

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-170-176>

Кандидозный баланопостит у больных сахарным диабетом 2 типа: симптоматика, клиническое течение и лечение

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Н. Слесаревская, И.В. Кузьмин, Л.А. Краева

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»; д. 6-8, ул. Льва Толстого, Санкт-Петербург, 197022, Россия

Контакт: Слесаревская Маргарита Николаевна, mns-1971@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Среди всех форм инфекционного воспаления доля кандидозного баланопостита составляет 30-35%. Сахарный диабет является одним из основных факторов риска развития заболевания.

Цель исследования провести сравнительную оценку эффективности клотримазола 1% и 2% крема в комплексном лечении больных с кандидозным баланопоститом на фоне сахарного диабета.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 31 мужчина с клиническими проявлениями кандидозного баланопостита и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 20 до 77 лет (в среднем – 55,2±12,7 лет). Пациенты были разделены на две группы: основную (n=16) и группу сравнения (n=15). Для лечения кандидозного баланопостита всем пациентам в 1-й день лечения назначали антимикотический препарат флуконазол 150 мг однократно. Для местной терапии у пациентов основной группы использовали 2% крем клотримазол, пациентам группы сравнения – 1% крем клотримазол, наносили на кожу головки полового члена и крайней плоти 2 раза в сутки до разрешения симптомов.

Результаты. На фоне проводимой терапии начиная с 3-4 дня лечения больные отмечали уменьшение интенсивности симптомов кандидозного баланопостита – снижение выраженности зуда и жжения в головке полового члена и крайней плоти, а также количества выделений из препуция. Клиническая эффективность терапии была выше у больных основной группы по сравнению с пациентами из группы сравнения. Исчезновение клинических проявлений заболевания отмечали у больных основной группы на 7,06±1,57 день от начала лечения, в группе сравнения – на 8,13±1,68 день (p=0,041). В среднем сроки лечения до устранения клинических проявлений заболевания у больных основной группы были на 13,2%, меньше, чем в группе сравнения. Быстрее всего излечение наступало у пациентов с эритематозной и папулезной формами заболевания, несколько медленнее – с экссудативной и эрозивной формами.

Выводы. Лечение кандидозного баланопостита у больных сахарным диабетом требует назначения системной и местной противогрибковой терапии. Применение 2% крема клотримазола показало высокую эффективность и хорошую переносимость и может быть рекомендовано для использования в широкой клинической практике.

Ключевые слова: кандидозный баланопостит; сахарный диабет; клотримазол; *Candida albicans*.

Для цитирования: Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Краева Л.А. Кандидозный баланопостит у больных сахарным диабетом: симптоматика, клиническое течение и лечение. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):170-176; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-170-176>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-170-176>

Candidal balanoposthitis in type 2 diabetic patients: symptoms, clinical event and treatment

CLINICAL STUDY

M.N. Slesarevskaya, I.V. Kuzmin, L.A. Kraeva

I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University ; d. 6-8, st. Leo Tolstoy, St. Petersburg, 197022, Russia

Contacts: Margarita N. Slesarevskaya, mns-1971@yandex.ru

Summary:

Introduction. The proportion of candidal balanoposthitis is 30-35% of all forms of infectious balanoposthitis. Diabetes mellitus is one of the main risk factors for the development of the disease.

The purpose of the study was to conduct a comparative assessment of the effectiveness of clotrimazole 1% and 2% cream in the complex treatment of patients with candidal balanoposthitis on the background of diabetes mellitus.

Materials and methods. Diabetes mellitus aged 20 to 77 years (average 55.2±12.7 years) were included in the study. The patients were divided into two groups: the main group (n=16) and the comparison group (n=15). All patients on the 1st day of treatment were prescribed the antimycotic drug fluconazole 150 mg once for the treatment of candidal balanoposthitis. For local therapy 2% clotrimazole cream was used in patients of the main group and 1% clotrimazole cream was used in patients of the comparison group, cream was applied to the skin of the glans penis and foreskin 2 times a day until the symptoms resolved.

Results. Starting from 3-4 days of treatment patients noted a decrease in the intensity of symptoms of candidal balanoposthitis - a decrease in the severity of itching and burning in the glans penis and foreskin, as well as the amount of discharge from the prepuce. The clinical efficacy of therapy was higher in patients of the main group compared with patients from the comparison group. The disappearance of clinical manifestations of the disease was observed in patients of the main group at 7.06±1.57 days from the start of treatment, in the comparison group - at 8.13±1.68 days (p=0.041). On average the duration of treatment until the elimination of clinical manifestations of the disease in patients of the main group was 13.2% less than in the comparison group. The fastest cure occurred in patients with erythematous and papular forms of the disease, somewhat more slowly - with exudative and erosive forms.

Conclusions. Treatment of candidal balanoposthitis in patients with diabetes mellitus requires the appointment of systemic and local antifungal therapy. The use of 2% clotrimazole cream showed high efficacy and good tolerance and can be recommended for use in a wide clinical practice.

Key words: candidal balanoposthitis; diabetes mellitus type 2; clotrimazole; *Candida albicans*.

