

## 2015 ЕВРОПЕЙСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ВЕДЕНИЮ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

**E Lanjouw<sup>1</sup>, S Ouburg<sup>2</sup>, HJ de Vries<sup>3,4,5</sup>, A Stary<sup>6</sup>, K Radcliffe<sup>7</sup> and M Unemo<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands;

<sup>2</sup>Laboratory of Immunogenetics, Department of Medical Microbiology and Infection Control, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; <sup>3</sup>Department of Dermatology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>4</sup>STI Outpatient Clinic, Infectious Disease Cluster, Health Service Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>5</sup>Center for Infection and Immunology Amsterdam (CINIMA), Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>6</sup>Outpatients' Centre for Infectious Venereodermatological Diseases, Vienna, Austria; <sup>7</sup>University Hospital Birmingham Foundation NHS Trust, Birmingham, United Kingdom; <sup>8</sup>WHO Collaborating Center for Gonorrhoea and other Sexually Transmitted Infections, National Reference Laboratory for Pathogenic Neisseria, Department of Laboratory Medicine, Microbiology, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden

**Для корреспонденции:** M Unemo. Email: magnus.unemo@regionorebrolan.se

***Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ et al. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. Int J STD AIDS. 2016 Apr;27(5):333-48***

### **Этиология, пути передачи и эпидемиология**

*Chlamydia trachomatis* является облигатной внутриклеточной бактерией, которая передается половым путем. Ежегодно в мире заболевает более 100 миллионов человек. Большинство лиц с аногенитальной хламидийной инфекцией не осознают наличие у себя заболевания, так как она часто протекает бессимптомно. Урогенитальная хламидийная инфекция может привести к тяжелым осложнениям у женщин, таких как воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), трубное бесплодие, эктопия беременности и хроническая тазовая боль.<sup>1</sup> Урогенитальная хламидийная инфекция не ведет к устойчивому иммунитету.

С 1990х годов рост урогенитальной хламидийной инфекции регистрировался в ряде стран, в частности, в США, Канаде, Великобритании и Скандинавских странах.<sup>2-4</sup> Распространенность, которую в Европе оценивали по репрезентативным группам среди сексуально активных лиц 18-26 лет, была примерно одинаковой у женщин и мужчин (оценки колебались в пределах 3-5,3% и 2,4-7,3% соответственно), что соответствует статистическим данным в других странах с высоким уровнем дохода.<sup>3-6</sup> Распространенность случаев *C.trachomatis* - инфекции по данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваемости (ECDC) на основе сведений из 26 стран Европейского Союза (ЕС) и стран Европейской Экономической Зоны (ЕЭЗ) составила в

2013 г 182 на 100.000 населения (384.555 случаев). Тем не менее, наблюдалась значительная вариабельность частоты выявления случаев *C.trachomatis* в ЕС/ЕЭЗ от менее 1 до более чем 600 случаев на 100.000 населения.<sup>4</sup> На результатах сравнения между странами в значительной степени сказываются различия в системе надзора, используемых методах диагностики, доступность и массовость тестирования и скрининга (национальные программы скрининга или возможность эпизодического тестирования), а также долю занижения отчетности.<sup>3</sup> Молодой возраст (обычно моложе 25 лет) и поведенческие факторы риска, такие как ранее перенесенная хламидийная инфекция, отсутствие постоянного использования презерватива, а также новый партнер (или наличие нескольких партнеров) в течение года являются главными факторами риска инфицирования *C.trachomatis*.<sup>7</sup>

Передача *C.trachomatis* происходит при прямом контакте слизистых между лицами во время сексуального контакта (вагинального, орального или анального) или во время родов во время прохождения новорожденного через инфицированный цервикальный канал. Риск сексуальной передачи оценить нелегко. В одном исследовании по математическому моделированию динамики передачи оценили<sup>8</sup> кросс-секционные данные гетеросексуальных партнеров, обратившихся в клиники<sup>9</sup>. Данная модель оценивает среднюю вероятность передачи около 10 % после одного вагинального коитуса и около 55% при постоянных контактах в популяции, где имелось 2 партнера в течение 6 месяцев. Партнеры лиц с хламидийной инфекцией с большой вероятностью будут инфицированы<sup>9</sup> поэтому очень важно уведомление контактных лиц, а также их последующее лечение.

*C.trachomatis* принадлежит к роду Chlamydia (тип Chlamydiae, порядок Chlamydiales, семейство Chlamydiaceae) вместе с *Chlamydia muridarum* и *Chlamydia suis*. Другие хламидийные инфекции человека – *Chlamydophila pneumoniae* и *Chlamydophila psittaci* до настоящего времени относили к другому роду.<sup>10</sup> По поводу подразделения семейства на два рода Chlamydia и Chlamydophila в последнее десятилетие были противоречивые мнения. Недавно в свете данные геномных исследований и в контексте уникальных биологических свойств этих микроорганизмов, было предложено классифицировать все 11 известных видов семейства Chlamydiaceae в одном роде Chlamydia.<sup>11</sup> Три биовара *C.trachomatis* включают все 15 классических серовара и несколько дополнительных сероваров и геноваров распознаются внутри видов *C.trachomatis*: биовар трахомы (серовары А-С), урогенитальный биовар (серовары D-К) и биовар венерической лимфогранулемы (ВЛГ) (серовары L1-L3). Это руководство касается только урогенитальный и ВЛГ-биовары *C.trachomatis*.

### **Клинические проявления, осложнения и последствия**

Molano с соавторами описала элиминацию *C.trachomatis* (с точки зрения детекции инфекции) у 54% нелеченых асимптомных женщин в течение одного года наблюдения, 82% - двух лет и 94% - четырех лет.<sup>12</sup> В другой работе по изучению нелеченных асимптомных женщин частота клиренса в течение первого года была схожей – 44,7%.<sup>13</sup> Если инфекция длительное время не выявляется и не проводится лечение возможно ее проникновение через цервикс и матку в верхние отделы генитального тракта с последующей адгезией, что неизбежно приведет к осложнениями и таким последствиям как ВЗОМТ, внематочная беременность, бесплодию вследствие трубного фактора. Необходимо надлежащее тестирование лиц с клиническими проявлениями и с асимптомными формами для идентификации и лечения *C.trachomatis*.

Урогенитальные инфекции

*Симптомы и признаки у женщин<sup>1</sup>:*

- 70-95% бессимптомны
- Слизисто-гнойный цервицит с контактным кровотечением (или без такового)
- «Хрупкость» цервикса
- Цервикальный отек
- Эндоцервикальные язвы
- Уретрит
- Дизурия
- Выделения из влагалища
- Посткоитальное кровотечение или кровотечение между менструациями
- Слабо дифференцируемые абдоминальные боли или боли в низу живота

*Симптомы и признаки предположительного ВЗОМТ<sup>14-16</sup>:*

- Болезненные ощущения в низу живота, обычно с обеих сторон
- Болезненные ощущения при движении цервикса во время бимануального влагалищного исследования
- Болезненные ощущения в области яичников при бимануальном влагалищном исследовании
- Выраженная диспареуния, в частности возникшая недавно
- Необычное кровотечение: межменструальное, посткоитальное и меноррагия; могут возникать вторично вследствие цервицита и эндометрита
- Необычные вагинальные или цервикальные выделения, как результат ассоциированного цервицита, эндометрита или бактериального вагиноза
- Лихорадка ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) – при среднетяжелых и тяжелых ВЗОМТ

*Осложнения у женщин (см. также ниже)*

- ВЗОМТ (эндометрит, сальпингит, параметрит, офорит, tuboовариальный абсцесс или тазовый перитонит)
- Хроническая тазовая боль
- Трубно бесплодие
- Внематочная беременность
- Реактивный артрит, приобретенных половым путем (РАППП) ( $<1\%$ )
- Синдром Фитц-Хью-Куртиса (ВЗОМТ и перигепатит)

*Симптомы и признаки у мужчин (могут быть нераспознанными из-за слабой выраженности проявлений)<sup>1,17</sup>:*

- Обычно более чем в 50% случаев (25-100%) симптомы отсутствуют
- Уретрит
- Дизурия
- Выделения из уретры
- Эпидидимит
- Тестикулярная боль

Осложнения у мужчин (также см. ниже)

- Реактивных артрит, приобретенный половым путем (РАППП) (<1%)
- Эпидидимит, эпидидимоорхит

### Ректальная и фарингеальная инфекции

*C.trachomatis*-инфекция прямой кишки, как правило, бессимптомна. Тем не менее, возможны выделения из ануса и дискомфорт в аноректальной области, а также прогрессирование заболевания в проктоколит.<sup>18,19</sup> Частота ректальной хламидийной инфекции у мужчин, имеющих сексуальные контакты с мужчинами (МСМ) составляет от 3% до 10,5%.<sup>20,21</sup> Распространенность аноректальной *C.trachomatis*-инфекции у женщин составляет 8,4% и почти все эти женщины (94,5%) имели также урогенитальную хламидийную инфекцию.<sup>22,23</sup> Фарингеальная хламидийная инфекция также, как правило, бессимптомна, но иногда может наблюдаться легкая боль в горле.<sup>24</sup> Частота выявления *C.trachomatis* в глотке у МСМ варьирует от 0,5% до 2,3%.<sup>21,25,26</sup>

### Инфекция глаз

Инфицирование глаз может проявляться в виде конъюнктивита новорожденных и взрослых<sup>1,12,27-30</sup> и может протекать в виде хронической инфекции, которая без лечения персистирует на протяжении нескольких месяцев.

