

Клинический подход в лечении инфекционных заболеваний в акушерской и гинекологической практике антисептиком хлоргексидином

П.Н. Веропотвелян¹, Т.Т. Нарытник², Н.П. Веропотвелян¹, И.В. Гужевская², И.С. Цехмистренко³

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

³Перинатальный центр, г. Киев

Представлен клинический обзор многочисленных опубликованных исследований по проблеме эффективности и безопасности антисептика хлоргексидина в акушерской и гинекологической практике.

Данные литературы свидетельствуют о его высокой эффективности при дисбиотических нарушениях урогенитального тракта, неспецифических вагинитах, инфекциях, передающихся половым путем, вирусных инфекциях. Описаны разные способы применения хлоргексидина. Препарат обладает более широким спектром антимикробного действия по сравнению с метронидазолом, не оказывает негативного влияния на лакто- и бифидобактерии.

Результаты проведенного лечения хлоргексидином свидетельствуют, что выявление лакто- и бифидобактерий повышается по сравнению с исходным уровнем.

Ключевые слова: хлоргексидин, акушерство, гинекология, эффективность лечения.

Вагиниты являются широко распространенной проблемой и одним из частых поводов обращения к акушеру-гинекологу. По материалам научной программы и конференции с международным участием «Инфекция и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (M. Status Praesens; 2012) около 70% рабочего времени врач акушер-гинеколог тратит на преодоление инфекционных проблем, начиная от малосимптомного невоспалительного бактериального вагиноза (БВ) и заканчивая грозными послеродовыми септическими осложнениями [2].

БВ – один из наиболее распространенных видов инфекционных заболеваний половых путей женщин преимущественно репродуктивного возраста. Его определяют как инфекционный невоспалительный синдром, который характеризуется чрезмерно высокой концентрацией облигатных и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов при резком снижении/отсутствии молочнокислых бактерий (продуцирующих перекись водорода) во влагалище. При этом численность лейкоцитов не увеличена, что в целом отражает отсутствие воспалительной реакции.

Доля БВ среди всех вульвовагинальных инфекций составляет, по данным разных авторов, от 12% до 80%. В. Радзинский сообщает, что в ряде отечественных и зарубежных работ было отмечено, что частота обнаружения этого заболевания во многом зависит от контингентов обследуемых женщин:

- 17–19% в группах планирования семьи;
- 24–37% среди пациенток с венерическими заболеваниями;
- 61–87% у пациенток с патологическими белями;
- 62% у жительниц территорий с повышенным радиационным фоном.

У беременных нарушение биоценоза влагалища обнаруживается в 37–42,4% наблюдений. При этом важно, что БВ и вагинит значительно повышают риск травмы промежности в родах: разрывы в основном происходят при III–IV степени чистоты влагалища, а при I или II степени, как правило, не встречаются. Вероятность послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений на фоне ятрогенных (!) дисбиозов половых путей резко возрастает: послеродовой эндометрит и субинволюция матки как его завуалированная форма регистрируются соответственно в 2 и 1,5 раза чаще после агрессивной антибиотикотерапии. Без такого медикаментозного вмешательства частота послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний не превышает средний для популяции показатель.

Даже после успешного лечения антибиотиками, направленными против анаэробов (такими, как клиндамицин и метронидазол, рекомендованными при БВ Центром контроля и профилактики заболеваний, США), у 15–30% пациенток в течение 3 мес возникает рецидив (Д. Трофимов, 2010). При этом попытки лечения половых партнеров не уменьшают числа рецидивов БВ у женщин [18].

По данным J. Allsworth [15], БВ считается самой частой формой заболевания и встречается приблизительно у 30% женщин. J. Lawn и соавторы [16] отмечают, что последнее 10-летие прошлого столетия является значительным достижением науки в этой области. Несмотря на это, имеются неутешительные данные ВОЗ в начале XXI в., которые свидетельствуют о том, что из 4 млн неонатальной и 50 тыс. случаев материнской смертности одна треть связана с инфекциями.

Среди множественных оппортунистических инфекций влагалища аэробный вагинит (АВ) занимает особое место, что связано с терминологической неопределенностью этой нозологической формы и отсутствием общепринятых критериев для выделения АВ из группы так называемых неспецифически вагинитов.

В настоящее время для диагностики инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний у женщин используют определенные методы клинической и лабораторной диагностики.

Клиническая диагностика включает выяснение и анализ жалоб, сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента (Бодяжина В.И. и соавт., 1990; Василевская Л.Н. и соавт., 1985). Результаты клинической диагностики дают возможность только предположить наличие заболевания, так как инфекции, передающиеся половым путем (трихомоноз, гонорея, сифилис и хламидиоз) и вызванные условно-патогенной микрофлорой в подавляющем большинстве случаев не имеют специфических клинических симптомов. Клиническое обследование не позволяет установить этиологическую природу заболевания, которая выявляется исключительно с помощью лабораторных методов исследования.

Для упрощения диагностики БВ и повышения ее достоверности разработано несколько критериев.

