

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Кафедра технологій медичної діагностики**

**Магістерська робота**

за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування»

на тему: **«Алгоритм лабораторної діагностики при уrogenітальних  
інфекціях»**

Виконала: здобувачка в.о. курсу 2, групи 04-24-089

IV факультету, за спеціальністю 224

«Технології медичної діагностики та лікування»

Стовпівська Софія Юріївна

Керівник: д.мед.н., проф. Березнякова М.Є.

Рецензент: к.ф.н. доцент Авідзба Ю.Н

Харків – 2026

## ЗМІСТ

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....                                                                      | 3  |
| ВСТУП .....                                                                                         | 6  |
| РОЗДІЛ 1. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО<br>ДІАГНОСТИКИ УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ .....     | 10 |
| 1.1. Класифікація урогенітальних інфекцій (УГІ) .....                                               | 10 |
| 1.2. Етіологічна структура основних урогенітальних синдромів .....                                  | 13 |
| 1.3. Сучасні діагностичні стратегії та їх ефективність.....                                         | 21 |
| РОЗДІЛ 2. ЛАБОРАТОРНІ МЕТОДИ І ТЕХНОЛОГІЇ В ДІАГНОСТИЦІ<br>УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ.....             | 26 |
| 2.1. Класичні та експрес-методи діагностики .....                                                   | 26 |
| 2.2. Культуральні методи та дослідження чутливості до антибіотиків ...                              | 32 |
| 2.3. Молекулярні методи діагностики (NAAT) .....                                                    | 35 |
| 2.4. Перспективні технології діагностики ІСШ .....                                                  | 39 |
| РОЗДІЛ 3. АЛГОРИТМИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ<br>УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ ЗА ОСНОВНИМИ СИНДРОМАМИ ... | 44 |
| 3.1. Алгоритм діагностики уретральних виділень (УВ) у чоловіків .....                               | 44 |
| 3.2. Алгоритм діагностики вагінальних виділень та цервіциту .....                                   | 48 |
| 3.3. Алгоритми діагностики інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ).....                                  | 52 |
| 3.4. Діагностика інших специфічних урогенітальних інфекцій .....                                    | 56 |
| ВИСНОВКИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ .....                                                                      | 60 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:.....                                                                    | 64 |

## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AFB (Acid-fast bacteria) – кислотостійкі бактерії

AMR (Antimicrobial resistance) – антимікробна резистентність

ASSURED – акронім для критеріїв ідеальних тестів: Affordable (Доступний), Sensitive (Чутливий), Specific (Специфічний), User-friendly (Зручний), Robust and Rapid (Надійний і Швидкий), Equipment-free (Не потребує обладнання), Deliverable (Доставний)

AST (Antimicrobial susceptibility testing) – фенотиповий профіль чутливості до антибіотиків

EQUC (Expanded Quantitative Urine Culture) – розширена кількісна культура сечі

ESBL (Extended-spectrum beta-lactamase) – продуценти бета-лактамаз розширеного спектру

GNID (Gram-negative intracellular diplococci) – грамнегативні внутрішньоклітинні диплококи

GUD (Genital Ulcer Disease) – синдром генітальних виразок

GUTB (Genitourinary tuberculosis) – урогенітальний туберкульоз

HPF (High-power field) – поле зору з великим збільшенням

HSV (Herpes simplex virus) – вірус простого герпесу

LGV (Lymphogranuloma venereum) – лімфогранульома венерична

LUTS (Lower urinary tract symptoms) – симптоми нижніх сечовивідних шляхів

MDR (Multi-drug resistant) – мультирезистентні

MG (Mycoplasma genitalium)

NAAT (Nucleic acid amplification test) – нуклеїнові кислотні ампліфікаційні тести

NG (Neisseria gonorrhoeae)

NGS (Next-generation sequencing) – секвенування нового покоління

PMNL (Polymorphonuclear leukocytes) – поліморфноядерні лейкоцити  
POCT (Point-of-Care Testing) – тестування в місці надання допомоги  
SUC (Standard Urine Culture) – стандартна культура сечі  
TMA (Transcription-mediated amplification) – ампліфікація за допомогою транскрипції  
TV (Trichomonas vaginalis)  
UPEC (Uropathogenic E. coli) – уропатогенні штами E. coli  
WGS (Whole Genome Sequencing) – секвенування цілого генома  
XDR (Extensively drug-resistant) – екстенсивно резистентні  
АБ – асимптоматична бактеріурія  
АМР – антимікробна резистентність  
АМЧ – антимікробна чутливість  
БВ – бактеріальний вагіноз  
БЛРС – бета-лактамази розширеного спектра  
ВБК – вульвовагінальний кандидоз  
ВПГ – вірус простого герпесу  
ГУ – гонококовий уретрит  
ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого таза  
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом  
ІСШ – інфекції сечовивідних шляхів  
КОН – 10% розчин гідроксиду калію  
НГУ – негонококовий уретрит  
ННХ – негонококові та нехламідійні  
ОАВ – синдром гіперактивного сечового міхура  
ПЗ – поле зору  
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція  
ПМЯЛ – поліморфноядерні лейкоцити  
РОСТ – тести в місці надання допомоги  
СТ – C. trachomatis

УГІ – урогенітальні інфекції

УІСШ – ускладнені інфекції сечовивідних шляхів

ЧСЧ – чоловіки, які мають секс із чоловіками

## ВСТУП

Актуальність теми. Урогенітальні інфекції (УГІ), зокрема інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), залишаються серйозним глобальним викликом у сфері охорони здоров'я, спричиняючи значні показники захворюваності та смертності в усьому світі. За оцінками ВООЗ, у 2016 році було зареєстровано приблизно 376 мільйонів нових випадків чотирьох основних виліковних ІПСШ, причому щодня реєструється понад мільйон нових інфекцій. Ці інфекції чинять глибокий вплив на здоров'я та благополуччя, оскільки невиліковані випадки можуть призводити до серйозних ускладнень, таких як запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ), безпліддя, позаматкова вагітність, несприятливі результати вагітності та збільшення ризику передачі ВІЛ.

Точна та своєчасна діагностика є критично важливою для запобігання передачі інфекцій та їхніх наслідків. Однак, у більшості випадків ІПСШ, як-от хламідіоз (*C. trachomatis* (CT)) та гонорея (*N. gonorrhoeae* (NG)), а також інфекції, спричинені *Mycoplasma genitalium* (MG) та *Trichomonas vaginalis* (TV), протікають безсимптомно або з нерозпізнаними симптомами. Висока поширеність безсимптомних інфекцій обмежує ефективність синдромального підходу до лікування, який широко застосовується в умовах обмежених ресурсів. Низька діагностична точність синдромального ведення призводить до великої кількості хибнопозитивних результатів (надмірне лікування) та хибнонегативних результатів (пропущені інфекції), що сприяє подальшій передачі та розвитку ускладнень.

Особливої актуальності тема набуває у зв'язку зі стрімким зростанням антимікробної резистентності (АМР), особливо щодо ключових урогенітальних патогенів:

1. *Neisseria gonorrhoeae* (NG): Спостерігається зростання АМР (антимікробної резистентності) до раніше рекомендованих препаратів. Повідомляється про високу стійкість до хінолонів та зниження чутливості до цефалоспоринів розширеного спектра (препарати останньої лінії). Через це *N. gonorrhoeae* може стати невиліковною інфекцією.

2. *Mycoplasma genitalium* (MG): Викликає зростаюче занепокоєння через резистентність до азитроміцину (перша лінія) та моксифлоксацину (друга лінія).

З огляду на обмеженість варіантів лікування та глобальне поширення АМР, лікування, засноване на етіологічній діагностиці, є імперативом. Надмірне використання антибіотиків, яке є наслідком неточного синдромального лікування, створює селективний тиск, що прискорює розвиток резистентності *N. gonorrhoeae* та *M. genitalium*.

Таким чином, розробка та впровадження сучасних лабораторних алгоритмів, які інтегрують швидкі та точні молекулярні методи (НААТ) та тести в місці надання допомоги (РОСТ), є нагальною потребою для забезпечення належного лікування, зменшення передачі інфекції, запобігання ускладненням та, що найважливіше, для підтримки антибіотикозахисної стратегії та стримування подальшого поширення АМР.

Мета і завдання дослідження. Розробка науково обґрунтованого алгоритму лабораторної діагностики уrogenітальних інфекцій (УГІ), включаючи ППСШ та інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), з урахуванням сучасних молекулярних технологій (НААТ, РОСТ) та необхідності моніторингу антимікробної резистентності (АМР) *N. gonorrhoeae* та *M. genitalium*.

Завдання.

1. Проаналізувати та узагальнити сучасні міжнародні рекомендації щодо діагностики урогенітальних інфекцій, включаючи ІПСШ (уретральний синдром, вагінальні виділення, цервіцит) та ІСШ.

2. Оцінити переваги та обмеження існуючих діагностичних підходів (синдромальний, мікроскопічний, культуральний) у порівнянні з молекулярними методами (NAAT, РОСТ).

3. Визначити оптимальні стратегії застосування нуклеїнових кислотних тестів (NAAT), які є «золотим стандартом» для діагностики багатьох ІПСШ, враховуючи їх високу чутливість, можливість використання неінвазивних зразків (сеча, самотійно зібрані вагінальні мазки) та переваги для скринінгу безсимптомних випадків.

4. Обґрунтувати необхідність інтеграції тестування на АМР у діагностичні алгоритми для *N. gonorrhoeae* (NG) та *M. genitalium* (MG), включаючи використання культуральних методів (для NG) та молекулярних маркерів резистентності (для NG та MG).

5. Розробити практичний алгоритм лабораторної діагностики УГІ, який забезпечує швидке та точне визначення етіології та її чутливості до антибіотиків для підвищення ефективності лікування та стримування АМР.

Об'єкт та предмет дослідження.

Процес лабораторної діагностики урогенітальних інфекцій, які охоплюють інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ: *S. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, *T. pallidum* тощо) та інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ).

Діагностичні алгоритми та методи (мікроскопія, культура, NAAT, РОСТ, NGS) для етіологічної ідентифікації збудників урогенітальних інфекцій та визначення їхньої антимікробної чутливості.

Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів. Полягає в розробці інтегрованого алгоритму, який поєднує високу точність молекулярної діагностики (NAAT/РОСТ), рекомендованої для ІПСШ, з

сучасними підходами до діагностики ІСШ (такими як NGS та EQUIC), що дозволяє виявляти атипіві, полімікробні або повільно зростаючі організми, які часто пропускаються стандартною культурою сечі. Особлива увага приділяється інтеграції швидких методів виявлення генетичних маркерів АМР для ключових патогенів (NG, MG).

Структура роботи. Дана магістерська робота складається зі вступу, списку умовних скорочень, основної частини (що включає три розділи), висновків та рекомендацій, а також списку використаних джерел.

Основний матеріал роботи викладено на 49 сторінках. Робота містить список із 17 використаних джерел.

## **РОЗДІЛ 1. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ**

### **1.1. Класифікація уrogenітальних інфекцій (УГІ)**

Уrogenітальні інфекції (УГІ) являють собою велику гетерогенну групу захворювань, що уражують сечові та статеві шляхи. Класифікація цих станів є багатофакторною і враховує шлях передачі збудника, точну анатомічну локалізацію запального процесу та наявність супутніх ускладнюючих факторів у пацієнта. Точне розмежування цих нозологій має фундаментальне значення для вибору адекватної діагностичної стратегії та призначення ефективної терапії. Загалом, весь спектр УГІ можна умовно розділити на дві основні категорії: інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), та інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) [5].

Інфекції, що передаються статевим шляхом, залишаються пріоритетною проблемою громадського здоров'я через їхню медико-соціальну значущість та здатність підвищувати ризик передачі ВІЛ. Неліковані ІПСШ можуть призводити до тяжких ускладнень, особливо у жінок, включаючи розвиток запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), що, у свою чергу, є фактором ризику позаматкової вагітності та трубного безпліддя. Інші потенційні наслідки включають ускладнення вагітності, передчасні пологи та офтальмію новонароджених.

У клінічній практиці існують два основні підходи до ведення пацієнтів з ІПСШ. Етіологічний підхід, що ґрунтується на лабораторній ідентифікації конкретного збудника, є бажаним та найбільш точним. Однак, в умовах обмежених ресурсів, широке застосування отримав синдромальний підхід. Ця стратегія полягає у лікуванні пацієнта на основі наявних у нього клінічних синдромів — сукупності симптомів та ознак, — призначаючи терапію, що охоплює всіх найімовірніших збудників даного синдрому. Недоліком цього методу є тенденція до надмірного лікування,

оскільки пацієнт може отримувати терапію проти кількох інфекцій, маючи лише одну [12].

Серед ключових клінічних синдромів ІПСШ виділяють уретрит, що характеризується запаленням сечовипускального каналу та проявляється дизурією і виділеннями. Його поділяють на гонококовий, спричинений *Neisseria gonorrhoeae*, та негонококовий (НГУ). Етіологія НГУ найчастіше пов'язана з *Chlamydia trachomatis* та *Mycoplasma genitalium*; роль *Ureaplasma urealyticum* залишається дискутабельною. У жінок ІПСШ, зокрема гонорея та хламідіоз, часто мають безсимптомний перебіг, що є особливо небезпечним. Запалення шийки матки, або цервіцит, може бути єдиною ознакою, проте інфекція здатна до висхідного поширення, спричиняючи ЗЗОМТ. Іншим збудником, асоційованим з вагінальними виділеннями, є *Trichomonas vaginalis*. Окремий синдром становить хвороба генітальних виразок, етіологічними агентами якої переважно є вірус простого герпесу, *Treponema pallidum* (сифіліс) та *Haemophilus ducreyi* (шанкроїд). Також зустрічаються аноректальні інфекції (проктит або проктоколіт), які часто є безсимптомними та поширені серед чоловіків, що мають секс із чоловіками, і спричиняються тими ж збудниками, що й генітальні інфекції [6].