### Неонатальные инфекции

Новорожденные, родившиеся от матерей с инфицированным родовым каналом, могут приобретать *C.trachomatis* с последующим развитием конъюнктивита и/или пневмонии.<sup>29</sup> Риск вертикальной передачи новорожденным составляет 50-75%.<sup>30</sup>

### Венерическая лимфогранулема (ВЛГ)

ВЛГ это инвазивное язвенное заболевание, вызываемое сероварами L1, L2 или L3 *C.trachomatis*. Вспышки ВЛГ фиксируются в ряде Европейской стран с 2003 г среди МСМ, особенно ВИЧ-положительных<sup>32-35</sup> В большинстве случаев заболевание представлено проктитом<sup>1,36</sup> или тенезмами, аноректальными выделениями (часто кровянистыми) и дискомфортом, диареей или изменением функционирования кишечника. Из-за сходства между ВЛГ и воспалительной болезнью кишечника (ВБК), следует проводить дифференциальную диагностику между этими заболеваниями у пациентов с проктитом или симптомами ВБК, особенно у ВИЧ-положительных мужчин.<sup>37,38</sup>

Было показано, что приблизительно в 25% случаях ВЛГ может протекать бессимптомно, что может приводить к формированию недиагностированного резервуара в популяции.<sup>39</sup> Дополнительная и обновленная информация находится в последней версии «Европейского руководства по ведению пациентов с венерической лимфогранулемой»<sup>40</sup> (<http://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm#Current>).

## **Осложнения и последствия**

*Женщины.* В ранних обсервационных исследованиях у 30% женщин с нелеченной урогенитальной хламидийной инфекцией возникли ВЗОМТ.<sup>41,42</sup> Частота зарегистрированных ВЗОМТ за последние десятилетия упала в ряде стран,<sup>2,43-46</sup> а зафиксированный риск осложнений оказался ниже предыдущих оценок.<sup>47-51</sup> Независимо от интенсивности симптомов последствия ВЗОМТ являются тяжелыми. У 20% женщин, перенесших ВЗОМТ впоследствии развилось бесплодие; 18-42% испытывали изнурительные хронические тазовые боли; 1-9% имели угрожающую жизни трубную беременность.<sup>52-56</sup> Дополнительную информацию, касающуюся ведению ВЗОМТ можно найти в последней версии «Европейского руководства по ведению пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза»<sup>57</sup> (<http://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm#Current>).

*Мужчины.* Осложнения (такие как эпидидимит, эпидидимоорхит) возникают у немногих инфицированных мужчин и редко ведут к репродуктивным проблемам.<sup>58</sup> Нет достаточной доказательной базы, свидетельствующей в пользу того, что *C.trachomatis* вызывает бесплодие у мужчин. Тем не менее, *C.trachomatis* опосредовано ассоциированы со снижением фертильности или бесплодием у мужчин в результате прямого влияния на продукцию сперматозоидов, их созревание, подвижность и жизнеспособность.<sup>59-61</sup>

## **Реактивный артрит, приобретенный половым путем (РАППП)**

РАППП может возникать вследствие инфицирования *C.trachomatis* (30-40/100.000 случаев инфекции).<sup>62,63</sup> РАППП это мультисистемное заболевание, которое возникает преимущественно у молодых мужчин с положительным тестом на человеческий лейкоцитарный антиген В27 и включает комбинацию уретрита, конъюнктивита и артрита. Тот факт, что этиологические агенты находят в синовиальной мембране и суставной жидкости означает скорее инфекционную, а не реактивную природу артрита.<sup>64</sup> Дополнительную и обновленную информацию, касающуюся РАППП можно получить в последней версии «Европейского руководства по ведению пациентов с реактивным артритом, приобретенного половым путем»<sup>65</sup>

(<http://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm#Current>)

## **Показания для проведения лабораторных исследований (уровень доказательности IV; степень рекомендаций С)**

- Наличие фактора(-ов) риска для *C.trachomatis* инфекции и/или других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) (возраст <25 лет, новый сексуальный партнер за последний год, более чем один партнер за последний год);
- Симптомы или признаки уретрита у мужчин;
- Цервикальные или вагинальные выделения с факторами риска получения ИППП;
- Острый эпидидимоорхит у мужчин <40 лет или с факторами риска получения ИППП;
- Проктит/проктоколит согласно риску получения инфекции
- Гнойный конъюнктивит у новорожденных или взрослых;
- Атипичная пневмония новорожденных;

- Лица, у которых диагностированы другие ИППП;
- Сексуальные контакты с лицами, страдающими ИППП или ВЗОМТ;
- Прерывание беременности;
- Любые внутриматочные вмешательства или манипуляции.

## Лабораторная диагностика

### Рекомендованные диагностические пробы

- Для диагностики в клинических образцах рекомендованы методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), идентифицирующие специфические нуклеиновые кислоты (ДНК или РНК) ввиду их высокой чувствительности и специфичности, а также скорости постановки [I; A].<sup>66-77</sup>

Только в случае недоступности МАНК для диагностики острой *C.trachomatis* инфекции возможно использование культурального исследования с использованием культуры клеток, или идентификация *C.trachomatis* методом прямой иммунофлуоресценции (ПИФ).

Данных о минимальном времени после заражения, достаточном для проведения тестирования недостаточно, однако клинический опыт свидетельствует, что положительные результаты МАНК могут быть получены уже спустя 1-3 дня после инфицирования *C.trachomatis*. Пациентов следует тестировать на первичном приеме, однако, если есть сомнения относительно сексуальных контактов за последние 2 недели, следует повторить исследование с помощью МАНК через 2 недели после контакта [IV; C].

Для адекватного выполнения МАНК и других диагностических методов решающее значение имеет точное следование рекомендациям производителя, касающихся сбора, транспортировки и хранения образцов. Кроме того, следует выполнять специальные процедуры, включающие внутренний контроль (положительный, отрицательный и, если требуется при МАНК, контроль ингибирования) и участвовать в соответствующих национальных и/или международных протоколах внешнего контроля качества (ВКК) [I; A]. Повторное тестирование произвольно отобранных образцов независимой лабораторией помогает уменьшить ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Более того, все диагностические лаборатории должны иметь систему контроля качества и стремиться к аккредитации.

### *Методы амплификации нуклеиновых кислот*

Утвержденные и гарантирующие качество МАНК рекомендованы ввиду их высокой чувствительности, специфичности и скорости постановки как у лиц с симптомами хламидийной инфекции, так и у асимптомных лиц в сравнении с другими диагностическими методами [I; A].<sup>66-77</sup> Ввиду высокой специфичности надлежащим образом валидированных МАНК, а также риска потери слабopоложительных результатов при повторном исследовании подтверждающее тестирование положительных образцов не рекомендовано.<sup>75,78</sup>

Правила утверждения диагностических тестов Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) настолько строги, что именно применение FDA-одобренных МАНК рекомендуется в первую очередь. Однако, в

разных странах используются многие другие коммерчески-доступные лабораторные тест-системы.<sup>79-81</sup> Если применяются МАНК, не одобренные FDA, необходима валидация региональных (например, в ЕС) или национальных регуляторных структур для обеспечения безопасности и качества диагностических МАНК. Если нет возможности использования валидированных и одобренных МАНК, настоятельно рекомендована сравнительное исследование используемого МАНК с хотя бы одной тест-системой, имеющей международное сертификат. Также крайне необходимо использовать положительный, отрицательный контроль, равно как и контроль ингибирования. Участие в системе внешнего контроля качества также весьма рекомендовано. Кроме того, лаборатории должны использовать МАНК, которые способны выявить все известные варианты *C.trachomatis*, например шведский новый вариант (nvСТ)<sup>82-84</sup> и исследовать любые необъяснимые всплески или резкие снижения в частоте выявления инфекции [I; A].

#### *Анализы по месту обращения*

Быстрые анализы по месту обращения (АПМО) пациента подразумевают срочное и легко выполнимое исследование, которое позволяет диагностировать и назначать лечение в клинике или даже в удаленных условиях. Однако в сравнении с МАНК чувствительность имеющихся тестов, в основном, иммунохроматографических, явно недостаточна.<sup>85-89</sup> Разработаны АПМО с высокой чувствительностью и продолжается разработка новых АПМО на основе МАНК.<sup>86,89-93</sup> Имеющиеся в настоящее время АПМО не могут быть рекомендованы в Европе, за исключением случаев, когда не доступны более чувствительные тесты. При этом результаты таких исследований следует интерпретировать с осторожностью.

