

13. СЕКСУАЛНО ПРЕДАВАНИ ИНФЕКЦИИ

Постарахме се да бъдат описани както лабораторни изследвания, така и бързите тестове за идентифициране на микробната етиология на сексуално предаваните инфекции (СПИ) и някои инфекции на половите органи, които не се предават чрез контакт. Освен това са представени препоръки за скрининг на специфични рискови групи от пациенти. Инфекциите са категоризирани както следва: кожни генитални лезии, вагинит и вагиноза, уретрит и цервицит и инфекции на женския таз, включително ендометрит и тазова възпалителна болест (ТВБ). Отбелязани са и препоръки при изследването на специфични популации пациенти, като бременни, деца и мъже, които правят секс с мъже (MSM).

Съществува значително припокриване на симптомите и клиниката на много сексуално предавани инфекции и клиничната диагноза сама по себе си не е нито достатъчно чувствителна, нито категорично специфична. Следователно, микробиологичното диагностично изследване се препоръчва поради следните причини: подходящо лечение може да се фокусира за ерадикация, намаляване на предаването, както и намляване на симптомите, специфичната диагноза има полза за повишаване на терапевтичното съответствие от страна на пациента и по-голяма вероятност пациентът да уведомява партньора си (CDC, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015; MMWR Morb Mortal Wkly Re, 2010), което е много важно за епидемичния контрол.

Въпреки диагностичните тестове, при 25% - 40% от случаите етиологичният причинител не може да бъде идентифициран и много инфекции са придобити от асимптоматичен партньор, който не знае за собствената си инфекция. В действителност, пациентите, които са “неуспешно” лекувани и продължават да проявяват симптоми и / или имат положителни тестове за СПИ, най-вероятно са били реинфектирани от своя сексуален партньор (Augenbraun MN. 2014; Hobbs MM, et.al., 2006). Ето защо, насочването на сексуалните партньори за микробиологично изследване и етиотропна терапия е от съществено значение за предотвратяване на реинфекцията, особено за ХИВ-позитивни пациенти или бременни. Тъй като по-голямата част от урогениталните инфекции могат да се предават чрез сексуален контакт, те представляват значим проблем за общественото здраве и са в пряка причина за намаляване на репродуктивните способности. Трябва да се отбележи, че положителните резултати за гонорея, хламидийна инфекция, сифилис, и инфекция с ХИВ изискват докладване според НАРЕДБА № 21 от 18 юли 2005 г., допълнена 2019г за реда за регистрация, съобщаване и отчет на заразните болести, както е в развитите държави (CDC, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015).

Ключови нови моменти за лабораторната диагностика на сексуално предаваните инфекции са:

- При бактериална вагиноза - оцветяване по Грам, а в последните години се въведоха достъпните анализи на базата на микробиом, които са по-специфични от културелните тестове за *Gardnerella vaginalis*.
- Резистентни дрожди на *Candida spp* се срещат при 10% -15% от пациентите с рецидивиращ вулвовагинит.
- Повечето лаборатории използват следния алгоритъм за диагностика на сифилис: първо трепонемен тест (ТПХА/ хемилуминесцентен имуноанализ), последван от нетрепонемен тест (RPR/VDRL) за потвърждаване.
- Едновременното тестване за гонорея, хламидийна инфекция, микоплазма гениталиум и трихомониаза е оптимално за откриване на най-често лечимите СПИ при жени.
- При високо рисковите индивиди (напр. MSM), се препоръчва изследване за гонорея и хламидийна инфекция от екстрагенитални клинични материали (ректум, фаринкс).
- Препоръчва се скрининг за стрептококи от група В и листерия в 35-37 гестационна седмица при бременни с вагинален и ректален тампон; антибиотичната чувствителност на стрептококи от група В следва да не се извършва рутинно, освен ако пациентът не е алергичен към пеницилин.
- Препоръчва се изследване за ХИВ при всяка нова бременност по време на първото пренатално посещение или триместър, както и в третия триместър, дори при наличие на предишни изследвания по време на бременността. Изследване за ХИВ се препоръчва винаги при сексуално активни пациенти на възраст от 13 до 64 години, извършващи други изследвания за СПИ.
- Препоръчва се изследване и / или лечение на сексуалния партньор на положителни за СПИ пациенти за предотвратяване повторно заразяване.
- Паралелното тестване за високо рискови HPV и цитонамазка увеличава откриването на рак на маточната шийка в сравнение с цитонамазка като единствено изследване.
- Високо рисковият HPV и генотипирането спомагат за добрата грижа при жени > 30-годишна възраст.
- Признати нововъзникващи диагностични проблеми:
 - *Mycoplasma genitalium* като причинител на негонококови уретрити при мъже и цервицит и ТВБ при жени.
 - Придобиване на вируса на хепатит С чрез сексуално предаване при MSM (CDC, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015).
 - Резистентност на *N. gonorrhoeae* към антибиотични средства (CDC, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015).

13.1. Генитални лезии.

Гениталните лезии могат да бъдат причинени от множество инфекциозни агенти едновременно, което представлява предизвикателство за точното диагностициране и лечение. CDC и ние препоръчваме всички пациенти с генитални лезии да бъдат тествани серологично за сифилис, както и за генитален херпес и *Haemophilus ducreyi* на места, където преобладават венерични язви. Тъй като много от гениталните лезии поразяват епитела, което повишава предаването на HIV, при тези пациенти се препоръчва серологичен скрининг за HIV инфекция (CDC, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015). На таблица 36 са представени диагностичните тестове за идентифициране на етиологията на най-честите генитални лезии.

