



Связь между инфекцией, вызванной *Chlamydia trachomatis*, и воспалительными заболеваниями органов малого таза, внематочной беременностью и трубным бесплодием в группе жительниц Голландии, ранее обследовавшихся на наличие хламидий в скрининговом исследовании, направленном на диагностику хламидиоза*

Хендербоом Б.М.^{1,2}, ван Бентем Б.Х.Б.¹, ван Берген Дж.Е.А.М.^{1,3,4}, Дюкерс-Муйерерс Н.Х.Т.М.^{5,6}, Гетц Х.М.^{1,7,8}, Хобе К.Дж.П.А.^{5,6}, Хогевонинг А.А.⁹, Ланд Дж.А.¹⁰, ван дер Санде М.А.Б.^{1,11,12}, Морре С.А.^{2,10}, ван ден Брук И.В.Ф.¹

- ¹ Отделение эпидемиологии и инфекционного контроля, Центр по контролю инфекционных заболеваний, Национальный институт общественного здравоохранения и охраны окружающей среды, Билтховен, Нидерланды
- ² Лаборатория иммуногенетики, кафедра медицинской микробиологии и инфекционного контроля, Медицинский центр Амстердамского свободного университета, Амстердам, Нидерланды
- ³ Терапевтическое отделение, Подразделение клинических методов и общественного здравоохранения, Академический медицинский центр, Нидерланды
- ⁴ Центр по борьбе с ИППП и СПИДом (SOA AIDS Нидерланды), Амстердам, Нидерланды
- ⁵ Отделение, занимающееся вопросами сексуального здоровья, инфекционных заболеваний и здравоохранения в аспекте окружающей среды, Служба общественного здравоохранения Южного Лимбурга (GGD Южный Лимбург), Гелен, Нидерланды
- ⁶ Отделение медицинской микробиологии, Исследовательский институт здравоохранения и общественного здоровья, Медицинский центр Университета Маастрихта, Маастрихт, Нидерланды
- ⁷ Отделение, занимающееся вопросами контроля инфекционных заболеваний, Муниципальная служба общественного здравоохранения Роттердама-Рийнмонда (GGD Роттердам), Роттердам, Нидерланды
- ⁸ Отдел общественного здравоохранения, Медицинский центр университета Эразмус, Роттердам, Нидерланды

* © Автор(-ы) [или их работодатель(-и)], 2019. Повторное использование разрешено в соответствии с условиями CC BY-NC. Не допускается повторное использование в коммерческих целях. Опубликовано ВМЖ.

Это статья открытого доступа, распространяемая в соответствии с некоммерческой лицензией Creative Commons «с указанием авторства» (CC BY-NC 4.0), которая позволяет третьим лицам распространять, воспроизводить, адаптировать и основываться на данной работе на некоммерческой основе, а также дает права публиковать производные произведения на других языках при условии надлежащего цитирования оригинальной работы, указания исходного авторства, любых внесенных изменений и использования ее в некоммерческих целях. См: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>.

- ⁹ Амбулаторная клиника по лечению ИППП, служба общественного здравоохранения Амстердама (GGD Амстердам), Амстердам, Нидерланды
- ¹⁰ Кафедра генетики и клеточной биологии, Исследовательская школа GROW (Школа онкологии и онтогенетики), факультет здравоохранения, медицины и медико-биологических наук, Институт геномики общественного здоровья, Университет Маастрихта, Маастрихт, Нидерланды
- ¹¹ Центр Юлиуса по медико-санитарным дисциплинам и вопросам оказания первичной медицинской помощи, Медицинский центр Утрехтского университета, Утрехт, Нидерланды
- ¹² Отдел общественного здравоохранения, Институт тропической медицины, Антверпен, Бельгия

Лучшее понимание последствий, связанных с хламидийной инфекцией (возбудитель – *Chlamydia trachomatis*), может обеспечить основу для разработки эффективных методов борьбы с ней.

Цель данного исследования – оценить риски и факторы риска воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), внематочной беременности и трубного бесплодия (ТБ) в ходе проведения клинического наблюдения (длительность – 8 лет), среди женщин, ранее обследованных на наличие хламидий в Исследовании по внедрению скрининга хламидийной инфекции (Chlamydia Screening Implementation study – CSI) и принимающих участие в Когортном исследовании хламидийной инфекции в Нидерландах (Netherlands Chlamydia Cohort Study – NECCST).

Методы. Женщины, принимавшие участие в исследовании CSI в 2008–2011 гг. ($n=13\ 498$), были приглашены для участия в исследовании NECCST в 2015–2016 гг. Наличие в организме хламидий определялось при положительном результате, полученном методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), в исследовании CSI, положительном результате серологического исследования и/или со слов участницы исследования (решение принимали в зависимости от давности диагностирования). Данные по ВЗОМТ, внематочной беременности и ТБ собирали с помощью опросников, которые участницы заполняли самостоятельно. Частоту новых случаев и отношения рисков (ОР) сравнивали между группами женщин с наличием хламидийной инфекции и без нее, с коррекцией на вмешивающиеся факторы.

Результаты. Из 5704 женщин, принявших участие в исследовании, у 29,5% [95% доверительный интервал (ДИ) 28,3–30,7] была диагностирована хламидийная инфекция. Частота выявления ВЗОМТ составляла: 1,8 на 1000 человеко-лет (чл) (от 1,6 до 2,2) в целом; 4,4 на 1000 чл (от 3,3 до 5,7) в группе женщин с хламидийной инфекцией и 1,4 на 1000 чл (от 1,1 до 1,7) в группе женщин без хламидийной инфекции. Для ТБ эти показатели составляли: 0,4 на 1000 чл (от 0,3 до 0,5) в целом; 1,3 на 1000 чл (от 0,8 до 2,1) и 0,2 на 1000 чл (от 0,1 до 0,4) среди женщин с хламидийной инфекцией и без нее соответственно. Для внематочной беременности данные показатели составили: 0,6 на 1000 чл (от 0,5 до 0,8) в целом; 0,8 на 1000 чл (от 0,4 до 1,5) и 0,6 на 1000 чл (от 0,4 до 0,8) у женщин с хламидийной инфекцией и без нее соответственно. В группе женщин с хламидийной инфекцией наиболее выраженным фактором риска ВЗОМТ была симптоматическая или бессимптомная инфекция (скорректированное ОР 2,88; от 1,4 до 4,5), а для ТБ – возраст <20 лет по сравнению с возрастом >24 лет при первом случае инфицирования (ОР 4,35; от 1,1 до 16,8).

Заключение. Авторы выявили, что хламидийная инфекция является статистически значимым фактором риска ВЗОМТ и ТБ. При этом значимых отличий по частоте диагностирования внематочной беременности у женщин с наличием хламидийной инфекции и без нее не выявлено. В целом частота осложнений, связанных с инфекцией, в рассматриваемой популяции оставалась низкой.

Регистрационные данные исследования: NTR-5597.

