

УДК: 618.1-022.3:616.9-07

БЫСТРЫЕ ТЕСТЫ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

© О. С. Рыжкова

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург

■ Высокая распространенность инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и их существенное неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье населения обуславливают актуальность разработки точных и быстрых тестов для их диагностики, особенно тех, которые можно использовать в кабинете врача (point-of-care (POC) тестов). Большинство современных иммунологических POC-тестов имеют высокую специфичность, однако их чувствительность, как правило, невысока. Будущее POC-диагностики ИППП — высокочувствительной и высокоспецифичной, простой и доступной — связывают с разработкой и внедрением молекулярных диагностических технологий (амплификационных, микрофлюидных, биосенсорных).

■ **Ключевые слова:** инфекции, передаваемые половым путем; диагностика; быстрые POC-тесты.

RAPID TESTS IN THE DIAGNOSTICS OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

© O. S. Ryzhkova

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS, Saint Petersburg, Russia

■ High prevalence of sexually transmitted infections (STIs) and their substantial adverse effect on reproductive health of people necessitate the development of accurate and rapid tests for their diagnostics, in particular those that can be used at point-of-care (POC). The majority of current immunological POC-tests have high specificity; however, their sensitivity is mainly suboptimal. The future of POC-diagnostics of STIs — highly sensitive and specific, robust and affordable — is seen in the development and implementation of molecular diagnostic technologies (amplification, microfluidic, biosensor).

■ **Key words:** sexually transmitted infections; diagnostics; rapid POC-tests.

Введение

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), представляют серьезную угрозу репродуктивному здоровью населения. Известно, что своевременно установленный диагноз является залогом успешного лечения пациента и его партнера и препятствует развитию осложнений и дальнейшему распространению инфекции, в связи с чем разработка быстрых и точных тестов является одним из приоритетов развития микробиологической диагностики.

Быстрыми тестами принято называть тесты, которые обеспечивают быстрое получение результатов, идеально, в течение 30 минут. Быстрые тесты можно разделить на тесты, предназначенные для использования в лаборатории, и тесты, предназначенные для использования в кабинете врача во время приема пациента, так называемые point-of-care (POC) тесты. Очевидно, что принципиальное различие между ними заключается в том, что для выполнения быстрых лабораторных тестов необходимы лабораторная инфраструктура и обученный лабораторный персонал.

В 2003 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила критерии идеального POC-теста для диагностики ИППП, обо-

значенные акронимом ASSURED (Affordable; Sensitive; Specific; User-friendly; Rapid and Robust; Equipment-free; Delivered to end users), который можно перевести как доступный, чувствительный и специфичный, простой в использовании, быстрый и нетребовательный к условиям хранения, выполняемый без оборудования или с минимальным оборудованием, доставляемый конечному пользователю [17]. Очевидно, что сфера применения POC-тестов существенно шире, чем быстрых лабораторных тестов, в связи с чем термин «быстрый тест» очень часто используется как синоним термина «POC-тест». Тем не менее быстрые лабораторные тесты также могут иметь свое место в диагностике ИППП, например, в медицинских учреждениях, имеющих высоко развитую логистическую инфраструктуру между клиникой и лабораторией.

Целью данной работы было обобщение данных литературы по вопросам разработки и использования быстрых тестов для диагностики основных ИППП (хламидийной инфекции, гонореи, трихомониаза, сифилиса и генитального герпеса), а также перспективных исследований в этом направлении.

Таблица 1

Клинические проявления инфекций, передаваемых половым путем [45]

Инфекция (Возбудитель)	Клинические проявления
Хламидийная инфекция (<i>Chlamydia trachomatis</i>)	Мужчины: уретрит, эпидидимит, орхит, бесплодие. Женщины: цервицит, эндометрит, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), перигепатит, преждевременные роды, бесплодие. Оба пола: проктит, фарингит, реактивный артрит. Новорожденные дети: конъюнктивит, пневмония
Гонорея (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	Мужчины: уретрит, эпидидимит, орхит, бесплодие. Женщины: цервицит, эндометрит, ВЗОМТ, перигепатит, преждевременные роды, бесплодие. Оба пола: проктит, фарингит, реактивный артрит. Новорожденные дети: офтальмия новорожденных
Трихомониаз (<i>Trichomonas vaginalis</i>)	Мужчины: уретрит. Женщины: вульвовагинит, цервицит, преждевременные роды, низкая масса тела плода
Сифилис (<i>Treponema pallidum</i>)	Оба пола: первичный шанкр с локальной аденопатией (первичный сифилис); высыпания на коже, широкая кондилома (вторичный сифилис); костные, сердечно-сосудистые и неврологические поражения (третичный сифилис). Женщины: невынашивание беременности, мертворождение, преждевременные роды. Новорожденные дети: врожденный сифилис
Генитальный герпес (<i>Herpes simplex virus</i> тип 2 (HSV2) и (реже) HSV1)	Оба пола: аногенитальные везикулярные поражения и язвы. Новорожденные: неонатальный герпес

Эпидемиология и клиническая значимость инфекций, передаваемых половым путем

Более 30 инфекционных агентов (бактериальных, вирусных, грибковых и протозойных) передаются преимущественно половым путем; вызываемые ими заболевания представляют серьезную угрозу репродуктивному здоровью человека. Спектр клинических проявлений ИППП включает воспалительные заболевания нижних и верхних отделов урогенитального тракта мужчин и женщин, бесплодие, заболевания новорожденных детей (табл. 1). По оценке ВОЗ, в 2008 году в мире было выявлено около 500 миллионов новых случаев ИППП среди населения в возрасте от 15 до 49 лет (105,7 миллионов — урогенитальной хламидийной инфекции, 106,1 миллионов — гонореи, 276,4 миллионов — трихомониаза и 10,6 миллионов — сифилиса) [43]. В Российской Федерации, согласно данным официальной статистики, в 2008 году показатели заболеваемости хламидийной инфекцией равнялись 89,5, гонореей — 56,4, трихомониазом — 167,4, сифилисом — 59,9, генитальным герпесом — 23 случая на 100 тысяч населения [1].

