

Подходы к диагностике состояния вагинальной микрофлоры женщины

Л.М.Дьяков¹, А.В.Ходяков², А.С.Коновалов²,
А.Г.Зуева¹, В.В.Суровцев¹, Г.А.Хайруллина¹

¹Российский университет дружбы народов,
Москва

²ООО «НекстБио», Москва

Здоровье женщины зависит от многих факторов и не в последнюю очередь от состояния микрофлоры влагалища. Нарушения нормального бактериального состава влагалища зачастую приводят к влагалищным выделениям. Влагалищные выделения у женщин вызывают неприятные ощущения, снижают качество жизни, а также могут являться симптомами серьезных нарушений. Существует четыре основных патологических состояния, ассоциированных с влагалищными выделениями: бактериальный вагиноз (БВ), аэробный вагинит (АВ), урогенитальный кандидоз и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Существует несколько методов диагностики каждого из четырех состояний: микроскопическое и культуральное исследования, клиническое исследование, а также молекулярно-биологические исследования. Последние, в частности методы амплификации нуклеиновых кислот, подходят для одновременного выявления наличия ИППП и оценки состояния микрофлоры влагалища. Правильная, своевременная и качественная диагностика может существенно облегчить и ускорить установку диагноза, а значит, и назначение соответствующего лечения.

Ключевые слова: влагалищные выделения, бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, ИППП, урогенитальный кандидоз.

Approaches to the Clinical Diagnosis of Vaginal Microflora

L.M.Dyakov¹, A.V.Khodyakov², A.S.Kononov²,
A.G.Zueva¹, V.V.Surovtsev¹, G.A.Khayrullina¹

¹RUDN University, Moscow

²NextBio Ltd., Co., Moscow

A woman's health depends on many factors and the condition of vaginal microflora is not the least of them. Disbalance in the normal vaginal bacterial composition often leads to vaginal discharge. Vaginal discharge can cause discomfort, reduces the quality of life, and may also be a symptom of serious disorders. Four main pathological conditions associated with vaginal discharge are: bacterial vaginosis (BV), aerobic vaginitis (AV), urogenital candidiasis, and sexually transmitted infections (STIs). There are several methods for diagnosing each of the four conditions: microscopic and culture examination, clinical and molecular-biological methods. The latter, nucleic acid amplification methods in particular, are suitable for simultaneous detection of the STI presence and for assessment of the state of vaginal microflora. Correct, timely, and qualitative diagnosis can significantly facilitate and speed up the establishment

of the diagnosis, and hence the prescription of an appropriate treatment.

Keywords: vaginal discharge, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, STI, candidiasis.

За последнюю декаду наше знание о том, что является нормальной микрофлорой влагалища претерпело заметные изменения. Это связано с развитием методов исследования и диагностики, культуральные методы, являвшиеся основополагающими десятилетия назад, во многих областях потеряли свою значимость и продолжают вытесняться современными методиками. Культивирование микроорганизмов уже не может охватить весь спектр микрофлоры влагалища, на смену ему приходят молекулярно-биологические методы.

Как нормальная микрофлора влагалища, так и флора с отклонениями, по результатам современных исследований, может состоять из более чем сотни видов бактерий. На то какие из 200 видов бактерий и в каком соотношении будут присутствовать во влагалище влияет генетика, внешние факторы, состояние здоровья, возраст и гормональное состояние женщины [1–3]. Для нормальной микрофлоры влагалища характерно доминирование нескольких видов лактобактерий [4]. Они поддерживают защиту организма совместно с антибактериальными веществами, цитокинами, дефензинами и другими веществами, предотвращают дисбиоз, развитие инфекций, а также положительно влияют на развитие беременности [4].

Микробиота влагалища женщины напрямую влияет на ее здоровье. Нарушения нормального бактериального состава влагалища зачастую приводят к влагалищным выделениям. По новым совместным руководствам Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) существует четыре основных патологических состояния, которые ассоциированы с влагалищными выделениями: бактериальный вагиноз (БВ), аэробный вагинит (АВ), урогенитальный кандидоз и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) [5]. Влагалищные выделения, естественно, могут быть вызваны и рядом других физиологических и патологических состояний, таких как атопический вагинит, десквамативный воспалительный вагинит (ДВВ) или цервицит. Психосексуальные проблемы так же могут быть причиной нерегулярных влагалищных выделений и жжения вульвы. Все эти факторы должны быть уточнены в случаях, когда анализы по выявлению специфических инфекций отрицательны. Многие симптомы не специфичны, и большое количество женщин могут испытывать неприятные ощущения от дерматоза вульвы или раздражения, вызванного аллергической реакцией [5].