Ключевые слова:

Chlamydia trachomatis, когортное исследование, внематочная беременность, воспалительные заболевания органов малого таза, серология, трубное бесплодие

Relation between *Chlamydia trachomatis* infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial

Hoenderboom Bernice M.^{1,2}, van Benthem B.H.B.¹, van Bergen J.E.A.M.^{1,3,4}, Dukers-Muijers N.H.T.M.^{5,6}, Getz H.M.^{1,7,8}, Hoebe C.J.P.A.^{5,6}, Hogewoning A.A.⁹, Land J.A.¹⁰, van der Sande M.A.B.^{1,11,12}, Morre S.A.^{2,10}, van den Broek I.V.F.¹

¹ Epidemiology and Surveillance Unit, Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands

² Laboratory of Immunogenetics, Department of Medical Microbiology and Infection Control, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

³ Department of General Practice, Division Clinical Methods and Public Health, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

⁴ STI AIDS Netherlands (SOA AIDS Nederland), Amsterdam, the Netherlands

⁵ Department of Sexual Health, Infectious Diseases and Environmental Health, South Limburg Public Health Service (GGD South Limburg), Geleen, the Netherlands

⁶ Department of Medical Microbiology, Care and Public Health Research Institute (CAPHRI), Maastricht University Medical Centre (MUMC+), Maastricht, the Netherlands

⁷ Department Infectious Disease Control, Municipal Public Health Service Rotterdam-Rijnmond (GGD Rotterdam), Rotterdam, the Netherlands

⁸ Department of Public Health, Erasmus MC—University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands

⁹ STI Outpatient Clinic, Public Health Service of Amsterdam (GGD Amsterdam), Amsterdam, the Netherlands

¹⁰ Department of Genetics and Cell Biology, Research School GROW (School for Oncology and Developmental Biology), Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Institute for Public Health Genomics (IPHG), University of Maastricht, Maastricht, the Netherlands

¹¹ Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

¹² Department of Public Health, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium

Aim. A better understanding of *Chlamydia trachomatis* infection (chlamydia)–related sequelae can provide a framework for effective chlamydia control strategies. The objective of this study was to estimate risks and risk factors of pelvic inflammatory disease (PID), ectopic pregnancy and tubal factor infertility (TFI) with a follow-up time of up until 8 years in women previously tested for chlamydia in the Chlamydia Screening Implementation study (CSI) and participating in the Netherlands Chlamydia Cohort Study (NECCST).

Methods. Women who participated in the CSI 2008–2011 ($n=13\,498$) were invited in 2015–2016 for NECCST. Chlamydia positive was defined as a positive CSI–PCR test, positive chlamydia serology and/or self-reported infection (time dependent). Data on PID, ectopic pregnancy and TFI were collected by self-completed questionnaires. Incidence rates and HRs were compared between chlamydia-positive and chlamydia-negative women corrected for confounders.

Results Of 5704 women included, 29.5% (95% CI 28.3 to 30.7) were chlamydia positive. The incidence rate of PID was 1.8 per 1000 person-years (py) (1.6 to 2.2) overall, 4.4 per 1000 py (3.3 to 5.7) among chlamydia positives compared with 1.4 per 1000 py (1.1 to 1.7) for chlamydia negatives. For TFI, this was 0.4 per 1000 py (0.3 to 0.5) overall, 1.3 per 1000 py (0.8 to 2.1) and 0.2 per 1000 py (0.1 to 0.4) among chlamydia positives and negatives, respectively. And for ectopic pregnancy, this was 0.6 per 1000 py (0.5 to 0.8) overall, 0.8 per 1000 py (0.4 to 1.5) and 0.6 per 1000 py (0.4 to 0.8) for chlamydia negatives. Among chlamydia-positive women, the strongest risk factor for PID was symptomatic versus asymptomatic infection (adjusted HR 2.88, 1.4 to 4.5) and for TFI age <20 versus >24 years at first infection (HR 4.35, 1.1 to 16.8).

Conclusion. We found a considerably higher risk for PID and TFI in chlamydia-positive women, but the incidence for ectopic pregnancy was comparable between chlamydia-positive and chlamydia-negative women. Overall, the incidence rates of sequelae remained low.

Trial registration NTR-5597.

Keywords:

Chlamydia trachomatis, cohort study, ectopic pregnancy, pelvic inflammatory disease, serology, tubal factor infertility

Hoenderboom B.M., van Benthem B.H.B., van Bergen J.E.A.M., et al.
Sex Transm Infect. 2019; 95: 300–6. doi:10.1136/sextrans-2018-053778

Частота диагностирования хламидийной инфекции (возбудитель – *Chlamydia trachomatis*) остается высокой. Согласно оценкам экспертов, в 2012 г. число случаев заражения во всем мире составило 130 млн [1]. Хламидийная инфекция чаще встречается у женщин репродуктивного возраста (уровень распространенности составляет 4,0%), а не у мужчин (2,8%) [1]. Согласно результатам исследований, ≥ 1 эпизода хламидийной инфекции диагностируется у 10–30% женщин [2, 3]. До 70% случаев протекает бессимптомно, а потому многие женщины остаются без лечения и находятся в группе риска развития таких осложнений [4], как воспалительные заболевания

малого таза (ВЗОМТ), внематочная беременность и трубное бесплодие (ТБ) [5].

Частота развития ВЗОМТ после перенесенной хламидийной инфекции может варьировать от 3,0 до 30,0% [6–10], внематочной беременности – от 0,2 до 2,7% [7, 9–11], а ТБ – от 0,1 до 6,0% [6, 7, 12]. Пока не выяснено, каков реальный риск развития осложнений, недооцененный в связи с недостатками проведенных исследований: малым объемом выборки, коротким сроком последующего клинического наблюдения [13], неизбежным неверным определением статуса в отношении хламидийной инфекции, основанием для которого в основном служили отдельные клинические тесты

(методы амплификации нуклеиновых кислот – МАНК) [9], или отсутствием информации о возможных вмешивающихся факторах (особенности сексуального поведения с высоким риском заражения, демографические данные и факторы образа жизни, в случае когортных исследований, основанных на крупных медицинских базах данных) [10]. Все перечисленные недостатки необходимо устранить, чтобы оценить реальный риск развития осложнений, связанных с хламидийной инфекцией.

Единственный способ прервать развитие хламидийной инфекции – обследовать и лечить женщин из группы риска. Однако данные о том, что такой скрининг снижает распространенность инфекции, отсутствуют [2, 14, 15].

Поскольку клиническое течение хламидийной инфекции у разных женщин сильно отличается и зависит от факторов, связанных с возбудителем, окружающей среды и индивидуальных характеристик женщин, наиболее эффективным представляется переход к целевому скринингу женщин из группы максимального риска развития осложнений [9, 16–19]. Для изучения последствий хламидийной инфекции и оценки факторов риска в 2015 г. было начато когортное исследование хламидийной инфекции в Нидерландах (NECCST). В этом продолжающемся и сегодня исследовании приняли участие жительницы Голландии репродуктивного возраста. Оно по сути является продолжением исследования последующего клинического наблюдения, проходившего в 2008–2011 гг. в рамках программы по внедрению скрининга на хламидийную инфекцию (CSI), в ходе которой все женщины прошли обследование на наличие хламидийной инфекции [20]. Авторы оценивали риски развития ВЗОМТ, внематочной беременности и ТБ на период до 8 лет после диагностирования хламидийной инфекции у женщин с поправкой на их сексуальное поведение, связанное с риском заражения, демографические данные и образ жизни. Для выявления женщин с высоким риском развития осложнений исследователи оценивали потенциальные факторы риска.

Материал и методы

Дизайн исследования и участницы

В исследовании NECCST принимали участие женщины репродуктивного возраста, за которыми планировалось вести клиническое наблюдение до 2022 г. Дизайн исследования был описан ранее [20]. Все эти женщины от 16 до 29 лет в 2008–2011 гг. приняли участие в исследовании CSI [14], в ходе которого им выполняли полимеразную цепную реакцию (ПЦР) ≥ 1 раза (максимум 4 раза) на протяжении 4 лет для выявления хламидийной инфекции. В случае положительного результата участниц направляли к врачу общей практики или в клинику, специализирующуюся на лечении инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Участниц исследования CSI находили в реестрах муниципалитета и приглашали для участия в исследовании NECCST (дополнительный рис. S1, доступен онлайн).

