

Случай полиэтиологической антибиотик-ассоциированной гепатотоксичности у ребенка грудного возраста

С. С. Постников^{1,2}, Н. В. Теплова¹, В. В. Николаев^{1,2}, Ф. К. Абдуллаев², Ю. Н. Солонцов²,
А. Е. Ермилин^{1,2}, *М. Н. Костылева^{1,2}, А. Н. Грацианская¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

²Обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ленинский проспект, д. 117, Москва, 119571, Российская Федерация

Резюме. Лекарственная патология печени является одним из самых частых поводов к прекращению лечения и главной причиной развития острой печеночной недостаточности, требующей пересадки печени. У детей лекарственную гепатотоксичность чаще всего связывают с применением антибактериальных препаратов. В педиатрической практике наиболее часто встречается гепатоцеллюлярный тип поражения печени. Нередко наблюдается перекрестная чувствительность в пределах одной группы антибиотиков, например бета-лактамов. Цель работы: анализ случая возникновения лекарственной гепатотоксичности у ребенка грудного возраста при приеме антибактериальных средств. В статье представлен клинический случай повторяющейся гепатотоксичности при назначении ребенку грудного возраста антибактериальных средств групп бета-лактамов, фторхинолонов, сульфаниламидов, что предполагает ее генетическую обусловленность. Показано, что при проведении антибиотикотерапии важно учитывать факторы риска гепатотоксичности (возраст, сопутствующую патологию, потенциальные взаимодействия лекарственных средств при одновременном применении) и регулярно оценивать состояние пациента с учетом возможных повреждений печени (в том числе по результатам лабораторных исследований).

Ключевые слова: лекарственная патология печени; антибиотики; бета-лактамы; фторхинолоны; ципрофлоксацин; цефтриаксон; ко-тримоксазол; гепатотоксичность; частота поражения; дети

Для цитирования: Постников СС, Теплова НВ, Николаев ВВ, Абдуллаев ФК, Солонцов ЮН, Ермилин АЕ, Костылева МН, Грацианская АН. Случай полиэтиологической антибиотик-ассоциированной гепатотоксичности у ребенка грудного возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):146–151. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-146-151>

*Контактное лицо: Костылева Мария Николаевна; kostyleva_m_n@rdkb.ru

A Case of Multiple Antibiotic-Associated Hepatotoxicity in an Infant

S. S. Postnikov^{1,2}, N. V. Teplova¹, V. V. Nikolaev^{1,2}, F. K. Abdullaev², Y. N. Solontsov²,
A. E. Ermilin^{1,2}, *M. N. Kostyleva^{1,2}, A. N. Gratsianskaya¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

²Russian Children's Clinical Hospital
of the Pirogov Russian National Research Medical University,
117 Leninsky Ave., Moscow 119571, Russian Federation

Abstract. Drug induced liver injury is one of the most frequent reasons for stopping treatment and the main cause of the onset and progression of acute liver failure, requiring liver transplantation. In children antibacterial drugs are on the first place in terms of hepatotoxicity, and the hepatocellular type is the most common type of liver damage. Often there is cross-sensitivity within the same group of antibiotics, for example, beta-lactams. The aim: to analyze the causes of drug hepatotoxicity in the infant child while taking antibacterial agents. The article presents a clinical case of multiple hepatotoxicity caused by antibacterial agents such as beta-lactams, fluoroquinolones, sulfanilamides in one infant child, which suggests its genetic basis. It was shown that during therapy it is important to take into account the risk factors for

hepatotoxicity (age, concomitant pathology, potential drug interactions with simultaneous use) and regularly evaluate the patient's condition taking into account possible liver damage (including laboratory tests).

Key words: drug induced liver injury; anti-bacterial agents; beta-lactams; fluoroquinolones; ciprofloxacin; ceftriaxone; co-trimoxazol; hepatotoxicity; lesion frequency; children

For citation: Postnikov SS, Teplova NV, Nikolaev VV, Abdullaev FK, Solontsov YN, Ermilin AE, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN. A case of multiple antibiotic-associated hepatotoxicity in an infant. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2019;7(3):146–151. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-146-151>