Друга велика група, інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), належить до найпоширеніших бактеріальних інфекцій у клінічній практиці. На відміну від ІПСШ, вони здебільшого спричинені ендогенною флорою, зокрема бактеріями з кишківника. Домінуючим уропатогеном є *Escherichia coli* (UPEC), на частку якої припадає до 75% випадків. Серед інших значущих збудників — *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* та *Staphylococcus spp.* Грибкові та вірусні ІСШ є рідкісними.

Анатомічна класифікація ІСШ базується на рівні ураження: уретрит (запалення уретри), цистит (інфекція сечового міхура, що належить до нижніх ІСШ) та пієлонефрит (інфекція нирок, або верхніх ІСШ). Пієлонефрит є значно серйознішим станом, що супроводжується

системними симптомами, такими як лихоманка, озноб та біль у попереку. Найтяжчим ускладненням є уросепсис — системна запальна відповідь внаслідок потрапляння уропатогенів у кров.

Традиційно ІСШ також класифікували за наявністю факторів ризику на неускладнені та ускладнені. Неускладнені ІСШ (переважно цистит або пієлонефрит) виникають у невагітних, імунокомпетентних жінок без анатомічних аномалій сечових шляхів. Усі інші випадки, зокрема ІСШ у вагітних, пацієнтів з діабетом, сечовими катетерами, аномаліями сечовивідної системи, а також будь-які ІСШ у чоловіків, раніше відносили до ускладнених.

Новітні настанови, зокрема Європейської асоціації урологів (EAU 2025), пропонують відійти від цієї дихотомії на користь класифікації за клінічною картиною. Вона розрізняє локалізовані ІСШ (наприклад, цистит у чоловіків чи жінок), що характеризуються виключно місцевими симптомами без ознак системного запалення, та системні ІСШ (наприклад, пієлонефрит, гострий простатит), при яких наявні системні прояви, як-от лихоманка. При цьому фактори ризику (діабет, катетер) враховуються як прогностичні індикатори, що підвищують ризик невдачі лікування, але не змінюють саму класифікацію стану [6, 12].

Окремо необхідно розглядати асимптоматичну бактеріурію (АБУ) — стан, при якому в сечі виявляється значна кількість бактерій (зазвичай  $\geq 10^5$  КУО/мл) за повної відсутності клінічних симптомів інфекції. Загальною рекомендацією є відмова від лікування АБУ, оскільки терапія не приносить користі, але сприяє розвитку антибіотикорезистентності. Виняток становлять лише дві клінічні ситуації, що вимагають обов'язкового скринінгу та лікування: вагітність та стан перед урологічними втручаннями з ризиком пошкодження слизової оболонки.

## 1.2. Етіологічна структура основних урогенітальних синдромів

Уретрит у чоловіків, що клінічно маніфестує переважно наявністю виділень з уретри, є поліетіологічним запальним станом. В основі його патогенезу лежить інфекційний агент, і традиційно етіологічна структура уретриту поділяється на дві великі, фундаментально відмінні категорії. Перша категорія — це гонококовий уретрит (ГУ), етіологічно детермінований виключно грамнегативним диплококом *Neisseria gonorrhoeae*. Друга, значно більш гетерогенна за складом збудників група, — це негонококові уретрити (НГУ). До НГУ відносять інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*, а також так звані негонококові та нехламідійні (ННХ) патогени. Серед ННХ-збудників ключову патогенетичну роль відіграють *Mycoplasma genitalium* та найпростіший паразит *Trichomonas vaginalis*. Важливо підкреслити, що епідеміологічна структура та відносна поширеність кожного з цих патогенів демонструють значну варіабельність, що детермінується географічним регіоном, специфічними характеристиками досліджуваної популяції, а також соціально-демографічними та поведінковими чинниками [8].

Гонококовий уретрит є класичною формою інфекційного ураження нижніх відділів сечостатевої системи, етіологічно пов'язаною виключно з *Neisseria gonorrhoeae*. Цей збудник, відомий як гонокок, являє собою вибагливий грамнегативний диплокок. Діагностика ГУ значною мірою спирається на методи лабораторної верифікації. Попереднє встановлення діагнозу з високим ступенем імовірності можливе шляхом прямої мікроскопії мазка уретральних виділень, пофарбованого за методом Грама. Ключовою діагностичною ознакою, що свідчить про гонококову інфекцію, є візуалізація характерних грамнегативних внутрішньоклітинних диплококів, які переважно локалізовані всередині поліморфноядерних лейкоцитів (нейтрофілів).

Негонококовий уретрит, на відміну від ГУ, являє собою неспецифічний клініко-лабораторний діагноз, який встановлюється методом виключення — за відсутності лабораторного підтвердження інфікування *N. gonorrhoeae*. Цей стан об'єднує велику групу запальних процесів уретри, що мають різноманітну інфекційну етіологію. Діагностичним критерієм НГУ є об'єктивне підтвердження запалення в уретральному мазку (наприклад, виявлення підвищеної кількості поліморфноядерних лейкоцитів), однак, при фарбуванні за Грамом, патогномонічні для гонореї внутрішньоклітинні диплококи відсутні [7].

Серед встановлених етіологічних агентів НГУ провідне місце історично займає *Chlamydia trachomatis*. Цей облигатний внутрішньоклітинний патоген відповідає за значну частку випадків, за різними епідеміологічними оцінками, спричиняючи від 15% до 40% усіх діагностованих НГУ. Існують дані, що вказують на вікові кореляції: частка хламідійної інфекції може бути дещо нижчою серед чоловіків старших вікових груп. Своєчасна та точна лабораторна ідентифікація хламідійної етіології уретриту має критичне клінічне та епідеміологічне значення. Верифікація діагнозу необхідна не лише для призначення адекватної етіотропної терапії пацієнту з метою запобігання розвитку серйозних висхідних ускладнень (таких як епідидиміт, простатит) або імуноопосередкованих станів (наприклад, реактивний артрит, відомий як синдром Рейтера), але й для забезпечення ефективного менеджменту статевих партнерів та переривання ланцюга подальшої передачі інфекції.

Іншим клінічно значущим збудником НГУ, важливість якого була остаточно доведена відносно недавно, є *Mycoplasma genitalium*. Дані численних сучасних досліджень підтверджують тісну асоціацію цього мікроорганізму з розвитком уретриту, а в деяких випадках — із хронічним простатитом. *M. genitalium* визнано доведеним причинним патогеном НГУ, що відповідає, за даними досліджень у США та Європі, приблизно за 15%—

25% усіх випадків негнококового уретриту. Його роль стає ще більш ваговою при розгляді випадків негнококового та нехламідійного уретриту (ННХУ), де його частка сягає 20%–25%. Особливу клінічну проблему *M. genitalium* становить у контексті терапевтичних невдач. Встановлено, що у чоловіків із персистуючим або рецидивуючим перебігом уретриту шанси виявлення *M. genitalium* зростають у 20 разів порівняно з пацієнтами без таких симптомів. Цей патоген є найпоширенішою ідентифікованою причиною персистуючого або рецидивуючого НГУ, особливо у випадках, що не відповідають на стандартну емпіричну терапію доксицикліном, що підкреслює проблеми зростаючої макролідної та фторхінолонової резистентності цього збудника [4, 8].

*Trichomonas vaginalis*, протозойний паразит, також відіграє суттєву роль в етіологічній структурі уретриту у чоловіків. Будучи найпоширенішою невірусною інфекцією, що передається статевим шляхом, у світовому масштабі, *T. vaginalis* може бути причиною, за різними даними, від 10% до 12% випадків НГУ. Епідеміологічні дослідження демонструють варіабельну поширеність цього збудника серед чоловіків із симптомами уретриту, з показниками, що коливаються в широкому діапазоні від 1%–8% до 1%–20% залежно від досліджуваної популяції та методів діагностики.

Роль інших генітальних мікоплазм, зокрема *Ureaplasma urealyticum*, як етіологічного агента НГУ, тривалий час залишалася предметом наукових дискусій. Однак останні наукові дані свідчать на користь того, що саме *U. urealyticum* (але не *Ureaplasma parvum*) може виступати етіологічним чинником НГУ, з поширеністю, що оцінюється в 5%–26% випадків. Натомість, виявлення в уретрі *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma parvum* частіше розглядається як ознака коменсальної колонізації слизової оболонки, що не має доведеної клінічної значущості та, відповідно, не потребує рутинного скринінгу або специфічного лікування за відсутності інших патогенів.

Окрім вищезазначених збудників, менш поширеними, але клінічно релевантними причинами НГУ можуть бути вірусні агенти. До них належать вірус простого герпесу (ВПГ), вірус Епштейна–Барра та аденовірус; останній виявляється у 2%–4% випадків НГУ і може викликати геморагічний цистит. Також описані випадки уретриту, спричинені бактеріями, що зазвичай не асоціюються з ПСШ. До них належить *Neisseria meningitidis* (менінгокок), яка здатна колонізувати слизові оболонки та викликати уретрит, часто внаслідок орально-генітального контакту. Також зафіксовано участь респіраторних патогенів, як-от *Haemophilus influenzae* та *Haemophilus parainfluenzae*, у розвитку запального процесу в уретрі [8].

Клінічні прояви, пов'язані з вагінальними симптомами, зокрема скарги на ненормальні вагінальні виділення (патологічну лейкорей), свербіж або подразнення вульви, є однією з найпоширеніших причин звернень жінок за медичною допомогою до закладів первинної ланки та спеціалізованої гінекологічної допомоги. Етіологія цих станів є різноманітною, охоплюючи як інфекції, що передаються статевим шляхом, так і ендогенні порушення балансу вагінального мікробіому. Диференційна діагностика вимагає чіткого розмежування збудників вагініту (вульвовагініту) та збудників цервіциту.

У диференційній діагностиці аномальних вагінальних виділень, що об'єднуються під термінами вагініт або вульвовагініт, домінують три основні нозологічні одиниці: трихомоніаз, бактеріальний вагіноз та вульвовагінальний кандидоз.

*Trichomonas vaginalis*, як зазначалося раніше, є протозойним паразитом, що передається статевим шляхом. У жінок він специфічно інфікує багатошаровий плоский епітелій піхви, а також уретру та парауретральні залози (залози Скіна). Клінічна картина варіює від безсимптомного носійства до маніфестної інфекції, при якій понад 50% жінок мають скарги на вагінальні виділення. Характерними, хоча й не

завжди наявними, ознаками є рясні, пінисті виділення жовтого або зеленуватого кольору.

Бактеріальний вагіноз (БВ) визнано найпоширенішою причиною патологічних вагінальних виділень серед жінок репродуктивного віку. З сучасної мікробіологічної точки зору, БВ розглядається не як класична моноінфекція, а як складний полімікробний дисбіотичний розлад. Патогенез БВ полягає у драматичному зниженні концентрації або повній елімінації протективних видів лактобацил (зокрема, тих, що продукують перекис водню) та надмірним, у 100-1000 разів, розмноженням пулу анаеробної та факультативно-анаеробної флори. До мікроорганізмів, тісно причетних до розвитку БВ, належать *Gardnerella vaginalis*, різноманітні види *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Atopobium vaginae* та численні інші анаероби, що формують складну бактеріальну біоплівку на поверхні вагінального епітелію. Хоча БВ не класифікується як інфекція, що передається виключно статевим шляхом, його виникнення та рецидиви тісно корелюють зі статевою активністю [4].

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК), або "молочниця", є третьою провідною причиною вагінальних симптомів. У переважній більшості випадків, що сягає 90%, етіологічним агентом є дріжджоподібний гриб *Candida albicans*. Решта випадків (близько 8-10%) спричиняється іншими видами, що не належать до виду *albicans*, серед яких домінує *Candida glabrata*. Інфікування *C. glabrata* часто асоційоване з ускладненим або рецидивуючим перебігом та вищою природною резистентністю до стандартної терапії азольними антимікотиками. На відміну від БВ та трихомоніазу, виділення при ВВК, якщо вони наявні, мають характерний "сирнистий" вигляд, білого або кремоподібного кольору, густої консистенції. Домінуючими симптомами часто є не виділення, а інтенсивний свербіж вульви та відчуття печіння. Кандидоз, як правило, має

ендогенне походження і не визнаний класичною інфекцією, що передається статевим шляхом.

Окрім вагініту, причиною патологічних вагінальних виділень може бути цервікальна інфекція, або цервіцит, що являє собою запалення слизової оболонки шийки матки. Найбільш поширеними та клінічно значущими етіологічними агентами цервіциту є бактерії, що передаються статевим шляхом, — *Neisseria gonorrhoeae* та *Chlamydia trachomatis*. Важливо зазначити, що у жінок після статевого дозрівання ці збудники інфікують переважно циліндричний епітелій ендцервіксу, а не багат шаровий плоский епітелій піхви. Інфекція може мати безсимптомний перебіг, але за наявності клінічних проявів вони можуть включати слизово-гнійні (муко-гнійні) або гнійні виділення з цервікального каналу, а також візуальні ознаки запалення, такі як набряк, гіперемія та підвищена контактна кровоточивість (так звана фригідність) шийки матки.

*Mycoplasma genitalium* також була переконливо пов'язана з розвитком цервіциту та ендометриту. Клінічне значення цієї інфекції не обмежується цервіцитом, оскільки вона асоціюється з серйозними ускладненнями висхідної інфекції, такими як запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ), що в свою чергу може призводити до передчасних пологів та трубного безпліддя. *Trichomonas vaginalis* також асоціюється із запальними змінами шийки матки, іноді викликаючи класичну ознаку "полуничної" шийки матки (colpitis macularis).