For citation: Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Kraeva L.A. Candidal balanoposthitis in type 2 diabetic patients: symptoms, clinical event and treatment. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):170-176; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-170-176>

ВВЕДЕНИЕ

Баланопостит – воспаление головки полового члена и крайней плоти является относительно распространенным заболеванием, поражающим как детей, так и взрослых [1]. В структуре заболеваний кожи полового члена доля баланопостита составляет 47% [2]. У детей баланопостит выявляют чаще всего в возрасте от 2 до 5 лет, что связано с наличием физиологического фимоза. У взрослых распространенность данного заболевания оценивают в диапазоне от 6 до 20% [3]. Изолированный баланит встречается достаточно редко, а иссечение крайней плоти снижает риск его возникновения более чем в три раза [3].

В этиологии баланопостита важную роль играют анатомические особенности строения препуциального мешка, в котором скапливается смегма и создаются благоприятные условия для размножения микробов. Установлено, что в состав препуциальной микробиоты входят представители не менее 42 различных семейств микроорганизмов, относящихся к условно-патогенной микрофлоре [4]. При определенных условиях они могут реализовывать свои патогенные свойства с развитием инфекционного воспаления. Наличие условно-патогенной дрожжевой микрофлоры усиливает болезнетворные свойства бактериальных инфекционных агентов [5].

Факторы риска развития баланопостита разделяют на местные и общие. К первым относят несоблюдение гигиены препуциальной области или, наоборот, чрезмерно частую гигиеническую обработку головки и крайней плоти с применением антисептических средств, травматизацию головки и крайней плоти, фимоз [6]. Основными общими факторами являются иммуносупрессия, бесконтрольное применение антибиотиков и сахарный диабет. Так, клинические признаки баланопостита выявляют у 35% мужчин с сохраненной крайней плотью, страдающих сахарным диабетом [7].

В зависимости от этиологии выделяют инфекционный и неинфекционный баланопостит. В подавляющем большинстве случаев баланопостит вызывается какими-либо инфекционными агентами – аэробными и анаэробными бактериями, грибами или вирусами. К одним из наиболее распространенных форм заболевания относится кандидозный баланопостит, доля которого составляет 30-35% среди всех инфекционных баланопоститов [8]. Самым частым возбудителем кандидозного баланопостита является один из видов дрожжеподобных грибов рода *Candida* – *C. albicans* [9]. *Candida spp.* – условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся факультативными анаэробами и обладающие тропизмом к тканям, богатым гликогеном. Вероятность развития кандидозного

баланопостита значительно выше у пациентов с сахарным диабетом, а также фимозом, ожирением и иммунодефицитом [10]. К факторам риска возникновения кандидозного баланопостита относят также пожилой возраст больных [6]. В патогенезе кандидозного баланопостита основная роль принадлежит снижению локальной или системной противогрибковой резистентности. Так, кандидозный баланопостит выявляют у 87,5% мужчин с наличием кандидозных поражений крупных складок кожи, а его доля среди всех кандидозов кожи и слизистых оболочек у мужчин достигает 47,7% [11]. Для развития кандидозного баланопостита необходимым условием является сохранение анатомической целостности крайней плоти, что обеспечивает повышенную влажность, характерную для любой слизистой оболочки [12].

К основным факторам, обуславливающим патогенность грибов рода *Candida*, относят их способность к адгезии к тканям макроорганизма с последующими трансформацией в псевдомицелий и инвазией, потенцирование аллергических реакций, фенотипическую изменчивость, способствующую адаптации грибов к различным анатомическим нишам макроорганизма и приобретению резистентности к противогрибковым препаратам, иммуномодуляторные эффекты, токсигенность за счет синтеза гемолизина и эндотоксинов, а также подавление облигатной микрофлоры кожи и слизистых с развитием смешанных инфекционных поражений [13]. Возбудитель кандидозного баланопостита передается половым путем, причем колонизацию головки полового члена и крайней плоти грибами рода *Candida* выявляют даже у 14-18% здоровых мужчин без клинических признаков заболевания [14].

Кандидозный баланопостит имеет характерные клинические проявления, которые различаются в зависимости от возраста и сексуальной активности пациентов. У молодых и сексуально активных мужчин основными симптомами заболевания являются зуд и ощущение жжения на головке и крайней плоти, трещины на внутреннем листке крайней плоти, выделения из препуциального мешка. У больных, не ведущих половую жизнь, чаще всего отмечают зуд и эритему головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти. При рецидивирующем течении баланопостита развиваются рубцово-склеротические изменения, которые могут способствовать появлению ущемляющего кольца внутреннего листка крайней плоти с формированием фимоза. Пациенты с рецидивирующим баланопоститом должны быть обследованы на наличие сахарного диабета. Результаты эпидемиологического исследования, проведенного S.J. Bromage и соавт. (2008), показали, что у 26% больных с приобретенным фимозом диагностировали сахарный диабет, а еще у 15% пациентов

выявляли нарушение толерантности к глюкозе [15]. Полученные авторами данные позволили утверждать, что приобретенный фимоз и связанный с ним баланопостит можно рассматривать в качестве кожного маркера нарушения углеводного обмена [15].