***Corresponding author:** Maria N. Kostyleva; kostyleva_m_n@rdkb.ru

Лекарственная патология печени (ЛПП) — разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени, причиной которых является применение лекарственных средств (ЛС). Лекарственные поражения печени составляют до 25% всех побочных реакций, связанных с фармакотерапией, и занимают третье место после вирусных и алкогольных заболеваний печени [1]. Ежегодная частота лекарственной гепатотоксичности колеблется от 1,27 до 40,6 случаев на 100 000 пациентов. Причем за последние 10–15 лет количество ЛПП выросло в 30 раз, и основными причинами этого являются, по-видимому, введение в клиническую практику новых ЛС (в том числе антибиотиков) и рост агрессивности лечения. Среди госпитальных больных частота ЛПП составляет 0,7–1,4%. Гепатотоксичность нередко является главной причиной постмаркетингового отзыва ЛС. В настоящее время ЛПП — лидирующая причина острой печеночной недостаточности, при которой требуется пересадка печени [1, 2].

В настоящее время известно более 1200 ЛС практически всех фармакологических групп, способных вызвать ЛПП, при этом частота поражения печени для каждого из препаратов варьирует от 1:1000 до 1:100 000. Антибактериальные препараты относятся к числу часто назначаемых (нередко избыточно) детям и, может быть, в силу этого наиболее часто упоминаются как ЛС, вызывающие ЛПП [1, 3]. На долю антибиотиков приходится около 45% всех случаев лекарственной гепатотоксичности. Поражение печени наиболее часто связывают с применением ампициллина, тетрациклина, азитромицина и кларитромицина, ко-тримоксазола, цефтриаксона [1, 2].

При сравнении гепатотоксичности антибиотиков различных групп риск возникновения ЛПП оказался наиболее низким для препаратов группы пенициллина, а наиболее высоким — для фторхинолонов. Отмечен феномен перекрестной чувствительности ЛС в пределах одного фармакологического класса: если какой-либо препарат уже вызвал ЛПП, то с высокой степенью вероятности можно утверждать, что и другой препарат этого же класса может вызвать повреждения печени, вплоть до развития острой печеночной недостаточности [3].

Основные типы ЛПП, вызываемые антибиотиками, — гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный (гепатохолестатический, иногда называемый холестатическим гепатитом), а ведущим клиническим проявлением ЛПП у детей является острый гепатит (гепатоцеллюлярный тип — в 78% случаев). По данным литературы, смертность в результате развития этой патологии составляет около 10%, при этом уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови в три раза (иногда в 10 раз) превышает норму [3].

По механизму развития ЛПП могут быть токсического, иммуноаллергического и идиосинкратического происхождения [1]. По данным R. J. Andrade с соавт. [4], у значительной части пациентов с идиосинкратическим механизмом поражения печени была отмечена связь между II классом HLA (human leukocyte antigens) и смешанным или гепатоцеллюлярным типом ЛПП.

Существенную роль в развитии ЛПП у детей играет возраст-зависимое вызревание системы цитохрома P450 (активность которой вначале составляет 50% от уровня активности у взрослых), особенно ее изофермента 3A4, с участием которого метаболизируется более 50% ЛС [5], в том числе и тех, которые известны в качестве гепатотоксичных препаратов (эритромицин, ко-тримоксазол). К тому же активность изофермента 3A4, и без того недостаточная у детей, снижается в условиях нарушения кислотно-щелочного состояния и гипоксии, а также при приеме ингибиторов этого фермента — кларитромицина, флуконазола или омепразола. ЛПП у детей раннего возраста развиваются быстрее, чем у взрослых, поскольку дети (особенно недоношенные) более склонны к нарушению функций митохондрий, в том числе из-за ограниченных возможностей синтеза карнитина, а также его потери при болезнях почек [5–8].

Латентный период — временной промежуток от начала применения ЛС до появления клинико-лабораторных проявлений гепатотоксичности (увеличение печени/селезенки, соотношение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ) более двукратного превышения нормы, общий билирубин превышает норму более, чем в 1,5 раза) — может быть различным, от нескольких часов до года, что

затрудняет диагностику ЛПП. Например, гепатотоксичность таких антибиотиков, как амоксициллин+клавулановая кислота и эритромицин, может проявиться в пределах 7 суток уже при первом применении. В отдельных случаях при использовании этих антибиотиков может иметь место отсроченная реакция: гепатотоксичность развивается уже после отмены препарата — через 20 и более суток. Этот феномен может быть связан с медленным развитием иммунологической реакции или с длительной задержкой препарата в организме (медленные метаболиты) [1]. Необходимо отметить, что амоксициллин обладает очень низким потенциалом гепатотоксичности, и что именно добавление клавулановой кислоты (в дозе 750 мг/сут) обуславливает гепатотоксичность этого препарата [1, 3].

