

Zilberberg N.V., Voronova O.A., Evstigneeva N.P., Kuznetsova U.N.

Принципы и методы диагностики неспецифических вагинитов

ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Zilberberg N.V., Voronova O.A., Evstigneeva N.P., Kuznetsova U.N.

Principles and methods of diagnostics nonspecific vaginitis

Резюме

В статье представлены данные сравнительной характеристики широко применяемых в диагностике инфекций влагалища критериев Amsel (1984), методов классической бактериологии и современных методов молекулярной биологии (PCR real-time) для идентификации условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). Описан принципиально новый подход к исследованию условно-патогенной флоры, основанный на комплексной оценке основных групп микроорганизмов, формирующих вагинальный биоценоз, методом ПЦР в режиме реального времени. В основу диагностического этапа положено изобретение, отражающее клинико-лабораторные характеристики вагинальных инфекций, поражающих половой тракт женщины (патент № 2241990 от 10.12.2004 года, заявка на патент, приоритет от 27.07.2010 года).
Ключевые слова: бактериальный вагиноз, условно-патогенная микрофлора, полимеразная цепная реакция, чувствительность и специфичность диагностического теста

Summary

The article presents the comparative characteristics commonly used in diagnosing vaginal infections-ke criteria Amsel (1984), classical techniques of bacteriology and modern-domain molecular biology techniques (PCR real-time) for identification of conditionally pathogenic microorganisms (UTM). We describe a new approach to the study of conditionally pathogenic flora, based on a comprehensive assessment of major groups of microorganisms, form approximating the vaginal biocenosis by PCR in real time. The basis of the diagnostic phase laid the invention, reflecting the clinical and laboratory characteristics of vaginal infections that affect the genital tract of women (patent № 2241990 of 10.12.2004, the patent application, priority of 27.07.2010).
Key words: bacterial vaginosis, conditionally pathogenic, polymerase chain reaction, sensitivity and specificity of diagnostic tests

Введение

Изучение проблемы воспалительных заболеваний женских половых органов является стратегически важной, поскольку 60-65 % всех больных с ИППП и ВЗОМТ - пациентки с воспалениями гениталий [1-5]. Понятие воспалительных заболеваний женских половых органов является собирательным. В него входят различные нозологические формы, в этиологии которых ведущую роль часто играют возбудители инфекций, передаваемых половым путем [6-8]. Однако, накопленные данные мировой литературы свидетельствуют о том, что помимо вышеуказанных возбудителей в этиологии воспалительных заболеваний гениталий у женщин играют роль и микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенной флоре [9-13]. По данным литературы, микроорганизмы условно-патогенного ряда ча-

сто являются этнологическим началом неспецифической инфекции во влагалище у женщин различных периодов жизни [14-20], но в то же время многие виды бактерий являются труднокультивируемыми бактериологическим методом [21-24]. Поэтому вопрос выделения из половых путей облигатных и строгих анаэробных видов микроорганизмов является актуальным в настоящее время, а вопросы диагностики вагинальных инфекций являются приоритетными [25].

Целью исследования было проведение сравнительного изучения чувствительности и специфичности методов выделения микроорганизмов (бактериологическая идентификация и PCR real-time), формирующих вагинальный биоценоз у женщин с жалобами на выделения из половых путей при отсутствии инфекций, передаваемых половым путем.

Материалы и методы

Сплошным случайным методом обследовано 249 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 28,0±10,1) с жалобами на выделения из половых путей, которые обратились к дерматовенерологу. Всем женщинам проводили клинический осмотр, измерение pH вагинального секрета, постановку аминотеста, микроскопию мазка отделяемого из половых путей. Для исключения ИППП и скрытых инфекций проведено обследование ПЦР на хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, гонококки, трихомонады и вирусы (ВПГ, ВПЧ, ЦМВ).