Критерии Амсела (Spiegel С.А., Amsel R., Holmes К.К., 1983) – наиболее быстрый и распространенный способ диагностики БВ. Наличие трех из четырех признаков (рН отделяемого влагалища более 4,5; белые гомогенные выделения, покрывающие слизистую оболочку влагалища; положительный аминный тест с КОН и наличие «ключевых клеток»). Наличие бессимптомных форм БВ в 50% случаев, а также недостаточно высокая чувствительность критериев Амсела привели к поиску более чувствительных методов для диагностики БВ.

Широкое распространение получила балльная диагностическая система Ньюджента (Nugent criteria) (Nugent R.P. и соавт., 1991). Эта система основана на подсчете бактерий в мазке, окрашенном по Граму, определенной морфологии и характере окрашивания, соответствующих лактобактериям, гарднереллам, бактероидам и мобилункусу. При наборе от 7 до 10 баллов устанавливается диагноз БВ. Систему Ньюджента применяют на Западе наравне с критериями Амсела, тем не менее в одном многоцентровом исследовании было установлено, что у 11% женщин с диагнозом БВ по критериям Амсела система Ньюджента не подтверждала диагноз, а у 30% женщин с БВ по системе Ньюджента отсутствовали критерии Амсела (Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2003).

Дискордантность полученных результатов может быть связана с тем, что при микроскопии можно выявить только те микроорганизмы, которые обладают размерами, достаточными для визуализации. Многие виды и роды условно-патогенных микроорганизмов имеют похожие морфотипы, тогда как их патогенные свойства и чувствительность к антибиотикам могут значительно отличаться. Некоторые бактерии, например *Atopobium vaginae* (Ferris M.J. и соавт., 2004), *Mycoplasma hominis* и т.д., о которых известно, что они ассоциированы с развитием БВ, не визуализируются при микроскопии.

Более информативным является способ диагностики урогенитальных заболеваний, вызванных условно-патогенной микрофлорой, путем микробиологического (культурального) исследования (Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985). Этот способ позволяет установить видовой состав аэробных, факультативно-анаэробных и некоторых облигатно-анаэробных бактерий и тем самым подтвердить принадлежность микроорганизмов к морфотипам, обнаруженным при микроскопии мазков, окрашенных по Граму (Анكيرская А.С. и соавт., 2001).

Количественная оценка роста микроорганизмов на питательных средах характеризует их этиологическую значимость у конкретного пациента. Так, например, установлены критерии нормобиоты урогенитального тракта у женщин при использовании культуральной диагностики:

- 1) общая микробная обсемененность – не превышает 106–108 КОЕ/мл;
- 2) абсолютно преобладают лактобациллы;
- 3) условно-патогенные микроорганизмы определяются в низком титре (104 КОЕ/мл) или отсутствуют (Анكيرская А.С. и соавт., 2001).

До настоящего времени культуральный метод остается «золотым стандартом» этиологической лабораторной диагностики любого инфекционного процесса, в том числе вызванного условно-патогенной микрофлорой.

Кроме того, в последние годы молекулярно-биологическими методами был обнаружен целый ряд новых, этиологически значимых условно-патогенных микроорганизмов (*Atopobium vaginae*, *Mycoplasma genitalium* и др.), которые либо не поддаются культивированию, либо являются трудно культивируемыми стандартной техникой (Ferris M.J. и соавт., 2004; Zhou X. и соавт., 2004).

Достижения молекулярной биологии, связанные с разработкой метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), предоставили новые возможности в изучении микробного состава различных биотопов человека. В последние годы ПЦР широко используется в лабораторной практике для качественной идентификации инфекций, передающихся половым путем, таких, как трихомониаз, гонорея, ВИЧ-инфекция и т.д. [49].

Для оценки видового разнообразия бактериальной флоры при БВ был разработан ДНК-биочип, использование которого позволило выявить у 80 пациенток с БВ [14] 29 различных видов микроорганизмов, причем чаще всего *A. vaginae*. Важно, что с наибольшей частотой *A. vaginae* обнаруживался при длительном рецидивирующем течении заболевания, причем независимо от других БВ-ассоциированных микроорганизмов (*G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *U. urealyticum*, *M. hominis*) [4]. Хотя *A. vaginae* обнаруживали в содержимом из влагалища не только при БВ, но и здоровых женщин, соотношение распространенности *A. vaginae* среди пациенток с БВ явно выше, чем среди здоровых женщин.

G. Donders [13] относит АВ к вагинитам, вызванным факультативно-анаэробными бактериями, когда доказана их этиологическая роль. Е. Кира [5] сообщает, что проблема АВ становится все более очевидной в акушерской практике из-за связи ее с неблагоприятными исходами беременности и внутриутробным инфицированием плода. Необходимо помнить, что, кроме того, все чаще встречаются и требуют аналитической ситуации вагиниты, при которых факультативно-анаэробные инфекции осложняют течение других оппортунистических вагинитов в очаге инфекции в ассоциации с основными возбудителями.

