Вестник оториноларингологии
2022, Т. 87, №6, с. 67–71
https://doi.org/10.17116/otorino20228706167

Vestnik otorinolaringologii
2022, Vol. 87, No. 6, pp. 67–71
https://doi.org/10.17116/otorino20228706167

Лечение хронического экзематозного наружного отита

© В.Я. КУНЕЛЬСКАЯ[1], А.Ю. ИВОЙЛОВ[1, 2], Н.А. МИЛЕШИНА[1], Г.Б. ШАДРИН[1], А.И. МАЧУЛИН[1], Ю.В. ЛУЧШЕВА[1]

[1]ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Наружный отит — распространенное заболевание. В статье рассматриваются анатомо-физиологические особенности строения наружного уха, вопросы эпидемиологии наружного отита. Для острого воспаления характерно наличие определенной микробиоты, и чаще всего ему предшествует воздействие различных физических факторов. При хроническом воспалении регистрируют больше изменений со стороны кожи, при этом бактериальные и грибковые возбудители выделяют не всегда. Авторы рассматривают проблему хронического воспаления наружного уха. Приводят собственные данные об этиологии воспаления.

Цель исследования. Оценить эффективность, безопасность и переносимость крема Кандидерм при лечении пациентов с длительно текущим рецидивирующим экзематозным наружным отитом.

Материал и методы. Под нашим наблюдением с сентября 2020 г. по сентябрь 2021 г. находились 55 пациентов (41 женщина и 14 мужчин) в возрасте от 17 до 83 лет с рецидивирующим экзематозным наружным отитом. Давность заболевания составила от 6 месяцев до 5 лет. У 45 пациентов процесс был двусторонним, у 10 пациентов — односторонним (из них у 6 пациентов — слева, у 4 пациентов — справа).

Результаты. В результате проведенного лечения с использованием комбинированного препарата Кандидерм изменения кожи наружного слухового прохода полностью разрешились у всех пациентов к 28-му дню, зуд в ушах полностью прекратился через 10—14 дней терапии.

Заключение. Лечение длительно текущего рецидивирующего экзематозного наружного отита кремом Кандидерм достаточно эффективно. Стойкой ремиссии (не менее 6 месяцев) удалось достичь у 89% пациентов.

Ключевые слова: *хронический отит, экзематозный отит, дерматоз наружного уха, Кандидерм.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Кунельская В.Я. — https://orcid.org/0000-0001-5640-6833
Ивойлов А.Ю. — https://orcid.org/0000-0001-6370-6068
Милешина Н.А. — https://orcid.org/0000-0002-0282-6514
Шадрин Г.Б. — https://orcid.org/0000-0002-3559-5302
Мачулин А.И. — https://orcid.org/0000-0002-0118-5487
Лучшева Ю.В. — https://orcid.org/0000-0002-8412-710X
Автор, ответственный за переписку: Шадрин Г.Б. — e-mail: mycolog@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Кунельская В.Я., Ивойлов А.Ю., Милешина Н.А., Шадрин Г.Б., Мачулин А.И., Лучшева Ю.В. Лечение хронического экзематозного наружного отита. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(6):67–71. https://doi.org/10.17116/otorino20228706167

Treatment of chronic eczematous otitis externa

© V.YA. KUNELSKAYA[1], A.YU. IVOILOV[1, 2], N.A. MILESHINA[1], G.B. SHADRIN[1], A.I. MACHULIN[1], YU.V. LUCHSHEVA[1]

[1]Sverzhevsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Otitis externa is a common disease. The article discusses the anatomical and physiological features of the structure of the outer ear, the epidemiology of otitis externa. Acute inflammation is characterized by the presence of significant microflora, and most often it is preceded by the impact of various physical factors. With chronic inflammation, more changes from the skin are recorded, while the microflora is not always isolated. The authors consider the problem of chronic inflammation of the outer ear. They provide their own data on the etiology of inflammation. Particular attention is paid to local treatment, including their own experience of using the combined drug Candiderm. As a result of the treatment, the skin changes of the external auditory canal were completely resolved in all patients by day 28, the itching in the ears completely stopped after 10-14 days of therapy. Stable remission was achieved in 89% of patients.

