

# Хламидийная инфекция в современной гинекологии: основные аспекты профилактики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза

М.А.Гомберг<sup>1</sup>, А.Е.Гуцин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ;

<sup>2</sup>ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

## Резюме

Основными факторами риска получения хламидийной инфекции (ХИ) является молодой возраст у женщин и незащищенный секс с непостоянным половым партнером. Тяжелых последствий инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis*, можно избежать, если лечение начато своевременно, т.е. как можно раньше. Это особенно важно ввиду малосимптомности этих инфекций как у женщин, так и мужчин. Главным препятствием на пути раннего обнаружения ХИ является правильная диагностика. Именно совершенствование диагностики с появлением молекулярных методов и привело, с одной стороны, к выявлению такого большого процента совершенно бессимптомных случаев заболевания, а с другой – к разработке мероприятий, направленных на профилактику осложнений, вызванных ХИ. Но даже до внедрения в практику методов амплификации нуклеиновых кислот существовали подходы контроля ХИ с помощью назначения антибиотиков при угрозе риска заражения без лабораторной диагностики. В настоящей статье представлен обзор разных подходов к ранней диагностике и лечению ХИ как до, так и после внедрения методов амплификации нуклеиновых кислот в широкую клиническую практику. Азитромицин в дозе 1,0 г однократно остается наиболее привлекательным способом лечения ХИ ввиду высокой антихламидийной активности, способности к созданию максимальных концентраций в инфицированных тканях и compliance одномоментной терапии.

**Ключевые слова:** хламидийная инфекция, диагностика, МАНК, азитромицин (Сумамед®).

## Chlamydial infection in modern gynecology: the main aspects of prophylaxis and treatment of pelvic inflammatory diseases

М.А.Гомберг, А.Е.Гуцин

## Summary

The main risk factors for chlamydial infection (CI) – young age of women and unprotected sex with temporary sex partners. Severe complications of chlamydia trachomatis infections can be avoided if treatment is timely initiated, i.e. as soon as possible. It is important as such infections are low symptomatic both in women and men. Correct diagnostics is the main obstruction for early CI detection. On the one hand, improvement of diagnostics with emerged molecular methods has resulted in detection of such a large percentage of asymptomatic disease cases, and on the other hand, development of measures which are targeted on prophylaxis of CI complications. But even before methods of nucleic acid amplification were implemented, there were approaches of CI control to prescribe antibiotics with present contamination risk, without laboratory diagnostics. The present article reviews various approaches of early diagnostics and treatment of CI before and after implementation of methods of nucleic acid amplification to general clinical practice. Azithromycin in single dose 1.0g remains the most attractive treatment method for CI due to high anticlamydial activity, ability to make maximum concentrations in infected tissues and compliance with single dose therapy.

**Key words:** chlamydial infection, diagnostics, NAA, azithromycin (Sumamed®).

## Сведения об авторах

Гомберг Михаил Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. кожных и венерических болезней ГОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Гуцин Александр Евгеньевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора

## История вопроса

Одним из самых известных исследователей в области хламидийной инфекции (ХИ) и ее неблагоприятных последствий является финский гинеколог Йорма Паавонен (Jorma Paavonen). В конце 1990-х годов он писал о ХИ как о наиболее важной причине бесплодия и нежелательных исходов беременности из тех, которые можно предупредить, и отмечал при этом, что ХИ, как и все другие инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), – это в наибольшей степени проблема здоровья женщины, поскольку последствия этих инфекций в большей степени негативно отражаются на репродуктивной системе женщин, чем мужчин. У женщин гораздо чаще инфекция протекает торпидно, с невыраженными клиническими проявлениями и субъективными ощущениями, что влечет за собой запоздалое выявление инфекции и лечение. У мужчин преобладание манифестных форм заболевания способствует раннему обращению за медицинской помощью и санации инфекции [1]. Было показано, что рост выявления ХИ среди женщин коррелировал с ростом воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и трубным бесплодием. По приблизительным оценкам после перенесенной ХИ у 20% женщин развивается ВЗОМТ, 4% возникает хроническая газовая боль, 3% – бесплодие, а у 2% – осложнение беременности. В тоже время частота выявления *C. trachomatis* при ВЗОМТ достигает 44%.