Пациентки с БВ, не пролеченные в предгравидарный период, согласно публикации М. Keogan и соавторов [6], встречаются с частотой 14–23,2% случаев с острым гестационным пиелонефритом, которые могут приводить к развитию септических осложнений. При первом посещении семейного врача или акушера-гинеколога бактериурия регистрируется у 5% беременных. Острая инфекция мочевыводящих путей развивается позднее у 20–40% беременных с бессимптомной бактериурией. Но в то же время вопрос о применении химических антисептиков в акушерстве и гинекологии до сих пор остается открытым и широко обсуждается в мировой литературе. Аналогично антибиотикам, антисептики и дезинфектанты способствуют эрадикации микробной флоры и имеют широкий спектр антибактериального действия. Антисептики официально используются для лечения БВ более чем в половине стран мира.

По данным Н. Verstraelen и соавторов [8], у пациенток развивается резистентность к хлоргексидину, связанная с их безрецептурной продажей, а также с широким применением в различных средствах личной и интимной гигиены. По мнению Е. McClure и соавторов [9], этот антисептик в различных странах мира выпускается в форме водных или спиртовых растворов, геля, суппозиториев и используется для вагинальной дезинфекции, снижающей число патогенных микроорганизмов и связанную с ними материнскую и младенческую инфекционную заболеваемость.

Хлоргексидин (Chlorhexidinum) – 1,6-Ди (пара-хлорфенил-гуанидо)-гексан. Синонимы: Гексикон, Гибискраб, Гибитан, Дезин и многие другие. Хлоргексидин является одним из наиболее активных местных антисептических средств. Оказывает быстрое и сильное бактерицидное влияние на грамположительные и грамотрицательные бактерии: *Treponema pallidum*, *Chlamydia* spp., *Ureaplasma* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., простейшие *Trichomonas vaginalis*; вирусы герпеса.

Как информируют R. Coldenberg и соавторы [10], концентрация применяемого препарата в зависимости от клинической ситуации варьирует от 0,05% до 4%. Бактериологическое действие разных форм хлоргексидина проявляется в концентрации 0,01% и менее, бактерицидное – в концентрации более 0,01% при температуре 22 °С и в течение 1 мин. Фунгицидное действие препарата показано в концентрации 0,05% при температуре 22 °С и длительной экспозиции в течение 10 мин. Вирулицидное действие (в отношении липофильных вирусов) проявляется при концентрации хлоргексидина 0,01–1%.

Вагинальные свечи Гексикон, в состав которого, помимо хлоргексидина, включена водорастворимая полиэтиленоксидная основа, потенцирует указанные выше эффекты за счет входящих в молекулу гидроксильных групп, активно адсорбирует экссудат, обеспечивая быстрое проникновение хлоргексидина в ткани. Литературные источники об эффективности хлоргексидина как в высокоразвитых, так и в развивающихся странах, ориентированы в основном в трех направлениях, а именно: интравагинальное использование с целью лечения и профилактики урогенитальных инфекций, профилактика послеродовых и послеоперационных осложнений, профилактика инфекционных осложнений и смертности у новорожденных.

Е. McClure отмечает, что эффективность и результаты применения хлоргексидина в развивающихся странах были представлены на конференции в 2006 г., организованной USAD (Федеральным агентством США по международному развитию) и NICHD (Национальным институтом здоровья ребенка и развития человека), на которой было продемонстрировано преимущество хлоргексидина и его высокая эффективность в отношении бактерий, отличный профиль безопасности, низкий процент развития бактериальной резистентности и доступная цена [9].

P. Lumbiganon и соавторы отметили статистически достоверную эффективность Гексикона (хлоргексидина) *per vaginum* в отношении профилактики инфекций, вызванных гемолитическим стрептококком группы В в сочетании с *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, а также значительное снижение показателей неонатальной и материнской смертности в исследованиях, проводившихся в Египте, Пакистане, в республике Малави и Южной Африке [11].

Однако в исследованиях, проводимых в странах Европы и США, установлена эффективность интравагинального хлоргексидина, направленная только на снижение неонатального инфицирования стрептококком группы В, в группе сравнения, где применяли антибиотики или другие антисептики, результаты оказались противоречивыми.

В своих исследованиях F. Facchinetti и соавторы сообщают, что в группе сравнения ампициллин и хлоргексидин показали одинаковую эффективность в отношении стрептококка в обеих группах, тем не менее частота колонизации *Escherichia coli* была ниже в группе, пролеченной хлоргексидином [12]. Е. Касихина [7] отмечает, что данные клинической эффективности хлоргексидина в отношении кишечной палочки, стрептококка и клебсиеллы стало возможным адекватно оценить после 2011 г., когда ВОЗ объявила их суперинфектами, резистентными ко многим антибиотикам.

Шведские исследователи L. Burman и соавторы [4] на огромном материале (n=4483) проводили профилактическое применение хлоргексидина, в результате которого отмечено снижение всех инфекций у новорожденных с 0,3% до 0,1%, респираторных инфекций – с 1,6 до 0,9%, новых случаев госпитальной инфекции – с 2,9% до 2,0%. Американцы D. Rouse и соавторы [14] в ходе двух плацебо-контролируемых рандомизированных исследований (более 2000 пациентов), в которых применяли 0,2% хлоргексидин для профи-

лактики хориоамнионита и послеродового эндометрита, отметили отсутствие достоверных данных по сравнению с плацебо. Такие результаты, очевидно, связаны с адекватным ведением беременности и своевременным выявлением нарушений биоценоза влагалища [7].