Для лечения кандидозного баланопостита у больных сахарным диабетом рекомендуют комбинированное лечение с использованием местных и системных антимикотических препаратов [6]. При наличии фимоза выполняют циркумцизию. Обязательным условием эффективности проводимой терапии у данной категории больных является лечение сопутствующей эндокринной патологии. Необходимо отметить, что выявление при лабораторном исследовании *Candida* у мужчин с отсутствием клинических признаков заболевания не является показанием к началу лечения баланопостита. Несмотря на высокую распространенность и социально-гигиеническую значимость заболевания некоторые аспекты лечения кандидозного баланопостита остаются неясными. Так, в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях в качестве лекарственного средства для местного лечения кандидозного баланопостита указан клотримазол в виде 1% крема [6, 16]. При этом в доступной авторам литературе мы не обнаружили публикаций, посвященных изучению эффективности у данной категории больных клотримазола в виде 2% крема. Данное обстоятельство и послужило причиной выбора тематики настоящего исследования.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и переносимости клотримазола 1% и 2% крема для наружного применения в комплексном лечении больных с кандидозным баланопоститом на фоне сахарного диабета 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 31 мужчина с клиническими проявлениями кандидозного баланопостита и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 20 до 77 лет (в среднем – $55,2 \pm 12,7$ лет). Критериями включения в настоящее исследование были возраст старше 18 лет, наличие клинически значимого кандидозного баланопостита и сахарного диабета 2 типа, возможность соблюдать процедуры, предусмотренные планом

исследования. До начала выполнения каких-либо процедур исследования все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем. Критериями не включения в исследование были наличие осложненных форм баланопостита, известные ранее аллергические реакции или резистентность к имидазолам, отсутствие крайней плоти. Также мы не включали в исследование больных с наличием других, кроме генитального кандидоза, инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

На этапе скрининга проводили урологическое обследование, включавшее оценку анамнеза и наличия сопутствующих заболеваний, жалоб, физикальное обследование. Лабораторные исследования включали общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови с обязательным определением содержания глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови. Всем больным выполняли ПЦР-исследование соскоба из уретры на наличие ИППП. Для обнаружения грибов рода *Candida* выполняли микроскопическое исследование нативного препарата из соскоба с кожи головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти. Наличие кандидоза диагностировали по выявлению клеточных или мицелиарных форм грибов рода *Candida*. Культуральное исследование с видовой идентификацией возбудителя проводили с использованием стандартной среды Сабуро (агар Сабуро с декстрозой). Чувствительность выделенных штаммов *Candida spp* определяли согласно рекомендациям EUCAST «Clinical breakpoints for fungi v. 10.0, 2020».

На момент включения в исследование у всех 31 мужчин были выявлены клинико-лабораторные признаки кандидозного баланопостита. В случаях выявления некоррегированной гипергликемии пациентов направляли к эндокринологу для ее коррекции. Впервые кандидозный баланопостит был диагностирован у 18 (58,1%) больных. Большинство пациентов находились в возрасте от 30 до 60 лет. Сексуально активными были 27 (87,1%) больных.

Включенные в исследование больные были случайным образом разделены на две группы: основную (n=16) и группу сравнения (n=15). Пациенты обеих групп были статистически однородны по возрасту, анамнестическим и клиническим данным (табл. 1).

Для лечения кандидозного баланопостита всем пациентам в 1-й день лечения назначали антимикотический препарат флуконазол 150 мг однократно (1 таблетку

Таблица 1. Характеристика больных кандидозным баланопоститом (n=31)

Table 1. Characteristics of patients with candidal balanoposthitis (n=31)

	Основная группа (n=16) Main group (n=16)	Группа сравнения (n=15) Comparison group (n=15)
Средний возраст, лет average age, years	53,4±13,2	57,2±13,0
Количество мужчин в возрасте 30-60 лет Number of men aged 30-60 years	9 (56,3%)	9 (60,0%)
Количество сексуально активных мужчин Number of sexually active men	14 (87,5%)	13 (86,7%)
Количество мужчин с впервые выявленным кандидозным баланопоститом Number of men with newly diagnosed candidal balanoposthitis	11 (68,8%)	9 (60%)

Примечание: для всех пар признаков у больных основной группы и группы сравнения различие статистически незначимо ($p > 0,1$)
Note: for all pairs of signs in patients of the main group and the comparison group, the difference is statistically insignificant ($p > 0,1$)

перед сном). Для местной терапии использовали крем клотримазол: пациентам основной группы – 2%, а больным группы сравнения – 1%. Крем клотримазол наносили на кожу головки полового члена и крайней плоти 2 раза в сутки утром и вечером тонким слоем до разрешения симптомов. Всем больным были даны рекомендации по уходу за кожей паховой области и наружными половыми органами. На период лечения пациентам рекомендовали половой покой, соблюдение гигиены, при этом исключалось использование раздражающих веществ, в том числе химических (мыло и его компоненты). Всем больным также рекомендовали дважды в день обрабатывать наружные половые органы раствором перманганата калия (в разведении 1:20 000). Обязательным условием являлось обследование половой партнерши и проведение соответствующего лечения.

