерации культуральное исследование на гонококк в большинстве ЛПУ, оказывающих медицинскую помощь населению по венерологии, урологии и гинекологии, используется редко. Основным методом обследования на гонококки является однократная бактериоскопия по Граму, чувствительность которой при диагностике гонореи у мужчин с симптомами уретрита достигает 98%, у мужчин без симптомов уретрита — 40–50% [25]. Эффективность микроскопии материала из урогенитального тракта женщин значительно меньше и способна снижаться при анализе цервикальных мазков до 80–50% [11], а по некоторым наблюдениям, и 40–23% [24, 28]. Поэтому нельзя не согласиться с мнением о том, что, с учетом реальной квалификации и добросовестности выполнения бактериоскопии в Российских ЛПУ, более 50% обратившихся в них женщин с гонококковой инфекцией, будет пропущено в случае, если этот тест явится единственным при их обследовании на гонорею [29]. Такая ситуация, вне всякого сомнения, заложена в ряду прочих причин неуклонного падения регистрируемой заболеваемости гонореей в регионах России и «ложного благополучия» по этой инфекции, уровень истинной заболеваемости которой значительно выше приводимых значений региональных показателей [30, 31]. В качестве одной из причин наблюдаемого снижения регистрируемой заболеваемости гонореей нельзя, конечно, отрицать и результатов про-

водимых мер первичной и вторичной профилактики ИППП, однако преувеличивать их роли на сегодня также не стоит.

Наиболее оправданными на сегодня показаниями для применения ПЦР в целях диагностики гонореи следует считать наличие клинико-анамнестических данных в пользу бессимптомной или экстрагенитальной гонококковой инфекции [21, 32, 33]. Во всех этих ситуациях концентрация возбудителя в исследуемом материале меньше, чем это требуется для успешной микроскопии или посева на ПС, в связи с чем чувствительность амплификационного теста может превышать такую в КМ на 15–40%. Кроме того, гонококковую ДНК можно успешно определять без инвазивных процедур, используя для мочу или влагалищное отделяемое, что в ряде случаев может стать решающим доводом в пользу этого теста.

В целом, в большинстве доступных отечественных и зарубежных публикаций ПЦР-диагностика гонореи продолжает рассматриваться как ценный дополнительный тест. В Российской Федерации на сегодня не существует приказов и стандартов по ведению больных гонореей, в которых бы результаты ПЦР принимались за основу для постановки соответствующего клинического диагноза. Аналогичная сдержанность в отношении ПЦР до последнего времени наблюдалась и в США, где, по данным Центров по контролю и предупреждению заболеваний (CDC), ни одна из ПЦР-ТС не была одобрена FDA (Food and Drug Administration) для исследования образцов из ротоглотки, прямой кишки или гениталий у детей [18]. В то же время в руководстве Британской ассоциации сексуального здоровья и ВИЧ-инфекции оговаривается возможность определения *N.gonorrhoeae* с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот [33], что свидетельствует о реальности более широкого внедрения этой группы тестов, в том числе и ПЦР, в практику лабораторного обследования на гонорею.

При контроле эффективности терапии гонореи приоритетным является сочетание бактериоскопии с окраской по Граму и КМ, в то время как результаты ПЦР могут служить источником дополнительной информации.

ИФА и ИФА, широко используемые для лабораторной диагностики многих инфекций, для выявления АГ гонококка практически не применяются, несмотря на наличие отдельных указаний на возможность достижения высокой эффективности отдельных ИФА-ТС. Так, ИФА-Gonozyme (Abbot, США) при исследовании осадков мочи больных гонореей мужчин обеспечивал выявление АГ *N.gonorrhoeae* с чувствительностью и специфичностью 88,9 и 95,6% соответственно по срав-

нению с КМ, причем хранение осадка мочи при +5°С в течение 7 дней не влияло на характер результатов [34]. Не нашли широкого применения и реакции на специфические АТ к *N.gonorrhoeae* в сыворотке крови с целью установления гонококковой инфекции. В частности рекомендованная приказом МЗ СССР № 1570 РСК (реакция Борде-Жонгу) в качестве дополнительного средства лабораторной диагностики гонореи представляет сегодня лишь исторический интерес.

N.gonorrhoeae является признанным абсолютным патогеном, в связи с чем достоверное положительное заключение любого из регламентированных методов обследования на эту инфекцию должно сопровождаться проведением специфического лечения с последующим контролем эффективности проведенной терапии, а также обследованием и лечением половых партнеров.

В заключение следует отметить, что, с организационной точки зрения, для большинства Российских регионов наиболее приоритетным является широкое внедрение культурального исследования на гонококк как в КВД, так и в крупных неспециализированных ЛПУ, проводящих скрининг и диагностику ИППП. Это могло бы стать отсроченным выполнением ключевых положений утратившего силу Приказа МЗ СССР № 1570 от 04.12.1986 г., который, по сути, в части самого эффективного подхода лабораторной диагностики гонореи так и не был реализован. Задача широкого внедрения КМ для диагностики гонореи приобретает особую актуальность в связи с глобальным ростом антибиотикорезистентности выделяемых штаммов *N.gonorrhoeae* и осуществлением общенациональной программы генного типирования штаммов гонококков, полученных из регионов РФ, на базе ГУ ЦНИКВИ [6, 35].

4.2. Лабораторная диагностика трихомониаза

Трихомониаз — наиболее распространенное заболевание, передаваемое половым путем и вызываемое представителем простейших *Trichomonas vaginalis*. Является антропонозом, способным, как и гонорея, протекать остро или хронически с характерными обильными выделениями, а также малосимптомно и асимптомно. Отсутствие симптомов при трихомониазе а также случаи самоэлиминации чаще наблюдаются у мужчин чем у женщин [18, 36], что объясняется, в частности, особенностями питания питания влагалищных трихомонад, обнаруживающих потребность в гликогене, свойствами иммунитета мужской уретры и механическим вымыванием из нее паразитов струей мочи [37]. Совокупность приведенных фактов объясняет особенности

микроскопической диагностики трихомониаза, которые заключаются в большей ее эффективности у женщин, чем у мужчин [20, 38].

Исследование гуморального ответа при трихомониазе, как и при гонорее, в диагностических целях на сегодня не регламентировано и не позволяет получать надежных доказательств наличия или отсутствия инвазирования *T.vaginalis* [39]. В связи с этим основой диагностики заболевания являются прямые методы выявления *T.vaginalis* или молекулярных маркеров паразита.

Рекомендуемый алгоритм обследования на трихомониаз, по сути, ничем не отличается от алгоритма обследования на гонорею, представляя собой сочетание микроскопии и КМ, которое с наибольшей вероятностью обеспечивает получение достоверного положительного или отрицательного ответа при любой форме течения трихомонадной инвазии [15]. Микроскопия обеспечивает быстроту лабораторного заключения, однако ПЗПР и ПЗОР наиболее часто используемого в России анализа существенно варьируют в зависимости от ряда обстоятельств. При этом с практической точки зрения важно учитывать, что максимальная эффективность микроскопии достигается при клинически выраженном течении трихомониаза у женщин с чувствительностью тестирования 80–87% и специфичностью 94% [38, 40] и что показатели чувствительности микроскопии у мужчин, как отмечено выше, всегда меньше, чем у женщин. Причем у последних наиболее высока вероятность выявления трихомонад во влагалище, а минимум достоверности характерен для исследования материала из цервикального канала [39, 40]. Культуральный метод является наиболее надежным компонентом указанного диагностического комплекса и позволяет достигать чувствительности 88,7–95% и специфичности 94–100% [18, 38, 41] и у женщин, и у мужчин при условии, что качество его проведения и качество ПС высокие. Попутно следует указать, что проблема внутрилабораторного контроля приобретаемых ПС для выделения *T.vaginalis* так же актуальна, как и рассмотренная в предыдущем разделе проблема внутрилабораторного контроля качества ПС для выделения гонококков. В большинстве Российских лабораторий, осуществляющих диагностику ИППП, референс-штаммы живых влагалищных трихомонад отсутствуют. В этих условиях, помимо паспортов качества на ПС, единственным подтверждением их пригодности нередко является получение прогнозируемой врачом пропорции отрицательных и положительных результатов в серии проведенных исследований образцов от пациентов. Однако на практике встречаются ситуации, когда даже большое количество сделанных посевов на вновь приготовленную среду не дает роста *T.vaginalis* и в таких

случаях оценить эти результаты как истинно- или ложноотрицательные практически невозможно.