В. Каминский и соавторы [1] применяли препарат Гексикон у беременных с БВ с целью профилактики внутриутробного инфицирования (ВУИ) плода. Авторы в своей работе показали, что применение вагинальных суппозиториев Гексикон в акушерской практике является безопасным, что позволяет рекомендовать препарат для санации влагалища беременных группы высокого риска по реализации ВУИ. Как известно, нормальный влагалищный биоценоз – гарантия физиологического течения и заселения нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек новорожденного.

По мнению G. Donders и соавторов [3], в родах, проведенных оперативным путем, нормоценоз влагалища всегда весьма выражено влияет на частоту гнойно-септических послеродовых осложнений у матери. П. Буданова и А. Стрижакова [17] сообщают, что у 412 пациенток с различными вариантами влагалищного дисбиоза, которые наблюдали у беременных перед хирургическим родоразрешением и у пациенток с гинекологическими операциями, авторы с целью профилактики инфекционных осложнений применяли суппозитории хлоргексидин биглюконата (Гексикон) по одной влагалищной свече 2 раза в сутки на протяжении 5 дней в предоперационный период. У пациенток основной группы почти в 3,6 раза реже развивался эндометрит, почти в 6 раз реже происходило преждевременное излитие околоплодных вод, в 4,4 раза снижалась частота нагноения послеоперационных ран передней брюшной стенки [17].

По мнению В. Радзинского [19, 20], выбор идеального препарата, рекомендуемого для санации влагалища перед гинекологическими операциями и лечения инфекции нижних отделов половых путей у беременных, основывается на ряде конкретных требований: широкий спектр действия, в то же время не нарушая функциональной активности лактобацилл, хорошая переносимость и возможность применения во всех триместрах беременности.

Одним из препаратов, соответствующим данным требованиям, является Гексикон, представленный в форме вагинальных суппозиториев и таблеток, содержащий 16 мг хлоргексидина биглюконата. Препарат Гексикон в свечах и таблетках рекомендован к применению на ранних сроках беременности. Исследования А. Анкирской свидетельствуют о высокой эффективности во всех триместрах беременности – 97% излеченных и, кроме того, снижение частоты гнойно-воспалительных осложнений пиуэрипии при проведенной предварительной санации влагалища с Гексиконом у пациенток перед родами [19, 21].

Высокую эффективность и безопасность применения суппозиториев Гексикона у 31 пациентки, получавших лечение БВ в I триместре, отметил Т. Карапетян, по данным которого клиническое и микробиологическое выздоровление наступило у 93,5% пациенток [23].

Е. Кира и соавторы [22] проводили исследование, в котором изучали клиническую эффективность и отсутствие влияния хлоргексидина биглюконата на лактобактерии у 60 пациенток с БВ в сравнении с метронидазолом. У пациенток, применявших Гексикон, высеваемость лакто- и бифидобактерий существенно повысилась в сравнении с исходным уровнем (соответственно с 29,9% до 50,6% и с 10,4% до 19,4%). Частота выделения строгих неспорообразующих микроорганизмов заметно снизилась (с 8,6% до 4,5% для гарднерелл и с 11,4% до 3,0% для бактероидов).

K. Warkowski, S. Berman [25], придерживаясь рекомендаций СДС (Centres for Disease Control and Prevention), в базовую терапию БВ включают пероральный прием или интра-

вагинальное использование метронидазола или клиндамицина. F. Anglana, C. Oliva считают, что результаты клинических исследований эффективности антисептических препаратов, рекомендуемых для лечения БВ, принимают во внимание в тех случаях, если в исследования были включены группы сравнения, получавшие плацебо или стандартную терапию метронидазолом или клиндамицином [8, 26, 27].

Английские ученые С. Ison и соавторы [28] в 1987 г. в одной из клиник Лондона провели исследование среди 79 пациенток с БВ согласно критериям Амсея. Из них две трети имели рецидивирующее течение заболевания. В течение 2 дней 43 пациентки получали интравагинально суппозиторий, содержащий 150 мг хлоргексидина и 36 – однократно перорально 2 г метронидазола. Спустя неделю у 84% пациенток, проходивших лечение хлоргексидином, и у 78% пролеченных метронидазолом, были отрицательные критерии Амсея.

Представляет интерес работа В. Molteni и соавторов [29], которые провели мультицентровое исследование, охватившее 90 пациенток с БВ. У половины пациенток, наряду с БВ, диагностировали кандидозный вагинит. Пациенты с классическим проявлением БВ были рандомизированы 2:1. В первой (основной) группе 30 пациенткам назначали вагинальный гель с хлоргексидином в дозе 2,5 мг в течение 7 дней. Группу вторую (сравнения) составили пациентки, которые использовали вагинальные таблетки в дозе 500 мг метронидазола ежедневно на протяжении 7 дней. Через 28 дней критерии Амсея отсутствовали у 93 пациенток первой группы и у 74% – второй группы – сравнения. В результате проведенной терапии у всех пациенток первой (основной) группы не было влагалищных выделений. Авторы не отметили значимых побочных реакций. Во время проведенного эксперимента 6 пациенток отмечали жалобы на переходящие симптомы (реакции) жжения после аппликации геля с хлоргексидином.