Серед вірусних агентів, генітальний герпес, особливо первинна інфекція, спричинена вірусом простого герпесу 2 типу (ВПГ-2), часто асоціюється з розвитком тяжкого виразкового цервіциту. Етіологія неінфекційного або неспецифічного цервіциту вивчена менше, проте обмежені дані вказують на те, що бактеріальний вагіноз та часте спринцювання можуть бути провокуючими факторами. Роль інших генітальних мікоплазм, таких як *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*

та *Mycoplasma hominis*, у етіології цервіциту наразі не має чіткого наукового підтвердження.

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) належать до найпоширеніших бактеріальних інфекцій у світовій популяції, вражаючи мільйони людей щорічно. Клінічно їх прийнято поділяти на неускладнені ІСШ, що виникають у пацієнтів без структурних чи функціональних аномалій сечовивідних шляхів або суттєвих супутніх захворювань, та ускладнені ІСШ (УІСШ). Остання категорія пов'язана з факторами, що порушують нормальний пасаж сечі або захисні механізми макроорганізму, такими як анатомічні аномалії, обструкція (наприклад, при сечокам'яній хворобі або гіперплазії простати), наявність постійного сечового катетера, імуносупресія або тяжкі супутні хвороби (наприклад, цукровий діабет). Переважна більшість ІСШ, як неускладнених, так і ускладнених, має бактеріальну етіологію.

Домінуючим збудником ІСШ, беззаперечно, є *Escherichia coli* (кишкова паличка). Спеціалізовані уропатогенні штами *E. coli* (UPEC) володіють унікальним набором факторів вірулентності, таких як фімбрії (пілі) Р-типу та 1-го типу, адгезини, що дозволяють їм ефективно колонізувати уротелій, уникати елімінації потоком сечі та викликати запальну відповідь. За консервативними оцінками, UPEC є причиною від 65% до 75% усіх випадків ІСШ. Вона є ключовим та абсолютним патогеном неускладненого циститу у жінок. Водночас, *E. coli* зберігає лідируючі позиції і в етіологічній структурі ускладнених ІСШ.

У структурі УІСШ спектр збудників є значно ширшим, хоча грамнегативні бактерії з родини *Enterobacterales* все ще переважають, складаючи 60%–75% випадків. Серед них важливу роль відіграють види *Proteus*, зокрема *Proteus mirabilis*. Цей мікроорганізм часто ідентифікується при УІСШ, особливо у пацієнтів з тривалою катетеризацією або структурними аномаліями. Його клінічна значущість посилюється

унікальною здатністю продукувати фермент уреазу, що розщеплює сечовину до аміаку. Це призводить до олужнення сечі, преципітації магній-амоній-фосфатних кристалів та утворення струв'їтних каменів (інфекційний літіаз), а також сприяє формуванню стійких бактеріальних біоплівки на поверхні катетерів [4].

Види *Klebsiella*, насамперед *Klebsiella pneumoniae*, також є поширеними збудниками УІСШ. Вони здатні викликати як неускладнені інфекції, так і тяжкі госпітальні форми, часто асоційовані з продукцією бета-лактамаз розширеного спектра (БЛРС), що ускладнює терапію. До інших значущих грамнегативних патогенів при УІСШ належать *Pseudomonas aeruginosa* (синьогнійна паличка) та види *Serratia*, які часто асоційовані з нозокоміальними інфекціями та високим рівнем мультирезистентності.

Серед грампозитивних бактерій у контексті ІСШ слід виділити два основних роди. По-перше, *Staphylococcus saprophyticus*, який є другою за поширеністю причиною негоспітальних (амбулаторних) ІСШ, особливо гострого циститу у молодих сексуально активних жінок, поступаючись лише *E. coli*. По-друге, види *Enterococcus*, переважно *Enterococcus faecalis*. Ентерококи є важливою причиною госпітальних ІСШ, особливо тих, що пов'язані з катетеризацією сечового міхура та інструментальними втручаннями, завдяки їхній вираженій здатності до формування біоплівки та високій природній стійкості до багатьох класів антибіотиків.

Хоча бактерії є домінуючими збудниками, ІСШ можуть мати і грибкову етіологію (фунгурія). Найпоширенішим грибковим збудником є *Candida albicans*, хоча фунгурія трапляється значно рідше, ніж бактеріурія, і зазвичай асоційована з такими факторами ризику, як цукровий діабет, тривала антибіотикотерапія широкого спектра та наявність постійних сечових катетерів [7].

### 1.3. Сучасні діагностичні стратегії та їх ефективність

У сучасній клінічній практиці діагностика урогенітальних інфекцій (УГІ) спирається на дві основні, але докорінно різні стратегії: синдромальний підхід та етіологічний підхід. Вибір між цими стратегіями визначається комплексом факторів, що включають наявність і доступність лабораторної бази, економічні ресурси системи охорони здоров'я, а також клінічну нагальність потреби в лікуванні. Цей вибір набуває особливої ваги у світлі глобальної кризи антимікробної резистентності (АМР), яка вимагає максимально раціонального та обґрунтованого підходу до призначення протимікробних препаратів.

Синдромальний підхід до ведення пацієнтів (syndromic case management) є стратегією, розробленою та впровадженою ВООЗ ще з 1984 року, насамперед для використання в умовах обмежених ресурсів. Суть цього методу полягає у виявленні послідовних клінічних груп симптомів та легко впізнаваних ознак, які разом формують "синдром". На основі цього синдрому пацієнту призначається лікування, що емпірично охоплює більшість або найбільш серйозних збудників, які найчастіше спричиняють дану клінічну картину [16].

Переваги цього підходу очевидні: він є відносно недорогим, простим у застосуванні та дозволяє надати негайну допомогу пацієнту вже під час першого візиту, не чекаючи результатів лабораторних досліджень. Цей метод забезпечує адекватне лікування значної кількості інфікованих людей із явними симптомами і зарекомендував себе як надійний інструмент, зокрема, у веденні чоловіків із уретральними виділеннями та при лікуванні генітальних виразкових захворювань.

Проте, незважаючи на ці переваги, синдромальний підхід має значні обмеження, головним з яких є його низька діагностична точність. Ця стратегія свідомо розроблялася з пріоритетом високої чутливості (щоб не

пропустити інфекцію) за рахунок низької специфічності (здатності точно виключити інфекцію). На практиці це неминуче призводить до високої частоти хибнопозитивних результатів, тобто до надмірного лікування (overtreatment). Наприклад, якщо у певній популяції реальна поширеність *N. gonorrhoeae* та *C. trachomatis* серед пацієнтів з уретритом становить 60%, лікування всіх пацієнтів за синдромальним протоколом означатиме, що 40% з них отримають антибіотики необґрунтовано. В епоху стрімкого погіршення ситуації з АМР таке надмірне використання ліків є вкрай небажаним [17].

Особливо низьку діагностичну точність синдромальний підхід демонструє для деяких ключових синдромів. Наприклад, ведення пацієток на основі синдрому "вагінальні виділення" має вкрай низьку точність для діагностики цервікальних інфекцій, спричинених *N. gonorrhoeae* та *C. trachomatis*. Причиною виділень у більшості жінок є вагініт або бактеріальний вагіноз, а не ІПСШ. Це призводить до подвійної проблеми: з одного боку, до високої кількості хибнопозитивних випадків (надмірне лікування), а з іншого — до значної кількості хибнонегативних випадків (пропущені інфекції). Пропущені інфекції, у свою чергу, можуть призвести до серйозних ускладнень, таких як запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ). Схожі обмеження спостерігаються і при аноректальних інфекціях, де чутливість синдромального підходу для виявлення, наприклад, анальної гонореї, може становити лише 14.2%.

Критичним недоліком синдромного підходу є його повна нездатність виявляти безсимптомні випадки. Оскільки метод покладається виключно на наявність симптомів, він ігнорує величезний прихований резервуар інфекцій, адже багато ІПСШ, зокрема хламідіоз та гонорея, часто мають безсимптомний перебіг. Зрештою, необґрунтоване лікування, що є прямим наслідком низької специфічності, прискорює розвиток та

поширення резистентності мікроорганізмів, що є особливо небезпечним для таких збудників, як *N. gonorrhoeae* та *M. genitalium*.

На противагу синдромальному, етіологічний підхід є більш раціональною та науково обґрунтованою стратегією, яка заснована на точній лабораторній діагностиці для ідентифікації конкретного патогена. Значення цього підходу є критично важливим, особливо у контексті боротьби з АМР [17].

Точна ідентифікація збудника дозволяє призначити найбільш правильне, цільове лікування. У зв'язку зі зростанням резистентності у *N. gonorrhoeae* та *M. genitalium*, лікування має ґрунтуватися виключно на етіологічній діагностиці. "Золотим стандартом" для діагностики *N. gonorrhoeae* та *C. trachomatis* сьогодні є молекулярні тести, зокрема методи ампліфікації нуклеїнових кислот (НААТ), завдяки їхній вищій чутливості та специфічності порівняно з іншими методами. Сучасні НААТ-системи можуть також включати виявлення генетичних маркерів резистентності. При цьому культуральний метод (посів) для *N. gonorrhoeae* залишається стандартним методом для проведення тестування на антимікробну чутливість (АМЧ). Рекомендації передбачають, що у разі позитивного результату НААТ на гонорею, якщо є така можливість, слід провести культуральне дослідження мазка перед початком лікування, щоб оцінити профіль антимікробної резистентності збудника.

Окрім боротьби з АМР, етіологічна діагностика відіграє ключову роль у зменшенні ускладнень. Швидка та точна діагностика, що стала можливою завдяки НААТ та швидким тестам у місці надання допомоги (РОСТ), дозволяє негайно розпочати коректне лікування та знизити ризик розвитку ЗЗОМТ. Ефективне лікування гострого ЗЗОМТ, у свою чергу, запобігає таким довгостроковим наслідкам, як хронічний тазовий біль, ектопічна вагітність та безпліддя.

Ще однією незамінною перевагою молекулярних методів є можливість ефективного скринінгу безсимптомних випадків. НААТ дозволяють використовувати менш інвазивні зразки, такі як перша порція сечі (для чоловіків) або вагінальні мазки (які жінки можуть збирати самостійно), що значно підвищує охоплення населення скринінговими програмами [16].

Розуміючи необхідність переходу до етіологічної діагностики, особливо в умовах обмежених ресурсів, ВООЗ визначила критерії для ідеальних швидких тестів (POCT). Ці критерії відомі під акронімом ASSURED, запропонованим у 2003 році. Згідно з ним, ідеальний діагностичний тест має бути:

- Affordable (Доступним за вартістю) для пацієнтів та систем охорони здоров'я.
- Sensitive (Чутливим), маючи високу чутливість, щоб уникнути хибнонегативних результатів.
- Specific (Специфічним), маючи високу специфічність, щоб уникнути хибнопозитивних результатів та, відповідно, надмірного лікування.
- User-friendly (Зручним у користуванні), тобто простим у виконанні та таким, що вимагає мінімального навчання персоналу.
- Robust and Rapid (Надійним і Швидким), тобто тест має бути стабільним при зберіганні (в ідеалі — за кімнатної температури) та надавати результат швидко (менш ніж за 30 хвилин).
- Equipment-free (Таким, що не потребує обладнання) або вимагає мінімального обладнання, яке може працювати від портативних джерел живлення.
- Deliverable (Доставним) до кінцевих користувачів, особливо у віддалені регіони.

ВООЗ також встановила мінімальні цільові показники ефективності (TPPs) для таких тестів, наприклад, мінімальна чутливість для *C. trachomatis* (генітальна) має бути >90% при специфічності 98%. Згодом ці критерії були розширені до акроніма REASSURED, що додатково включає Real-time connectivity (зв'язок у реальному часі для передачі даних) та Ease of specimen collection (легкість збору зразків) [17].

Впровадження сучасних молекулярних РОСТ (наприклад, систем Xpert CT/NG) з високою чутливістю (95–98%) та специфічністю (99,4–99,9%) дозволяє нівелювати недоліки синдромального підходу. Це дає змогу перейти до лікування, заснованого на результатах тестів, що є ключовим елементом сучасного контролю за поширенням ІПСШ та боротьби з антимікробною резистентністю.

## **РОЗДІЛ 2. ЛАБОРАТОРНІ МЕТОДИ І ТЕХНОЛОГІЇ В ДІАГНОСТИЦІ УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ**

### **2.1. Класичні та експрес-методи діагностики**

Діагностичний ландшафт урогенітальних інфекцій охоплює широкий спектр методологій, які умовно поділяються на класичні, перевірені часом підходи та сучасні експрес-тести, орієнтовані на надання допомоги безпосередньо у місці контакту з пацієнтом (Point-of-Care Testing, РОСТ). До арсеналу класичних швидких тестів належать фундаментальні лабораторні процедури, такі як мікроскопічне дослідження (включаючи фарбування за Грамом та аналіз нативних вологих препаратів), а також біохімічні скринінги, як-от визначення рН вагінального середовища та аміний тест (Whiff test). Серед цих методів мікроскопія посідає унікальне місце, оскільки є простим, швидким, економічно вигідним та широкодоступним інструментом, що ідеально відповідає концепції діагностики "біля ліжка пацієнта".

Світлова мікроскопія залишається наріжним каменем у первинній оцінці пацієнтів з урогенітальними скаргами. Її основна цінність полягає у можливості прямої візуалізації та ідентифікації мікроорганізмів або, що не менш важливо, об'єктивної оцінки запальної відповіді макроорганізму. Цей метод дозволяє отримати негайні, клінічно значущі результати, які можуть фундаментально керувати подальшими терапевтичними рішеннями та визначенням тактики ведення пацієнта ще під час первинного візиту [3].