Keywords: *chronic otitis, eczematous otitis, dermatosis of the outer ear, candiderm*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kunelskaya V.Ya. — https://orcid.org/0000-0001-5640-6833
Ivoilov A.Yu. — https://orcid.org/0000-0001-6370-6068
Mileshina N.A. — https://orcid.org/0000-0002-0282-6514
Shadrin G.B. — https://orcid.org/0000-0002-3559-5302
Machulin A.I. — https://orcid.org/0000-0002-0118-5487
Luchsheva Yu.V. — https://orcid.org/0000-0002-8412-710X
Corresponding author: Shadrin G.B. — e-mail: mycolog@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Kunelskaya VYa, Ivoilov AYu, Mileshina NA, Shadrin GB, Machulin AI, Luchsheva YuV. Treatment of chronic eczematous otitis externa. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2022;87(6):67–71. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/otorino20228706167

Воспалительные заболевания уха остаются одной из самых актуальных проблем в оториноларингологии. На долю заболеваний наружного уха приходится значительная часть наблюдений. По данным литературы, наружный отит встречается с частотой 0,25—1% в общей популяции [1, 2].

Наружное ухо относится к начальной части периферического отдела слухового анализатора и включает ушную раковину и наружный слуховой проход (НСП). Ушная раковина представлена эластичной хрящевой пластиной сложной формы, книзу располагается лишенная хрящевой ткани мочка уха. Ушная раковина, образуя воронкообразное сужение, переходит в НСП, заканчивающийся у барабанной перепонки. НСП представляет собой изогнутую по длине трубку протяженностью у взрослых около 2,5 см, не считая козелка. НСП состоит из двух отделов: перепончато-хрящевого — наружного и костного — внутреннего. Наружный отдел составляет две трети всей длины НСП, при этом хрящевыми являются только его передняя и нижняя стенки, а задняя и верхняя образованы плотной фиброзно-соединительной тканью.

Различные отделы наружного уха имеют особенности строения покровной ткани. Мочка уха представлена кожей и развитой подкожно-жировой клетчаткой, в перепончато-хрящевой части НСП кожа располагается на достаточно развитом подкожно-жировом слое, в коже ушной раковины он значительно тоньше, в костной части НСП эпидермис прилежит к надкостнице. В хрящевой части НСП в коже расположены церуминовые железы, продуцирующие жировосковую смесь (ушную серу), которая обладает выраженными протективными и антибиотическими свойствами. Наибольшая толщина кожи определяется на ушной раковине, достигая 1 мм и уменьшаясь в костной части НСП до 0,4—0,2 мм [1, 3].

НСП у здоровых людей не является стерильной полостью. У здоровых людей при проведении рутинных микробиологических исследований с кожи НСП выделяют различную сапрофитную микробиоту, наиболее часто представленную непатогенными штаммами *Staphylococcus* spp. и *Corynebacterium* spp., липофильными грибами *Malassezia* spp. Ряд авторов приписывают указанным микроорганизмам роль нормобиома данной локализации, реализующего феномен колонизационного иммунитета [4—8].

Факторы, предрасполагающие к развитию наружного отита, разнообразны, но основными из них, по мнению большинства авторов, являются внешние причины, например злоупотребление гигиеной НСП, связанное с удалением ушной серы и неизбежной травматизацией кожи НСП. Отмечено, что у людей с кожными заболеваниями (экзема, дерматит) наружный отит выявляют несколько чаще, чем в остальной популяции [3, 8, 9].

В нашей стране нет единой классификации наружного отита. Различают острый и хронический наружный отит, среди форм заболевания — ограниченный и диффузный наружный отит, хондроперихондрит ушной раковины, герпетическое поражение и рожистое воспаление. Иностранные школы выделяют инфекционные, неинфекционные и опухолевые дерматологические заболевания наружного уха, не дифференцируя заболевание по стадиям [3].

Согласно данным исследований, у каждого третьего пациента с хроническим наружным отитом при обследовании во время обострения в составе возбудителей выделяют микробные агенты, при этом грибы составляют приблизительно треть из них. Остается достаточно большая группа пациентов с хроническим воспалением наружного уха, при обследовании которых этиологически значимые возбудители не удается выделить даже при повторных исследованиях отделяемого, полученного во время обострения. Выявление различных бактериальных и грибковых возбудителей подразумевает проведение специфической антибиотической терапии, однако их присутствием не всегда можно объяснить патологический процесс [8—10].

