BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-148-155

Обзорная статья / Review article

Инфекции мочевых путей и витамин D: перспективы использования в профилактике и лечении

И.Н. Захарова[1]✉, zakharova-rmapo@yandex.ru, **А.Н. Цуцаева[2,3]**, **С.В. Долбня[2,3]**, **В.А. Курьянинова[2,4,5]**, **Л.Я. Климов[2]**, **А.К. Минасян[2]**, **Д.В. Бобрышев[2]**, **А.И. Ерёменко[2]**

[1] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

[2] Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

[3] Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

[4] Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5

[5] Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. М. Конюшенная, д. 8

Резюме

Инфекции мочевых путей являются общей глобальной проблемой врачей разных специальностей, включая терапевтов, педиатров, нефрологов и урологов. На сегодняшний день инфекция мочевых путей занимает одно из ведущих мест среди бактериальных инфекций как во взрослой, так и в детской популяциях. Основным видом терапии и профилактики рецидивирующих инфекций мочевых путей является использование препаратов с антибактериальным эффектом – антибиотиков, уросептиков. Актуальной проблемой в современной медицинской практике является возрастающая антибиотикорезистентность, что требует разработки новых подходов к терапии и профилактике, в т. ч. и инфекций мочевых путей. В последние годы особое внимание уделяется изучению полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) как возможного фактора риска, обусловливающего предрасположенность к ряду инфекционных и неинфекционных заболеваний. Обнаружено более 200 полиморфизмов гена VDR, четыре из которых – FokI, BsmI, ApaI и TaqI – особенно распространены. Различные аллели VDR могут вызывать небольшие изменения в функциях рецептора, что может повлиять на устойчивость или восприимчивость к определенной инфекции. В обзоре представлены данные современных исследований, демонстрирующих взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и развитием, частотой рецидивирования и характером течения инфекций мочевых путей. В одном из исследований доказано, что витамин D усиливает опосредованное кателицидином антибактериальное действие эпителиальных клеток мочевого пузыря. Также продемонстрированы известные на сегодняшний день механизмы защиты витамина D от инфекций мочевых путей, включая его влияние на компоненты врожденной иммунной системы.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, витамин D, дефицит витамина D, дети, беременные, антимикробные пептиды

Для цитирования: Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Минасян А.К., Бобрышев Д.В., Ерёменко А.И. Инфекции мочевых путей и витамин D: перспективы использования в профилактике и лечении. *Медицинский совет*. 2021;(11):148–155. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-148-155.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Urinary tract infections and vitamin D: prospects for use in prevention and treatment

Irina N. Zakharova[1]✉, zakharova-rmapo@yandex.ru, **Anna N. Tsutsaeva[2,3]**, **Svetlana V. Dolbnya[2,3]**, **Victoriya A. Kuryaninova[2,4,5]**, **Leonid Ya. Klimov[2]**, **Artyom K. Minasyan[2]**, **Dmitry V. Bobryshev[2]**, **Anna I. Eryomenko[2]**

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

[2] Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia

[3] Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

[4] Philippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia

[5] SOGAZ International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St Petersburg, 191186, Russia

Abstract

Urinary tract infections are a common global problem among physicians of various specialties, including therapists, pediatricians, nephrologists and urologists. Today UTI is one of the leading bacterial infections in both adult and child populations. The main type of therapy and prevention of recurrent UTI is the use of drugs with an antibacterial effect (antibiotics, uroseptics). An urgent problem in modern medical practice is the increasing antibiotic resistance, which requires the development of new approaches to therapy and prevention, including UTI.

In recent years, special attention has been paid to the study of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms as a possible risk factor determining the predisposition to a number of infectious and noninfectious diseases. More than 200 polymorphisms of the VDR gene have been identified, four of which – FokI, BsmI, ApaI, and TaqI – are particularly common. Different VDR alleles can cause small changes in receptor function, which can affect resistance or susceptibility to a particular infection.

