



УДК 618.14-002:616.98:616-036.21
DOI 10.24144/1998-6475.2020.50.54-62

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ УРОГЕНІТАЛЬНИХ МІКСТ-ІНФЕКЦІЙ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19

Бисага Н.Ю.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Коронавірусне захворювання (COVID-19) – це інфекційна хвороба, яку спричиняє новий штам коронавірусу. Більшість хворих на COVID-19 мають лише легкі або помірні симптоми й одужують без спеціального лікування. До складу мікробіому статевих та сечовивідних органів жінок фертильного віку з хронічними запальними захворюваннями статевих органів входять мікроорганізми, що у великій кількості при певних умовах можуть бути причиною значних порушень репродуктивного здоров'я.

Мета дослідження. Вивчення особливостей перебігу урогенітальних мікст-інфекцій в умовах пандемії COVID-19.

Матеріали та методи. У ході відкритого порівняльного рандомізованого дослідження нами було обстежено 60 жінок репродуктивного віку, які звернулися для амбулаторного лікування в жіночі консультації м. Ужгород. Пацієнтки були розділені на дві репрезентативні клінічні групи: основну склали 35 пацієнток із скаргами, що свідчили про запальні ураження урогенітального тракту, а також мали в анамнезі COVID-19; до групи контролю увійшли 25 пацієнток без ознак запального процесу сечовивідних та статевих шляхів і ПЛР-негативними результатами до COVID-19.

Результати досліджень. Вірус передається повітряно-крапельним шляхом через вдихання дрібних крапель, розпорошених у повітрі при кашлі, чханні або розмові. Краплі з вірусом можуть потрапляти на поверхні і предмети, а потім інфікувати людину, що доторкнулася, через наступні дотики до очей, носа або рота. Найбільшу проблему становить той факт, що у 80% випадків урогенітальна інфекція перебігає латентно, а її наявність жінка може навіть не підозрювати. Після перенесеного COVID загострення урогенітальних мікст-інфекцій виникало через 14 днів у 25 пацієнток основної групи (71%), а в інших 10 пацієнток (29%) – через 21 день після хвороби. Зниження їх кількості також знижує захисні властивості імунної системи і може призводити до загострення хронічних захворювань, зокрема, урогенітальних запальних захворювань [21]. Виникає вторинний інфекційний імунodefіцит, внаслідок реплікації коронавірусу до організму людини. Доказом цього були дослідження формули периферичної крові, де спостерігалася нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфопенія, еозинофілія у всіх жінок основної групи (100%).

Висновки. Антибіотикорезистентність у бактерій урогенітального тракту, яка розвивається на фоні лікування ускладнень COVID-у вимагає перегляду традиційних схем лікування урогенітальних мікст-інфекцій, які у даних обставинах не будуть ефективні.

Ключові слова: COVID-19, урогенітальні інфекції, мікробіота, запальні захворювання органів малого тазу.

Features of the course of urogenital mixed infections in a pandemic COVID-19

Bysaha N.Y.

Abstract. *Introduction.* Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by a new strain of coronavirus. Most patients with COVID-19 have only mild or moderate symptoms and recover without special treatment. The genitals of the genitals and urinary tract of women of childbearing age with chronic inflammatory diseases of the genitals include microorganisms, which in large quantities under certain conditions can cause significant reproductive health problems.

The aim of the study. Study of the peculiarities of urogenital mixed infections in the context of the COVID-19 pandemic.

Materials and methods of research. In an open comparative randomized study, we examined 60 women of childbearing age who sought outpatient treatment at a women's clinic in Uzhhorod. The patients were divided into two representative clinical groups: the main group consisted of 35 patients with complaints of inflammatory lesions of the urogenital tract, and also had a history of COVID-19; The control group included 25 patients without signs of inflammation of the urinary and genital tract and PCR-negative results to COVID-19.

Research results and their discussion. The virus is transmitted by airborne droplets through the inhalation of small droplets sprayed in the air when coughing, sneezing or talking. Drops with the virus can get on the surface and objects, and then infect a person who touched through subsequent contact with the eyes, nose or mouth. The biggest problem is the fact that in 80% of cases, urogenital infection is latent, and its presence a woman may not even suspect. After COVID, exacerbation of urogenital mixed infections occurred 14 days later in 25 patients of the main group (71%), and in the other 10 patients (29%) - 21 days after the disease. Reducing their number also reduces the protective properties of the immune system and can lead to exacerbation of chronic diseases such as urogenital inflammatory diseases, including [21]. Secondary infectious immunodeficiency occurs due to replication of the coronavirus to the human body. Proof of this were studies of peripheral blood formula, where there was neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, eosinophilia in all women of the main group (100%).