В связи с отсутствием ранней микробиологической диагностики лечебная тактика при остром наружном отите или обострении хронического наружного отита в основном построена на стартовом эмпирическом назначении системных и местных противовоспалительных препаратов. Необходимым условием для проведения эффективной терапии наружного отита является выбор комбинированного препарата для местного его применения с широким спектром действия, высоким уровнем биодоступности и безопасности [1, 3, 5, 8].

Пациенты с экзематозной формой наружного отита, в особенности при распространении процесса на ушную раковину, испытывают не только неприятные ощущения, связанные с воспалением, а именно боль, мокнутие, зуд кожи, но и неудобства эстетического (косметического) характера, поскольку вынуждены скрывать поврежденные участки кожи, что значительно сказывается на социализации отдельных пациентов.

Терапия экзематозного наружного отита должна быть назначена с учетом клинической картины и характера патогенной микробиоты. При неосложненном течении достаточно назначения короткого курса местных композитных препаратов, содержащих в своем составе антибактериальный компонент и глюкокортикостероиды. Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением диффузного экзематозного наружного отита при повышении температуры тела, распространении воспалительного процесса за пределы НСП, при наличии регионарной лимфаденопатии, при подозрении на распространение инфекции на среднее

ухо или признаках некротизации процесса, а также в случае затяжного течения рекомендуется применение системной антибиотикотерапии [3, 8].

Стандарты лечения дерматозов, сопровождающихся вторичной инфекцией, предполагают применение глюкокортикостероидов в комбинации с антимикотиками и антибиотиками. Среди комбинированных препаратов особое место занимает крем Кандидерм – не имеющая аналогов комбинация трех активных компонентов: сильного нефторированного глюкокортикостероида (беклометазона дипропионат 0,025%), антибиотика (гентамицин 0,1%) и антимикотика (клотримазол 1%), дополняющих и усиливающих действие друг друга [11]. Особенностью крема Кандидерм является наличие в его составе современного глюкокортикостероида — беклометазона дипропионата [11]. Аффинность рецепторов активного метаболита, беклометазона-17-монопропионата, в 30 раз превышает аффинность исходного соединения (беклометазона дипропионата) [8, 12—13]. Благодаря механизму биоактивации беклометазон оказывает быстрый и выраженный противовоспалительный эффект только в очаге воспаления. Безопасность беклометазона в значительной степени определяется тем, что в отличие от бетаметазона вместо фтора он содержит хлор [11]. Хлор относится к макроэлементам. Хлор в виде хлорида является основным анионом внеклеточной жидкости. Суточная потребность в нем составляет 28—56 мг на 1 кг массы тела. Фтор — это микроэлемент. Фтор в виде фторида в дозе более 35 мг на 1 кг массы тела может вызывать острые токсические реакции. Избыток фтора в организме является причиной флюороза и отравления, реминерализации костной ткани [14]. Хлор биосовместим и используется в природных органических соединениях, фтор — только в синтетических. Установлено, что беклометазон характеризуется низким потенциалом атрофогенности и отсутствием выраженного системного действия [8]. В одном исследовании системная абсорбция беклометазона была в 2 раза меньше, чем бетаметазона. Немаловажен и тот факт, что на фоне топической терапии беклометазоном уровень кортизола сохраняется в пределах нормы [15—17]. Клотримазол, входящий в состав препарата Кандидерм, относится к антимикотическим средствам. Эффект последних определяется воздействием на эргостерол — аналог холестерина в клетке человека [11]. Снижение содержания эргостерола приводит к размягчению мембраны гриба и миколизису. В зависимости от механизма действия топические антимикотики подразделяют на полиеновые и азольные. Первые «вынимают» эргостерол из мембраны: одна молекула антимикотика «вынимает» одну молекулу эргостерола. Вторые «выключают» синтез эргостерола за счет избирательного воздействия на 14-α-деметилазу [11]. В этом, возможно, заключается их преимущество [18]. Гентамицин — антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Аминогликозиды подавляют биосинтез белков и повреждают цитоплазматическую мембрану микроорганизмов. Благодаря этому гентамицин способен преодолевать резистентность микроорганизмов [19]. Следует отметить, что компоненты основы крема Кандидерм также способствуют улучшению результатов лечения. Вазелин увлажняет и смягчает кожу, уменьшает трансдермальную потерю воды в 170 раз больше, чем оливковое масло. Натрия дигидрофосфат моногидрат поддерживает необходимый pH, обеспечивая защиту от бактерий, грибов и некоторых вирусов. Пропиленгликоль оказывает увлажняющее, противомикробное воздействие, хорошо удерживает воду [16]. В рандомизированном исследовании Е.В. Матушевская и соавт. (2009 г.) сравнивали эффективность и безопасность топических комбинированных препаратов у 60 больных атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией [15]. Участники исследования были разделены на 2 группы (по 30 человек в каждой) — группу получавших Кандидерм и группу получавших комбинированный препарат бетаметазона, гентамицина, клотримазола. Кремы наносили на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 3—4 недель. На фоне терапии топическими комбинированными препаратами у пациентов обеих групп отмечалось сопоставимое двукратное снижение индекса тяжести симптомов, однако у больных, получавших Кандидерм, зарегистрировано статистически значимо более быстрое уменьшение выраженности симптомов, чем у пациентов, получавших препарат сравнения. Речь, в частности, идет о сухости кожи, шелушении и зуде. Высокая эффективность крема Кандидерм при атопическом дерматите, осложненном инфекцией, подтверждена результатами дерматоскопии. Трехнедельная терапия кремом Кандидерм способствовала полному разрешению высыпаний. Большинство больных, применявших Кандидерм, оценили результат лечения как отличный и хороший. Кроме того, пациенты этой группы отметили хорошую переносимость, удобство применения, приятную текстуру, отсутствие запаха, цвета и следов препарата на одежде [15].