У контексті обстеження симптоматичних чоловіків мікроскопія мазка з уретри демонструє високі показники діагностичної чутливості та специфічності, що робить її незамінним інструментом першої лінії. Першочерговим завданням мікроскопії є об'єктивне підтвердження наявності запального процесу, тобто верифікація діагнозу "уретрит".

Діагноз уретриту у пацієнтів з клінічними проявами може бути встановлений на підставі прямого виявлення ознак запалення при фарбуванні мазка уретральних виділень. Для цього найчастіше використовується диференційне фарбування за Грамом або простіші методики з використанням метиленового синього чи генціанового фіолетового. Ключовим діагностичним критерієм є кількісна оцінка поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЯЛ) у полі зору. Історично пороговим значенням, що підтверджує наявність уретриту, вважається виявлення п'яти або більше ПМЯЛ у полі зору при великому імерсійному збільшенні ( $\times 1000$ ).

Варто зазначити, що цей поріг є предметом наукової дискусії; деякі дослідження пропонували знизити його до двох або більше ПМЯЛ у полі зору, аргументуючи це кращою загальною діагностичною точністю. Проте, згідно з чинними Європейськими настановами 2016 року щодо ведення пацієнтів з негонококовим уретритом (НГУ), рекомендовано дотримуватися консервативного критерію ( $\geq 5$  ПМЯЛ/ПЗ), доки переваги та валідність альтернативних порогових значень не будуть остаточно підтверджені у масштабних проспективних дослідженнях [11].

Як альтернативні критерії діагностики запалення, особливо у випадках, коли отримання мазка з уретри є ускладненим, можуть бути використані неінвазивні методи. До них належить мікроскопія осаду центрифугованого зразка першої порції сечі з виявленням десяти або більше ПМЯЛ у полі зору, або ж біохімічний скринінг першої порції сечі за допомогою тест-смужок на наявність лейкоцитарної естерази.

Після підтвердження факту запалення, наступним кроком мікроскопії є етіологічна диференціація. Гонококова інфекція (*Neisseria gonorrhoeae*) встановлюється, якщо при фарбуванні за Грамом (або метиленовим синім/генціановим фіолетовим) у полі зору візуалізуються характерні грамнегативні внутрішньоклітинні диплококи (GNID),

фагоцитовані поліморфноядерними лейкоцитами. Виявлення GNID є високоспецифічною ознакою і слугує основою для встановлення презумптивного діагнозу гонореї у симптоматичних чоловіків. Таким чином, мікроскопія за Грамом функціонує як високочутливий та специфічний РОС-тест для одночасного документування факту уретриту та наявності або відсутності гонококової інфекції. У випадку, коли фарбування Gram-мазка є негативним щодо внутрішньоклітинних диплококів, але при цьому наявні чіткі ознаки запалення (тобто, перевищено поріг ПМЯЛ), встановлюється діагноз негонококового уретриту (НГУ) [11].

У діагностиці вагінальних інфекцій мікроскопія також відіграє ключову роль, хоча й з іншими діагностичними акцентами. Традиційно, діагноз трихомоніазу, спричиненого *Trichomonas vaginalis*, встановлювався саме за допомогою мікроскопії нативного вологого препарату (wet mount). Діагноз може бути встановлений при дослідженні зразка вагінальних виділень, зазвичай зібраного із заднього склепіння піхви, якщо в полі зору виявляються характерні рухливі трихомонади грушоподібної форми.

Незважаючи на те, що цей метод є швидким, недорогим та простим у виконанні, він не може вважатися "золотим стандартом" через суттєві обмеження. Мікроскопія вологого препарату має низьку чутливість, яка за різними даними коливається в межах 44%–68% порівняно з культуральними методами або, особливо, з тестами ампліфікації нуклеїнових кислот (NAAT). Успішність ідентифікації рухливих трихомонад критично залежить від часового фактору: препарат має бути досліджений кваліфікованим персоналом протягом 10 хвилин після збору, оскільки трихомонади швидко втрачають свою рухливість поза межами організму, що призводить до хибнонегативних результатів [3].

Окрім трихомоніазу, мікроскопія вологого препарату є центральною у діагностиці бактеріального вагінозу (БВ). У цьому випадку діагностичною

знахідкою є "ключові клітини" (clue cells) — вагінальні епітеліальні клітини, поверхня яких щільно вкрита кокобацилярною флорою, що створює гранулярний вигляд та затінює межі самої клітини. Ця знахідка, зазвичай, супроводжується помітною відсутністю нормальних паличкоподібних морфотипів лактобацил.

Для діагностики вульвовагінального кандидозу мікроскопічне дослідження також є підтверджуючим. Зазвичай до вологого препарату додають 10% розчин гідроксиду калію (KOH), який лізує епітеліальні клітини та лейкоцити, що значно полегшує візуалізацію та ідентифікацію елементів гриба — дріжджових клітин, що брунькуються, або псевдогіфів.

РОСТ, або тести у місці надання допомоги, визначаються як діагностичні процедури, що надають результат у короткий проміжок часу (зазвичай менше 30 хвилин) та можуть бути виконані у різноманітних закладах охорони здоров'я, особливо на рівні первинної медичної допомоги, з мінімальними вимогами до обладнання та спеціалізованого навчання персоналу.

Ідеальний РОС-тест, згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я, має відповідати акроніму ASSURED: бути Affordable (Доступним), Sensitive (Чутливим), Specific (Специфічним), User-friendly (Зручним для користувача), Rapid and Robust (Швидким та Надійним, з результатом менше 60 хвилин для забезпечення лікування під час першого візиту), Equipment-free (Таким, що не потребує обладнання) та Delivered (Доступним для кінцевих користувачів) [3].

У реальній клінічній практиці, швидкі РОС-тести, особливо ті, що базуються не на ампліфікації нуклеїнових кислот (не-NAAT), часто демонструють певний компроміс у діагностичних характеристиках. Загалом, їм може бракувати високої чутливості, однак вони зазвичай мають добрі або відмінні показники специфічності. Наприклад, швидкі РОС-тести на виявлення антигенів *Chlamydia trachomatis* (СТ) продемонстрували

високу специфічність (97%–100%), але значно нижчу об'єднану чутливість порівняно з NAAT. Гіпотетичні вимоги до продуктивності (target product profiles) для майбутніх РОСТ на *N. gonorrhoeae* (NG) та *C. trachomatis* встановлюють мінімальну чутливість >90% та специфічність >98% для СТ, або загальні вимоги у 80% чутливості та 90% специфічності.

Перевага надання допомоги за допомогою РОСТ стає особливо очевидною в умовах високої поширеності інфекцій та обмежених ресурсів. У таких сценаріях, певне зниження чутливості тесту може бути прийнятним компромісом в обмін на критично важливу можливість протестувати та призначити етіотропне лікування пацієнту безпосередньо під час одного візиту. РОСТ можуть значно підвищити специфічність алгоритмів синдромного лікування, тим самим зменшуючи масштаби надмірного та не виправданого призначення антибіотиків.

Яскравим прикладом успішного РОСТ є OSOM T. vaginalis Rapid Test. Це тест на виявлення антигену, який використовує імунохроматографічну технологію капілярного потоку. Він затверджений для використання із вагінальними мазками, зібраними клініцистом, та надає результати приблизно за 10–15 хвилин. Його діагностична продуктивність значно перевершує класичну мікроскопію: тест демонструє високу чутливість (82%–95%) при збереженні високої специфічності (97%–100%). Клінічний вплив цього тесту було доведено у дослідженні, де впровадження OSOM T. vaginalis Rapid Test серед молодих жінок призвело до значного збільшення частки пацієнтів з позитивним результатом, які отримали адекватне лікування під час того ж візиту (зростання з 69,8% до 96,8%). Важливо відзначити обмеження цього тесту: він не валідований для використання у чоловіків через його низьку чутливість у цій популяції (лише 38% порівняно з NAAT) [11].

Нарешті, відбувається еволюція у бік молекулярних РОСТ. Хоча класичні тести ампліфікації нуклеїнових кислот (NAAT) вимагають

складного, стаціонарного лабораторного обладнання, на ринку з'являються інтегровані РОС-системи, такі як платформа GeneXpert, що використовує ПЛР у реальному часі в картриджному форматі. Тест Xpert TV (Cepheid) є прикладом помірно складного швидкого тесту, який може бути виконаний за 60 хвилин або менше і ефективно використовується як високоточний молекулярний РОСТ для діагностики трихомоніазу.

## 2.2. Культуральні методи та дослідження чутливості до антибіотиків

Культуральні методи, що полягають у вирощуванні мікроорганізмів на штучних поживних середовищах, історично є фундаментальними інструментами в мікробіологічній діагностиці. Їхня унікальна цінність полягає у здатності надати життєздатний ізолят патогена, що є необхідною умовою для певних видів подальшого аналізу. Однак у сучасній діагностиці урогенітальних інфекцій роль та практичне застосування цих методів суттєво відрізняються для різних збудників. Ця варіативність особливо помітна в контексті домінування високочутливих молекулярних тестів (NAAT) та глобальної нагальної потреби в боротьбі з антимікробною резистентністю (AMP).

Так, у діагностиці гонореї, спричиненої *Neisseria gonorrhoeae* (NG), культуральний метод зберігає унікальну та критично важливу роль, попри широке впровадження NAAT. Його незамінність полягає в тому, що він залишається єдиним стандартним методом для проведення тестування на антимікробну чутливість (АМЧ). Це пов'язано з тривожною здатністю *N. gonorrhoeae* послідовно розвивати резистентність до майже всіх класів антибіотиків, що використовувалися для її лікування. Постійний моніторинг чутливості є вирішальним для оновлення клінічних рекомендацій та запобігання поширенню невиліковних штамів. Культура є ключовим інструментом для визначення профілю резистентності, особливо у випадках підозри на інфекцію штамом, стійким до стандартних схем терапії. Наприклад, клінічні настанови рекомендують, що у разі позитивного результату NAAT на гонорею, але затримки з початком лікування, слід виконати посів мазка (з уретри, шийки матки чи аноректальної ділянки) перед початком терапії. Це дозволяє точно оцінити профіль AMP конкретного штаму, що є безцінним у разі невдачі лікування. Водночас, рутинне культивування *N. gonorrhoeae* пов'язане зі значними

технічними труднощами. Цей мікроорганізм є "вибагливим" (fastidious), тобто надзвичайно вимогливим до умов росту, потребує спеціальних збагачених поживних середовищ та контрольованої атмосфери з підвищеним вмістом  $\text{CO}_2$ . Через ці високі вимоги до лабораторного оснащення та необхідність спеціалізованого навчання персоналу, культивування *N. gonorrhoeae* не проводиться рутинно у більшості медичних закладів, залишаючись прерогативою референтних лабораторій [5].

На противагу гонореї, для діагностики інфекцій, спричинених *Chlamydia trachomatis* (CT) та *Mycoplasma genitalium* (MG), культуральні методи практично повністю витіснені з рутинної практики. Їх замінили молекулярні тести, що пропонують незрівнянно вищу чутливість та швидкість. Для *Chlamydia trachomatis*, яка є облігатним внутрішньоклітинним паразитом, метод культивування на життєздатних клітинах хоч і вважався «золотим стандартом» до 1980-х років, проте є надзвичайно складним, трудомістким, дорогим і, що важливо, менш чутливим, ніж НААТ. Сьогодні він зарезервований виключно для вузькоспеціалізованих цілей, наприклад, у судово-медичних випадках. Ситуація з *Mycoplasma genitalium* є ще більш однозначною. Цей мікроорганізм є надзвичайно повільно зростаючим, і його культивування в лабораторних умовах може тривати до 6 місяців. Це робить метод абсолютно непридатним для своєчасного клінічного рішення. Як наслідок, НААТ є єдиним практичним методом діагностики *M. genitalium*. При цьому, оскільки *M. genitalium* також демонструє високі рівні АМР (зокрема, до азитроміцину та моксифлоксацину), тестування на резистентність, на відміну від гонореї, проводиться не культурально, а також молекулярними методами — шляхом виявлення специфічних мутацій (наприклад, у гені 23S рРНК) безпосередньо у клінічному зразку пацієнта [15].

Якщо ж перейти від збудників ІПСШ до інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ), роль культурального методу знову змінюється. Стандартна культура сечі (SUC), або бактеріологічний посів сечі, залишається поточним «золотим стандартом» у діагностиці ІСШ. Її ключова роль полягає не лише в ідентифікації збудника, але й у визначенні його антимікробної чутливості (АМЧ). Отримання профілю чутливості дозволяє лікарю перейти від емпіричного лікування, призначеного "наосліп", до спрямованої терапії, що є основою раціонального використання антибіотиків. Проведення культури сечі є обов'язковим у випадках підозри на пієлонефрит, при системних ознаках інфекції, ускладнених ІСШ (наприклад, у чоловіків чи пацієнтів з катетерами), а також перед урологічними процедурами. Проте, незважаючи на свій статус, SUC має суттєві обмеження. Найголовніше — це тривалий час виконання, що вимагає щонайменше 48 годин для отримання результату з АМЧ, змушуючи пацієнта отримувати емпіричну терапію. Іншою проблемою є діагностичний поріг: стандартний критерій  $\geq 10^5 \text{ КУО/мл}$  був розроблений для виявлення пієлонефриту і часто пропускає клінічно значущі інфекції (особливо цистити), які протікають з нижчими бактеріальними титрами ( $10^2 - 10^4 \text{ КУО/мл}$ ), призводячи до хибнонегативних результатів. Крім того, SUC дуже сприйнятлива до контамінації під час збору зразка, що може призводити до хибнопозитивних результатів (наприклад, виявлення грампозитивної флори з піхви) та, як наслідок, до необґрунтованого призначення антибіотиків. Нарешті, стандартні середовища SUC селективні для типових уропатогенів (*E. coli*, *Klebsiella* тощо) і недостатньо чутливі для виявлення атипових або повільно зростаючих організмів, для яких потрібні спеціальні розширені культуральні методи [15].