Клиническое обследование женщин включало оценку характера субъективных симптомов, данных анамнеза заболевания, в том числе акушерско-гинекологического, результаты инструментальных исследований. Интерпретацию результатов микроскопической картины мазков вагинального отделяемого, осуществляли согласно критериям Е.Ф. Кира (2001), клинический диагноз бактериального вагиноза (БВ) выставляли на основании критериев Амсела (1983). Для исключения ИППП и вирусов использовали общепринятые методы диагностики, не противоречащие стандартам оказания специализированной медицинской помощи. Таким образом, в исследуемой когорте женщин, обратившихся к дерматовенерологу с жалобами на выделения из половых путей у 142 женщин (57,0 %) были обнаружены ИППП различной этиологии, которым было назначено лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. В соответствии с критериями исключения эти пациентки были исключены из исследования. У остальных 107 женщинам (43,0 %) ИППП были исключены, но этиология вагинита не установлена. Всем женщинам без ИППП было проведено дополнительное обследование клинического материала отделяемого половых путей для верификации возбудителей условно-патогенных и патогенных видов микроорганизмов. Для установления или исключения диагноза инфекции, и идентификации вида вагинального биоценоза у данной группы женщин, было проведено параллельное исследование классическим бактериологическим методом и методом ПЦР в режиме реального времени (PCR real-time) для выявления труднокультивируемых микроорганизмов (использован набор реагентов для исследования биоценоза урогенитального тракта у женщин по ТУ 9398-020-46482062-2008 в комплектации: Фемофлор-16, производства Россия). Оборудование и наборы реагентов разрешены к применению в медицинской практике РФ и внесенных в Государственный реестр изделий медицинского назначения и медицинской техники.

Характеристика метода PCR real-time: в основу способа диагностики вагинальных инфекций методом PCR real-time положена одномоментная комплексная количественная оценка биоты не культивационным методом с проведением сравнительного анализа представителей нормо- и условно-патогенной биоты с общим количеством микроорганизмов (25 идентифицируемых видов), с высокой значимостью определения облигатных анаэробов и микроаэрофильных бактерий в высоком количественном титре, при условии контроля качества полу-

чения клинического образца для исследования и определения общей бактериальной массы.

Принцип метода PCR real-time основан на использовании процесса амплификации ДНК, заключающемся в повторяющихся циклах: температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройкой полинуклеотидных цепей с этих праймеров Taq-полимеразой. Набор реагентов включает: смесь для ПЦР-амплификации, специфичную для всех бактерий (общая бакмасса), смесь, специфичную для нормофлоры (*Lactobacillus spp*) и смеси, специфичные для условно-патогенных микроорганизмов. В наборе реагентов, в одну из пробирок со смесью для амплификации добавлен внутренний контрольный образец (ВК), предназначенный для оценки эффективности протекания полимеразной цепной реакции. После прохождения амплификации, по показателю индикаторного цикла программно рассчитывается количество общей бакмассы, лактобактерий и каждого из условно-патогенных микроорганизмов. По их соотношению можно судить о состоянии биоценоза. Для исключения ложноотрицательных результатов учитывается показатель амплификации геномной ДНК человека (контроль взятия биологического материала).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов анализа с использованием пакета прикладных программы BIOSTAT на основе использования методов доказательной медицины.

Результаты и обсуждение

Для сравнительной оценки внедряемого нового диагностического метода (PCR real-time) исследование вагинальной микрофлоры мы сопоставили полученные результаты с результатами бактериологического исследования (забор клинического материала у каждой женщины для двух видов исследований (ПЦР и бактериологии) проводились одновременно). Результаты приведены в табл.1.

Представленные данные верификации микробиоты влагалища PCR real-time (Фемофлор-16) показали более высокую прогностическую значимость определения условно-патогенных микроорганизмов, облигатных анаэробов и микроаэрофилов в высоком количественном титре по сравнению с бактериологическим методом исследования. Результат выявления методом PCR real-time *Mycoplasma hominis* (72,1 % против 15,9 %) и *Ureaplasma urealyticum* (83,6 % против 26,2 %) также был отличен от результата бактериологического исследования. Данные по выявлению *Candida spp* не показали статистически значимых различий ($p>0,05$).

Сравнительная оценка случаев подтверждения клинического диагноза методом PCR real-time с тестами бактериологического исследования, представлены в табл.2.