Бактериальный вагиноз (БВ)

БВ – одно из самых распространенных инфекционных заболеваний в мире. Распространенность БВ в разных странах и разных группах женщин варьирует от 4 до 50%, в некоторых исследованиях до 60% [6]. Это заболевание вызвано изменениями микрофлоры влагалища: снижением доли и разнообразия лактобактерий и увеличением количества и разнообразия грамотрицательных и анаэробных бактерий [7]. Более 50% случаев протекают бессимптомно [8]. Наличие БВ серьезно увеличивает риск возникновения осложнений при беременности или заражения ИППП как при наличии симптомов, так и при их отсутствии [9–11]. БВ ассоциирован с преждевременны-

ми родами, послеоперационными инфекциями после гистерэктомии или хирургических аборт, а также заражением ИППП, включая ВИЧ и *Trichomonas vaginalis* [12–15]. В связи с большим количеством случаев бессимптомного течения инфекции, диагностика БВ является важным этапом при постановке диагноза.

На сегодняшний день диагностика БВ может быть проведена несколькими лабораторными методами, а также с помощью клинических критериев. Микроскопия препарата отделяемого влагалища, окрашенного по Граму с оценкой по Ньдженту (Nugent) [16] – золотой стандарт выявления БВ. Метод основан на оценке морфологии бактерий, присутствующих в мазке, окрашенном по Граму. Оценка препарата производится по десятибалльной шкале от 0 до 10. Различают следующие морфотипы: вагинальная гарднерелла и бактероиды, лактобациллы и мобилункус [16]. Значения менее четырех баллов соответствуют нормальной флоре, 4–6 баллов – промежуточному состоянию и более 6 баллов – БВ. Интерпретация промежуточного состояния затруднена, но в некоторых случаях ее связывают с осложнениями [17].

Критерий Хай-Айсон (Hay-Ison) [18] – также метод, базирующийся на анализе препаратов отделяемого влагалища, окрашенного по Граму. К плюсам этого метода по сравнению с микроскопией по Ньдженту можно отнести простоту и меньшее количество времени, затрачиваемого на анализ. Выделяют 4 степени: 0 – отсутствие бактерий, присутствуют только эпителиальные клетки, вероятно недавно был проведен курс лечения антибиотиками, степень 1 – норма (доминируют лактобактерии), 2 – промежуточная (смешанная флора при наличии лактобактерий, но также присутствуют морфотипы вагинальной гарднереллы и/или мобилункуса), 3 – БВ (доминируют морфотипы гарднереллы или мобилункуса, имеются ключевые клетки, лактобактерии отсутствуют или присутствуют в незначительном количестве), 4 – грамположительная кокковая флора, не связанная с БВ (флора, ассоциированная с АВ) [18].

Клинические критерии Амсель (Amsel) [19] наиболее простой метод диагностики БВ для которого нет необходимости использования микробиологической лаборатории или микроскопического исследования. БВ диагностируется при наличии трех критериев из четырех: 1) гомогенные бело-серые влагалищные выделения, 2) pH вагинального секрета <4,5, 3) «рыбный» запах (лучше проявляется при добавлении нескольких капель 10% КОН), 4) присутствие более 20% ключевых клеток из расчета всех эпителиальных клеток во влажном анатомическом препарате. К недостаткам этого метода можно отнести низкую чувствительность – всего 60–72% [20, 21].

Молекулярно-биологические методы (МБМ), например, на основе ПЦР в реальном времени, выявляют количество лактобактерий, вагинальной гарднереллы и *Atopobium vaginae* и на основании их соотношения формируют результат, соответствует ли обнаруженное соотношение БВ или нормальной микрофлоре. В наборе реагентов «АмплиПрайм® BV», разрабатываемом в рамках реализации комплексного проекта при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации/Минобрнауки России по договору №03.G25.31.0226 от 03.03.2017 г. также определяется общее количество бактерий и дополнительно можно определить наличие других бактерий, помимо присутствующих в норме или ассоциированных с БВ, что позволит заподозрить другие причины возникновения влагалищных выделений. Несомненным плюсом

МБМ на основе ПЦР в реальном времени является их высокая чувствительность – 100% по сравнению с методом Амсель и пиросеквенированием, а также высокая специфичность – 86 и 88% по сравнению с этими же методами, соответственно [22].