Многолетние наблюдения, проведенные в Швеции, показали, что женщины с ВЗОМТ в анамнезе имеют в 6 раз выше риск внематочной беременности и в 14 раз выше риск трубного бесплодия [2]. Аналогичные исследования в Великобритании, отражающие 11-летний период наблюдений, по-

казали, что среди женщин с перенесенными ВЗОМТ последующие случаи эндометрита, абдоминальных болей и эктопической беременности регистрировались соответственно в 6, 10 раз чаще по сравнению с женщинами без ВЗОМТ и в 8 раз чаще назначались процедуры гистерэктомии [3].

В экспериментах с лабораторными животными было показано, что ВЗОМТ может развиваться в течение 5 дней с момента инфицирования *Chlamydia trachomatis* [4]. Отсутствие же своевременного лечения в течение 3 сут при тазовой боли повышает риск трубного бесплодия и внематочной беременности в 3 раза [5]. В относительно недавнем исследовании было отмечено, что в группах риска у 2–5% женщин, не пролеченных от ХИ, разовьется ВЗОМТ в 2-недельный период между получением положительного теста на *C. trachomatis* и явкой для назначения лечения. Многолетний опыт изучения патогенеза ХИ свидетельствует о том, что при инфицировании и длительном течении может запускаться цепь иммунопатологических процессов, необратимых даже при элиминации возбудителя [6]. Очевидно, что, чем раньше ХИ обнаружена и пролечена, тем меньше вероятность развития осложнений. Об этом писали как 20 лет назад, так и сегодня [7].

Работа по повышению эффективности раннего выявления ХИ лежит в двух основных направлениях: точность постановки диагноза ХИ среди пациентов, которые обращаются к врачу с жалобами, и выявление инфекции среди лиц с бессимптомным течением заболевания в результате проведения скрининга.

Жалобы и клинические проявления при ХИ неспецифичны. У мужчин самой распространенной клинической

формой ХИ является уретрит, который, как и при других урогенитальных инфекциях, может сопровождаться выделениями из уретры, чаще слизистого или слизисто-гнояного характера, признаками дизурии, болями в мошонке. У женщин также отсутствуют специфические признаки ХИ, а среди клинических симптомов преобладают слизистогнойные выделения из цервикального канала, боли или дискомфорт внизу живота, а также болезненные ощущения при половых контактах. Однако, как неоднократно было показано, у значительной части больных инфекция может длительно протекать бессимптомно. Согласно последним Европейским рекомендациям по ведению пациентов с ХИ у мужчин и женщин эта инфекция не сопровождается симптоматикой в 50 и 90% случаев соответственно [8]. Поэтому во многих развитых странах при организации мероприятий, направленных на снижение репродуктивных осложнений, основной акцент делается на скрининг групп с наибольшим риском инфицирования *C. trachomatis*.

Именно программы скрининга на ХИ позволили существенно снизить риск развития репродуктивных осложнений, вызванных этой инфекцией. В 1986 г. в США в штате Висконсинг стартовала программа скрининга молодых женщин 19–24 лет, направленная на раннее выявление и лечение ХИ [9]. Анализ результатов программы показал, что с 1986 по 1991 г. доля новых случаев инфекции сократилась на 27–50%, частота госпитализаций женщин в связи с ВЗОМТ и внематочной беременностью сократилась на 33 и 20% соответственно, что, по мнению авторов, определяет высокую эффективность такого подхода.

Одним из первых проспективных исследований, показывающих возможность предотвращать развитие ВЗОМТ путем раннего выявления ХИ и лечения инфицированных лиц, была работа D.Scholes и соавт. [10].

На сегодняшний день основной целевой аудиторией для проведения скрининга являются молодые люди в возрасте от 15 до 25 лет. В данном случае возрастной фактор связан не только с поведенческими особенностями (накопление сексуального опыта, меньшая по сравнению со старшим возрастом ответственность за свое здоровье, более частые половые контакты без использования презервативов), но и физиологическими особенностями организма, способствующими высокой восприимчивости к инфицированию хламидиями.