Таблица 36. Лабораторна диагностика на генитални лезии.

Етиологичен причинител	Диагностика	Оптимална проба	Условия за транспортиране и съхранение
HSV-1 и HSV-2 (herpes simplex virus)	NAAT (По-чувствителен от културелния метод и ДИФ, особено когато лезиите са преминали във везикуларен стадий)	Изстъргване или аспирация на епителни клетки	Според специфичността на анализа (консултация с лабораторията)
При деца с генитални лезии трябва да се помисли за нетипичен VZV (varicella zoster virus)	Директна имуофлуоресценция (ДИФ)	Изстъргване на епителни клетки директно върху предметно стъкло	Стайна температура (СТ)
	Култивиране (извършва се рядко)	Изстъргване на епителни клетки. Универсална транспортна среда и транспортна среда за вируси	СТ, в хладилник при >2 часа
	серология	серум	СТ
HPV 16/18 генотип	ДНК-хибридизация	Ендоцервикална четка в течна цитологична среда или транспортна среда	СТ до 48 часа
Генитални брадавици	Диагнозата на гениталните брадавици най-често се прави чрез визуален преглед, тестове за HPV не се препоръчват	Биопсия или Изстъргване на епителни клетки	2 – 24 часа на СТ в контейнер с формалин
Сифилис	Микроскопия на тъмно зрително поле, за да се визуализират подвижни спирохети	Почистете лезията с марля и стерилен физиологичен разтвор Поставете тампона в основата на лезията и след това веднага директно в/у предметно стъкло	След пробовземането се транспортира веднага в лабораторията, съхранява се на СТ.

Таблица 36. (продължение)

Етиологичен причинител	Диагностика	Оптимална проба	Условия за транспортиране и съхранение
	ДИФ <i>Treponema pallidum</i>	Почистете лезията с марля и физиологичен разтвор Поставете тампона в основата на лезията и след това веднага директно в/у предметно стъкло от генитален, орален, ректален източник.	Предметното стъкло трябва да бъде сухо до транспортирането му в лабораторията.
	Серология Нетрепонемален тест	Серум	До 2 часа на СТ
	Серология, аглутинация, ИМФ и ИХТ за трепонема	Серум	До 2 часа на СТ
Венерична язва <i>Haemophilus ducreyi</i>	Култивиране; Оцветяване по Грам; Генетични методи	Взема се проба с тампон от лезиите, без да се докосва кожата на гениталиите	СТ, незабавно транспортитане до лабораторията
Lymphogranuloma venereum (<i>Chlamydia serovars</i> L1, L2, L2a, L2b, L3)	Култивиране	Тампон от основата на язвата, дренаж на бубона, ректума.	СТ, незабавно транспортитане до лабораторията
	Серология: титри ≥ 64 при подходяща клинична картина предполага LGV, чувствителност 80%; на 2 седмици. Серология се използва само при тази нозологична единица Микроимунофлуоресцентно оцветяване		До 2 часа на СТ
	Генетични методи		СТ до 2 часа или в хладилник
Granuloma inguinale (donovanosis) <i>Klebsiella granulomatis</i>	Оцветяване по GIEMSA или WRIGHT, като се наблюдават сини пръчки с полярни телца.	Изстъргване на лезиите във формалин	СТ до 2 часа

Таблица 36. (продължение)

Етиологичен причинител	Диагностика	Оптимална проба	Условия за транспортиране и съхранение
Краста	Микроскопска визуализация.	Събиране на паразити от кожата, използвайки стерилно острие на скалпел с капка минерално масло за улесняване прилепване на организмите към предметното стъкло.	СТ до 1 час
Въшки	Микроскопска визуализация.	Космите се събират в стерилен контейнер	СТ до 1 час.

За диагностика на случаи на херпес симплекс вирус - HSV генитални лезии, често използвани са вирусна култура, директна имуофлуоресценция и / или молекулярно-генетични методи. Тъй като лабораторните методи варират в различните лаборатории, е подходяща консултацията с лабораторията преди вземането на пробите. Повечето молекулярно-генетични методи са одобрени от FDA или са валидирани в акредитирани лаборатории и са предпочитани за диагностика, защото дават възможност за типизиране и са най-чувствителни, особено при неулцерозни и везикуларни лезии. Въпреки това може да има ограничения по отношение на източника на клиничния материал, който може да бъде тестван и / или възрастта на пациента в зависимост от използвания молекулярно-генетичен метод.

Чувствителността на културелния метод е по-висока при пациенти, които имат по-скоро везикуларни отколкото улцерозни лезии, при клинични материали, които са получени от първа епизодична лезия отколкото от рецидивиращи лезии, и при проби от имуносупресирани пациенти, а не от имунокомпетентни. Директната имуофлуоресценция позволява адекватно изследване на пробата и може да се използва като бърз тест на място. Препоръчително е положителните проби да бъдат типизирани като HSV-1 или HSV-2, тъй като 12-месечната честота при рецидивите е по-висока при HSV-2 (90%), отколкото HSV-1 (55%). Серологичното изследване не може да разграничи HSV-1 и HSV-2, освен ако не се използва типовоспецифичен гликопротеин G (CDC, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015; Augenbraun MH, 2014).

