

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧИМОЙ БАКТЕРИУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН МЕТОДОМ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

© Т.А. Хуснутдинова¹, Е.В. Шипицына¹, Ю.А. Савочкина², О.Ю. Тимошина², Е.В. Рыбина¹, А.Е. Гущин², А.М. Савичева¹

¹ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Поступила в редакцию: 26.05.2016

Принята к печати: 05.08.2016

■ **Введение.** Инфекции мочевыводящих путей относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии. Бактериологический метод исследования мочи является трудоемким и длительным, в связи с чем разработка точных и быстрых методов выявления значимой бактериурии является актуальной задачей. **Цель исследования.** Оценка методики на основе количественной ПЦР для определения значимой бактериурии у беременных женщин. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование проб средней порции мочи, полученных от беременных женщин. Бактериологическое исследование мочи проводилось количественным методом, значимой бактериурией считали содержание бактерий не менее 105 КОЕ/мл. Образцы мочи анализировали методом количественной мультиплексной ПЦР в реальном времени для обнаружения основных уропатогенных бактерий / групп бактерий. Диагностические характеристики ПЦР оценивали по отношению к результатам культурального тестирования. **Результаты.** Всего было протестировано 896 проб мочи, из них значимая бактериурия была выявлена в 28 случаях (3 %). Частота выделения *Escherichia coli* составила 50 %, *Enterococcus spp.* — 25 %, *Klebsiella spp.* — 7 %, *Proteus spp.* и *S. saprophyticus* по 4 %, *Streptococcus spp.* — 14 %. Показатели чувствительности и специфичности выявления значимой бактериурии с помощью методики на основе количественной ПЦР в реальном времени для большинства видов / групп бактерий составили от 99 до 100 %. Чувствительность и специфичность оцениваемой методики для выявления значимой бактериурии у беременных женщин составили 96 и 98 % соответственно. **Выводы.** Распространенность значимой бактериурии среди беременных женщин составляет 3 %. Половину всех уропатогенов, выделяемых у беременных женщин с бактериурией, составляют *E. coli*. Чувствительность и специфичность количественной ПЦР для определения значимой бактериурии составляют 96 и 98 % соответственно.

■ **Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей; значимая бактериурия; уропатогены; количественная ПЦР в реальном времени; чувствительность и специфичность.

EVALUATION OF SIGNIFICANT BACTERIURIA IN PREGNANT WOMEN USING QUANTITATIVE REAL-TIME PCR

© Т.А. Khusnutdinova¹, E.V. Shipitsyna¹, Yu.A. Savochkina², O.Yu. Timoshina², E.V. Rybina¹, A.E. Gushchin², A.M. Savicheva¹

¹FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(4):50-56

Received: 26.05.2016

Accepted: 05.08.2016

■ **Introduction.** Urinary tract infections are the most common infections in obstetrics and gynecology. Bacteriological method to investigate urine is laborious and time-consuming, therefore development of accurate and rapid methods for the detection of significant bacteriuria is important. **Objective.** Evaluation of quantitative real-time PCR based approach for the detection of significant bacteriuria in pregnant women. **Material and methods.** A retrospective investigation of mid-stream urine samples obtained from pregnant women was performed. Urine culture was performed using quantitative method, and a case was considered as significant bacteriuria if ≥ 105 CFU/ml were detected. Urine samples were analyzed for main uropathogens / groups of uropathogens using quantitative multiplex real-time PCR. Diagnostic

characteristics of PCR were computed relative to the results of urine culture. **Results.** In total, 896 urine samples were tested. Of them, significant bacteriuria was found in 28 cases (3%). The frequency of detection of *Escherichia coli* was 50%, *Enterococcus spp.* — 25%, *Klebsiella spp.* — 7%, *Proteus spp.* and *S. saprophyticus* 4% each, *Streptococcus spp.* — 14%. Sensitivity and specificity of the detection of significant bacteriuria using quantitative real-time PCR for the majority of bacterial species / groups were 99% to 100%. Sensitivity and specificity of the quantitative real-time PCR based method were 96% and 98%, respectively. **Conclusions.** Prevalence of significant bacteriuria among pregnant women is 3%. Half of the uropathogens isolated from pregnant women with bacteriuria are *E. coli*. Sensitivity and specificity of quantitative PCR for the detection of significant bacteriuria are 96% and 98%, respectively.