### Диагностика ХИ

Как в случае клинически выраженных форм инфекции, так и, особенно, при бессимптомных формах, факт инфицирования *C. trachomatis* устанавливается на основании результатов лабораторных методов. Диагностические возможности за последние 2 десятилетия претерпели весьма серьезные изменения. Если еще в 1990-х годах основным методом диагностики была прямая иммунофлуоресценция (ПИФ) с использованием моноклональных антител, а «золотым стандартом» диагностики являлось выделение хламидий в культуре клеток, то в последнее десятилетие в развитых странах диагностику проводят с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), которые постоянно совершенствуются.

Между тем, проведенное недавно в России исследование [11] по частоте используемых методов в диагностике ХИ в кожно-венерологических диспансерах показало, что пока она далека от современных стандартов:

- микроскопические исследования с окраской по Романовскому – 33%;
- ПИФ – 96,3%;
- иммуноферментный анализ (определение иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови) – 79,3%;
- метод полимеразной цепной реакции – 46%;
- культуральное исследование – 3,7%;
- сочетание 2 методов – 87%.

Следует дать краткий анализ существующих методов диагностики именно с точки зрения возможности раннего выявления ХИ как наиболее важного условия предотвращения последствий заболевания. Первое, с чего необходимо начать, так это подчеркнуть, что, несмотря на столь актив-

ное использование в нашей стране методов определения антител (IgG, IgA, IgM) с помощью иммуноферментного анализа, применение этого метода для диагностики ранней инфекции наименее информативно в силу того, что с момента инфицирования и до появления в крови детектируемого уровня антител может пройти значительное количество времени: от нескольких недель до нескольких месяцев и даже лет [12], что совершенно противоречит принципу раннего обнаружения инфекции с целью ее санации. Наличие антител может быть маркером развития восходящей инфекции, а высокие титры часто отражают уже развившуюся трубную патологию [13]. Кроме того, циркулирующие в крови антитела могут длительное время детектироваться и после элиминации возбудителя.

Среди прямых методов диагностики ХИ в Российской Федерации до сих пор высока доля низкочувствительных и субъективных тестов – микроскопии окрашенного мазка по Романовскому–Гимзе и метода ПИФ. Данные методы сыграли свою важную историческую роль в развитии и становлении лабораторной диагностики ХИ. Их основное преимущество – это простота выполнения исследования и отсутствие необходимости в дорогостоящем оборудовании. В то же время серьезным ограничением указанных методов является их низкая чувствительность, даже при острых формах инфекции она не превышает 65%, в связи с чем они еще менее эффективны при бессимптомных формах инфекции. Еще одно существенное ограничение этих методов – высокие требования к качеству биологического материала. Его необходимо получать из цервикального канала (предварительно удалив слизистую пробку), а у мужчин из уретры, при этом препарат должен содержать достаточное количество клеток цилиндрического эпителия. В противном случае эффективность выявления инфекции может снизиться в 10 раз и более [14]. При таких условиях выявление ХИ может проводиться только в рамках лабораторного обследования пациентов с клиническими проявлениями инфекции, а получение материала должно осуществляться опытным клиницистом. Как показало независимое исследование методики на основе ПИФ, используемые в рутинной лабораторной практике РФ для диагностики ХИ, демонстрируют очень низкую чувствительность – не более 9%, что связано как с качеством получения биологических образцов, так и с качеством производимых отечественных реагентов [15].

Культуральный метод долгое время рассматривался как «золотой стандарт» диагностики. Благодаря тому, что положительный результат культурального метода означает наличие жизнеспособных клеток хламидий, его специфичность считается 100%. Однако целый ряд особенностей и ограничений не позволил культуральному методу приобрести статус рутинного лабораторного теста и тем более использоваться при скрининговых исследованиях. Как в случае метода ПИФ, для получения надежных результатов необходимо правильное получение биологического материала, предполагающее достаточное количество клеток цилиндрического эпителия. В этой связи материалом для культурального исследования, как и для ПИФ, у мужчин служит соскоб из уретры, а у женщин – из цервикального канала. Процедуры должны проводиться квалифицированным медицинским персоналом, а материал немедленно доставляться в лабораторию для посева. Поскольку хламидии являются облигатными внутриклеточными паразитами, то их культивирование осуществляется на эукариотических клеточных линиях, которые весьма требовательны к условиям содержания, чувствительны к присутствию ингибиторов и токсических компонентов как со стороны содержимого биологических образцов, так и инструментов для их получения [16]. Однако даже при соблюдении всех указанных условий чувствительность культурального метода составляет 70–85% [17], а у пациентов с бессимптомной формой инфекции – 56% [18]. Наконец, с учетом скорости размножения *C. trachomatis* в условиях *in vitro* сроки получения результатов составляют от 3 до 7 сут. В настоящее время культуральный метод рассматривается скорее как инструмент изучения *C. trachomatis*, оценки генотипиче-