Бързите тестове не трябва да се използват при пациенти с ниска вероятност за HSV инфекция (без симптоми, липсва анамнеза), защото ниските титри не са специфични и често водят до фалшиво положителни резултати. Проучванията показват, че увеличаването

на стойността на граничния титър за HSV-2 води до по-добра специфичност на теста. По същия начин през ранните етапи на инфекцията резултатите от серологичните тестове могат да бъдат фалшиво-отрицателни.

При деца с генитални лезии в диференциалната диагноза трябва да се имат пред вид нетипично протичане на инфекция от варицела-херпес зостер вирус (VZV). Директната имунофлуоресценция и молекулярно-генетичните методи са най-добри за откриване на VZV, тъй като културелният метод е по-малко чувствителен. Към момента на изготвянето на този доклад не са налични одобрени от FDA молекулярно-генетични тестове, макар че някои лаборатории предлагат вътрешно-лабораторно разработени тестове. Бременни жени с анамнеза за генитален херпес трябва да бъдат прегледани за активни лезии по време на раждането.

През 2013 г. бяха публикувани актуализирани консенсусни насоки за поведение при жени с аномални цервикални цитологични лезии и изследване за HPV, както и използването на тестове за генотипизиране. Тези насоки са разисквани от Massad et al. (включително поправки от публикуваните първоначални насоки) и са достъпни на следния уебсайт: <http://www.asccp.org/asccp-guidelines> (Massad LS, et.al.2013, Wright TC, et.al.2007, Wright TC, et.al. 2015). Насоките са много изчерпателни и представят оптимални стратегии за превенция, чрез която биха могли да идентифицират човешки папилома вирус - HPV случаи, които вероятно ще прогресират до инвазивни ракови заболявания, като същевременно се избягва разрушителното лечение при случаи, които няма да прогресират злокачествено (Nuh WK, et.al., 2015). На разположение е и раздел с често задавани въпроси относно консенсусните насоки на <http://www.asccp.org/consensus-guidelines-faqs>. Както и при предишните насоки, се препоръчва HPV тестване с валидирани тестове, които са аналитично и клинично валидирани за рак на маточната шийка и потвърдени предракови интраепителиални неоплазии 2+, одобрени от FDA или други валидирани в акредитирана лаборатория методи. Препоръчва се само изследване за високо рискови HPV, които са свързани с рака на маточната шийка (Nuh WK, et.al.,2015; Stoler MH, et.al.2015). По-долу са изброени съществените промени и запазените консенсусни насоки от 2006 г.

Съществените промени от предишните насоки за скрининг, включват:

- Скринирането с цитонамзка се препоръчва само при жени на възраст под 30 години.
- Изследването за високорисков HPV не се препоръчва като рутинно изследване при жени на възраст 21–29 години.
- Едновременното изследване за високорисков HPV и цитонамзка се препоръчва при жени ≥ 30 -65 години.

- При случаи с отрицателен резултат за високорисков HPV и наличие на атипични плоскоклетъчни клетки с неопределена значимост (ASC-US) проследяването трябва да се извършва на 3 години, а не на 5 години.
- Като цяло, отрицателните резултати от цитонамазката при положителен тест за високорисков HPV дават основание за генотипизиране HPV-16/18 за идентифициране на пациенти с по-висок риск от прогресия до рак на маточната шийка.

Валидните до днес препоръки от предшестващите консенсусни насоки от 2006 г. за изследване на жени с анормални скрининг тестове на маточната шийка (Stoler MH, et.al.2015) включват:

- Не се препоръчва рутинен скрининг на шийката на матката при жени под 21 години.
- Течно-базираната цитонамазка има по-висока чувствителност при откриването на значими лезии и улеснява последващо HPV тестване при пациенти, тъй като последващите тестове могат да бъдат направени от същата проба.
- Изследването за високорисков HPV не се препоръчва при жени на възраст 21–29 години като рутинен тест, но се препоръчва за медицински триаж при жени на възраст > 25 години с ASC-US или ASC-H (атипичните сквамозни клетки не могат да изключат високостепенна плоскоклетъчна интраепителна лезия).
- Препоръчва се само тестване за високорискови типове HPV, свързани с рака на маточната шийка.
- HPV-отрицателните резултати и ASC-US са недостатъчни, за да позволят изключване от скрининга при жени на възраст 65 години.
- При жени над 30-годишна възраст, трябва да се обмислят стратегии за изследване на високорискови HPV (генотипове 16/18) при отрицателна находка от цитонамазката.

Проследването на случаите с абнормална цитонамазка и / или положителни високорискови HPV подлежи на интердисциплинарен подход и читателите могат да се позоват на препоръките на Българската асоциация по патология (БАП) и сега съществуващия стандарт по клинична патология (www.bpa-pathology.com).

През 2015 г. бяха публикувани клинични ръководства за използване на първично тестване на високорисков HPV като скрининг на рак на маточната шийка без цитонамазка (Wright TC, et.al. 2015; Nuh WK, et.al.,2015). Бяха разгледани възможните предимства и недостатъци. Оценката от големи бази данни показва значителни предимства при първичния скрининг на високорисков HPV като алтернатива на настоящите насоки.