### **Клинический материал для исследования**

#### *Урогенитальные пробы*

- Материалом, в первую очередь рекомендованным для установления урогенитальной хламидийной инфекцией с помощью МАНК для мужчин является первая порция свежесобранной мочи (до 20 мл образца, взятого более чем через 1 час после предыдущего мочеиспускания), а для женщин вульво-вагинальные мазки (взятые медицинским персоналом или пациенткой самостоятельно) [I; A].<sup>66, 68,70, 94-108</sup>

Если выполняется клиническое обследование можно взять материал из цервикального канала. Однако, согласно недавним данным, чувствительность МАНК при вульво-вагинальной пробе, взятой путем самозабора, как минимум, такая же, как и цервикальной. Исследование с помощью МАНК первой порции мочи у женщин имеет субоптимальную чувствительность и может быть использована для анализа только при отсутствии других проб [II; B].<sup>66,74,95,96</sup>

Использование онкоцитологических мазков (мазки для окраски по Папаниколау) не рекомендовано ни для скрининга, ни для других диагностических целей, даже несмотря на то, что были опубликованы несколько методик оптимизации детекции хламидий в Пап-мазках.<sup>109-110</sup> Кожные соскобы с полового члена в настоящее время также не рекомендованы.<sup>111</sup>

### *Фарингеальные, ректальные и конъюнктивальные пробы*

Ни один производитель не лицензировал МАНК для диагностической детекции хламидий из экстрагенитальных проб. Однако МАНК являются предпочтительными тестами и некоторые МАНК прошли адекватную валидацию для таких проб [IIa; B] <sup>112-117</sup>. Тем не менее, чувствительность и специфичность МАНК при экстрагенитальных пробах ниже в сравнении с генитальными <sup>114,118-121</sup>. Поэтому, следует подтверждать положительные образцы независимым тестированием [III]. <sup>114,118,119</sup> Получение фарингеальных и ректальных образцов необходимо производить у MSM, а также у гетеросексуалов при наличии факторов риска. <sup>117</sup>

Вследствие роста (или постоянного наличия) ректальной ВЛГ-инфекции, особенно у MSM, <sup>34,122,123</sup> рекомендовано выявлять больных ВЛГ путем тестирования на *C.trachomatis* инфекцию с помощью МАНК всех MSM, использовавших рецептивный анальный секс в предыдущие 6 месяцев. <sup>124</sup> Более того, положительные ректальные пробы от MSM рекомендовано генотипировать на ВЛГ вне зависимости от наличия аноректальных симптомов [II; B]. Дополнительную и обновленную информацию можно получить в последней версии «Европейских рекомендаций по ведению пациентов с венерической лимфогранулемой» <sup>40</sup> и «Европейских рекомендаций по ведению пациентов с проктитом, проктоколитом и энтеритом, вызванными патогенами, передаваемыми половым путем» <sup>124</sup> (<http://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm#Current>)

### *Образцы спермы*

Имеется явная корреляция между положительным результатом первой пробы мочи и спермы <sup>125-127</sup>, причем мочу получить легче. При этом чрезвычайно тяжело исключить, что выявление *C.trachomatis* в сперме произошло не только вследствие уретральной инфекции. Соответственно, тестирование спермы не рекомендовано [II; B].

### **Серология**

Серологические исследования не рекомендованы для скрининга или диагноза острой неосложненной аногенитальной *C.trachomatis* инфекции. У большинства пациентов только инвазивная *C.trachomatis* инфекция ведет к повышению содержания антител до определяемого уровня. При этом высокий уровень антител может сохраняться на протяжении многих лет, и различаться у разных лиц. Однако в тех случаях, когда недоступны МАНК, обнаружение специфических антител к *C.trachomatis* может подтвердить диагноз инвазивной инфекции, такой как ВЛГ с поражением лимфатических узлов или пневмония новорожденных (специфические *C.trachomatis*- IgM) [I; A] <sup>29,128-133</sup>. Серологические исследования имеют также ограниченную ценность при диагностике восходящей инфекции <sup>134-136</sup> и установлении причин бесплодия. <sup>137</sup> Специфичность может быть значительно повышена путем использования исследований, основанных на пептидах, которые могут быть полезны для детекции инфекции в анамнезе, например в случае бесплодия.

**Тестирование в ИППП клиниках, центрах сексуального здоровья, повторное тестирование**

- Ежегодное тестирование на *C.trachomatis* рекомендовано в специализированных учреждениях всем сексуально активным женщинам и мужчинам (моложе 25 лет), а также МСМ [2а; В].
- Повторное тестирование через 3-6 месяцев должно быть предложено молодым женщинам и мужчинам (моложе 25 лет) с положительным тестом на *C.trachomatis* [III; С].<sup>78,138-144</sup>

Клинические руководства во многих странах рекомендуют ежегодный скрининг на *C.trachomatis* для всех сексуально активных молодых женщин (моложе 25 лет)<sup>78,138,145</sup> а в некоторых странах такие рекомендации распространяются и на молодых мужчин.<sup>146,147</sup> Однако исследования по математическому моделированию установили, что, для того, чтобы достичь в популяции значительного влияния на распространение *C.trachomatis*, программы скрининга должны иметь очень высокий уровень охвата обследованных, иметь высокую долю выявления и лечения партнеров, а также повторного тестирования на реинфекцию после лечения.<sup>148-151</sup> Текущий или эпизодический скрининг на *C.trachomatis* может быть обоснован тем, что раннее выявление инфекции предотвратит репродуктивные осложнения, особенно у женщин. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) частота ВЗОМТ снижалась у женщин, подвергшихся скринингу в сравнении с группой контроля<sup>50,152-154</sup>, что предполагает существование периода после эндоцервикального инфицирования, в течение которого скрининг способен предотвратить или ограничить развитие ВЗОМТ.

Исследования по математическому моделированию в США показали, что пик повторной инфекции приходится на период в 2-5 месяцев после первоначальной инфекции.<sup>155</sup> Поэтому рекомендации Центра по контролю заболеваемости США (CDC) требуют проведение повторного тестирования каждому лицу с *C.trachomatis*-инфекцией в сроки от 3 до 12 месяцев после лечения [III; С].<sup>78,139,141,142,156</sup> Английское руководство по Национальной программе скрининга на хламидии (NCSP) рекомендуют тестирование ежегодно, а также при смене сексуального партнера всем сексуально активным лицам моложе 25 лет, а с 2013 г сюда добавлены рекомендации по повторному тестированию через 3 месяца после выявления инфекции.<sup>157-159</sup>

## **Ведение пациентов**

### *Информирование, объяснение и рекомендации пациентам*

- Пациентам с положительным тестом на *C.trachomatis* следует рекомендовать воздерживаться от сексуальных контактов в течение семи дней после того как они и их партнеры завершат лечение и разрешатся симптомы заболевания [IV; С];
- Пациентам с положительным тестом на *C.trachomatis* (и их сексуальным партнерам) следует предоставить информацию о их инфекции, включая сведения о передаче, осложнениях и мерах профилактики. Рекомендовано предоставить как устную, так и письменную информацию [IV; С];
- Информация для пациентов доступна на портале IUSTI Europe (<http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>)
- Пациентов с положительным тестом на *C.trachomatis* необходимо убедить пройти тестирование на другие ИППП, включая гонорею, сифилис и ВИЧ [IV; С].

### Показания к терапии [IV; C]

- Идентификация *C.trachomatis* или *C.trachomatis*-специфической последовательности нуклеиновых кислот (ДНК или РНК) в клинической пробе;
- По эпидемиологическим показаниям, если у недавнего сексуального партнера была выявлена хламидийная инфекция (следует взять пробы для последующего тестирования с помощью МАНК);
- По эпидемиологическим показаниям мать новорожденного с выявленной хламидийной инфекцией (следует взять пробы для последующего тестирования с помощью МАНК);
- По эпидемиологическим показаниям в случаях сексуального насилия (следует взять пробы для последующего тестирования с помощью МАНК);
- При выявлении гнойных выделений из уретры у мужчин или слизисто-гнойного цервицита у женщин, когда диагностические тесты недоступны, после забора проб для лабораторного тестирования. В этом случае, опираясь на данные о распространении гонококковой инфекции в регионе, следует предложить комбинированное лечение хламидийной и гонококковой инфекции.

### Лечение

До сих пор нет доказательств наличия какой либо стабильной гомотипической или фенотипической резистентности клинических штаммов *C.trachomatis* к любым используемым для лечения антибиотикам, что могло бы повлиять на эффективность лечения у людей.<sup>160-164</sup> Тем не менее, в последние годы возникают опасения по поводу неудач лечения хламидийной инфекции, в частности, с помощью 1 г азитромицина однократно.<sup>165-168</sup> Некоторые из этих случаев неудач могли быть объяснены реинфекцией, слабой приверженностью или переносимостью лечения, а также как результат обнаружения последовательности нуклеиновых кислот нежизнеспособных *C.trachomatis* вследствие слишком раннего проведения контрольного исследования.<sup>168,169</sup> Тем не менее, до конца неясны причины неудач лечения.<sup>170</sup> Возможно это происходит вследствие субоптимальной продолжительности воздействия азитромицина после приема 1 г однократно или слабой абсорбции азитромицина у некоторых пациентов.<sup>161</sup> В некоторых ранних исследованиях предположили, что пролонгированный курс азитромицина оказывает более выраженное бактерицидное действие на *C.trachomatis*.<sup>171</sup> Так, при респираторной инфекции назначают азитромицин в курсовой дозе 1,5 г на протяжении 3-5 дней, при этом терапевтический уровень препарата сохраняется в целевых тканях до 10 дней.<sup>172,173</sup> Также было показано, что однократный прием азитромицина 1 г увеличивает риск резистентности к макролидам у *Mycoplasma genitalium*.<sup>174-177</sup> Поэтому, при выявлении или подозрении на сопутствующую *M.genitalium* инфекцию следует назначить лечение азитромицином 500 мг в первый день, затем по 250 мг один раз в день еще четыре дня<sup>174-178</sup> [III; C]. Недавние исследования показали, что такой пятидневный курс азитромицина также эффективен для эрадикации *C.trachomatis*, уровень которой достигает 98,8% (79 из 80 пациентов инфицированных одновременно *C.trachomatis* и *M.genitalium*).<sup>178</sup> Тем не менее, крайне необходимы соответствующие РКИ по изучению эффективности эрадикации *C.trachomatis* и *M.genitalium* с помощью пятидневного курса азитромицина. Также необходимо проводить контрольные исследования на оба микроорганизма после лечения.