Conclusions. Antibiotic resistance in urogenital tract bacteria, which develops with the treatment of complications of COVID, requires a review of traditional treatment regimens for urogenital mixed infections, which will not be effective in these circumstances.

Key words: COVID-19, urogenital infections, microbiota, inflammatory diseases of the pelvic organs.

Вступ

COVID-19 (аббревіатура від англ. Coronavirus Disease 2019), раніше коронавірусна інфекція 2019 nCoV – потенційно важка гостра респіраторна інфекція, що викликається коронавірусом SARS-CoV-2 (2019 nCoV) [1-4]. Являє собою небезпечне захворювання, яке може протікати як у формі гострої респіраторної вірусної інфекції легкого перебігу, так і у важкій формі [3, 5-7]. Найбільш частим ускладненням захворювання є вірусна пневмонія, здатна призводити до гострого респіраторного дистрес-синдрому і подальшої гострої дихальної недостатності, при яких найчастіше необхідні киснева терапія і респіраторна підтримка [8]. До найбільш поширених симптомів захворювання належать підвищена температура тіла, стомлюваність і сухий кашель. До числа ефективних заходів профілактики відноситься часте миття рук і дотримання правил респіраторної гігієни [9]. Захворювання викликається новим вірусом, проти якого у людей спочатку немає набутого імунітету, до інфекції сприйнятливі люди всіх вікових категорій [10, 11].

Останніми роками у світі підвищується рівень захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). У структурі первинної захворюваності 50-70% випадків припадає на вікову групу пацієнтів 15-29 років. Термін “урогенітальні інфекції” об’єднує захворювання, відмінною рисою яких є ознаки ураження слизових оболонок сечовивідних та статевих шляхів. Урогенітальні інфекції представляють реальну загрозу репродуктивному здоров’ю, оскільки можуть бути причиною безпліддя, ускладненого перебігу вагітності та звичних викиднів. Факторами ризику, що сприяють розвитку даної патології,

слід вважати ранній початок статевого життя підлітками, часта зміна статевих партнерів, нехтування засобами бар’єрної контрацепції, алкоголь, куріння, наркоманія, авітаміноз, недостатнє харчування, стреси, зниження імунітету [12, 13]. Анатомічне розташування зовнішніх статевих органів і піхви – безпосередня їх близькість до анусу і сечовидільних шляхів – забезпечує високу частоту обміну мікроорганізмами між кишечником і уrogenітальним трактом, що також сприяє поширенню інфекції.

Мета дослідження

Вивчення особливостей перебігу уrogenітальних мікст-інфекцій в умовах пандемії COVID-19.

Матеріали та методи

У ході відкритого порівняльного рандомізованого дослідження нами було обстежено 60 жінок репродуктивного віку, які звернулися для амбулаторного лікування в жіночі консультації м. Ужгород.

Пацієнтки були розділені на дві репрезентативні клінічні групи: основну склали 35 пацієнток із скаргами, що свідчили про запальні ураження уrogenітального тракту, а також мали в анамнезі COVID-19; до групи контролю увійшли 25 пацієнток без ознак запального процесу сечовивідних та статевих шляхів і ПЛР-негативними результатами до COVID-19.

Усім включеним у дослідження пацієнткам проводили гінекологічний огляд, бактеріоскопію та бактеріологічне дослідження з антибіотикограмою вагінальних та уретральних виділень, онкоцитологію, кольпоскопію, ПЛР для виявлення хламідій, гонококів, трихомонад, генітального герпесу, цитомегалові-



русу, мікоплазми, загальний аналіз сечі, бакпосів сечі з антибіотикограмою. Пацієнтки мали підтверджений або спростований позитивний результат ПЛР до COVID-19 (письмовий варіант). Для досліджень використовувалися відповідні тест-системи, такі як: Euroimmun, Амплі-Сенс, Tescan Sunrise (Німеччина). Враховувався преморбідний фон, характер менструальної функції, наявність в анамнезі запальних захворювань органів малого таза й екстрагенітальної патології. Обробку отриманих результатів проводили методами параметричної статистики з використанням пакета програми Excell, адаптованих для медико-біологічних досліджень.

Дане дослідження проводили з дотриманням етичних норм і правил, прийнятих для медико-біологічних досліджень.

Результати досліджень

Для інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, інкубаційний період становив 1-14 днів, міг перебігати безсимптомно, в легкій формі (10 жінок) і у середній (25 жінок). Симптоми розвивалися в середньому на 5-6-ий день із моменту зараження [10]. Пацієнтки з легкими симптомами, зазвичай, видужували протягом тижня [14]. В середньому тривалість симптомів не перевищувала 20 днів [15].