The review presents data from modern studies demonstrating the relationship between vitamin D supply and development,

© Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Минасян А.К., Бобрышев Д.В., Ерёменко А.И., 2021

the frequency of recurrence and the nature of the course of UTI. In one study, vitamin D has been shown to enhance the cathelicidin-mediated antibacterial action of bladder epithelial cells. It also demonstrated the currently known defense mechanisms of vitamin D against urinary tract infections, including its effect on components of the innate immune system.

Key words: urinary tract infections, vitamin D, vitamin D deficiency, children, pregnant women, antimicrobial peptides

For citation: Zakharova I.N., Tsutsaeva A.N., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Klimov L.Ya., Minasyan A.K., Bobryshev D.V., Eryomenko A.I. Urinary tract infections and vitamin D: prospects for use in prevention and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(11):148–155. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-148-155.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция мочевых путей (ИМП) является одной из ведущих бактериальных инфекций, требующих значительных финансовых затрат. По данным исследователей из США, ИМП ежегодно затрагивает более 150 млн чел. во всем мире [1]. Хотя большинство пациентов имеют лишь различные дизурические симптомы, Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) сообщает, что ежегодно от ИМП погибает 13 000 пациентов [2]. По данным отечественного эпидемиологического исследования, распространенность ИМП на территории России составляет около 1 000 случаев на 100 000 населения в год [3].

В детской популяции ИМП по распространенности среди бактериальных инфекций уступает лишь среднему отиту. Недоношенные и новорожденные с очень низкой массой тела (менее 1 500 г) заметно чаще заболевают ИМП (2,9% и 4–25% соответственно) по сравнению с доношенными младенцами (0,7%) [4]. Первый пик заболеваемости характерен для детей первого года жизни, при этом в данной возрастной группе ИМП чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Затем эпидемиология ИМП изменяется: симптоматическая ИМП в 10–20 раз чаще встречается у девочек дошкольного возраста по сравнению с мальчиками той же возрастной группы [5]. В подростковом возрасте частота ИМП у девочек составляет почти 3%, у мальчиков – около 1% [5, 6].

Во взрослой популяции ИМП гораздо чаще встречается у женщин, при этом установлено, что около 50% лиц женского пола, вероятно, будут иметь хотя бы один эпизод ИМП в течение жизни, включая эпизоды гестационного пиелонефрита, и они примерно в 6 раз чаще, чем мужчины, заболевают ИМП [7, 8]. Хотя большинство ИМП поддаются стандартной терапии, почти у 30% пациентов отмечаются рецидивы, а у более 20% – множественные рецидивы [9].

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Основным средством терапии ИМП по-прежнему являются антибактериальные препараты. Во многих случаях низкие дозы антибиотиков и уросептиков используют для длительной профилактики рецидивирующих ИМП, но при этом появляется все больше доказательств, что данная стратегия является малоэффективной и приводит к повышению устойчивости бактерий к антибиотикам [10, 11].

В условиях нарастающей антибиотикорезистентности, формирования новых факторов устойчивости микроорганизмов приобретает актуальность проблема создания новых стратегий лечения и профилактики инфекций мочевых путей.

На сегодняшний день имеется немало доказательств влияния витамина D на снижение неинфекционной и инфекционной заболеваемости [12, 13]. Многочисленные исследования демонстрируют роль оптимальной обеспеченности витамином D в предотвращении развития таких глобально значимых инфекционных заболеваний, как туберкулез, грипп, COVID-19, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты и др. [14–18].

В последние несколько лет активно изучается влияние витамина D на развитие инфекций мочевых путей как одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций в мире, что может стать предпосылкой возможного использования препаратов витамина D в качестве одного из средств адъювантной терапии для профилактики и лечения ИМП.

РОЛЬ ВИТАМИНА D

В исследовании с участием 40 женщин с ИМП и 35 женщин группы контроля в возрасте от 17 до 52 лет было выявлено, что обеспеченность витамином D женщин группы контроля была значительно выше по сравнению с больными пациентками: 24,08 ± 11,95 нг/мл и 11,09 ± 7,57 нг/мл соответственно ($p < 0,001$) [19].