ЛПП считаются легкими, если они сопровождаются только бессимптомными изменениями лабораторных показателей, и серьезными, если состояние пациента потребовало госпитализации или ее продления с назначением корректирующей терапии [1].

Пациентам из группы риска (дети раннего возраста с болезнями печени и почек), при лечении которых были вынужденно использованы гепатотоксичные препараты, в том числе при уже развившемся ЛПП, следует назначать гепатопротекторы (например, адеметионин) в качестве сопроводительного лечения, чтобы избежать перерыва в антибактериальной терапии. При этом гепатопротекторы необходимо принимать достаточно долго — до нормализации основных биохимических показателей функции печени [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем случай антибиотик-ассоциированной гепатотоксичности, которая возникла повторно при применении различных антибактериальных средств у ребенка грудного возраста. В описываемом клиническом случае нашла отражение вынужденная практика назначений в педиатрии препаратов off-label. При необходимости (как, в частности, в описываемом случае) такие назначения врачи делают на основании клинических рекомендаций, собственного практического опыта, а также данных, полученных из специальной литературы. Дозы и режимы введения определяются с использованием ежегодно обновляемых отечественных и/или зарубежных справочников.

Ребенок П. Э. с возраста 3,5 месяца наблюдается в уроandroлогическом отделении Российской детской клинической больницы (РДКБ) по поводу сочетанного порока мочеполювой си-

стемы — галетообразная почка (перекрестная дистопия левой почки), уретероцеле и мегауретер нижнего сегмента справа, двойной половой член, рецидивирующий пиелонефрит, хроническая болезнь почек 4–5 стадии (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, гипертония, метаболический ацидоз, анемия, задержка физического и психического развития).

Перенес целый ряд реконструктивных операций, в том числе удаление промежностно расположенного второго полового члена, а также стентирование двух из трех мочеточников.

При поступлении в отделение в возрасте 3,5 месяца в связи с изменениями в анализе мочи (белок — 0,53 г/л, лейкоциты — 48–50, эритроциты — 6–8 в поле зрения) и выделением из крови *Staphylococcus epidermidis*, назначен **эртапенем** 25 мг 2 раза/сут внутривенно. Однако к концу третьей недели применения препарата были выявлены лабораторные признаки гепатотоксичности: АЛТ — 128 МЕ/л (норма 10–45 МЕ/л), АСТ — 118 МЕ/л (норма 10–42 МЕ/л), а также увеличение селезенки до 1,5 см из-под края реберной дуги. Антибиотик был отменен при сохранявшихся изменениях в моче. К тому времени из мочи была выделена *Stenotrophomonas maltophilia*, чувствительная к **ко-тримоксазолу**, который и был назначен в виде суспензии 3,5 мл 2 раза/сут (5 мл — 240 мг)¹. Спустя неделю применения ко-тримоксазола анализ мочи существенно улучшился (белок — 0,25 г/л, лейкоциты — 3–5, эритроциты — 8–10 в поле зрения), а уровень трансаминаз спонтанно нормализовался (АЛТ — 29, АСТ — 28 МЕ/л).

Наступившее вслед за коротким периодом относительного благополучия обострение пиелонефрита (мутная моча, белок — 0,72 г/л, лейкоциты — 70–80, эритроциты — 78–82 в поле зрения) вызвало необходимость применения антибиотиков — назначен **цефтриаксон** 250 мг 1 раз/сут внутривенно. Однако продолжительность его применения оказалась короткой (4 сут) ввиду резкого повышения уровня трансаминаз (АЛТ — 91, АСТ — 83 МЕ/л) с его последующей нормализацией без добавления гепатопротекторных препаратов. Смена антибактериальной терапии (из-за сохранявшихся изменений в моче) и назначение сначала **меропенема** 150 мг 1 раз/сут внутривенно, а затем препарата **пиперацillin + тазобактам** 300 мг 3 раза/сут внутривенно заметно улучшило результаты анализа мочи к моменту выписки пациента из стационара спустя 1,5 месяца (белок — 0,45 г/л, лейкоциты — 8–10, эритроциты — 3–5 в поле зрения), не вызвав гепатотоксичности.