ских и фенотипических свойств возбудителя и требует специальных лабораторных условий и подготовки персонала.

При такой далекой от современных возможностей диагностике, во-первых, нельзя оценить истинную заболеваемость ХИ, а во-вторых, в большом количестве случаев инфекции может быть не выявлена, значит, и не пролечена вовремя.

В настоящее время во всем мире в качестве нового «золотого стандарта» диагностики ХИ признаются молекулярно-биологические методы (МБМ), направленные на выявление специфических фрагментов ДНК и/или РНК *C. trachomatis*. МБМ включают методы гибридизации нуклеиновых кислот и МАНК. За счет этапа амплификации (копирования с накоплением в геометрической прогрессии) специфических участков нуклеиновых кислот стало возможным выявлять возбудителя, присутствующего в образце даже в низкой концентрации, что достаточно типично для хронических интранатных форм инфекции, поэтому МАНК на сегодняшний день считаются самыми чувствительными методами. Первым и наиболее известным и широко используемым среди МАНК стал метод полимеразной цепной реакции.

Именно с появлением МАНК стало возможным не только повысить эффективность лабораторного обследования пациентов с клиническими проявлениями инфекционно-воспалительного процесса, но и разработать и внедрить программы скрининга групп высокого риска инфицирования *C. trachomatis*. В середине 1990-х годов переход на высокочувствительные МБМ в нескольких штатах США привел к повышению эффективности обнаружения ХИ на 46% [19]. В Великобритании переход в 1998 г. при диагностике ХИ с культурального метода на МАНК привел к росту выявленных случаев инфекции на 56% у мужчин и на 62% у женщин [20].

Уже к 2000 г. в США 62% диагностических лабораторий для диагностики ХИ использовали МБМ, а к 2004 г. доля таких лабораторий увеличилась до 87% [21, 22].

Внедрение МАНК дало возможность расширить спектр типов биологического материала и использовать для лабораторного исследования биологический материал с исходно более низкой концентрацией возбудителя, чем в традиционных типах. Речь идет о моче (первой порции 15–25 мл) и вагинальных мазках. При мочеиспускании моча смывает постоянно слущивающиеся в просвет уретры эпителиальные клетки (в том числе инфицированные), а также микроорганизмы, присутствующие в свободной форме. Несмотря на значительное разведение клеточного материала объемом мочи, аналитическая чувствительность современных МАНК позволяет эффективно обнаруживать возбудителя. Кроме того, моча омывает уретру на всем ее протяжении, в то время как зонд собирает соскобный материал с глубины не более 2–4 см. Естественный процесс мочеиспускания делает процедуру получения материала для исследования несравнимо более привлекательной, осуществимой в домашних условиях по сравнению с травматичной процедурой взятия соскоба из уретры урогенитальным зондом в кабинете врача. В рамках скринингового обследования образцы мочи получают пациенты в домашних условиях и могут пересылаться в лабораторию для последующего исследования с помощью МАНК почтой. При этом, как было показано в работе S.Morré, ДНК *C. trachomatis* стабильна при комнатной температуре в течение недели [23]. В результате многочисленных исследований было установлено, что первая порция мочи у мужчин в случае использования МАНК – такой же информативный материал для диагностики ХИ (как, впрочем, и ряда других ИППП), как и соскоб из уретры, что нашло свое отражение в современных руководствах и в настоящее время составляет основу для раннего выявления инфекции среди бессимптомных пациентов [8].