Эффективность лечения оценивали на основании изменений клинической симптоматики кандидозного баланопостита и результатов лабораторных исследований. Последние выполняли на 14-е сутки от начала лечения. Важное значение придавали субъективной оценке пациентами эффективности проводимой терапии. С этой целью больные ежедневно заполняли опросник, представляющий собой 5-балльную шкалу эффективности терапии, где 1 балл соответствовал отсутствию эффекта, 2 балла – незначительному улучшению, 3 балла – умеренному улучшению, 4 балла – значительному улучшению, 5 баллов – излечению.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы STATISTICA, 10 En (StatSoft, Inc.). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Средние значения показателей в тексте статьи указаны со средним квадратическим отклонением ($M \pm \sigma$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая симптоматика кандидозного баланопостита у наблюдаемых нами больных была весьма разнообразной. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на зуд и жжение в области головки полового члена и крайней плоти (29 из 31 больного, 93,5%). При осмотре у 27 (87,1%) больных был выявлен отек и гиперемия головки полового члена и крайней плоти. Папулы и эрозии наблюдали у 13 (41,9%) больных, причем во всех случаях отмечали белесоватый налет по их периферии. Выделения из препуциального мешка выявлены только у 9 (29%) пациентов. Во всех случаях выделения были густые, белого цвета. Ни у одного больного с кандидозным баланопоститом мы не обнаружили изъязвлений, инфильтрации, а также трещин кожи крайней плоти. У 5 (16,1%) больных был выявлен кандидоз других локализаций: у 3 (9,7%) – кандидоз паховых складок, у 2 (6,5%) – онихомикоз.

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов баланопостита у наблюдаемых больных мы выде-

лили четыре клинические формы заболевания – эритематозную (13 больных, 41,9%), эрозивную (9 больных, 29%), экссудативную (7 больных, 22,6%) и папулезную (2 больных, 6,5%). Ни у одного из включенных в настоящее исследование пациентов не диагностировано язвенных и осложненных форм баланопостита. При микроскопическом исследовании до начала лечения у всех больных был выявлен псевдомицелий гриба. При микробиологическом исследовании соскоба с кожи головки полового члена и крайней плоти обнаруживали *C. albicans*.

Наличие сахарного диабета 2 типа было одним из критериев включения пациентов в настоящее исследование. Длительность сахарного диабета у 19 (61,3%) больных не превышала 5 лет, у 7 (22,6%) – находилась в интервале от 5 до 10 лет, а у 5 (16,1%) была более 10 лет. Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составлял $6,46 \pm 1,38\%$, что свидетельствовало о достаточном уровне компенсации сахарного диабета. Необходимо отметить, что у 3 больных развитие кандидозного баланопостита послужило основанием для обследования пациентов на наличие метаболических нарушений, что способствовало выявлению у них сахарного диабета.

На фоне проводимой терапии уже начиная с 3-4 дня все больные отмечали уменьшение интенсивности симптомов кандидозного баланопостита – снижение выраженности зуда и жжения в головке полового члена и крайней плоти, а также количества выделений из препуция. Результаты лечения больных кандидозным баланопоститом представлены в таблице 2. Клиническая эффективность терапии была выше у больных основной группы по сравнению с пациентами из группы сравнения. Исчезновение клинических проявлений заболевания отмечали у больных основной группы на $7,06 \pm 1,57$ день от начала лечения, в группе сравнения данный показатель составил $8,13 \pm 1,68$ дней. Различие в сроках исчезновения симптоматики баланопостита у больных двух групп статистически достоверно ($t=2,14$; $p=0,041$). В среднем сроки лечения до устранения клинических проявлений заболевания у больных основной группы были на 1,07 суток, или на 13,2%, меньше, чем в группе сравнения. Быстрее всего излечение наступало у пациентов с эритематозной и папулезной формами заболевания, несколько медленнее – с экссудативной и эрозивной формами.

У больных основной группы, которым проводили местное лечение 2% мазью клотримазола, отмечено более быстрое выздоровление при всех клинических формах заболевания. При этом, несмотря на небольшую выборку, сроки исчезновения клинических симптомов у пациентов с эритематозной и эрозивной формами в основной группе оказались достоверно меньше, чем в группе сравнения. Для эритематозной формы данные значения составили соответственно $5,5 \pm 1,05$ и $7,0 \pm 0,82$ ($p=0,026$), для эрозивной формы – соответственно $8,4 \pm 1,14$ и $10,25 \pm 0,50$ ($p=0,028$). Результаты заполнения больными 5-балльного опросника оценки эффективности лечения подтверждают

отмеченную выше тенденцию (рис. 1). На 7-сутки после начала лечения на излечение и значительное улучшение указали 15 (93,8%) из 16 пациентов основной группы и 12 (80%) из 15 больных группы сравнения.