¹ Инфекция мочевыводящих путей у детей. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России; 2017. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_imvp.pdf

В период пребывания дома у ребенка возникло новое обострение пиелонефрита. После госпитализации был назначен **амоксциллин+клавулановая кислота** в виде суспензии из расчета 40 мг/кг 2 раза/сут с содержанием амоксициллина 250 мг, а клавулановой кислоты — 62,5 мг. Прием препарата продолжался 10 суток, и на этом фоне вновь было отмечено повышение уровня трансаминаз (АЛТ — 205, АСТ — 567 МЕ/л) без увеличения печени и селезенки. Расценив эти показатели как проявление лекарственной гепатотоксичности, антибиотик отменили, но поскольку сохранялись выраженные изменения в анализе мочи (белок — 0,52 г/л, лейкоциты — густо покрывают все поле зрения, эритроциты — 18–20), далее был выбран (с учетом выделенной из мочи *Pseudomonas aeruginosae* 10⁷ КОЕ/мл) **ципрофлоксацин**. Назначая его в дозе 30 мг 2 раза/сут внутривенно грудному ребенку², врачи полагались на данные американских исследователей о безопасности применения фторхинолонов у детей [10]; доза препарата рассчитывалась в соответствии с British National Formulary for Children (BNF for Children)³. Потенциальная гепатотоксичность цiproфлоксацина также была известна. Вместе с тем учитывалось [11], что этот фторхинолон элиминируется из организма тремя путями — почечным, печеночным и трансинтестинальным, и в условиях почечной недостаточности (как у нашего пациента — скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин) нарушенная ренальная элиминация полностью компенсируется трансинтестинальной, в обход печени, то есть срабатывает феномен «переключения». Однако с назначением цiproфлоксацина уровень ферментов печени уже на третьи сутки применения препарата стал резко повышаться (АЛТ — 1162, АСТ — 1017 МЕ/л) при нормальных, как и в предыдущих случаях, значениях билирубина и щелочной фосфатазы. Также было отмечено увеличение печени (печень выступала из-под края реберной дуги на 3 см). Чтобы сохранить лечение выбранным антибиотиком ввиду наметившегося улучшения (данные анализа мочи: лейкоциты — 22–24, эритроциты — 3–4 в поле зрения), ребенку был назначен гепатопротектор адеметионин (200 мл, инфузия в течение 1,5 часа), который он получал (как и цiproфлоксацин) вплоть до нормализации уровня трансаминаз (АЛТ — 39, АСТ — 28 МЕ/л) и анализа мочи (лейкоциты — 5–7, эритроциты — 1–2 в поле зрения) при выписке из стационара спустя 2,5 недели.

После проведенной терапии пациент находился на перитонеальном диализе в ожидании трансплантации почки.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описываемом случае были подтверждены гепатотоксичность антибиотиков эртапенема, цефтриаксона, цiproфлоксацина, препарата амоксициллин+клавулановая кислота, а также высокий риск развития тяжелого ЛПП при применении фторхинолонов. Кроме того, была отмечена перекрестная чувствительность к антибактериальным препаратам группы бета-лактамов: гепатотоксичность последовательно возникала после применения эртапенема, цефтриаксона, препарата амоксициллин+клавулановая кислота, что соответствует данным H. D. Vo с соавт. [12].

Латентный период до появления признаков гепатотоксичности, как и следовало ожидать, был различным при применении антибактериальных препаратов разных групп: лабораторные и клинические проявления возникали в период от двух суток для цiproфлоксацина до трех недель для эртапенема.

Во всех случаях у пациента наблюдался гепатоцеллюлярный тип гепатотоксичности (повышение только трансаминаз без увеличения уровней билирубина и щелочной фосфатазы), что также соответствует данным научной литературы [3] о большей частоте именно этого типа ЛПП у детей.

Гепатотоксичность, вызванная бета-лактамами (эртапенем, амоксициллин+клавулановая кислота, цефтриаксон), оказалась легкой по своим проявлениям (только лабораторные признаки) со спонтанным обратным развитием (self-limited) [13]. При назначении цiproфлоксацина наблюдалась картина лекарственного гепатита (повышение уровня печеночных трансаминаз, увеличение печени), благополучно разрешившегося на фоне назначения адеметионина, несмотря на более чем 25-кратное превышение уровня ферментов печени.