### 2.3. Молекулярні методи діагностики (NAAT)

Молекулярні методи діагностики, і зокрема, нуклеїнові кислотні ампліфікаційні тести (NAAT), спричинили кардинальні зміни в лабораторній діагностиці уrogenітальних інфекцій (УГІ). Суть цих тестів полягає у використанні ферментативних методів, які дозволяють експоненційно, тобто у геометричній прогресії, збільшити кількість копій специфічної ділянки ДНК або РНК патогена, що шукається, доки її не стане достатньо для надійної детекції. Ці технології охоплюють широкий спектр методик, найвідомішою з яких є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), а також методи, що ґрунтуються на ампліфікації за допомогою транскрипції (ТМА) та різноманітні ізотермічні методи. Впровадження молекулярної діагностики забезпечило суттєві, фундаментальні переваги порівняно з традиційними підходами, такими як мікроскопія чи культуральне дослідження. Насамперед, NAAT характеризуються надзвичайно високою чутливістю та специфічністю. Ця вища діагностична ефективність (superior performance) дозволяє виявляти патогени, навіть коли вони присутні у біологічному зразку в дуже низькій концентрації, тобто при низькому мікробному навантаженні. Це має вирішальне значення для виявлення безсимптомних інфекцій, які є головним резервуаром для подальшої передачі [14].

Ключовою перевагою є те, що NAAT покладаються на виявлення нуклеїнової кислоти патогена, а не на збереження його життєздатності, як це потрібно для культури. Це відкрило можливість використовувати менш інвазивні типи зразків, що є більш комфортним для пацієнтів. До таких належать перша порція сечі (first-catch urine) та вульво-вагінальні мазки, які пацієнтки можуть збирати самотійно (self-collected vaginal swabs). Можливість самотійного збору зразків є надзвичайно важливою інновацією, оскільки вона значно підвищує охоплення населення

скринінговими програмами та є високоприйнятною як серед жінок, так і серед чоловіків. Крім того, НААТ-дослідження можуть бути виконані протягом одного робочого дня, забезпечуючи значно швидший час отримання результату порівняно з культурою, яка вимагає мінімум двох-трьох діб. Сучасні комерційні платформи є високо автоматизованими, що збільшує пропускну здатність лабораторій (high throughput) та забезпечує стандартизацію процесу. Тести також є більш толерантними до можливих невідповідностей у протоколах збору, транспортування та зберігання зразків.

Завдяки цим перевагам, НААТ сьогодні є рекомендованою технологією та "золотим стандартом" для діагностики та скринінгу інфекцій, спричинених *C. trachomatis* (CT) та *N. gonorrhoeae* (NG). Молекулярне тестування значно покращило виявлення цих патогенів у порівнянні з культурою. Для діагностики уретриту у чоловіків перша порція сечі є кращим зразком, оскільки це неінвазивний метод, що ефективно захоплює інфіковані епітеліальні клітини; також може використовуватися мазок з уретри. У жінок рекомендованими зразками є вульво-вагінальні мазки. Доведено, що зразки, зібрані пацієнткою самотійно, є еквівалентними за чутливістю та специфічністю до зразків, зібраних лікарем. Хоча сеча також може використовуватися у жінок, її чутливість, особливо для виявлення *N. gonorrhoeae*, як правило, є нижчою, ніж у вагінальних мазків. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує, що за наявності можливості отримати результати НААТ у день візиту, лікування гонореї та/або хламідіозу має ґрунтуватися саме на цих результатах, оскільки такий підхід забезпечує найбільшу кількість правильно пролікованих пацієнтів [8].

Окрім CT та NG, молекулярні методи стали єдиним надійним інструментом для діагностики інших, складних для виявлення, патогенів. Щодо *Mycoplasma genitalium* (MG), яка є поширеною причиною уретриту

та цервіциту, її діагностика традиційними методами є практично неможливою. Цей мікроорганізм є надзвичайно повільно зростаючим: культуральне дослідження може тривати до шести місяців, будучи при цьому технічно складним та вкрай нечутливим. Отже, NAAT є єдиним практичним методом для діагностики *M. genitalium*, особливо у чоловіків із персистуючими або рецидивуючими уретральними виділеннями. Схожа ситуація і з *Trichomonas vaginalis* (TV). NAAT має найвищу чутливість серед усіх доступних методів для виявлення цього збудника. Молекулярні тести значно перевершують рутинну мікроскопію вологого мазка, яка має низьку та варіабельну чутливість (в діапазоні від 36% до 75%) і швидко втрачає свою діагностичну цінність, оскільки трихомонади швидко втрачають рухливість поза організмом. Зразками для NAAT на TV можуть слугувати вагінальні мазки (зібрані клініцистом або самотійно), сеча або навіть залишкові матеріали, що використовувалися для тестування на CT/NG.

Важливим розширенням можливостей NAAT стало їхнє застосування для тестування негенітальних (або екстрагенітальних) зразків, зокрема ректальних та фарингеальних (глоткових) мазків. Тестування цих локалізацій є важливим, оскільки інфекції *C. trachomatis* та *N. gonorrhoeae* у прямій кишці та глотці дуже часто протікають абсолютно безсимптомно, слугуючи прихованим резервуаром інфекції. NAAT демонструють вищу чутливість, ніж культура, для виявлення обох патогенів у цих зразках, і їхнє використання, особливо серед чоловіків, які мають секс із чоловіками (ЧСЧ), дозволяє значно збільшити виявлення випадків. При цьому, рекомендованими зразками є аноректальні та фарингеальні мазки, які можуть бути зібрані як клініцистом, так і самотійно пацієнтом, демонструючи порівнянну точність. Однак, при тестуванні фарингеальних зразків виникає специфічна проблема: специфічність NAAT для *N. gonorrhoeae* у глотці може бути субоптимальною. Це пов'язано з ризиком

перехресної реактивності з іншими, коменсальними (непатогенними, що є частиною нормальної мікрофлори) видами *Neisseria* (наприклад, *N. meningitidis*), які часто присутні в ротоглотці. Через цей ризик хибнопозитивних результатів, позитивні NAAТ-результати з ректальних та фарингеальних зразків рекомендується підтверджувати додатковим тестом (наприклад, NAAТ, що націлений на іншу генну послідовність). Варто також зазначити, що, незважаючи на доведену ефективність, не всі комерційні набори мають офіційну регуляторну ліцензію (наприклад, від FDA) для використання з екстрагенітальними зразками, тому лабораторії часто змушені проводити власну внутрішню валідацію цих тест-систем для зазначених типів біоматеріалу [2].

## 2.4. Перспективні технології діагностики ІСШ

Традиційний діагностичний підхід до інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ), який ґрунтується на стандартній культурі сечі (Standard Urine Culture, SUC), стикається з низкою суттєвих обмежень. До них належать недостатня чутливість до атипових та повільно зростаючих мікроорганізмів, нездатність адекватно ідентифікувати полімікробні інфекції та відносно тривалий час, необхідний для отримання результатів. Ці недоліки стимулюють активну розробку та валідацію нових, більш чутливих, специфічних та швидких діагностичних методів, серед яких виділяються вдосконалені культуральні та молекулярно-генетичні технології.

Одним із напрямків вдосконалення діагностики є розширена кількісна культура сечі (EQUC). Ця методика являє собою модифіковану варіацію класичного культурального дослідження, яка була спеціально розроблена для подолання обмежень SUC та виявлення життєздатних мікроорганізмів, що часто залишаються неідентифікованими при використанні стандартних протоколів. EQUC орієнтована на детекцію атипових, вибагливих (*fastidious*) та повільно зростаючих організмів.

Методологічні переваги EQUC над SUC є фундаментальними. По-перше, використовується значно більший об'єм інокуляту сечі, що варіюється від 10 мл до 100 мл, на відміну від типового 1 мкл (0.001 мл) або 10 мкл (0.01 мл), які використовуються для SUC. Це радикальне збільшення об'єму зразка забезпечує можливість виявлення бактерій навіть при дуже низькій бактеріурії, досягаючи порогу чутливості на рівні 10 колонієутворювальних одиниць (КУО) на мілілітр. По-друге, протокол EQUC передбачає використання множинних, збагачених живильних середовищ, таких як кров'яний агар, агар МакКонкі, шоколадний агар та агар з колістином-налідиксовою кислотою, що створює сприятливі умови

для росту широкого спектра мікроорганізмів. По-третє, застосовуються довші терміни інкубації, що сягають 48 годин (порівняно з 18–24 годинами для SUC), та різноманітні атмосферні умови, зокрема інкубація у середовищі 5% CO<sub>2</sub>, що є критичним для культивування капнофільних бактерій [9].

Завдяки цим модифікаціям, EQUC дозволяє культивувати бактерії, які не ростуть за стандартних аеробних умов, оптимізованих для поширених уропатогенів (*E. coli*, *S. saprophyticus*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*). Саме EQUC дозволила виявити існування унікальної та складної мікробної спільноти, так званого уробіому, у сечовому міхурі навіть у клінічно здорових осіб, спростувавши довготривалу догму про стерильність сечі. Цей метод здатний ізолювати роди, що раніше вважалися контамінантами, наприклад *Lactobacillus* та *Corynebacterium*. Більше того, EQUC ефективно виявляє клінічно значущі резистентні штами, включаючи продуцентів бета-лактамаз розширеного спектру (ESBL), а також мультирезистентні (MDR) та екстенсивно резистентні (XDR) організми. Потенціал методу ілюструється дослідженнями, де 92% зразків, що були визнані негативними за SUC, показали ріст бактерій при використанні EQUC. Цей підхід також покращує виявлення таких збудників, як *Candida albicans*, *Providencia rettgeri* та *Morganella morganii*.

Клінічна значущість EQUC полягає у можливості вивчення зв'язку між змінами в уробіомі та такими захворюваннями, як синдром гіперактивного сечового міхура (OAB) та симптоми нижніх сечовивідних шляхів (LUTS) у чоловіків. Встановлено, що у жінок із симптомами ІСШ до половини уропатогенів можуть бути пропущені SUC, але виявлені за допомогою EQUC. Проте, метод має і обмеження: по-перше, клінічна значущість мікроорганізмів, виявлених на низьких рівнях, залишається погано визначеною, що ускладнює інтерпретацію. По-друге, час отримання

результатів, хоч і обґрунтований, становить 1–2 дні, що не завжди відповідає потребам у швидкій діагностиці [4].

Радикально інший підхід пропонують молекулярні методи, такі як полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) та секвенування нового покоління (NGS). Вони є культуронезалежними, пропонують високу чутливість та, у випадку ПЛР, значно швидший час до отримання результатів порівняно з будь-якими культуральними методами.

Мультиплексний ПЛР-аналіз дозволяє одночасно ампліфікувати та виявляти множинні цільові послідовності ДНК або РНК в одному біологічному зразку. Цілями можуть бути як специфічні послідовності патогенів для їх ідентифікації, так і гени антимікробної резистентності (AMR).

Ключовою перевагою ПЛР-тестування є швидкість. Час до отримання результату може становити всього один день, що дозволяє клініцистам значно раніше перейти від емпіричної терапії до цільової, на відміну від SUC, що вимагає мінімум двох днів. Мультиплексний ПЛР-аналіз є надзвичайно ефективним у виявленні полімікробних ІСШ; це критично важливо, оскільки, за різними оцінками, 30%–39% випадків ІСШ є змішаними, а SUC, як правило, пропускає такі інфекції через домінантний ріст одного з патогенів. ПЛР також покращує діагностику атипових та рецидивуючих ІСШ завдяки здатності виявляти вибагливі мікроорганізми, такі як *Actinotignum schaalii*, *Mycoplasma hominis* або види *Ureaplasma*, за умови їх включення у діагностичну панель. Крім того, панелі можуть включати гени AMR, наприклад, пов'язані з резистентністю до сульфонамідів (*sul1*), фторхінолонів (*qnrB*, *qnrS*) або гени бета-лактамаз, що допомагає у ранньому виборі терапії [12].

До обмежень ПЛР належить нездатність надати повний фенотиповий профіль чутливості до антибіотиків (AST), який забезпечує SUC. Також висока чутливість методу може призводити до виявлення ДНК

бактерій, які є частиною коменсального уробіому, а не причиною інфекції. Це створює ризик хибнопозитивних результатів та надмірного лікування. Одне з досліджень, порівнюючи ПЛР з культурою, показало чутливість 80.8% та специфічність 83.7%, що свідчить про високий рівень хибнопозитивних знахідок (приблизно 16%).

NGS є найбільш комплексним культуронезалежним методом, що забезпечує всебічний аналіз усього мікробного вмісту зразка. Використовуючи високопродуктивне секвенування (часто орієнтоване на ген 16S рибосомальної РНК) або метагеномний підхід, NGS ідентифікує практично всі бактерії, присутні у зразку, з найвищою можливою чутливістю. Цей метод ідентифікує патогени, які рутинно пропускаються SUC. Метааналіз показав, що 78,1% зразків, які були негативними за культурою, виявилися позитивними при аналізі методом NGS. В одному порівняльному дослідженні NGS виявив 170 бактеріальних таксонів, тоді як SUC культивувала лише 38 [4].

NGS є особливо корисним для пацієнтів зі складними, хронічними або рецидивуючими інфекціями, оскільки може ідентифікувати організми, що не культивуються стандартними методами (наприклад, *Gardnerella*, *Corynebacterium* та *Enterobacteriaceae* при інтерстиціальному циститі або симптомах ургентного нетримання сечі). NGS також дозволяє виявляти тисячі генів AMR (в одному з аналізів – 3728 генів), що є безцінним при лікуванні мультирезистентних інфекцій.