■ **Keywords:** urinary tract infections; significant bacteriuria; uropathogens; quantitative real-time PCR; sensitivity and specificity.

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из самых распространенных инфекционных заболеваний во всем мире. В России распространенность ИМП составляет порядка 1000 случаев на 100 000 населения [1]. Ежегодно в США на ИМП приходится более 7 млн визитов к врачу и около 1 млн обращений в отделения неотложной помощи, которые заканчиваются госпитализацией более чем в 100 тыс. случаев в год [2].

Риск развития ИМП зависит от возраста, пола пациента, наличия сопутствующих заболеваний и патологии мочевыводящих путей. Женщины значительно чаще, чем мужчины, страдают от ИМП. В течение жизни до 60% женщин сталкиваются хотя бы с одним эпизодом ИМП [3]. Пик заболеваемости клинически выраженными ИМП приходится на молодых сексуально активных женщин в возрасте от 18 до 24 лет [3, 4].

ИМП относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии. Развитие ИМП во время беременности и отсутствие своевременного лечения может приводить к появлению серьезных осложнений со стороны матери и плода, таких как анемия, артериальная гипертензия, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела [5, 6].

Возбудителем ИМП в подавляющем большинстве случаев является *Escherichia coli* (70–80%). Реже при ИМП выявляются другие представители бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* [7, 8].

Основной метод диагностики ИМП — культивирование средней порции мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки. Бактериологический метод исследования мочи является трудоемким, дли-

тельным (48–72 часа), требующим особых условий культивирования и идентификации микроорганизмов. В настоящее время предлагаются альтернативные тесты для выявления бактериурии, такие как микроскопическое исследование мочи, а также нитритный тест и тест для определения эстеразы лейкоцитов, выпускаемые в виде тест-полосок. Эти тесты относительно быстры и удобны, однако, по сравнению с культуральным методом, их чувствительность и специфичность недостаточно высоки, особенно у беременных женщин [9–12].

В настоящее время использование молекулярно-биологических методов для выявления и идентификации микроорганизмов, их количественного определения в биологическом материале является эффективной и современной альтернативой традиционным бактериологическим исследованиям. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет определять количественное содержание микроорганизмов в исследуемом материале. Разработка и внедрение новых методов на основе количественного анализа ДНК возбудителей ИМП в моче с помощью ПЦР позволит сократить сроки проведения исследования, повысить уровень стандартизации процедуры исследования и точности получаемых результатов.

Целью данного исследования являлась оценка методики на основе количественной ПЦР для определения значимой бактериурии у беременных женщин.

Материалы и методы

Было проведено ретроспективное исследование проб мочи, полученных от беременных женщин на разных сроках беременности, поступивших в отделение патологии беременности ФГБНУ «НИИАГиР им. Д.О. Отта». Клиническим материалом для исследования служила средняя порция утренней свободно

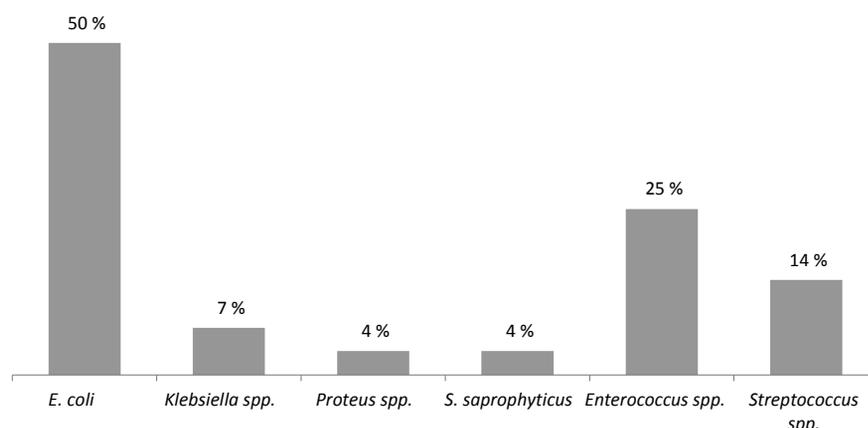


Рис. 1. Частота выявления уропатогенов при значимой бактериурии у беременных женщин