В приводимом случае есть ряд интересных особенностей.

Во-первых, повторное возникновение ЛПП при применении различных антибиотиков у одного и того же пациента может свидетельствовать о его аллергической настроенности, возможно, связанной с генетическими особенностями (классическими или неклассическими генами II класса HLA). Описанный случай — не единственный в практике авторов, при котором врожденный порок мочевыводящей системы с хронической почечной недостаточностью сочетался с несовершенной детоксицирующей функцией печени (вероятно, связанной с генетическими особенностями пациента), ускоряющей проявление гепатотоксичности антибактериальной терапии.

² В РДКБ существует и соблюдается рутинный порядок назначений off-label (консилиум, врачебная комиссия, получение информированного согласия родителей / законных представителей ребенка).

³ BNF for Children (BNFC) 2017–2018.

Во-вторых, не нашел подтверждения описанный в литературе феномен «переключения», в соответствии с которым у ребенка с почечной недостаточностью ципрофлоксацин должен был полностью элиминироваться трансинтестинально, минуя печень. К сожалению, этого не произошло, и в результате применения ципрофлоксацина у пациента развилось ЛПП гепатоцеллюлярного типа с более чем 10-кратным превышением уровней АЛТ/АСТ. Состояние пациента стабилизировали путем назначения гепатопротекторной терапии.

В-третьих, внимание авторов привлекло отсутствие повреждающего печень эффекта у потенциально гепатотоксичного препарата ко-тримоксазол, который был назначен вслед за вызвавшим повышение уровня трансаминаз эртапенемом. К тому же надо учесть, что применение ко-тримоксазола совпало по времени с применением эналаприла⁴, относящегося к группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, также потенциально гепатотоксичных (феномен суммирования токсических эффектов). Кроме того, лечение ко-тримоксазолом происходило в условиях метаболического ацидоза и гемической гипоксии, понижающих активность фермента 3A4, метаболизирующего этот препарат, с итоговым повышением его концентрации.

Кроме того, было обнаружено несовпадение наблюдаемой гепатотоксичности препарата амоксициллин+клавулановая кислота с данными научной литературы. О гепатотоксичности клавулановой кислоты в дозе 750 мг/сут уже упоминалось выше. Однако в препарате, который принимал ребенок, клавулановой кислоты было всего 62,5 мг (разовая доза). Таким образом, можно предположить, что либо клавулановая кислота гепатотоксична в любой дозе, либо амоксициллин также оказывает повреждающее печень действие. В усилении гепатотоксичности амоксициллина, несомненно, сыграло роль снижение его элиминации в условиях

хронической почечной недостаточности у ребенка. К тому же амоксициллин является дериватом ампициллина — одного из наиболее гепатотоксичных антибактериальных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описание и обсуждение настоящего клинического случая мы считаем полезным в первую очередь для тех врачей, которые сталкиваются на практике с проявлением ЛПП при применении потенциально гепатотоксичных препаратов. Прежде всего представленные данные будут учтены при проведении пациенту антибиотикотерапии/профилактики после трансплантации почки.

Описываемый нами случай подтверждает, что при проведении антибиотикотерапии важно учитывать факторы риска гепатотоксичности (возраст, сопутствующую патологию, потенциальные взаимодействия ЛС при одновременном применении) и регулярно оценивать состояние пациента с учетом возможных повреждений печени (в том числе, по результатам лабораторных исследований). Такой подход позволяет своевременно корректировать терапию и, при необходимости, назначать гепатопротекторы.

Можно ожидать, что введение в клиническую практику новых технологий (например, рутинное выявление у пациентов генетического полиморфизма ферментов, отвечающих за метаболизм ЛС), существенно повысит возможности идентификации рисков развития ЛПП.