При диагностике ХИ у женщин, особенно не имеющих жалоб и клинических проявлений, предпочтение в настоящее время отдается мазкам из влагалища. Несмотря на то что *C. trachomatis* размножаются в клетках цилиндрического эпителия цервикального канала, анатомо-физиологическая целостность цервикального канала и влагалища дает объективные предпосылки использования влагалищного отделяемого для поиска возбудителя. Поскольку МАНК в от-

личие от метода ПИФ и культурального метода имеют не только высокую аналитическую чувствительность, но и высокую толерантность к наличию в образцах разного рода клеточного материала, включая клетки человека и микрофлоры, то при использовании молекулярно-биологических методов вагинальные мазки являются более предпочтительным материалом. Как в случае образцов мочи, вагинальные образцы могут получаться самостоятельно в домашних условиях, что обеспечивает возможность вовлечения в скрининг большого числа женщин, не имеющих объективных и субъективных оснований для обращений к врачу. В этой связи интересное исследование было проведено L.Ostergaard, в котором наблюдали 2 группы студенток 17 вузов Дании в количестве 5,5 тыс. в течение одного года. Первой группе было предложено пройти обследование на ХИ с получением материала (вагинальных мазков) самостоятельно в домашних условиях, для чего всем желающим были выданы специальные тампоны для взятия образцов, пробирки для их хранения и транспортировки и инструкции. Второй группе предложили обследоваться с получением материала в условиях клиники. В итоге в 1-й группе из 928 пациенток 867 (93%) приняли участие в скрининге, в то время как во 2-й из 833 пациенток в обследовании в клинике участвовали только 63 (7%). В результате в 1-й группе было выявлено 43 инфицированных, и всем назначено лечение, а во 2-й инфекция была установлена, и назначено лечение 5 студенткам. По истечении 1 года последующего наблюдения в 1-й группе было выявлено 9 случаев ВЗОМТ, в то время как во 2-й – 20. Таким образом, проведение скрининга на ХИ с исследованием самостоятельно полученного материала позволило предотвратить значительное количество случаев осложнений, вызванных ХИ [24].

### Лечение ХИ

Что касается лечения ХИ, то здесь никаких особых изменений за последние 2 десятилетия не произошло. Для лечения ХИ используют препараты группы макролидов, тетрациклинов, а в США еще и некоторые фторхинолоны, которые из последних Европейских рекомендаций уже исключены. По-прежнему, согласно всем современным рекомендациям, препаратами выбора при лечении ХИ остаются азитромицин в однократной дозе 1,0 г или доксициклин по 200 мг в сутки 7 дней. Как альтернатива в Европейских рекомендациях приводится джозамицин, а в рекомендациях CDC эритромицин, а также офлоксацин и левофлоксацин [8, 25]. Доксициклин входил в число рекомендованных для лечения ХИ средств с самого начала современной истории терапии ХИ. Когда в начале 1990-х годов появился оригинальный азитромицин (в России под торговым названием Сумамед®), он быстро вошел в число препаратов выбора для лечения ХИ, тем более что с его появлением стало возможным излечивать ХИ одномоментно. До сих пор применение азитромицина при ХИ – единственная возможность излечивать ее после однократного приема. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения именно одномоментному лечению отдается предпочтение при ИППП, поскольку только тогда существует гарантия соблюдения пациентом полного курса терапии, что особенно важно, когда речь идет о таком непостоянном с точки зрения соблюдения режима контингенте. Уместно отметить, что исследования по эффективности одномоментного лечения ХИ азитромицином, на основании которых этот препарат был включен в руководства по терапии ХИ, проводились с использованием оригинальной формы препарата, а не с генериками. Для того, чтобы судить об эффективности имеющихся на рынке многочисленных аналогов оригинального антибиотика, следует проводить соответствующие клинические исследования, поскольку биоэквивалентность может не совпадать с терапевтической эффективностью.

С появлением возможности одномоментного лечения ХИ азитромицином появился соблазн решить проблему терапии этой инфекции даже без проведения диагностики, только на основании одного риска получения этой инфекции. Дело в том, что программы скрининговых исследова-

ний на хламидии, особенно среди бессимптомного контингента, оказались экономически нецелесообразными, а использование недостаточно чувствительных методов диагностики в «доамплификационную эру» не позволяло выявлять все случаи ХИ, тем более малосимптомные.