При совпадении положительных или отрицательных ответов обоих тестов правомерность установления или исключения трихомониаза формально неоспорима. В то же время существует вероятность событий, при которых совпадающие отрицательные и положительные ответы обоих тестов могут вывести на недостоверный клинический диагноз.

Ложноотрицательные результаты микроскопического исследования на влагалищные трихомонады неизбежны и при безупречном проведении анализа, поскольку чувствительность этого метода даже в вагинальных препаратах составляет 40–80%, а в цервикальных мазках эти простейшие обнаруживаются у 60% пациенток с трихомониазом [11, 41]. Кроме того, вероятность ложноотрицательных результатов не только микроскопического, но и культурального анализов на *T.vaginalis* могут быть получены при несоблюдении правил подготовки больного к исследованию, условий транспортировки взятого материала, рекомендованных режимов культивирования проб или сокращением времени, необходимого для оценки результатов выращивания клинических изолятов. В отдельных случаях даже при соблюдении всех правил культурального исследования у пациентов без клинических проявлений ИППП для получения роста *T.vaginalis* приходится производить повторное взятие и посеvy материала не менее трех раз [42].

Проблема ложноположительных результатов наиболее часто применяемого в России микроскопического исследования на *T.vaginalis* с использованием окрашенных препаратов не менее актуальна, поскольку существуют объективные причины для гипердиагностики данного представителя простейших. Влагалищные трихомонады, весьма вариабельные по размеру и форме [39], располагаются среди клеточных элементов и слизи мазка, нередко перекрываясь ими, что затрудняет оценку подозрительных объектов. С другой стороны сами клетки эпителия и лейкоциты в процессе приготовления мазка могут подвергаться видоизменениям, приобретая необычные морфологические характеристики [23]. Поэтому при микроскопии фиксированных и окрашенных препаратов от пациентов за трихомонады ошибочно могут быть приняты иные клеточные элементы [15, 43], причем при цитологическом исследовании цервикальных препаратов частота ложноположительных результатов возрастает [41].

Другой важной причиной ложной позитивности, нередко устанавливаемой при микроскопии мазков или микроскопическом учете результатов посева на ПС, является осмысленное стремление специалистов к

выявлению атипичных влагалищных трихомонад с целью увеличения чувствительности исследования. В данном случае снижению специфичности микроскопии способствует субъективный фактор, в основе которого находится неверное понимание практическими специалистами результатов исследовательских разработок по изменчивости *T.vaginalis*, широко представленных в монографиях и периодической печати [44–46].

Работы по фенотипической (обратимой) изменчивости *T.vaginalis* начались с конца 19 века, когда в 1894 г. F.Marchand были описаны необычные по форме и размерам влагалищные трихомонады [цит. по 47]. Позднее были описаны различные морфологические проявления атипичии влагалищных трихомонад. Согласно полученным данным, влагалищные трихомонады как в мазках, так и в культуре наряду с типичной грушевидной формой могут иметь нетипичные амебоидную, круглую, почкующиеся формы, причем характерная для культивируемых трихомонад подвижность, обусловленная наличием жгутиков, в ряде случаев утрачивается [39, 44, 47]. В приведенной литературе упоминаются также бисквитообразные, ланцетовидные, многоядерные, безъядерные и «голубые» формы трихомонад, и даже указывается на возможность обнаружения в мазках отдельно расположенных ядер паразитов. В качестве объяснений подобного разнообразия высказаны предположения о многофазности развития *T.vaginalis* или, напротив, возможности дегенерации простейших в неблагоприятных условиях культивирования, что, безусловно, способно лежать в основе внутривидовой и внутрипопуляционной полиморфологии. Однако применительно к проблеме достоверной микроскопической диагностики трихомониаза важнее принять во внимание то, что основой надежной идентификации *T.vaginalis* может служить только выявление влагалищных трихомонад с типичной морфологией и/или характерной подвижностью [43, 48]. Любая же атипичия является не дополнительным резервом эффективной диагностики трихомонад, а реальным источником диагностических ошибок. При внимательном просмотре препаратов или неоднократных исследованиях типичные формы *T.vaginalis* можно выявить с большой вероятностью, поскольку популяция трихомонад не бывает представленной только типичными или только атипичными формами паразитов, во всяком случае в тех ситуациях, с которыми сталкиваются практические специалисты. Стремление к обнаружению хотя бы единичных влагалищных трихомонад с типичными признаками необходимо потому, что в условиях большинства ЛПУ доказать принадлежность к *T.vaginalis* нетипичных по морфологии и неподвижных образований практически

невозможно. Подобные доказательства должны основываться на продуманном сочетании сложного комплекса культуральных и молекулярно-биологических (в том числе ПЦР) подходов [49, 50]. Без подобных аргументов предпринимаемые попытки к увеличению чувствительности анализа за счет учета атипичных форм *T.vaginalis* (амебoidных, амастиготных, неподвижных и т.д.) неизбежно приведут к снижению специфичности исследования, получению ложноположительных результатов со всеми вытекающими ошибками вплоть до завышенных показателей заболеваемости. К сказанному следует добавить, что в Европе и США в числе приоритетных методов исследования на влагалищные трихомонады неизменно сохраняется анализ влажного препарата, в котором учитываются только подвижные жгутиковые формы *T.vaginalis* [18, 20, 36, 41]. Такой подход редко позволяет достигнуть чувствительности выше 60–87% даже в выделениях из влагалища, однако обеспечивает высокую специфичность исследования и высокий показатель ПЗПР и, соответственно, достоверность заключения о наличии трихомониаза у обследуемых.

Несмотря на быстрое внедрение молекулярно-биологических технологий, в том числе на основе ПЦР, в диагностику ИППП, за рубежом коммерческие ПЦР-ТС для выявления *T.vaginalis* до последнего времени отсутствовали [2, 18]. Одной из причин этого является меньшая, чем в нативном препарате и КМ, специфичность ПЦР [36]. Применение ПЦР, по мнению и отечественных [15], и зарубежных [51] специалистов, может быть оправдано при бессимптомном течении трихомониаза, но не является необходимым тестом при характерных выделениях. Следует, однако, отметить, что при наличии безупречных теоретических предпосылок для выбора ПЦР в случае малых концентраций возбудителей в клинических образцах, на практике ее чувствительность не всегда достигает ожидаемых величин, не превышая 90–93% [15] или даже 63–87% [38]. Как уже отмечалось, установление клинического диагноза «трихомониаз» на основании положительного результата ПЦР также способно привести к ошибке. Согласно данным, полученным в ГУ ЦНИКВИ, специфичность апробированных в широкомасштабных испытаниях нескольких ПЦР-ТС отечественного производства для выявления ДНК *T.vaginalis* не превышала 92% [15], а в литературе имеются сведения о возможности снижения этого показателя при использовании одной из Российских ПЦР-ТС до 27,8 и 33,3% [38].

Таким образом, ни КМ, ни ПЦР, номинально являясь стандартами чувствительности и специфичности при обследовании на трихомониаз, не могут гарантировать надежности исследования только самим

фактом их освоения и использования в диагностической практике. В соответствии с этим каждая лаборатория должна проводить работу по сравнительной оценке этих методов диагностики и выбирать наиболее надежную для данного ЛПУ комбинацию сложных и простых методов — «микроскопия-КМ» или «микроскопия-ПЦР».