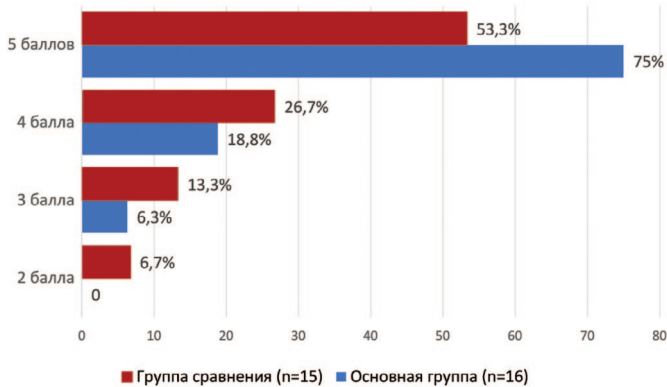


Рис. 1. Оценка эффективности лечения больными на 7-е сутки от его начала по 5-балльной шкале (1 балл – отсутствие эффекта, 2 балла – незначительное улучшение, 3 балла – умеренное улучшение, 4 балла – значительное улучшение, 5 баллов – излечение)

Fig. 1. Evaluation of the effectiveness of treatment by patients on the 7th day from its start on a 5-point scale (1 point – no effect, 2 points – slight improvement, 3 points – moderate improvement, 4 points – significant improvement, 5 points – cure)

Результаты субъективной оценки эффективности лечения больных основной группы и группы сравнения подтверждались данными лабораторных исследований. На 14-е сутки от начала лечения при микроскопии соскобов с кожи головки полового члена и внутреннего листка псевдомицелий гриба и дрожжевые клетки были выявлены только у 1 пациента основной группы и 3 пациентов группы сравнения. Этим больным была дополнительно назначена терапия флуконазолом по 50 мг однократно в сутки в течение 7 суток с положительным эффектом.

Переносимость лечения у больных основной группы и группы сравнения была удовлетворительной. Ни у одного больного не отмечены побочные эффекты терапии и все пациенты полностью закончили запланированные курсы лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекционно-воспалительные заболевания кожи головки полового члена и крайней плоти являются относительно частыми заболеваниями. Переносят баланит или баланопостит по крайней мере один раз в жизни, по разным данным, от 3 до 11% мужчин [17]. Сахарный диабет является одним из важнейших факторов риска развития баланопостита. По данным К. Деера и

соавт. (2019) сахарный диабет выявляют у 51% мужчин с баланопоститом, причем последний у 54,9% из них был диагностирован раньше, чем диабет [8]. В Российской Федерации средний возраст выявления сахарного диабета 2 типа у мужчин составляет 57,8 лет, при этом достаточно долго заболевание может протекать бессимптомно [18]. В основе патогенеза поражений кожи и слизистых оболочек при сахарном диабете лежит нарушение углеводного обмена, обуславливающие развитие ангио- и нейропатии. Гипергликемия приводит к накоплению конечных продуктов гликирования, что способствует вне- и внутриклеточному обезвоживанию, дестабилизации клеточных мембран, в результате чего нарушается энергетический обмен клеток кожи и слизистых. Кроме метаболических причин в развитии нарушений кожи при сахарном диабете важную роль играют трофические нарушения из-за ангио- и полинейропатии. Длительное повышение уровня глюкозы крови приводит к расстройствам кровообращения в сосудах различного калибра и прежде всего на уровне микроциркуляции [19]. Механизм возникновения осложнений со стороны мочевых путей у больных сахарным диабетом, в частности, цистопатии, носит сходный характер [20, 21]. Аналогичные процессы происходят и в коже крайней плоти, что обуславливает ее сухость, снижение эластичности и растяжимости. Это приводит к повреждению кожного покрова, а нарушения микроциркуляции в сочетании с хронической гипергликемией создают благоприятные условия для присоединения инфекции. Почти каждый третий инфекционный баланопостит вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*, причем в 76-89% случаев выявляют *C. albicans* [9]. Установлено, что *C. albicans* по своей патогенности превосходит все остальные виды грибов и является причиной до 90% поверхностных и до 70% инвазивных микозов [22].

Основной целью лечения кандидозного баланопостита является эрадикация возбудителя. Для этого применяют системные и местные антимикотические препараты. Как в отечественных, так и зарубежных клинических рекомендациях для кандидозного баланопостита рекомендовано использование клотримазола [13, 14].

Последний был открыт в 1960-х годах и имеет специфическую химическую структуру, состоящую из четырех ароматических колец, одно из которых представлено имидазольным кольцом [23]. Клотримазол обладает широкой

Таблица 2. Среднее сроки исчезновения симптоматики у больных с различными клиническими формами кандидозного баланопостита, сутки

Table 2. Average time for the disappearance of symptoms in patients with various clinical forms of candidal balanoposthitis, days

Клиническая форма баланопостита Clinical form of balanoposthitis	Сроки исчезновения симптоматики, $m \pm \sigma$ (сутки) Average time for the disappearance of symptoms		t; p
	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group	
Эритематозная форма erythematous form	5,5 \pm 1,05 (n=6)	7,0 \pm 0,82 (n=7)	t=2,61; p=0,026
Папулезная форма papular form	7 (n=1)	8 (n=1)	
Экссудативная форма exudative form	7,75 \pm 0,50 (n=4)	9,0 \pm 1,0 (n=3)	t=1,63; p>0,1
Эрозивная форма erosive form	8,4 \pm 1,14 (n=5)	10,25 \pm 0,50 (n=4)	t=2,89; p=0,028
Все формы all forms	7,06 \pm 1,57 (n=16)	8,13 \pm 1,68 (n=15)	t=2,14; p=0,041

антимикробной активностью в отношении *C. albicans* и других видов грибов. Антимикотическое действие препарата обусловлено ингибированием грибкового цитохром Р450-зависимого фермента 14-альфа-деметилазы, катализирующего превращение ланостерола в эргостерол – компонент клеточной мембраны гриба. Торможение активности данного фермента приводит к изменению проницаемости клеточной стенки гриба и вызывает последующий лизис клетки [24]. В фунгицидных концентрациях клотримазол взаимодействует с митохондриальными и пероксидазными ферментами, в результате чего увеличивается концентрация перекиси водорода до токсического уровня, что также способствует разрушению грибковых клеток [25]. Кроме того, клотримазол оказывает антибактериальное действие на грамположительные микроорганизмы (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) и анаэробы (*Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*).