Необходимо отметить, что очень часто ИППП не имеют специфических проявлений или протекают бессимптомно. Так, до 50% мужчин и до 90% женщин с хламидийной инфекцией могут не иметь симптомов заболевания [20]. Бессимптомная гонококковая инфекция также встречается достаточно часто — до 10% случаев

у мужчин, и до 50% (по некоторым данным — до 90%) — у женщин [13]. Трихомониаз протекает бессимптомно у 70–80% мужчин и 50% женщин [37]. Это существенно ограничивает возможности синдромного подхода, являющегося основным в борьбе против ИППП во многих регионах мира с низким уровнем дохода [44] и делает ключевой роль микробиологической диагностики в установлении диагноза.

Традиционная диагностика инфекций, передаваемых половым путем

Для диагностики ИППП применяют универсальные методы клинической микробиологии — культуральные, микроскопические, иммунологические (в том числе серологические), молекулярно-биологические (табл. 2). Несмотря на то, что большинство микроскопических методов часто рассматриваются как РОС-тесты, так как их выполнение не требует большого количества времени и оборудования, кроме микроскопа, их использование в этом качестве очень ограничено, ввиду отсутствия у клиницистов навыков микроскопии, а также по причине их невысокой (в некоторых случаях — неприемлемо низкой) чувствительности.

Внедрение методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) в микробиологическую диагностику значительно повысило ее эффективность. Преимущества МАНК перед другими микробиологическими методами заключаются

Таблица 2

Традиционная диагностика инфекций, передаваемых половым путем [45]

Метод	Хламидийная инфекция	Гонорея	Трихомониаз	Сифилис	Генитальный герпес
Культуральный	Высокая чувствительность при соблюдении строгих условий культивирования, очень высокая специфичность; трудоемок; не стандартизован; длителен (в среднем 3 дня); не рекомендуется	Высокая чувствительность при соблюдении строгих условий культивирования, очень высокая специфичность; необходим для определения антибиотикорезистентных штаммов	Высокая чувствительность при соблюдении строгих условий культивирования, очень высокая специфичность; длителен (до 5–7 дней)	Не применяется	Чувствительность варьирует в зависимости от выраженности поражений, высокая специфичность; позволяет определять резистентность к антивирусным препаратам; длителен (2–7 дней)
Микроскопический	Не применяется	Микроскопия окрашенного по Граму препарата: низкая чувствительность и специфичность при анализе материала у мужчин без симптомов заболевания и у женщин; используется для предварительного диагноза гонореи у мужчин с острым уретритом	Микроскопия нативного препарата: низкая чувствительность (особенно при анализе материала у мужчин), высокая специфичность	Микроскопия в темном поле: низкая чувствительность, недостаточно высокая специфичность (ввиду частого присутствия в клиническом материале непатогенных трепонем и других спирохет)	Цитологическое исследование препаратов, окрашенных по Тцанку, Папаниколау и Романовскому–Гимзе: низкие чувствительность и специфичность; не рекомендуется
Иммунологические методы — выявление антигенов	Недостаточно высокие чувствительность и специфичность; используется в популяциях с высокими показателями инфекции	Низкие чувствительность и специфичность; не рекомендуется	Недостаточно высокая чувствительность (однако превышающая чувствительность микроскопии), высокая специфичность	Недостаточно высокая чувствительность (однако превышающая чувствительность микроскопии), высокая специфичность	Чувствительность варьирует в зависимости от теста и выраженности поражений; высокая специфичность
Иммунологические методы — выявление антител	Низкая чувствительность и специфичность для выявления текущей инфекции; не рекомендуется	Низкая чувствительность и специфичность для выявления текущей инфекции; не рекомендуется	Низкая чувствительность и специфичность для выявления текущей инфекции; не рекомендуется	Чувствительность и специфичность варьируют в зависимости от теста и стадии заболевания; в целом, чувствительность и специфичность нетрепонемных тестов (выявление антикардиолипидных антител) ниже таковых трепонемных тестов (выявление специфических антител против <i>T. pallidum</i>)	Высокие чувствительность и специфичность; используются как вспомогательные при рецидивирующих симптомах, атипичных или заживающих поражениях, при ведении пациентов без симптомов, чьи сексуальные партнеры имеют генитальный герпес
МАНК	Очень высокие чувствительность и специфичность; основной метод диагностики	Очень высокая чувствительность, некоторые тесты недостаточно специфичны (ввиду высокой генетической изменчивости микроорганизма)	Очень высокие чувствительность и специфичность	Очень высокие чувствительность и специфичность	Очень высокие чувствительность и специфичность

в том, что они сочетают высокую чувствительность с высокой специфичностью, в высокой степени стандартизированы и автоматизированы, имеют высокую пропускную способность. При использовании МАНК не требуется сохранения жизнеспособности возбудителя, поэтому они менее требовательны к условиям хранения и транспортировки образцов. МАНК предоставляют возможность тестирования образцов, полученных неинвазивным способом, а также образцов, полученных самим пациентом. В настоящее время МАНК являются основным способом диагностики хламидийной инфекции и активно внедряются в протоколы диагностики гонореи, трихомониаза, сифилиса и генитального герпеса [45].