Проведенное комплексное клинико-лабораторное обследование пациенток с вульвовагинальной патологией с применением молекулярно-генетического и бактериологического исследования позволило, основываясь на полученных данных сравнения установленных диагнозов ваги-

Таблица 1. Результаты видовой идентификации микроорганизмов вагинального биотопа, абс./% (поливариантный признак)

Род, вид микроорганизма	Удельный вес выделенных микроорганизмов				Δ
	PCR real-time n=107		Бактериологическое исследование n=107		
	Абс.	%±s	Абс.	%±s	Абс.
<i>Lactobacillus spp</i>	102	95,3±0,3	60	56,1±1,0	+42
<i>Streptococcus spp.</i>	18	50,0±0,7	4	3,7±0,4	+14
<i>Staphylococcus spp.</i>	17	47,2±0,7	31	29,0±0,9	-14
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	8	7,5±0,5	-8
<i>Enterococcus spp.</i>	-	-	5	4,7±0,4	-5
<i>Escherichia coli</i>	12	33,3±0,6	15	15,9±0,7	-3
<i>Klebsiella spp</i>	-	-	1	0,9±0,2	-1
<i>Proteus spp.</i>	-	-	3	2,8±0,3	-3
<i>Gardnerella vaginalis</i>	44	72,1±0,9	35	32,7±0,9	+9
<i>Prevotella bivia</i>	34	72,1±0,9	-	-	+34
<i>Porphyromonas spp.</i>	40	65,6±0,9	-	-	+40
<i>Atopobium vaginae</i>	71	77,2±0,8	-	-	+71
<i>Eubacterium spp.</i>	51	83,6±0,9	-	-	+51
<i>Sneathia spp</i>	32	52,5±0,9	-	-	+32
<i>Leptotrihia spp</i>	32	52,5±0,9	-	-	+32
<i>Fusobacterium spp.</i>	34	55,7±0,9	-	-	+34
<i>Megasphaera spp</i>	40	65,6±0,9	-	-	+40
<i>Veilonella spp</i>	40	65,6±0,9	-	-	+40
<i>Dialister spp</i>	40	65,6±0,9	-	-	+40
<i>Lachnobacterium spp</i>	34	55,7±0,9	-	-	+34
<i>Clostridium spp.</i>	34	55,7±0,9	-	-	+34
<i>Mobiluncus spp</i>	32	52,5±0,9	-	-	+32
<i>Corynebacterium spp.</i>	32	52,5±0,9	28	26,2±0,8	+4
<i>Peptostreptococcus spp</i>	39	63,9±0,9	-	-	+39
<i>Candida spp</i>	18	50,0±0,7	18	17,8±0,7	-
<i>Mycoplasma hominis</i>	44	72,1±0,9	15	15,9±0,7	+29
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	51	83,6±0,9	28	26,2±0,8	+23

Примечание: s – стандартная ошибка доли; Δ – коэффициент различий.

нальной инфекции новым методом PCR real-time (Фемофлор-16) и результативности бактериологического исследования, диагностировать бактериальный вагиноз у 67 и 35 больных, аэробный вагинит у 18 и 72 больных, кандидоз вульвы и влагалища у 5 и 18 больных, соответственно.

С целью оценки надежности выбора диагностического теста (PCR real-time (Фемофлор-16) или бактери-

ологический метод) для установления заключительного диагноза вагинальной инфекции было проведено сопоставление полученных данных обследования используемыми методиками в сравнении с заключительным диагнозом по критериям Амседа (1983), которые являются «золотым стандартом» в постановке диагноза бактериального вагиноза.

Таблица 2. Заключительный диагноз у пациенток с инфекциями влагалища установленный с помощью методов PCR real-time и бактериологического исследования*

Заключительный диагноз	Сравниваемые методы диагностики		Δ
	PCR real-time N=107	бактериологическое исследование n=107	
	Абс	Абс	Δ Абс
Бактериальный вагиноз	67	35	+32
Аэробный вагинит	18	72	-54
Кандидоз вульвы и влагалища	5	18	-13
Микоплазменная инфекция	44	15	+29
Уреаплазменная инфекция	51	28	+23

*Примечание: * - диагноз установлен с учетом значимости количественного присутствия микроорганизма, ассоциаций микроорганизмов в абс. числах, признаки расцениваются как поливариантные; Δ – коэффициент различий.*

Таблица 3. Таблица частот бактериологического исследования

Результат тестирования	Тест бактериологического исследования		
	БВ есть n=69	БВ нет n=38	Итого:
положительный	a=35	b=2	a+b=37
отрицательный	c=34	d=36	c+d=70
Итого:	a+c=69	b+d=38	n=a+b+c+d=107

Таким образом, среди отобранных сплошным случайным методом 107 пациенток, используя критерии Амседа, диагноз бактериального вагиноза был установлен 69 женщинам, у остальных (38 женщин) диагноз бактериального вагиноза подтвержден не был. Поскольку, используемые критерии Амседа определяют диагноз только отдельного состояния (БВ), интерпретация которых является субъективной и не всегда истинной, а диагностические методы (PCR real-time (Фемофлор-16) и бактериологический) определяют зависимость диагноза (состояния) от наличия или отсутствия конкретного маркера (микроорганизма), по наличию которого четко устанавливается заболевание, для устранения этого противоречия выстраиваем таблицу 2x2 частот соответствия установленного диагноза бактериальный вагиноз (БВ) с использованием бактериологической методики верификации и метода PCR real-time.