В 1973 году впервые был зарегистрирован клотримазол в виде вагинальных таблеток, затем в виде крема и раствора [17]. Несмотря на то, что с момента регистрации прошло уже почти 50 лет, препарат активно используется в клинической практике. Это связано с высокой чувствительностью к нему патогенных дрожжеподобных грибов. Так, чувствительность к клотримазолу штаммов *C. albicans*, выделенных у больных кандидозными кольпитами, составила 97,8%, что значительно превысила чувствительность к кетоконазолу (80%) и флуконазолу (73,9%) [26].

За прошедшие десятилетия накоплен значительный опыт применения клотримазола у больных кандидозным баланопоститом. Одна из первых работ в данном направлении была опубликована М.А. Waugh и соавт. в 1978 году [27]. Для лечения 138 мужчин использовали клотримазол в виде 1% крема, курс лечения 7 дней. При контрольном обследовании после завершения терапии отсутствовали симптомы заболевания и не обнаруживали *C. albicans* при культуральном исследовании у 86 (91%) из 99 пациентов, включенных в окончательный анализ результатов исследования. У 15 больных был выявлен сопутствующий сахарный диабет 2 типа, наличие которого не ухудшило результаты лечения. Исследователи сделали вывод о высокой эффективности 7-дневного местного курса применения 1% крема клотримазола у больных кандидозным баланопоститом. В открытом рандомизированном исследовании А. Stary и соавт. сравнили эффективность и безопасность назначения однократной пероральной дозы флуконазола 150 мг и местного применения 1% крема клотримазола в течение 7 дней у 157 больных кандидозным баланитом, вызванным *C. Albicans* [28]. Клиническое улучшение через 8-11 дней от начала лечения отметили 92% больных из группы флуконазола и 91% из группы клотримазола. Выполненное в эти же сроки микробиологическое исследование не выявило роста *C. albicans* у 78% и 83% пациентов соответственно. Результаты исследования позволили сделать вывод о сходной эффективности и хорошей переносимости двух видов лечения.

Использование топических противогрибковых пре-

паратов быстро купирует местные симптомы и не оказывает системного воздействия. При выборе терапии необходимо следовать правилу, что системные антимикотики чаще назначаются при инвазивном кандидозе, а топические — при неинвазивном процессе. Кандидозный баланопостит является типичным проявлением неинвазивного кандидоза. Отсутствие маннанового антигена, основного белка клеточной стенки *C. albicans* в сыворотке крови больных с кандидозом кожи, слизистых свидетельствует о неинвазивном процессе [29]. В таких ситуациях следует назначать только противогрибковые препараты для местного использования. В случаях развития кандидозного баланопостита у больных сахарным диабетом рекомендуется сочетать местное лечение с системными противогрибковыми препаратами [6].

В Российской Федерации в аптечной сети имеется клотримазол в виде 2% крема («Эспарма ГмбХ», Германия), качество которого гарантировано известным немецким производителем. Данная лекарственная форма широко используется для лечения вульвовагинального кандидоза, однако исследования по ее применению у мужчин отсутствуют. Проведенное нами исследование показало целесообразность использования клотримазола в виде 2% крема при лечении кандидозного баланопостита, что также свидетельствует о возможности его применения у обоих половых партнеров. Основным преимуществом 2% крема клотримазол перед 1% кремом является создание более высокой концентрации активного вещества в месте его применения, более быстрое наступление клинического эффекта и уменьшение длительности курса лечения. Полученные нами результаты показали, что при применении 2% крема клотримазола продолжительность лечения до регресса симптоматики кандидозного баланопостита была на 13,2% меньше, чем при использовании 1% крема. Так, сроки полного исчезновения клинических проявлений баланопостита составляли в среднем $7,06 \pm 1,57$ дней, а при эритематозной форме заболевания – даже $5,5 \pm 1,05$ дней.