Откриването на високорисков HPV и генотипове 16/18 позволи ефективен медицински триаж по отношение откриване на заболяване, броя на скрининговите тестове и провежданите колпоскопии като цяло. Основните идентифицирани недостатъци са

удвояване на броя на колпоскопите на възраст 25-29 години (ето защо се препоръчва първичен скрининг на възраст >30 години) и че първичното тестване за високорисков HPV не позволява адекватна оценка на пробата, която предлага съвместното тестване. Дебатите относно въвеждането първично тестване на високорисков HPV като скрининг на рак на маточната шийка показват, че тази стратегия все още не е напълно приета (Stoler MH, et.al.2015).

Пациенти след хистеректомия, инфектирани с ХИВ и ваксинирани срещу HPV подлежат рутинно на цитонамзка и HPV скрининг. Изследванията трябва да бъдат провеждани след приключване на менструалното кръвотечение (CDC-MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;Huh WK, et.al.,2015; Stoler MH, et.al.2015).

В България изследването за сифилис се извършва най-често чрез серологични методи с използването на трепонемни и нетрепонемни тестове. Традиционно тестването се състои от първоначален скрининг с евтин нетрепонемен тест (в т.ч. RPR и VDRL) и потвърждаване на положителните проби с по-специфичен и по-скъп трепонемен тест (в т.ч. ТПХА, ELISA, хемилуминисцентен имунологичен анализ - CLIA).

Ако като скринингов тест се използва нетрепонемен тест, той трябва да бъде потвърден, тъй като се срещат висок процент фалшиво положителни резултати при много медицински състояния, несвързани със сифилиса. Когато и двата теста (трепонемен и нетрепонемен тест) са реактивни, това показва съществуваща или минала инфекция с *Treponema pallidum*. Много микробиологични лаборатории използват обратната последователност за тестване и започват алгоритъма първо със специфичен трепонемен тест (ТПХА, ELISA или CLIA), и след това потвърждаване на реактивните резултати с нетрепонемален тест (RPR или VDRL) за потвърждаване на диагнозата. Този подход може да идентифицира лица, които преди това са били положителни, лекувани и / или частично лекувани за сифилис, но може да даде фалшиво положителни резултати при пациенти с ниска вероятност от инфекция. Ако потвърдителният нетрепонемен тест е отрицателен, от лабораторията се изисква да извърши различен специфичен трепонемен тест (т.е. ако е извършен ТРПА/ТРНА да се направи ELISA/CLIA и обратно) (Hagley M., et.al. 2003; CDC-MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008). *Treponema pallidum* не може да се наблюдава на препарати, оцветени по Грам и не може да се култивира рутинно в микробиологичните лаборатории. В повечето микробиологични лаборатории микроскопското изследване на тъмно зрително поле не се извършва. Лабораториите у нас, които извършват серологични и бързи тестове за луес, трябва да са сертифицирани от Националната референтна лаборатория по СПИ и микози.

Шанкроидът (улкус моле, мек шанкър), причинен от *Haemophilus ducreyi*, лимфогранулома венереум (LGV), причинен от *Chlamydia trachomatis* серотип L1, L2, или L3, както и ингвиналният гранулом (донованиоза), причинен от *Klebsiella granulomatis* (*Calymmatobacterium granulomatis*), се срещат рядко в България. Диагнозата обикновено се

поставя според клиничната картина, идентифициране на рискови фактори и изключване на по-често срещаните причинители на генитални лезии (сифилис и HSV). Шанкроидът може да бъде идентифициран микроскопски чрез препарати оцветени по Грам и културелно, но не се препоръчва да се извършва, освен от микробиологична лаборатория с опит. Молекулярно-генетичните тестове за *C. trachomatis* ще открие наличието на инфекция, но няма да докаже специфични LGV серовари. Генотипизиране на специфични LGV серовари се извършва в Националната референтна лаборатория „Микози и СПИ“ към НЦЗПБ. При пациенти с проктит се препоръчват ректални тампони и изпращането им в микробиологични лаборатории, които са валидирали този метод (deVoux A, et.al.,2016).

13.2. Вагиноза / вагинит

Диагнозите бактериална вагиноза (BV) с променена вагинална флора и вагинит, причинени от гъбички (вулвовагинална кандидоза (VVC)) и *Trichomonas vaginalis* (TV), често се разглеждат клинично и диагностично като една група инфекции, поради припокриващите се признаци и симптоми. Механизмът на предаване обаче не е непременно чрез сексуален контакт при VVC, но може да бъде при BV и при TV. Редица бързи тестове могат да бъдат извършени от вагинална проба, още докато пациентката е в лечебното заведение. Въпреки че тези тестове са широко разпространени, чувствителността и специфичността им варират в широки граници и тези анализи, макар и бързи, често са с лоша диагностична стойност и трябва да бъдат лабораторно потвърдени и правилно интерпретирани. Някои от тестовете включват рН стрип, оцветяване по Грам за BV, нативен препарат за TV и микроскопски изследвания с 10% КОН за VVC. За BV, използването на клинични критерии (диагностични критерии по Amsel) е равнозначно на оцветяване по Грам на секрет при вагинално течение. Въпреки това, грамовото оцветяване е по-специфично от хибридизационните методи, бързите тестове и култивирането, които само откриват присъствието на *G. vaginalis* като маркерен микроорганизъм за промяната на вагиналната флора (Таблица 37). За VVC и TV, присъствието на псевдохифи и подвижни трихомонади, съответно, позволява поставяне на диагноза. Въпреки това, умението за микроскописта е от съществено значение, тъй като инфекциите могат да бъдат смесени и / или такива с атипични прояви. За съжаление, последователното микроскопско изследване на вагиналните проби и интерпретацията са твърде трудоемки за много лаборатории и чувствителността на метода варира в широки граници при различните (40% - 70%) за TV и VVC в сравнение с молекулярно-генетичните методи и култивирането (McCormack W, et.al.,2014). Трябва да се отбележи, че последните публикации, използващи молекулярно-генетични методи, подчертават заболяемостта с *Trichomonas vaginalis* като съпоставима по честота с тази причинена от *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis* в някои категории пациенти. Това обуславя нарастващата тенденция към скрининг едновременно за *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* (Muzny CA, et.al., 2014; Ginnocchio CC, et.al., 2012). Съвсем отскоро за диагностициране на