Быстрые тесты в диагностике инфекций, передаваемых половым путем

Разработка быстрых тестов, позволяющих в течение нескольких минут или десятков минут, желательно во время приема пациента врачом, установить этиологический диагноз, является одним из основных направлений современной микробиологической диагностики, включая диагностику ИППП. Своевременно проведенное этиотропное лечение обеспечивает лучший клинический эффект, а ограничение использования эмпирической антибиотикотерапии в долгосрочной перспективе может способствовать снижению развития антибиотикорезистентности микроорганизмов. Кроме того, необходимо учитывать, что значительная часть пациентов не приходит на повторный прием, поэтому немедленно начатое лечение позволяет снизить риск развития осложнений у инфицированных лиц, а также распространения инфекций. Математическое моделирование показало, что повсеместное внедрение идеального РОС-теста на сифилис могло бы спасти более 201 тысячи жизней и предотвратить 215 тысяч мертворождений в год во всем мире. Внедрение РОС-тестов на гонорею, хламидийную инфекцию и ВИЧ-инфекцию могло бы сохранить приблизительно 4 миллиона лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (disability-adjusted life years (DALYs)) и предотвратить более 16,5 миллионов случаев гонококковой и хламидийной инфекций и более 212 тысяч случаев ВИЧ-инфекции в год [3].

На сегодняшний день подавляющее большинство РОС-тестов для диагностики ИППП основано на иммунологических реакциях (в основном, иммунохроматографии и агглютинации) для выявления антигенов или антител [45]. Современные иммунологические РОС-тесты обладают достаточно высокой специфичностью, однако их чувствительность существенно варьирует (табл. 3).

В целом быстрые иммунологические тесты обладают достаточно высокой чувствительностью для выявления антител, по причине их высокого содержания в крови, однако они менее чувствительны при выявлении антигенов. Так, большинство иммунологических РОС-тестов для диагностики хламидийной и гонококковой инфекций имеют чувствительность 50–70 % по сравнению с МАНК (табл. 3). Необходимо подчеркнуть, что показатели чувствительности существенно зависят от референтного теста, по отношению к которому определяются диагностические характеристики оцениваемого теста. Например, чувствительность одного из тестов для выявления хламидий (Clearview Chlamydia test) составляла 95 % при сравнении с результатами культурального исследования [39], и только 32,8 % при сравнении с результатами ПЦР [46] (табл. 3).

Так как в настоящее время адекватную диагностику многих инфекций, включая инфекции урогенитального тракта, могут обеспечить только молекулярно-биологические методы, в последние годы мировыми производителями диагностических систем стали разрабатываться быстрые тесты на основе методов анализа нуклеиновых кислот [27]. Для того чтобы эти методы могли применяться в кабинете врача, необходимо сокращение продолжительности реакции и полная автоматизация процесса. Одним из решений данной задачи представляется применение микрофлюидных технологий [7, 12]. Микрофлюидика — междисциплинарная наука, описывающая поведение малых объемов и потоков жидкостей, и молекулярная диагностика является одной из важнейших сфер ее применения. Биоаналитические системы, основанные на микрофлюидике, позволяют миниатюризацию и интеграцию процессов, которые традиционно выполняются в полном масштабе как последовательность отдельных операций [42]. Так, с применением микрофлюидных технологий недавно были разработаны иммунологические РОС-тесты на основе миниатюризированного иммуноферментного анализа для серологической диагностики сифилиса и ВИЧ, чувствительность и специфичность которых была сопоставима с таковыми традиционных серологических тестов, при этом для анализа использовался только 1 мкл цельной крови [7].

Миниатюризация ПЦР-систем также может обеспечить значительные преимущества, включая сокращение времени анализа, уменьшение расхода реагентов, портативность, а также возможность интеграции множественных пре- и пост-ПЦР процессорных модулей в самодостаточную систему с полной автоматизацией [32]. Мультиплексное тестирование, т.е. одновременное тестирование

Таблица 3

Современные коммерческие быстрые тесты для диагностики инфекций, передаваемых половым путем

Возбудитель	Тест	Продолжительность анализа	Принцип теста	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Источник
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Chlamydia rapid test (Diagnostics for the Real World)	30 мин	Иммунохроматографический анализ	41,2–83,5	98,9	16, 25, 40
	BioStar OIA Chlamydia test (Inverness)	30 мин	Оптический иммуноанализ	59,4–73,8	98,4–100	4, 29
	Clearview Chlamydia test (Alere)	15 мин	Иммунохроматографический анализ	32,8–95	97,9–99,6	38, 39, 46
	QuickVue Chlamydia test (Quidel)	12 мин	Иммунохроматографический анализ	25–65	100	36
	GeneXpert CT/NG (Cepheid)	90 мин	Амплификация нуклеиновых кислот (ПЦР в реальном времени)	97,4–98,7	99,4–99,9	11
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	BioStar OIA GC test (Inverness)	30 мин	Оптический иммуноанализ	60	89,9	5
	GC–Check (PATH)	30 мин	Иммунохроматографический анализ	54,1–70	97,2–98,25	2
	GeneXpert CT/NG (Cepheid)	90 мин	Амплификация нуклеиновых кислот (ПЦР в реальном времени)	95,6–100	99,9–100	11
<i>Trichomonas vaginalis</i>	OSOM TV rapid test (Genzyme Diagnostics)	10 мин	Иммунохроматографический анализ	83,3–90	98,8–100	15, 24, 28, 31
	XenoStrip Tv (Xenotope)	10 мин	Иммунохроматографический анализ	66,7–90	92,5–100	19, 26, 35
	Affirm VPIII microbial identification test (Becton Dickinson)	45 мин	Гибридизация нуклеиновых кислот	46,3	100	6
<i>Treponema pallidum</i>	Determine Syphilis TP (Abbott Laboratories)	15 мин	Иммунохроматографический анализ	59,6–100	95,7–100	23
	VisiTest Syphilis (Omega Diagnostics)	30 мин	Гемагглютинация	72,7–98,2	98,1–100	23
	Syphicheck-WB (Qualpro Diagnostics)	15 мин	Гемагглютинация	64–97,6	98,4–99,7	23
	SD Bioline Syphilis 3.0 (Standard Diagnostics)	10 мин	Иммунохроматографический анализ	85,7–100	95,5–99,4	23
Herpes simplex virus 1 и 2	IsoAMP HSV (Biohelix)	90 мин	Амплификация нуклеиновых кислот (Helicase-Dependent Amplification (HDA) — хеликаза-зависимая амплификация)	97,1	93,4	21