Процедуры

В 2015–2016 гг. женщин приглашали и информировали посредством обычной или электронной почты. Первичный

сбор данных в исследовании NECCST включал заполнение опросника в электронном виде с последующей выдачей тест-системы для самостоятельного забора крови путем прокола пальца для анализа на IgG-антитела к хламидиям в качестве маркера предшествующей инфекции. Первоначальный опросник NECCST позволял собрать ретроспективные данные о наличии в анамнезе хламидийных инфекций, ВЗОМТ, внематочной беременности и ТБ. Кроме того, опросник позволял собрать данные по демографическим факторам, особенностям сексуального поведения, наличию других ИППП, использованию контрацептивов и общим показателям здоровья. Для всех событий, перечисленных в опроснике, требовалось указать календарный год. Это делалось для того, чтобы реконструировать временную последовательность событий для анализа периода жизни до начала исследования. В дальнейшем данные исследования CSI, в частности результаты ПЦР на выявление хламидийной инфекции, полученные в ходе опроса участниц, и возраст начала половой жизни, взятый из опросников исследования, объединяли с данными исследования NECCST.

Антитела класса IgG к возбудителю урогенитального хламидиоза определяли в самостоятельно взятых участницами образцах капиллярной крови (образцы были собраны в пробирки, BD Microtainer SST, США, и отосланы в лабораторию почтой). Образцы сыворотки крови хранили при -20°C до проведения иммуноферментного анализа (ИФА), чувствительность которого составляла 71%, а специфичность – 97% (Medac CT IgG твердофазный ИФА плюс, Вельд, Германия) [21, 22].

Определения и исходы

Положительный результат анализа на хламидии определяли как положительный результат ПЦР в исследовании CSI (CSI-ПЦР+), и/или наличие IgG-антител к хламидиям в сыворотке крови, и/или диагностированную хламидийную инфекцию со слов участницы исследования. В группу женщин с хламидийной инфекцией в первую очередь включали всех участниц, у которых она была диагностирована ранее (с указанием года первого случая выявления заболевания). Если год первого случая заражения был неизвестен (женщины с положительным результатом анализа на наличие IgG-антител к хламидиям без указания заболевания в анамнезе), проводили множественные подстановки пропущенных данных для анализа с применением модели регрессии Кокса с использованием усеченной регрессии с 15 смоделированными наборами взаимосвязанных данных [23] для оценки времени от начала половой жизни до первого выявленного случая хламидийной инфекции на основании имеющихся данных, полученных от женщин, у которых был известен год первого случая диагностирования заболевания. Женщины считались не имеющими хламидийной инфекции в случае отрицательного результата ПЦР в исследовании CSI, отсутствия антител к хламидиям и отсутствия случаев заболевания в анамнезе, с их слов.

Основными клиническими исходами считали ВЗОМТ, внематочную беременность и ТБ:

1. Случай ВЗОМТ определяли как сообщенный участницей случай воспаления яичников, матки и/или маточных труб,

ранее диагностированный медицинским работником. Для получения более подробной информации женщин спрашивали о том, на чем основывалась постановка диагноза: на описанной пациенткой симптоматике, результатах физикального обследования, лабораторных исследований (анализ крови или вагинальной микрофлоры), лапароскопии либо эта информация женщинам была неизвестна. Кроме того, авторы спрашивали, были ли женщины госпитализированы в связи с ВЗОМТ.

2. Внематочную беременность определяли как известный со слов участницы исследования случай. Женщин, беременных на момент опроса или в прошлом, спрашивали, была ли диагностирована внематочная беременность. Если да, просили сообщить количество внематочных беременностей и годы, когда они были диагностированы.

3. ТБ определяли как заявленное со слов участниц исследования бесплодие, вызванное аномалиями развития маточных труб (также могло сочетаться с другими причинами бесплодия), диагностированное медицинским работником. Всех женщин, сообщавших о бесплодии, спрашивали, какие методы назначались для оценки фертильности: анализ на антитела к хламидиям, гистеросальпингография, ультразвуковое исследование с контрастированием, лапароскопия или ничего из вышеперечисленного. И хотя ТБ со слов пациентки является надежным способом оценки его наличия в Нидерландах [24], авторы решили лично подтвердить данные выборки случаев сообщенными участницами ТБ. На первом этапе клинического исследования NECCST было достигнуто важное соглашение ($\kappa=0,73$) между наличием ТБ со слов участниц исследования и по данным медицинских регистров.

Время воздействия в ходе проведения анализа времени до развития клинического события определяли как общее количество человеко-лет с момента начала половой жизни (для самых ранних сообщений минимальный возраст был определен как 12 лет). Окончание времени воздействия определяли как последнюю точку сбора данных или момент, когда наступил заранее определенный клинический исход.

Статистические анализы

В работе приведены частоты (рассчитывали как число новых клинических исходов, деленное на общее количество человеко-лет риска) основных конечных точек исследования: ВЗОМТ, внематочная беременность и ТБ.

Связь между наличием или отсутствием хламидий и каждой из основных конечных точек исследования ретроспективно оценивали с использованием кривых Каплана–Майера и одно- или многофакторной моделей пропорциональной регрессии рисков Кокса. Оценку рисков проводили с использованием ОР. Статус больного хламидийной инфекцией включали в анализ как зависимую от времени переменную. Следующие переменные расценивали как потенциальные вмешивающиеся факторы и включали в исследуемые модели при $\geq 10\%$ изменении коэффициента регрессии: возраст (динамическая переменная), заражение гонореей, мигрантские корни (Западная Европа или нет, исходя из страны рождения родителей), уровень образования – низкий/среднее профессиональное образование или

высшее (низкий/среднее профессиональное образование: отсутствие образования; образование, полученное в начальной школе; общее среднее образование; профессионально-техническое образование; высшее образование: все остальные уровни образования), число половых партнеров на протяжении жизни, возраст начала половой жизни, использование презервативов во время половых контактов со случайными партнерами, курение и использование внутриматочных противозачаточных средств (ВПС). Предположение о пропорциональных рисках проверяли с помощью графиков в логарифмическом масштабе по обеим осям и проверки остатков Шенфельда.

Для выявления женщин с хламидийной инфекцией и высоким риском осложнений с помощью регрессионных моделей Кокса определяли факторы риска ВЗОМТ и ТБ. В анализ были включены следующие факторы риска: демографические данные, сексуальное поведение, связанное с риском заражения, использование контрацептивов, переменные показатели хламидийной инфекции и данные серологического исследования (положительный/отрицательный результат). Все переменные оценивали с помощью однофакторного анализа, а те, которые были связаны ($p < 0,10$) с клиническим исходом, добавляли в многофакторную модель посредством обратного поэтапного отбора.

Чтобы выяснить, насколько тесно факторы риска связаны с клиническими исходами независимо от статуса по хламидийной инфекции, проводили однофакторный анализ для каждого клинического исхода.

Множественные подстановки и анализы проводили в программе STATA (V14; StataCorp, College Station, Texas, США).

Анализ чувствительности

Во-первых, авторы повторили анализы данных без множественных подстановок, полученных от женщин, у которых год начала хламидийной инфекции был неизвестен. Во-вторых, проводили повторные анализы с включением данных, полученных только от женщин с положительными результатами ПЦР в исследовании CSI, поскольку эти результаты обладали высокой чувствительностью и специфичностью и не включали ошибки воспоминания. В-третьих, повторные анализы данных в отношении внематочной беременности и ТБ ограничивали данными, полученными от женщин, которые были беременны по крайней мере 1 раз, или тех, кто когда-либо пытался забеременеть. В-четвертых, вследствие остаточной неопределенности в отношении диагноза ВЗОМТ авторы провели повторные клинические анализы для подтверждения этого диагноза, включив в анализ только случаи с подтвержденной госпитализацией и случаи ВЗОМТ, которые были диагностированы после первого случая выявления хламидийной инфекции. Для внематочной беременности и ТБ подтверждения диагноза не проводилось, поскольку для обоих клинических исходов лишь 1 случай был отмечен в том же году, что и впервые выявленный случай хламидийной инфекции.