При достижении в ЛПУ надежного сочетания всех рассмотренных методов отрицательный результат бактериоскопии и ПЦР (КМ) дает основание исключить трихомониаз, а совпадение положительных ответов этих методов позволяет устанавливать этот диагноз. Расхождение ответов микроскопии с ответами ПЦР или КМ потребует принятия более сложных решений. Так, положительный результат исследования влажного препарата при отрицательном результате ПЦР или КМ, позволяет думать о большей достоверности результата микроскопии нативного материала ввиду ее высокой специфичности. Аналогичное расхождение результатов при использовании техники фиксированного и окрашенного мазка может трактоваться в пользу более чувствительных и специфичных КМ и ПЦР. Преимущество эти методы могут получить и при расхождении их положительных результатов с отрицательными результатами любого микроскопического анализа, поскольку чувствительность КМ и ПЦР выше. Следует отметить, что несмотря на оправданность применения предлагаемого логического подхода к трактовке однократно выполненных тестов, наиболее надежным и правильным решением при любом расхождении результатов станет проведение повторных исследований, которые увеличат достоверность лабораторных и клинических заключений.

Отечественные наборы для ПИФ-диагностики АГ влагалищных трихомонад и ИФА-диагностики АТ к *T.vaginalis* на рынке МИБП имеются, но, по данным авторов, не зарегистрированы и их применение в практической медицине оправдано только для исследовательских целей ввиду недостаточной информативности [38, 39, 52].

Наибольшая достоверность контроля терапии трихомониаза достигается применением совокупности микроскопии и КМ в динамике наблюдения за больным.

Как и в случае гонококковой инфекции, установление факта присутствия трихомонад в организме обследуемого вне зависимости от выраженности клинических проявлений должно сопровождаться специфической терапией. Период инвазионности влагалищных трихомонад может длиться десятилетиями и даже при бессимптомном течении трихомониаз способен обуславливать патологию беременности, рождение детей с низкой массой тела, а также увеличивать риск половой

передачи ВИЧ-инфекции [2, 36]. Имеется также мнение о возрастании риска развития рака шейки матки и полового члена при длительно текущем трихомониазе [44], однако его обоснованность требует дополнительных доказательств.

4.3. Лабораторная диагностика урогенитального хламидиоза

Урогенитальный хламидиоз — заболевание, передаваемое половым путем и вызываемое патогенными облигатными грамотрицательными микроорганизмами *Chlamydia trachomatis* серотипов D-K [53]. Клинические проявления УГХ, как правило, стерты или отсутствуют. Любой вариант лабораторно подтвержденной инфекции, вызванной *C. trachomatis*, считается клинически и эпидемиологически значимым и предусматривает проведение лечебно-профилактических мероприятий, принятых для ИППП, и обязательную статистическую отчетность, утвержденную в России с 1994 года [54].

Недостаточная эффективность большинства традиционных методов диагностики при УГХ определяется преобладанием малосимптомных и бессимптомных вариантов хламидийной инфекции [55], которая характеризуется незначительными концентрациями возбудителя в образцах из уретры, шейки матки, прямой кишки и других вероятных очагов поражения. Исключением является офтальмия новорожденных с конъюнктивитом, вызванная *C. trachomatis*, когда большая концентрация возбудителя в глазном отделяемом обеспечивает высокую чувствительность всех методов прямой диагностики хламидий, включая микроскопию по Романовскому-Гимзе [18]. Другой особенностью УГХ является значительная индивидуальная вариабельность начала формирования, выраженности и продолжительности гуморального иммунного ответа, что существенно осложняет трактовку как положительных, так и отрицательных результатов серологических тестов. Поэтому предпочтение при диагностике большинства вариантов течения УГХ должно отдаваться методам прямого определения возбудителя УГХ или его нуклеиновых кислот. Они обладают предсказуемыми показателями чувствительности и специфичности и позволяют доказательно устанавливать или исключать диагноз хламидийной инфекции. Наиболее оптимальным комплексом прямых тестов признается сочетание «ПЦР-КМ» или «ПЦР-ПИФ» [13, 56, 57]. Чувствительность и специфичность оптимально сконструированных ПЦР-ТС, как правило, не бывают меньше 90% [13, 55]. Метод выделения *C. trachomatis* на культуре клеток, быв-

ший до недавнего времени золотым стандартом диагностики УГХ, имеет чувствительность 60–90% и уступает ПЦР по этому показателю [13, 58, 59]. Однако другие методы выявления возбудителя УГХ еще менее чувствительны: ПИФ — 55–80% [13, 56, 60], ИФА и быстрые тесты на *Ag C. trachomatis* — 50–70% и 40–60% соответственно [13], окрашивание хламидийных включений по Романовскому-Гимзе — 10–36% [59, 61]. Кроме того, дефицит чувствительности КМ относительно ПЦР компенсируется высокой специфичностью культурального исследования на УГХ, близкой к 100% [62], что и определяет наибольшую надежность диагностической пары «ПЦР-КМ».

Другой комплекс «КМ-ПИФ», считавшийся самым информативным до внедрения ПЦР [13, 58], принципиально способен обеспечить чувствительность и специфичность на уровне 90% [59]. Однако следует признать, что наиболее надежным его параметром является специфичность, тогда как чувствительность даже КМ, особенно при длительно протекающем асимптомном УГХ, а также в популяциях низкого риска по УГХ и в образцах из уретры мужчин может оказаться недостаточной, поскольку не превышает 50–70% [56]. Поэтому в целом для данной комбинации методов ПЗПР будет выше ПЗОР, и, следовательно, установление диагноза при положительных результатах исследования будет значительно достовернее, чем исключение диагноза при негативных ответах тестирования. Вместе с тем, отдавая должное способности ИФА обеспечивать высокую специфичность, необходимо принимать во внимание то, что ПИФ может быть источником ложноположительных результатов как вследствие недостаточного опыта специалиста, проводящего микроскопию, так и вследствие вероятных перекрестных реакций ФИТЦ-меченых АТ с фекальной микрофлорой в мазках из прямой кишки и генитального тракта женщин [18].

Комбинация «ПЦР-ПИФ», хотя и уступает паре «ПЦР-КМ», может рассматриваться как один из самых надежных и широко применяемых комплексов для диагностики УГХ [13, 53, 63, 64]. При совпадении результатов обоих тестов вероятность клинических ошибок при установлении или исключении диагноза невелика, поскольку ПЦР обычно высоко чувствительна, а ПИФ при корректном исполнении высоко специфична [60, 65]. Расхождение результатов потребует повторных лабораторных исследований. При этом наиболее вероятно расхождение по варианту «ПЦР +/-ПИФ-» в случае малосимптомной или бессимптомной инфекции, особенно у мужчин [65]. Значительно меньшая чувствительность ПИФ не позволяет ей быть критерием ложной позитивности высокочувствительной ПЦР. Однако возможность получения

в ПЦР ложноположительного ответа также не дает оснований для установления клинического диагноза УГХ по единичному положительному результату амплификационного теста. Поэтому следует провести повторную попытку получения позитивного результата ПЦР хотя бы с той же ТС. Более корректна, однако, повторная постановка с применением ПЦР-ТС, использующей другие праймеры, или гнездовой ПЦР, в которой одновременно выявляются различные гены *S.trachomatis* [60].

Известно, что многие отечественные ЛПУ, проводящие лабораторную и клиническую диагностику УГХ, не имеют материально-технических и квалификационных возможностей для освоения и выполнения ПЦР, а тем более для ведения клеточных культур с целью выделения *S.trachomatis*. В данном случае выбор приемлемого по диагностической надежности и себестоимости комплекса методов не велик и, в основном, ограничивается комбинацией ПИФ с ИФА-серологией или даже постановкой только одного из этих методов.

Рассмотренные выше недостатки ПИФ и невозможность прямой трактовки результатов серологического тестирования накладывают ограничения на показания к их изолированному применению при УГХ, а также требуют дифференцированного подхода к оценке надежности результатов, полученных с помощью этих методов. Нужно помнить, что лучшие тест-системы ПИФ, по мнению многих авторитетных специалистов, не позволяют достичь чувствительности более 75–80% при исследовании урогенитальных мазков, но специфичность их выше и может достигать 98,3% [13, 58, 60]. Поэтому использование ПИФ целесообразно для диагностики в группах высокого риска по УГХ, особенно у пациентов с клиническими проявлениями ИППП, и не оправдано для выявления АГ *S.trachomatis* в группах низкого риска, в том числе подлежащих скрининговому обследованию [66]. Положительный результат изолированно проведенного ПИФ, по возможности, должен быть подтвержден в неродственном методе или хотя бы повторно в том же тесте.