* — чувствительность и специфичность определялись по отношению к результатам референтных тестов, в качестве которых использовались: культуральный метод и методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) (хламидийная инфекция), культуральный метод и МАНК (гонорея), культуральный метод и МАНК (трихомониаз), серологические трепонемные тесты *Treponema pallidum* haemagglutination assay (ТРНА) и fluorescent treponemal antibody, absorbed (FTA-Abs) (сифилис), культуральный метод (герпес). Чувствительность и специфичность варьировали в зависимости от референтного теста и типа клинического материала

на целый ряд микроорганизмов, которые могут встречаться в определенном анатомическом сайте при определенном клиническом состоянии, также является технологическим подходом, позволяющим сократить время установления этиологического диагноза.

В качестве примера слияния метода амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР в реальном времени), микрофлюидных и мультиплексных технологий можно привести коммерчески доступную систему GeneXpert (Cepheid), предназначенную для одновременной диагностики хламидийной и гонококковой инфекций в кабинете врача [11]. Ручные операции сведены к минимуму, а именно к внесению материала от пациента в картридж. Тест прост в применении, обладает высокой чувствительностью (выше 97%) и специфичностью (выше 99%) (табл. 3). Тем не менее его трудно назвать идеальным, с точки зрения критериев ASSURED, РОС-тестом — он длительный (продолжительность анализа составляет около 90 минут), дорогой (требует дорогостоящего оборудования).

Значительный потенциал для создания РОС-тестов содержится также в применении электрохимических ДНК-биосенсоров [10, 14, 22, 30]. В основе метода лежит взаимодействие между нуклеиновой кислотой микроорганизма, амплифицированной или неамплифицированной, и комплементарными олигонуклеотидными зондами, иммобилизованными на микроэлектродах (сенсорах), в результате чего генерируется электрохимический сигнал, детектируемый сенсором [9]. Этот подход реализован в диагностической платформе для РОС-диагностики ИППП, разработанной компанией Atlas Genetics. Это быстрый тест (время анализа — около 25 минут), полностью автоматизированный, основанный на ПЦР-амплификации с последующей электрохимической детекцией продуктов амплификации. Чувствительность и специфичность теста очень высоки — в доклинических испытаниях они составили 98,1% и 98%, соответственно, для выявления *C. trachomatis* [33], и 95,5% и 95,7%, соответственно, для выявления *T. vaginalis* [34]. Данная система на сегодняшний день коммерчески не доступна.

Существенным недостатком аналитических ПЦР-систем в контексте их применения для РОС-диагностики является необходимость в сложном и часто дорогостоящем оборудовании. Решению этой проблемы могло бы способствовать внедрение методов изотермической амплификации, когда реакция амплификации проходит при фиксированной температуре в обычном термоблоке. Так, недавно была разработана методика выявления

ДНК вируса простого герпеса (HSV) и реализована в коммерческий тест IsoAMP HSV компанией Biohelix, основанная на изотермической хеликазависимой амплификации (Helicase-Dependent Amplification, HDA) [18], в которой для разделения нитей ДНК используется не высокотемпературная денатурация, а ферментативная активность ДНК-хеликазы [41]. Подготовка образца к амплификации заключается в его простом разведении, а этап анализа продуктов амплификации сводится к установке пробирки с ампликонами после реакции в кассету для последующей колориметрической детекции [18]. Тест имеет чувствительность и специфичность, сопоставимую с ПЦР (табл. 3), прост в применении, не требует инструментов и оборудования (кроме микродозатора и термоблока), что делает его потенциально пригодным для РОС-диагностики [21]. Полагают, что разработка РОС-тестов на основе изотермических амплификационных методов является важным направлением развития РОС-диагностики инфекционных заболеваний [8].

Заключение

Для эффективного контроля над ИППП необходима разработка и внедрение точных, быстрых и недорогих тестов. Современные РОС-тесты, в большинстве своем основанные на иммунологических реакциях, как правило, высокоспецифичны, однако их чувствительность недостаточно высока, особенно у тестов для выявления антигенов. Последние достижения в области молекулярных диагностических технологий (амплификационных, микрофлюидных, биосенсорных) открывают возможности для создания высокочувствительных и высокоспецифичных, простых в использовании, доступных РОС-тестов для диагностики ИППП.

Статья представлена А. М. Савичевой,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Иванова М. А., Виноградова С. А., Вартапетова Н. В., Малыгина Н. С., Залевская О. В. Анализ заболеваемости населения Российской Федерации инфекциями, передаваемыми половым путем, за период с 1997 по 2008 гг. Электронный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 2009; № 3 (11). Доступен по: http://vestnik.mednet.ru/content/view/full/138/30/lang_ru/ (дата обращения 24.11.2014).
2. Alary M., Gbenafa-Agossa C., Aina G., Ndour M., Labbé A. C., Fortin D., Steele M., Peeling R. W. Evaluation of a rapid point-of-care test for the detection of gonococcal infection among female sex workers in Benin. Sex Transm Infect. 2006; 82: 29–32.