Результаты

С ноября 2015 г. по август 2016 г. 13 498 из 14 865 (91,9%) женщин, принявших участие в исследовании CSI, характе-

Таблица 1. Характеристики участниц исследования NECCST в зависимости от наличия или отсутствия хламидийной инфекции на момент начала его проведения

Показатель	Всего, n (%)	Хламидии не выявлены, n (%)	Хламидии выявлены, n (%)	p
	5704 (100%)	4022 (70,5%)	1682 (29,5%)	
Возраст, годы, среднее (СО)	31,1 (3,8)	31,2 (3,8)	30,9 (3,8)	0,003*
В CSI в ходе проведения ПЦР выявлены хламидии, %	908 (15,9)		908 (54,0)	
Выявлен возбудитель гонореи, n (%)	112 (2,0)	32 (0,8)	80 (4,8)	<0,001*
Мигрантские корни				<0,001*
Западная Европа	4565 (80,0)	3382 (84,1)	1183 (70,3)	
Не Западная Европа	869 (15,2)	464 (11,5)	405 (24,1)	
Неизвестно	270 (4,7)	176 (4,4)	94 (5,6)	
Уровень образования ^{††}				<0,001*
Низкий/среднее профессиональное образование	1170 (20,5)	661 (16,5)	509 (30,3)	
Высшее	4529 (79,5)	3358 (83,6)	1171 (69,7)	
Возраст начала половой жизни (СО)	16,9 (2,4)	17,2 (2,4)	16,4 (2,1)	<0,001*
Число половых партнеров				<0,001*
<6	1797 (31,5)	1,499 (37,3)	298 (17,7)	
6–12	2033 (35,6)	1424 (35,4)	609 (36,2)	
>12	1874 (32,9)	1099 (27,3)	775 (46,1)	
Использование презерватива со случайными половыми партнерами [§]				<0,001*
Никогда/редко	340 (6,0)	243 (6,1)	97 (5,8)	
Иногда	1807 (31,7)	1100 (27,4)	707 (42,1)	
Всегда/часто	2579 (45,9)	1890 (47,1)	720 (42,9)	
Не было случайных половых партнеров	936 (16,4)	780 (19,4)	156 (9,3)	
Использование ВПС				0,230
Никогда	3672 (64,4)	2609 (64,9)	1063 (63,2)	
По крайней мере 1 раз	2032 (35,6)	1413 (35,1)	619 (36,8)	
Курение				<0,001*
Никогда	2264 (39,7)	1724 (42,9)	540 (32,1)	
Иногда/в прошлом	2843 (49,8)	1960 (48,7)	883 (52,5)	
Каждый день	597 (10,5)	338 (8,4)	259 (15,4)	
Количество тестов на хламидиоз				< 0,001*
1	1042 (18,3)	931 (23,2)	111 (6,6)	
2	1539 (27,0)	1222 (30,4)	317 (18,9)	
3	1485 (26,0)	1032 (25,7)	453 (26,9)	
>3	1638 (28,7)	837 (20,8)	801 (47,6)	
Симптоматика хламидийной инфекции [†]				
Нет		–	952 (56,6)	
Да		–	730 (43,4)	
Количество эпизодов хламидийной инфекции ^{**}				
1		–	1325 (78,8)	
2		–	291 (17,3)	
≥3		–	66 (3,9)	
Возраст диагностирования первого случая хламидийной инфекции				
<20 лет		–	305 (20,8)	
20–24 года		–	640 (43,7)	
>24 лет		–	519 (35,5)	
IgG-антитела к <i>Chlamydia trachomatis</i> (серологические данные)				
Нет	3101 (54,4)	2572 (64,0)	529 (31,5)	
Да	569 (10,0)	–	569 (33,8)	
Неизвестно	2034 (35,7)	1450 (36,0)	584 (34,7)	

Примечание. Наличие хламидий определяли как положительный результат ПЦР в исследовании CSI (CSI–ПЦР), и/или наличие IgG-антител к хламидиям в сыворотке крови, и/или ранее диагностированную со слов участниц хламидийную инфекцию; * – статистически значимый результат, $p < 0,05$; † – уровень образования: низкий/среднее профессиональное образование или высшее (низкий/среднее профессиональное образование: отсутствие образования; образование, полученное в начальной школе; общее среднее образование; профессионально-техническое образование; высшее образование: все остальные уровни образования). Симптомами хламидийной инфекции считались выделения из влагалища, боль в животе или боль при половом акте и/или эпизодические кровотечения из влагалища; ‡ – на момент начала проведения исследования NECCST из 5699 клинических наблюдений данные 5 участниц отсутствовали; § – из 5693 клинических наблюдений данные 11 участниц отсутствовали; ¶ – из 1665 клинических наблюдений данные 15 участниц отсутствовали; ** – из 1639 клинических наблюдений данные 43 участниц отсутствовали; CSI – исследование по внедрению скрининга хламидийной инфекции; ВПС – внутриматочные противозачаточные средства; NECCST – когортное исследование хламидийной инфекции в Нидерландах.

Таблица 2. Связь между наличием хламидийной инфекции, воспалительными заболеваниями органов малого таза, внематочной беременностью и трубным бесплодием у женщин, принимавших участие в исследовании NECCST

Параметр	Клинические случаи, n^s	Время, человеко-лет [†]	Приблизительное ОР			Скорректированное ОР* ^{††}		
			ОР	95% ДИ	p	скОР	95% ДИ	p
<i>Воспалительные заболевания органов малого таза</i>								
Нет хламидийной инфекции	100	71 029	1			1		
Диагностирована хламидийная инфекция	59	14 320	2,60	От 1,85 до 3,66	<0,0001	2,22	От 1,57 до 3,13	<0,0001
<i>Внематочная беременность</i>								
Нет хламидийной инфекции	41	71 412	1			1		
Диагностирована хламидийная инфекция	11	14 684	0,99	От 0,49 до 1,97		0,80	От 0,39 до 1,63	0,5335
<i>Трубное бесплодие</i>								
Нет хламидийной инфекции	15	71 523	1			1		
Диагностирована хламидийная инфекция	18	14 699	4,27	От 2,08 до 8,77	0,0001	4,22	От 2,05 до 8,69	0,0001

Примечание. Наличие хламидий определяли как положительный результат ПЦР в исследовании CSI (CSI–ПЦР), и/или наличие IgG-антител к хламидиям в сыворотке крови, и/или ранее диагностированную со слов участниц хламидийную инфекцию. Для этих анализов использовали множественные подстановки пропущенных данных для оценки времени заражения хламидийной инфекцией впервые у женщин, для которых год первого случая инфицирования не был известен; * – модель ВЗОМТ, скорректированная с учетом возраста (динамическая переменная) и уровня образования; † – модель внематочной беременности, скорректированная с учетом возраста (динамическая переменная), уровня образования, количества половых партнеров и мигрантских корней; * – модель трубного бесплодия, скорректированная с учетом возраста (динамическая переменная); § – медианы из 15 наборов данных для множественной подстановки; ¶ – рассчитано по 15 наборам данных для множественной подстановки; ОР – отношение рисков; скОР – скорректированное отношение рисков; CSI – исследование по внедрению скрининга хламидийной инфекции; NECCST – когортное исследование хламидийной инфекции в Нидерландах.

