

ХОНДРОТОКСИЧНЫ ЛИ ФТОРХИНОЛОНЫ У ДЕТЕЙ? (20 ЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ)

Постников С.С., Семькин С.Ю., Нажимов В.П., Каменев А.И.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
117997, Москва, Россия
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница».
117997, Москва, Россия
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия

Резюме: В открытое исследование были включены две группы детей: 169 больных муковисцидозом (период обострения бронхолегочного процесса) и 55 больных апластической анемией (нейтропеническая фаза заболевания) в возрасте от 6 мес до 16 лет, получавших монофторхинолоны. Целью исследования было сравнение переносимости (с акцентом на артротоксичность) ципрофлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина при интермиттирующем (в дозе 15-50 мг/кг в сутки у больных муковисцидозом) и длительном непрерывном (в дозе 15-50 мг/кг в сутки у больных апластической анемией) применении. Отдельную группу составили 46 больных в возрасте 5,5 – 17 лет с муковисцидозом, получавших левлофлоксацин по 500-1000 мг в день в/в на протяжении 14 дней. Установлено, что хинолоновая артропатия развивалась в 7,6% случаях, преимущественно при применении пефлоксацина (31,8%), при этом несколько чаще у больных апластической анемией (10,9% против 7,7%) и только у детей пубертатного возраста, при полном обратном развитии и без влияния на линейный рост детей. Отсутствие остаточной артрологической симптоматики после применения монофторхинолонов связано с тем, что эти препараты не накапливаются у детей в хрящевых структурах суставов в хондропатогенных концентрациях.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, апластическая анемия, монофторхинолоны, артротоксичность, линейный рост, морфология хряща, кумуляция фторхинолонов.

Библиографическое описание: Постников С.С., Семькин С.Ю., Нажимов В.П., Каменев А.И. Хондротоксичны ли фторхинолоны у детей? (20 летний опыт применения). Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 2: 40–47.

CHONDROTOXICITY OF FLUOROQUINOLONES IN CHILDREN: YES OR NO?

Postnikov S.S., Semykin S.Y., Nazhimov V.P., Kamenev A.I.

Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Russia, Moscow
State Budgetary Healthcare Institution «Russian Children's Clinical Hospital», 117997, Russia,
Moscow
Lomonosov Moscow State University, 119991, Russia, Moscow

Summary: Two groups of children on therapy with monofluoroquinolones were enrolled in this open research trial: 169 patients with cystic fibrosis (exacerbation period) and 55 patients with aplastic anemia (neutropenic phase); age was from 6 months to 16 years. The aim of the study was to compare tolerability (with the focus on arthrotoxicity) of ciprofloxacin, ofloxacin and pefloxacin during intermittent (15-50 mg/kg/day in cystic fibrosis patients) and prolonged continuous therapy (10-15 mg/kg/day in patients with aplastic anemia). Quinolone-induced arthropathy was reported in 7,6% of all cases, mainly during pefloxacin therapy (31,8%), and more frequently in patients with aplastic anemia (10,9% vs. 7,7%), only in pubertal children, and was fully reversible with no influence on the lineal growth. Following the monofluoroquinolones use, residual joint-related symptoms were not observed because monofluoroquinolones did not achieve chondrotoxic concentrations in cartilaginous structures.

Key words: children, cystic fibrosis, aplastic anemia, monofluoroquinolones, arthrotoxicity, linear growth, chondral morphology, fluoroquinolones accumulation.

Bibliographic description: Postnikov SS, Semykin SY, Nazhimov VP, Kamenev AI. Chondrotoxicity of fluoroquinolones in children: yes or no? Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015; 2: 40–47.

В настоящее время монофторхинолоны (МФХ), такие как ципрофлоксацин (ЦФЛ), офлоксацин (ОФЛ), и пефлоксацин (ПФЛ), заняли прочное место в клинической практике терапевта и хирурга благодаря выгодным фармакокинетическим свойствам, а также наличию одинаково эффективных лекарственных форм для перорального и парентерального применения.