Несмотря на ряд сложностей в интерпретации результатов иммуносерологических исследований, проводимых для диагностики УГХ, ТС для выявления АГ к *S.trachomatis* на основе ИФА нашли широкое применение в практике отечественного здравоохранения. Подобное признание во многом объясняется доступной ценой и приемлемым качеством Российских ИФА-ТС в сравнении с зарубежными аналогами [67], а также возможностью многоцелевого использования оборудования для ИФА, позволяющей ЛПУ решать разноплановые лабораторно-диагностические задачи. Чувствительность и специфичность ИФА-ТС,

указанная в паспортах качества и установленная на панелях сывороток, содержащих и не содержащих АТ к *S. trachomatis*, достигает 100%. Однако приводимые показатели аналитической чувствительности и специфичности не позволяют делать однозначных клинических заключений о наличии или об отсутствии хламидийной инфекции только на основании положительных и отрицательных результатов серологического тестирования. Первые не во всех случаях являются следствием УГХ у пациента, а вторые не всегда означают его отсутствие [68, 69]. Это связано с неабсолютной видоспецифичностью хламидийных АГ наружной мембраны [15], низкой иммуногенностью отдельных штаммов *S. trachomatis*, индивидуальными отличиями динамики и силы иммунного ответа на различных стадиях инфекции [Бойцов и др., 2002]. Расхождение результатов ПЦР как наиболее чувствительного метода прямого выявления хламидийной инфекции и серологических тестов способно достигать 25–62% [69, 70]. При этом в приоритет следует отдавать методам прямого выявления возбудителя или его маркеров, особенно если результаты прямых тестов, обеспечивающих оптимальное сочетание чувствительности и специфичности, совпадают.

Не вызывает сомнения, что серологические методы по информативности уступают ПЦР, КМ и даже ПИФ при свежем клинически выраженном УГХ и при любых других вариантах инфекции, сопровождающихся выделением возбудителя или его молекулярных маркеров из отделов полового тракта, доступных для взятия соскобного материала. Именно с такими моделями пациентов наиболее часто встречаются дерматовенерологи и урологи. Однако акушерам-гинекологам нередко приходится устанавливать или исключать роль *S. trachomatis* в развитии трубного бесплодия и ВЗОМТ. В подобных случаях возбудитель, его ДНК или АГ не всегда присутствуют в материале, полученном из нижних отделов мочеполового тракта, и отрицательные результаты КМ, ПЦР и ПИФ не исключают диагноза ВЗОМТ хламидийной этиологии [41]. При этом единственным способом получения материала для достоверного прямого исследования является лапароскопия [71, 72], которая, однако, в обычной практике широко не применяется даже за рубежом в связи с высокой стоимостью процедуры и возможными трудностями идентификации слабо выраженного воспаления в фаллопиевой трубе [41]. В данной ситуации ценность обнаружения антихламидийных АТ значительно возрастает, поскольку результаты иммуносерологии являются недорогой альтернативой лабораторного подтверждения клинических подозрений на ВЗОМТ хламидийной этиологии [71]. В ряде публикаций информативность серологического тестирования

при ВЗОМТ и бесплодии оценивается высоко [73, 74] и, по некоторым данным, корреляция положительных результатов исследований на АТ к *S.trachomatis* с положительными результатами ПЦР может достигать 85,2% [75]. Однако следует иметь в виду, что наблюдения других авторов не подтверждают подобного соответствия результатов прямого и непрямого тестирования на маркеры хламидийной инфекции органов малого таза у женщин [68, 71]. При этом отмечен низкий показатель ПЗОР для серологических методов, составивший всего 52% [72].

Вне зависимости от клинических ситуаций, в которых предполагается использование серодиагностики при обследовании на УГХ, наиболее целесообразно проводить одновременное определение IgA и IgG к видоспецифическим АГ *S.trachomatis*, получаемым, как правило, на основе рекомбинантных или синтетических белков внешней мембраны (МОМР) возбудителя УГХ [67, 70]. Применение таких ИФА-ТС обеспечивает надежное выявление циркулирующих в сыворотке крови антихламидийных АТ и наряду с этим существенно снижает риск перекрестных взаимодействий с АТ к другим представителям хламидий, в частности к распространенной в человеческой популяции *S.pneumoniae*. В противоположность этому использование ИФА-ТС на основе родоспецифического ЛПС хламидий способно значительно осложнять дифференциальную диагностику УГХ с другими хламидиозами, прежде всего с инфекцией, вызванной *S.pneumoniae*, особенно при отсутствии симптомов инфекции респираторного или урогенитального тракта [76].

Уже отмечалось, что клиническое значение положительных и отрицательных результатов тестов на АТ к *S.trachomatis*, несмотря на высокие показатели их чувствительности и специфичности на стандартных панелях сывороток, оказывается ниже ожидаемого, причем информативность выявления видоспецифических АТ различных классов существенно отличается. Обнаружение сывороточных IgA к *S.trachomatis* с большей вероятностью указывает на наличие хламидийной инфекции, чем изолированное выявление специфических IgG, которое часто является следствием УГХ в анамнезе [69, 77, 78]. Постановка клинического диагноза УГХ на основании положительного результата тестирования на IgG к *S.trachomatis* оправдана лишь в случае 4-х кратного возрастания титра АТ данного класса в парных сыворотках, взятых с интервалом 10–14 дней. Это либо мало выполнимо на практике, либо неэффективно при хроническом течении заболевания [68]. В литературе встречаются указания на высокую вероятность определения прямых маркеров возбудителя УГХ после однократно выявленного высокого

титра антихламидийных IgG [79–81]. Однако разнообразие методов и ТС для серодиагностики УГХ, обладающих индивидуальными характеристиками чувствительности, а также отсутствие типовых закономерностей иммунного ответа в популяции обследуемых на УГХ лиц создают серьезные затруднения для установления унифицированного диагностического титра IgG.

Нецелесообразность использования IgM при УГХ в качестве традиционного для других заболеваний наиболее раннего маркера инфекционного процесса учтена при разработке ИФА-ТС, предназначенных для диагностики хламидийной инфекции. В связи с этим их диагностический спектр в большинстве известных зарубежных и отечественных наборов ограничен выявлением IgA и IgG к *C.trachomatis* [67, 70, 82]. Среди основных причин несостоятельности видоспецифической IgM-диагностики УГХ следует выделить невысокий уровень синтеза этого класса АТ к мембранным белкам *C.trachomatis* при первичной инфекции и его непродолжительность [76, 83]. Последнее, с учетом преимущественно стертой симптоматики первичного хламидийного поражения органов мочеполовой системы и, соответственно, преобладания поздней обращаемости за медицинской помощью, оставляет минимальные шансы на регистрацию видоспецифических IgM. Более выраженный иммунный ответ формируется на родоспецифический ЛПС, однако в данном случае в ИФА регистрируются сывороточные IgM ко всем представителям рода *Chlamydia*, что затрудняет установление доказательной взаимосвязи положительного результата такого серологического анализа с ранней стадией инфекции, вызванной именно *C.trachomatis*. Кроме высокой вероятности получения ложноположительного клинического заключения о наличии УГХ на основании позитивного результата IgM-тестирования в ИФА с ЛПС-АГ применение таких ТС обуславливает и риск ложноотрицательных ответов при действительно имеющемся первичном инфицировании *C.trachomatis*. Если первичной инфекции, вызванной *C.trachomatis*, ранее предшествовали эпизоды заражения другими представителями рода *Chlamydia*, повторный синтез IgM к родоспецифическому ЛПС с большой вероятностью не будет инициирован [76].