ристик которых удовлетворяли критериям включения, удалось выявить и пригласить принять участие в исследовании NECCST. В исследование были включены 5704 (42,3%) женщины, заполнившие первичный опросник (дополнительный рисунок S1, доступен онлайн). В общей сложности было выявлено, что у 1682 [29,5%; 95% доверительный интервал (ДИ) 28,3–30,7] женщин когда-либо выявляли хламидии, а у 4022 (70,5%; 95% ДИ 0,69–0,72) хламидийная инфекция отсутствовала. Было отмечено 1469 (87,3%) случаев хламидийной инфекции (данные получены со слов участниц), из них в 341 (23,2%) случае отмечены положительные результаты ПЦР, полученные из исследования CSI, а в 360 (24,5%) случаях – положительные результаты анализа на наличие IgG-антител к хламидиям. Исследование на наличие антител к хламидиям проводили у 3670 (65%) женщин, из них у 15,5% (95% ДИ 14,3–16,7) результат был положительным. У остальных женщин из группы хламидийной инфекции ($n=213$) был положительным только результат исследования на IgG-антитела ($n=208$), только результат ПЦР в исследовании CSI ($n=4$), либо положительными были и результат исследования на антитела к хламидиям, и результат ПЦР ($n=1$), но участницы не сообщали об этом (дополнительный рисунок S2, доступен онлайн). Множественные подстановки для расчета времени до первого случая диагностирования хламидийной инфекции использовали для данных, полученных от 226/1682 (13,4%) женщин с наличием хламидий. Эти женщины были немного старше (31,6 vs 30,8 лет), сообщали о меньшем числе половых партнеров и более частом использовании презервативов по сравнению с женщинами с наличием хламидийной инфекции и известной датой инфицирования. Средний возраст на

момент начала воздействия (начало половой жизни) составлял 16,9 [среднеквадратическое отклонение (СО) – 2,4] лет, а средняя продолжительность – 14,2 (СО – 3,9) лет. Общее время воздействия составляло 86 610 человеко-лет (чл). Характеристики участниц исследования приведены в табл. 1.

Воспалительные заболевания органов малого таза

Женщины с эпизодом ВЗОМТ до начала клинического воздействия были исключены из исследования ($n=6$). В общей сложности 159 (2,8%; 95% ДИ 2,4–3,2) женщин сообщили по крайней мере об одном эпизоде ВЗОМТ, из них 57 (35,9%) были госпитализированы. Из 33 (20,8%) женщин с >1 сообщавшимся эпизодом ВЗОМТ 45,5% по крайней мере 1 раз были госпитализированы. Частота выявления ВЗОМТ составляла 1,8 на 1000 чл (95% ДИ 1,6–2,2). У женщин с наличием хламидийной инфекции частота эпизодов ВЗОМТ была выше – 4,4 на 1000 чл (95% ДИ 3,3–5,7) по сравнению с 1,4 на 1000 чл (95% ДИ 1,1–1,7) у неинфицированных женщин. При проведении оценки данных по разным показателям хламидийной инфекции: положительный результат ПЦР в исследовании CSI, наличие антител к хламидиям или информации о диагностированной инфекции в анамнезе, полученной со слов участниц, – частота эпизодов ВЗОМТ составляла 4,5 (95% ДИ 2,6–7,9), 5,2 (95% ДИ 2,9–9,1) и 4,1 (95% ДИ 2,8–5,8) случая на 1000 чл соответственно. В многофакторном анализе с поправкой на возраст и уровень образования информация о наличии хламидийной инфекции сильно коррелировала с информацией о наличии ВЗОМТ [скорректированное ОР (скОР) 2,22; 95% ДИ 1,57–3,13] (табл. 2 и рис. 1).

Внематочная беременность

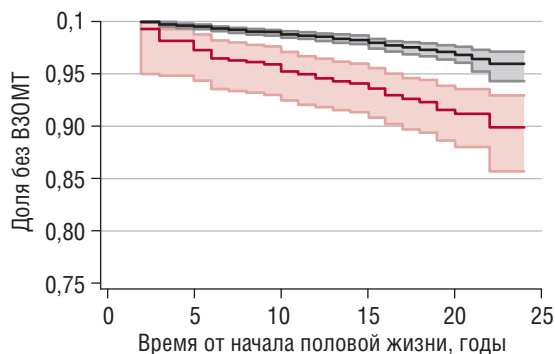
В общей сложности 2633 (46,2%) женщины по крайней мере 1 раз были беременны или пытались забеременеть. 52 (0,9%; 95% ДИ 0,7–1,2) женщины сообщили об ≥ 1 внематочных беременностях. Частота выявления внематочной беременности составляла 0,6 на 1000 чл (95% ДИ 0,5–0,8). Частота внематочной беременности не различалась между группами женщин с наличием хламидийной инфекции (0,8 на 1000 чл, 95% ДИ 0,4–1,5) и без нее (0,6 на 1000 чл, 95% ДИ 0,4–0,8), в том числе как результат проведения многофакторного анализа с поправкой на возраст, уровень образования, количество половых партнеров и мигрантские корни (скОР 0,80; 95% ДИ 0,39–1,63) (см. табл. 2, рис. 1).

При оценке по разным показателям хламидийной инфекции: положительный результат ПЦР в исследовании CSI, наличие антител к хламидиям или информации о диагностированной инфекции в анамнезе, полученной со слов

участниц, – частота эпизодов ВЗОМТ составляла 0,4 (95% ДИ 0,1–2,6), 0,4 (95% ДИ 0,1–3,0) и 1,1 (95% ДИ 0,5–2,1) на 1000 чл соответственно.

Трубное бесплодие

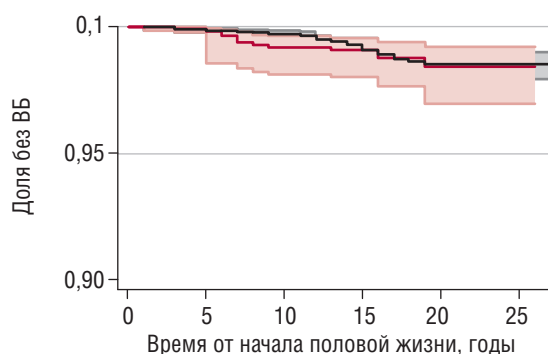
В общей сложности 33 (0,6%; 95% ДИ 0,4–0,8) женщины сообщили о поставленном им диагнозе ТБ. Частота выявления составляла 0,4 на 1000 чл (95% ДИ 0,3–0,5). У женщин с диагностированной хламидийной инфекцией частота ТБ была значительно выше по сравнению с неинфицированными женщинами: 1,3 на 1000 чл (95% ДИ 0,8–2,1) и 0,2 на 1000 чл (95% ДИ 0,1–0,4) соответственно. При оценке по разным показателям хламидийной инфекции: положительный результат ПЦР в исследовании CSI, наличие антител к хламидиям или наличие инфекции со слов участниц – частота эпизодов ВЗОМТ составляла 1,1 (95% ДИ 0,4–3,4), 0,8 (95% ДИ 0,2–3,4) и 1,4 (95% ДИ 0,8–2,6) на



Количество в группе риска	0	5	10	15	20	25
Нет хламидийной инфекции	4970	3981	2217	596	0	0
Наличие хламидийной инфекции	486	998	769	196	0	0

■ 95% ДИ
 — Отрицательно
 ■ 95% ДИ
 — Положительно

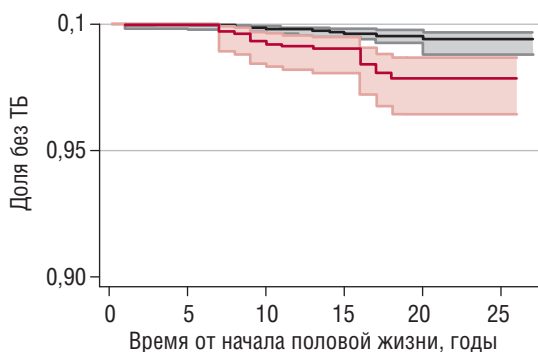
А



Количество в группе риска	0	5	10	15	20	25
Нет хламидийной инфекции	4983	4011	2241	601	9	9
Наличие хламидийной инфекции	492	1015	799	211	9	9

■ 95% ДИ
 — Отрицательно
 ■ 95% ДИ
 — Положительно

Б



Количество в группе риска	0	5	10	15	20	25
Нет хламидийной инфекции	4987	4015	2249	607	9	9
Наличие хламидийной инфекции	492	1014	798	215	8	8

■ 95% ДИ
 — Отрицательно
 ■ 95% ДИ
 — Положительно

В

Рис. 1. Диаграммы Каплана-Майера для времени (годы) с момента начала половой жизни в зависимости от наличия или отсутствия хламидийной инфекции: А – воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ); Б – внематочная беременность (ВБ); В – трубное бесплодие (ТБ). Наличие хламидийной инфекции определяли как положительный результат ПЦР в исследовании CSI (CSI-ПЦР), и/или наличие IgG-антител к хламидиям в сыворотке, и/или хламидийную инфекцию, подтвержденную со слов участниц CSI – Исследование по внедрению скрининга хламидийной инфекции.