Однако педиатры формально лишены права применять МФХ из-за заявленного в токсикологических исследованиях на животных моделях поражения хряща в опорных суставах с развитием в последующем инвалидизирующей артропатии и задержки роста.

Между тем накопленный международный и отечественный опыт применения МФХ у детей в качестве «терапии спасения» хотя и свидетельствует о возможности развития хинолоновой артропатии (ХА), однако не подтверждает ее тяжелого необратимого характера. Считается даже, что хороший клинический эффект от применения МФХ при жизнеугрожающих инфекциях у детей перекрывает риск развития ХА. Комиссия международного общества по химиотерапии одобряет использование ФХ у детей при наличии обоснованных клинических показаний и отсутствия более безопасного альтернативного лечения. По нашему мнению, хроническая синегнойная и стафилококковая инфекция у больных муковисцидозом (МВ) и угроза грамотрицательного сепсиса у больных апластической анемией (АА) в период гранулоцитопении относятся к тем клиническим ситуациям, когда может быть оправдано применение МФХ.

В этой связи мы поставили перед собой **цель** – изучить в открытом сравнительном проспективном нерандомизированном исследовании безопасность ЦФЛ, ОФЛ, ПФЛ (прежде всего в отношении их возможной хондротоксичности) при лечении обострений хронического бронхолегочного процес-

са у больных МВ и при профилактике грамотрицательной инфекции у больных АА в нейтропенической фазе. Выбор именно этих групп больных определялся как тяжестью их состояния, так и разными условиями применения МФХ (длительное непрерывное при АА и интермиттирующее при МВ) и, следовательно, разной вероятностью развития нежелательных явлений (НЯ). Кроме того, для АА (в отличие от МВ) не характерна собственная артропатия, к тому же эта категория пациентов получала МФХ в виде монотерапии, а не в составе комбинации антибиотиков (АБ), как больные МВ, что позволило достоверно оценить возможный артротоксический эффект МФХ.

Для достижения этой цели нами были восстановлены следующие **задачи**:

- определить сравнительную частоту ХА при применении различных МФХ;
- изучить условия возникновения ХА;
- оценить многолетний катамнез больных, у которых применялись МФХ;
- оценить сравнительную годовую скорость роста (маркер повреждения хряща зоны роста) у больных, получавших МФХ или другие АБ;
- провести посмертное сравнительное морфологическое исследование структур коленного сустава (покровный хрящ, зона роста, синовиальная оболочка) у пациентов с разными условиями применения МФХ при жизни;

На применение МФХ у пациентов в рамках данного исследования было получено разрешение Этических комитетов МГНЦ РАМН и РДКБ.

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением в 1993-2002 гг. находились две группы детей – 169 больных МВ и 55 больных АА, каждая из которых была разделена на три подгруппы, получавших соответственно ЦФЛ, ОФЛ или ПФЛ (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов, получавших монофторхинолоны

Доза МФХ, мг/кг в сутки	15-50	15-25	18-29	15	10	10
Количество детей	111	19	39	38	12	5
Возраст, лет	0,5-16	7-15	7-16	1,75-15	5-16	10-122
Пол Ж	52	10	26	21	8	3
Пол М	59	9	13	17	4	2

В группе больных МВ ЦФЛ применялся в виде ступенчатой терапии: первые 5-7 дней внутривенно из расчета 15-20 мг/кг в две инфузии по 60 минут каждая, затем 10-

14 дней внутрь из расчета 25-50 мг/кг в два приема в сутки. Общее число таких курсов за 8 лет наблюдения варьировало от 2 до 35. ОФЛ и ПФЛ применялись в течении 10-

14 дней только в пероральной лекарственной форме. ОФЛ у 5 больных и ПФЛ у 7 больных МВ применялись дважды, а у 3 пациентов в течении жизни были применены все три МФХ. МФХ у больных МВ применялись в комбинации с другими АБ цефалоспоридами или аминогликозидами.

В группе больных АА МФХ назначались на весь период гранулоцитопении с целью деконтаминации кишечника и предупреждения тем самым аутоинфекции.