### Рекомендованное лечение неосложненной урогенитальной инфекции *C.trachomatis*

*Первая линия [I; A]:<sup>179</sup>*

- Доксициклин 100 мг дважды в день в течение 7 дней (внутри; препарат противопоказан во время беременности)
- или
- Азитромицин 1 г однократно (внутри)

*Вторая линия [II; B] (необходимо проведение последующего контрольного исследования):<sup>180-184</sup>*

- Эритромицин 500 мг дважды в день в течение 7 дней (внутри)
- или
- Левофлоксацин 500 мг один раз в день в течение 7 дней (внутри; препарат противопоказан во время беременности)
- или
- Офлоксацин 200 мг дважды в день в течение 7 дней (внутри; препарат противопоказан во время беременности)

*Третья линия [II; B] (необходимо проведение последующего контрольного исследования):<sup>185-187</sup>*

- Джозамицин 500 мг три раза в день или 1000 мг два раза в день на протяжении 7 дней (прием внутри)

Мета-анализ 23х РКИ сравнивающих азитромицин 1 г однократно и доксициклин 100 мг дважды в день на протяжении 7 дней для лечения урогенитальной хламидийной инфекции показал преимущество в пользу доксициклина.<sup>179</sup> Тем не менее, различия эффективности 1,5-2,6% незначительные (примерно 95% против 97%). Это различие не является клинически значимым, поэтому азитромицин и доксициклин рекомендуются в качестве первой линии лечения [Ia; A]. При выявлении или подозрении на сопутствующую *M.genitalium* инфекцию следует назначить лечение азитромицином 500 мг в первый день, затем по 250 мг еще четыре дня<sup>174,175,177,178</sup> [III; C].

Лиц с ВИЧ инфекцией необходимо лечить таким же образом как и ВИЧ-негативных [IV; C].

***Рекомендованное лечение неосложненной ректальной и фарингеальной инфекции инфекции *S.trachomatis*, вызванной не-ВЛГ штаммами***

- Доксициклин 100 мг дважды в день в течение 7 дней (внутри) [I; A] (предпочтительно, в случае ректальной инфекции)
- или альтернативно:
- Азитромицин 1 г однократно (внутри) [IIa; A] (в случае ректальной инфекции необходимо проводить последующее контрольное исследование)

Для ректальной инфекции опубликованы четыре нерандомизированные исследования, показавшие более высокую эффективность доксициклина (98,8-100%) в сравнении с доксициклином (74-87%) для этой анатомической локализации.<sup>188-191</sup> Напротив, другое исследование (также нерандомизированное) показало эффективность 94%, такую же, как и урогенитальной инфекции.<sup>192</sup> Тем не менее, все 5 исследований имеют значительные ограничения. Вследствие низкого качества данных о преимуществах доксициклина над азитромицином оба препарата применяются в качестве первой линии. Необходимы дальнейшие двойные слепые плацебо контролируемые РКИ. При лечении ректальной хламидийной инфекции необходимо проводить последующее контрольное исследование [IIa; A].

#### ***Рекомендованное лечение для неосложненной ВЛГ инфекции***

Детальную и обновленную информацию, касающуюся лечения ВЛГ, включая дополнительную терапию можно получить в последней версии «Европейского руководства по ведению пациентов с проктитом, проктоколитом и энтеритом, вызванными патогенами, передаваемыми половым путем»<sup>124</sup> (<http://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm#Current>)

***Рекомендованное лечение неосложненной урогенитальной C.trachomatis инфекции у беременных и кормящих (необходимо проводить последующие контрольные исследования)***

*Первая линия [I; A]:*<sup>78,141,193-196</sup>

- Азитромицин 1 г однократно (внутри)

*Вторая линия:*<sup>194</sup>

- Амоксициллин 500 мг дважды в день в течение 7 дней (внутри)  
или
- Эритромицин 500 мг четыре раза в день в течение 7 дней (внутри)

*Третья линия:*<sup>185</sup>

- Джозамицин 500 мг три раза в день или 1000 мг два раза в день в течение 7 дней (внутри)

Опыт клинического использования и данные некоторых исследований<sup>194,196</sup> свидетельствуют, что азитромицин является безопасным и эффективным препаратом, рекомендованным также и ВОЗ при беременности.

#### ***Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ)***

Детальную и обновленную информацию можно получить в последней версии «Европейского руководства по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза»<sup>57</sup> (<http://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm#Current>)

#### ***C.trachomatis конъюнктивит***

Возможность наличия инфекции *C.trachomatis* нужно рассматривать при дифференциальной диагностике сексуально активных лиц с острым или хроническим фолликулярным конъюнктивитом.<sup>141,197,198</sup> Наличие *C.trachomatis* конъюнктивита должно быть поводом для проведения обследования на урогенитальную *C.trachomatis* инфекцию, а также другие ИППП такие как ВИЧ, гонорея и сифилис.

- Азитромицин 1 г однократно (внутри)<sup>199</sup> [IIa; A]  
или альтернативно:
- Доксициклин 100 мг дважды в день в течение 7 дней (внутри) [I; A]

#### ***Уведомление контактных лиц и ведение сексуальных партнеров***

- Для улучшения результатов лечения специально обученный персонал должен проводить и документировать уведомление контактных лиц сразу после верификации диагноза [Ib; A];
- Сексуальных партнеров необходимо найти и настоятельно предложить тестирование вместе с лечением, а в случае выявления инфекции проконсультировать (в качестве первичного пациента) по поводу хламидийной инфекции и других ИППП [IV; C]<sup>78,160,200-203</sup>
- В идеале все сексуальные партнеры за предшествующие 6 месяцев от начала появления симптомов или верификации диагноза должны быть осмотрены, обследованы и пролечены [IV; C]<sup>78,138,160,202,204</sup>

Если нет запретительных барьеров эффективными мерами могут быть обеспечено лечение партнера. Эффективным путем может явиться доставка препаратов для лечения контактному лицу через пациента.<sup>204-211</sup> Тем не менее, доставка лечения партнеру должна применяться только в качестве одной из составляющих стратегии уведомления партнеров.

Для получения дополнительной информации обратитесь к последней версии «Европейского руководства по ведению партнеров пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем»<sup>202</sup>

(<http://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm#Current>).

#### **Последующее наблюдение и контроль излеченности**

- Контрольное исследование не рекомендовано в качестве рутинного у пациентов, получивших лечение первой линии, но должно быть проведено в случаях осложненной инфекции, при беременности, если симптомы персистируют, при применении схем второй и третьей линии лечения, нарушении режима приема препарата, а также когда есть подозрение, что пациент подвергся риску повторного инфицирования [IV; C]. Также такие исследования следует проводить при экстрагенитальных инфекциях,<sup>188</sup> особенно, когда для лечения ректальной инфекции был назначен азитромицин в дозе 1 г однократно. При наличии показаний для контрольного исследования могут быть использованы МАНК через четыре недели после завершения терапии [III; B];<sup>78,140,160,188,212,213</sup>

- Повторное тестирование для выявления реинфекции следует предложить молодым женщинам и мужчинам (<25 лет) с положительным тестом на *C.trachomatis* через 3-6 месяцев [III; C].<sup>78,138-144,146,214</sup>

Повторное тестирование в качестве контрольного исследования необходимо провести бессимптомным МСМ, прошедших лечение неосложненной хламидийной инфекции (азитромицин 1 г однократно внутрь или доксициклин 100 мг дважды в день в течение 7 дней) для исключения ВЛГ-инфекции.

Полная информация содержится в последнем издании «Европейского руководства по ведению партнеров лиц с инфекциями, передаваемыми половым путем»<sup>202</sup> и в «Европейском руководстве по ведению пациентов с венерической лимфогранулемой»<sup>40</sup> (<http://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm#Current>)

### **Регистрация случаев *C.trachomatis***

Случаи *C.trachomatis* инфекции необходимо регистрировать в местных, региональных и национальных учреждениях, согласно законодательству. Европейский центр контроля заболеваемости отвечает за надзор за ИППП включая и *C.trachomatis* в странах ЕС/ЕЭЗ.

### **Сведения о авторах**

Список включенных организаций можно найти на <http://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm>

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют отсутствие потенциальных конфликтов интересов в исследовании, авторстве и/или публикации этой статьи.

### **Фонды**

Авторы не получали финансовой помощи для исследования, авторства и/или публикации этой статьи.

### **Состав редакционного совета Европейского IUSTI**

Состав редакционного совета Европейского IUSTI можно найти на сайте [http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2014/Editorial\\_Board2014.pdf](http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2014/Editorial_Board2014.pdf)

### **Стратегия поиска**

Данное руководство является дополненной и переработанной версией «2010 Европейских рекомендаций по ведению хламидийной инфекции».<sup>139</sup> Настоящее

руководство создано согласно протоколу по созданию и ревизии Европейских руководств по ИППП, который был подготовлен и одобрен редакционным советом Европейского IUSTI и утвержден как подход, основанный на доказательной медицине.

Доказательность была обеспечена путем системного обзора литературы в базах данных Ebase.com, Medline (OvidSP), PubMed (статьи от издателей, не индексируемые в Medline), Web-of-science, Scopus, Cinahl, Cochrane DARE и Google Scholar. Поиск был проведен с 18 марта 2014 г по 28 ноября 2014 г с ключевыми словами: *C.trachomatis*, систематический обзор, мета-анализ, руководство, протокол. После исключения повторов было отобрано 3041 статей опубликованных с 1992 по 2014 г из которых 824 были включены для создания данного руководства. Также учитывались аналогичные руководства, созданные US CDC ([www.cdc.gov/std/treatment/2015/](http://www.cdc.gov/std/treatment/2015/)) и Британской ассоциации сексуального здоровья и ВИЧ ([www.bashh.org](http://www.bashh.org)).

### **Уровень доказательства и степень рекомендаций**

Таблицы с уровнями доказательства и степени рекомендаций, представленных в данных рекомендациях можно найти на [http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2013/Levels\\_of\\_Evidence.pdf](http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2013/Levels_of_Evidence.pdf)

### **Квалификационные утверждения**

Данные рекомендации необходимо использовать основываясь на профессиональной клинической оценке, обстоятельств в которых находится пациент и возможностей учреждения. Необходимо позаботиться и убедиться в корректных дозах лекарств и пути их введения. Аккуратность и точность назначения терапии является ответственностью клинициста, подписывающего соответствующее лечение.