Тогда же родилась идея проводить лечение без попытки обнаружения ХИ в тех ситуациях, когда вероятность наличия этой инфекции была достаточно велика. Например, если у женщины в возрасте до 25 лет (основной фактор риска получения ХИ) был половой контакт без предохранения с непостоянным партнером. Появление возможности одномоментного лечения азитромицином сильно упрощает такую задачу. Подобный подход в условиях несовершенства диагностики выглядит весьма привлекательным, поскольку позволяет решить проблему профилактики осложнений ХИ, связанных с несвоевременным назначением лечения.

C. Gaydos опубликовала исследование, в котором продемонстрировала преимущества однократного применения азитромицина в дозе 1,0 г всем женщинам, рекрутируемым в армию США. Этот подход оказался более экономически выгодным в сравнении с проведением достаточно дорогостоящей полноценной диагностики, а тем более с лечением связанных с ХИ осложнений [26].

### Современное состояние проблемы

В относительно недавней публикации [27] было показано, что назначение азитромицина в дозе 1,0 г значительно снижало риск развития эндометрита и способствовало исчезновению сопутствующей этому диагнозу симптоматики (кровянистые выделения, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала, болезненность при пальпации матки, а также гистологические признаки эндометрита).

Ежегодно только в США регистрируется более 800 тыс. случаев ВЗОМТ, прямые затраты на лечение которых превышают 2 млрд дол. [28].

Выбор антибиотиков для лечения ВЗОМТ должен отражать наши современные знания об этиологии этого процесса, где ведущая роль принадлежит ХИ и гонококковой инфекции, поэтому лечение должно обеспечивать излечение от этих микроорганизмов [29]. Поскольку ВЗОМТ развивается вследствие восходящей инфекции, а основными причинами инфекций нижних отделов мочеполовых путей являются *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* или бактериальный вагиноз, многие авторы допускают назначение синдроменного лечения. Так, L. Eckert и соавт. при неосложненной инфекции нижних отделов половых путей рекомендуют назначать внутрь однократно цефиксим 400 мг вместе с азитромицином 1,0 г, а при наличии бактериального вагиноза или трихомоноза еще и метронидазол в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней [27]. Эти авторы привели данные, свидетельствующие, что такое лечение не только способно приводить к элиминации потенциального патогена, но в 89% случаев излечивать гистологически подтвержденный эндометрит. В рандомизированном исследовании азитромицин оказался эффективным и при монотерапии острых ВЗОМТ [30]. Однако при наличии гонококковой инфекции из-за возможной устойчивости дозу азитромицина рекомендуется увеличить до 2,0 г однократно [29]. При наличии инфекции, вызванной *Mycoplasma genitalium*, что является частой причиной негонорейного уретрита у мужчин, а также способной приводить к развитию ВЗОМТ, азитромицин рекомендовано назначать 500 мг в первые сутки, 250 мг в сутки в течение последующих 4 дней [31].

### Заключение

Инфекции, вызванные *C. trachomatis*, по-прежнему актуальны в акушерстве и гинекологии, поскольку широко распространены и являются одной из ведущих причин развития ВЗОМТ и бесплодия. Важным фактором профилактики осложнений являются современная диагностика и раннее назначенное лечение. Проведение скрининга современными высокоточными методами диагностики с помощью МАНК позволяют контролировать распространение ХИ и снизить частоту развития ВЗОМТ. Учитывая высокую частоту *C. trachomatis* в этиологии ВЗОМТ, схемы лечения этих заболеваний должны содержать

антихламидийные препараты с доказанной эффективностью. Синдромный подход к лечению ХИ без предварительной диагностики оправдан у женщин с высокими факторами риска. Назначение Сумамеда (азитромицина) в дозе 1 г однократно является наиболее предпочтительным.