Учитывая положительный отечественный опыт применения левофлоксацина у детей с хроническими заболеваниями легких, в.ч. при МВ [1], нами в 2013-2014 гг. был применен этот препарат в составе комбинированной терапии у 46 больных 5,5-17 лет в период обострения бронхолегочного процесса в дозе (в зависимости от возраста) 500-1000 мг в 2-х введениях на протяжении 14 дней. У 26 больных левофлоксацин применялся повторно.

Методы исследования.

1. Катамнестическое наблюдение за больными, получавшими МФХ (артрологический осмотр в динамике 2-4 раза в год на протяжении 9 лет).

2. Измерение годовой скорости роста, которое осуществлялось на протяжении 5 лет у 58 больных МВ в возрасте 4-16 лет. Дети, у которых применялся ЦФЛ и у которых отсутствовали проявления ХА (n = 38), составили основную группу; дети, получавшие другие АБ (n = 20), составили контрольную группу. Учитывая разную скорость роста до 9 лет (7 см) и в пубертатном периоде (5 см), больные были разделены на соответствующие подгруппы. Разделение по полу не проводилось. Рост стоя измерялся 2-4 раза в год.

3. Посмертное морфологическое исследование структур правого коленного сустава (покровный хрящ, синовиальная оболочка, ростковая зона, губчатая кость), которое было проведено у 11 больных МВ в возрасте 3,5-16 лет (первая группа) и у 10 больных АА в возрасте 1,75-16 лет (вторая группа), умерших от прогрессирования основных заболеваний и не имевших при жизни проявлений ХА. При выборе именно этой группы больных (без ХА) учитывались экспериментальные данные [1], в соответствии с которыми повреждение хряща у животных при применении ФХ не всегда сопровождается соответствующей симптоматикой. Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей в возрасте 6-14 лет, погибших в результате автотравмы.

4. Определение содержания ФХ в структурах правого коленного сустава методом электрохимического анализа, которое было проведено у 10 детей: 5 больных

МВ (5-16 лет) и 5 больных АА (1,75-16 лет), умерших от прогрессирования основных заболеваний и не имевших при жизни проявлений ХА (основная группа). Длительность применения ЦФЛ в дозе 15-50 мг/кг в сутки составляла в среднем 225 дней (98-340). У больных АА ЦФЛ в дозе 15 мг/кг в сутки применялся в среднем в течении 105 дней (12-190). Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей в возрасте 8-14 лет, погибших в результате автотравмы.

Приведенные в статье данные выражены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

При решении вопроса о значимости различий между двумя эмпирическими совокупностями (патология и норма, например, табл. 5) мы предварительно использовали непараметрический критерий Вилкоксона [2]. Было показано ($T < T_{0,5}$), что эти совокупности не различаются по своей центральной тенденции, в качестве которой рассматривали средние значения. На основании этого далее, предполагая, что распределение вариантов не отличается от нормального, проверяли значимость различий с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Наиболее часто ХА возникала при применении ПФЛ: в 14 случаев из 19 (для обеих групп) и не возникала при использовании ОФЛ, даже в дозах 20-25 мг/кг, вызывающих в эксперименте у части лабораторных животных артротоксический эффект, что позволило сделать вывод о явной зависимости ХА от вида МФХ. Эта особенность подтверждалась еще и тем, что в случае возникновения ХА при применении ПФЛ пациентам удавалось благополучно перевести на лечение ЦФЛ и ОФЛ. В группе больных, получавших левофлоксацин ХА отмечалась у 2-х детей в возрасте 16 и 17 лет (артралгическая и артритическая форма) с быстрой обратной динамикой.

Предрасполагающими факторами развития ХА у наших больных были отягощенный артрологический и /или аллергологический (особенно лекарственный) анамнез.

Из представленных в таблице 2 данных также следует, что ХА наблюдалась только у детей старше 9 лет (зависимость ХА от возраста), не имела отчетливых половых различий и относительно чаще наблюдалась у больных АА.