Fig. 1. Frequency of detection of uropathogens in pregnant women with bacteriuria

выпущенной мочи, полученная после туалета половых органов. Бактериологическое исследование клинического материала проводилось количественным методом с использованием 5 % кровяного агара. Значимой бактериурией считали содержание бактерий не менее 10^5 КОЕ/мл. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили методом масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS, BRUKER Daltonics, Германия). До проведения ПЦР-исследования образцы средней порции мочи хранили при температуре -70°C .

Образцы мочи анализировали методом количественной мультиплексной ПЦР в реальном времени с применением наборов реагентов «Амплиценс» серии «ИМП» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Москва), предназначенных для оценки содержания в пробах мочи общей бактериальной ДНК, ДНК *Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae/oxytoca*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* и *Enterococcus spp.* Экстракцию ДНК проводили с помощью набора РИБО-преп (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Москва). ПЦР проводили с помощью амплификатора Rotor-Gene 6000 в соответствии с инструкциями к наборам реагентов. Концентрацию ДНК бактерий рассчитывали в ГЭ (геномных эквивалентах) в 1 мл мочи.

Пороговые значения клинически значимой концентрации общей ДНК бактерий, ДНК *Enterobacteriaceae* и *E. coli* определяли путем ROC-анализа (ROC — receiver operating characteristic) по максимальной пропорции правильно классифицированных образцов. Чувствительность и специфичность метода количественной ПЦР оценивали по отношению

к результатам культурального исследования. Для остальных маркеров в качестве клинически значимой концентрации использовали значение $\geq 2 \times 10^5$ копий ГЭ/мл. Статистический анализ результатов осуществляли с использованием статистического пакета NCSS11 (NCSS, LCC).

Результаты исследования

Всего было протестировано 896 проб мочи, из них значимая бактериурия была выявлена в 28 случаях. Общая распространенность значимой бактериурии составила 3 %. Частота выделения *E. coli* составила 50 % (в 14 пробах из 28), *Enterococcus spp.* — 25 % (7 из 28), *Klebsiella spp.* — 7 % (2 образца мочи), *Proteus spp.* и *S. saprophyticus* по 4 % (в 1 пробе мочи каждый), *Streptococcus spp.* — 14 % (4 образца мочи) (рис. 1). Совокупная доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 61 %. В одном исследуемом материале (4 %) были обнаружены *Enterococcus spp.* и *Streptococcus spp.* в клинически значимом количестве.

Пороговые значения концентрации общей ДНК бактерий, ДНК *Enterobacteriaceae* и *E. coli*, определенные методом ROC-анализа, составили $\geq 1,2 \times 10^6$, $\geq 4,6 \times 10^5$ и $\geq 3,1 \times 10^5$ ГЭ/мл соответственно. Определение содержания ДНК *Enterobacteriaceae* в моче методом ПЦР позволило выявить все 17 случаев значимой бактериурии, обусловленной энтеробактериями, и определить отсутствие значимой бактериурии в 873 из 879 отрицательных случаев. Таким образом, чувствительность данного критерия составила 100 %, специфичность 99 % (табл. 1). В отношении выявления других отдельных групп уропатогенов в целом были получены показатели чувствительности и специфичности, равные или

Таблица 1

Чувствительность и специфичность выявления клинически значимой бактериурии с применением количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени

Table 1

Sensitivity and specificity of detection of significant bacteriuria using quantitative real-time PCR

| Бактериальные маркеры | Число истинно положительных проб | Число ложно-отрицательных проб | Число истинно отрицательных проб | Число ложно-положительных проб | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|---|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------|------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 17 | 0 | 873 | 6 | 100 | 99 |
| <i>Escherichia coli</i> | 14 | 0 | 877 | 5 | 100 | 99 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 2 | 0 | 893 | 1 | 100 | 99,9 |
| <i>Proteus spp.</i> | 1 | 0 | 894 | 1 | 100 | 99,9 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 7 | 0 | 883 | 6 | 100 | 99 |
| <i>Streptococcus spp.</i> | 3 | 1 | 885 | 7 | 75 | 99 |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | 1 | 0 | 895 | 0 | 100 | 100 |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | 1 | 0 | 889 | 6 | 100 | 99 |
| Все определяемые виды / группы бактерий | 27 | 1 | 852 | 16 | 96 | 98 |
| <i>Bacteria</i> | 27 | 1 | 764 | 104 | 96 | 88 |

Примечание: ГЭ — геномный эквивалент

приближающиеся к 100 %. Для одного случая выявленной культуральным методом значимой бактериурии, обусловленной стрептококками, методом ПЦР была выявлена ДНК *Streptococcus spp.* в концентрации $2,3 \times 10^4$ ГЭ/мл, что ниже установленного порога клинической значимости. Чувствительность выявления ДНК *Streptococcus spp.* составила 75 %. Чувствительность и специфичность методики в целом, т. е. выявление всех определяемых бактерий/групп бактерий с использованием установленных для них порогов, составили 96 и 98 % соответственно.

Содержание общей бактериальной ДНК используется в данной методике как вспомогательный критерий, тем не менее мы оценили диагностические характеристики этого критерия. Анализ содержания общей ДНК бактерий позволил выявить 27 из 28 случаев бактериурии, установленной при культуральном исследовании. В одном случае были выявлены энтерококки в клинически значимой концентрации как при культуральном исследовании, так и методом ПЦР, однако концентрация общей бактериальной ДНК была определена как $3,4 \times 10^5$ ГЭ/мл, что ниже установленного порога клинической значимости. Таким образом, чувствительность выявления бактериурии по критерию содержания общей ДНК бактерий составила 96 %. Из 868 проб, отрицательных

в отношении значимой бактериурии при культуральном исследовании, для 764 проб методом ПЦР было определено содержание общей ДНК бактерий ниже порога значимости, таким образом, специфичность ПЦР-анализа по этому критерию составила 88 %.

Обсуждение

ИМП относят к числу самых распространенных инфекционных заболеваний, при этом особую опасность ИМП представляют для беременных женщин. Диагностика ИМП в настоящее время основывается на бактериологическом исследовании проб мочи с количественным выделением этиологического агента. В качестве бактериологического критерия ИМП используется понятие значимой бактериурии. В различных клинических ситуациях значимой бактериурией считают выявление уропатогенных микроорганизмов в количестве $\geq 10^3$, $\geq 10^4$ или $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Так, для определения бессимптомной бактериурии порогом клинической значимости является содержание бактерий $\geq 10^5$ КОЕ/мл [13]. В нашем исследовании обследуемой популяцией были беременные женщины, в подавляющем большинстве случаев не имевшие симптомов ИМП, поэтому в качестве порога значимой бактериурии мы выбрали концентрацию бактерий $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

В нашем исследовании были проанализированы пробы мочи от 896 беременных женщин, значимая бактериурия была выявлена у 28 женщин (3 %). У половины всех женщин со значимой бактериурией выявлялись *E. coli*, за ними по частоте выявления следовали *Enterococcus spp.* (25 %), *Streptococcus spp.* (14 %), *Klebsiella spp.* (7 %), *Proteus spp.* и *S. saprophyticus* (по 4 % каждый). Совокупная доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 61 %. Наши данные согласуются с результатами недавнего многоцентрового исследования ДАРМИС, проведенного в 2010–2011 годах с целью изучения этиологической структуры и чувствительности возбудителей ИМП в России. Наиболее частыми возбудителями ИМП являлись представители семейства *Enterobacteriaceae*. Их доля составила 85 %, при этом *E. coli* была возбудителем ИМП в 65 % случаев. Другие возбудители ИМП встречались с частотой, не превышающей 10 % [14].