В другом исследовании также изучалась связь между обеспеченностью витамином D и ИМП среди беременных женщин [20]. В группу исследования вошли 97 беременных женщин с симптоматической ИМП и 90 здоровых беременных женщин группы контроля. Дефицит витамина D (менее 20 нг/мл) был диагностирован в 85,7% случаев среди пациенток с ИМП и 52,2% – в контрольной группе. Уровни витамина D в сыворотке крови были значительно ниже у беременных в группе с ИМП по сравнению с контрольной группой (12,7 ± 5,9 нг/мл и 26,05 ± 10,37 нг/мл соответственно; $p < 0,001$). У беременных с острым пиелонефритом уровень витамина D в сыворотке крови был значительно ниже, чем у женщин с циститом ($p < 0,05$). Уровень витамина D в сыворотке < 20 нг/мл был единственным фактором, связанным с ИМП, после поправки на все факторы, влияющие на модели множественной бинарной логистической регрессии (AdjOR = 3,67; 95% ДИ:

1,19–6,24; p < 0,001). Таким образом, женщины с дефицитом витамина D подвержены повышенному риску ИМП во время беременности.

Продемонстрирована также взаимосвязь между дефицитом витамина D и ИМП у детей. В исследовании, включавшем 238 детей в возрасте от 1 до 12 мес., из которых 132 имели первый эпизод ИМП и 106 были здоровы, авторы установили, что обеспеченность детей с ИМП витамином D была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой: 29,1 ± 9,6 нг/мл и 38,6 ± 12,4 нг/мл соответственно (p < 0,001). Также установлено, что концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл была связана с увеличением вероятности ИМП (ОР 5,619; 95% ДИ: 1,469–21,484; p = 0,012). Прием витамина D ассоциировался со сниженной вероятностью ИМП (ОР = 0,298; 95% ДИ 0,150–0,591; p = 0,001) [21].

В аналогичном исследовании с участием 70 детей с ИМП и 70 детей группы контроля в возрасте от 1 мес. до 12 лет также показано, что у детей с ИМП уровень витамина D существенно ниже по сравнению со здоровыми детьми (p = 0,01) [22].

Продемонстрировано влияние обеспеченности витамином D на тяжесть течения ИМП. В исследовании M. Tekin et al. установлено, что дети с острым пиелонефритом имели существенно более низкие показатели статуса витамина D по сравнению с пациентами с ИМП нижних отделов (8,6 ± 2,8 нг/мл и 14,2 ± 3,0 нг/мл соответственно, p < 0,001) [23].

Метаанализ, опубликованный в 2019 г. и включающий 9 исследований с участием 1 921 пациента, из которых 580 составляли больные ИМП, показал, что недостаточность витамина D была связана со значительно повышенным риском ИМП (ОР 3,01; 95% ДИ: 2,31–3,91). Также была установлена связь между ИМП и дефицитом витамина D у детей (ОР = 4,78; 95% ДИ: 3,08–7,44; p < 0,001). В целом данный метаанализ показал значительную связь между недостаточностью витамина D и повышенным риском ИМП, особенно у детей [24].

Исследование Y.E. Kwon et al. на 410 пациентах демонстрирует, что дефицит витамина D является независимым фактором риска развития ИМП после трансплантации почки. Авторы пришли к выводу, что врач может предсказать частоту инфекционных осложнений после трансплантации почки, измерив уровень 25(OH) D в сыворотке. Наблюдение за пациентами после трансплантации почек в течение 7 лет показало, что заболеваемость ИМП была значительно выше у пациентов с дефицитом витамина D (52 пациента, 30,4%) по сравнению с пациентами с нормальным статусом витамина D (40 пациентов, 16,7%) (p = 0,001) [25].