ХА развивалась как в опорных (нижние конечности), так и в не опорных (верхние конечности) суставах только синовиального типа. Ни в одном случае не вовлекались межпозвоночные суставы (синдесмологическое соединение), являющиеся (в отличие от животных) опорными у человека и покрытые тем же, что и коленные суставы, гиалиновым хрящом.

Таблица 2. Сравнительная частота ХА у больных муковисцидозом и апластической анемией

Количество больных с ХА	1(0,9%)	-	12(30,7%)	4(10,5%)	-	2(40%)
Возраст, лет	16	-	9-16	10-14	-	10-12
Пол Ж	1	-	7	2	-	1
Пол М	-	-	5	2	-	1

Полученные данные позволили сформировать группу риска по развитию ХА:

- возраст >9 лет;
- женский пол;
- применение ПФЛ в суточной дозе 800 мг;
- отягощенный артрологический анамнез;
- отягощенный аллергологический (лекарственный) анамнез;
- суставы синовиального типа верхних и нижних конечностей.

Катамнез. Все случаи ХА имели обратимый характер, разрешаясь без каких-либо последствий в сроки от 2 дней до 4 месяцев. Регрессия суставной симптоматики началась сразу после отмены причинного препарата и ускорялась при назначении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В связи с этим можно заключить, что ХА возникла и протекала как острый реактивный артрит (синовиит).

Время, необходимое для разрешения ХА, зависело от начальных проявлений и

корректности проводимой терапии с использованием НПВС. В связи с этим мы выделили артралгическую (боль и припухлость сустава разной степени выраженности) формы ХА. Артралгическая форма разрешалась спонтанно в ранние сроки (после отмены МФХ) или при применении простых анальгетиков. Артритическая форма требовала назначения НПВС, по крайней мере, в течение 3 нед. Полное обратное развитие ХА косвенно свидетельствовало об отсутствии повреждающего действия МФК на суставной хрящ у детей.

Годовая скорость роста у детей с МВ, длительно получавших фторхинолоны. Из данных, представленных в таблице 3, видно, что МФХ не оказывают сдерживающего влияния на линейный рост больных детей. Что косвенно указывает на отсутствие повреждения хряща ростковой зоны при применении МФХ.

Сходные данные о линейном росте у детей на фоне применения фторхинолонов проводят и другие авторы [3-5].

Таблица 3. Сравнительная годовая скорость роста на протяжении 5 лет у больных муковисцидозом, получавших (основная группа) и не получавших (контрольная группа) ципрофлоксацин

Группы	Число больных	Возраст, лет	Дозы ЦФЛ, мг\кг в сутки	Длительность лечения, дни	Средняя годовая скорость роста, см	P
Основная	16	4-8	20-30	100(35-203)	7,5(+0,9)	>0,10
Контрольная	8	4-8			7,1(+1,5)	>0,10
Основная	22	9-16	15-50	180(66-455)	5,4 (+0,6)	>0,10
Контрольная	12	9-16			5,7 (+0,8)	>0,10

Морфологические особенности структур коленного сустава у больных МВ и АА, длительно получавших МФХ. Режим дозирования МФХ различался в этих двух группах в зависимости от основного заболевания. У больных АА ЦФЛ применялся непрерывно в дозе 15 мг/кг в сутки в среднем 105 дней (12-185), а у больных с МВ – отдельными курсами (интермиттирующее приме-

нение) по 14-21 дню в дозе 15-50 мг/кг в сутки. Число таких курсов варьировало от 2 до 15, а их общая продолжительность в среднем составила 177 дней (30-340).

У 3 детей в течение жизни, кроме ЦФЛ, применялся также ОФЛ, а у одного ребенка 15 лет с МВ в течение жизни использовались все три исследуемых препарата.

При визуальной оценке макроскопическая картина суставного хряща, губчатой кости и зоны роста у больных детей не отличалась от таковой у практически здоровых детей (рис. 1-4).

При гистологическом исследовании материала от больных МВ установлено, что суставной хрящ имеет правильное 3-слойное строение. В поверхностных слоях определяется некоторое увеличение количества хондроцитов, в более глубоких слоях хондроциты распределены равномерно среди однородного межучточного вещества (рис. 5 и 6).