Однак NGS має суттєві обмеження. По-перше, час до отримання результатів зазвичай становить 3–5 днів. По-друге, і це найбільша проблема, NGS ідентифікує весь уробіом, що ускладнює диференціацію справжніх патогенів від коменсальної мікрофлори. Це може призводити до хибнопозитивних результатів та надмірного лікування. Якість результатів NGS залежить від повноти геномних довідкових бібліотек, які можуть містити неточні анотації. Нарешті, на відміну від фенотипових тестів SUC,

визначення резистентності за допомогою NGS базується на виявленні генів, що не завжди корелює з їх реальною експресією. Незважаючи на ці виклики, NGS вважається технологією з найбільшим потенціалом для діагностики ІСШ у майбутньому [12].

## **РОЗДІЛ 3. АЛГОРИТМИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ ЗА ОСНОВНИМИ СИНДРОМАМИ**

### **3.1. Алгоритм діагностики уретральних виділень (УВ) у чоловіків**

Алгоритм лабораторної діагностики у випадку уретральних виділень (УВ) у чоловіків є критично важливим компонентом ведення пацієнтів, оскільки ця клінічна картина найчастіше асоційована з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). У сучасному світі, що стикається з глобальним зростанням антимікробної резистентності (АМР), провідні організації, такі як Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) та Європейська асоціація урологів (EAU), наполегливо наголошують на необхідності фундаментального зсуву в діагностичній парадигмі. Цей зсув передбачає відмову від застарілого синдромального підходу, заснованого лише на симптомах, на користь точного етіологічного підходу, фундаментом якого є сучасна молекулярна діагностика.

Діагностичний процес у випадку уретриту розпочинається з ретельного збору медичного та, що особливо важливо, конфіденційного сексуального анамнезу. Чоловіки з уретритом, тобто запаленням сечовипускального каналу, зазвичай звертаються зі скаргами на появу уретральних виділень безпосередньо з пеніса. Ці виділення можуть супроводжуватися або не супроводжуватися дизурією, тобто болем чи дискомфортом під час сечовипускання. Характер самих виділень може значно варіюватися: від мізерних, прозорих та слизових до рясних, жовто-зелених та відверто гнійних. Після збору анамнезу проводиться фізичний огляд, що включає ретельний огляд статевих та анальних ділянок. У ситуаціях, коли пацієнт скаржиться на виділення, але вони не є явними на момент огляду, клініцист може запропонувати пацієнту обережно промасажувати уретру, рухаючись від її основи до зовнішнього отвору, щоб

спровокувати появу невеликої кількості матеріалу для подальшого аналізу [15].

Наступним кроком, за наявності відповідних умов, має стати діагностика в місці надання допомоги, так звана Point-of-Care (POC) діагностика. Клініцисти завжди повинні намагатися виконати ці швидкі тести, найпоширенішим з яких є мікроскопія мазка, для отримання об'єктивних доказів наявності запалення уретри. Ці дані є безцінними для керівництва при виборі початкового, емпіричного лікування. Діагноз уретриту у симптоматичних пацієнтів підтверджується наявністю слизових, слизово-гнійних або гнійних виділень. Мікроскопія мазка з уретри, забарвленого за Грамом або метиленовим синім, є надійним та швидким методом підтвердження. Історично рекомендований і досі актуальний пороговий показник для діагностики уретриту — це виявлення  $\geq 5$  поліморфноядерних лейкоцитів (PMNL) на полі зору при великому збільшенні (HPF). Альтернативно, запалення можна підтвердити, якщо в осаді центрифугованої першої порції сечі виявлено  $\geq 10$  PMNL/HPF, або якщо швидкий тест-смужка на лейкоцитарну естеразу в першій порції сечі є позитивним. Крім простого підтвердження запалення, мікроскопія мазка, забарвленого за Грамом, дозволяє провести ключову первинну диференціацію. Якщо в полі зору всередині поліморфноядерних лейкоцитів виявлені характерні внутрішньоклітинні грамнегативні диплококи, це з високою ймовірністю вказує на гонококовий уретрит (ГУ). У симптоматичних чоловіків чутливість цього тесту перевищує 95%, а специфічність — 99%. Якщо ж мікроскопія підтверджує наявність запалення (тобто, багато PMNL), але внутрішньоклітинні диплококи відсутні, встановлюється попередній діагноз негонококового уретриту (НГУ).

Незважаючи на користь мікроскопії, сучасний алгоритм вимагає обов'язкового проведення більш точних тестів. У медичних установах, які

мають доступ до якісних молекулярних тестів, зокрема нуклеїнових кислотних ампліфікаційних тестів (НААТ), і можуть надати результат у той же день, ведення пацієнтів рекомендовано ґрунтувати саме на цих результатах. НААТ є поточним «золотим стандартом» для виявлення ключових збудників — *N. gonorrhoeae* (NG) та *C. trachomatis* (CT) — завдяки їхній незрівнянно вищій чутливості та специфічності порівняно з будь-якими іншими методами. Враховуючи зростаючу доведену роль *M. genitalium* як значущої причини уретриту, особливо НГУ, проведення НААТ для виявлення цього збудника також є вкрай бажаним. Великою перевагою НААТ є можливість використання неінвазивних зразків. Для чоловіків перша порція сечі (first-void urine) є кращим зразком для діагностики уrogenітального хламідіозу та гонореї. Цей зразок, зібраний як перша порція (зазвичай перші 15-25 мл), є неінвазивним та демонструє діагностичну продуктивність, що не поступається інвазивним уретральним мазкам. Для забезпечення максимальної концентрації збудника, пацієнт не повинен очищати статеву ділянку перед збором та має утриматися від сечовипускання щонайменше одну годину. Якщо у пацієнта симптоми виражені м'яко, найбільш раціональною тактикою є відкласти початок лікування до отримання результатів НААТ, щоб терапія була максимально прицільною. Однак, якщо результати НААТ недоступні в день візиту, ВООЗ рекомендує негайно розпочати синдромальне лікування, що охоплює ймовірні інфекції, спричинені *N. gonorrhoeae* та *C. trachomatis* [7].

У випадку, якщо НААТ виявляється позитивним на *N. gonorrhoeae*, вмикається окремий протокол, зумовлений високим рівнем АМР у цього збудника в усьому світі. Контроль профілів чутливості гонокока є критично важливим завданням громадського здоров'я. Тому, якщо НААТ позитивний на гонорею, необхідно виконати культуру мазка з уретри перед початком лікування. Це робиться з єдиною метою — визначити повний профіль антимікробної резистентності (АМЧ) інфікуючого штаму. Хоча НААТ є

більш чутливим для виявлення, саме культура *N. gonorrhoeae* залишається стандартним і незамінним методом для проведення тестування на АМЧ, оскільки вона надає життєздатний мікроорганізм для тестування.

Окремою клінічною проблемою є ведення пацієнтів з рецидивуючими або персистуючими уретральними виділеннями, що є досить поширеним явищем. НГУ вважається персистуючим, якщо симптоми не зникають протягом трьох-чотирьох тижнів після проведеного курсу лікування. Найпоширенішою ідентифікованою причиною цього стану є *M. genitalium*, особливо у випадках, коли початкова терапія включала доксициклін, до якого цей збудник часто має резистентність. Для таких пацієнтів лікування має ґрунтуватися на результатах повторного молекулярного аналізу (NAAT), який слід провести не раніше, ніж через 21 день після завершення початкового лікування. Цей повторний аналіз має обов'язково включати розширений спектр патогенів: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, а також *M. genitalium* та *T. vaginalis*. Для *T. vaginalis* NAAT також є найбільш чутливим методом діагностики, значно перевершуючи традиційну мікроскопію. В ідеалі, пацієнтів зі стійкими уретральними виділеннями слід направляти у спеціалізовані центри, які мають лабораторні можливості не лише для діагностики всіх чотирьох збудників, але й для проведення тестування на антимікробну резистентність як для *N. gonorrhoeae*, так і для *M. genitalium*. Тестування на резистентність *M. genitalium* (зокрема, на макролідну резистентність) є особливо важливим, оскільки воно безпосередньо впливає на вибір подальшої терапії, наприклад, призначення моксифлоксацину [10].

### 3.2. Алгоритм діагностики вагінальних виділень та цервіциту

Стратегії діагностики клінічного синдрому вагінальних виділень фундаментально залежать від доступності та рівня складності лабораторних ресурсів у конкретному медичному закладі. Цей синдром є комплексним клінічним поняттям, що охоплює як інфекції верхніх відділів репродуктивного тракту, зокрема цервіцит (запалення шийки матки), етіологічно пов'язаний переважно з *Neisseria gonorrhoeae* та *Chlamydia trachomatis*, так і інфекції нижніх статевих шляхів, тобто вагініти. До останніх належать трихомоніаз (*Trichomonas vaginalis*), бактеріальний вагіноз (БВ) та вульвовагінальний кандидоз (*Candida spp.*). Сучасні міжнародні настанови, включно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), демонструють чіткий пріоритет на користь етіологічної діагностики, що ґрунтується на високоточних молекулярних аналізах, над традиційним синдромальним лікуванням, яке базується виключно на клінічних проявах.

В умовах медичних закладів, де лікування базується на якісно підтверджених результатах молекулярної діагностики, зокрема на тестах ампліфікації нуклеїнових кислот (NAAT), та де ці результати доступні впродовж того ж дня, ВООЗ рекомендує проводити етіотропну терапію, ґрунтуючись виключно на цих даних. NAAT визнані «золотим стандартом» для виявлення *C. trachomatis* (CT) та *N. gonorrhoeae* (NG) у жінок завдяки їхній вищій діагностичній чутливості та специфічності порівняно з усіма іншими методами, включно з культурою та імуноферментними аналізами [1].

Щодо типу біологічного матеріалу, рекомендованими зразками першого вибору є вульвовагінальні мазки. Важливою логістичною та клінічною перевагою є те, що самотійно зібрані пацієнткою вагінальні мазки демонструють еквівалентну чутливість та специфічність при

тестуванні методом НААТ порівняно зі зразками, зібраними безпосередньо клініцистом. Це спрощує процедуру збору та підвищує прийнятність тестування для пацієнток. Зразок першої порції сечі є іншим прийнятним варіантом для НААТ, однак його чутливість вважається субоптимальною порівняно з вагінальними мазками. Таким чином, сечу слід використовувати для діагностики цервіциту лише в тих випадках, коли отримання вагінальних зразків є неможливим або неприйнятним для пацієнтки.

Молекулярні методи також відіграють провідну роль у діагностиці збудників вагініту. Для *Trichomonas vaginalis* (TV) саме НААТ має найвищу чутливість серед усіх існуючих діагностичних методів, значно перевершуючи традиційну мікроскопію вологого препарату. Тести НААТ на *T. vaginalis* можуть бути успішно проведені на вагінальних мазках, причому часто використовують залишкові об'єми зразків, що були зібрані для діагностики хламідіозу та гонореї. Окрім мазків, ці тести валідовані для використання зі зразками сечі, зокрема з першою порцією [3].

Для діагностики бактеріального вагінозу (БВ) та кандидозу також розроблені комерційні молекулярні тести. НААТ-панелі для БВ, що мають високу чутливість і специфічність, зазвичай націлені на виявлення *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* та інших бактерій, асоційованих з БВ. Проте, критичним обмеженням їх застосування є те, що ці тести слід використовувати виключно для обстеження симптоматичних жінок, оскільки наявність цих мікроорганізмів у безсимптомних носіїв є поширеним явищем і не завжди вказує на патологічний стан. Традиційна діагностика цих станів продовжує спиратися на мікроскопію вологого препарату, яка дозволяє візуалізувати «ключові клітини» (clue cells) як патогномонічну ознаку БВ, або елементи грибів (дріжджові клітини чи псевдогіфи) для підтвердження кандидозу.

Швидкі тести, що проводяться безпосередньо у місці надання допомоги (РОСТ), займають проміжну нішу між повноцінною молекулярною лабораторією та синдромальним підходом. Для діагностики *T. vaginalis* доступні швидкі тести на виявлення антигену, наприклад, OSOM Trichomonas Rapid Test. Вони демонструють значно вищу чутливість (82%–95%) порівняно з мікроскопією вологого препарату (44%–68%) і надають результат протягом 10–30 хвилин. На противагу цьому, наявні швидкі РОСТ на антигени *C. trachomatis* та *N. gonorrhoeae*, що не базуються на НААТ, зазвичай мають неприйнятно низьку чутливість. Наприклад, чутливість для вагінальних мазків на СТ може становити лише 36.6%. Хоча їхня специфічність є високою (97%–100%), низька чутливість призводить до великої кількості хибнонегативних результатів, через що більшість не-НААТ РОСТ не рекомендуються для діагностики СТ/NG у країнах Європи. Також існують РОСТ для БВ, які базуються на вимірюванні активності ферменту сіалідази (наприклад, BV Blue test) або комплексному аналізі рН, амінів та ферментів (FemExam Test Card) [11].

Синдромальне ведення пацієнток залишається ключовим підходом у закладах з обмеженими ресурсами, де повноцінна етіологічна діагностика є недоступною або економічно невиправданою. Цей підхід, як правило, характеризується високою чутливістю, що є важливим для запобігання серйозним ускладненням, таким як запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ). Однак його головним недоліком є низька специфічність, що неминуче призводить до надмірного лікування та гіпердіагностики, сприяючи розвитку антимікробної резистентності.

У закладах, де лікування на основі молекулярного аналізу того ж дня неможливе, ВООЗ пропонує диференційований алгоритм. Якщо доступні якісно підтверджені швидкі тести (РОСТ) з мінімальними характеристиками (чутливість  $\geq 80\%$  та специфічність  $\geq 90\%$ ), лікування

цервіциту має ґрунтуватися на їхніх результатах для підтвердження або виключення інфекції *N. gonorrhoeae* та *C. trachomatis*.