Таким образом, у 107 пациенток с подозрением на бактериальный вагиноз, по критериям Амседа («золотой стандарт»), только 69 – установлен диагноз бактериального вагиноза, а у 38 женщин, диагноз не подтвержден. На основании этого заносим данные в таблицу и сопоставляем их с данными полученными после проведения бактериологического теста (табл.3).

Из 69 (a+c) пациенток, которые имеют заболевание бактериального вагиноза по критериям Амседа, из них только 35 (a) имеют положительные результаты тестирования бактериологическим методом, а 34 (c) имеют отрица-

тельные результаты тестирования (ложноотрицательные). Из 38 (b+d) пациенток, которые не имеют диагноза бактериального вагиноз по критериям Амседа, 36 (d) имеют отрицательные результаты тестирования (истинно отрицательные) бактериологическим методом, а у 2-x (b) положительные результаты тестирования (ложноположительные).

Используя данные таблицы 3, рассчитываем распространенность (P) диагноза бактериальный вагиноз в исследуемой выборке, по формуле $P=(a+c)/n \times 100\%$.

$P=(35+34)/107 \times 100\%=64\%$. Таким образом, распространенность БВ, установленного на основании бактериологической верификации в этой выборке составила 64%.

Для оценки надежности лабораторного подтверждения БВ бактериологической методикой, проведем расчет чувствительности (Se) и специфичности (Sp) используемого теста. Чувствительность теста составила, $Se=a/(a+c) \times 100\%=35/(35+34) \times 100\%=51\%$. Специфичность теста составила, $Sp=d/(b+d) \times 100\%=36/(2+36) \times 100\%=95\%$. Установлено, что использование бактериологического метода с целью диагностики БВ, показало слабую чувствительность (51 %) и высокую специфичность (95 %) диагностического теста. Так как, бактериологический метод, используемый для диагностики БВ, имеет слабую чувствительность (пропускает болезнь из-за ложноотрицательных результатов), то больные женщины необоснованно получают информацию об отсутствии заболевания. Это является отрицательным моментом для использования данного метода для дифференциальной диагностики БВ.

Таблица 4. Таблица частот метода PCR real-time (Фемофлор-16)

Результат тестирования	Тест PCR real-time (Фемофлор-16)		
	БВ есть n=69	БВ нет n=38	Итого:
положительный	a=67	b=1	a+b=68
отрицательный	c=2	d=37	c+d=39
Итого:	a+c=69	b+d=38	n=a+b+c+d=107

Аналогично изучена оценка чувствительности и специфичности метода PCR real-time (Фемофлор-16) для установления диагноза бактериального вагиноза (табл.4).

Из 69 (a+c) пациенток, которые имеют заболевание бактериального вагиноза со-гласно критериям Амседа, только у 67 (a) выявлены положительные результаты тестирования методом PCR real-time и у 2-х (c) пациенток отрицательные результаты (ложноотрицательные). Из 38 (b+d) пациенток, у которых нет бактериального вагиноза (по критериям Амседа), у 37 (d) женщин имеются отрицательные результаты (истинно отрицательные) тестирования методом PCR real-time и в 1 (b) случае положительный результат (ложноположительный).

Используя данные таблицы 4, рассчитываем чувствительность (Se) и специфичность (Sp) метода PCR real-time (Фемофлор-16) используемого в качестве нового метода диагностики БВ у женщин с жалобами, клиническими признаками вагинальной инфекции при исключенных ИППП. Чувствительность метода PCR real-time (Фемофлор-16) составила, $Se = a/(a+c) \times 100\% = 67/(67+2) \times 100\% = 97\%$. Специфичность метода PCR real-time (Фемофлор-16) составила, $Sp = d/(b+d) \times 100\% = 37/(1+37) \times 100\% = 97\%$.