Другие методы диагностики БВ основаны, например, на измерении уровня сиалидазы. Сиалидаза – фермент, продуцируемый *G.vaginalis*, который гидролизует кетозидные связи концевых остатков сиаловой кислоты гликопротеинов, находящихся в цервикальной жидкости [23].

Аэробный вагинит (АВ)

АВ – состояние микрофлоры влагалища, при котором нормальная микрофлора (преимущественно лактобактерии) снижается, а ее место занимают в основном аэробные микроорганизмы. Основные виды бактерий, ассоциированные с АВ это *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Staphylococcus epidermidis* и *Enterococcus faecalis* [24, 25]. Распространенность АВ варьирует от 8,3 до 23,7% [26, 27]. Это заболевание ассоциировано с осложнениями при беременности [28–30].

Золотым стандартом диагностики АВ является исследование влажного анатомического препарата [25]. Исследование включает получение информации о бактериальной флоре, эпителиальных нарушениях и воспалении [5]. Заключение делается в баллах от 0 до 10: 0–2 АВ отсутствует, 3–4 незначительный АВ, 5–6 АВ средней степени и 7–10 – сильный АВ.

Культуральный метод не относится к числу рекомендуемых, поскольку даже если культура, полученная из вагинального мазка, содержит такие аэробные бактерии, как *Streptococcus agalactiae*, *S. aureus*, *E. coli*, это не означает, что у женщины АВ.

Молекулярные методы детекции основаны на выявлении таких групп бактерий, как *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. методом ПЦР в реальном времени. Заключение делается на основе соотношения концентрации этих групп и нормальной флоры женщины (лактобактерии). МБМ для диагностики АВ на рынке представлено сравнительно мало, но по своим показателям они являются достойной альтернативой микроскопии [31]. Преимуществом МБМ является возможность одновременного анализа одного вагинального мазка на несколько возможных причин возникновения влагалищных выделений.

В рамках реализации комплексного проекта при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации/Минобрнауки России по договору №03.G25.31.0226 от 03.03.2017г. разработан набор реагентов для количественного определения ДНК энтеробактерий, стафилококков и стрептококков методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме «реального времени» «АмплиПрайм® AV».

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП)

ИППП в широком понимании слова – любая инфекция, которая передается половым путем. Тем не менее в основном к ИППП относят *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, вирус простого герпеса, вирус папилломы человека и *Treponema pallidum*. По оценкам ВОЗ, в день появляется более чем 1 миллион случаев ИППП. Каждый год возникает 357 млн новых случаев инфицирования одной из четырех ИППП: хламидией (131 млн), гонореей (78 млн), сифилисом (5,6 млн) и трихомонадой (143 млн).

Как уже неоднократно было рекомендовано в российских [32] и зарубежных [33–35] руководствах по ведению пациентов с ИППП, а также многочисленных публикациях, наилучшими, а иногда и единственными (в случае *M. genitalium*) методами диагностики являются МБМ, в частности методы амплификации нуклеиновых кислот [36].

В рамках реализации комплексного проекта при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации/Минобрнауки России по договору №03.G25.31.0226 от 03.03.2017 г. разработан набор реагентов для качественного и количественного определения ДНК *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* и *Trichomonas vaginalis* методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме «реального времени» «АмплиПрайм® NCM(T)».

Урогенитальный кандидоз

Более 60% здоровых женщин репродуктивного возраста колонизированы грибами рода *Candida*. Количество этих грибов возрастает при беременности, снижено у детей и женщин после менопаузы в отсутствии замещающей гормональной терапии [37, 38]. Примерно 75% всех женщин хотя бы раз в жизни сталкивались с вульвовагинальным кандидозом, а у 6–9% он проявляется хронически (хотя бы раз в год). Причиной вульвовагинального кандидоза является разрастание грибов рода *Candida*, преимущественно *Candida albicans* (приблизительно 90% всех случаев), существенно в меньшей степени *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, реже – *C. lipolytica*, *C. rugosa*, *C. norvegensis*, *C. famata*, *C. zeylanoides* [32]. Диагностика кандидоза осуществляется микробиологическими, культуральными и молекулярно-биологическими методами.