Вірус передається повітряно-крапельним шляхом через вдихання дрібних крапель, розпорошених у повітрі при кашлі, чханні або розмові. Краплі з вірусом можуть потрапляти на поверхні і предмети, а потім інфікувати людину, що доторкнулася, через наступні дотики до очей, носа або рота [9]. Вірус може залишатися життєздатним протягом декількох годин, потрапляючи на поверхні предметів. На сталевих поверхнях і на пластику він може зберігатися до 2-3 днів [16]. Наші пацієнтки – 25 жінок основної групи (71%), таким чином, й інфікувалися через контаміновані руки. В одному з досліджень повідомляється про випадок захворювання всередині сім'ї, де у двох членів сім'ї були відсутні будь-які симптоми і аномалії на рентгенівських знімках, але проби слизу з верхніх дихальних шляхів показали наявність вірусу. Таким чином, можливі безсимптомні випадки інфекції [17]. Інша частина пацієнток основної групи (10 жінок, що відповідає 29%) мали вищевказаний перебіг захворювання.

Вірус потрапляє в клітину приєднанням білка пепломера до рецептора – ангіотен-

зинперетворюючого ферменту-2 клітини [18]. Цим же шляхом відбувалося проникнення в разі вірусу SARS-CoV, однак структурний 3D-аналіз пепломера на поверхні вірусу в разі SARS-CoV-2 передбачає максимально сильну взаємодію з рецептором [19]. Входу в клітину також сприяє попередня преактивація пепломера фурином, яка була відсутня у вірусу SARS-CoV [20]. Після приєднання до рецептора вірус SARS-CoV-2 використовує рецептори клітини й ендосоми для проникнення. Допомогає проникненню трансмембранна серинова протеаза-2 (TMPRSS2) [18]. Після інфікування вірус поширюється через слиз по дихальних шляхах, викликаючи великий викид цитокінів та імунну відповідь в організмі. При цьому може спостерігатися зниження кількості лімфоцитів у крові, зокрема Т-лімфоцитів. Деякі дослідження припускають, що на боротьбу з вірусом витрачається занадто велика кількість лімфоцитів. Зниження їх кількості також знижує захисні властивості імунної системи і може призводити до загострення хронічних захворювань, таких як уrogenітальні запальні захворювання, у тому числі [21]. Виникає вторинний інфекційний імунодефіцит, внаслідок реплікації коронавірусу до організму людини. Доказом цього були дослідження формули периферичної крові, де спостерігалася нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфопенія, еозинofilія у всіх жінок основної групи (100%). При тому, що в 25 пацієнток контрольної групи (100%) була наявна нормальна формула крові.

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) є актуальною проблемою в сучасній гінекології, оскільки вони займають перше місце в її структурі (до 70%), а також призводять до серйозних віддалених ускладнень. Серед них необхідно відзначити безпліддя, синдром хронічного тазового болю, позаматкову вагітність, невиношування вагітності [22, 23]. На найбільшу увагу заслуговують уrogenітальні інфекції, які клінічно проявляються у вигляді кольпіту, цервіциту, хронічного сальпінгоофориту, циститу, безсимптомної бактеріурії, хронічного і гестаційного пієлонефриту, а також екстрагенітальних вогнищ інфекцій, які, у свою чергу, спричиняють тяжкі перинатальні ускладнення та наслідки, якщо вчасно їх не виявити і не лікувати. Адже найбільшу проблему становить той факт, що у 80% випадків уrogenітальна інфекція перебігає латентно, а її наяв-

ність жінка може навіть не підозрювати [12, 24, 25]. Після перенесеного COVID загострення урогенітальних мікст-інфекцій виникало через 14 днів у 25 пацієнток основної групи (71%), а в інших 10 пацієнток (29%) – через 21 день після хвороби.

Вік пацієнток, які брали участь в дослідженні, був: основна група – середній вік склав $23 \pm 1,3$ року; контрольна група – середній вік становив $24 \pm 1,2$ року. У жіночу консультацію пацієнтки основної групи зверталися на 1-3-й день хвороби (середня кількість – $2,16 \pm 0,08$ дня). З анамнезу відомо, що 28 (80%) пацієнток основної групи мали обтяжений гінекологічний анамнез і раніше зверталися за медичною допомогою з приводу запальних захворювань (кольпіт, цервіцит, хронічний сальпінгоофорит, цистит), порівняно з контрольною, де анамнез не був обтяжений. При звертанні пацієнтки основної групи пред'являли скарги на виділення з піхви – 27 (77%) жінок; свербіж, печіння в ділянці статевих органів – 29 (83%); прискорене сечовипускання – 25 (71%); дизурію – 18 (51%); біль, пов'язаний зі статевим актом, – 35 (100%) пацієнток.