В связи с рассмотренными недостатками IgM-серодиагностики УГХ уместна оценка надежности и практической применимости предлагаемых в некоторых пособиях для врачей сложных и детальных алгоритмов оценки результатов определения различных классов антихламидийных АТ [61, 78]. В основу их положены существующие представления о закономерностях типового иммунного ответа организма на присутствие

S. trachomatis, которые заключаются в том, что при первичном инфицировании инициируется последовательный синтез специфических АТ классов М, А и G. Считается также, что при реинфекции возбудителем УГХ или при реактивации УГХ имеется возможность регистрации в основном специфических IgG и IgA при минимальной вероятности выявления IgM. На основании оценки вариантов комбинаций положительных и отрицательных результатов серологических исследований на различные классы АТ к *S. trachomatis* предлагается проведение углубленной трактовки и установления формы УГХ у пациента — первичного или повторного инфицирования, хронического течения, рецидива УГХ или персистенции, а также перенесенной инфекции в анамнезе. Помимо учета особенностей сочетания позитивных и негативных ответов на IgM, IgG и IgA в качестве объективной основы для дифференциальной клинической диагностики УГХ выступает оценка титров этих АТ в позитивных сыворотках. Однако диапазоны титров АТ различных классов, рекомендуемые для серологической идентификации каждого из перечисленных клинических вариантов УГХ, определены с 4-кратным и более размахом, в связи с чем они неизбежно перекрываются и сводят возможности серологического дифференцирования форм острой и хронической хламидийной инфекции к минимуму. При этом следует учитывать и многофакторные сложности надежного IgM-тестирования УГХ, согласующиеся с указаниями на необходимость крайне осторожной интерпретации результатов серологических исследований, особенно при выявлении IgM [84]. Очевидно, что при наиболее часто выполняемом на практике однократном исследовании обеспечивается удовлетворительная серологическая дифференциальная диагностика только двух противоположных состояний — «инфекция есть» или «инфекции нет, но есть остаточная серопозитивность». Основанием для первого заключения являются одновременно позитивные ответы тестов на IgA и IgG или только на IgA в любых титрах, для второго — только на IgG. Попутно следует отметить, что практическому врачу целесообразно оперировать именно этими обобщенными выводами, поскольку уточнение вариантов свежей или хронической хламидийной инфекции нельзя провести без учета клинико-анамнестических данных. С другой стороны, международная классификация болезней МКБ-10 предлагает дифференцировать УГХ только с позиций топической диагностики без уточнения стадии инфекции. Простота и рациональность данной классификации УГХ вполне адекватно отражают реальные возможности и сложности объективной клинической и лабораторной диагностики хламидийной инфекции, предотвращая необоснованные решения и

действия врача, в том числе по установлению и нередким попыткам лечения труднодоказуемой персистирующей хламидийной инфекции.

Адекватными и доступными способами контроля излеченности хламидийной инфекции являются ПИФ и ПЦР, выполненные, соответственно, не ранее чем через 2 недели и через 30–40 дней после окончания терапии [15, 85]. Сокращение рекомендованных сроков осложняет правильную трактовку фактов обнаружения АГ или ДНК *S.trachomatis*, которые после антибактериальной терапии могут представлять собой продукты нежизнеспособных возбудителей УГХ. По-прежнему эталонным, но выполнимым лишь в единичных лабораториях методом контроля излеченности УГХ остается КМ [53]. Надежность контроля терапии, как и надежность диагностики УГХ, существенно повышают сочетания методов, наиболее эффективными из которых считаются «КМ+ПЦР» [23, 57], «КМ+ПИФ» [53], «ПИФ+ПЦР» [64].

В отличие от сифилитической инфекции, адекватный контроль терапии которой обеспечивается использованием только серологических тестов, при УГХ целесообразность динамического наблюдения за уровнем сывороточных АТ вызывает сомнения, подтверждаемые данными авторитетных специалистов [15, 23]. Это, однако, не исключает целесообразности использования результатов динамических серологических исследований на АТ к *S.trachomatis* в качестве дополнительного способа косвенной оценки результативности терапии хламидийной инфекции.

Как уже отмечалось, возбудитель УГХ признан безусловным патогеном и вызываемое им заболевание подлежит обязательному статистическому учету, а впервые выявленный УГХ, включая бессимптомный вариант его течения, требует проведения лечения, направленного на элиминацию *S.trachomatis*. При этом нередко оказывается, что антибактериальная и иммуномодулирующая терапия УГХ, по результатам лабораторного контроля, не приводят к этиологическому излечению [86, 87]. Подобный исход терапевтических вмешательств принято объяснять переходом продуктивной формы хламидийной инфекции в персистирующую [61, 88]. Не подвергая сомнению возможности существования *S.trachomatis* в персистентной форме [89, 90], следует отметить, что на практике корректное установление персистенции возбудителя УГХ по комплексу адекватных лабораторных критериев в большинстве случаев неосуществимо [78, 91]. Это является убедительным доводом в пользу взвешенных индивидуально ориентированных решений о необходимости назначения дополнительной комбинированной терапии с применением иммуномодуляторов, рекомендуемой для персистиру-

ющего варианта течения УГХ [88, 92]. Высокая стоимость и серьезные побочные эффекты, сопутствующие повторным курсам лечения, особенно в сочетании с иммуномодуляторами [93], способны существенно превысить риск потенциально возможных негативных последствий нелеченого УГХ. Нельзя не принимать во внимание и то обстоятельство, что несмотря на высокий уровень заболеваемости УГХ в Европе, многократно превышающий Российские показатели [3], стратегия в отношении лечения хламидийной инфекции в последние годы стала меняться и появились указания на нецелесообразность проведения контроля излеченности после терапии генитальной хламидийной инфекции [33]. Кроме того, решение о дальнейших действиях при отсутствии этиологического выздоровления должно, по-видимому, опираться не только на традиционные положения о большой сложности полного излечения УГХ, но и на данные о возможности самосанации у значительной части инфицированных этим возбудителем. Так, на основании анализа результатов ПЦР установлено, что самосанация при бессимптомной хламидийной инфекции без лечения происходила у 44,7% пациенток в течение 1 года с момента начала наблюдения при отсутствии ВЗОМТ в качестве наиболее частого клинического осложнения УГХ [94]. Вышеизложенное убеждает в том, что только анализ всей совокупности приведенных аргументов является объективной основой для выбора правильной клинической тактики ведения пациентов с УГХ, результаты контроля терапии которого оказываются положительными после первого адекватного курса лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вслед за периодом временного эпидемиологического благополучия в отношении гонорей и УГХ, достигнутого в странах Западной Европы и США, показатели заболеваемости указанными бактериальными инфекциями с середины 90-х гг. 20-го столетия стали вновь неуклонно увеличиваться. При этом уровень заболеваемости трихомониазом всегда оставался стабильно высоким. В этих условиях бесспорная значимость проектов борьбы с гонореей, трихомониазом и УГХ еще более возрастает в связи с ежегодным увеличением числа ВИЧ-инфицированных в мире, поскольку все указанные ИППП способствуют эффективной передаче ВИЧ. Серьезность ситуации дополняется и глобальным ростом устойчивости *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам.

Относительное благополучие по заболеваемости гонореей и УГХ в России является следствием недостаточной активности мероприятий

по их выявлению среди населения, а также малой эффективности применяемых методов скрининга и диагностики. Последние в большинстве случаев ограничены однократной микроскопией мазков при обследовании на гонорею [29] и ПИФ при обследовании на УГХ [95]. Заболеваемость трихомониазом в России остается традиционно высокой, что формально свидетельствует об адекватности используемых средств лабораторной диагностики *T.vaginalis*. В то же время доминирующая в большинстве Российских ЛПУ микроскопия мазков с окраской метиленовым синим способствует получению как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов в неустановленном соотношении. Ситуация усугубляется применением несертифицированных ТС для ПИФ и ИФА-серодиагностики инвазии, вызванной *T.vaginalis*. В связи с этим высокие показатели заболеваемости трихомониазом, по-видимому, лишь отчасти отражают его истинную распространенность, которая с равной вероятностью может быть выше или ниже приводимой официальной статистики.

Бесспорно, что достоверность лабораторной и последующей клинической диагностики гонореи, трихомониаза и УГХ определяется целым рядом факторов, часть из которых трудно учесть, поскольку они могут быть связаны с динамичными изменениями антигенных или генетических характеристик возбудителей ИППП, а также с неизученными вопросами взаимоотношений паразита и хозяина на различных стадиях инфекции. Поэтому диагностические неудачи в ряде случаев непредсказуемы. И все же большинство ошибок может быть предупреждено правильным выбором методов и средств выявления инфекции. Это подразумевает приоритет наиболее чувствительных и специфичных из регламентированных способов анализа клинического материала.. Поскольку ни один из современных методов диагностики гонореи, трихомониаза и УГХ не отличается идеальными характеристиками чувствительности и специфичности в различных клинических ситуациях, предпочтение должно отдаваться комплексу неродственных тестов.