Простое обнаружение почкующихся клеток при микроскопическом исследовании не является достаточным, поскольку колонизация грибами рода *Candida* может обнаруживаться как у асимтоматичных женщин, так и у женщин с кандидозом. В таких случаях диагноз должен базироваться суммарно на данных микробиологического исследования и клинических признаков. Наличие мицелия и псевдомицелия являются доказательством кандидоза [39, 40]. Выявление мицелия или псевдомицелия в препарате влажной пленки, обработанном солевым раствором или раствором 10–20% КОН позволяют диагностировать кандидоз с чувствительностью 40–60%. А выявление мицелия или псевдомицелия в препаратах, окрашенных метиленовым синим по Граму обладает чувствительностью вплоть до 65%.

Если возможно, положительные культуральные исследования вагинальных препаратов, должны определять принадлежит ли, выросшая культура к виду *C. albicans* или non-*albicans* видам рода *Candida*. При непосредственном высеве на чашки с агаром Сабуро, результаты должны быть ранжированы: слабый рост (+); умеренный рост (++) и рост сильный (обильный) (+++). Большое количество бессимптомных женщин являются носительницами грибов рода *Candida*, соответственно необходимо внимательно интерпретировать результаты при слабом и умеренном росте. Повторное культуральное исследование может быть проведено для выявления чувствительности к антимикотическим препаратам.

Как микробиологические, так и культуральные методы рекомендованы к применению при диагностике кандидоза в нашей стране и за рубежом [41, 5, 32]. МБМ также можно применять, но исключительно с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации [32].

Выявление грибов рода *Candida* МБМ стало развиваться не так давно, и сейчас идет активное накопление материала по их использованию. На данный момент методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) выявляют грибы рода *Candida* с высокими показателями чувствительности и специфичности [42, 43]. Несомненным плюсом использования МАНК является возможность видовой идентификации грибов рода *Candida*, поскольку некоторые виды обладают устойчивостью к антимикотическим препаратам.

В рамках реализации комплексного проекта при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации/Минобрнауки России по договору №03.G25.31.0226 от 03.03.2017 г. разработан набор реагентов для количественного определения ДНК возбудителей вульвовагинального кандидоза методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме «реального времени» «АмплиПрайм® VC».

Заключение

Влагалищные выделения у женщин приводят к неприятным ощущениям, снижению качества жизни, а также могут являться симптомами серьезных нарушений, таких как бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, урогенитальный кандидоз и инфекции, передаваемые половым путем. Правильная, своевременная и качественная диагностика может существенно облегчить и ускорить установку диагноза, а значит и назначение соответствующего лечения. Молекулярные методы диагностики на основе методов амплификации нуклеиновых кислот позволяют быстро (зачастую даже одновременно) выявить наличие или отсутствие нарушений, а также определить тип нарушения микрофлоры влагалища, приводящий к появлению влагалищных выделений.

Литература

1. Hong K.H., Hong S.K., Cho S.I., Ra E., Han K.H., Kang S.B., Kim E.C., Park S.S., Seong M.W. Analysis of the Vaginal Microbiome by Next-Generation Sequencing and Evaluation of its Performance as a Clinical Diagnostic Tool in Vaginitis. *Ann Lab Med*. 2016; 36 (5): 441–9.
2. Jeffrey D. Swartz, Medora Lachman, Kelsey Westveer, Thomas O'Neill, Thomas Geary, Rodney W. Kott, James G. Berardinelli, Patrick G. Hatfield, Jennifer M. Thomson, Andy Roberts, and Carl J. Yeoman Characterization of the Vaginal Microbiota of Ewes and Cows Reveals a Unique Microbiota with Low Levels of Lactobacilli and Near-Neutral pH. *Front Vet Sci*. 2014; 1: 19.
3. Aline C. Freitas, Alan Bocking, Janet E. Hill, Deborah M. Money, and the VOGUE Research Group Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth Microbiome. 2018; 6: 117.
4. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 902: 83–93.
5. Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018.
6. Kenyon C.R., Osbak K. Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014; 26(6):448–54.
7. Sobel J.D. Bacterial vaginosis. *Annual review of medicine*. 2000; 51: 349–356.
8. Koumans E.H., Sternberg M., Bruce C., McQuillan G., Kendrick J., Sutton M., Markowitz L.E. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis*. 2007; 34: 864–869.
9. Leitich H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 2007; 21: 375–390.
10. Martin H.L., Richardson B.A., Nyange P.M., Lavreys L., Hillier S.L., Chohan B., Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Bwayo J, Kreiss J. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency

- ency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis.* 1999; 180: 1863–1868.
11. Schwabke J., R., Desmond R. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 517 e511–516.
 12. Hillier S.L., Nugent R.P., Eschenbach D.A., Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R., Pastorek JG, 2nd, Rao AV, McNellis D, Regan JA, Carey JC, Klebanoff MA. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a 20 low-birth-weight infant. The 433 Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1737–1742.
 13. Persson E., Bergstrom M., Larsson P.G., Moberg P., Platz-Christensen J.J., Schedvins K., Wolner-Hanssen P. Infections after hysterectomy. A prospective nation-wide Swedish study. The Study Group on Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology within the Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996; 75: 757–761.
 14. Larsson P.G., Platz-Christensen J.J., Thejls H., Forsum U., Pahlson C. Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a double-blind, randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166: 100–103.
 15. Balkus J.E., Richardson B.A., Rabe LK, Taha TE, Mgodini N, Kasaro MP, Ramjee G, Hoffman IF, Abdool Karim S.S. Bacterial vaginosis and the risk of trichomonas vaginalis acquisition among HIV-1-negative women. *Sex Transm Dis.* 2014; 41: 123–128.
 16. Nugent R.P., Krohn M.A. and Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991; 29: 297–301.
 17. Gue'dou F.A., Van Damme L., Mirembe F. Intermediate vaginal flora is associated with HIV prevalence as strongly as bacterial vaginosis in a cross-sectional study of participants screened for a randomized controlled trial. *Sex Transm Infect.* 2012; 88: 545–551.
 18. Ison C.A. and Hay P.E. Validation of a simplified grading of gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect.* 2002; 78: 413–415.
 19. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983; 74: 14–22.
 20. Gallo M.F., Jamieson D.J., Cu U.S. Accuracy of clinical diagnosis of bacterial vaginosis by human immunodeficiency virus infection status. *Sex Transm Dis.* 2011; 38: 270–274.
 21. Singh R.H., Zenilman J.M., Brown K.M. The role of physical examination in diagnosing common causes of vaginitis: a prospective study. *Sex Transm Infect.* 2013; 89: 185–190.
 22. Rumyantseva T., Shipitsyna E., Guschin A, Unemo M. Evaluation and subsequent optimizations of the quantitative Ampli Sens Florocensis/Bacterial vaginosis-FRT multiplex real-time PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis. *APMIS.* 2016; 124 (12): 1099–1108.
 23. Lewis W.G., Robinson LS, Perry J, Bick JL, Peipert JF, Allsworth J.E. Hydrolysis of secreted sialoglycoprotein immunoglobulin A (IgA) in ex vivo and biochemical models of bacterial vaginosis. *J Biol Chem.* 2012; 287 (3): 2079–89.
 24. Donders G.G.G., Bellen G., Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG.* 2011; 118 (10): 1163–1170.
 25. Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E., Dekeersmaecker A., Salembier G., Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG.* 2002; 109 (1): 34–43.
 26. Bologno R., Dx'az Y.M., Giraudo M.C., Ferna'ndez R., Mene'ndez V., Brizuela J.C., Gallardo A.A., Alvarez L.A., Estevao Belchior S.G. Importance of studying the balance of vaginal content (BAVACO) in the preventive control of sex workers. *Rev Argent Microbiol.* 2011; 43(4):246–50.
 27. Marconi C., Donders G.G., Bellen G., Brown DR, Parada CM, Silva M.G. Sialidase activity in aerobic vaginitis is equal to levels during bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 167 (2): 205–209.
 28. Donders G.G., Vereecken A., Van Bulck B., Cornelis A., Dekeersmaecker A., Klerckx P. The ecology of the vaginal flora at first prenatal visit is associated with preterm delivery and low birth weight. *Open Inf Dis J.* 2008; 2: 45–51.