Урогенітальна мікробіота є складною динамічною екосистемою. Вона включає в себе нормальну флору, яка, у свою чергу, поділяється на облигатну та факультативну. За певних фізіологічних станів до складу урогенітальної мікробіоти входить транзиторна флора. Набута флора може бути представлена умовно-патогенними мікроорганізмами [13]. На стан і склад вагінальної мікрофлори впливає велика кількість ендогенних та екзогенних факторів, які підлягають або не підлягають модифікації. Як відомо, домінувальним мікроорганізмом вагінального мікробіому є різні види лактобактерій (*Lactobacillus* spp.): *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii*. У значно меншій кількості у нормі наявні інші види: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Actinomycetes*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridians*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* [26-28].

У більшості COVID-19 протікає в легкій або середній формі, але в деяких випадках COVID-19 викликає сильні запальні процеси, що називаються цитокіновим штормом, який може призвести до смертельної пневмонії і гострого респіраторного дистрес-синдрому.

Зазвичай COVID-19 супроводжується синдромом вивільнення цитокінів, при якому спостерігається підвищений рівень інтерлейкіну-6 (IL-6), що корелює з дихальною недостатністю, гострим респіраторним дистрес-синдромом та ускладненнями [29]. Підвищені рівні прозапальних цитокінів можуть також свідчити про розвиток вторинного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу [30].

Склад урогенітальної мікробіоти здорової жінки може мати особливості залежно від фази менструального циклу і вікового періоду [13, 31]. Оптимальна кількість та видовий склад лактобактерій забезпечує кислотність вагінального секрету у межах 4–4,5, формування бар'єра для фіксації умовно-патогенної та патогенної флори до вагінальних епітеліоцитів, бере участь у низці імунних механізмів [13, 32]. Склад мікробіому міцно взаємопов'язаний зі станом слизової оболонки піхви, який залежить, у першу чергу, від рівнів статевих гормонів, зокрема естрогенів [13, 33]. Під час дослідження урогенітальної мікрофлори вищевказаних груп спостерігалася така картина: у пацієнток основної групи було наявне порушення співвідношення резидентної та факультативної флори (дизбіоз) на тлі пограничних змін слизової оболонки піхви, зумовлених переважно гормональним дизбалансом, що проявлялося патологічними вагінальними виділеннями, а також дизуричними явищами; натомість, у пацієнток контрольної групи, урогенітальна флора була насичена значною кількістю лактобактерій (90%).

При порушенні мікробіоти даних екосистем у вагінальному біотопі зростає концентрація бактерій родів *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Mobiluncus*, *Gardnerella*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticus*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, що викликає урогенітальний запальний процес [24, 25, 32].

Необхідно відзначити підвищену вірулентність мікроорганізмів, які є пусковим механізмом у виникненні ЗЗМОТ. Поширенню інфекційного процесу можуть сприяти неупорядковані статеві відносини (з партнерами, сперма яких є джерелом інфекції), внутрішньоматкові втручання, післяпологові гнійно-септичні ускладнення. На стан жінок із цією патологією часто впливають так звані фактори ризику, що не тільки викликають загост-



рення інфекційного процесу, але і беруть безпосередню участь у патогенезі. При вивченні преморбідного фону у 28 (80%) пацієнток основної групи відзначався перенесений двосторонній сальпінгоофорит із проведенням в амбулаторних умовах антибактеріальної, протизапальної терапії, у 16 (46%) хворих на тлі перенесеного запального процесу органів малого тазу спостерігалось порушення менструального циклу за типом дисменореї. У пацієнток контрольної групи запальних процесів органів малого тазу (ОМТ) не спостерігалось, так само, як порушення оваріально-менструального циклу (збережена нормальна менструальна функція).

При бактеріоскопічному дослідженні виділень із піхви: лейкоцитоз визначали у 34 (97%) пацієнток основної групи, кокову і змішану мікрофлору – у 25 (71%) жінок, специфічна патогенна мікрофлора виявлена у 21 (60%) жінки. Необхідно відзначити, що специфічна патогенна мікрофлора піхви була представлена трихомонадами у 4 (11%) пацієнток, хламідіями – у 4 (11%) жінок, дріжджовими клітинами і спорами грибів – у 13 (37%) пацієнток. У пацієнток контрольної групи бактеріоскопія виділень – без особливостей, нормофлора піхви у всіх випадках.

Під час первинного візуального і кольпоскопічного огляду виявлено гіперемію і набряк слизової оболонки піхви у 35 (100%) пацієнток основної групи, ектопія циліндричного епітелію візуалізувалася в 25 (71%) випадках, незакінчена зона трансформації – в 13 (37%) випадках. Цитологічна картина у даних жінок відзначалася тільки II типу (35 пацієнток/100%), чистота піхви – III-IV типу. У жінок контрольної групи кольпоцитологія була без зауважень, нормальна кольпоскопічна картина.