Мы считаем важным то обстоятельство, что при макро- и микроскопическом сравнении аналогичных участков покровного хряща у больных, получавших один или несколько курсов ЦФЛ, у здоровых детей дошкольного и школьного возраста и у больных, у которых в течение жизни применялись один или 2-3 МФХ (n=4), различий выявлено не было. Следовательно, с увеличением общей длительности применения (нагрузки) и числа принимаемых МФХ риск хондротоксичности не нарастает.

В зоне роста отмечалась картина, соответствующая обычной структуре гиалинового хряща с признаками интерстициального роста.

В условиях повторного и в совокупности длительного применения МФХ эпифизарная пластинка остается интактной, что и объясняет отсутствие сдерживающего влияния этих препаратов на рост детей.

При исследовании аналогичного морфологического материала от больных АА, получавших ЦФЛ непрерывно в дозе 15 мг/кг в сутки на протяжении от 12 до 190 дней, не было выявлено каких-либо изменений в строении гиалинового хряща суставной поверхности и зоны роста, отличных от предыдущей группы. Таким образом, как интермиттирующее, так и непрерывное применение ФХ, не вызывало повреждение хряща.

Морфометрия, дающая математическую основу визуальным (и потому в значительной мере субъективным) оценкам, подтвердила данные, полученные при микроскопии.

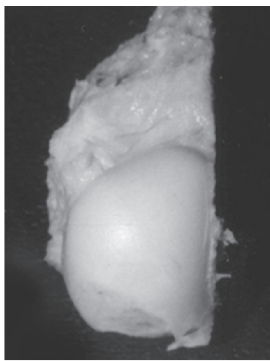


Рис. 1. Суставной хрящ практически здорового ребенка 14 лет, погибшего от автотравмы

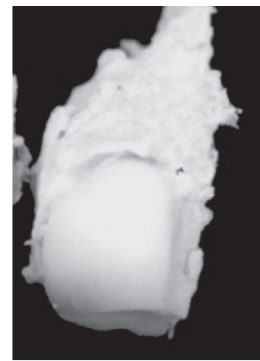


Рис. 2. Суставной хрящ больного апластической анемией 1 г. 9 мес. 3-х недельный курс лечения ЦФЛ в дозе 250 мг/сут



Рис. 3. Суставной хрящ больного муковисцидозом 14 лет. Общая продолжительность применения ципрофлоксацина в дозе 750-1000 мг/сутки 96 дней

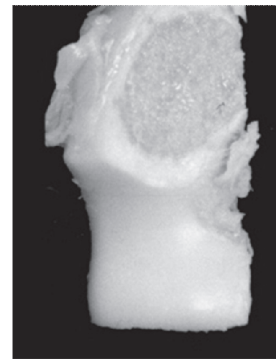


Рис. 4. Суставной хрящ больного муковисцидозом 5 лет. Общая продолжительность применения ципрофлоксацина в дозе 500-700 мг/сутки 228 дней

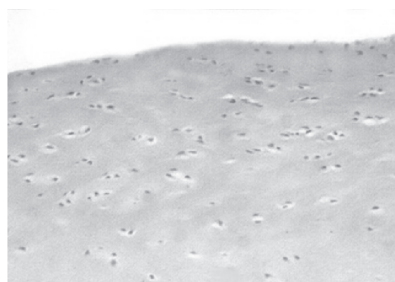


Рис. 5. Суставной хрящ практически здорового ребенка 8 лет, погибшего от автотравмы

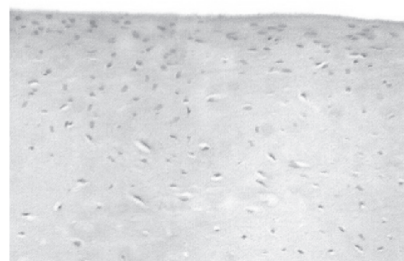


Рис. 6. Суставной хрящ больной МВ 6 лет. Применение ЦФЛ в течение 7 мес. Некоторое увеличение количества хондроцитов

По мнению R.Stahlmann и соавтора [6], повреждение суставного хряща МФХ у экспериментальных животных (уменьшение числа и сморщивание хондроцитов) начинается с его периферии. Однако, как в поверхностном, так и в двух дру-

гих нижележащих слоях хряща коленного сустава, мы выявили только повышенное количество хондроцитов нормальных размеров (таблица 4), т.е. гиперпластический процесс, что согласуется с данными U.Schaad [7, 8].