3. Aledort J.E., Ronald A., Rafael M.E., Girosi F., Vickerman P., Le Blancq S.M., Landay A., Holmes K., Ridzon R., Hellmann N., Shea M.V., Peeling R.W. Reducing the burden of sexually transmitted infections in resource-limited settings: the role of improved diagnostics. *Nature*, 2006; 444 (Suppl 1): 59–72.
4. Bandea C.I., Koumans E.H., Sawyer M.K., Dover J., O'Connor A., Papp J.R., Unger E.R., Braxton J., Black C.M. Evaluation of the rapid BioStar optical immunoassay for detection of *Chlamydia trachomatis* in adolescent women. *J Clin Microbiol.* 2009; 47 (1): 215–6.
5. Benzaken A.S., Galban E.G., Antunes W., Dutra J.C., Peeling R.W., Mabey D., Salama A. Diagnosis of gonococcal infection in high risk women using a rapid test. *Sex Transm Infect.* 2006; 82: v26–8.
6. Cartwright C.P., Lembke B.D., Ramachandran K., Body B.A., Nye M.B., Rivers C.A., Schwebke J.R. Comparison of nucleic acid amplification assays with BD Affirm VPIII for diagnosis of vaginitis in symptomatic women. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 3694–9.
7. Chin C.D., Laksanasopin T., Cheung Y.K., Steinmiller D., Linder V., Parsa H., Wang J., Moore H., Rouse R., Umviligihozo G., Karita E., Mwambarangwe L., Braunstein S.L., van de Wijgert J., Sahabo R., Justman J.E., El-Sadr W., Sia S.K. Microfluidics-based diagnostics of infectious diseases in the developing world. *Nature Medicine.* 2011; 17 (8): 1015–19.
8. de Paz H.D., Brotons P., Muñoz-Almagro C. Molecular isothermal techniques for combating infectious diseases: towards low-cost point-of-care diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014; 14 (7): 827–43.
9. Drummond T.G., Hill M.G., Barton J.K. Electrochemical DNA sensors. *Nat. Biotechnol.* 2003; 21: 1192–9.
10. Ferguson B.S., Buchsbaum S.F., Swensen J.S., Hsieh K., Lou X., Soh H.T. Integrated microfluidic electrochemical DNA sensor. *J Clin Microbiol.* 2006; 44 (2): 561–70.
11. Gaydos C.A., Van Der Pol B., Jett-Goheen M. CT/NG Study Group. Performance of the cepheid CT/NG Xpert Rapid PCR test for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 1666–72.
12. Gaydos C., Hardick J. Point of care diagnostics for sexually transmitted infections: perspectives and advances. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014; 12 (6): 657–72.
13. Hook E.W., Handsfield H.H. Gonococcal infections in the adults. In: *Sexually Transmitted Diseases*, 3rd edition. Holmes K.K., Mårdh P.-A., Sparling P.F., eds. New York: McGraw-Hill; 1999: 451–66.
14. Hsieh K., Patterson A.S., Ferguson B.S., Plaxco K.W., Soh H.T. Rapid, sensitive, and quantitative detection of pathogenic DNA at the point of care through microfluidic electrochemical quantitative loop-mediated isothermal amplification. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2012; 51 (20): 4896–900.
15. Huppert J.S., Hesse E., Gaydos C.A. What's the point? How point-of-care sexually transmitted infection tests can impact infected patients. *Point Care.* 2010; 9: 36–46.
16. Hurly D.S., Buhner-Skinner M., Badman S.G., Bulu S., Tabrizi S.N., Tarivonda L., Muller R. Field evaluation of the CRT and ACON chlamydia point-of-care tests in a tropical, low-resource setting. *Sex Transm Infect.* 2014; 90 (3): 179–84.
17. Kettler H., White K., Hawkes S. Mapping the landscape of diagnostics for sexually transmitted infections. WHO/TDR publication. World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Geneva: World Health Organization, 2004.
18. Kim H.J., Tong Y., Tang W., Quimson L., Cope V.A., Pan X., Motre A., Kong R., Hong J., Kohn D., Miller N.S., Poulter M.D., Kong H., Tang Y.W., Yen-Lieberman B. A rapid and simple isothermal nucleic acid amplification test for detection of herpes simplex virus types 1 and 2. *J Clin Virol.* 2011; 50 (1): 26–30.
19. Kurth A., Whittington W.L., Golden M.R., Thomas K.K., Holmes K.K., Schwebke J.R. Performance of a new, rapid assay for detection of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol.* 2004; 42 (7): 2940–3.
20. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A., Boag F., van der Meijden W.I. European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS.* 2010; 21 (11): 729–37.
21. Lemieux B., Kong H., Tang YW. Near instrument-free, simple molecular device for rapid detection of herpes simplex viruses. *Expert Rev Mol Diagn* 2012; 12: 437–43.
22. Liao J.C., Mastali M., Gau V., Suchard M.A., Møller A.K., Bruckner D.A., Babbitt J.T., Li Y., Gornbein J., Landaw E.M., McCabe E.R., Churchill B.M., Haake D.A. Use of electrochemical DNA biosensors for rapid molecular identification of uropathogens in clinical urine specimens. *Anal Chem.* 2009; 81 (15): 6503–8.
23. Mabey D., Peeling R.W., Ballard R., Benzaken A.S., Galbán E., Chagalucha J., Everett D., Balira R., Fitzgerald D., Joseph P., Nerette S., Li J., Zheng H. Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. *Sex Transm Infect* 2006; 82 (Suppl V): v13–6.
24. Madhivanan P., Li T., Trammell S., Desai C., Srinivas V., Arun A., Klausner J.D., Krupp K. Performance of the OSOM. *Trichomonas* rapid test for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection among women in Mysore, India. *Sex Health.* 2013; 10: 320–4.
25. Mahilum-Tapay L., Laitila V., Wawrzyniak J.J., Lee H.H., Alexander S., Ison C., Swain A., Barber P., Ushiro-Lumb I., Goh B.T. New point of care Chlamydia Rapid Test — bridging the gap between diagnosis and treatment: performance evaluation study. *BMJ.* 2007; 335 (7631): 1190–4.
26. Miller G.A., Klausner J.D., Coates T.J., Meza R., Gaydos C.A., Hardick J., Leon S., Caceres C.F. Assessment of a rapid antigen detection system for *Trichomonas vaginalis* infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003; 10 (6): 1157–8.
27. Niemz A., Ferguson T.M., Boyle D.S. Point-of-care nucleic acid testing for infectious diseases. *Trends Biotechnol.* 2011; 29 (5): 240–50.
28. Nye M.B., Schwebke J.R., Body B.A. Comparison of APTIMA *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification to wet mount microscopy, culture, and polymerase chain reaction for diagnosis of trichomoniasis in men and women. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200: 188.e1–188.e7.