### **Ссылки**

1. Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adults. In: Holmes KK, Sparling PF, et al. (eds) Sexually transmitted diseases, 4th ed. New York, NY: McGraw Hill, 2008, chap. 32.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2010. <http://www.cdc.gov/std/stats11/surv2011.pdf> (2011, accessed 15 August 2015).
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Chlamydia control in Europe: literature review, <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/chlamydia-control-europe.pdf>

(2014, accessed 15 August 2015).

4. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 2013. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/sexually-transmitted-infections-europe-surveillance-report2013.pdf>

(2015, accessed 15 August 2015).

5. Dielissen PW, Teunissen DAM and Lagro-Janssen ALM. Chlamydia prevalence in the general population: Is there a sex difference? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 534.

6. Redmond SM, Alexander-Kisslig K, Woodhall SC, et al. Genital chlamydia prevalence in Europe and nonEuropean high income countries: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0115753.

7. Mitchell PM, White LF, Rahimi LM, et al. Predictors of gonorrhoea and chlamydia in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2012; 60: S119.

8. Althaus CL, Heijne JC and Low N. Towards more robust estimates of the transmissibility of *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 402–404.

9. Quinn TC, Gaydos C, Shepherd M, et al. Epidemiologic and microbiologic correlates of *Chlamydia trachomatis* infection in sexual partnerships. *JAMA* 1996; 276: 1737–1742.

10. Everett KD, Bush RM and Andersen AA. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49:

11. Sachse K, Bavoil PM, Kaltenboeck B, et al. Emendation of the family Chlamydiaceae: proposal of a single genus, *Chlamydia*, to include all currently recognized species. *Syst Appl Microbiol* 2015; 38: 99–103.
12. Molano M, Meijer CJ, Weiderpass E, et al. The natural course of *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic Colombian women: a 5-year follow-up study. *J Infect Dis* 2005; 191: 907–916.
13. Morre SA, van den Brule AJ, Rozendaal L, et al. The natural course of asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections: 45% clearance and no development of clinical PID after one-year follow-up. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 12–18.
14. Bevan CD, Johal BJ, Mumtaz G, et al. Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 407–414.
15. Morcos R, Frost N, Hnat M, et al. Laparoscopic versus clinical diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *J Reprod Med* 1993; 38: 53–56.
16. Recommendations arising from the 31st Study Group: The Prevention of Pelvic Infection. London; RCOG Press, 1996, pp. 267–270.
17. Kent CK, Chaw JK, Wong W, et al. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhoea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 67–74.
18. Boisvert JF, Koutsky LA, Suchland RJ, et al. Clinical features of *Chlamydia trachomatis* rectal infection by serovar among homosexually active men. *Sex Transm Dis*

1999; 26: 392–398.

19. Quinn TC, Goodell SE, Mkrtychian E, et al. Chlamydia trachomatis proctitis. *New Engl J Med* 1981; 305: 195–200.

20. Marcus JL, Bernstein KT, Stephens SC, et al. Sentinel surveillance of rectal chlamydia and gonorrhea among males – San Francisco, 2005–2008. *Sex Transm Dis* 2010; 37: 59–61.

21. Pinsky L, Chiarilli DB, Klausner JD, et al. Rates of asymptomatic nonurethral gonorrhea and chlamydia in a population of university men who have sex with men. *J Am Coll Health* 2012; 60: 481–484.

22. Van Liere GAFS, Hoebe CJP and Dukers-Muijers NHTM. Evaluation of the anatomical site distribution of chlamydia and gonorrhoea in men who have sex with men and in high-risk women by routine testing: Cross-sectional study revealing missed opportunities for treatment strategies. *Sex Transm Infect* 2014; 90: 58–60.

23. van Liere GA, Hoebe CJ, Wolffs PF, et al. High cooccurrence of anorectal chlamydia with urogenital chlamydia in women visiting an STI clinic revealed by routine universal testing in an observational study; a recommendation towards a better anorectal chlamydia control in women. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 274.

24. van Rooijen MS, Schim van der Loeff MF, Morre SA, et al. Spontaneous pharyngeal Chlamydia trachomatis RNA clearance. A cross-sectional study followed by a cohort study of untreated STI clinic patients in Amsterdam, The Netherlands. *Sex Transm Infect* 2015; 91: 157–164.

25. Park J, Marcus JL, Pandori M, et al. Sentinel surveillance for pharyngeal chlamydia and gonorrhea among men

- who have sex with men – San Francisco, 2010. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 482–484.
26. Barbee LA, Dombrowski JC, Kerani R, et al. Effect of nucleic acid amplification testing on detection of extragenital gonorrhoea and chlamydial infections in men who have sex with men sexually transmitted disease clinic patients. *Sex Transm Dis* 2014; 41: 168–172.
27. Jones BR, Al-Hussaini MK and Dunlop EM. Infection of the eye and the genital tract by Tric agent. *Br J Vener Dis* 1964; 40: 19–24.
28. Hu VH, Harding-Esch EM, Burton MJ, et al. Epidemiology and control of trachoma: Systematic review. *Trop Med Int Health* 2010; 15: 673–691.
29. Darville T. Chlamydia trachomatis infections in neonates and young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 235–244.
30. Hammerschlag MR. Chlamydial infections. *J Pediatr* 1989; 114: 727–734.
31. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Nielsen H, et al. Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 917–925.
32. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Goetz HM, et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of Chlamydia trachomatis serovar L2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 996–1003.
33. Ahdoot A, Kotler DP, Suh JS, et al. Lymphogranuloma venereum in human immunodeficiency virus-infected individuals in New York City. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 385–390.

34. Jebbari H, Alexander S, Ward H, et al. Update on lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. *Sex Transm Infect* 2007; 83: 324–326.
35. van de Laar MJ. The emergence of LGV in Western Europe: what do we know, what can we do? *Euro Surveill* 2006; 11: 146–148.
36. White JA. Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 57–66.
37. Hoie S, Knudsen LS and Gerstoft J. Lymphogranuloma venereum proctitis: a differential diagnose to inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 503–510.
38. Lanjouw E, van Daele PL, Raes MP, et al. Consecutively acquired sexually transmitted infections mimicking Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 532–533.
39. de Vrieze NH, van Rooijen M, Schim van der Loeff MF, et al. Anorectal and inguinal lymphogranuloma venereum among men who have sex with men in Amsterdam, The Netherlands: trends over time, symptomatology and concurrent infections. *Sex Transm Infect* 2013; 89: 548–552.
40. de Vries HJ, Zingoni A, Kreuter A, et al. 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1–6.
41. Stamm WE, Guinan ME, Johnson C, et al. Effect of treatment regimens for *Neisseria gonorrhoeae* on simultaneous infection with *Chlamydia trachomatis*. *New Engl J Med* 1984; 310: 545–549.
42. Rees E. The treatment of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 1042–1047.
43. Rekart ML, Gilbert M, Meza R, et al. Chlamydia public health programs and the epidemiology of pelvic inflammatory

- disease and ectopic pregnancy. *J Infect Dis* 2013; 207: 30–38.
44. Bender N, Herrmann B, Andersen B, et al. Chlamydia infection, pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and infertility: cross-national study. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 601–608.
45. French CE, Hughes G, Nicholson A, et al. Estimation of the rate of pelvic inflammatory disease diagnoses: trends in England, 2000-2008. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 158–162.
46. Bjartling C, Osser S and Persson K. The frequency of salpingitis and ectopic pregnancy as epidemiologic markers of *Chlamydia trachomatis*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 123–128.
47. Adams EJ, Turner KME and Edmunds WJ. The cost effectiveness of opportunistic chlamydia screening in England. *Sex Transm Infect* 2007; 83: 267–274. discussion 274–275.
48. van Valkengoed IG, Morre SA, van den Brule AJ, et al. Overestimation of complication rates in evaluations of *Chlamydia trachomatis* screening programmes – implications for cost-effectiveness analyses. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 416–425.
49. Land JA, Van Bergen JEAM, Morre SA, et al. Epidemiology of *Chlamydia trachomatis* infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 189–204.
50. Oakeshott P, Kerry S and Aghaizu A. Randomised controlled trial of screening for *Chlamydia trachomatis* to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. *BMJ* 2010; 340: c1642.
51. Kavanagh K, Wallace LA, Robertson C, et al.

- Estimation of the risk of tubal factor infertility associated with genital chlamydial infection in women: a statistical modelling study. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 493–503.
52. Trent M, Bass D, Ness RB, et al. Recurrent PID, subsequent STI, and reproductive health outcomes: findings from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 879–881.
53. Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, et al. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992; 19: 185–192.
54. Chow JM, Yonekura ML, Richwald GA, et al. The association between *Chlamydia trachomatis* and ectopic pregnancy. A matched-pair, case-control study. *JAMA* 1990; 263: 3164–3167.
55. Miettinen A, Heinonen PK, Teisala K, et al. Serologic evidence for the role of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycoplasma hominis* in the etiology of tubal factor infertility and ectopic pregnancy. *Sex Transm Dis* 1990; 17: 10–14.
56. Ness RB, Trautmann G, Richter HE, et al. Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 573–580.
57. Ross J, Judlin P and Jensen J. 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2014; 25: 1–7.
58. US Centers for Disease Control and Prevention. Male chlamydia screening consultation Atlanta, Georgia, 28–29 March 2006, <http://www.cdc.gov/std/chlamydia/chlamydia-screening-males.pdf> (2007, accessed 15 August

2015).