Благодарности. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed with no external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Постников СС, Грацианская АН, Костылева МН. Лекарственные поражения печени у детей. *Практика педиатра*. 2013;(6):9–15. [Postnikov SS, Gratsianskaya AN, Kostyleva MN. Drug-induced liver injury in children. *Praktika pediatria = Pediatric practice*. 2013;(6):9–15 (In Russ.)]
2. Serranti D, Montagnani C, Indolfi G, Chiappini E, Galli L, de Martino M. Antibiotic induced liver injury: what about children? *J Chemother*. 2013;25(5):255–72. <https://doi.org/10.1179/1973947813Y.0000000090>
3. Ferrajolo C, Verhamme KM, Trifirò G, 't Jong GW, Picelli G, Giaquinto C, et al. Antibiotic-induced liver injury in paediatric outpatients: a case-control study in primary care databases. *Drug Saf*. 2017;40(4):305–15. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0493-y>
4. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, Garcia-Munoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity

⁴ Артериальная гипертензия у детей. 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/814>

В РДКБ существует и соблюдается рутинный порядок назначений off-label (консилиум, врачебная комиссия, получение информированного согласия родителей / законных представителей ребенка). Доза препарата рассчитывалась в соответствии с BNF for Children (BNFC) 2017–2018.

- registry. *Hepatology*. 2006;44(6):1581–8. <https://doi.org/10.1002/hep.21424>
5. Алыева АА, Никитин ИГ, Архипов АВ. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. *Лечебное дело*. 2018;(2):74–84. [Alyeva AA, Nikitin IG, Arkhipov AV. The treatment of acute chemotherapy-induced liver injury in women with breast cancer. *Lechebnoe delo = The Journal of General Medicine*. 2018;(2):74–84 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12005>
 6. Кукес ВГ, Володин НН, Сычев ДА, Коман ИЭ. Особенности применения лекарственных средств у детей: клинико-фармакологические аспекты. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2006;3(1):16–23. [Kukes VG, Volodin NN, Sychev DA, Koman IE. Features of the drugs use in children: clinical and pharmacological aspects. *Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii = Bulletin of Pediatric Pharmacology and Nutrition*. 2006;3(1):16–23 (In Russ.)]
 7. Amin MD, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(5):625–33. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000264>
 8. Николаева ЕА, Сухоруков ВС, Семьякина АН, Воздвиженская ЕС, Тозлиян ЕВ, Новиков ПВ. Эффективность медикаментозной коррекции недостаточности карнитина у детей с генетически детерминированными заболеваниями соединительной ткани. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2005;(3):16–20. [Nikolaeva EA, Sukhorukov VS, Semyachkina AN, Vozdvizhenskaya ES, Tozliyan EV, Novikov PV. Effectiveness of drug correction of carnitine deficiency in children with genetically determined connective tissue diseases. *Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii = Bulletin of Pediatric Pharmacology and Nutrition*. 2005;(3):16–20 (In Russ.)]
 9. Singh D, Cho WC, Upadhyay G. Drug-induced liver toxicity and prevention by herbal antioxidants: an overview. *Front Physiol*. 2016;6:363. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00363>
 10. Jackson MA, Schutze GE, AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20162706. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2706>
 11. Яковлев ВП, Падейская ЕН, Яковлев СВ. *Ципрофлоксацин в клинической практике*. М.: Вузовская книга; 2009. [Yakovlev VP, Padeyskaya EN, Yakovlev SV. *Ciprofloxacin in clinical practice*. Moscow: Vuzovskaya kniga; 2009 (In Russ.)]
 12. Vo HD, Xu J, Rabinowitz SS, Fisher SE, Schwarz SM. The liver in pediatric gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(3):288–99. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000444>
 13. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):411–8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01169.x>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор. *Sergey S. Postnikov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>

Теплова Наталья Вадимовна, д-р мед. наук, профессор. *Natalia V. Teplova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55199144000>

Николаев Василий Викторович, д-р мед. наук. *Vasiliy V. Nikolaev*, Dr. Sci. (Med.).

Абдуллаев Фуад Кемал оглы. *Fuad K. Abdullaev*. Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7006603725>

Солонцов Юрий Николаевич. *Yuriy N. Solontsov*.

Костылева Мария Николаевна, канд. мед. наук. *Maria N. Kostyleva*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>

Грацианская Анна Николаевна, канд. мед. наук. *Anna N. Gratsianskaya*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-8973>

Ермилин Алексей Евгеньевич. *Alexey E. Ermilin*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-2255>

Статья поступила 04.04.2019

После доработки 17.05.2019

Принята к печати 19.08.2019

Article was received 04 April 2019

Revised 17 May 2019

Accepted for publication 19 August 2019