Более быстрое развитие положительного эффекта на фоне лечения повышает приверженность пациентов данной терапии. Клотримазол 2% крем обладает высоким профилем безопасности: по результатам нашего исследования не зарегистрировано ни одного нежелательного явления, которое бы потребовало отмены препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение кандидозного баланопостита у больных сахарным диабетом требует назначения системной и местной противогрибковой терапии, междисциплинарного подхода и коррекции гипергликемии. Применение 2% крема клотримазола показало высокую эффективность и хорошую переносимость при использовании для местного лечения данной категории больных и может быть рекомендовано для использования в широкой клинической практике. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Perkins OS, Cortes S. Balanoposthitis 2021 Aug 11. In: StatPearls [Electronic resource]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553050>.
- Бялик Л.Р., Новикова Л.А. Современные подходы к рациональной наружной терапии кандидозного баланита, баланопостита и ангенитальной области. *Проблемы медицинской микологии* 2014;16(2):50. [Byalik LR, Novikova LA. Modern approaches to rational topical therapy of candida balanitis, balanopostitis and the anogenital area. *Problemy meditsinskoy mikologii = Problems in Medical Mycology* 2014;16(2):50. (In Russian)].
- Morris BJ, Krieger JN. Penile Inflammatory Skin Disorders and the preventive role of circumcision. *Int J Prev Med* 2017(8):32. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_377_16.
- Prodger JL, Kaul R. The biology of how circumcision reduces HIV susceptibility: broader implications for the prevention field. *AIDS Res Ther* 2017;14(1):49. <https://doi.org/10.1186/s12981-017-0167-6>.
- Seebacher C, Abeck D, Brasch J, Effendy I, Ginter-Hanselmayer G, et al. Candidose der Haut [Candidiasis of the skin]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(7):591-596. (In German). <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.05888.x>.
- Потекаев Н.Н., Забиров К.И., Кисина В.И., Гушин А.Е., Жукова О.В., Фриго Н.В. и др. Баланопостит. Методические рекомендации №47. Департамент здравоохранения города Москвы; ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии»; Москва 2017;64 с. [Potekaev NN, Zabirov KI, Kisina VI, Gushchin AE, Zhukova OV, Frigo NV, et al. Balanoposthitis. Methodological recommendations No. 47. Department of Health of the city of Moscow; GBUZ "Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology and Venereology and Cosmetology"; Moscow 2017;64 p. (in Russian)].
- Verma SB, Wollina U. Looking through the cracks of diabetic candidal balanoposthitis! *Int J Gen Med* 2011(4):511-513. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S17875>.
- Deepa K, Chitra C, Manipriya R. A clinicoetiologic study of balanoposthitis in male patients attending the sexual transmitted diseases outpatient department. *Int J Res Dermatol* 2019(5):123. <https://doi.org/10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20190236>.
- Lisboa C, Santos A, Dias C, Azevedo F, Pina-Vaz C, Rodrigues A. Candida balanitis: risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010;24(7):820-826. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03533.x>.
- Kalra S, Chawla A. Diabetes and balanoposthitis. *J Pak Med Assoc* 2016;66(8):1039-1041.
- Сokolova Т.В., Малиарчук А.П. Кандидозный баланопостит – актуальная проблема поверхностных микозов кожи. *Клиническая дерматология и венерология* 2017;16(2):33-43. [Sokolova TV, Maliarchuk AP. Candidiasis balanoposthitis as an important problem of superficial skin mycoses. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2017;16(2):33-43. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/klnderma201716233-43>.
- Яковлев А.Б. Кандидозный баланопостит: этиология, клиническая картина, диагностика, лечение. Терра Медика: *Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал* 2015(1-2):18-24. [Yakovlev AB. Kandidoznyi balanopostit: etiologiya, klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie. Terra Medica: *Vserossiiskii mezhdistsiplinarniy meditsinskiy zhurnal = Vserossiiskiy mezhdistsiplinarniy meditsinskiy zhurnal* 2015(1-2):18-24. (In Russian)].
- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз (природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение); М., 2002. [Sergeev AYu, Sergeev YuV. Kandidoz (priroda infektsii, mekhanizmy agressii i zashchity, laboratornaya diagnostika, klinika i lechenie); M., 2002. (In Russian)].
- Rajiah K, Veetil S, Kumar BRS, Mathew E. Study on various types of infections related to balanitis in circumcised or uncircumcised male and its causes, symptoms and management. *Afr J Pharm Pharmacol* 2012(6):74-83. <https://doi.org/10.5897/AJPP11.651>.
- Bromage SJ, Crump A, Pearce I. Phimosis as a presenting feature of diabetes. *BJU Int* 2008;101(3):338-340. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07274.x>.
- Edwards SK, Bunker CB, Ziller F, van der Meijden WI. 2013 European guideline for the management of balanoposthitis. *Int J STD AIDS* 2014;25(9):615-626. <https://doi.org/10.1177/0956462414533099>.
- Mending W, Atef El Shazly M, Zhang L. Clotrimazole for Vulvovaginal Candidosis: More Than 45 Years of Clinical Experience. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13(10):274. <https://doi.org/10.3390/ph13100274>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет* 2018;21(3):144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vidulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Saharnyy diabet = Diabetes mellitus* 2018;21(3):144-159. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14341/DM9686>.
- Azizian Z, Behrang E, Hasheminasabzavareh R, Kazemlo H, Esmaeli R, Hassani P. Prevalence study of dermatologic manifestations among diabetic patients. *Adv Prev Med* 2019;2019:5293193. <https://doi.org/10.1155/2019/5293193>.
- Кузьмин И.В., Шабудина Н.О., Аль-Шукри А.С. Симптоматика и клиническое течение цистопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2013;16(2):73-76. [Kuzmin IV, Shabudina NO, Al-Shukri AS. Semiology and clinical development of cystopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Saharnyy diabet = Diabetes mellitus* 2013;16(2):73-76. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3759>.
- Кузьмин И.В., Шабудина Н.О. Патогенетические основы развития диабетической цистопатии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014(4):92-99. [Kuzmin IV, Shabudina NO Pathogenetic basis development of diabetic cystopathy. *Saharnyy diabet = Diabetes mellitus* 2013;16(2):73-76. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3759>.
- Потекаев Н.Н., Корсунская И.М., Серов Д.Н. Микотическая инфекция в России: заболеваемость, клинические характеристики, опыт терапии ответственными антимикотиками. *Клиническая дерматология и венерология* 2006;4(3):92-95. [Potekaev NN, Korsunskaya IM, Serov DN. Mycotic infection in Russia: morbidity, clinical characteristics, experience of therapy with domestic antimycotics. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology* 2006;4(3):92-95. (In Russian)].
- Crowley PD, Gallagher HC. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *J Appl Microbiol* 2014;117(3):611-617. <https://doi.org/10.1111/jam.12554>.
- Hitchcock CA, Dickinson K, Brown SB, Evans EG, Adams DJ. Interaction of azole antifungal antibiotics with cytochrome P-450-dependent 14 alpha-sterol demethylase purified from *Candida albicans*. *Biochem J* 1990;266(2):475-480. <https://doi.org/10.1042/bj2660475>.
- Волков В.Г. Опыт местного лечения острого вульвовагинального кандидоза. *PMЖ. Мать и дитя* 2019(2). [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-mestnogo-lecheniya-ostrogovulvovaginalnogo-kandidoza> (дата обращения: 22.01.2022). [Volkov VG. Experience of local treatment of acute vulvovaginal candidiasis. *breast cancer. Mat i ditya = Mother and Child* 2019(2). [electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-mestnogo-lecheniya-ostrogovulvovaginalnogo-kandidoza> (accessed: 22.01.2022). (In Russian)].
- Азизов И.С., Шамбилова Н.А., Омарова Л.С. Сравнительная оценка чувствительности к противогрибковым препаратам клинических штаммов *Candida albicans* и non-albicans, выделенных при кандидозных кольпитах. *Успехи медицинской микологии* 2015(14):176-179. [Azizov IS, Shambilova NA, Omarova LS. Comparative assessment of sensitivity to antifungal drugs of clinical strains of *Candida albicans* and non-albicans isolated in candida colpitis. *Uspеhi meditsinskoy mikologii = Successes of medical mycology* 2015(14):176-179. (In Russian)].
- Waugh MA, Evans EG, Nayyar KC, Fong R. Clotrimazole (Canesten) in the treatment of candidal balanitis in men. With incidental observations on diabetic candidal balanoposthitis. *Br J Vener Dis* 1978;54(3):184-186. <https://doi.org/10.1136/sti.54.3.184>.
- Stary A, Soeltz-Szoets J, Ziegler C, Kinghorn GR, Roy RB. Comparison of the efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in patients with candida balanitis. *Genitourin Med* 1996;72(2):98-102. <https://doi.org/10.1136/sti.72.2.98>.
- Кудряшова И.В., Рекстина В.В. Диагностика инвазивных кандидозов: научные исследования и практическое применение. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук* 2017(12-1):8-14. [Kudryashova IB, Rekstina VV. Diagnostics of invasive candidiasis: scientific research and practical application. *Aktualnye problemyi gumanitarnyyih i estestvennyih nauk = Actual problems of Humanities and Natural Sciences* 2017(12-1):8-14. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Слесаревская М.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; mns-1971@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 437914