Культуральный метод до сих пор остается «золотым стандартом» в диагностике ИМП. Однако нужно отметить его существенные недостатки — длительность и трудоемкость исследования. Альтернативные тесты, с помощью которых можно получить более быстрые результаты исследования, как правило, обладают низкими показателями чувствительности и специфичности. Так, чувствительность микроскопического исследования осадка мочи составляет 83 %, специфичность — 59 %. Чувствительность нитритного теста, основанного на превращении нитратов в нитриты под действием грамотрицательных микроорганизмов, присутствующих в моче, составляет 35–85 % при высокой специфичности (92–100 %). Чувствительность теста для определения эстеразы лейкоцитов, выделяемой при разрушении лейкоцитов, составляет 72–97 % (при обследовании беременных женщин — всего около 50 %), специфичность — 64–82 % [9–12].

Методы молекулярной диагностики активно внедряются в диагностику инфекционных заболеваний, включая диагностику ИМП. Так, в недавнем исследовании с использованием полуколичественного ПЦР-анализа для обнаружения ДНК основных уропатогенов (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* и *P. aeruginosa*) чувствительность и специфичность ПЦР для выявления бактериурии составили 81 и 90 % соответственно [15]. В другом исследовании, также с применением полуко-

личественной ПЦР, в пробах мочи оценивали содержание общей бактериальной ДНК и одновременно определяли ДНК семи основных уропатогенов (*E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* and *Streptococcus spp.*), используя в качестве мишени фрагмент гена 16S рРНК. Чувствительность и специфичность определения общей бактериальной ДНК в данном исследовании составили 97 и 80 % соответственно, а совпадение результатов ПЦР и бактериологического посева при идентификации основных уропатогенов составило 75–100 % [16].

В нашем исследовании для диагностики бактериурии мы использовали методику на основе количественной мультиплексной ПЦР в режиме реального времени для определения содержания ДНК основных групп уропатогенов (выполняемую с помощью наборов реагентов «АмплиСенс» серии ИМП). Показатели чувствительности и специфичности используемой методики для большинства выявляемых видов / групп возбудителей составляли от 99 до 100 %. В целом, с применением данной методики были правильно идентифицированы 27 из 28 случаев значимой бактериурии и 852 из 868 отрицательных случаев. В итоге чувствительность и специфичность оцениваемой методики на основе количественной ПЦР по отношению к бактериологическому методу составили 96 и 98 %, соответственно.

Отдельного внимания заслуживает вопрос о диагностической значимости выявления общей бактериальной ДНК. В используемой нами методике определение содержания общей бактериальной ДНК используется как вспомогательный критерий, при превышении порогового уровня которого рекомендуется повторное исследование нового образца мочи пациентки для подтверждения наличия бактериурии. Тем не менее чувствительность и специфичность данного критерия (96 и 88 % соответственно) позволяют рассматривать его в качестве скринингового теста на значимую бактериурию. Применительно к нашим данным, полученным при обследовании популяции с относительно низкой распространенностью значимой бактериурии, использование такого скрининга позволило бы сократить количество образцов мочи, которые нуждаются в дальнейшем исследовании (с применением молекулярного или культурального метода), на 85 %. Однако полноценная валидация данного критерия требует дальнейших исследований на популяциях

пациентов с более высокой распространенностью бактериурии и при использовании других порогов значимости бактериурии.

Заключение

Распространенность значимой бактериурии с порогом $\geq 10^5$ КОЕ/мл в обследованной группе беременных женщин составляет 3 %. В половине всех случаев значимой бактериурии у женщин в моче была выявлена *E. coli*. Показатели чувствительности и специфичности выявления значимой бактериурии с помощью методики на основе количественной ПЦР в реальном времени для большинства видов / групп бактерий составили от 99 до 100 %. Чувствительность и специфичность оцениваемой методики для выявления значимой бактериурии у беременных женщин составили 96 и 98 % соответственно.