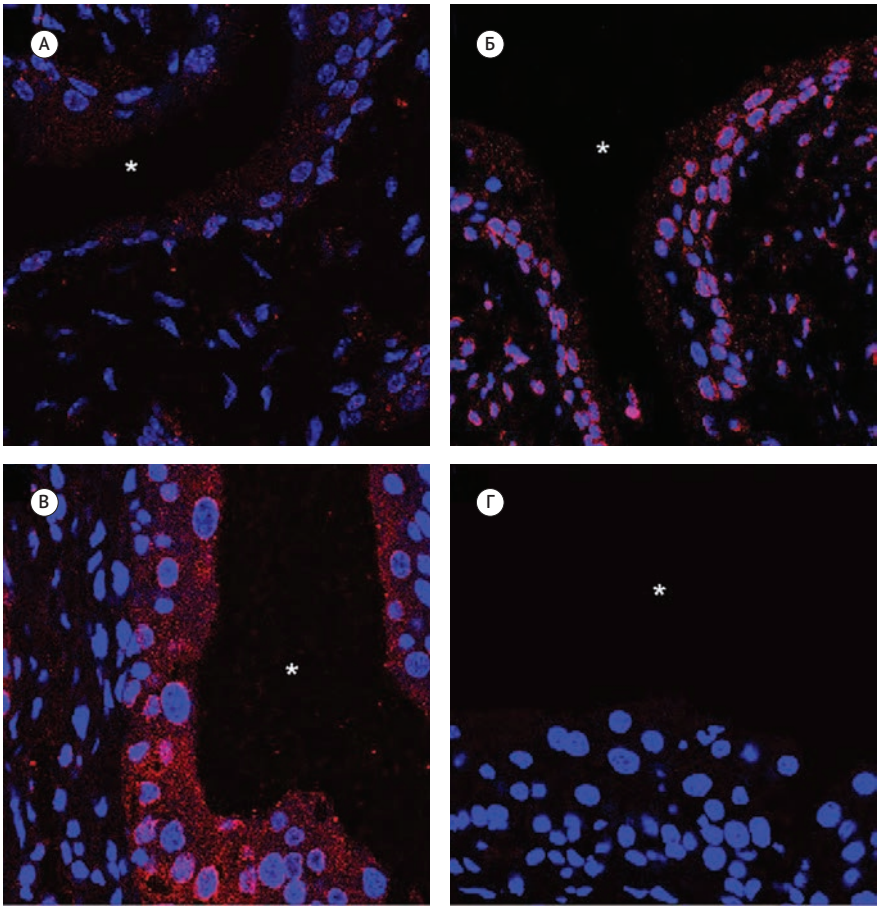
На сегодняшний день остается малоизученным вопрос об участии витамина D в патогенезе ИМП.

В целом продемонстрировано, что при инфицировании мочевых путей экспрессия рецепторов к витамину D (VDR) клетками уротелия значительно увеличивается. Так, в исследовании O. Hertting et al. экспериментальные мыши C57BL/6 были инфицированы уропатогенной *E. coli CFT073*. Авторы показали, что со временем после инфицирования уроэптителия *E. coli* увеличивается количество рецепторов витамина D (*рис. 1,* адаптирован из [26]).

Помимо этого, авторы установили, что у мышей, дефицитных по витамину D, при инфицировании мочевых путей *E. coli CFT073* образует различные по структуре колонии, чего не наблюдалось при оптимальной обеспеченности витамином D [26].

В последние годы особое внимание уделяется изучению полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) как

Рисунок 1. Изменение количества рецепторов витамина D при инфицировании мочевых путей мышей уропатогенными штаммами *E. coli*
А – через 14 ч, Б – через 24 ч, В – через 48 ч, Г – контроль. Красный цвет – VDR, синий цвет – ядра клеток, * – просвет мочевого пузыря.
Figure 1. Changes in the number of vitamin D receptors during infection of the urinary tract of mice with uropathogenic strains of *E. coli*



возможного фактора риска, обусловливающего предрасположенность к ряду инфекционных и неинфекционных заболеваний. Обнаружено более 200 полиморфизмов гена VDR, четыре из которых – FokI, BsmI, ApaI и TaqI – особенно распространены. Различные аллели VDR могут вызывать небольшие изменения в функциях рецептора, что может повлиять на устойчивость или восприимчивость к определенной инфекции [27].