29. Pate M.S., Dixon P.B., Hardy K., Crosby M., Hook E.W. 3rd. I. Evaluation of the Biostar Chlamydia OIA assay with specimens from women attending a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol.* 1998; 36 (8): 2183–6.
30. Patterson A.S., Hsieh K., Soh H.T., Plaxco K.W. Electrochemical real-time nucleic acid amplification: towards point-of-care quantification of pathogens. *Trends Biotechnol.* 2013; 31 (12): 704–12.
31. Pattullo L., Griffith S., Ding L., Mortensen J., Reed J., Kahn J., Huppert J. Stepwise diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection in adolescent women. *Journal Clin Microbiol.* 2009; 47: 59–63.
32. Park S, Zhang Y, Lin S, Wang TH, Yang S. Advances in microfluidic PCR for point-of-care infectious disease diagnostics. *Biotechnol Adv.* 2011; 29 (6): 830–9.
33. Pearce D.M., Shenton D.P., Holden J., Gaydos C.A. Evaluation of a novel electrochemical detection method for *Chlamydia trachomatis*: application for point-of-care diagnostics. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2011; 58 (3): 755–8.
34. Pearce D.M., Styles D.N., Hardick J.P., Gaydos C.A. A new rapid molecular point-of-care assay for *Trichomonas vaginalis*: preliminary performance data. *Sex Transm Infect.* 2013; 89 (6): 495–7.
35. Pillay A., Lewis J., Ballard R.C. Evaluation of Xenostrip-Tv, a Rapid Diagnostic Test for *Trichomonas vaginalis* Infection *J Clin Microbiol.* 2004; 42 (8): 3853–6.
36. Rani R, Corbitt G., Killough R., Curless E. Is there any role for rapid tests for *Chlamydia trachomatis*? *Int J STD AIDS.* 2002; 13 (1): 22–4.
37. Sefia A.C., Miller W.C., Hobbs M.M., Schwebke J.R., Leone P.A., Swygard H., Atashili J., Cohen M.S. *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis.* 2007; 44 (1): 13–22.
38. Skulnick M., Small G.W., Simor A.E., Low D.E., Khosid H., Fraser S., Chua R. Comparison of the Clearview Chlamydia test, Chlamydiazyme, and cell culture for detection of *Chlamydia trachomatis* in women with a low prevalence of infection. *J Clin Microbiol.* 1991; 29 (9): 2086–8.
39. Stratton N.J., Hirsch L., Harris F., de la Maza L.M., Peterson E.M. Evaluation of the rapid CLEARVIEW Chlamydia test for direct detection of chlamydiae from cervical specimens. *J Clin Microbiol.* 1991; 29 (7): 1551–3.
40. Van der Helm J.J., Sabajo L.O., Grunberg A.W., Morré S.A., Speksnijder A.G., de Vries H.J. 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 (2): e32122.
41. Vincent M, Xu Y, Kong H. Helicase-dependent isothermal DNA amplification. *EMBO Rep.* 2004;5 (8): 795–800.
42. Whitesides G.M. The origins and the future of microfluidics. *Nature.* 2006; 442 (7101): 368–73.
43. World Health Organization. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections — 2008. Geneva: World Health Organization, 2012.
44. World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: WHO, 2001.
45. World Health Organization. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Geneva: World Health Organization, 2013.
46. Yin Y.P., Peeling R.W., Chen X.S., Gong K.L., Zhou H., Gu W.M., Zheng H.P., Wang Z.S., Yong G., Cao W.L., Shi M.Q., Wei W.H., Dai X.Q., Gao X., Chen Q., Mabey D. Clinic-based evaluation of Clearview Chlamydia MF for detection of *Chlamydia trachomatis* in vaginal and cervical specimens from women at high risk in China. *Sex Transm Infect.* 2006; 82: v33–7.