При бактеріологічному дослідженні виділень цервікального каналу і піхви в обстежених хворих основної групи до проведення лікування була виявлена поєднана неспецифічна мікст-інфекція урогенітального біотопу на тлі пригнічення лактобацилярної мікрофлори. У всіх пацієнток мікробний пейзаж був представлений Гр- і Гр+ - мікроорганізмами різного ступеня колонізації: *St.aureus* $\geq 10^5$ КУО/мл – в 21 (60%) випадках, *St. epidermidis* $\geq 10^5$ КУО/мл – в 13 (37%), *Bacteroides fragilis* $\geq 10^4$ КУО/мл – в 11 (31%), *Peptostreptococcus* spp. $\geq 10^4$ КУО/мл – в 11 (31%), *Escherichia coli* $\geq 10^4$ КУО/мл – у 22 (63%) хворих на тлі зниження кількості *Lactobacillus* spp. Дріжджо-

подібні гриби роду *Candida* spp. $\geq 10^5$ КУО/мл виявлені в 30 (86%) випадках. Така кількість грибків пов'язана з використанням антибіотикотерапії у схемі лікування ускладнень COVID-у, що спричиняє дизбактеріоз, кандидомікоз урогенітального тракту, що вимагає обов'язкового включення пробіотичних препаратів у схему лікування урогенітальних мікст-інфекцій. У жінок контрольної групи урогенітальна мікробіота була представлена нормальною кількістю *Lactobacillus* spp.

При дослідженні загального аналізу сечі у всіх пацієнток основної групи (35 жінок) була наявна лейкоцитурія (16-20 у п.з.), плоский епітелій (10-12 у п.з.), циліндрурія (6-8 у п.з.), слиз та бактерії (++) . При тому, що сеча у жінок контрольної групи (25 пацієнток) була нормальною, без патології. Щодо бакпосіву сечі у досліджених основної групи спостерігалася така клінічна картина: *E. coli* $\geq 10^5$ КУО/мл – у 22 (63%) випадках, *St.aureus* $\geq 10^5$ КУО/мл – у 16 (46%), *Klebsiella* $\geq 10^6$ КУО/мл – у 9 (26%), *Enter. faecalis* $\geq 10^7$ КУО/мл – у 6 (17%) жінок. У всіх пацієнток контрольної групи бакпосів сечі був без патогенної мікрофлори.

Висновки

У зв'язку з епідемією Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) оголошено надзвичайну ситуацію в галузі суспільної охорони здоров'я, що має міжнародне значення, а ризики на глобальному рівні оцінюються як дуже високі. Ситуація швидко розвивається, щодня збільшується кількість хворих і загиблих. Ведуться різні наукові та клінічні дослідження. Багато наукових і медичних видавництв та організацій підписалися під заявою про вільний доступ і обмін інформацією, пов'язаною з новим захворюванням. Антибіотикорезистентність у бактерій урогенітального тракту, яка розвивається на фоні лікування ускладнень COVID-у, вимагає перегляду традиційних схем лікування урогенітальних мікст-інфекцій, які у даних обставинах не будуть ефективні.

Перспективи подальших досліджень: найбільш важливою відповіддю по відношенню до інфекції не є лікувальні заходи, а зниження швидкості її поширення, щоб розтягнути її в часі і знизити, таким чином, навантаження на системи охорони здоров'я. Епідемія закінчиться, як тільки серед населення виробиться достатній колективний імунітет.