59. Bezold G, Politch JA, Kiviat NB, et al. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia.

*Fertil Steril* 2007; 87: 1087–1097.

60. Greendale GA, Haas ST, Holbrook K, et al. The relationship of *Chlamydia trachomatis* infection and male infertility. *Am J Public Health* 1993; 83: 996–1001.

61. Joki-Korpela P, Sahrakorpi N, Halttunen M, et al. The role of *Chlamydia trachomatis* infection in male infertility.

*Fertil Steril* 2009; 91: 1448–1450.

62. Carter JD and Hudson AP. The evolving story of *Chlamydia*-induced reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 424–430.

63. Taylor-Robinson D and Keat A. Observations on *Chlamydia trachomatis* and other microbes in reactive arthritis. *Int J STD AIDS* 2015; 26: 139–144.

64. Bojovic J, Strelac N and Pavlica L. Reiter's syndrome – disease of young men – analysis of 312 patients. *Med Pregl* 2014; 67: 222–230.

65. Carlin EM, Ziza JM, Keat A, et al. 2014 European Guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis. *Int J STD AIDS* 2014; 25: 901–912.

66. Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, et al. Systematic review: noninvasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Ann Intern Med* 2005; 142: 914–925.

67. Watson EJ, Templeton A, Russell I, et al. The accuracy and efficacy of screening tests for *Chlamydia trachomatis*:

a systematic review. *J Med Microbiol* 2002; 51: 1021–1031.

68. Skidmore S, Horner P and Mallinson H. Testing specimens

- for Chlamydia trachomatis. Sex Transm Infect 2006; 82: 272–275.
69. Skidmore S, Horner P, Herring A, et al. Vulvovaginal swab or first-catch urine specimen to detect Chlamydia trachomatis in women in a community setting? J Clin Microbiol 2006; 44: 4389–4394.
70. Choe HS, Lee DS, Lee SJ, et al. Performance of Anyplex II multiplex real-time PCR for the diagnosis of seven sexually transmitted infections: comparison with currently available methods. Int J Infect Dis 2013; 17: e1134–e1140.
71. Gimenes F, Medina FS, Abreu AL, et al. Sensitive simultaneous detection of seven sexually transmitted agents in semen by multiplex-PCR and of HPV by single PCR. PLoS One 2014; 9: e98862.
72. Kumamoto Y, Matsumoto T, Fujisawa M, et al. Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in urogenital and oral specimens using the CobasR 4800, APTIMA Combo 2R TMA, and ProbeTec ET SDA assays. Eur J Microbiol Immunol (Bp) 2012; 2: 121–127.
73. Le Roy C, Le Hen I, Clerc M, et al. The first performance report for the Bio-Rad Dx CT/NG/MG assay for simultaneous detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium in urogenital samples. J Microbiol Meth 2012; 89: 193–197.
74. Mushanski LM, Brandt K, Coffin N, et al. Comparison of the BD viper system with XTR technology to the GenProbe APTIMA COMBO 2 assay using the TIGRIS DTS system for the detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in urine specimens. Sex Transm Dis 2012; 39: 514–517.

75. Schachter J, Chow JM, Howard H, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* by nucleic acid amplification testing: our evaluation suggests that CDC-recommended approaches for confirmatory testing are ill-advised. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2512–2517.
76. van der Helm JJ, Hoebe CJ, van Rooijen MS, et al. High performance and acceptability of self-collected rectal swabs for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in men who have sex with men and women. *Sex Transm Dis* 2009; 36: 493–497.
77. Cheng A, Qian QF and Kirby JE. Evaluation of the Abbott RealTime CT/NG assay in comparison to the Roche Cobas Amplicor CT/NG assay. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1294–1300.
78. Workowski KA and Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1–137.
79. Unemo M, Rossouw A, James V, et al. Can the Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis* (nvCT) be detected by UK NEQAS participants from seventeen European countries and five additional countries/regions in 2009? *Euro Surveill* 2009; 14: pii: 19206.
80. Reischl U, Straube E and Unemo M. The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis* (nvCT) remains undetected by many European laboratories as revealed in the recent PCR/NAT ring trial organised by INSTAND e.V., Germany. *Euro Surveill* 2009; 14: pii: 19302.
81. Shipitsyna E, Zolotoverkhaya E, Agne-Stadling I, et al. First evaluation of six nucleic acid amplification tests widely used in the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* in Russia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:

268–276.

82. Ripa T and Nilsson P. A variant of *Chlamydia trachomatis* with deletion in cryptic plasmid: implications for use of PCR diagnostic tests. *Euro Surveill* 2006; 11: E061109 2.

83. Unemo M, Seth-Smith HM, Cutcliffe LT, et al. The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*: genome sequence, morphology, cell tropism and phenotypic characterization. *Microbiology* 2010; 156: 1394–1404.

84. Unemo M and Clarke IN. The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 62–69.

85. Van Dommelen L, Van Tiel FH, Ouburg S, et al. Alarming poor performance in *Chlamydia trachomatis* point-of-care testing. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: S560.

86. van der Helm JJ, Sabajo LO, Grunberg AW, et al. Point-of-care test for detection of urogenital chlamydia in women shows low sensitivity. A performance evaluation study in two clinics in Suriname. *PLoS One* 2012; 7: e32122.

87. Libbus MK. Chlamydia Rapid Test was moderately accurate for diagnosing *Chlamydia* infection in women. *Evid Based Nurs* 2008; 11: 89.

88. Hislop J, Quayyum Z, Flett G, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of rapid point-of-care tests for the detection of genital chlamydia infection in women and men Review. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1–97 (iii–iv).

89. Skidmore S. Poorly performing point-of-care tests for chlamydia: What can be done? *Sex Transm Infect* 2010; 86: 330.

90. Mahilum-Tapay L, Laitila V, Wawrzyniak JJ, et al. New

- point of care Chlamydia Rapid Test – bridging the gap between diagnosis and treatment: performance evaluation study. *BMJ* 2007; 335: 1190–1194.
91. Nadala EC, Goh BT, Magbanua JP, et al. Performance evaluation of a new rapid urine test for chlamydia in men: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 339: b2655.
92. Huang W, Gaydos CA, Barnes MR, et al. Comparative effectiveness of a rapid point-of-care test for detection of *Chlamydia trachomatis* among women in a clinical setting. *Sex Transm Infect* 2013; 89: 108–114.
93. Gaydos CA, Van Der Pol B, Jett-Goheen M, et al. Performance of the Cepheid CT/NG Xpert Rapid PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 1666–1672.
94. Wisniewski CA, White JA, Michel CE, et al. Optimal method of collection of first-void urine for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection in men. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1466–1469.
95. Mangin D, Murdoch D, Wells JE, et al. *Chlamydia trachomatis* testing sensitivity in midstream compared with first-void urine specimens. *Ann Fam Med* 2012; 10: 50–53.
96. Michel CE, Sonnex C, Carne CA, et al. *Chlamydia trachomatis* load at matched anatomic sites: implications for screening strategies. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1395–1402.
97. Li J, Jang D, Gilchrist J, et al. Comparison of flocced and Aptima swabs and two specimen transport media in the Aptima Combo 2 assay. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 3808–3809.
98. Bialasiewicz S, Whiley DM, Buhner-Skinner M, et al. A

novel gel-based method for self-collection and ambient temperature postal transport of urine for PCR detection of *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 102–105.

99. Graseck AS, Shih SL and Peipert JF. Home versus clinic-based specimen collection for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 183–194.

100. Sexton ME, Baker JJ, Nakagawa K, et al. How reliable is self-testing for gonorrhea and chlamydia among men who have sex with men? *J Fam Pract* 2013; 62: 70–78.

101. Sexton M, Baker J, Perkins R, et al. Self-administered *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* testing in the pharynx and rectum among men who have sex with men in Washington, DC. *Sex Transm Infect* 2011; 87: A74–AA5.

102. Alexander S, Ison C, Parry J, et al. Self-taken pharyngeal and rectal swabs are appropriate for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in asymptomatic men who have sex with men. *Sex Transm Infect* 2008; 84: 488–492.

103. Holland-Hall CM, Wiesenfeld HC and Murray PJ. Selfcollected vaginal swabs for the detection of multiple sexually transmitted infections in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002; 15: 307–313.

104. Fang J, Husman C, DeSilva L, et al. Evaluation of selfcollected vaginal swab, first void urine, and endocervical swab specimens for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21: 355–360.

105. Schachter J, Chernesky MA, Willis DE, et al. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for

Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 725–728.

106. Chernesky MA, Hook EW 3rd, Martin DH, et al. Women find it easy and prefer to collect their own vaginal swabs to diagnose Chlamydia trachomatis or Neisseria gonorrhoeae infections. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 729–733.

107. Hobbs MM, van der Pol B, Totten P, et al. From the NIH: proceedings of a workshop on the importance of self-obtained vaginal specimens for detection of sexually transmitted infections. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 8–13.

108. Gaydos CA, Farshy C, Barnes M, et al. Can mailed swab samples be dry-shipped for the detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Trichomonas vaginalis by nucleic acid amplification tests? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73: 16–20.

109. Fitzhugh VA and Heller DS. Significance of a diagnosis of microorganisms on pap smear. *J Low Genit Tract Dis* 2008; 12: 40–51.

110. Chernesky M, Jang D, Portillo E, et al. Detection of Chlamydia trachomatis in SurePath™ liquid-based Pap samples using Aptima Combo 2™, AMPLICOR™ and ProbeTec™ assays. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010; 21: 10A.