References

1. Ivanova M.A., Vinogradova S.A., Vartapetova N.V., Malygina N.S., Zalevskaja O.V. Analiz zaboлеваemosti naseleniya Rossiyskoy Federatsii infektsiyami, peredavaemyimi polovym putem, za period s 1997 po 2008 gg. [The analysis of morbidity caused by sexually transmitted infections in population of the Russian Federation for the period of years 1997–2008]. *Elektronnyy zhurnal «Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya»* 2009; № 3 (11). Available at: http://vestnik.mednet.ru/content/view/138/30/lang_ru/ (Last accessed 24.11.2014). (in Russian).
2. Alary M., Gbenafa-Agossa C., Aina G., Ndour M., Labbé A.C., Fortin D., Steele M., Peeling R.W. Evaluation of a rapid point-of-care test for the detection of gonococcal infection among female sex workers in Benin. *Sex Transm Infect.* 2006; 82: 29–32.
3. Aledort J.E., Ronald A., Rafael M.E., Girosi F., Vickerman P., Le Blancq S.M., Landay A., Holmes K., Ridzon R., Hellmann N., Shea M.V., Peeling R.W. Reducing the burden of sexually transmitted infections in resource-limited settings: the role of improved diagnostics. *Nature*, 2006, 444 (Suppl 1): 59–72.
4. Bandea C.I., Koumans E.H., Sawyer M.K., Dover J., O'Connor A., Papp J.R., Unger E.R., Braxton J., Black C.M. Evaluation of the rapid BioStar optical immunoassay for detection of *Chlamydia trachomatis* in adolescent women. *J Clin Microbiol.* 2009;47 (1): 215–6.
5. Benzaken A.S., Galban E.G., Antunes W., Dutra J.C., Peeling R.W., Mabey D., Salama A. Diagnosis of gonococcal infection in high risk women using a rapid test. *Sex Transm Infect.* 2006; 82: v26–8.
6. Cartwright C.P., Lembke B.D., Ramachandran K., Body B.A., Nye M.B., Rivers C.A., Schwebke J.R. Comparison of nucleic acid amplification assays with BD Affirm VPIII for diagnosis of vaginitis in symptomatic women. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 3694–9.
7. Chin C.D., Laksanasopin T., Cheung Y.K., Steinmiller D., Linder V., Parsa H., Wang J., Moore H., Rouse R., Umvilighozo G., Karita E., Mwambarangwe L., Braunstein S.L., van de Wijgert J., Sahabo R., Justman J.E., El-Sadr W., Sia S.K. Microfluidics-based diagnostics of infectious diseases in the developing world. *Nature Medicine.* 2011; 17 (8): 1015–19.
8. de Paz H.D., Brotons P., Muñoz-Almagro C. Molecular isothermal techniques for combating infectious diseases: towards low-cost point-of-care diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014; 14 (7): 827–43.