ЛІТЕРАТУРА

1. Наименование заболевания, вызванного коронавирусом (COVID-19), и вирусного возбудителя. Всемирная организация здравоохранения. Дата обращения: 7 марта 2020.
2. Novel coronavirus (2019-nCoV) (англ.). WHO/Europe. World Health Organization (9 March 2020). Дата обращения: 9 марта 2020. Архивировано 18 апреля 2020 года.
3. Коронавирусная инфекция 2019-nCoV внесена в перечень опасных заболеваний // Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. 2 февраля.
4. Beeching, Fletcher, Fowler, 2020, Definition.
5. David L. Heymann, Nahoko Shindo. COVID-19: what is next for public health? (англ.) // The Lancet. Elsevier, 2020. 13 February. – ISSN 1474-547X 0140-6736, 1474-547X. – doi:10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
6. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Минздрав России. Министерство здравоохранения Российской Федерации (3 марта 2020).
7. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. 28 января.
8. С. Н. Авдеев. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе : [рус.] / С. Н. Авдеев, Н. А. Царева, З. М. Мержоева ... [и др.] // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 2 (июнь). С. 151–163. – ISSN 2541-9617.
9. Вопросы и ответы о COVID-19. Всемирная организация здравоохранения. Дата обращения: 1 марта 2020. Архивировано 25 апреля 2020 года.
10. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). World Health Organization (24 февраля 2020).
11. Рекомендации ВОЗ для населения в связи с распространением нового коронавируса (2019-nCoV): мифы и ложные представления.
12. Албота О.М., Бербець А.М. Можливість використання вагінальної таблетки мікронізованого прогестерону при бактеріальному вагінозі у вагітних // Жіночий лікар. К., 2016. № 5 (67). С. 48-50.
13. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Антипкин Ю.Г., Татарчук Т.Ф., Дымент Г.С. Микробиом и здоровье женщины // Репродуктивна ендокринологія Альманах репродуктивного здоров'я. К., 2015. С. 26-48.
14. Sasmita Poudel Adhikari, Sha Meng, Yu-Ju Wu, Yu-Ping Mao, Rui-Xue Ye. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review (англ.) // Infectious Diseases of Poverty. 2020. 17 March (vol. 9, iss. 1). P. 29. – ISSN 2049-9957. – doi:10.1186/s40249-020-00646-x.
15. MalahatKhalili, Mohammad Karamouzian, Naser Nasiri, Sara Javadi, Ali Mirzazadeh. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis (англ.) // Epidemiology & Infection. 2020/ed. Vol. 148. – ISSN 1469-4409 0950-2688, 1469-4409. – doi:10.1017/S0950268820001430.
16. New coronavirus stable for hours on surfaces (неопр.). National Institutes of Health (NIH). U.S. Department of Health and Human Services (17 марта 2020). Дата обращения: 21 марта 2020.
17. Xingfei Pan, Dexiong Chen, Yong Xia, Xinwei Wu, Tangsheng Li. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection (англ.) // The Lancet Infectious Diseases. Elsevier, 2020. 19 February. – ISSN 1474-4457 1473-3099, 1474-4457. – doi:10.1016/S1473-3099(20)30114-6.
18. James M. Sanders, Marguerite L. Monogue, Tomasz Z. Jodlowski, James B. Cutrell. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review (англ.) // JAMA. 2020. 13 April. – doi:10.1001/jama.2020.6019.
19. Xiaolu Tang, Changcheng Wu, Xiang Li, Yuhe Song, Xinmin Yao. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 (англ.) // National Science Review. 2020. 3 March. – doi:10.1093/nsr/nwaa036.
20. Jian Shang, Yushun Wan, Chuming Luo, Gang Ye, Qibin Geng. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 (англ.) // Proceedings of the National Academy of Sciences. – National Academy of Sciences, 2020. 6 May. – ISSN 1091-6490 0027-8424, 1091-6490. – doi:10.1073/pnas.2003138117.
21. Chen, Nanshan. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study : [англ.] / Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong



- ... [et al.] // *The Lancet*. 2020. 30 January. – P. i. i. S0140-6736(20)30211-7. – ISSN 0140-6736. – doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7. – PMID 32007143.
22. Rossignol, L., Vaux, S., Maugat, S., et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study (n.d.) // *Infection* 45.1 (2017): 33-40. DOI: 10.1007/s15010-016-0910-2.
23. Вовк І.Б., Горбань Н.Є., Кондратюк В.К. та ін. Оптимізація комплексного лікування запальних захворювань геніталій у жінок репродуктивного віку // ДУ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України. Інформаційний лист №8. 2015.
24. Радзинский В.Е. Инфектология XXI века: непростые ответы / Инфекции и инфекционный контроль // *Status Praesens*. 2012. № 2 (8). С. 5-7.
25. Пасечников С.П. Цистит: етіопатогенез, класифікація, клінічна картина, діагностика, лікування // *Український Медичний Часопис*. К., 2016. № 4 (114). С. 34-37.
26. Антоненко И.В. Патогенетические аспекты лечения воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов на современном этапе // *Репродуктивная эндокринология*. 2016. № 4 (30). С. 70-72.
27. Коган Б.Г. Роль комбинированных средств в комплексном лечении воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии // *Здоровье женщины*. 2014. № 5 (91). С. 86-90.
28. Майоров М.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: роль комбинированной терапии // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2017. № 2 (107). С. 58-64.
29. John B. Moore, Carl H. June. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 (англ.) // *Science*. 2020. 1 May (vol. 368, iss. 6490). P. 473-474. – ISSN 1095-9203 0036-8075, 1095-9203. – doi:10.1126/science.abb8925. – PMID 32303591.
30. Nicholas J. Beeching, Tom E. Fletcher, Robert Fowler. Complications : [арх. 18.04.2020] // *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. – BMJ Best Practice. – Дата обращения: 18.04.2020.
31. Лахно И.В., Грищенко О.В. Ступенчатая терапия вагинального дисбиоза: мозаика доказательств // *Репродуктивна ендокринологія*. К., 2016. № 2 (28). С. 58-59.
32. Geerlings, S.E. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections // *Microbiol Spectr* 4 (2016). DOI: 10.1128.
33. Gupta, K., Trautner, B.W. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women // *BMJ* 346 (2013): f3140. DOI: 10.1136.