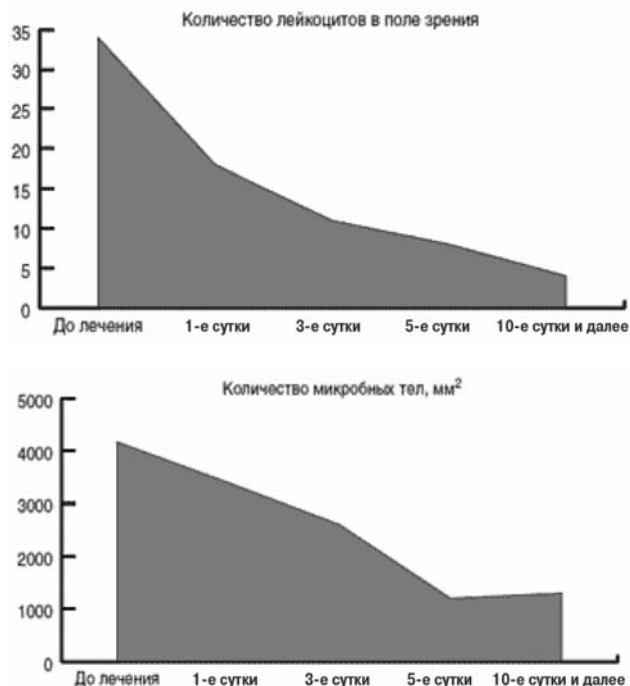
Российские исследователи М. Рахматуллина, К. Плахова [30] продемонстрировали высокую клинико-лабораторную эффективность при терапии БВ, ассоциированного с *A.vaginalis*, свечей Гексикон (95,0%), сопоставимую с эффективностью влагалищного крема клиндамицин (95,0%) и превышающую таковую интравагинального геля метронидазола (80,0%). Необходимо акцентировать внимание на том, что нормальные показатели лактобациллярной флоры после лечения с применением суппозитория Гексикон наблюдались у 70% женщин, после терапии клиндамицином – у 40%, после терапии метронидазолом – у 15% пациенток.

Проведенные исследования подтверждают высокую эффективность хлоргексидина в терапии БВ.

По данным П.В. Буданова и соавторов, отмечено резкое снижение лейкоцитоза и степени бактериальной обсемененности мазка уже после первого дня лечения Гексиконом, достижение нормативных значений этих показателей к третьим суткам (рисунок).

Н. Verstraelen, R. Verhelst (2009) [31] также считают, что хлоргексидин является высокоэффективным антисептиком и рекомендуют назначение этого антисептика при проведении повторных курсов лечения рецидивирующих БВ и, особенно, в случае развития бактериальной резистентности к клиндамицину.

В настоящее время интерес к применению хлоргексидина в урогенитальной практике не угасает, что подтверждается рядом исследований – L. Soares da Silva и соавторов (2011) [32], – а также клинических случаев и обзоров. Весьма популярный хлоргексидин в урогинекологической практике в гелевой форме как монопрепарат, так и в комбинации с анестетиками [27, 32]. I. Rabe, S. Hiller в эксперименте на животных установили эффективность геля, содержащего 0,25% хлоргексидина глюконат, в отношении



Результаты использования Гексикона по данным микроскопии [50]

Chlamydia trachomatis in vitro. Согласно регистру лекарственных средств России (2012) известно, что хлоргексидин сохраняет активность в присутствии крови и гноя, хотя несколько сниженную [19].

В этом плане исследователи [33] установили эффективность геля, содержащего хлоргексидин, в отношении *Neisseria gonorrhoeae* при pH от 4 до 8 в присутствии и отсутствии крови. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) для *Neisseria gonorrhoeae* составила 25 мкг/мл в течение 30 мин и 12,5 мкг/мл – в течение 1–2 ч экспозиции. Проведенные исследования свидетельствуют, что хлоргексидин был более активным при pH8, чем pH4, и менее активным в присутствии крови. Интересно, что МПК для *Lactobacillus crispatus* составила 1250 мкг/мл при pH4.

Е. Касихина [7] сообщает, что в отличие от суппозитория, которые обладают эффектом «свечи-ванночки», таблетки идеально подходят для использования в поликлинической практике, не увеличивают количество выделений и не требуют применения ежедневных прокладок. Как показали результаты работы практических врачей, эффект «свечи-ванночки» суппозитория Гексикон крайне необходим для качественной предоперационной подготовки у пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки, а также генитальными бородавками.

Проведенные В. Каминским (2006) [1], Е. Кира (2008) [34] и Ф. Телютиной (2011) исследования подтвердили лечебные свойства и безопасность суппозитория Гексикон в лечении неспецифического вагинита [35].