За відсутності таких швидких тестів, але за наявності можливості проведення огляду у дзеркалах, ВООЗ пропонує лікувати *N. gonorrhoeae* та *C. trachomatis* лише у тому випадку, якщо при огляді візуально наявні об'єктивні ознаки цервіциту (наприклад, слизово-гнійні виділення з каналу, набряк, контактна кровоточивість) [11].

У найбільш обмежених умовах, де недоступні ані швидкі тести, ані огляд у дзеркалах (або він є неприйнятним для пацієнтки), застосовується суто синдромальний підхід. ВООЗ пропонує лікувати *N. gonorrhoeae* та *C. trachomatis* усіх осіб із високим ризиком ППСШ та всіх пацієнток, у яких виявлено вагінальні виділення під час загального огляду зовнішніх статевих органів. Паралельно, ВООЗ пропонує лікувати бактеріальний вагіноз та трихомоніаз, якщо присутні вагінальні виділення (або на основі результатів мікроскопії, якщо вона доступна), та лікувати кандидоз, якщо на це вказує характерний тип виділень (наприклад, сирнисті виділення зі свербінням вульви) або результати мікроскопії.

Окрему клінічну проблему становлять пацієнтки з рецидивуючими або персистуючими вагінальними виділеннями, що не піддаються стандартній терапії. Належна клінічна практика у таких випадках вимагає обов'язкового направлення пацієнтки до центру з відповідною лабораторною потужністю. Таке обстеження має включати діагностику *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) та *T. vaginalis*, а також бактеріального вагінозу. Критично важливим компонентом є проведення тестування на антимікробну резистентність (AMR) для *N. gonorrhoeae* та *M. genitalium* (за наявності відповідних тест-систем), оскільки саме резистентність збудників часто є причиною терапевтичних невдач [1].

### 3.3. Алгоритми діагностики інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ)

Управління інфекціями сечовивідних шляхів (ІСШ) вимагає глибоко диференційованого підходу, оскільки діагностичні потреби та терапевтичні стратегії суттєво відрізняються залежно від клінічної картини. Ключовим є розмежування, чи є інфекція локалізованою (як-от цистит), системною (що охоплює пієлонефрит та уросепсис), або ж протікає як безсимптомна бактеріурія (АБ), кожна з яких має власний, чітко визначений діагностичний алгоритм.

При діагностиці локалізованих ІСШ, найпоширенішим представником яких є неускладнений цистит, підхід є переважно клінічним. Традиційно цей стан визначався як гостра, спорадична або рецидивуюча інфекція, обмежена невагітними жінками без відомих анатомічних чи функціональних аномалій сечового тракту. Однак новітня класифікація розширює це поняття: цистит розглядається як локалізована ІСШ, що характеризується наявністю симптомів нижніх сечових шляхів, але без жодних ознак системної інфекції, і це визначення тепер застосовується до обох статей. У таких випадках діагноз часто може бути встановлений з високою ймовірністю лише на основі цілеспрямованого збору анамнезу. Ключовими симптомами є дизурія (біль при сечовипусканні), часте сечовипускання та імперативні (невідкладні) позиви. Важливою частиною диференційної діагностики є підтвердження відсутності вагінальних виділень, що допомогло б відрізнити цистит від уретриту або вагініту. Якщо клінічна картина є нечіткою, діагностичну точність можна підвищити за допомогою тест-смужок (dipstick testing). Ці швидкі тести виявляють нітрити, що є метаболічним продуктом більшості типових уропатогенів (наприклад, *E. coli*), та лейкоцитарну естеразу, що є маркером запалення (наявності лейкоцитів). Тим не менш, слід розуміти, що діагноз, заснований виключно на клінічних критеріях, має рівень помилок приблизно 33%. При

цьому роль культури сечі (SUC) при типовому неускладненому циститі є обмеженою. Дослідження показують, що у пацієток із класичними симптомами аналіз сечі, включно з посівом, призводить лише до мінімального підвищення діагностичної точності. Враховуючи високу ефективність коротких курсів емпіричної антибіотикотерапії, проведення культури сечі не завжди є виправданим для здорових жінок із симптомами циститу. Однак існують чіткі показання, коли культура є необхідною: це випадки з атиповими симптомами, відсутність відповіді на адекватну антимікробну терапію, або швидкий рецидив інфекції протягом чотирьох тижнів після завершення лікування. Також посів сечі є абсолютно обов'язковим для всіх вагітних жінок [5].

На противагу локалізованим інфекціям, діагностика системних ІСШ, таких як гострий пієлонефрит, гострий простатит або уросепсис, вимагає значно ширшого та негайного лабораторного втручання. Ці стани визначаються тим, що, на відміну від циститу, вони супроводжуються вираженими ознаками та симптомами системної запальної відповіді. Клінічна картина пієлонефриту зазвичай включає лихоманку (температура вище  $38^{\circ}\text{C}$ ), озноб, біль у боці або попереку, а також можливі нудоту, блювоту та болючість при пальпації у костовертебральному куті. У таких випадках обов'язковим є проведення аналізу сечі (з оцінкою лейкоцитів, еритроцитів та нітритів) та, що найважливіше, культури сечі з тестуванням на антимікробну чутливість (АМЧ). Культура сечі тут виступає «золотим стандартом», оскільки її здатність точно ідентифікувати відповідальний патоген та його профіль резистентності є вирішальною для призначення ефективної терапії та реалізації стратегії антибіотикоощадливості. Крім того, у пацієнтів із системними ознаками інфекції завжди слід розглядати необхідність рутинних аналізів крові (загальний аналіз крові, маркери запалення). Посів крові (Blood cultures) стає показаним пацієнтам із ознаками сепсису, тяжким

загальним станом або у специфічних випадках, наприклад, коли в сечі виділено *Staphylococcus aureus*. При підозрі на уросепсис алгоритм вимагає взяття культури сечі та двох окремих комплектів посівів крові до початку введення антимікробних препаратів. Невід'ємною частиною діагностики системних ІСШ є візуалізація. Ультразвукове дослідження (УЗД) верхніх сечовивідних шляхів є методом першого вибору і має бути виконане для виключення обструкції сечового тракту або наявності каменів у нирках. Якщо пацієнт залишається фебрильним (має високу температуру) після 72 годин адекватного лікування, або його клінічний стан погіршується, слід розглянути додаткові візуалізаційні дослідження, такі як контрастна комп'ютерна томографія (КТ) або екскреторна урографія, для виключення ускладнень, наприклад, абсцесу нирки. У вагітних жінок перевага надається УЗД або МРТ для уникнення радіаційного ризику для плода. При уросепсисі візуалізаційні дослідження (УЗД та КТ) слід проводити на ранньому етапі, оскільки дренаж будь-якої обструкції чи абсцесу є обов'язковим компонентом контролю над джерелом інфекції [6, 12].

Нарешті, окремо розглядається діагностика безсимптомної бактеріурії (АБ). Цей стан визначається як ріст бактерій у сечі в особи, яка не має жодних клінічних симптомів ІСШ. Формальне визначення вимагає виявлення росту бактерій у титрі  $\geq 10^5 \text{ КУО/мл}$  у правильно зібраній середній пробі сечі. При цьому діагностичні критерії відрізняються за статтю: у жінок це порогове значення має бути підтверджене у двох послідовних зразках, тоді як у чоловіків достатньо одного такого виявлення. Стратегія ведення АБ є контрінтуїтивною, але науково обґрунтованою: у переважній більшості випадків лікування не рекомендовано. Це пов'язано з тим, що АБ найчастіше відповідає коменсальній (нешкідливій) колонізації сечового міхура і не спричиняє ниркових захворювань чи ушкоджень. Більше того, лікування АБ може бути шкідливим, оскільки воно значно збільшує ризик селекції антибіотикорезистентних штамів та знищує

потенційно захисний, непатогенний штам, що колонізував міхур. Доведено, що лікування АБ парадоксальним чином збільшує ризик розвитку майбутнього симптоматичного епізоду ІСШ. Скринінг та лікування АБ є необхідними лише у двох чітко визначених виняткових випадках: по-перше, у вагітних жінок, де лікування знижує частоту розвитку пієлонефриту та пов'язаних із ним ризиків для плода, і по-друге, у пацієнтів перед урологічними процедурами, що супроводжуються порушенням цілісності слизової оболонки. Натомість, лікування АБ категорично не рекомендується у таких групах, як пацієнти з добре контрольованим діабетом, жінки у постменопаузі, літні пацієнти в закладах догляду або пацієнти з постійними сечовими катетерами [12].

### 3.4. Діагностика інших специфічних уrogenітальних інфекцій

Діагностичний процес ускладнюється при зіткненні зі специфічними клінічними синдромами, такими як гострий епідидиміт, уrogenітальний туберкульоз або генітальні виразки. Кожен із цих станів вимагає окремого, часто багатоетапного діагностичного алгоритму, що поєднує мікробіологічні, молекулярні, імунологічні та візуалізаційні методи.

Гострий епідидиміт, що являє собою запалення придатка яєчка, має бімодальну етіологічну структуру. У сексуально активних чоловіків він найчастіше спричиняється інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), тоді як в інших популяціях або за наявності урологічних аномалій домінують класичні уropатогени, зокрема бактерії родини *Enterobacterales*. Ця етіологічна подвійність диктує комплексну діагностичну стратегію.

Основою діагностики є верифікація або виключення ІПСШ-асоційованих збудників. Для цього "золотим стандартом" є використання тестів ампліфікації нуклеїнових кислот (NAAT) для виявлення *Chlamydia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae*. Чутливість та специфічність NAAT значно перевищують будь-які інші доступні методи, включно з культурою, для діагностики хламідійних та гонококових інфекцій. Рекомендованими типами зразків для проведення NAAT у чоловіків є уретральний мазок або, що є кращим, перша порція сечі (first voided urine). Перевага першої порції сечі полягає в її неінвазивному способі збору та високій концентрації інфікованих епітеліальних клітин та часток *C. trachomatis*, що змиваються з уретри. Як доповнення, за наявності ресурсів, може бути виконаний мазок з уретри для прямої мікроскопії з фарбуванням за Грамом та бактеріологічного посіву (культури) для виявлення *N. gonorrhoeae* [13].

Паралельно з тестуванням на ІПСШ, необхідно ідентифікувати можливі бактеріальні уropатогени. Для цього слід обов'язково взяти зразок сечі, отриманий із середнього потоку (mid-stream specimen of urine), для

проведення бактеріальної культури. Це дослідження є критично важливим для ідентифікації збудника та, що найголовніше, для визначення його профілю чутливості до антибіотиків, що є основою для подальшої етіотропної терапії.

Окрім лабораторної діагностики, ключову роль відіграє інструментальна візуалізація. Ультразвукове дослідження (УЗД) мошонки з доплерографією є більш точним методом для підтвердження діагнозу гострого епідидиміту, ніж виключно аналіз сечі. УЗД дозволяє візуалізувати запалення, набряк придатка та гіперваскуляризацію, але його найважливішою функцією є диференційна діагностика та виключення гострих хірургічних станів, насамперед перекруту яєчка (testicular torsion), а також інших патологій, таких як пухлини або абсцеси [17].

У випадках, коли клінічна картина або анамнез пацієнта викликають підозру на туберкульозний епідидиміт, стандартний алгоритм є недостатнім. У такій ситуації необхідне цілеспрямоване обстеження, що включає збір трьох послідовних зразків ранкової сечі для направлення на спеціалізовану культуру кислотостійких бактерій (AFB) та на молекулярно-генетичне тестування (NAAT) для прицільного скринінгу ДНК *Mycobacterium tuberculosis*.

Діагностика уrogenітального туберкульозу (GUTB) залишається одним із найскладніших завдань у сучасній урології та фтизіатрії, оскільки на сьогодні не існує жодного уніфікованого та абсолютно надійного діагностичного тесту. Встановлення діагнозу ґрунтується на комплексному підході, що вимагає високого індексу клінічної підозри (на основі анамнезу, факторів ризику, супутніх проявів), який має бути підкріплений даними мікробіологічного, молекулярного, гістологічного тестування та результатами радіологічної візуалізації.

Референсним стандартом для виділення *M. tuberculosis* залишається культуральний метод. Рекомендований протокол передбачає проведення

культури на кислотостійкі бактерії (AFB) щонайменше трьох зразків першої порції сечі, отриманої середнім потоком, які збираються протягом трьох послідовних днів. Головним недоліком цього методу є надзвичайно тривалий інкубаційний період: для отримання позитивного результату потрібно щонайменше 9–10 днів, а для констатації негативного результату зразок має інкубуватися до 6 тижнів. Окрім повільності, дослідження демонструють низьку чутливість культури сечі, наприклад, при туберкульозі нирок вона становить лише 23,3–30%, хоча специфічність залишається високою (92–100%) [17].

Для подолання цих обмежень та забезпечення швидкої діагностики, в останні роки активно впроваджуються тести ампліфікації нуклеїнових кислот (НААТ). Рекомендовано використовувати валідовані ПЛР-тест-системи як обов'язковий додатковий діагностичний тест до мікробіологічного референсного стандарту (культури) у зразках сечі пацієнтів із підозрою на GUTB. Зокрема, для діагностики УГТБ система Xpert MTB/RIF продемонструвала узагальнену чутливість 84,7% та специфічність 97,3%. Допоміжним методом є мікроскопія мазка на кислотостійкі бактерії (AFB) із сечі, сперми або біоптатів тканини, однак її чутливість у сечі є вкрай низькою і коливається від 0 до 25%.

Синдром генітальних виразок (Genital Ulcer Disease, GUD), що може включати аноректальні ураження, є складним клінічним завданням через поліетіологічність та схожість клінічних проявів. Сучасний підхід, рекомендований ВООЗ, полягає у відмові від суто синдромного лікування на користь терапії, що ґрунтується на якісно підтверджених етіологічних даних [13].