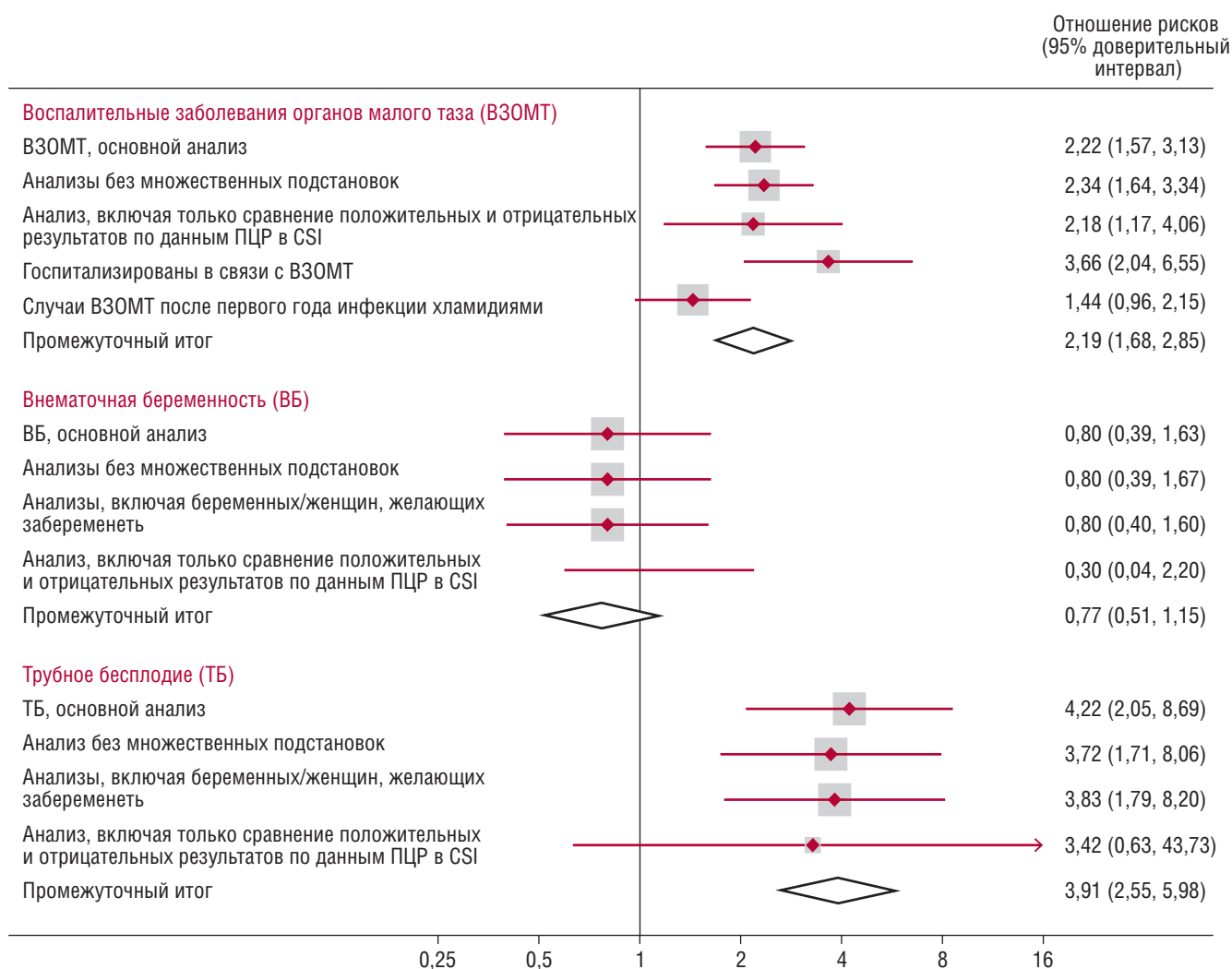


Рис. 2. Графики форест-плот для различных анализов чувствительности риска воспалительных заболеваний органов малого таза, внематочной беременности и трубного бесплодия у женщин с наличием хламидийной инфекции и без нее
CSI – Исследование по внедрению скрининга хламидийной инфекции.

1000 чл соответственно. Наличие хламидийной инфекции было тесно связано с ТБ: скОР 4,22 (95% ДИ 2,05–8,69) (см. табл. 2 и рис. 1). Модель была скорректирована с учетом возраста участниц.

Анализы чувствительности для всех 3 клинических исходов (ВЗОМТ, внематочная беременность, ТБ) при условии ограничения данных, согласно указаниям, описанным в разделе «Материал и методы», дали схожие результаты (рис. 2).

Факторы риска отдаленных осложнений у женщин с наличием хламидийной инфекции

В ходе проведения многофакторных анализов такие параметры, как наличие симптомов хламидийной инфекции и использование ВПС, коррелировали с диагностированием ВЗОМТ (дополнительная табл. 1, доступна онлайн). В случае ТБ единственным фактором риска в ходе проведения однофакторных анализов был более молодой возраст на момент первой инфекции (<20 лет). И для ВЗОМТ, и для ТБ авторы не смогли оценить возрастание риска для женщин с незамеченной хламидийной инфекцией (только положи-

тельный результат анализа на антитела к хламидиям) по сравнению с женщинами с выявленной инфекцией и, предположительно, проведенным лечением.

Связь между факторами риска и клиническими исходами независимо от наличия или отсутствия хламидийной инфекции можно найти в дополнительной табл. S2 (доступна онлайн).

Обсуждение

Авторы оценили риски ВЗОМТ, внематочной беременности и ТБ в уникальной группе, включавшей более 5500 женщин, за которыми на протяжении 8 лет велось клиническое наблюдение. Наличие хламидийной инфекции было тесно связано с ВЗОМТ (риск возрастал в 2 раза) и с ТБ (риск возрастал в 4 раза). Частота и риск развития этих осложнений были сравнимы для всех групп женщин, положительных в отношении наличия хламидийной инфекции (по данным ПЦР, по наличию антител или со слов участниц). Среди женщин с наличием хламидийной инфекции ВЗОМТ диагностировались чаще, если инфекция протекала симптоматически.

В случае ТБ у женщин с наличием хламидийной инфекции более молодой возраст на момент первого случая инфицирования (<20 лет) был самым весомым фактором риска. Авторы не выявили связи между наличием хламидийной инфекции и внематочной беременностью. Хотя разница в уровне риска между женщинами с наличием хламидийной инфекции и без нее была значительной и статистически значимой, совокупная частота развития всех изученных осложнений была довольно низкой (<5%).