111. Pittaras TE and Papaparaskevas J. Comparison of penile skin swab with intra-urethral swab and first void urine for polymerase chain reaction-based diagnosis of Chlamydia trachomatis urethritis in male patients. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 999–1001.

112. Jebakumar SP, Storey C, Lusher M, et al. Value of screening for oro-pharyngeal Chlamydia trachomatis

- infection. *J Clin Path* 1995; 48: 658–661.
113. Hammerschlag MR, Roblin PM, Gelling M, et al. Use of polymerase chain reaction for the detection of *Chlamydia trachomatis* in ocular and nasopharyngeal specimens from infants with conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 293–297.
114. Ota KV, Tamari IE, Smieja M, et al. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in pharyngeal and rectal specimens using the BD Probetec ET system, the Gen-Probe Aptima Combo 2 assay and culture. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 182–186.
115. Peters RPH, Verweij SP, Nijsten N, et al. Evaluation of sexual history-based screening of anatomic sites for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infection in men having sex with men in routine practice. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 203.
116. Tipple C, Hill SC and Smith A. Is screening for pharyngeal *Chlamydia trachomatis* warranted in high-risk groups? *Int J STD AIDS* 2010; 21: 770–771.
117. Marcus JL, Bernstein KT, Kohn RP, et al. Infections missed by urethral-only screening for *Chlamydia* or *Gonorrhea* detection among men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 922–924.
118. Schachter J, Moncada J, Liska S, et al. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 637–642.
119. Alexander S, Martin I and Ison C. Confirming the *Chlamydia trachomatis* status of referred rectal specimens. *Sex Transm Infect* 2007; 83: 327–329.
120. Mimiaga MJ, Mayer KH, Reisner SL, et al.

Asymptomatic gonorrhoea and chlamydial infections detected by nucleic acid amplification tests among Boston area men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 495–498.

121. Bachmann LH, Johnson RE, Cheng H, et al. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* rectal infections. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1827–1832.

122. Ward H, de Vries HJC and van de Laar M. Re-emergence of lymphogranuloma venereum in Europe and the public health response. *Sex Transm Infect* 2011; 87: A19–A20.

123. Ward H, Martin I, Macdonald N, et al. Lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 26–32.

124. de Vries HJ, Zingoni A, White JA, et al. 2013 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *Int J STD AIDS* 2013; 25: 465–474.

125. Gdoura R, Kchaou W, Ammar-Keskes L, et al. Assessment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, and *Mycoplasma genitalium* in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples. *J Androl* 2008; 29: 198–206.

126. Hamdad-Daoudi F, Petit J and Eb F. Assessment of *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic male partners of infertile couples. *J Med Microbiol* 2004; 53: 985–990.

127. Pannekoek Y, Westenberg SM, Eijk PP, et al. Assessment of *Chlamydia trachomatis* infection of semen specimens by ligase chain reaction. *J Med*

Microbiol 2003; 52: 777–779.

128. van der Snoek EM, Ossewaarde JM, van der Meijden WI, et al. The use of serological titres of IgA and IgG in (early) discrimination between rectal infection with nonlymphogranuloma venereum and lymphogranuloma venereum serovars of *Chlamydia trachomatis*. Sex Transm Infect 2007; 83: 330–334.

129. de Vries HJ, Smelov V, Ouburg S, et al. Anal lymphogranuloma venereum infection screening with IgA anti-*Chlamydia trachomatis*-specific major outer membrane protein serology. Sex Transm Dis 2010; 37: 789–795.

130. Verweij SP, Lanjouw E, Bax CJ, et al. Serovar D and E of serogroup B induce highest serological responses in urogenital *Chlamydia trachomatis* infections. BMC Infect Dis 2014; 14: 3.

131. Gijsen AP, Land JA, Goossens VJ, et al. *Chlamydia* antibody testing in screening for tubal factor subfertility: the significance of IgG antibody decline over time. Hum Reprod 2002; 17: 699–703.

132. Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 160–184.

133. She RC, Welch R, Wilson AR, et al. Correlation of *Chlamydia* and *Chlamyphila* spp. IgG and IgM antibodies by microimmunofluorescence with antigen detection methods. J Clin Lab Anal 2011; 25: 305–308.

134. Clad A, Freidank HM, Kunze M, et al. Detection of seroconversion and persistence of *Chlamydia trachomatis* antibodies in five different serological tests. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 932–937.

135. Mouton JW, Peeters MF, van Rijssort-Vos JH, et al.

Tubal factor pathology caused by *Chlamydia trachomatis*: the role of serology. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 26–29.

136. Verkooyen RP, Peeters MF, van Rijsoort-Vos JH, et al. Sensitivity and specificity of three new commercially available *Chlamydia trachomatis* tests. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 23–25.

137. Land JA and Evers JL. *Chlamydia* infection and subfertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 901–912.

138. Lanjouw E, Ossewaarde JM, Stary A, et al. 2010 European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS* 2010; 21: 729–737.

139. Ministry of Health, Wellington, New Zealand. *Chlamydia Management Guidelines* 2008, <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/chlamydia-management-guidelines.pdf> (2008, accessed 15 August 2015).

140. Fung M, Scott KC, Kent CK, et al. Chlamydial and gonococcal reinfection among men: a systematic review of data to evaluate the need for retesting. *Sex Transm Infect* 2007; 83: 304–309.

141. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of genital *Chlamydia trachomatis* infection. A national clinical guideline, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign109.pdf> (2009, accessed 15 August 2015).

142. Public Health Agency of Canada. Canadian Guidelines on sexually transmitted infection, <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/index-eng.php> (accessed 15 August 2015).

143. Health Protection Agency. National Chlamydia Screening Programme (2010). UK: National Chlamydia Screening Programme, 2010.
144. Hosenfeld CB, Workowski KA, Berman S, et al. Repeat infection with chlamydia and gonorrhoea among females: A systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2009; 36: 478–489.
145. Royal Australian College of General Practitioners. Guidelines for Preventive Activities in General Practice, 8th ed. <http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Redbook8/redbook8.pdf> (accessed 15 August 2015).
146. Public Health England. National Chlamydia screening programme, <http://www.chlamydiascreening.nhs.uk/ps/news.asp> (accessed 15 August 2015).
147. van de Laar MJ and Fontaine J. ECDC guidance on chlamydia control in Europe: next steps. *Euro Surveill* 2009; 14: pii: 19260.
148. Regan DG, Wilson DP and Hocking JS. Coverage is the key for effective screening of *Chlamydia trachomatis* in Australia. *J Infect Dis* 2008; 198: 349–358.
149. Glasser JW, Owusu-Edusei K, Glick SN, et al. Controlling chlamydia: population modeling to assess promising interventions. *Sex Transm Infect* 2013; 89: A57.
150. Althaus CL, Heijne JC, Herzog SA, et al. Individual and population level effects of partner notification for *Chlamydia trachomatis*. *PLoS ONE* 2012; 7: e51438.
151. Jamil MS, Bauer HM, Hocking JS, et al. Chlamydia screening strategies and outcomes in educational settings: A systematic review. *Sex Transm Dis* 2014; 41: 180–187.

152. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *New Engl J Med* 1996; 334: 1362–1366.
153. Ostergaard L, Andersen B, Moller JK, et al. 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: 951–957.
154. Andersen B, van Valkengoed I, Sokolowski I, et al. Impact of intensified testing for urogenital *Chlamydia trachomatis* infections: a randomised study with 9-year follow-up. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 156–161.
155. Heijne JC, Herzog SA, Althaus CL, et al. Insights into the timing of repeated testing after treatment for *Chlamydia trachomatis*: data and modelling study. *Sex Transm Infect* 2013; 89: 57–62.
156. Aghaizu A, Reid F, Kerry S, et al. Frequency and risk factors for incident and redetected *Chlamydia trachomatis* infection in sexually active, young, multi-ethnic women: a community based cohort study. *Sex Transm Infect* 2014; 90: 524–528.
157. British Association for Sexual Health and HIV. *Chlamydia trachomatis* UK testing guidelines. 2010. <http://www.bashh.org/documents/3352.pdf> (accessed 15 August 2015).
158. Scott Lamontagne D, Baster K, Emmett L, et al. Incidence and reinfection rates of genital chlamydial infection among women aged 16–24 years attending general practice, family planning and genitourinary medicine clinics in England: a prospective cohort study by the *Chlamydia Recall Study* Advisory Group. *Sex Transm*

Infect 2007; 83: 292–303.

159. Public Health England. 2013. Position Statement. NCSP Recommended Case Management Change: Routine offer of re-test to young adults testing positive for chlamydia, [http://www.chlamydia-screening.nhs.uk/ps/resources/re-testing/NCSP%20Position%20Statement\\_e-testing%20of%20Positive%20Chlamydia%20Cases\\_August%202013\\_FINAL.pdf](http://www.chlamydia-screening.nhs.uk/ps/resources/re-testing/NCSP%20Position%20Statement_e-testing%20of%20Positive%20Chlamydia%20Cases_August%202013_FINAL.pdf) (accessed 15 August 2015).

160. British Association of Sexual Health and HIV. 2014 Draft UK national guideline for the management of genital infection with *Chlamydia trachomatis*, <http://www.bashh.org/BASHH/Guidelines/Guidelines/BASHH/Guidelines/Guidelines.aspx?hkey=072c83ed-0e9b44b2-a989-7c84e4fbd9de> (2013, accessed 15 August 2015).

161. Horner PJ. Azithromycin antimicrobial resistance and genital *Chlamydia trachomatis* infection: duration of therapy may be the key to improving efficacy. *Sex Transm Infect* 2012; 88: 154–156.