Препарат следует наносить тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день (утром и вечером). Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости терапии и, как правило, составляет не более 3—4 недель [11].

При лечении воспаления НСП традиционно применяют лекарственные препараты в виде растворов, однако не всегда применение препаратов в виде капель уместно и обоснованно. В случае поражения перепончато-хрящевой части НСП и кожи ушной раковины целесообразно использовать лекарственные препараты в виде кремов и мазей, что обеспечивает более продолжительный контакт поврежденной кожи с лекарственными веществами.

Цель исследования — оценить эффективность, безопасность и переносимость крема Кандидерм при лечении пациентов с длительно текущим рецидивирующим экзематозным наружным отитом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением с сентября 2020 г. по сентябрь 2021 г. находились 55 пациентов (41 женщина и 14 мужчин) в возрасте от 17 до 83 лет с рецидивирующим экзематозным наружным отитом. Давность заболевания составила от 6 месяцев до 5 лет. У 45 пациентов процесс был двусторонним, у 10 пациентов — односторонним (из них у 6 пациентов — слева, у 4 пациентов — справа).

Всем пациентам помимо обязательного общеклинического обследования проводили бактериологическое исследование.

Результаты

У всех 55 больных экзематозной формой хронического наружного отита основными жалобами были зуд и выделе-

ния из уха. При осмотре у всех пациентов выявляли локальное или распространенное изменение кожи НСП, проявляющееся в изменении цвета кожи, появлении и/или изменении сосудистого рисунка, наличии вторичных элементов (трещин, эрозий, корочек, чешуек, жидкого или подсохшего отделяемого и прочего). Все пациенты ранее получали терапию не только топическими, но и системными препаратами. У каждого пациента до обращения было не менее 3 курсов лечения (включая терапию комбинированными препаратами), не давших желаемого эффекта.

В результате обследования бактериальные агенты выявлены у 24 пациентов, дрожжеподобные грибы рода *Candida* — у 8 пациентов. У 23 пациентов посев был стерильным.

Среди бактериальных возбудителей на долю *Staphylococcus aureus* пришлось 8 наблюдений (у 1 пациента процесс односторонний), *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis* — по 6 наблюдений (у 1 пациента процесс односторонний), *Pseudomonas aeruginosa* — 4 наблюдения, *Corynebacterium* spp. — 2 наблюдения и *Acinetobacter* spp. — 1 наблюдение. Среди дрожжеподобных грибов на долю *Candida albicans* пришлось 4 наблюдения (у 1 пациента процесс односторонний), *Candida parapsilosis* — 2 наблюдения, *Candida krusei* и *Candida* spp. — по 1 наблюдению.

При лечении пациентов с экзематозным наружным отитом мы применяли оригинальный комбинированный препарат местного действия (крем Кандидерм), в составе которого имеются не только антибактериальный и противогрибковый компоненты, но и глюкокортикостероид. Перед началом лечения мы проводили тщательную очистку уха с использованием эндоскопического оборудования или операционного микроскопа. Местное лечение пациенты проводили самостоятельно, нанося крем на кожу НСП 2 раза в день в течение 28 дней.