BV станата достъпни и валидирани в някои акредитирани лаборатории количествени анализи на микробиомния състав на влагалищно съдържимо. До момента от FDA е одобрен само един търговски продукт, който все още не е достъпен унас. Предварителните данни показват по-голяма специфичност на този подход в сравнение с методите, които идентифицират само *G. vaginalis*, както на възпроизводимите, така и на стандартизираните резултати. Изследванията при лабораторната диагностика на бактериални вагинози, гъбични вагинози и трихомониаза са показани в Таблица 37 (Schwebke JR., 2014; Cartwright CP. et.al., 2012; Huppert J, et.al., 2007; Kusters JG., et.al.,2015; Dois JA, et.al.,2016; Andrea SB, et.al.,2011).

Таблица 37. Лабораторна диагностика на бактериални вагинози, гъбични вагинози и трихомониаза.

Етиологични агенти	Диагностика	Оптимална проба	Условия за транспортиране и съхранение
Гъбични инфекции при рН <4.5 на вагиналното течение	Натривка от вагинално течение с 10 % КОН (чувствителност 40-80 %)	Натривка от вагинално течение	Натривка от вагинално течение в 0,5 ml физ разтвор или транспортен тампон. При СТ до 2 часа.
	Култивиране	Натривка от вагинално течение	Тампон с транспортна среда, до 12 часа
	ДНК анализи	Натривка от вагинално течение	Тампон с транспортна среда, до до 7 дни
Бактериална вагиноза при рН >4.5	Натривка от вагинално течение с 10 % КОН	Натривка от вагинално течение	Натривка от вагинално течение в 0,5 ml физ разтвор или транспортен тампон. При СТ до 2 часа.
	Количествена оценка на пробата с оцветяване по Грам	Натривка от вагинално течение	Тампон с транспортна среда, до 12 часа
	ДНК анализи	Натривка от вагинално течение	Тампон с транспортна среда, до до 7 дни
Трихомониаза при рН > 4,5	Бърз антигенен тест	Натривка от вагинално течение / епител	Тампон с транспортна среда или физ. разтвор на СТ до 24 часа
	ДНК анализи	Натривка от вагинално течение / епител	СТ до 7 дни
	Култивиране	Натривка от вагинално течение / епител	Незабавна посевка

13.3. Уретрит / цервицит

Уретритът и цервицитът имат общи клинични признаци и симптоми и инфекциозна етиология, съответно при мъже и жени. Таблица 38 съчетава диагностичните тестове, използвани за идентифициране на етиологичните причинители, общи и за двете инфекции. Освен това, тъй като скринингът за *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* би намалил усложненията и последваща тазово-възпалителна болест - ТВБ, от Работната група за превантивна медицина на САЩ през 2014 г. са представени следните препоръки за скрининг при жени (достъпна на: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/chlamydia-and-gonorrhea-screening>).

Годишен скрининг за *C. trachomatis*:

- Сексуално активни жени на възраст ≤ 25 години и бременни
- Жени над 25 години със следните рискови фактори:
 - нов сексуален партньор
 - множество сексуални партньори
 - сексуален партньор с диагностицирана СПИ
 - непоследователна употреба на презервативи, при "отворена връзка" или полигамия
 - диагностицирана друга СПИ
 - предлагане на сексуални услуги или инжекционна употреба на наркотици

Скрининг за *N. gonorrhoeae* (вземете предвид групите с най-висок риск)

- Сексуално активни жени на възраст ≤ 25 години и бременни
- Подобни критерии, както за *C. trachomatis*

Таблица 38. Лабораторна диагностика на патогени, свързани с цервицит / уретрит.

Етиологичен агент	Диагностика	Оптимална проба	Условия за транспортиране и съхраняване
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Култивиране	Ендоцервикален, уретрален тампон, (конюнктива, фаринкс и ректален)	Транспортна среда, стерилни контейнери на 4°С за по-малко от 2 часа
	ДНК анализи	урина ендоцервикален, вагинален и / или уретрален тампон (ректум, фаринкс, конюнктива, цитология)	Транспортна среда, стерилни контейнери на СТ до 2 дни.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Оцветяване по Грам	Уретрален секрет	Директно нанасяне на предметно стъкло
	ДНК анализи	Урина Ендоцервикален, вагинален и / или уретрален тампон	В транспортна среда на СТ до 2 дни