REFERENCES

1. Naymenovanye zabolevaniya, vyzvannogo koronavyrusom (COVID-19), y vyirusnoho vzbudytelia. Vsemyrnaia orhanyzatsiya zdavookhraneniya. Data obrashcheniya: 7 marta 2020. [The name of the disease caused by the coronavirus (COVID-19) and the viral pathogen. World Health Organization. Date of treatment: March 7, 2020.]. (In Russian).
2. Novel coronavirus (2019-nCoV) (англ.). WHO/Europe. World Health Organization (9 March 2020). Data obrashcheniya: 9 marta 2020. Arkhyvyrovano 18 apreliya 2020 hoda.
3. Koronavyrusnaia ynfektsiya 2019-nCoV vnesena v perechen opasnykh zabolevaniy [Coronavirus infection 2019-nCoV is included in the list of dangerous diseases]. Mynysterstvo zdavookhraneniya Rossyiskoi Federatsyy. 2020. – 2 fevralia. (In Russian).
4. Beeching, Fletcher, Fowler, 2020, Definition.
5. David L. Heymann, Nahoko Shindo. COVID-19: what is next for public health? (англ.) // *The Lancet*. – Elsevier, 2020. – 13 February. – ISSN 1474-547X 0140-6736, 1474-547X. – doi:10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
6. Profylaktyka, dyahnostyka y lechenye novoi koronavyrusnoi ynfektsyy (COVID-19). Vremennyye metodycheskiye rekomendatsyy. Mynzdrav Rossyy. Mynysterstvo zdavookhraneniya Rossyiskoi Federatsyy (3 marta 2020). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Ministry of Health of Russia. Ministry of Health of the Russian Federation (March 3, 2020)]. (In Russian).
7. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. – 2020. – 28 yanvaria.
8. Avdeev, S. N. Praktycheskiye rekomendatsyy po kyslorodoterapii y respyratornoi podderzhke patsyentov s COVID-19 na doreanymatsyonnom etape [Practical recommendations for oxygen therapy and respiratory support for patients with COVID-19 at the pre-resuscitation stage]. *Pulmonologiya*. 2020; 30 (2) (yun):151-163. – ISSN 2541-9617. (In Russian).