Согласно приведенному в настоящем пособии анализу данных отечественной и зарубежной литературы, при диагностике гонореи и трихомониаза лучшим на сегодня комплексом признается микроскопия и КМ, тем более что в КМ возможно получение чистой культуры *N.gonorrhoeae* и последующее определение ее чувствительности к антибиотикам. Не вызывает сомнения, что амплификационные тесты, в частности ПЦР, со временем также станут надежными и регламентированными методами диагностики гонореи и трихомониаза, однако на данный момент показания к их практическому применению ограничены.

Наибольшая достоверность лабораторного исследования на УГХ обеспечивается использованием расширенного золотого стандарта «КМ-ПЦР-ПИФ». Однако с учетом недоступности КМ для большинства Российских ЛПУ комплекс «ПЦР-ПИФ» может быть признан наиболее оптимальным. Несмотря на многочисленные литературные данные об информативности серологической диагностики УГХ и достаточно широкое применение ее в России, сделать обоснованные выводы о реальном уровне достоверности клинических заключений, основанных на интерпретации положительных и отрицательных результатов изолированного тестирования на АТ к *S.trachomatis*, в большинстве случаев не представляется возможным. В связи с этим нельзя не согласиться с мнением авторитетных специалистов о том, что серологический подход в диагностике УГХ и контроле его терапии на сегодня допустимо применять только в комплексе с более информативными прямыми методами идентификации *S.trachomatis* [15, 23].

В заключение необходимо отметить, что использование наиболее приоритетных методов диагностики гонореи, трихомониаза и УГХ не гарантирует высоких показателей достоверности и информативности результатов только на основании самого факта внедрения эталонных способов тестирования в практику ЛПУ. Надежность лабораторных данных и обоснованность клинических заключений могут быть достигнуты только при сочетании высокого качества выбранных средств лабораторной диагностики, достаточной квалификации персонала лаборатории и необходимого уровня подготовки врачей, способных к критическому анализу совокупности лабораторных и клинико-анамнестических данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данные эпидемиологических и клинических исследований как основа для поиска путей совершенствования контроля инфекций, передаваемых половым путем // ИППП. — 2004. — № 2. — С. 27–31.
2. Боуден Ф.Дж., Гарнет Д.П. Эпидемиология трихомониаза: параметры и анализ модели лечебных вмешательств // ИППП. — 2001. — № 6. — С. 5–13.
3. Фентон К.А., Лоундес К.М. Современные тенденции в эпидемиологии инфекций, передаваемых половым путем, в странах Европейского Союза // ИППП. — 2004. — № 3. — С. 16–25.
4. Бехало В.А., Костюкова Н.Н. Современный взгляд на патогенез гонококковой инфекции // В кн.: Частные вопросы дерматовенерологии. — Матер. межрегион. науч.-практ. конференции с международным участием. — Саратов.. — 2006. — С. 118–119.
5. Айсон К.А., Моутон Дж.В., Фентон К.А., Ливермор Д.М. Каким цефалоспорином лечить гонорею? // ИППП. — 2004. — № 4. — С. 16–18.
6. Кубанова А.А., Говорун В.М., Фриго Н.В. и др. Мониторинг антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* и молекулярных механизмов ее развития в Российской федерации // Вестник. дерматол. венерол. — 2006. — № 5. — С. 17–24.
7. Меир Л., Моррони С., Линк Б. Вклад ошибки измерения в исследованиях инфекций, передаваемых половым путем // ИППП. — 2004. — № 4. — С. 41–43.
8. Карманный справочник по диагностическим тестам / Под ред. В.С. Камышникова. — М., 2004. — 464 с.
9. Морс С.А., Бек-Сагю К.М., Мардх П.-А. Рекомендации по лабораторной диагностике ЗППП // ЗППП. — 1998. — № 4. — С. 3–16.
10. Шабалова И.П. Цитологический атлас. Критерии диагностики заболеваний шейки матки. — М., 2001. — 116 с.
11. Andrews H., Acheson N., Huengsberg M., Radcliffe K.W. The role of microscopy in the diagnosis of sexually transmitted infections in women // *Genitourin Med.* — 1994. — V. 70, № 2. — P. 118–120.
12. Whittington W.L., Holmes K.K. Unique gonococcal phenotype associated with asymptomatic infection in men and with erroneous diagnosis of nongonococcal urethritis // *J. Infect. Dis.* — 2000. — V. 181, № 3. — P. 1044–1048.

13. Оссеваарде Дж.М. Новые методы диагностики и эпидемиологическое исследование инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis* // ЗППП. — 1996. — № 6. — С. 14–21.
14. Johnson R.B., Libby R.M., Nacanmra R.M. Comparison of glucose oxidase and peroxidase as labels for antibody in enzyme-linked immunosorbent assay // J. Immunoassay. — 1980. — V.1, № 1. — P. 842–852.
15. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций. — М., Н.Новгород, 2003. — 336 с.
16. Методические рекомендации по проведению работ в диагностических лабораториях, использующих метод полимеразной цепной реакции. Основные положения. — М., 1995. — 5 с.
17. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кривенчук Н.А. и др. Хламидиоз у женщин: сопоставление разных методов диагностики, факторы риска и клинические проявления // Вестник. дерматол. венерол. — 2006. — № 2. — С. 40–43.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR 2002; 51 (No.RR-6).
19. Хорнер П.Дж., Фернандес А., Тейлор С. и др. Влияние периода менструального цикла на достоверность методов амплификации нуклеиновых кислот для выявления *Chlamydia trachomatis* // ИППП. — № 5. — С. 47.
20. Фриго Н.В. О поездке в Центр по контролю и профилактике заболеваний (Атланта, США) // Вестник. дерматол. венерол. — 2006. — № 5. — С. 99–104.
21. Бигнел К. Национальное руководство по лечению гонореи у взрослых // ИППП. — 2004. — № 4. — С. 12–16.
22. Бехало В.А., Дмитриев Г.А., Костюкова Н.Н. Современная микробиологическая диагностика гонореи // В кн.: Актуальные проблемы урогенитальных инфекций, передаваемых половым путем. Новые лекарственные препараты в дерматовенерологической практике. Матер. науч.-практ. конф. 27–28 ноября 2003 г./ Под ред. проф. В.А. Молочкова. — М., 2003. — С. 16.
23. Нестеренко В.Г., Колюхова К.А., Аковбян В.А., Бехало В.А. Эффективность и целесообразность — основные характеристики современной лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем // Клинич. дерматол. венерол. — 2003. — № 1. — С. 55–59.
24. Гуцин А.Е., Цеслюк М.В., Савочкина Ю.А. и др. Количественное определение ДНК *N.gonorrhoeae* в клиническом материале: сравнение с данными микроскопии и бактериологического посева // IX Всерос. съезд дерматовенерологов. — М., 2005, т. 2. — С. 52.