		(Ректален, фарингиален, от конюнктивата)	
	Култивиране	Ендоцервикален, уретрален тампон, както и от конюнктива, назофарингс, фаринкс и ректум	В транспортна среда на СТ за по-малко от час. Пробата да не се замразява.
<i>Trichomonas vaginalis</i>	ДНК анализи	Вагинален, ендоцервикален уретрален, ректален, фарингеален тампон, урина и цитологична проба	При СТ до 2 дни
	Бърз антигенен тест	Ендоцервикален тампон	Транспортни среди / контейнери при СТ до 24 часа
	Култивиране	Ендоцервикален и уретрален тампон	Директна посевка или инокулиране в течни среди
<i>Herpes simplex virus</i>	ДИФ-директна имунофлуоресценция	Изстъргване на лезия	Веднага след вземане на пробата се нанася върху предметно стъкло. Съхранява се при СТ до 24 часа.
	Култивиране	Изстъргване на лезия	Универсална транспортна среда, транспортна среда за вируси
	ДНК анализи	Изстъргване на лезия или натрупан на секрет	Стерилни контейнери

За микробиологичната диагностика на *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, молекулярно-генетичните методи са предпочитани поради високата чувствителност, запазвайки специфичността в групи пациенти с ниска честота (бременни пациентки) и способността да се изследва неинвазивно взета проба (CDC-MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015). Предпочитани са вагиналните проби (по-добре цервикс) при жени и първа порция урина от мъже. При MSM се препоръчва ректално и орофарингеално изследване. Молекулярно-генетичното изследване на екстрагенитални проби (ректални, орофарингеални, конюнктивни), понастоящем не е валидирано от FDA и се извършват в акредитирани лаборатории с валидирани техни методи. Препоръчва се повторно изследване след терапия на пациенти с *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* особено при обстоятелства като бременност, промискуитет и персистиращи симптоми. Пациентите, които са изложени на по-висок риск от СПИ, трябва да бъдат изследвани отново в рамките на 3–12 месеца след първоначалния положителен тест за реинфекция, тъй като тези пациенти имат по-висок риск за ТВБ. Изискванията за практиките на изследване и / или необходимостта от потвърждаващи тестове при деца варират в различните държави, особено при потенциални жертви на насилие от такъв характер. Трябва да се проведат консултации с подходящи микробиологични лаборатории, които извършват изследвания при деца (CDC-MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015).

Неотдавна проучвания на разпространението на *T.vaginalis*, използващи за диагностика молекулярно-генетични методи, показаха, че TV е също толкова често срещано като *C. trachomatis* и дори по-често в определени социални и географски условия, с повишено присъствие у жени и мъже над 40 години и в затворени колективи. В допълнение, естественият ход на TV инфекцията води до последствия, подобни на тези на *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, включително перинатални усложнения, както и повишава заболяемостта и трансмисията на HIV и HSV. Молекулярно-генетичните методи позволяват изследване за TV на същите проби, използвани за диагностика на *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, със значително подобрена аналитична чувствителност, отколкото нативния препарат и използваните хибридизационните методи, доста рекламирани, но с ниска диагностична стойност.

Mycoplasma genitalium е вече признат патоген при негонококов уретрит и нехламидиален негонококов уретрит при мъже и също причинява цервицит и ТВБ при жени. Петнадесет до 25% от инфекциите, които създават проблеми на пациентите могат да се дължат на този микроорганизъм, а антибиотичната резистентност към прилаганите лекарства, например като общоприето средство на избор (макролиди) се увеличава (Munson E, et.al.,2016; Tan L.2017). Молекулярно-генетичните методи представляват най-добрият вариант за диагностика на *M. genitalium*, поради трудоемкостта при култивирането и кръстосани реакции при серологичните тестове, които снижават специфичността до граници изключващи употребата. Макар че все още няма одобрен от FDA, дори за САЩ, молекулярно-генетичен метод, някои акредитирани лаборатории са валидирали молекулярни анализи с висока чувствителност и специфичност и много добри диагностични параметри, които ги прави и много ценни. Култивирането и детекцията на *Ureaplasma spp.* чрез молекулярно-генетични методи не се препоръчва, поради високата честота на колонизация при асимптоматични, сексуално активни хора (CDC-MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015; Augenbraun MH,et.al.,2014).

13.4. Тазово възпалителна болест

Тазово възпалителната болест (ТВБ) е синдром от тежки за репродуктивното здраве нарушения и представлява сериозна инфекция на вътрешните полови/репродуктивни органи на жената (матка, фалопиеви тръби и яйчници) и включва поотделно или в комбинация ендометрит, тубо-овариален абсцес и салпингит. ТВБ може да бъде ендегенна или по-често сексуално предавана инфекция, с най-висока честота на възраст 15–30 години и е водещата причина за безплодие при жените във всички развити общества (Soper D., 2014) <http://www.ashasexualhealth.org/stdsstis/pid/>.

ТВБ се идентифицира клинично доста трудно, особено когато пациентите проявяват леки или неспецифични и променящи се симптоми. Физикалното изследване