Данное когортное исследование позволило получить обширный набор данных, позволивший провести анализ осложнений, обусловленных хламидийной инфекцией. Преимущества исследования заключались в следующем. Во-первых, наблюдение велось более чем за 5500 женщинами, начиная с 2008 г., с многочисленными точками сбора данных. Во-вторых, авторы комплексно подошли к выявлению предшествующих случаев хламидийной инфекции, используя 3 метода оценки: ПЦР по данным исследования CSI, данные серологического исследования и информацию, полученную от самих участниц. Все это увеличило абсолютную долю женщин с наличием хламидийной инфекции, однако авторы не могли полностью исключить вероятность наличия инфекции в группе с отрицательными результатами проведенной оценки, поскольку используемый ими метод ИФА для выявления IgG-антител к хламидиям обладал умеренной чувствительностью. В-третьих, при оценке связи между хламидийной инфекцией и ее последствиями авторы смогли учесть целый ряд вмешивающихся факторов: сексуальное поведение, связанное с риском заражения, предшествующие беременности, демографические данные и факторы образа жизни. Таким образом, полученные результаты могут быть приближены к абсолютным оценкам риска путем уменьшения количества некоторых важных неточностей [5].

Данное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, авторы использовали сообщенные участницами сведения по наличию в анамнезе ВЗОМТ, внематочной беременности и ТБ и отчасти хламидийной инфекции, но такие данные могут быть получены без учета ошибки воспоминания. Кроме того, диагноз ВЗОМТ неточен, поскольку неизвизивный «золотой стандарт» диагностики отсутствует [25]. Возможны были как избыточная систематическая ошибка сообщения информации пациентом, так и систематическая ошибка в сторону избыточной диагностики у женщин с наличием хламидийной инфекции [5], что могло привести к преувеличению значимости факторов риска в группе женщин с наличием хламидийной инфекции.

Во-первых, данные по ТБ основывались на сообщениях, полученных от самих участниц, но отчасти их проверяли по медицинским регистрам; был показан хороший уровень согласования между данными. Во-вторых, поскольку когорту участниц исследования NECCST подбирали на основе выборки из исследования CSI, авторы имели дело с нерепрезентативной выборкой, что снижало обобщаемость результатов. В-третьих, время клинических событий отмечалось в годах. А поскольку ВЗОМТ иногда развивалось в один год с первым случаем инфицирования хламидиями, нельзя исключать, что некоторые случаи ВЗОМТ на самом деле предшествовали первому случаю заражения. При этом анализ чув-

ствительности с исключением случаев ВЗОМТ, отмеченных в один год с диагностированием хламидийной инфекции, все равно продемонстрировал повышенный риск для женщин с наличием хламидий, хотя это повышение и было статистически незначимым. Таким образом, хотя наиболее высокий риск ВЗОМТ после хламидийной инфекции отмечался в год инфицирования, большинство случаев ВЗОМТ отмечались позднее.

Чтобы сделать выводы о наличии возможной связи между хламидийной инфекцией и внематочной беременностью (не была выявлена на уровне статистической значимости в более ранних исследованиях) [6, 9], необходимо более длительное клиническое наблюдение за участницами исследования NECCST [20].

В настоящем исследовании частота диагностирования ВЗОМТ и ТБ в группе женщин с наличием хламидийной инфекции (4,4/1000 и 1,1/1000 чл соответственно) была сравнима с результатами, полученными в 2 датских исследованиях и в австралийском популяционном когортном исследовании. Однако частота внематочной беременности в данном исследовании была ниже – 0,8/1000 чл. В перечисленных исследованиях частота ВЗОМТ составляла 4,0–8,0/1000 чл, внематочной беременности – 2,8/1000 чл и ТБ – 0,7/1000 чл, а кумулятивная частота возникновения – 2–3%, 2–3% и 0,6% соответственно [9, 10, 27]. Для ВЗОМТ и ТБ в датских и австралийском исследованиях различия в риске развития перечисленных осложнений между женщинами с наличием хламидийной инфекции и без нее были меньше, чем данные, полученные авторами настоящей работы: для ВЗОМТ – 1,3–1,8, для ТБ – 1,3 [9, 10, 27] по сравнению с полученными в настоящем исследовании показателями ОР, равными 2,2 и 4,2 соответственно. В перечисленных исследованиях сравнения проводили иначе, чем в настоящем, поскольку отсутствие хламидийной инфекции в них регистрировалось на основании отрицательных результатов теста (МАНК), что исключало из анализа данные женщин, которым не проводили тест, из группы низкого риска, по сравнению с женщинами, результаты теста у которых были отрицательными.

Авторы стремились выявить женщин с хламидийной инфекцией и наиболее высоким риском развития осложнений. Возможно, выявленные факторы риска помогут в разработке специфичных в отношении хламидий методов профилактики. У женщин без хламидийной инфекции выше вероятность того, что осложнения вызваны иными, нежели хламидии, причинами. Наиболее весомыми факторами риска развития ВЗОМТ у женщин с наличием хламидийной инфекции были симптомы инфекции и использование ВПС. Однако женщины с ВПС могли быть более внимательны к боли в животе и раньше обращаться к врачу, чем женщины без ВПС (систематическая ошибка, связанная с неправильной диагностикой) [8]. Поэтому лишь часть случаев ВЗОМТ, а также внематочной беременности и ТБ обусловлена хламидийной инфекцией; расчетные процентные доли возрастания частоты в популяции находятся в диапазоне от 20 до 30% для случаев ВЗОМТ, примерно 5% для внематочной беременности и около 30% для ТБ [7].

Результаты настоящего исследования подтверждают данные о том, что хламидийная инфекция повышает риск

развития ВЗОМТ и ТБ у женщин даже в случае проводившегося лечения [2], однако частота этих осложнений невелика. Таким образом, медицинским работникам по-прежнему рекомендуется проявлять настороженность в отношении ВЗОМТ в течение нескольких лет после диагностирования хламидийной инфекции, и особое внимание стоит уделять женщинам с симптоматически протекавшей хламидийной инфекцией. Хотя хламидийная инфекция является важным этиологическим фактором ТБ (возрастание риска в 4 раза), за время последующего клинического наблюдения (8 лет) ТБ после хламидийной инфекции в данной работе была выявлена только у 1% женщин, что согласуется с данными исследований с созданием различных моделей [12]. Важно подчеркнуть, что этот 1% женщин относился к группе высокого риска. Следующим шагом в рамках исследования NECCST является оценка связи заболевания с одиночными нуклеотидными полиморфизмами.

Опубликованные в данной статье результаты подчеркивают необходимость эффективной профилактики осложнений в отношении репродуктивной системы после инфицирования хламидиями. Учитывая невысокий совокупный риск и отсутствие данных о том, что скрининг на хламидии надежно снижает частоту инфицирования, более эффективным подходом может быть проведение исследования в группе женщин с наиболее высоким риском осложнений, нежели внедрение полномасштабного скрининга на наличие хламидий.

Ключевые положения

- Оценка риска последствий инфицирования *Chlamydia trachomatis* затруднена вследствие бессимптомного характера инфекции, одновременного наличия других патологий и времени, прошедшего от момента диагностирования инфекции до развития осложнений.
- В данном долгосрочном обсервационном когортном исследовании женщин репродуктивного возраста наличие хламидийной инфекции оценивали по конечным результатам метода амплификации нуклеиновых кислот, серологического исследования или со слов самих участниц; определенная авторами частота инфицирования составила 30%.
- У женщин с наличием хламидийной инфекции были выше риск развития ВЗОМТ (в 2 раза) и ТБ (в 4 раза), при этом риск внематочной беременности повышен не был, а частота развития осложнений относительно невысока.
- Выявление женщин с наиболее высоким риском развития осложнений может быть более эффективной

стратегией профилактики осложнений, связанных с *Chlamydia trachomatis*, чем полномасштабный скрининг на *Chlamydia trachomatis*.

Благодарности. Авторы хотели бы поблагодарить Дж. Плейстер, старшего лаборанта-исследователя, за проведенные ею анализы на наличие IgG-антител к хламидиям. Также они благодарны г-ну К. Джамдагни за редакторскую деятельность и лингвистическое сопровождение.