9. Вопросы у ответы о COVID-19. Vsemyrnaia orhanyzatsiya zdavookhraneniya. Data obrashcheniya: 1 marta 2020. Arkhyvyrovano 25 apreliya 2020 hod [Questions and answers about COVID-19. World Health Organization. Retrieved March 1, 2020. Archived April 25, 2020]. (In Russian).
10. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). World Health Organization (24 fevralia 2020).
11. Rekomendatsyy VOZ dlia naseleniia v sviazy s rasprostranenyem novoho koronavyrusa (2019-nCoV): myfy y lozhnye predstavleniia. (In Russian).
12. Albota O.M., Berbets A.M. Mozhlyvist vykorystannia vahinalnoi tabletky mikronizovanoho prohesteronu pry bakterialnomu vahinozi u vahitnykh [The possibility of using a vaginal tablet of micronized progesterone in bacterial vaginosis in pregnant women]. Zhinochyi likar. 2016; 5 (67):48-50. (In Ukrainian).
13. Yankovskiy D.S., Shyrobokov V.P., Antypkyn Yu.H., Tatarchuk T.F., Дымент Н.С. Mykrobyom y zdorove zhenshchyny [Microbiome and women's health]. Reproduktyvna endokrynolohiia Almanakh reproduktyvnogo zdorovia. 2015:26-48. (In Russian).
14. Sasmita Poudel Adhikari, Sha Meng, Yu-Ju Wu, Yu-Ping Mao, Rui-Xue Ye. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review (англ.) // Infectious Diseases of Poverty. 2020. 17 March (vol. 9, iss. 1). P. 29. – ISSN 2049-9957. – doi:10.1186/s40249-020-00646-x.
15. MalahatKhalili, Mohammad Karamouzian, Naser Nasiri, Sara Javadi, Ali Mirzazadeh. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis (англ.) // Epidemiology & Infection. 2020/ed. Vol. 148. – ISSN 1469-4409 0950-2688, 1469-4409. – doi:10.1017/S0950268820001430.
16. New coronavirus stable for hours on surfaces (неопр.). National Institutes of Health (NIH). U.S. Department of Health and Human Services (17 marta 2020). Data obrashcheniya: 21 marta 2020.
17. Xingfei Pan, Dexiong Chen, Yong Xia, Xinwei Wu, Tangsheng Li. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection (англ.) // The Lancet Infectious Diseases. – Elsevier, 2020. – 19 February. – ISSN 1474-4457 1473-3099, 1474-4457. – doi:10.1016/S1473-3099(20)30114-6.
18. James M. Sanders, Marguerite L. Monogue, Tomasz Z. Jodlowski, James B. Cutrell. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review (англ.) // JAMA. – 2020. – 13 April. – doi:10.1001/jama.2020.6019.
19. Xiaolu Tang, Changcheng Wu, Xiang Li, Yuhe Song, Xinmin Yao. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 (англ.) // National Science Review. – 2020. – 3 March. – doi:10.1093/nsr/nwaa036.
20. Jian Shang, Yushun Wan, Chuming Luo, Gang Ye, Qibin Geng. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 (англ.) // Proceedings of the National Academy of Sciences. – National Academy of Sciences, 2020. – 6 May. – ISSN 1091-6490 0027-8424, 1091-6490. – doi:10.1073/pnas.2003138117.
21. Chen, Nanshan. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study : [англ.] / Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong ... [et al.] // The Lancet. 2020. 30 January. P. i. i. S0140-6736(20)30211-7. – ISSN 0140-6736. – doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7. – PMID 32007143.
22. Rossignol, L., Vaux, S., Maugat, S., et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study (n.d.) // Infection 45.1 (2017): 33-40. DOI: 10.1007/s15010-016-0910-2.
23. Vovk I.B., Horban N.Ie., Kondratiuk V.K. ta in. Optymizatsiia kompleksnoho likuvannia zapalnykh zakhvoriuvan henitalii u zhynok reproduktyvnogo viku [Optimization of complex treatment of inflammatory diseases of the genitals in women of reproductive age]. DU Instytut pediatrii, akusherstva i hinekolohii NAMN Ukrainy. Informatsiinyi lyst №8. 2015. (In Ukrainian).
24. Radzynskiy V.E. Ynfektolohiya XXI veka: neproste otvety / Ynfektsyy y ynfektsyonnyi kontrol [Infectious diseases of the XXI century: difficult answers / Infection and infection control]. Status Praesens. 2012; 2 (8):5-7. (In Russian).
25. Pasiechnikov S.P. Tsystyt: etiopatohenez, klasyfikatsiia, klinichna kartyna, diahnostyka, likuvannia [Cystitis: etiopathogenesis, classification, clinical picture, diagnosis, treatment]. Ukrainskiy Medychnyi Chasopys. 2016; 4 (114):34-37. (In Ukrainian).
26. Antonenko Y.V. Patohenetycheskye aspekty lecheniya vospalytelnykh zabolevaniy vnutrennykh zhenskykh polovykh orhanov na sovremennom etape [Pathogenetic aspects of the treatment of inflammatory diseases of the internal female genital organs at the present stage]. Reproduktyvnaia endokrynolohiya. 2016; 4 (30):70-72. (In Russian).



27. Kohan B.H. Rol kombynyrovannykh sredstv v kompleksnom lechenyy vospalytelnykh zabolevaniy zhenskykh polovyykh orhanov smeshannoi etyolohyy [The role of combined agents in the complex treatment of inflammatory diseases of female genital organs of mixed etiology]. *Zdorove zhenshchyny*. 2014; 5 (91):86-90. (In Russian).
28. Maiovov M.V. Vospalytelnye zabolevaniya orhanov maloho taza: rol kombynyrovannoi terapiyy [Pelvic inflammatory disease: the role of combination therapy]. *Medytsynskie aspekty zdorovia zhenshchyny*. 2017; 2 (107):58-64. (In Russian).
29. John B. Moore, Carl H. June. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 (англ.) // *Science*. 2020. 1 May (vol. 368, iss. 6490). P. 473–474. – ISSN 1095-9203 0036-8075, 1095-9203. – doi:10.1126/science.abb8925. – PMID 32303591.
30. Nicholas J. Beeching, Tom E. Fletcher, Robert Fowler. Complications : [арх. 18.04.2020] // *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. – BMJ Best Practice. – Дата обращения: 18.04.2020.
31. Lakhno Y.V., Hryshchenko O.V. Stupenchataia terapiya vahynalnoho dysbioza: mozayka dokazatelstv [Stepwise therapy for vaginal dysbiosis: a mosaic of evidence]. *Reproduktyvna endokrynolohiia*. 2016; 2 (28):58-59. (In Russian).
32. Geerlings, S.E. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections // *Microbiol Spectr* 4 (2016). DOI: 10.1128.
33. Gupta, K., Trautner, B.W. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women // *BMJ* 346 (2013): f3140. DOI: 10.1136.

Отримано 17.12.2020 р.