Ф. Телютина достоверно зарегистрировала высокую эффективность Гексикона у 90% пациенток. Положительный эффект хлоргексидина развился быстро и был стойким, достоверно улучшались показатели местного иммунитета (фагоцитарный индекс, НСТ-тест). В заключение автор отметила, что благоприятный результат использования препарата Гексикон с целью лечения неспецифического вагинита не зависит от выраженности лейкоцитоза во влагалищном мазке до начала лечения [35].

Е. Уварова и Н. Латипова [36] для неспецифического вульвовагинита, вызванного микрофлорой кишечника, у девочек успешно использовали детскую форму суппозиториев Гексикон Д (содержит 8 мг хлоргексидина биглюконата). Авторы на основании исследований рекомендуют применение препарата в гинекологии у детей и подростков, так как Гексикон редко вызывает побочные эффекты.

М. Anderson и соавторы (2010) [37] подтвердили в эксперименте дозозависимую эффективность хлоргексидина глюконата и новидон-йода на слизистых оболочках в отношении метициллин-чувствительных и метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*. R. Cone и соавторы [38] свои исследования посвящают противовирусному действию хлоргексидина, направленному в отношении вируса простого герпеса и ВИЧ.

Исследования R. Pauwels, E. De Clercq (1996) [39], R. Biggar (1996) [40], P. Lumbiganon (1996) [11] в своих работах показывают широкое использование хлоргексидина как доступного средства для профилактики инфекций, передающихся половым путем, и ВИЧ-инфекции. Раствор или вагинальные свечи следует применять не позднее 2 ч после полового акта. Результаты этих исследований свидетельствуют об эффективности интравагинального применения хлоргексидина для подготовки родовых путей с целью профилактики ВИЧ-инфекций.

С 1950 г. хлоргексидин широко применяют в акушерско-гинекологических, дерматовенерологических и хирургических клиниках – побочные эффекты и осложнения, по данным мировой литературы, малочисленны. В публикациях встречаются сообщения дерматологов и аллергологов о развитии контактной гиперчувствительности, дерматитов, крапивницы и фотосенсибилизации [41–45]. S. Shippey,

T. Malan описали несколько случаев десквамативного поражения слизистой оболочки влагалища, которые купировались применением глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов и топического крема с эстрогенами [45].

C. Wilson и соавторы [46] применяли влагалищные аппликации хлоргексидина в концентрации, варьирующей от 0,25% до 2%, каждые 4 ч, и не выявили побочных эффектов в концентрации менее 1%. В тех случаях, когда повышалась концентрация до 1% и выше, у 13% пациенток возникали жалобы на жжение или болезненные ощущения. A. Moshrefi [47] считает, что появление нежелательных реакций связано дикаатионной структурой хлоргексидина, и более тщательное изучение его биохимических свойств может способствовать повышению эффективности и минимизации побочных эффектов антисептика, претендующего на позицию «золотого стандарта».

С целью оценки эффективности лечения БВ и его негативного влияния на организм пациентки, особенно на течение беременности, родов и состояния новорожденных, проведен обзор множества публикаций применения хлоргексидина и препарата на его основе – Гексикона, изучены основные биологические и фармакологические эффекты. Опыт применения многочисленными исследователями свидетельствуют о его клинической эффективности при дисбиотических нарушениях урогенитального тракта, неспецифических вагинитах, инфекциях, передающихся половым путем, вирусных инфекциях. Тем не менее, как отмечает G. Zelichenko и соавторы [48], продолжаются исследования по определению оптимальной высокоэффективной концентрации хлоргексидина, сочетающейся с минимальными побочными эффектами, изучению его антиадгезивных свойств, а также профилактической активности в отношении образования биопленок [7].

Клінічний підхід у лікуванні інфекційних захворювань в акушерській і гінекологічній практиці антисептиком хлоргексидином

П.М. Веропотвелян, Т.Т. Наритник, М.П. Веропотвелян, І.В. Гужевська, І.С. Цехмистренко

Представлено аналітичний огляд чисельних опублікованих досліджень з проблеми ефективності і безпеки антисептика хлоргексидину в акушерській і гінекологічній практиці.

Дані літератури свідчать про його клінічну ефективність при дисбіотичних порушеннях урогенітального тракту, неспецифічних вагінітах, інфекціях, що передаються статевим шляхом, вірусних інфекціях. Описані різні засоби застосування фармацевтичного препарату хлоргексидину. Препарат володіє більш широким спектром антимікробної дії у порівнянні з метронідазолом. Цей препарат не чинить негативного впливу на лакто- і біфідобактерії. Результати проведеної терапії хлоргексидином свідчать, що виявлення лакто- і біфідобактерій підвищується у порівнянні з вихідним рівнем.

Ключові слова: хлоргексидин, акушерство, гінекологія, ефективність лікування.