25. Филатова Е.Н., Аковбян В.А., Дмитриев Г.А. и др. Диагностика гонореи: есть ли необходимость биологической провокации? // *Consilium medicum*. — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 197–199.
26. Барлоу Д. Диагностика гонореи полости рта и глотки // ЗППП. — 1997. — № 5. — С. 6–7.
27. Росс Дж.Д. Современная гонококковая инфекция // ЗППП. — 1997. — № 5. — С. 3–6.
28. Карн К.А. Эпидемиологическое лечение и контроли излеченности при гонококковой инфекции: оценка данных // ЗППП. — 1997. — № 5. — С. 8–12.
29. Филатова Е.Н., Аковбян В.А., Дмитриев Г.А., Тихонова Л.И. Культуральный метод диагностики гонореи при проведении скрининга на ИППП // ИППП. — 2001. — № 2. — С. 20–25.
30. Амозов М.Л., Дьяченко А.И. К вопросу снижения заболеваемости гонореей // IX Всерос. съезд дерматовенерологов. — М., 2005, т. 2. — С. 4.
31. Хрянин А.А., Решетников О.В., Лебедев С.В. Частота выявления гонококковой инфекции у молодых мужчин и женщин // *Клинич. дерматол. венерол.* — 2006. — № 4. — С. 44–46.
32. Белов Б.С. Гонококковый артрит // *Инфекции и антимикробная терапия.* — 2005. — Т.7, № 3. — С. 84–87.
33. Бигнелл К. Руководство Британской ассоциации сексуального здоровья и ВИЧ-инфекции по гонорее // ИППП. — 2004. — № 4. — С. 16–18.
34. Kuroki T., Watanabe Y., Asai Y., Yamai S. Application of urine sediment for diagnosis of gonococcal urethritis by enzyme immunoassay // *Kansinshogaku Zasshi*. — 1994. — V.68, № 5. — P.607–611.
35. Кубанова А.А., Васильев М.М., Припутневич Т.В. и др. Антибиотикорезистентность *in vitro* штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенных от отдельных больных с неосложненной гонококковой инфекцией // *Вестник дерматол. венерол.* — 2005. — № 2. — С. 40–44.
36. Свигард Х., Сена А.К., Хоббс М.М., Кохен М.К. Трихомониаз: клинические проявления, диагностика и ведение пациентов // ИППП. — 2004. — № 3. — С. 34–39.
37. Боуден Ф.Дж., Гарнет Дж.П. Почему игнорируется *Trichomonas vaginalis* // ИППП. — 2001. — № 6. — С. 18–19.
38. Теличко И.Н., Иванов А.М., Раздольская Н.В., Равадин Р.А. Особенности диагностики мочеполового трихомониаза // *Клинич. дерматол. венерол.* — 2006. — № 3. — С. 17–20.
39. Дмитриев Г.А., Сюч Н.И. Мочеполовой трихомониаз (клинико-лабораторное обследование и ведение пациентов). — М., 2005. — 128 с.

40. Шерард Дж. Европейское руководство по ведению больных с выделениями из влагалища // ИППП. — 2001. — № 6. — С. 30–34.
41. Европейское руководство по ЗППП/ Под ред. К.Рэдклифа. — Пер. с англ. // Int. J. STD & AIDS. — 2001. — V. 12, Suppl. 3 (Royal Society of Medicine Press, London).
42. Самохин В.Л. К вопросу лечения секнидазолом больных трихомониазом // ИППП. — 2002. — № 4. — С. 39–40.
43. Кисина В.И. Клинические аспекты и лечение урогенитального трихомониаза препаратами группы 5-нитроимидазолов // Consilium medicum. — 2003. — Т. 5, № 3. — С. 162–164.
44. Клименко Б.В., Авазов Э.Р., Барановская В.Б., Степанова М.С. Трихомониаз у мужчин, женщин и детей. Изд-е второе, перераб. и доп. — С.-П., 2001. — 192 с.
45. Михайлов А.В., Гасанова Т.А. Распространенность урогенитального трихомониаза и особенности его лабораторной диагностики у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза // ИППП. — 2000. — № 2. — С. 26–29.
46. Козлюк А.С., Козлюк В.А. Цитоморфологическая диагностика урогенитального трихомониаза // ИППП. — 2001. — № 6. — С. 26–29.
47. Самохин В.Л. Морфология *Trichomonas vaginalis* и современные противотрихомонадные лекарственные средства // ИППП. — 2002. — № 5. — С. 15–18.
48. Киселева М.Л., Воскресенская Г.В. Лабораторная диагностика трихомонадных заболеваний // Лаб. дело. — 1956. — № 3. — С. 14–16.
49. Дмитриев Г.А., Сюч Н.И., Сосновцева О.П. Клинико-лабораторная оценка давности заболевания урогенитальным трихомониазом // Клинич. дерматол. венерол. — 2004. — № 4. — С. 61–64.
50. Симещенко И.Е., Михайлов Н.В., Лаврентьев И.А. Результаты обнаружения трихомонад культуральным методом и полимеразной цепной реакцией // Сб. трудов 5-й Всерос. науч.-практ. конф. «Генодиагностика инфекционных болезней». М., 19–21 октября 2004, Т. 1. — С. 117–118.
51. Stary A. Nucleic acid amplification for STD diagnosis: advances and disadvantages // Int. J. STD and AIDS. — 2001. — V.12, № 12. — P.2–15.
52. Фриго Н.В. Разработка алгоритмов диагностики ИППП — актуальная задача дерматовенерологической службы РФ // Сб. трудов 5-й Всерос. науч.-практ. конф. «Генодиагностика инфекционных болезней». М., 19–21 октября 2004, Т. 1. — С. 128–131.
53. Дмитриев Г.А. Урогенитальная хламидийная инфекция: подходы к диагностике и терапии // Клинич. дерматол. венерол. — 2003. — № 2. — С. 24–28.

54. Глазкова Л.К., Герасимова Н.М. Современные аспекты лечения хламидийной инфекции // ЗППП. — 1996. — № 4. — С. 9–13.
55. Васильев М.М., Николаева Н.В. Хламидийная инфекция. Проблема антибиотикорезистентности // Вестник. дерматол. венерол. — 2003. — № 3. — С. 18–22.
56. Куин Т.К. Прогресс в молекулярной диагностике инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis* // ЗППП. — 1996. — № 6. — С. 6–10.
57. Кубанова А.А., Васильев М.М., Кубанов А.А. Офлоксацин в лечении неосложненной хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта // Вестник. дерматол. венерол. — 2002. — № 6. — С. 34–36.
58. Тэйлор-Робинсон Д. Диагностика хламидиоза: решают ли современные достижения проблемы клинической практики? // ЗППП. — 1996. — № 6. — С. 13–14.
59. Madhavan H.N., Rao S.K., Natarajan K. et al. Evaluation of laboratory tests for diagnosis of chlamydial infections in conjunctival specimens // Ind. J. Med. Res. — 1994. — V. 100. — P. 5–9.
60. Herrmann B., Espinosa F., Villegas R.R. Genital chlamydial infection among women in Nicaragua: validity of direct fluorescent antibody testing, prevalence, risk factors and clinical manifestations // Genitourin. Med. — 1996. — V.72, № 1. — P.20–26.
61. Башмакова М.А., Бочкарев Е.Г., Говорун В.М. и др. Хламидиоз. Современные подходы к диагностике и лечению (пособие для врачей). — М., 2001. — 48 с.
62. Лабораторная диагностика уrogenитального хламидиоза. Пособие для врачей. — М., 1999. — 19 с.
63. Frost E.H., Deslandes S., Bourgaux-Ramoisy D., Bourgaux P. Quantitation of *Chlamydia trachomatis* by culture, direct immunofluorescence and competitive polymerase chain reaction // Genitourin. Med. — 1995. — V.71, № 4. — P.239–243.
64. Хрянин А.А. Эффективность комплексного применения доксицилина моногидрата и флогэнзима в лечении больных с хронической уrogenитальной хламидийной инфекцией // Вестник. дерматол. венерол. — 2004. — № 5. — С. 37–41.
65. Пилинг Р.В., Брунэм Р.С. Методы молекулярной биологии для лабораторной идентификации *Chlamydia trachomatis* // ЗППП. — 1994. — № 6. — С. 5–10.
66. Шалепо К.В., Шипицина Е.В., Савичева А.М., Домейка М. Сравнение методов лабораторной диагностики уrogenитальных инфекций, вызываемых *Chlamydia trachomatis* // Акушерство и женские болезни. — 2001. — № 4. — С. 8–11.