(чувствителност към движението на шийката на матката), както и други критерии (повишена температура, мукопурулентен секрет от шийката и ендocerвицит) увеличава специфичността и положителната стойност на микробиологичната лабораторна диагностика. Етиологичната диагностика в случая е най-точна. Диагностичните възможности на отделните тестове зависят от клиничната тежест на заболяването, епидемиологичната оценка на риска и дали се използват инвазивни процедури за взимане на материал за изследване, като лапароскопия и/или биопсия на ендометриума. Култивирането на „неасептично“ взети проби (ендоцервикални и кюретажни) имат ограничено значение при диагностицирането на ТВБ. По отношение на инфекциите, които преди години възникваха често при ползване на вътрематочни песари (спирала) като етиологичен чест причинител се наложи *Actinomyces spp.* Тези микроби са част от нормалната флора и често могат да бъдат наблюдавани на оцветени по Грам цитонамазки. Докато *Actinomyces spp.* са били свързани с вътрематочни контрацептиви в миналото, те са много рядко срещани сега и обикновено се срещат при две състояния: ако пациентката има инфекция по време на поставянето и ако вътрематочните контрацептиви се оставят на мястото си след препоръчителното време за отстраняване (то обикновено е до 5 години) (Westhoff С.,2007). Ако се подозира инфекция с *Actinomyces*, лабораторията трябва да бъде уведомена за необходимостта от анаеробно култивиране на такива проби, включително бульон за анаеробно култивиране, който се инкубира за повече от 5 дни. Много важна е преданалитичната част на изследването, а тя включва анаеробното взимане и транспорт на материала. Пациентки със съмнение за ТВБ трябва да бъдат изследвани за *C. trachomatis*, *N.gonorrhoeae* , ХИВ и *M. genitalium*. Трудността при микробиологичното диагностициране, както и значимите потенциални последствия, трябва да направят така, че да се обръща заслужено голямо внимание при търсенето, доказването и лечението на тези инфекции с цел запазване репродуктивните възможности на нацията(Chan PA,2016).

Следродовият ендометрит трябва да се подозира, когато пациентката е с висока температура ($\geq 38,3$ ° C, когато е измерена двукратно през интервал повече от 6 часа, в първите 24 часа след раждането и до 10 дни след това), коремна болка, маточна чувствителност и зловонни лохии. Обикновено инфекцията се причинява от множество микроорганизми и най-често се наблюдава при пациенти с непланирано цезарово сечение, поради невъзможността за бързо въвеждане на антибиотици. Рискът от следродов ендометрит може да бъде намален чрез изследване и лечение на симптоматична бактериална вагиноза - BV в късните етапи на бременността, когато състоянието е било свързано с преждевременно раждане или продължително раждане. Недоносването на плода също е предпоставка, защото причините за ранно раждане най-често също са инфекциозни. Късен следродилен ендометрит предполага възможна инфекция с *C. trachomatis* или друга хронично протичаща СПИ.

Въпреки че ролята на култивирането при поставянето на диагноза ендометрит е спорна, диагностичните тестове, които трябва да се вземат под внимание при диагностицирането на ТВБ и следродилния ендометрит са показани в Таблица 39.

Таблица 39. Лабораторна диагностика на патогени, свързани с тазово възпалителна болест и ендометрит.

Етиологичен причинител	Диагностика	Оптимална проба	Условия за транспортиране и съхранение
Смесени анаеробни организми Вагинална флора Ентеробактерии, ентерококи, стрептококи група А и В <i>Mycoplasma</i> <i>Actinomyces spp</i>	Хемокултури за определяне на причинителя. Аеробно и анаеробно култивитане и изследване на антибиотичната чувствителност. Оцветяване по Грам. Хистология за доказване на ендометрит.	Кръв, 2 отделни 20-милилитрови венепункции. Ендометриум, тубо-овариален абсцес и / или съдържанието на маточните тръби. Ендометриална биопсия.	Бутилки за хемокултури. При СТ за около час. Транспортни среди за анаеробна култура. При СТ за около 30мин. Стерилни контейнери, при СТ за около 30мин. Контейнери с формалин, за хистологично изследване, при СТ за 30мин – 4 часа.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Mycoplasma genitalium</i>	ДНК анализи	Първа порция урина Ендоцервикален тампон	Стерилни контейнери При СТ до 2 дни.
HIV	Серология	Серум Плазма	Вакутейнер при СТ до 2 часа.

13.5. Социални групи с висок риск за СПИ.

Деца, над които е извършено сексуално насилие, трябва да бъдат насочени към клиника, която специално се занимава с тази рискова социална група, според препоръките на Girardet et al и насоките на CDC от 2015 г., според които молекулярно-генетичните методи и неинвазивно взетите проби дават отлични резултати (CDC- MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;Girardet RG, et.al.,2009).

При MSM не винаги са инфектирани типичните урогенитални места (напр. уретрата). Съвременните препоръки включват скрининг в тази популация на екстрагенитални клинични материали за *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, включително ректум, орофарингс и уретра. Допълнителна информация може да се намери в препоръките на CDC (CDC- MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015) и в литературния обзор на екстрагениталните инфекции, причинени от *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* (Girardet RG, et.al.,2009).

При бременни пациентки, скринингът за HIV, сифилис, хепатит В, *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* (ако е в група с висок риск или висока честота на *N. gonorrhoeae*) трябва да бъде рутинен. Симптоматичните пациентки с вагиноза/вагинит трябва да бъдат изследвани