 29. Rezeberga D., Lazdane G., Kroica J., Sokolova L., Donders G.G. Placental histological inflammation and reproductive tract infections in a low risk pregnant population in Latvia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87 (3): 360–365.
 30. McDonald H.M., O'Loughlin J.A., Jolley P., Vigneswaran R., McDonald P.J. Vaginal infection and preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991; 98: 427–435.
 31. Rumyantseva T.A., Bellen G., Savochkina Y.A., Guschin A.E., Donders G.G. Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 294 (1): 109–14.
 32. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. — 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс. — 2016. — 768 с. / Federal Clinical Recommendations. *Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually Transmitted Infections – 5-th ed., revised. and augmented.* М.: Delovoy Express. 2016; 768. [in Russian]
 33. Lanjou E., Ouburg S., de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS.* 2016; 27 (5): 333–48.
 34. Unemo M. The 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults recommends dual antimicrobial therapy. *Euro Surveill.* 2012; 17 (47).
 35. Jensen J.S., Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30 (10): 1650–1656.
 36. Коновалов А.С., Ходяков А.В., Зуева А.Г., Хайруллина Г.А. Современные методы диагностики инфекций, передаваемых половым путем. Трудный пациент. — 2018. — Т. 16. — № 4. — С. 54–57. / Khodyakov A.V., Zueva A.G., Khayrullina G.A. Kononov A.S. Sovremennye metody diagnostiki infekcyi peredavaemih polovim putem. *Trudnii pacient.* 2018; 4 (16): 54–57. [in Russian]
 37. Lindner J.G., Plantema FH and Hoogkamp K. Quantitative studies of the vaginal flora of healthy women and of obstetric and gynaecological patients. *J Med Microbiol.* 1978; 11: 233–241.
 38. Sobel J.D. Pathogenesis and epidemiology of vulvovaginal candidosis. *Ann NY Acad Sci.* 1988; 544: 547–557.
 39. Hopwood V., Crowley T., Horrocks C.T. Vaginal candidosis: relation between yeast counts and symptoms and clinical signs in non-pregnant women. *Genitourin Med.* 1988; 64: 331–334.
 40. Odds F.C., Webster C.E., Mayuranathan P. Candida concentrations in the vagina and their association with signs and symptoms of vaginal candidosis. *J Med Mycol.* 1988; 26: 277–283.
 41. Ullmann A.J., Cornely O.A., Donnelly J.P., Akova M., Arendrup M.C., Arikian-Akdagli S., Bassetti M., Bille J., Calandra T., Castagnola E., Garbino J, Groll A.H., Herbrecht R., Hope W.W., Jensen H.E., Kullberg B.J., Lass-Flörl C., Lortholary O., Meersseman W., Petrikos G., Richardson M.D., Roilides E., Verweij P.E., Viscoli C., Cuenca-Estrella M. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: Suppl 7: 1–8.
 42. Vahidnia A., Bekers W., Blienkendaal H., Spaargaren J.2. High throughput multiplex-PCR for direct detection and diagnosis of dermatophyte species, Candida albicans and Candida parapsilosis in clinical specimen. *J Microbiol Methods.* 2015; 113: 38–40.
 43. Olchawa A., Krawczyk B., Brillowska-Dabrowska A. New PCR test for detection of Candida glabrata based on the molecular target chosen by the RAPD technique. *Pol J Microbiol.* 2013; 62 (1): 81–4.

Сведения об авторах:**Дьяков Леонид Максимович** – инженер-лаборант, РУДН, Москва**Ходяков Андрей Владимирович** – генеральный директор ООО «НекстБио», Москва**Коновалов Андрей Сергеевич** – заместитель генерального директора по науке ООО «НекстБио», Москва**Зуева Анна Григорьевна** – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и физиатрии РУДН, Москва**Суровцев Виктор Васильевич** – заместитель директора медицинского института РУДН по инновационному развитию, Москва**Хайруллина Гузель Анваровна** – к.б.н., старший научный сотрудник, РУДН, Москва