Кузьмин И.В. — д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; kuzminigor@mail.ru; РИНЦ AuthorID 359536

Краева Л.А. — д.м.н., заведующая лабораторией медицинской бактериологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; профессор кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Минобороны России; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ AuthorID 541620

Вклад авторов:

Слесаревская М.Н. – дизайн исследования, литературный обзор, 33%
Кузьмин И.В. – дизайн исследования, определение научной ценности исследования, 34%
Краева Л.А. – литературный обзор, написание текста статьи, 33%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 11.01.22

Результаты рецензирования: 21.01.22

Исправления получены: 07.02.22

Принята к публикации: 10.02.22

Information about authors:

Slesarevskaya M.N. — Dr. Sc., senior researcher of the Research Center of Urology, Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint-Petersburg, Russia; mns-1971@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>

Kuzmin I.V. — Dr. Sc., professor of the Department of Urology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint-Petersburg, Russia; kuzminigor@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>

Kraeva L.A. – Dr. Sc., head of the Laboratory of Medical Bacteriology, St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology; 14, Mira str., St. Petersburg, Russian Federation; professor of the Department of Microbiology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9115-3250>

Author's contributions:

Slesarevskaya M.N. – study design, literature review, 33%
Kuzmin I.V. – study design, determination of the scientific value of the study, 34%
Kraeva L.A. – literary review, writing the text of the article, 33%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. Research was performed without external funding.

Received: 11.01.22

Peer review: 21.01.22

Corrections received: 07.02.22

Accepted for publication: 10.02.22