9. Drummond T.G., Hill M.G., Barton J.K. Electrochemical DNA sensors. *Nat. Biotechnol.* 2003; 21: 1192–9.
10. Ferguson B.S., Buchsbaum S.F., Swensen J.S., Hsieh K., Lou X., Soh H.T. Integrated microfluidic electrochemical DNA sensor. *J Clin Microbiol.* 2006; 44 (2): 561–70.
11. Gaydos C.A., Van Der Pol B., Jett-Goheen M. CT/NG Study Group. Performance of the cepheid CT/NG Xpert Rapid PCR test for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 1666–1672.
12. Gaydos C., Hardick J. Point of care diagnostics for sexually transmitted infections: perspectives and advances. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014; 12 (6): 657–72.
13. Hook E.W., Handsfield H.H. Gonococcal infections in the adults. In: *Sexually Transmitted Diseases*, 3rd edition. Holmes K.K., Mårdh P.-A., Sparling P.F., eds. New York: McGraw-Hill; 1999: 451–66.
14. Hsieh K., Patterson A.S., Ferguson B.S., Plaxco K.W., Soh H.T. Rapid, sensitive, and quantitative detection of pathogenic DNA at the point of care through microfluidic electrochemical quantitative loop-mediated isothermal amplification. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2012; 51 (20): 4896–900.
15. Huppert J.S., Hesse E., Gaydos C.A. What's the point? How point-of-care sexually transmitted infection tests can impact infected patients. *Point Care.* 2010; 9: 36–46.
16. Hurly D.S., Buhrer-Skinner M., Badman S.G., Bulu S., Tabrizi S.N., Tarivonda L., Muller R. Field evaluation of the CRT and ACON chlamydia point-of-care tests in a tropical, low-resource setting. *Sex Transm Infect.* 2014; 90 (3): 179–84.
17. Kettler H., White K., Hawkes S. Mapping the landscape of diagnostics for sexually transmitted infections. WHO/TDR publication. World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Geneva: World Health Organization, 2004.
18. Kim H.J., Tong Y., Tang W., Quimson L., Cope V.A., Pan X., Motre A., Kong R., Hong J., Kohn D., Miller N.S., Poulter M.D., Kong H., Tang Y.W., Yen-Lieberman B. A rapid and simple isothermal nucleic acid amplification test for detection of herpes simplex virus types 1 and 2. *J Clin Virol.* 2011; 50 (1): 26–30.
19. Kurth A., Whittington W.L., Golden M.R., Thomas K.K., Holmes K.K., Schwebke J.R. Performance of a new, rapid assay for detection of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol.* 2004; 42 (7): 2940–3.
20. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Strydom A., Boag F., van der Meijden W.I. European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS.* 2010; 21 (11): 729–37.
21. Lemieux B., Kong H., Tang Y.W. Near instrument-free, simple molecular device for rapid detection of herpes simplex viruses. *Expert Rev Mol Diagn.* 2012; 12: 437–43.
22. Liao J.C., Mastali M., Gau V., Suchard M.A., Møller A.K., Bruckner D.A., Babbitt J.T., Li Y., Gornbein J., Landaw E.M., McCabe E.R., Churchill B.M., Haake D.A. Use of electrochemical DNA biosensors for rapid molecular identification of uropathogens in clinical urine specimens. *Anal Chem.* 2009; 81 (15): 6503–8.
23. Mabey D., Peeling R.W., Ballard R., Benzaken A.S., Galbán E., Changalucha J., Everett D., Balira R., Fitzgerald D., Joseph P., Nerette S., Li J., Zheng H. Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. *Sex Transm Infect.* 2006; 82 (Suppl V): v13–6.
24. Madhivanan P., Li T., Trammell S., Desai C., Srinivas V., Arun A., Klausner J.D., Krupp K. Performance of the OSOM. *Trichomonas* rapid test for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection among women in Mysore, India. *Sex Health.* 2013; 10: 320–4.
25. Mahilum-Tapay L., Laitila V., Wawrzyniak J.J., Lee H.H., Alexander S., Ison C., Swain A., Barber P., Ushiro-Lumb I., Goh B.T. New point of care Chlamydia Rapid Test — bridging the gap between diagnosis and treatment: performance evaluation study. *BMJ.* 2007; 335 (7631): 1190–4.
26. Miller G.A., Klausner J.D., Coates T.J., Meza R., Gaydos C.A., Hardick J., Leon S., Caceres C.F. Assessment of a rapid antigen detection system for *Trichomonas vaginalis* infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003; 10 (6): 1157–8.
27. Niemz A., Ferguson T.M., Boyle D.S. Point-of-care nucleic acid testing for infectious diseases. *Trends Biotechnol.* 2011; 29 (5): 240–50.
28. Nye M.B., Schwebke J.R., Body B.A. Comparison of APTIMA *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification to wet mount microscopy, culture, and polymerase chain reaction for diagnosis of trichomoniasis in men and women. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200: 188.e1–188.e7.
29. Pate M.S., Dixon P.B., Hardy K., Crosby M., Hook E.W. 3rd. I. Evaluation of the Biostar Chlamydia OIA assay with specimens from women attending a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol.* 1998; 36 (8): 2183–6.
30. Patterson A.S., Hsieh K., Soh H.T., Plaxco K.W. Electrochemical real-time nucleic acid amplification: towards point-of-care quantification of pathogens. *Trends Biotechnol.* 2013; 31 (12): 704–12.
31. Pattullo L., Griffith S., Ding L., Mortensen J., Reed J., Kahn J., Huppert J. Stepwise diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection in adolescent women. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 59–63.
32. Park S., Zhang Y., Lin S., Wang T.H., Yang S. Advances in microfluidic PCR for point-of-care infectious disease diagnostics. *Biotechnol Adv.* 2011; 29 (6): 830–9.
33. Pearce D.M., Shenton D.P., Holden J., Gaydos C.A. Evaluation of a novel electrochemical detection method for *Chlamydia trachomatis*: application for point-of-care diagnostics. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2011; 58 (3): 755–8.
34. Pearce D.M., Styles D.N., Hardick J.P., Gaydos C.A. A new rapid molecular point-of-care assay for *Trichomonas vaginalis*: preliminary performance data. *Sex Transm Infect.* 2013; 89 (6): 495–7.
35. Pillay A., Lewis J., Ballard R.C. Evaluation of XenoStrip-Tv, a Rapid Diagnostic Test for *Trichomonas vaginalis* Infection. *J Clin Microbiol.* 2004; 42 (8): 3853–6.
36. Rani R., Corbitt G., Killough R., Curless E. Is there any role for rapid tests for *Chlamydia trachomatis*? *Int J STD AIDS.* 2002; 13 (1): 22–4.
37. Seña A.C., Miller W.C., Hobbs M.M., Schwebke J.R., Leone P.A., Swygard H., Atashili J., Cohen M.S. *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis.* 2007; 44 (1): 13–22.

38. Skulnick M., Small G.W., Simor A.E., Low D.E., Khosid H., Fraser S., Chua R. Comparison of the Clearview Chlamydia test, Chlamydiazyme, and cell culture for detection of Chlamydia trachomatis in women with a low prevalence of infection. *Journal Clinical Microbiology*. 1991; 29 (9): 2086–8.
39. Stratton N.J., Hirsch L., Harris F., de la Maza L.M., Peterson E.M. Evaluation of the rapid CLEARVIEW Chlamydia test for direct detection of chlamydiae from cervical specimens. *J Clin Microbiol*. 1991; 29 (7): 1551–3.
40. Van der Helm J.J., Sabajo L.O., Grunberg A.W., Morré S.A., Speksnijder A.G., de Vries H.J. 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 (2): e32122.
41. Vincent M, Xu Y, Kong H. Helicase-dependent isothermal DNA amplification. *EMBO Rep*. 2004;5 (8): 795–800.
42. Whitesides G.M. The origins and the future of microfluidics. *Nature*. 2006; 442 (7101): 368–73.
43. World Health Organization. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections — 2008. Geneva: World Health Organization, 2012.
44. World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization, 2001.
45. World Health Organization. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Geneva: World Health Organization, 2013.
46. Yin Y.P., Peeling R.W., Chen X.S., Gong K.L., Zhou H., Gu W.M., Zheng H.P., Wang Z.S., Yong G., Cao W.L., Shi M.Q., Wei W.H., Dai X.Q., Gao X., Chen Q., Mabey D. Clinic-based evaluation of Clearview Chlamydia MF for detection of Chlamydia trachomatis in vaginal and cervical specimens from women at high risk in China. *Sex Transm Infect*. 2006; 82: v33–7.

■ Адреса автора для переписки

Рыжкова Ольга Сергеевна — научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** olga81@yandex.ru.

Ryzhkova Olga Sergeyevna — researcher, Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** olga81@yandex.ru.