67. Манзенюк И.Н., Воробьева М.С., Никитюк Н.М., Васильев М.М. Иммуноферментный анализ в серодиагностике инфекций, вызываемых *C.trachomatis* // Вестник. дерматол. венерол. — 2004. — № 1. — С. 23–27.
68. Аракелова О.Н. Метод непрямой иммунофлуоресценции для диагностики хламидийной инфекции // Лаб. дело. — 1991. — № 8. — С. 68–69.
69. Бойцов А.Г., Порин А.А., Ластовка О.Н. и др. Оценка эффективности серодиагностики хламидийной инфекции с помощью иммуноферментного анализа // Вестник. дерматол. венерол. — 2002. — № 1. — С. 43–45.
70. Verkooyen R.P., Van Rijsoort-Vos J.H., Van der Meijden W.T., Mouton J.W. Sensitivity and specificity of three new commercially available *Chlamydia trachomatis* tests // Int. J. STD and AIDS. — 2002. — V.13 (suppl.2). — P. 23–25.
71. Mittal A., Kapur S., Gupta S. Infertility due to *Chlamydia trachomatis* infection: what is the appropriate site for obtaining samples ? // Genitourin. Med. — 1995. — V.71, № 4. — P.267.
72. Martinez I., Molina L., Sanz F. et al. Evaluation of IgA, IgG EIA in women with chlamydial infection and as part of routine infertility investigation // Int. J. STD and AIDS. — 2001. — V.12 (suppl.2). — P. 113.
73. Bjercke S., Purvis K. Characteristics of women under fertility investigation with IgA/IgG seropositivity for *Chlamydia trachomatis* // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1993. — V.51, № 2. — P. 157–161.
74. Corradi G., Molnar G., Bogнар C. Genitalis chlamydia fertozes andrológiai betegekbén. Vizsgálatok direkt antigenkimutatással es szerológiai módszerrel // Orv. Hetil. — 1993. — V.134, № 3. — P.129–131.
75. Mascellino M.T., Pelaia M.R., Greco E. et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical samples with Cobas Amplicor system and LCX: comparison with serological data // Proc. Meet. Eur. Soc. Chlam. Res., 20–23 Aug. 2000, Helsinki, Finland. — P. 119.
76. Воробьева М.С., Манзенюк И.Н. *Chlamydia trachomatis*. Современные представления о возбудителе. Серодиагностика. — Новосибирск, ЗАО «Медико-биологический союз». — 2001. — 29 с.
77. Dolivo M. et al. Value of anti-*C.trachomatis* seminal IgA antibodies (CT-IgA) as a clinical marker for patients attending a urologic consultation // II nd Eur. Congr. ESIDOG and IV th World Congr. Infect. Immunol. Dis. Obstet. Gynecol. and Infect. Dis. Urol. Dermatol. Oct. 29 – Nov. 5, 1995, Marbella, Spain. — Progr. and Abstr. 1995. — P. 134.
78. Баткаев Э.А., Липова Е.В. Урогенитальный хламидиоз. Пособие для врачей. — М., 2004. — 60 с.
79. Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. — Н.Новгород, 1998.

80. Eggert-Kruse W., Rohr G., Naher H. et al. Is detection of antibodies to *Chlamydia trachomatis* an aid for diagnosis during infertility investigation? // Proc. 3rd Meet. Eur. Soc. Chlam. Res., 11–14 Sept. 1996, Vienna, Austria. — 1996. — P. 352.
81. Thejls H., Gnarpe J., Gnarpe H. et al. Expanded gold standard in the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* in a low prevalence population: diagnostic efficacy of tissue culture, direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, PCR and serology // *Genitourin. Med.* — 1994. — V.70, № 5. — P. 300–303.
82. Clad A., Freidank H., Plunnecke J. et al. *Chlamydia trachomatis* specific serology: Immunocomb *Chlamydia* bivalent versus microimmunofluorescence (MIF) // *Infection.* — 1994. — V.22, № 3. — P.165–173.
83. Дробченко С.Н., Носков Ф.С., Кальво А. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции // IX Всерос. съезд дерматовенерологов. — М., 2005. — Т. 2. — С. 40.
84. Еремин В.Ф., Барабанов Л.Г., Гасич Е.Л. и др. Серологическая и молекулярно-биологическая диагностика инфекций, передаваемых половым путем // *Вестник. дерматол. венерол.* — 2002. — № 2. — С. 22–29.
85. Aavitsland P., Lystad A. Oppfølging etter behandling for genital chlamydiainferksjon // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* — 1993. — V. 113, № 7. — P. 821–824.
86. Ильин И.И., Ковалев Ю.Н. Размышления о лечении урогенитального хламидиоза // *Вестник. дерматол. венерол.* — 1994. — № 1. — С. 30–33.
87. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Скидан Н.И. и др. Эффективность новой схемы применения сумамеда для лечения больных с урогенитальной хламидийной инфекцией // *ИППП.* — 2002. — № 1. — С. 20–24.
88. Глазкова Л.К., Башмакова Н.В., Моторнюк Ю.И., Ремизова И.И. Особенности течения хламидийной инфекции у беременных. Совершенствование диагностики и лечения // *ИППП.* — 2002. — № 2. — С. 15–20.
89. Битти В.Л., Моррисон Р.П., Бирн Д.И. Персистенция хламидий: от клеточных культур до патогенеза хламидийной инфекции // *ЗППП.* — 1995. — № 6. — С. 3–18.
90. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Черноусов А.Д. Обоснование иммунотерапии при лечении рецидивирующего урогенитального хламидиоза // *ИППП.* — 2000. — № 2. — С. 30–35.
91. Куляш Г.Ю. Персистирующая урогенитальная хламидийная инфекция: возможности и нерешенные вопросы лабораторной и клинической диагностики // *ИППП.* — 2003. — № 3. — С. 3–8.
92. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Современная тактика лечения больных различными формами урогенитального хламидиоза // *Лечащий врач.* — 2003. — № 7. — С. 50–53.

93. Хрянин А.А., Королев М.А., Гришина Н.А. Рациональная антибактериальная и неспецифическая терапия инфекций, передаваемых половым путем: фармакологические и иммунологические обоснования // Клинич. дерматол. венерол. — 2006. — № 3. — С. 108–111.

94. The natural course of asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections: 45% clearance and no development of clinical PID after one-year follow-up // Int. J. STD and AIDS. — 2002. — V. 13 (suppl. 2). — P.12–18.

95. Domeika M., Hallen A., Chudomirova L. et al. *Chlamydia trachomatis* infection in eastern Europe: legal aspects, epidemiology, diagnosis, and treatment // Sex. Transm. Infect. — 2002. — V.78. — P.115–119.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Список сокращений	5
1. Основные критерии достоверности лабораторных тестов на ИППП	6
2. Общие замечания по диагностической эффективности наиболее распространенных методов тестирования на ИППП.	8
2.1. Микроскопия в проходящем свете.....	8
2.2. Иммунофлуоресцентный анализ	9
2.3. Иммуноферментный анализ.....	10
2.4. Методы на основе гибридизации нуклеиновых кислот	12
2.5. Культуральные методы.....	15
3. Способы повышения достоверности лабораторного тестирования на ИППП	16
4. Возможности и проблемы объективной диагностики гонореи, трихомониаза и урогенитального хламидиоза.	18
4.1. Лабораторная диагностика гонореи.....	18
4.2. Лабораторная диагностика трихомониаза.....	22
4.3. Лабораторная диагностика урогенитального хламидиоза	28
Заключение	36
Литература	39

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОСОБИЯ

- ББК 55.143.7 Герпетическая инфекция (простой герпес)**
Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение.
- ББК 57.335.14 Цитомегаловирусная инфекция**
Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение.
- ББК 57.147.7 Простой герпес и цитомегаловирусная инфекция**
Методическое пособие для врачей-эпидемиологов, инфекционистов, акушеров, гинекологов, урологов, венерологов, педиатров, гематологов, дерматологов, студентов медицинских ВУЗов.
- ББК 57.335.14 Краснуха**
Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, профилактика.
- ББК 55.175.8 Токсоплазмоз**
Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, профилактика.
- ББК 56.13 Лабораторное исследование спинномозговой жидкости**
Методическое пособие для специалистов по клинической лабораторной диагностике и курсантов, обучающихся на циклах специализации и усовершенствования врачей на кафедре клинической лабораторной диагностики, студентов медицинских ВУЗов.
- ББК 55.811-4 Реакция пассивной гемагглютинации в серологической диагностике сифилиса**
Учебно-методическое пособие.