В исследовании S. Aslan et al. была получена значительная разница между группами с полиморфизмом FokI ($p = 0,001$): для генотипа ff риск ИМП был значительно увеличен ($p < 0,01$) – в 3,94 раза (ОР = 3,94; 95% ДИ: 1,71–9,09). Выявление полиморфизма ApaI было значительно чаще в контрольной группе ($p < 0,01$), что оценивалось как защитный фактор. При сравнении генотипа TaqI между группами не было статистически значимой разницы, но для генотипов Tt и tt был выявлен минимально повышенный риск ИМП. Результаты этого исследования показывают, что полиморфизм гена VDR может иметь важное значение для восприимчивости к ИМП [28].

Достаточно изученной является иммунная функция витамина D [29, 30]. Множество исследователей полагает, что антибактериальная роль витамина D при ИМП связана с продукцией антимикробных пептидов (АМП), таких как кателицидин (LL-37) и β-дефензины, которые, в свою очередь, влияют на синтез цитокинов и подавление воспаления. АМП являются первичным эффектором врожденной иммунной системы, выполняя роль естественных антибиотиков. Они экспрессируются иммунными и эпителиальными клетками. В организме млекопитающих обнаружены два основных семейства АМП: кателицидины и дефензины [31].

АМП также экспрессируются клетками мочевого тракта. Из нескольких описанных семейств дефензинов клетками уротелия синтезируются β1- и β2-дефензины, при этом β1-дефензины синтезируются конститутивно, а синтез β2-дефензином индуцируется в ответ на инфекционный процесс. Кателицидин LL-37 синтезируется в основном клетками проксимального канальца и уротелия почечной лоханки и мочеточника. Синтез LL-37 является конститутивным и индуцибельным [32].

И кателицидин, и дефензины взаимодействуют с микробной цитоплазматической мембраной, что приводит к ее лизису [31]. В добавление к антимикробной активности АМП ингибируют образование биопленок и модулируют различные иммунные процессы [33, 34]. Важно отметить, что витамин D является известным индуктором синтеза как кателицидина человека, так и β-дефензинов [31, 35].

В недавнем исследовании, проведенном на базе отделения детской нефрологии Каролинской университетской больницы (Стокгольм) с участием 76 детей с ИМП и 44 здоровых детей в возрасте до трех лет, были описаны возможные защитные механизмы витамина D. Несмотря на то что в Швеции все дети до двух лет бесплатно обеспечиваются государством препаратами витамина D, 25 (21%) обследованных детей имели его недостаточный уровень. Уровни кальцидиола сыворотки отрицательно коррелировали с возрастом ($r = -0,316$, $p < 0,0001$). Помимо этого, в группе пациентов с ИМП авторы обнаружили значительно более низкие уровни витамина D в сыворотке ($p < 0,0001$), кателицидина в плазме ($p < 0,0001$) и β2-дефензина ($p < 0,0001$) по сравнению со здоровой группой. Авторы также показали, что сывороточные уровни 25(OH)D3 положительно коррелировали с уровнями кателицидина в плазме ($r = 0,260$, $p < 0,01$), но в то же время корреляции между кальцидиолом сыворотки и β2-дефензинами получено не было. При этом уровни кателицидина и β2-дефензина отрицательно коррелировали с возрастом ($r = -0,268$; $r -0,245$; $p < 0,01$) аналогично уровню витамина D [36].

Другое исследование, проведенное на 36 больных ИМП и 38 здоровых детях, показало, что дети с дефицитом витамина D не могут повысить уровень кателицидина в моче во время эпизода ИМП. Так, авторы показали, что пациенты с оптимальной обеспеченностью витамином D имели более высокий уровень кателицидина в моче, чем пациенты с его недостаточностью: 262,5 ± 41,1 нг/мл и 168 ± 31,6 нг/мл ($p = 0,001$) соответственно [37].