Таблица 4. Количество и размер хондроцитов в суставном хряще детей, получавших и не получавших монофторхинолоны

Слои суставного хряща	Получавшие монофторхинолоны			Не получавшие монофторхинолоны		
	Количество хондроцитов в 1 мм ²	Размер хондроцитов, мкм	P	Количество хондроцитов в 1 мм ²	Размер хондроцитов, мкм	P
Поверхностный слой	404 +15,2	0,7+0,5	<0,01	156+13,6	0,6+0,3	>0,10
Средний слой	271+13,3	0,7+0,3	<0,01	146+12,4	0,5+0,3	<0,10
Нижний слой	335+17,1	1,3+0,7	<0,01	153+14,5	0,9+0,5	<0,05

Гиперпластическая реакция суставного хряща не является в данном случае строго репаративной, обычно направленной на закрытие и репарацию дефекта, которого в наших исследованиях мы не выявили. Поскольку мы сравнивали морфологию сустава детей, получавших и не получавших МФХ, эта реакция обусловлена, вероятно, некоторым (не токсическим) накоплением МФХ в суставном хряще и является своеобразным феноменом «возмущения» на их присутствие. Очень важно, что эта реакция является обратимым процессом.

В зоне роста количество и размер хондроцитов в основной и контрольной группах достоверно не различались (табл. 5), что является еще одним подтверждением интактности эпифизарной пластики в процессе лечения МФХ и объясняет отсутствие задержки роста у этих детей.

Не изменило мнения об отсутствии хондротоксичности ФХ у детей и применение нами левофлоксацина: 2 случая ХА у детей 16-17 лет – артралгическая и артритическая формы с быстрой обратной динамикой.

Таблица 5. Общее количество и размер хондроцитов в зоне роста у детей, получавших и не получавших монофторхинолоны

Количество хондроцитов в 1 мм ²			Размер хондроцитов, мкм		
Основная группа	Контрольная группа	P	Основная группа	Контрольная группа	P
479+29	507+33	>0,05	1,4+0,4	1,8+0,5	>0,05

Таблица 6. Сравнительная характеристика клинической и экспериментальной хинолоновой артропатии (ХА) при применении монофторхинолонов

Сравниваемый показатель	Экспериментальная ХА	Клиническая ХА
Исходный фон	А) здоровые животные Б) зависит от породы животных	А) больные дети Б) отягощенный аллергологический и артрологический анамнез В) зависит от вида заболевания и тяжести состояния
Возраст	Неполовозрелые животные	Дети только пубертатного возраста
Дозы ФХ	Токсические и субтоксические	Терапевтические и профилактические
Препарат ФХ	Мало зависит	Зависит от препарата (наблюдается при применении ПФЛ)
Форма ХА	Артритическая	А) артритическая Б) артралгическая
Механизм развития ХА	Острое токсическое повреждение хряща и синовиальной оболочки	А) острая манифестная иммунологическая цитокин-зависимая реакция синовиальной оболочки как следствие индивидуальной непереносимости МФХ Б) бессимптомная гиперпластическая реакция суставного хряща и подострый инаппаратный синовит, которые обусловлены незначительным накоплением и химическим воздействием МФХ
Течение ХА	Инвалидизирующая артропатия с задержкой роста	А) полное обратное развитие ХА Б) нарушение роста отсутствует

Таким образом, и клинические данные (длительный катамнез, годовая скорость роста), и морфологические исследования свидетельствуют об отсутствии у МФХ повреждающего воздействия на хрящевую ткань, как клинически явного, так и латентного.