Провідним методом діагностики є використання молекулярних аналізів (НААТ) зі зразків, отриманих безпосередньо з виразкового ураження. У закладах, де доступне якісне молекулярне тестування з отриманням результатів того ж дня, ВООЗ рекомендує виконувати НААТ

для підтвердження або виключення двох найпоширеніших збудників: вірусу простого герпесу (HSV) та *Treponema pallidum* (збудника сифілісу). ПЛР-тестування для виявлення ДНК HSV є не лише швидким, але й значно більш чутливим методом порівняно з традиційною вірусною культурою та імунологічними методами.

Для діагностики сифілісу активно розробляються мультиплексні ПЛР-аналізи, здатні одночасно виявляти *T. pallidum* та інших збудників GUD. Хоча в деяких юрисдикціях (наприклад, у США) може не бути комерційних тестів NAAT для сифілісу, схвалених FDA, багато клінічних лабораторій розробляють та валідують власні (in-house) NAAT-протоколи. Разом з тим, серологічні тести (наприклад, RPR-еквівалентні нетрепонемні тести) залишаються обов'язковими для виявлення активного сифілісу. Важливо пам'ятати, що негативний серологічний тест на сифіліс не виключає остаточно діагноз, якщо виразки присутні менше трьох тижнів, оскільки антитіла можуть бути ще не виявлені (період "серологічного вікна") [13].

Діагностика інших, менш поширених збудників, вимагає специфічних підходів. Дефінітивний діагноз м'якого шанкра (*H. ducreyi*) вимагає виділення збудника на спеціальному живильному середовищі, яке не є широко доступним, до того ж чутливість культури становить менше 80% порівняно з мультиплексною ПЛР. Лікування м'якого шанкра рекомендується лише в тих географічних регіонах, де випадки цієї хвороби стабільно реєструються. У випадках підозри на лімфогранульому венеричну (LGV), спричинену сероварами L1–L3 *C. trachomatis*, слід проводити прицільні молекулярні аналізи. NAAT є кращим підходом, оскільки специфічне LGV-молекулярне тестування (наприклад, генотипування на основі ПЛР) дозволяє диференціювати штами LGV від не-LGV штамів *C. trachomatis*, що особливо важливо при дослідженні ректальних зразків.

## ВИСНОВКИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

Проведене дослідження дає змогу стверджувати, що в сучасній лабораторній діагностиці уrogenітальних інфекцій (УГІ) відбувся фундаментальний зсув, що полягає у чіткому переході від традиційних підходів, таких як мікроскопія та культуральні посіви, до домінування молекулярної діагностики, зокрема нуклеїнових кислотних ампліфікаційних тестів (NAAT). Головною рушійною силою цієї зміни є гостра необхідність протидіяти глобальному та стрімкому зростанню антимікробної резистентності (AMP), яка загрожує ефективності існуючих схем лікування. Аналіз сучасних даних чітко показує, що синдромальний підхід, тобто лікування пацієнта виключно на основі його симптомів, вичерпав свою ефективність у діагностиці інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПІСШ). Цей підхід досяг своїх меж через критично низьку діагностичну точність, що неминує призводить до надмірного лікування значної частини пацієнтів. Наприклад, у популяції, де реальна поширеність гонореї та хламідіозу становить 60%, лікування всіх пацієнтів "про всяк випадок" означає, що 40% з них отримують антибіотики абсолютно необґрунтовано, що прискорює розвиток AMP. Більше того, синдромальний підхід за своєю природою не здатний виявити безсимптомні інфекції, які є головним прихованим резервуаром для подальшої передачі патогенів. На цьому тлі, нуклеїнові кислотні ампліфікаційні тести (NAAT) стали рекомендованою технологією та новим "золотим стандартом" для діагностики ключових збудників ПІСШ, таких як *N. gonorrhoeae* (NG), *C. trachomatis* (CT), *M. genitalium* (MG) та *T. vaginalis* (TV). Саме NAAT забезпечують найвищі показники чутливості та специфічності, що дозволяє виявляти інфекції навіть за умов дуже низького мікробного навантаження. Цей перехід до точної діагностики є життєво необхідним, оскільки стрімке зростання резистентності *N. gonorrhoeae* до цефалоспоринів та *M.*

genitalium до макролідів і фторхінолонів робить "сліпе" емпіричне лікування небезпечним, вимагаючи терапії, заснованої на точній етіологічній діагностиці.

У діагностиці інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) ситуація складніша. Стандартна культура сечі (SUC) все ще зберігає свій статус «золотого стандарту», однак її головна цінність полягає не стільки у виявленні бактерій, скільки у здатності надати профіль антимікробної чутливості (АМЧ). Ця інформація є вирішальною для впровадження стратегій антибіотикозахисту (Antimicrobial Stewardship). Водночас SUC має суттєві обмеження, зокрема тривалий час очікування результату (мінімум 48 годин для АМЧ), недостатню чутливість при низьких титрах бактерій ( $\leq 10^5 \text{ КУО/мл}$ ) та нездатність виявляти атипів чи повільно зростаючі мікроорганізми. Через ці недоліки з'являються нові технології, такі як розширена кількісна культура сечі (EQUC) та секвенування нового покоління (NGS), що здатні виявляти широкий спектр мікроорганізмів, які класичний SUC пропускає. Це особливо важливо для пацієнтів з ускладненими або хронічними рецидивуючими ІСШ, але водночас створює нову діагностичну проблему: як відрізнити справжнього уропатогена від представників нормального уробіому.

Для впровадження оптимальних діагностичних алгоритмів необхідно знайти баланс, що передбачає максимальне використання швидких та точних молекулярних методів (NAAT) для діагностики ІПСШ, водночас зберігаючи та раціонально використовуючи культуральні методи для критично важливого тестування на АМЧ. Зокрема, для діагностики ІПСШ рекомендується повсюдний перехід до діагностики, що ґрунтується на результатах молекулярних аналізів для *N. gonorrhoeae* та *C. trachomatis*, оскільки це дозволяє пролікувати найбільшу кількість людей правильно. При цьому необхідно впроваджувати комплексні панелі тестування: для пацієнток із симптомами вагінальних виділень доцільним є тестування на

*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* та *T. vaginalis*, тоді як у разі уретральних виділень у чоловіків обов'язкове тестування (НААТ) повинно включати *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* та *M. genitalium*. Важливо підкреслити, що впровадження НААТ для діагностики гонореї не повинно означати повної відмови від посіву. Необхідно зберігати та зміцнювати лабораторні потужності для культурального дослідження *N. gonorrhoeae*, оскільки культура залишається єдиним стандартом для визначення АМЧ. У разі отримання позитивного результату НААТ на гонорею, слід виконати посів мазка перед початком терапії для оцінки профілю резистентності штаму. У складних випадках рецидивуючих уретральних чи вагінальних виділень, пацієнтів необхідно направляти у центри з лабораторними можливостями для діагностики повного спектру збудників та тестування на антимікробну резистентність *N. gonorrhoeae* та *M. genitalium*.

Що стосується рекомендацій для діагностики ІСШ, то для пацієнтів із серйозними станами, що супроводжуються системними ознаками інфекції (пієлонефрит, уросепсис), або з ускладненими ІСШ, обов'язковим є виконання аналізу сечі, культури сечі та тестування на АМЧ, з вибором терапії на основі місцевих даних про резистентність. Натомість, у більшості випадків неускладненого циститу, де клінічний діагноз є вірогідним, проведення культури сечі не завжди доцільно; тут слід максимально використовувати діагностичні алгоритми на основі симптомів та тест-смужок на нітроти/лейкоцитарну естеразу для зменшення частоти необґрунтованого призначення антибіотиків.

Для подальшого підвищення ефективності лабораторної діагностики УГІ, наукові дослідження необхідно зосередити на кількох критичних напрямках. По-перше, існує гостра потреба у розробці та впровадженні швидких, недорогих, але високочутливих тестів у місці надання допомоги (РОСТ), зокрема НААТ-базованих платформ, для діагностики *N. gonorrhoeae* та *C. trachomatis* в умовах обмежених ресурсів. По-друге,

необхідне подальше глибоке вивчення клінічної доцільності використання NGS та EQUUS у діагностиці ІСШ, особливо у пацієнтів зі складними або рецидивуючими інфекціями. Найкритичнішим завданням тут є розробка алгоритмів інтерпретації, які б дозволили лікарям надійно відрізнити справжні уропатогени від нормальної флори уробіому, щоб запобігти новій хвилі надмірного лікування. Нарешті, майбутнє діагностики — за тестами, що одночасно виявляють і збудника, і його резистентність. Необхідною є розробка РОСТ-тестів, здатних одночасно виявляти патоген та ключові генетичні маркери АМР, особливо для *N. gonorrhoeae* та *M. genitalium*, а також подальше дослідження секвенування цілого генома (WGS) для швидкого прогнозування повного профілю АМР збудника, що дозволить призначати справді індивідуалізовану терапію.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. World Health Organization. (2021). Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168>
2. Smith, A. C., Thorpe, P. G., Learner, E. R., Galloway, E. T., & Kersh, E. N. (2024). At-home specimen self-collection as an additional testing strategy for chlamydia and gonorrhoea: a systematic literature review and meta-analysis. *BMJ Global Health*, 9(8), e015349. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2024-015349>
3. Murtagh, M. M. (2019). The Point-of-Care Diagnostic Landscape for Sexually Transmitted Infections (STIs). The Murtagh Group, LLC.
4. Xu, R., Deebel, N., Casals, R., Dutta, R., & Mirzazadeh, M. (2021). A new gold rush: A review of current and developing diagnostic tools for urinary tract infections. *Diagnostics*, 11(3), 479. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030479>
5. Bonkat, G., Bartoletti, R., Bruyère, F., Cai, T., Geerlings, S. E., Köves, B., Kranz, J., Schubert, S., Pilatz, A., Veeratterapillay, R., & Wagenlehner, F. (2024). EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
6. Bonkat, G., Kranz, J., Cai, T., Geerlings, S. E., Köves, B., Pilatz, A., Medina-Polo, J., Schneidewind, L., Schubert, S., Veeratterapillay, R., & Wagenlehner, F. (2025). EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/> (Примітка: Цей документ є майбутньою публікацією 2025 року, що є нормальним для щорічних настанов.)

7. White, J. A., Dukers-Muijrs, N. H. T. M., Hoebe, C. J. P. A., Kenyon, C. R., Ross, J. D. C., & Unemo, M. (2024). 2024 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections) Europe. <https://iusti.org/treatment-guidelines/> (Примітка: Оскільки цей документ (European-CT-Guideline-for-consultation\_June-24.pdf) зазначений як проект для консультацій, він цитується як звіт організації, а не як стаття в журналі.)
8. Caruso, G., Giammanco, A., Virruso, R., & Fasciana, T. (2021). Current and future trends in the laboratory diagnosis of sexually transmitted infections. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1038. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031038>
9. Bermudez, T., Schmitz, J. E., Boswell, M., & Humphries, R. (2025). Novel technologies for the diagnosis of urinary tract infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 63(2). <https://doi.org/10.1128/jcm.00306-24> (Примітка: цей файл вказує на дату публікації в майбутньому (лютий 2025), що є нормальним для статей, опублікованих онлайн завчасно.)
10. Wi, T. E. C., Ndowa, F. J., Ferreyra, C., Kelly-Cirino, C., Taylor, M. M., Toskin, I., Kiarie, J., Santesso, N., & Unemos, M. (2019). Diagnosing sexually transmitted infections in resource-constrained settings: challenges and ways forward. *Journal of the International AIDS Society*, 22(S6), Article e25343. <https://doi.org/10.1002/jia2.25343>
11. Adamson, P. C., Loeffelholz, M. J., & Klausner, J. D. (2020). Point-of-care testing for sexually transmitted infections: A review of recent developments. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 144(11), 1344–1351. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0118-RA>
12. Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., Marra, M., Zummo, S., & Biondo, C. (2023). Urinary tract infections: The current scenario and

future prospects. *Pathogens*, 12(4), Article 623.  
<https://doi.org/10.3390/pathogens12040623>

13. Papp, J. R., Park, I. U., Fakile, Y., Pereira, L., Pillay, A., & Bolan, G. A. (2024). CDC laboratory recommendations for syphilis testing, United States, 2024. *MMWR Recommendations and Reports*, 73(1), 1–32.  
<https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7301a1>

14. Jiang, T.-T., Cao, N.-X., Luo, W., Li, Z., Huang, Z.-Q., Jia, T.-J., Yan, L., Shi, M.-Q., Han, Y., Yin, Y.-P., & Chen, X.-S. (2024). Performance and acceptability of self-collected specimens for diagnosis of rectal and pharyngeal *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections among men who have sex with men in China: a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases*, 24, Article 1366.  
<https://doi.org/10.1186/s12879-024-10273-8>

15. Workowski, K. A., Bachmann, L. H., Chan, P. A., Johnston, C. M., Muzny, C. A., Park, I., Reno, H., Zenilman, J. M., & Bolan, G. A. (2021). Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports*, 70(4), 1–187.  
<https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>

16. European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). Technologies, strategies and approaches for testing populations at risk of sexually transmitted infections in the EU/EEA.  
<https://doi.org/10.2900/632292>

17. World Health Organization. (2021). Point-of-care tests for sexually transmitted infections: Target product profiles & research questions (Update May 2021) [Draft for review].  
[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hrp/pocts/tpps\\_stipoct\\_may2021\\_draft\\_for\\_public\\_review.pdf?sfvrsn=c882618d\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hrp/pocts/tpps_stipoct_may2021_draft_for_public_review.pdf?sfvrsn=c882618d_7)