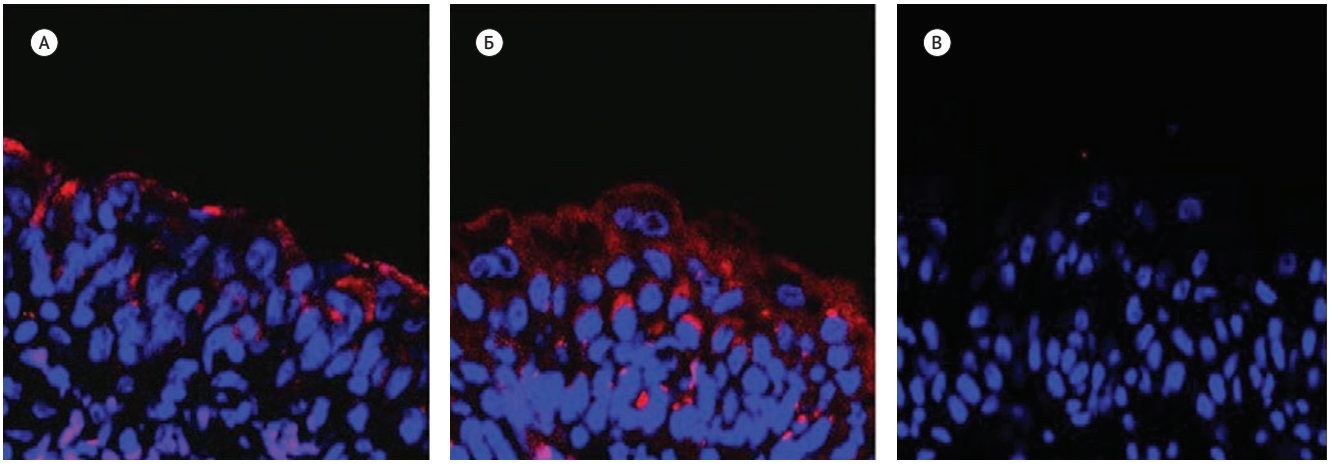
Показано, что витамин D способен индуцировать синтез кателицидина клетками уротелия мочевого пузыря [38]. Обследованы 28 здоровых женщин, которым были назначены препараты витамина D в суточной дозе 2 000 МЕ. Контроль обеспеченности витамином D проводился на 6-й и 12-й неделях приема препаратов витамина D. Также при контрольных визитах проводилась биопсия слизистой оболочки мочевого пузыря для исследования экспрессии кателицидина. Логично, что прием препаратов витамина D способствовал увеличению концентраций кальцидиола сыворотки у обследованных женщин: с 68,5 нмоль/л до 104,5 нмоль/л через 6 нед. ($p = 0,001$) и до 117 нмоль/л через 12 нед. ($p = 0,01$). При этом авторы не получили корреляции между уровнями кальцидиола и кателицидина в сыворотке до лечения и через 6 или 12 нед. после него.

Лечение витамином D само по себе не увеличивало мРНК кателицидина или уровень АМП в ткани мочевого пузыря. Однако исследование биоптатов мочевого пузыря, взятых до и после приема добавок, инфицированных *E. coli CFT073 ex vivo*, показало увеличение экспрессии гена CAMP (гена, ответственного за синтез LL-37) по сравнению с биоптатами до приема препаратов витамина D ($p = 0,05$). Точно так же наблюдалось увеличение экспрессии белка кателицидина при инфицировании ($p = 0,05$).

Показанные на *рис. 2* (адаптирован из [38]) образцы тканей взяты у одного и того же пациента до (*рис. 2А*) и после (*рис. 2Б*) 12 нед. лечения препаратами витамина D. Кателицидин локализован в уроэпителии, связан с крупными зонтичными клетками, расположенными ближе всего к просвету мочевого пузыря. Окрашивание без первичных антител служит отрицательным контролем (*рис. 2В*).

Авторы также оценили антибактериальные свойства обработанных кальцитриолом клеток по сравнению с необработанными от штамма UPEC (уропатогенная *E. coli*) CFT073. В результате было установлено, что супернатант (жидкость над преципитатом при реакции

● ***Рисунок 2.*** Биоптаты мочевого пузыря, исследованные посредством иммунофлуоресцентного анализа
● ***Figure 2.*** Bladder biopsy samples examined by immunofluorescence analysis



А – до лечения препаратами витамина D, Б – после 12 недель лечения препаратами витамина D, В – отрицательный контроль. Красный цвет – кателицидин, синий цвет – ядро клетки.