Установлено, что использование метода PCR real-time (Фемофлор-16) с целью диагностики БВ, показало высокую чувствительность (97 %) и высокую специфичность (97 %) в качестве нового диагностического теста.

Выводы

Метод молекулярной биологии, в частности PCR real-time (Фемофлор-16), имея высокую чувствительность и специфичность позволяет исключить наличие заболевания у пациенток с отрицательным тестовым результатом и подтвердить его у пациенток с положительным тестовым результатом. Являясь высокочувствительным и высокоспецифичным диагностическим инструментом, молекулярно-биологический метод PCR real-time (Фемофлор-16) позволяет своевременно выявлять заболевание даже у женщин, не имеющих выраженных клинических симптомов инфекций вульвы и влагалища и может, быть рекомендован для использования в специализированных лечебных учреждениях. В проведенном исследовании показано, что молекулярно-генетический метод ПЦР в режиме «реального времени» (Фемофлор-16) одномоментно идентифицирует до 25 труднокультивируемых микроорганизмов до вида и определяет их количественное содержание, поэтому может быть использован как альтернативный бактериологическому методу в исследовании условно-патогенных

микроорганизмов, для ранней диагностики инфекционного процесса во влагалище.

На основании проведенного исследования ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравсоцразвития России получил регистрационное удостоверение ФС-2010/275 от 21.07.2010 года и разрешение на использование медицинской технологии «Диагностика инфекционной вульвовагинальной патологии у женщин при исключенных инфекциях передаваемых половым путем». Показания к применению медицинской технологии: острый вагинит (N76.0); подострый и хронический вагинит (N76.1); вагинит, вульвит и вульвовагинит при инфекционных болезнях (N77.1), обусловленный кандидозом вульвы и влагалища (B 37.3), другие не воспалительные болезни влагалища (N89.8) при исключенных инфекциях, передаваемых половым путем (ИППП). Противопоказания к применению медицинской технологии: воспалительные заболевания урогенитального тракта, органов малого таза, обусловленные возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).

Использование данной медицинской технологии позволяет повысить эффективность ранней дифференциальной диагностики дисбаланса микрофлоры влагалища и прогнозировать развитие инфекционного процесса, это обеспечивает своевременное установление точного диагноза и определяет выбор тактики лечения, что снижает риск развития осложнений, минимизирует материальные затраты на дорогостоящие лабораторные исследования и лекарственные препараты.

Применение технологии осуществимо в условиях амбулаторно-поликлинического приема кожно-венерологических диспансеров и многопрофильных больниц. ■

Зильберберг Н.В., д.м.н., заместитель директора по НИР. ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; Воронова О.А., к.м.н., ученый секретарь ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; Евстигнеева Н.П., д.м.н., руководитель экспериментального отдела ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; Кузнецова Ю.Н., к.м.н., руководитель научного клинического отдела инфекций, передаваемых половым путем ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Воронова Ольга Анатольевна, 620079, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; e-mail: voronova.70@mail.ru

Литература:

1. Анкирская А.С. Опыт микробиологической диагностики оппортунистических инфекций влагалища / А.С. Анкирская // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2001. - Том 3. - № 2.
2. Решетько О.В., Луцевич К.А. Современные подходы и направления антимикробной терапии бактериального вагиноза / О.В. Решетько, К.А. Луцевич // Клин микробиол антимикроб химиотер.- 2009. - Том 11.- №3.-С.196-210
3. Рахматулина М.Р., Шаталова А.Ю. Современные представления о микроценозе вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста/ М.Р. Рахматулина, А.Ю. Шаталова / ВДВ. 2009.№3.С.38-42
4. Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Бондаренко В.М. Эндотоксемия и антиэндотоксиновый иммунитет у женщин при бактериальном вагинозе / А.Р. Мавзютов, К.Р. Бондаренко, В.М. Бондаренко// ЖМЭИ.-2009.-№5.—С.57-61
5. Савицкая К.И. Микрофлора урогенитального тракта у здоровых женщин репродуктивного возраста /К.И. Савицкая, Н.В. Зур, В.А. Молочков, М.В. Нестерова // Рос журнал кожных и венерических болезней - 2003. - №3. - С. 50-53.
6. Marrazo JM, Antonio M, Agnew K, Hillier SL. Distribution of genital Lactobacillus strains shared by female sex partners/ JMMarrazo, M Antonio, K Agnew SL Hillier // J Infect Dis 2009 Mar 1;199(5):680-3.
7. Coudeyras S, Jugie G., Vermerie M., Forestier C. Adhesion of human probiotic Lactobacillus rhamnosus to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens/ S. Coudeyras, G. Jugie, M. Vermerie C. Forestier // Infect Dis Obstet Gynecol. 2008;2008:549640. Epub 2009 Jan 27
8. Lin F. Y. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease / F. Y. Lin, R. A. Brenner, Y. R. Johnson et al. // Am J Obstet Gynecol. - 2007. - Vol. 184. - №6. - p. 1204-1210.
9. Герасимова Н.М., Воронова О.А. Особенности диагностики аэробного вагинита / Н.М. Герасимова, О.А. Воронова и др. // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. - 2004. - № 5. - С.74-78.
10. Воронова О.А. Клинико-анамнестические, микробиологические и иммунологические особенности аэробного вагинита. Способ диагностики, лечения и профилактики рецидивов./О.А. Воронова// Автореф.дисс. канд.мед.наук, Екатеринбург.- 2004.- 24 с
11. Рахматулина М.Р. и др. инновационные технологии в диагностике и выборе лечения воспалительных заболеваний мочеполовой системы./ М.Р. Рахматулина и др.// ВДВ. 2008.№5.С.77-82
12. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз - особенности клинического течения, диагностика и лечение / А.С. Анкирская и соавт // Акушерство и гинекология, 2005, №3 С.2
13. Воронова О.А., Герасимова Н.М., Кунгуров Н.В. Клинико-анамнестические, микроскопические и микробиологические особенности течения заболеваний, обусловленных нарушениями вагинальной экологии/ О.А. Воронова, Н.М. Герасимова, Н.В. Кунгуров // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии - 2006.- №1.- 36-44
14. Состояние локального иммунитета при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе/ Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С. и др.// Акушерство и гинекология.-2011.- №1. с.52-56.
15. Donders G.G. et al Can vaginal pH be measured from the wet mount slide?/ G.G. Donders et al//Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol2009 Sep;146(1):100-3. Epub 2009 Jul 29.
16. Yamamoto T., Zhou X., Willims CJ., Hochwalt A., Forney L.J. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women./ T. Yamamoto, X. Zhou, C.J. Willims, A. Hochwalt, L.J. Forney // J Pediatr Adolesc Gynecol. 2009 Feb;22(1):11-8.
17. Polishko TN, Sirokvasha EA, Klokov VV., Vinnikov AI. Comparative studying of anaerobic bacteria located in woman's reproductive ways in normal condition and dysbiosis / TN Polishko, EA. Sirokvasha, VV. Klokov, AI. Vinnikov // Lik Sprava 2008 Apr-Jun; (3-4):57-63Jun;(3-4):57-63
18. Amsel R. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiological associations/ R. Amsel, P.A. Totten et al// Am J Med 1983;14:74
19. Nugent R.P. Krohn M.A., Hiller S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. J Clin Microbiol1991;29:297-301
20. Ekmekci H, Aslim B, Ozturk S. Characterization of vaginal lactobacilli coaggregation ability with Escherichia coli/ H. Ekmekci, B. Aslim, S. Ozturk // Microbiol Immunol. 2009 Feb;53(2):59-65
21. Плахова К.И. и др. Идентификация микробного состава выделений из влагалища методами генодиагностики/ К.И. Плахова//ВДВ 2007;6:9-13
22. Китаева Н.В. и др. Биомикрочипы и возможность их применения в дерматовенерологии/ Н.В. Китаева и др.// ВДВ 2009;6:33-45.
23. Гомберг М.А., Плахова К.И., Анискова И.Н. Стандартная и нестандартная диагностика и терапия при выделениях из влагалища./ М.А. Гомберг, К.И. Плахова, И.Н. Анискова// Фарматека 2006;(2):45-50
24. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма?/ Е.С. Ворошилина, Л.В. Тумбинская и др. // Акушерство и гинекология.-2011.- №1. с.57-65.
25. Шаталова А.Ю. Вульвовагиниты, вызванные условно-патогенными микроорганизмами, у пациенток репродуктивного возраста: этиология, клиника, диагностика и терапия: Автореф. дисс... канд. мед. наук -М., 2011. - 23 с.