В связи с этим можно говорить о своеобразной и самостоятельной форме ХА в педиатрической практике, которая совпадает с экспериментальной только по внешним проявлениям, но отличается от нее целым рядом существенных особенностей (таблица 6), главная из которых – отсутствие повреждения хряща.

ЛИТЕРАТУРА

1. И.К. Волков, Л.К. Катосова, И.В. Давидов, Л.П. Клюкина. «Эффективность фторхинолона левофлоксацина при хронических заболеваниях легких у детей». Фторхинолоны в педиатрии: Сб. статей. М. Вузовская книга, 2005, 76с.
2. Schaad U. Use of the quinolones in pediatrics. In: The quinolones. New York. Academic press.
3. Schaad U. Use of the quinolones in pediatrics. Jsr J Med Sci 1994;30-463-9.
4. Schaad U. Toxicity of quinolones in pediatric patients. Adv Antimicrob Antineopl Chemother 1992;11:259-65.
5. Schaad U. Use of the quinolones in pediatrics. Drugs 1993;45:37-41.
6. Schmidt M., Hoffmann K. The use quinolones in children – toxicological aspects. Adv Antimicrob Antineopl Chemother.
7. Stahlmann R., Foster C., Sickle D., Quinolones in children: are concerns over arthropathy justified? Drug Safety 1993;6:397-403.
8. Wilcox M. A question of toxicity: antimicrobial development – the Libra approach. Antibiot Chemother 1999;3:6-16.
9. Goodman L., Gilman A. Fluoride. In: The pharmacological basic of therapeutics. New York: MacMillan Publishing Company; 1985.
10. Dequeker I., Dequeker K., Fluor in the treatment of osteoporosis. An over view of thirty years clinical research. Schweiz Med Wochenschr 1993;27:2228-34.
11. Whitford G. Acute and chronic fluoride toxicity. J of Dental Research 1992;71:1538-40.
12. Shahlmann R., Lode H., Safety overview (toxicity, adverse effect and drug interactions). In: The quinolones. New York. Academic press; 1998.
13. Schluter G. Toxicology of ciprofloxacin. In: Internat Ciproflox Workshop Exerpa Medica; 1986:61-7.
14. Авцын А.П., Жаворонков А.А. патология флюороза. Новосибирск: Наука; 1981.
15. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. М.: Медицина; 1991.

16. Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Фторхинолоны в педиатрии – за и против. Педиатрия 1996; 2:79-84.
17. Родин В.А., Фролова Г.И., Пинелис Т.П. Геохимическая характеристика Читинской области по содержанию фтора в почвенной воде. Тр Читинского Гос Мед Ин-та 1990:133-4.
18. Семькин С.Ю. Эффективность и безопасность применения ципрофлоксацина при лечении бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом. Автореф.дис.канд.мед.наук. М.: 2002.
19. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М.: 2002.

ОБ АВТОРАХ:

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

Федеральное государственное бюджетное учреждение. «Российская детская клиническая больница». 117997, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, 117

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Ленинские горы.

Постников Сергей Сергеевич. Профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Академик РАН, докт. мед. наук, профессор.

Семькин Сергей Юрьевич. Заведующий отделением педиатрии РДКБ, канд.мед.наук.

Нажимов Владимир Павлович. Патологоанатомическое отделение РДКБ, канд.мед.наук.
Каменев А.И.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Постников Сергей Сергеевич, postnikov@mail.ru

Статья поступила 17.02.2015 г.

AUTHORS:

Pirogov Russian National Research Medical University. 1 Ostrovitjanova st., Moscow, 117997, Russian Federation.

State Budgetary Healthcare Institution «Russian Pediatric Clinical Hospital», 117, Leninskij pr., Moscow, 117997, Russian Federation.

Lomonosov Moscow State University, GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation.

Postnikov SS. Professor of Department of Clinical Pharmacology of Russian State Medical University. Doctor of Medical Sciences, Professor.

Принята к печати 25.02.2015 г.