В процессе лечения все пациенты отметили уменьшение зуда начиная со 2-го дня от начала лечения. Полностью зуд в ушах прекращался через 10—14 дней. При осмотре через 2 недели у всех пациентов отмечено улучшение клинической картины в виде регресса изменений кожи, уменьшения выраженности сосудистого рисунка, частичный регресс вторичных изменений зарегистрирован у 24 пациентов. У 31 пациента отмечено полное исчезновение гиперемии кожи, эрозии и трещины зажили, сохранялось только шелушение кожи. К 28-му дню лечения у всех 55 пациентов выявлен полный регресс патологических изменений кожи НСП, жалоб на момент осмотра больные не предъявляли.

При контрольных посевах установлена полная элиминация грибов у всех 8 пациентов с грибковым воспалением, при обследовании 27 пациентов с бактериальным воспалением в контрольном посеве у 2 из 8 пациентов продолжали высевать золотистый стафилококк и у 2 из 6 пациентов — эпидермальный стафилококк.

Катамнестическое наблюдение составило 12 месяцев. В этот период воспаление рецидивировало у 15 пациентов, при этом у 3 из них при посеве выделен золотистый стафилококк (из них у 2 пациентов — при контрольном исследовании по окончании курса лечения при полном отсутствии жалоб и нормализации клинической картины), у 1 пациента — синегнойная палочка, у 11 пациентов — посев стерилен. Наименее продолжительный срок ремиссии составил 1 месяц, отмечен у 3 пациентов, наиболее продолжительный — 12 месяцев, отмечен у 1 пациента. В большинстве наблюдений (у 6 пациентов) ремиссия длилась 2 месяца после окончания курса лечения. При проведении повторного курса терапии кремом Кандидерм стойкая ремиссия достигнута у 9 пациентов.

Заключение

На основании анализа результатов настоящего исследования установлено, что терапия длительно текущего рецидивирующего экзематозного наружного отита кремом Кандидерм достаточно эффективна. Стойкой ремиссии (не менее 6 месяцев) удалось достичь у 89% пациентов.

Статья подготовлена при поддержке компании «Гленмарк». Это никаким образом не повлияло на мнение авторов.
The article was prepared with the support of Glenmark. This did not affect the opinion of the authors.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Наружные отиты. Клинические рекомендации. Ссылка активна на 11.11.22.
Naruzhnye otity. Klinicheskie rekomendatsii. Accessed November 11, 2022.
https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/663_1
2. Rosenfeld RM, Brown L, Cannon CR, Dolor RJ, Ganiats TG, Hannley M, Kokemueller P, Marcy SM, Roland PS, Shiffman RN, Stinnett SS, Witsell DL; American Academy of Otolaryngology — Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: Acute otitis externa. *Otolaryngology — Head and Neck Surgery.* 2006;134(4 Suppl):4-23. https://doi.org/10.1016/S0194-5998(06)00266-X
3. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Золотова А.В. Современные аспекты лечения воспалительных заболеваний наружного уха. *Вестник оториноларингологии.* 2021;86(3):90-96.
Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EA, Zolotova AV. Modern aspects of inflammatory external ear diseases treatment. *Vestnik otorinolaringologii.* 2021;86(3):90-96. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/otorino20218603190
4. Крюков А.И., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Лучшева Ю.В., Шадрин Г.Б., Кравчук А.П. Ограниченный наружный отит — дифференциальная диагностика и подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2015;3:60-64.
Kryukov AI, Gurov AV, Izotova GN, Luchsheva YuV, Shadrin GB, Kravchuk AP. Furuncular otitis externa: differential diagnosis and treatment approaches. *Medical Council.* 2015;3:60-64. (In Russ.).
https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-3-60-64
5. Федорова О.В., Шадрин Г.Б. Современный взгляд на лечение диффузного наружного отита. *Вестник оториноларингологии.* 2016;81(3):51-53.
Fedorova OV, Shadrin GB. The current views of the treatment of diffuse external otitis. *Vestnik otorinolaringologii.* 2016;81(3):51-53. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/otorino201681351-53
6. Туровский А.Б., Ивойлов А.Ю., Шадрин Г.Б., Лаврова А.С. Лечение острого воспаления наружного и среднего уха. *Вестник оториноларингологии.* 2014;(3):54-58.