Литература

1. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г. Состояние и перспективы развития урологической помощи в Российской Федерации // Материалы X съезда урологов (отчет). — М., 2002. — С. 1–3 [Lopatkin NA, Martov AG. Sostoyanie i perspektivy razvitiya urologicheskoi pomoshchi v Rossiiskoi Federatsii. (Conference proceedings). Moscow; 2002:1-3. (In Russ).]
2. Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments. United States, 1997. *Vital Health Stat 13*. 1999;143(I-IV):1-39.
3. Nicolle L, Anderson PA, Conly J, et al. Uncomplicated urinary tract infection in women. Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. *Can Fam Physician*. 2006;52:612-8. doi: 10.1016/j.ucl.2007.09.004.
4. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am*. 2008;35(1):1-12.
5. Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol*. 1981;57(4):409-413.
6. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, et al. Metaanalysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birthweight. *Obstet Gynecol*. 1989;73(4):576-82.
7. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
8. Pezzlo M. Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections: Guidelines, Challenges, and Innovations. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2014;36(12):87-93. doi: 10.1016/j.clinmicnews.2014.05.003.
9. Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, et al. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA*. 1993;270(16):1971-1974. doi: 10.1001/jama.1993.03510160089035.
10. Demilie T, Beyene G, Melaku S, et al. Diagnostic accuracy of rapid urine dipstick test to predict urinary tract infection among pregnant women in Felege Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar, North West Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2014;7:481. doi: 10.1186/1756-0500-7-481.
11. Mignini L, Carroli G, Abalos E, et al. Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009;113(2Pt1):346-52. doi: 10.1097/AOG.0b013e318194f109.
12. Pfaller MA, Koontz FP. Laboratory evaluation of leukocyte esterase and nitrite tests for the detection of bacteriuria. *J Clin Microbiol*. 1985;21(5):840-842.
13. Grabe M, Bartoletti R., Bjerklund-Johansen TE et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology. 2015.
14. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2012. — Т. 14, № 4. — С. 280–302. [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnic AV i dr. Current State of Antibiotic Resistance of Pathogens Causing Community-Acquired Urinary Tract Infections in Russia: DARMIS Study (2010–2011). *Klin mikrobiol antimikrob chimioter*. 2012;14(4):280-302. (In Russ).]
15. Zee A, Roorda L, Bosman G, et al. Molecular diagnosis of urinary tract infections by semi-quantitative detection of uropathogens in a routine clinical hospital setting. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150755. doi: 10.1371/journal.pone.0150755.
16. Hansen W, van der Donk C, Bruggeman C, et al. A real-time PCR-based semi-quantitative breakpoint to aid in molecular identification of urinary tract infections. *PLoS One*. 2013;8(4):e61439. doi: 10.1371/journal.pone.0061439.

■ Адреса авторов для переписки

Татьяна Алексеевна Хуснутдинова — научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. E-mail: iagmail@ott.ru.

Tatyana A. Khusnutdinova — Researcher, Laboratory of Microbiology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. E-mail: iagmail@ott.ru.

■ Адреса авторов для переписки

Елена Васильевна Шипицына — д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Юлия Анатольевна Савочкина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции. ФБУН ЦНИИ «Эпидемиологии Роспотребнадзора». **E-mail:** aguschn@pcr.ru.

Ольга Юрьевна Тимошина — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции. ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора». **E-mail:** aguschn@pcr.ru.

Елена Владимировна Рыбина — врач-бактериолог лаборатории микробиологии. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Александр Евгеньевич Гуцин — канд. мед. наук, зав. лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции. ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора». **E-mail:** aguschn@pcr.ru.

Алевтина Михайловна Савичева — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией микробиологии. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. **E-mail:** savitcheva@mail.ru.

Elena V. Shipitsina — PhD, Senior Researcher, Laboratory of Microbiology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Yulia A. Savochkina — PhD, Senior Researcher, Laboratory for Molecular Diagnostic and Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Central Research Institute for Epidemiology. **E-mail:** aguschn@pcr.ru.

Olga Yu. Timoshina — Reseach Assistant, Laboratory for Molecular Diagnostic and Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Central Research Institute for Epidemiology. **E-mail:** aguschn@pcr.ru.

Elena V. Rybina — Bacteriologist, Laboratory of Microbiology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Alexander E. Gushchin — PhD, Head of the Laboratory for Molecular Diagnostic and Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Central Research Institute for Epidemiology. **E-mail:** aguschn@pcr.ru.

Alevtina M. Savicheva — MD, Professor, Head of Laboratory of Microbiology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. **E-mail:** savitcheva@mail.ru.