An analytical review of large number of published studies on the problem of effectiveness and safety of antiseptic chlorhexidine in obstetric and gynaecological practice is given

P.M. Veropotvelyan, T.T. Naritnik, M.P. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya, I.S. Tsehmistrenko

Similarly to antibiotics, antiseptics and disinfectants promote the eradication of the microbe flora and have a wide range of antibacterial effect. Data of the literature testify its clinical effectiveness in cases of dysbiotic disturbances of urogenital tract, non-specific vaginitis, infections which transfer via sexual contacts, virus infections. Various methods on usage of pharmaceutical preparation chlorhexidine are described. chlorhexidine has a wider specter of antimicrobial effect in comparison with metronidazole. The preparations does not make any negative influence on lacto- and bifid bacteria. The results of the performed with chlorhexidine therapy show that revealing of lacto- and bifid bacteria is increased in comparison with the input level.

The facts gained so far let us put a question about the expediency of a wide usage of the antiseptic chlorhexidine in the obstetric-gynaecological practice.

Key words: chlorhexidine, obstetrics, gynecology, effectiveness of treatment.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Наритник Татьяна Теодоровна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 547-33-66

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Гужевская Ирина Витальевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 539-49-50

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В.В. Каминский, Е.Г. Ещенко, М.В. Зеленская. Опыт применения препарата Гексикон у беременных с бактериальным вагинозом с целью профилактики внутриутробного инфицирования плода // Репродуктивное здоровье женщины – 2006. – № 1 (25). – С. 119–122.
2. Пост-релиз и материалы научной программы II конференции с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (Москва, май 2012 г.). – М.: Status Praesens; 2012. – 32 с.
3. Donders G., Van Bulck B., Spitz B. et al. Influence of bacterial colonisation of vagina on lactobacillary flora. *J. Obstet. Gynecol.* 1994; 14(2): 58–60.
4. Burman L.G., Christensen P., Christensen K., Fryklund B., Helgesson A.M., Svenningsen N.W., Tullus K. Prevention of excess neonatal morbidity associated with group B streptococci by vaginal chlorhexidine disinfection during labour. The Swedish Chlorhexidine Study Group. *Lancet.* 1992; 340 (8811): 65–9.
5. Е.Ф. Кира, С.З. Муслимова. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины // Проблемы репродуктологии, 2008; 14 (5): 8–14.
6. M.T. Keogan, B.S. Hertzberg, M.A. Kliever; D.M. DeLong. Doppler sonography in the diagnosis of antepartum pyelonephritis: value of intrarenal resistive index measurements. *J. Ultrasound Med* 1996; 15(1): 13–17.
7. Е.И. Касихина Хлоргексидин: обзор лечебных возможностей и потенциальных клинических показаний в практике акушера-гинеколога и венеролога // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 4–9.
8. Verstraelen H., Verhelst R., Roelens K., Temmerman M. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Infect. Dis.* 2012; 12: 148–58.
9. McClure E.M., Goldenberg R.L., Brandes N. The use of chlorhexidine to reduce maternal and neonatal mortality and morbidity in low-resource settings. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2007; 97(2): 89–94.
10. Goldenberg R.L., McClure E.M., Saleem S., Rouse D.J., Vermund S. Use of vaginally administered chlorhexidine during labor to improve pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107(5): 1139–46.
11. Lumbiganon P., Thinkhamrop J., Thinkhamrop B., Tolosa J.E. Vaginal chlorhexidine during labour for preventing maternal and neonatal infections (excluding Group B Streptococcal and HIV). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (4): CD00407012.
12. Facchinetti F., Piccinini F., Mordini B., Volpe A. Chlorhexidine vaginal flushings versus systemic ampicillin in the prevention of vertical transmission of neonatal group B streptococcus, at term. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2002; 11(2): 84–8.
13. G.G.G. Donders. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007; 21(3): 355–373.
14. М.Е. Атрошкина, Е.Н. Ильина, К.И. Плахова, Разработка ДНК-биочипа исследования микробных сообществ. *Мол мед* 2009; 3:23–31.
15. J.E. Allsworth, J.F. Peipert. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1: 114–120.
16. Lawn J., Cousens S., Zupan J.; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet.* 2005; 365(9462): 891–900.
17. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Методы профилактики, лечения и подготовки женщин с нарушениями микроценоза влагалища к родоразрешению и гинекологическим операциям // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004; 3(2): 39–42.
18. Радзинский В.Е., Ордянц И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. редакция журнала StatusPraesens. – 2012. – 16 с.
19. Регистр лекарственных средств России. – М.: РЛС; 2012. <http://rfsnet.ru>
20. Санация перед родами и гинекологическими операциями: нужна? не нужна? вредна? Диагностика и коррекция нарушений влагалищного биоценоза в программах подготовки к родоразрешению и гинекологическим операциям // Клиническая лекция. – М.: Status Praesens; 2012. – 20 с.