Turovsky AB, Ivoilov AY, Shadrin GB, Lavrova AS. Treatment of acute inflammation of the outer and middle ear. *Vestnik otorinolaringologii*. 2014;(3):54-58. (In Russ.).

7. Туровский А.Б., Попова И.А., Шадрин Г.Б. Современные подходы к лечению наружного отита различной этиологии. *РМЖ*. 2017;6:420-423.
Turovsky AB, Popova IA, Shadrin GB. Modern approaches to the treatment of otitis externa of various etiologies. *RMZh*. 2017;6:420-423. (In Russ.).
8. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э. Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(2):78-83.
Samtsov AV, Khairutdinov VR, Belousova IE. Etiopathogenetic therapy of inflammatory dermatoses. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;94(2):78-83.
https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83
9. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Кунельская В.Я., Ивойлов А.Ю., Туровский А.Б., Шадрин Г.Б., Мачулин А.И. Отомикоз: современный взгляд на этиологию и лечение. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(1):48-51.
Kryukov AI, Kunel'skaya NL, Kunel'skaya VYa, Ivoilov AYu, Turovskiy AB, Shadrin GB, Machulin AI. Otomycosis: the modern view of etiology and management. *Vestnik otorinolaringologii*. 2018;83(1):48-51. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/otorino201883148-51
10. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Кунельская В.Я., Ивойлов А.Ю., Шадрин Г.Б., Мачулин А.И. Грибковый наружный отит у детей: принципы диагностики и рациональной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(1):60-63.
Kryukov AI, Kunel'skaya NL, Kunel'skaya VYa, Ivoilov AYu, Shadrin GB, Machulin AI. Fungal otitis externa in children: principles of diagnosis and rational therapy. *Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(1):60-63. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/otorino20208501160
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Кандидерм. №ЛСР-002530/08, 2008-04-04. Ссылка активна на 11.11.22.
Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Kandiderm. №LSR-002530/08, 2008-04-04. Accessed November 11, 2022.
https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_725.htm
12. Roberts JK, Moore CD, Ward RM, Yost GS, Reilly CA. Metabolism of beclomethasone dipropionate by cytochrome P450 3A enzymes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2013;345(2):308-316.
https://doi.org/10.1124/jpet.112.202556
13. Rohdewald P, Rehder J, Drehsen G, Hochhaus G, Derendorf H, Möllmann H. Simultaneous determination of glucocorticoid alcohols, their succinates and hydrocortisone in plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1985;3(6):566-573.
https://doi.org/10.1016/0731-7085(85)80074-1
14. Dhar V, Bhatnagar M. Physiology and toxicity of fluoride. *Indian Journal of Dental Research*. 2009;20(3):350-355.
https://doi.org/10.4103/0970-9290.57379
15. Матушевская Е.В., Масюкова С.А., Скрипкина П.А., Чистякова Т.В. Топические комбинированные кортикостероидные препараты в лечении атопического дерматита. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2009;2:14-19.
Matushevskaya EV, Masyukova SA, Skripkina PA, Chistyakova TV. Topical combined corticosteroid drugs in the treatment of atopic dermatitis. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii*. 2009;2:14-19. (In Russ.).
16. Täuber VU, Amin M, Fuchs P, Speck U. Comparative studies in man on the percutaneous absorption of diflucortolone valerate, betamethasone-17-valerate, beclomethasone dipropionate and fluocinolone acetonide. *Arzneimittel-Forschung*. 1976;26(7b):1492-1495.
17. Patel RS, Wallace AM, Hinnie J, McGarry GW. Preliminary results of a pilot study investigating the potential of salivary cortisol measurements to detect occult adrenal suppression secondary to steroid nose drops. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. 2001;26(3):231-234.
https://doi.org/10.1046/j.0307-7772.2001.00462.x
18. Choukri F, Benderdouche M, Sednaoui P. *In vitro* susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of *Candida* spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. *Journal de Mycologie Medicale*. 2014;24(4):303-307.
https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.05.001
19. Рациональная топическая терапия распространенных дерматозов: обоснование и тактика. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(27):40-46.
Rational topical therapy of common dermatoses: rationale and tactics. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(27):40-46.

Поступила 12.10.2022
Received 12.10.2022
Принята к печати 07.11.2022
Accepted 07.11.2022