### Литература

1. Paavonen J, Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis*: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update* 1999; 5 (5): 433–47.
2. Westrom L. Sexually transmitted disease and infertility. *Sex Transm Dis* 1994; 21: S2.
3. Buchan H, Vessey M, Goldacre M. Morbidity following pelvic inflammatory disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 558–62.
4. Swenson C, Schachter J. Infertility as a consequence of chlamydial infection of the upper genital tract in female mice. *Sex Transm Dis* 1984; 11: 64–7.
5. Hillis SD, Joesoef R, Marchbanks P. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. *Am J Obstet Gynaecol* 1993; 168: 1503–9.
6. Mardh P-A. Proceedings Sixth meeting of the European Society for Chlamydia Research Aarhus-Denmark, 2008.
7. Gottlieb SL, Berman SM, Low N. Screening and Treatment to Prevent Sequelae in Women with Chlamydia trachomatis Genital Infection: How Much Do We Know? *JID* 2010; 201 (S2): S156–S167.
8. Lanjouw E, Ossewaarde JM, Sary A et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS* November 2010; 21 (11): 729–37.
9. Hillis S, Nakashima A, Amsterdam L et al. The Impact of a comprehensive chlamydia prevention program in Wisconsin. *Fam Plan Perspect* 1995; 27: 108–11.
10. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med* 1996; 334 (21): 1362–6.
11. Фриго НВ, и др. *Вестн. дерматологии и венерологии* 2008; 5.
12. Rabenau HF, Kohler E, Peters M et al. Low correlation of serology with detection of Chlamydia trachomatis by Ligase Chain Reaction and Antigen EIA. *Infection* 2000; 2: 97–102.
13. Akande VA, Hunt LP, Cabill DJ et al. Tubal damage in infertile women: prediction using of serology. *Hum Reprod* 2003; 18 (9): 1841–7.
14. Howard C, Friedman DL, Leete JK, Christensen ML. Correlation of the percent of positive Chlamydia trachomatis direct fluorescent antibody detection tests with the adequacy of specimen collection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14 (3): 233–7.
15. Renton A, Filatova E, Ison C et al. Performance of direct fluorescent antibody tests for routine diagnosis of Chlamydia trachomatis in Russian sexually transmitted disease clinics. *Int J STD AIDS* 2008; 19 (12): 851–5.
16. Mabony JB, Chernesky MA. Effect of swab type and storage temperature on the isolation of Chlamydia trachomatis from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1985; 22 (5): 865–7.
17. Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10 (1): 160–84.
18. Swain GR, McDonald RA, Pfister JR et al. Decision analysis: point-of-care Chlamydia testing vs. laboratory-based methods. *Clin Med Res* 2004; 2 (1): 29–35.
19. Dicker LW, Mosure DJ, Levine WC et al. Impact of switching laboratory tests on reported trends in Chlamydia trachomatis infections. *Am J Epidemiol* 2000; 151 (4): 430–5.
20. Burckhardt F, Warner P, Young H. What is the impact of change in diagnostic test method on surveillance data trends in Chlamydia trachomatis infection? *Sex Transm Infect* 2006; 82 (1): 24–30.
21. Dicker LW, Mosure DJ, Steece R et al. Laboratory tests used in US public health laboratories for sexually transmitted diseases, 2000. *Sex Transm Dis* 2004; 31 (5): 259–64.
22. Harkins AL, Munson E. Molecular Diagnosis of Sexually Transmitted Chlamydia trachomatis in the United States. *ISRN Obstet Gynecol* 2011; 2011: 279149.
23. Morré SA, van Valkengoed IG, de Jong A et al. Ailed, home-obtained urine specimens: a reliable screening approach for detecting asymptomatic Chlamydia trachomatis infections. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (4): 976–80.
24. Ostergaard L, Andersen B, Möller JK, Olesen F. Home sampling versus conventional swab sampling for screening of Chlamydia trachomatis in women: a cluster-randomized 1-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (4): 951–7.
25. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR* 2010; 59 (RR-12).
26. Gaydos CA, Howell RM, Pare B et al. Chlamydia trachomatis Infections in Female Military Recruits. *Engl J Med* 1998; 339: 739–44.
27. Eckert LO, Thwin SS, Hiller SL et al. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: A proof of concept study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (2): 305–13.
28. Rein DB, Kassler WJ, Irwin KL, Rabiee L. Direct medical cost of pelvic inflammatory disease and its sequelae: decreasing, but still substantial. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 397–402.
29. Jaiyeoba O, Lazenby G, Soper DE. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9 (1): 61–70.
30. Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Int Med Res* 2003; 31: 45–54.
31. Mena LA, Mroczkowski TF, Nsuami M et al. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of Mycoplasma genitalium-positive urethritis in men. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1649–54.