21. Анкирская А.С. Неспецифический вагинит. *Гинекология.* 2005; 4: 15–8.
22. Кира Е.Ф., Гамирова Е.В., Гайтукиева Р.А., Белякина И.В. Результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности хлоргексидина и метронидазола при лечении бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. – 2010; 6: 8–14.
23. Карапетян Т.Э. Бактериальный вагиноз в первом триместре беременности // Эффективная фармакотерапия, 2011; 3:16–21.
24. Anglana F., Oliva C. Bacterial vaginosis prophylaxis with a vaginal device releasing chlorhexidine. Preliminary study. *Minerva Ginecol.* 2012; 64(3): 245–51.
25. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm. Rep.* 2010; 59 (RR-12): 1–110.
26. Anglana F., Oliva C. Bacterial vaginosis prophylaxis with a vaginal device releasing chlorhexidine. Preliminary study. *Minerva Ginecol.* 2012; 64(3): 245–51.
27. Novakov Mikic A., Budakov D. Comparison of local metronidazole and a local antiseptic in the treatment of bacterial vaginosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010; 282(1): 43–7.
28. Ison C.A., Taylor R.F.H., Link C., Buckett P., Harris J.R.W., Easmon C.S. Local treatment for bacterial vaginosis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)* 1987; 295: (6603): 886.
29. Molteni B., D’Antuono A., Bandini P., Sintini G., Barcellona E., Agnello A., Milani M. Efficacy and tolerability of a new chlorhexidine-based vaginal gel in vaginal infections. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20(6): 849–53.
30. Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atorobium vaginae*: современные принципы диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология.* 2012; 3: 88–92.
31. Verstraelen H., Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2009; 7(9): 1109–24.
32. Soares da Silva L.F., do Carmo F.A., de Almeida Borges V.R., Monteiro L.M., Rodrigues C.R., Cabral L.M., de Sousa V.P. Preparation and evaluation of lidocaine hydrochloride in cyclodextrin inclusion complexes for development of stable gel in association with chlorhexidine gluconate for urogenital use. *Int. J. Nanomedicine.* 2011; 6: 1143–54.
33. Rabe L.K., Hillier S.L. Effect of chlorhexidine on genital microflora, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* in vitro. *Sex. Transm. Dis.* 2000; 27(2): 74–8.
34. Кира Е.Ф., Муслимова С.З. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2008; 5: 8–14.
35. Тетелютина Ф.К., Василькова Е.В., Шляева Е.Г., Сушенцова Т.В. Препаративная подготовка при неспецифических воспалительных процессах наружных гениталий // Акушерство и гинекология, 2011; 6: 102–6.
36. Уварова Е.В., Латыпова Н.Х. Применение препарата гексикон в лечении воспалительных заболеваний влагалища неспецифической этиологии // Репродуктивное здоровье детей и подростков, 2007; 4: 5–11.
37. Anderson M.J., Horn M.E., Lin Y.C., Parks P.J., Peterson M.L. Efficacy of concurrent application of chlorhexidine gluconate and povidone iodine against six nosocomial pathogens. *Am. J. Infect. Control.* 2010; 38(10): 826–31.
38. Cone R.A., Hoen T., Wong X., Abusuwwa R., Anderson D.J., Moench T.R. Vaginal microbicides: detecting toxicities in vivo that paradoxically increase pathogen transmission. *BMC Infect. Dis.* 2006; 6: 90.
39. Pauwels R., De Clercq E. Development of vaginal microbicides for the prevention of heterosexual transmission of HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1996; 11(3): 211–21.
40. Biggar R.J., Miotti P.G., Taha T.E., Mtimavale L., Broadhead R., Justesen A. et al. Perinatal intervention trial in Africa: effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet.* 1996; 347 (9016): 1647–50.
41. Goon A., White I.R., Rycroft R.J., McFadden J.P. Allergic contact dermatitis from chlorhexidine. *Dermatitis.* 2004; 15(1): 45–7.
42. Beaudouin E., Kanny G., Morisset M., Renaudin J.M., Mertes M., Laxenaire M.C. et al. Immediate hypersensitivity to chlorhexidine: literature review. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 36(4): 123–6.
43. Okano M., Nomura M., Hata S., Okada N., Sato K., Kitano Y. et al. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. *Arch. Dermatol.* 1989; 125(1): 50–2.
44. Shippey S., Malan T.K. Desquamating vaginal mucosa from chlorhexidine gluconate. *Obstet. Gynecol.* 2004; 103(5, Pt2): 1048–50.
45. Wilson C., Gray G., Read J.S., Mwatha A., Lala S., Johnson S. et al. Safety and tolerance of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2004; 35(2): 138–43.
46. Moshrefi A. Chlorhexidine. *J. West. Soc. Periodontol./Periodontol. Abstr.* 2002; 50(1): 5–9.
47. Zelichenko G., Steinberg D., Lorber G., Friedman M., Zaks B., Lavy E. et al. Prevention of initial biofilm formation on ureteral stents using a sustained releasing varnish containing chlorhexidine: in vitro study. *J. Endourol.* 2013; 27(3): 333–7.
48. Болдырева М.Н., Тумбинская Л.В. Новый подход к исследованию биоценоза уrogenитального тракта у женщин методом ПЦР в режиме реального времени // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2.
49. Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Методы профилактики, лечения и подготовки женщин с нарушениями микроценоза влагалища к родоразрешению и гинекологическим операциям // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2.

Статья поступила в редакцию 18.10.2013