162. Sandoz KM and Rockey DD. Antibiotic resistance in *Chlamydiae*. *Future Microbiol* 2010; 5: 1427–1442.

163. Wang SA, Papp JR, Stamm WE, Peeling RW, Martin DH and Holmes KK. Evaluation of antimicrobial resistance and treatment failures for *Chlamydia trachomatis*: a meeting report. *J Infect Dis* 2005; 191: 917–923.

164. O'Neill CE, Seth-Smith HM, Van Der Pol B, et al. *Chlamydia trachomatis* clinical isolates identified as tetracycline resistant do not exhibit resistance in vitro: whole-genome sequencing reveals a mutation in *porB* but no evidence for tetracycline resistance genes. *Microbiology* 2013; 159: 748–756.

165. Handsfield HH. Questioning azithromycin for chlamydial

- infection. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 1028–1029.
166. Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens—a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 163–170.
167. Sena AC, Lensing S, Rompalo A, et al. Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, and Trichomonas vaginalis infections in men with nongonococcal urethritis: predictors and persistence after therapy. *J Infect Dis* 2012; 206: 357–365.
168. Kong FY and Hocking JS. Treatment challenges for urogenital and anorectal Chlamydia trachomatis. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 293.
169. Somani J, Bhullar VB, Workowski KA, et al. Multiple drug-resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis* 2000; 181: 1421–1427.
170. Bhengraj AR, Srivastava P and Mittal A. Lack of mutation in macrolide resistance genes in Chlamydia trachomatis clinical isolates with decreased susceptibility to azithromycin. *Int J Antimicrob Agent* 2011; 38: 178–179.
171. Mpiga P and Ravaoarino M. Effects of sustained antibiotic bactericidal treatment on Chlamydia trachomatis-infected epithelial-like cells (HeLa) and monocyte-like cells (THP-1 and U-937). *Int J Antimicrob Agent* 2006; 27: 316–324.
172. Amsden GW. Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real? *Clin Ther* 1996; 18: 56–72. discussion 55.
173. Lode H, Borner K, Koeppel P, et al. Azithromycin—review of key chemical, pharmacokinetic and microbiological features. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 1–8.

174. Bjornelius E, Anagrius C, Bojs G, et al. Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial. *Sex Transm Infect* 2008; 84: 72–76.
175. Anagrius C, Lore B and Jensen JS. Treatment of *Mycoplasma genitalium*. Observations from a Swedish STD clinic. *PloS One* 2013; 8: e61481.
176. Horner P, Blee K and Adams E. Time to manage *Mycoplasma genitalium* as an STI: but not with azithromycin 1 g! *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 68–74.
177. Taylor-Robinson D and Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 498–514.
178. Unemo M, Endre KMA and Moi H. Five-day azithromycin treatment regimen for *Mycoplasma genitalium* infection also effectively eradicates *Chlamydia trachomatis*. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 730–732.
179. Kong FY, Tabrizi SN, Law M, et al. Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital *Chlamydia* infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 193–205.
180. Ibsen HH, Moller BR, Halkier-Sorensen L, et al. Treatment of nongonococcal urethritis: comparison of ofloxacin and erythromycin. *Sex Transm Dis* 1989; 16: 32–35.
181. Maiti H, Chowdhury FH, Richmond SJ, et al. Ofloxacin in the treatment of uncomplicated gonorrhoea and chlamydial genital infection. *Clin Ther* 1991; 13: 441–447.
182. Takahashi S, Ichihara K, Hashimoto J, et al. Clinical efficacy of levofloxacin 500 mg once daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. *J Infect Chemother* 2011; 17: 392–396.

183. Cramers M, Kaspersen P, From E, et al. Pivampicillin compared with erythromycin for treating women with genital *Chlamydia trachomatis* infection. *Genitourin Med* 1988; 64: 247–248.
184. Worm AM, Hoff G, Kroon S, et al. Roxithromycin compared with erythromycin against genitourinary chlamydial infections. *Genitourin Med* 1989; 65: 35–38.
185. Khrianin AA and Reshetnikov OV. [Is it safe to use josamycin in the obstetrics practice in Russia?]. *Antibiot Khimioter* 2007; 52: 32–36. [In Russian]
186. Primiero FM, Caruso G, Grottanelli F, et al. Josamycin in the treatment of *Chlamydia trachomatis* cervicitis. *J Chemother* 1989; 1: 909–910.
187. Lucisano A, Vitale AM, Cinque B, et al. Josamycin in the treatment of chlamydial genital infections in infertile women. *J Chemother* 1989; 1: 906–908.
188. Steedman NM and McMillan A. Treatment of asymptomatic rectal *Chlamydia trachomatis*: Is single-dose azithromycin effective? *Int J STD AIDS* 2009; 20: 16–18.
189. Elgalib A, Alexander S, Tong CYW, et al. Seven days of doxycycline is an effective treatment for asymptomatic rectal *Chlamydia trachomatis* infection. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 474–477.
190. Hathorn E, Opie C and Goold P. What is the appropriate treatment for the management of rectal *Chlamydia trachomatis* in men and women? *Sex Transm Infect* 2012; 88: 352–354.
191. Khosropour CM, Dombrowski JC, Barbee LA, et al. Comparing azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydial infection: A retrospective cohort study. *Sex Transm Dis* 2014; 41: 79–85.
192. Drummond F, Ryder N, Wand H, et al. Is azithromycin

adequate treatment for asymptomatic rectal chlamydia?

Int J STD AIDS 2011; 22: 478–480.

193. British Association for Sexual Health and HIV. UK national guideline for the management of genital tract infection with *Chlamydia trachomatis*. <http://www.bashh.org/documents/65.pdf> (2006, accessed 15 August 2015).

194. Pitsouni E, Iavazzo C, Athanasiou S, et al. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Antimicrob Agent 2007; 30: 213–221.

195. Rahangdale L, Guerry S, Bauer HM, et al. An observational cohort study of *Chlamydia trachomatis* treatment in pregnancy. Sex Transm Dis 2006; 33: 106–110.

196. Sarkar M, Woodland C, Koren G, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. BMC Pregnancy Childbirth 2006; 6: 18.

197. Postema EJ, Remeijer L and van der Meijden WI. Epidemiology of genital chlamydial infections in patients with chlamydial conjunctivitis: a retrospective study. Genitourin Med 1996; 72: 203–205.

198. Sulis G, Urbinati L, Franzoni A, et al. *Chlamydia trachomatis* conjunctivitis in a male teenager: a case report.

Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive 2014; 22: 140–143.

199. Members AAoO-CEDP. Preferred practice pattern guidelines: conjunctivitis – limited revision, 2011; 2014.

200. Wilson TE, Hogben M, Malka ES, et al. A randomized controlled trial for reducing risks for sexually transmitted infections through enhanced patient-based partner

notification. *Am J Public Health* 2009; 99:

S104–S110.

201. Hogben M and Kissinger P. A review of partner notification for sex partners of men infected with chlamydia.

*Sex Transm Dis* 2008; 35: S34–S39.

202. Tiplica GS, Evans C, Gomberg M, et al. 2013 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. [http://www.iusti.org/regions/europe/word\\_docs/17.1\\_European\\_](http://www.iusti.org/regions/europe/word_docs/17.1_European_guideline_on_PN.doc)

[guideline\\_on\\_PN.doc](http://www.iusti.org/regions/europe/word_docs/17.1_European_guideline_on_PN.doc) (2013, accessed 15 August 2015).

203. McIlveen H. Review: partner notification interventions can reduce persistent or recurrent sexually transmitted infections. *Evidence Based Nursing* 2007; 10: 107.

204. McClean H, Carne CA, Sullivan AK, et al. Chlamydial partner notification in the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) 2011 UK national audit against the BASHH Medical Foundation for AIDS and Sexual Health Sexually Transmitted Infections Management Standards. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 748–752.

205. Geisler WM. Duration of untreated, uncomplicated *Chlamydia trachomatis* genital infection and factors associated with chlamydia resolution: a review of human studies. *J Infect Dis* 2010; 201: S104–S113.

206. Geisler WM. Management of uncomplicated *Chlamydia trachomatis* infections in adolescents and adults: evidence reviewed for the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S77–S83.

207. Bell G and Potterat J. Partner notification for sexually transmitted infections in the modern world: A practitioner perspective on challenges and opportunities. *Sex*

Transm Infect 2011; 87: ii34–ii6.

208. Ferreira A, Young T, Mathews C, et al. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. [Update of Cochrane Database Syst Rev 2001; (4): CD002843; PMID: 11687164]. Cochrane Database Syst Rev 2013; 10: CD002843.

209. Althaus CL, Turner KME, Mercer CH, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of traditional and new partner notification technologies for curable sexually transmitted infections: Observational study, systematic reviews and mathematical modelling. Health Technol Assess 2014; 18: 1–99.

210. Pavlin NL, Parker RM, Piggin AK, et al. Better than nothing? Patient-delivered partner therapy and partner notification for chlamydia: The views of Australian general practitioners. BMC Infect Dis 2009; 10: 274.

211. Hogben M, Kidd S and Burstein GR. Expedited partner therapy for sexually transmitted infections. Curr Opin Obstet Gynecol 2012; 24: 299–304.

212. Dukers-Muijers NH, Morre SA, Speksnijder A, et al. Chlamydia trachomatis test-of-cure cannot be based on a single highly sensitive laboratory test taken at least 3 weeks after treatment. PLoS ONE 2012; 7: e34108.

213. Renault CA, Israelski DM, Levy V, et al. Time to clearance of Chlamydia trachomatis ribosomal RNA in women treated for chlamydial infection. Sex Health 2011; 8: 69–73.

214. Judlin P, Liao Q, Liu Z, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in uncomplicated pelvic inflammatory disease: the MONALISA study. BJOG 2010; 117: 1475–1484.