за BV и *Trichomonas*. Скринингът за стрептококи от група В – *Streptococcus agalacie* (GBS) трябва да се извърши в 35-37 гестационна седмица, като се изследват две проби (ректален и вагинален тампон) за идентификацията на носителство. Микробиологичните лаборатории обикновено използват бульон за обогатяване и селективни среди за подобряване култивирането на GBS. Въпреки че молекулярно-генетичните методи са подходящи за идентификация на GBS, чувствителността им е оптимална и то само когато изследването се извършва от набогатена в специален бульон проба. Наличието на бактериурия причинена от *Streptococcus agalacie* при бременни (като единичен изолат или изолиран доминиращ патоген) означава носителство и тези жени имат повишен риск от предаване на GBS на новороденото. Лечението на *Streptococcus agalacie* - GBS преди 35-37 седмици не елиминира необходимостта от антибиотична терапия в момента на раждането и тези бременни следва да се третират като носители. Не се препоръчва тестването за антибиотична чувствителност на GBS да се извършва рутинно, а само - ако пациентът има алергия към пеницилини. Стрептококите от група А не се откриват чрез молекулярно-генетичните методи за детекция на GBS. Пациентите с диагностицирани СПИ, тези в групи с най-висок риск и / или клинична картина, съответстваща на инфекция, трябва да се изследват и за други патогени (напр. HSV, ако имат везикуларни лезии). Въпреки че е рядка, инфекцията с *Listeria* при бременни (обикновено придобита чрез поглъщане на непастеризирано мляко и сирене или друга храна) може да бъде предадена на плода, което води до заболяване или смърт на новороденото. Поради неспецифични симптоми, диагностицирането е трудно, но хемокултури от майката могат да позволят откриване на този патоген навреме за антибиотична профилактика. Скрининговите тестове (серология, фекални култури) при бременни жени не се препоръчват (Silk BJ,et.al.,2012).

Литература:

1. Andrea SB, Chapin KC. Comparison of APTIMA *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification assay and BD Affirm VPIII for detection of *Trichomonas vaginalis* in symptomatic women: performance parameters and epidemiologic implications. *J Clin Microbiol* 2011; 49:866–9.
2. Augenbraun MH, McCormack W. Urethritis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases . 8th ed. Vol 1. Philadelphia, PA: Elsevier, 2014.
3. Augenbraun MH. Genital skin and mucous membrane lesions. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Vol 1. Philadelphia, PA: Elsevier, 2014.
4. Cartwright CP, Lembke BD, Ramachandran K, et al. Development and validation of a semiquantitative, multitarget PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2012; 50:2321–9

5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:1–135.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:58–61.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening—four laboratories, New York City, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:872–5.
8. Chan PA, Robinette A, Montgomery M, et al. Extragenital infections caused by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: a review of the literature. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2016. doi:<https://doi.org/10.1155/2016/5758387>.
9. deVoux A, Kent JB, Macomber K, et al. , Notes from the field: cluster of lymphogranuloma venereum cases among men who have sex with men- Michigan. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:920–1.
10. Dois JA, Molenaar D, van der Helm JJ, et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by *Lactobacillus* abundance and species diversity. *BMC Infect Dis* 2016; 16:1–19.
11. Ginnocchio CC, Chapin KC, Smith JS, et al. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* and coinfection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in the United States as determined by the APTIMA *Trichomonas vaginalis* nucleic acid amplification assay. *J Clin Microbiol* 2012. doi:<https://doi.org/10.1128/JCM.00748-12>.
12. Girardet RG, Lahoti S, Howard LA, et al. Epidemiology of sexually transmitted infections in suspected child victims of sexual assault. *Pediatrics* 2009; 124:79–86.
13. Hobbs MM, Lapple DM, Lawing LF, et al. Methods for detection of *Trichomonas vaginalis* in the male partners of infected women: implications for control of trichomoniasis. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3994–99.
14. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19:91–6.
15. Huppert J, Mortensen J, Reed J, et al. Rapid antigen testing compares favorably with transcription-mediated amplification assay for the detection of *Trichomonas vaginalis* in young women. *Clin Infect Dis* 2007; 45:194–8.
16. Kusters JG, Reuland EA, Bouter S, et al. A multiplex real-time PCR assay for routine diagnosis of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34:1779–85.
17. Massad LS, Einstein MH, Huh WK. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Lower Gen Tract Dis* 2013; 17:S1YS27.
18. McCormack W, Augenbraun MH. Vulvovaginitis and cervicitis. In: Bennett JEDolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* . 8th ed. Vol 1. Philadelphia, PA: Elsevier, 2014.
19. Munson E, Bykowski H, Munson KL, et al. Clinical laboratory assessment of *Mycoplasma genitalium* transcription-mediated amplification using primary female urogenital specimens. *J Clin Microbiol* 2016; 54:432–8.

20. Muzny CA, Blackburn RJ, Sinsky RJ, et al. Added benefit of nucleic acid amplification testing for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis* among men and women attending a sexually transmitted diseases clinic. *Clin Infect Dis* 2014; 59:834–41.
21. Schwebke JR. *Trichomonas vaginalis*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Vol 2. Philadelphia, PA: Elsevier, 2014.
22. Silk BJ, Date KA, Jackson KA, et al. Invasive listeriosis in the Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2004-2009: further targeted prevention needed for higher-risk groups. *Clin Infect Dis* 2012; 54(Suppl 5):S396–404.
23. Soper D. Infections of the female pelvis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Vol 1. Philadelphia, PA: Elsevier, 2014.
24. Stoler MH, Austin RM, Zhao C. Point counter-point: cervical cancer screening should be done by primary papilloma virus testing with genotyping and reflex cytology for women over the age of 25. *J Clin Microbiol* 2015; 53:2798–804.
25. Tan L. Clinical and diagnostic challenge of antimicrobial resistance in *Mycoplasma genitalium*. *MLO Med Lab Obs* 2017; 2017:8–12.
26. Westhoff C. IUDs and colonization or infection with *Actinomyces*. *Contraception* 2007; 75(6 Suppl):S48–50.
27. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:346–55.
28. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015; 136:189–97.