Участники научной работы. Все авторы участвовали в разработке дизайна исследования. Б.М. Хендербоом собирала данные для исследования NECCST и, среди прочего, проводила лабораторные анализы. С.А. Морре координировал проведение лабораторных исследований. Б.М. Хендербоом руководила статистическими анализами, курируя И.В.Ф. ван ден Брука и Б.Х.Б. ван Бентема. Интерпретацией данных занимались Б.М. Хендербоом, И.В.Ф. ван ден Брук, Б.Х.Б. ван Бентем и С.А. Морре, в обсуждении также участвовали Дж.Е.А.М. ван Берген, М.А.Б. ван дер Санде, Дж.А. Ланд, Х.М. Гетц, К.Дж.П.А. Хобе и Н.Х.Т.М. Дюкерс-Муйерерс. Все авторы участвовали в написании текста статьи и ее редактировании. Окончательный вариант статьи был одобрен всеми авторами.

Финансирование. Данная работа получила поддержку Нидерландской организации исследований и разработок в области здравоохранения [ZonMW Нидерланды, правительственный грант (регистрационный номер 50-53000-98-'03)] и средства в рамках субсидии на научные исследования от Министерства здравоохранения, социального обеспечения и спорта, выделенные Центру по контролю инфекционных заболеваний.

Об ограничении ответственности. Спонсоры не играли никакой роли в разработке плана эксперимента, сборе и анализе данных, их интерпретации, принятии решения об опубликовании результатов или в подготовке рукописи статьи.

Конфликт интересов не заявлен.

Согласие пациентов на публикацию получено.

Одобрение комитета по этике. Данное исследование было одобрено комитетом по медицинской этике Северная Голландия, Алкмар, Нидерланды (NL 51553.094.14/M014-042).

Происхождение и рецензирование. Статья не заказывалась; проводилось только внешнее рецензирование.

Заявление об обмене данными. Обезличенные данные и доступный биоматериал могут быть предоставлены для исследований, связанных с ИППП, после одобрения экспертным советом по предварительному запросу.

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Хендербоом Б.М. (Hoenderboom Bernice M.) – доктор, Центр контроля инфекционных заболеваний, Национальный институт общественного здравоохранения и окружающей среды, Билтховен, Нидерланды
E-mail: bernice.hoenderboom@rivm.nl

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Newman L., Rowley J., Vander Hoorn S., et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One*. 2015; 10: e0143304.
2. Woodhall S.C., Wills G.S., Horner P.J., et al. Chlamydia trachomatis Pgp3 antibody population seroprevalence before and during an era of widespread opportunistic chlamydia screening in England (1994–2012). *Plos One*. 2017; 12: e0152810.
3. van Aar F., de Moraes M., Morre S.A., et al. Chlamydia trachomatis IgG seroprevalence in the general population of the Netherlands in 1996 and in 2007: differential changes by gender and age. *Sex Transm Infect*. 2014; 90: 434–40.
4. Low N., McCarthy A., Macleod J., et al. Epidemiological, social, diagnostic and economic evaluation of population screening for genital chlamydial infection. *Health Technol Assess*. 2007; 11: 1–165.
5. Haggerty C.L., Gottlieb S.L., Taylor B.D., et al. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis*. 2010; 201 (S2): 134–55.
6. Land J.A., Van Bergen J.E., Morre S.A., et al. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Hum Reprod Update*. 2010; 16: 189–204.
7. Price M.J., Ades A.E., Soldan K., et al. The natural history of Chlamydia trachomatis infection in women: a multi-parameter evidence synthesis. *Health Technol Assess*. 2016; 20: 1–250.
8. van Valkengoed I.G., Morre S.A., van den Brule A.J., et al. Overestimation of complication rates in evaluations of Chlamydia trachomatis screening programmes – implications for cost-effectiveness analyses // *Int. J. Epidemiol*. 2004; 33: 416–25.
9. Davies B., Turner K.M.E., Fralund M., et al. Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 1057–64.
10. Low N. et al. incidence of severe reproductive tract complications associated with diagnosed genital chlamydial infection: the Uppsala Women's Cohort Study. *Sex Transm Infect*. 2006; 82: 212–8.
11. Bakken I.J., Skjeldestad F.E., Lydersen S., et al. Births and ectopic pregnancies in a large cohort of women tested for Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Dis*. 2007; 34: 739–43.
12. Kavanagh K., Wallace L.A., 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.
13. Oakshott P., Kerry S., Aghaizu A., et al. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. *BMJ*. 2010; 340: c1642.
14. van den Broek I.V., van Bergen J.E., Brouwers E.E., et al. Effectiveness of yearly, register based screening for chlamydia in the Netherlands: controlled trial with randomised stepped wedge implementation. *BMJ*. 2012; 345: e4316.
15. Low N., Redmond S., Uuskula A., et al. Screening for genital chlamydia infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 9: CD010866.
16. Menon S., Timms P., Allan J.A., et al. Human and pathogen factors associated with Chlamydia trachomatis-related infertility in women. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28: 969–85.
17. Tiitinen A., Surcel H.M., Halttunen M., et al. Chlamydia trachomatis and chlamydial heat shock protein 60-specific antibody and cell-mediated responses predict tubal factor infertility. *Hum Reprod*. 2006; 21: 1533–8.
18. Morre S.A., Karimi O., Ouburg S. Chlamydia trachomatis: identification of susceptibility markers for ocular and sexually transmitted infection by immunogenetics. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009; 55: 140–53.
19. Hay P.E., Kerry S.R., Normansell R., et al. Which sexually active young female students are most at risk of pelvic inflammatory disease? A prospective study. *Sex Transm Infect*. 2016; 92: 63–6.
20. Hoenderboom B.M., van Oeffelen A.A., van Benthem B.H., et al. The Netherlands Chlamydia cohort study (NECCST) protocol to assess the risk of late complications following Chlamydia trachomatis infection in women. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 264.
21. Hoenderboom B.M., van Ess E.F., van den Broek I.V.F., et al. Chlamydia trachomatis antibody detection in home-collected blood samples for use in epidemiological studies. *J Microbiol Methods*. 2018; 144: 164–7.
22. Morre S.A., Munk C., Persson K., et al. Comparison of three commercially available peptide-based immunoglobulin G (IgG) and IgA assays to microimmunofluorescence assay for detection of Chlamydia trachomatis antibodies. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 584–7.
23. Raghunathan T.E., Lepkowski J.M., Van Hoewyk J., et al. A multi-variate technique for multiply imputing missing values using a sequence of regression models. *Survey Methodol*. 2001; 27 (1): 85–95.
24. de Boer E.J., den Tonkelaar I., Burger C.W., et al. Validity of self-reported causes of subfertility. *Am J Epidemiol*. 2005; 161: 978–86.
25. Simms I., Warburton F., Westrom L. Diagnosis of pelvic inflammatory disease: time for a rethink. *Sex Transm Infect*. 2003; 79: 491–4.
26. Andersen B., Ostergaard L., Puho E., et al. Ectopic pregnancies and reproductive capacity after Chlamydia trachomatis positive and negative test results: a historical follow-up study. *Sex Transm Dis*. 2005; 32: 377–81.
27. Reekie J., Donovan B., Guy R., et al. Risk of pelvic inflammatory disease in relation to chlamydia and gonorrhoea testing, repeat testing, and positivity: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2018; 66: 437–43.
28. Hubacher D., Grimes D.A., Gemzell-Danielsson K. Pitfalls of research linking the intrauterine device to pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. 2013; 121: 1091–8.
29. Dahlberg J., Hadad R., Elfving K., et al. Ten years transmission of the new variant of Chlamydia trachomatis in Sweden: prevalence of infections and associated complications. *Sex Transm Infect*. 2018; 94: 100–4.
30. Unemo M., Bradshaw C.S., Hocking J.S., et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17: e235–79.