осаждения) эпителиальных клеток мочевого пузыря, обработанных $1,25(OH)_2D$, снизил рост *E. coli CFT073* на 44%. Таким образом, авторы доказали, что витамин D усиливает опосредованное кателицидином антибактериальное действие эпителиальных клеток мочевого пузыря [38].

В соответствии с вышесказанным поддержание достаточного уровня витамина D у детей разных возрастных групп представляется чрезвычайно важным и с точки зрения повышения сопротивляемости детского организма к инфекциям мочевых путей.

Для восполнения суточной потребности в витамине D у детей применяется нативная форма витамина D – витамин D_3 (холекальциферол). В практике используются различные формы выпуска холекальциферола: масляный и водный растворы, таблетки, капсулы, которые могут быть зарегистрированы в качестве как лекарственных средств, так и биологически активных добавок к пище (БАД). Отдельный интерес представляет форма выпуска витамина D для детей с рождения – БАД Детримакс® Бэби. Появление в арсенале врачей-неонатологов холекальциферола с дозой 200 МЕ в 1 капле позволяет адекватно подобрать индивидуальную дозу витамина D для маловесных, недоношенных и доношенных новорожденных. Чистый состав без сахара, подсластителей, ароматизаторов, красителей и других добавок позволяет широко применять Детримакс® Бэби у всех категорий детей, в т. ч. у склонных к развитию аллергических реакций. Флакон обеспечен специальным помповым дозатором, который позволяет очень точно оттитровать необходимую дозу, что особенно важно для удовлетворения ежедневной потребности в витамине D у маловесных и рожденных раньше срока детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии обеспеченности витамином D на различные неинфекционные и инфекционные заболевания все больше расширяют возможность его использования в профилактике и лечении. Учитывая данные современных исследований, описанных выше, а также понимание механизмов защитных эффектов витамина D в отношении ИМП, можно сделать вывод о положительном влиянии оптимального статуса витамина D на риски развития ИМП. Дальнейшее изучение влияния различных профилактических и лечебных доз препаратов витамина D сделает возможным разработку схем для лечения и профилактики острых и рецидивирующих инфекций мочевых путей у взрослых и детей с использованием препаратов витамина D.

Поступила / Received 25.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021
Принята в печать / Accepted 25.02.2021

Список литературы

1. Khoshnood S., Heidary M., Mirnejad R., Bahramian A., Sedighi M., Mirzaei H. Drug-Resistant Gram-Negative Uropathogens: A Review. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:982–994. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.006.
2. Kumar M.S., Das A.P. Emerging Nanotechnology Based Strategies for Diagnosis and Therapeutics of Urinary Tract Infections: A Review. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017;249:53–65. https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.06.010.
3. Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. *Вестник урологии.* 2018;6(2):30–37. https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37.
4. Korbel L., Howell M., Spencer J.D. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37(4):273–279. https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1382046.
5. Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н. Лечение инфекции мочевых путей у детей: что мы имеем на сегодняшний день? Обзор мировых и российских рекомендаций. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2019;(2):20–25. https://doi.org/10.26442/26586630.2019.2.190502.
6. Spencer J.D., Schwaderer A., McHugh K., Hains D.S. Pediatric urinary Tract Infections: An Analysis of Hospitalizations, Charges, and Costs in the USA. *Pediatrics Nephrol.* 2010;25(12):2469–2475. https://doi.org/10.1007/s00467-010-1625-8.
7. McLellan L.K., Hunstad D.A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med.* 2016;22(11):946–957. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003.
8. Best J., Kitlowski A.D., Ou D., Bedolla J. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Pract.*

2014;16(7):1–23. Available at: https://www.ebmedicine.net/topics/hepatic-renal-genitourinary/urinary-tract-infection.
9. Flower A., Wang L.Q., Lewith G., Liu J.P., Li Q. Chinese Herbal Medicine for Treating Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD010446. Available at: https://doi.org/10.1002/14651858.CD010446.pub2.
10. Brandström P., Hansson S. Long-Term, Low-Dose Prophylaxis against Urinary Tract Infections in Young Children. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(3):425–432. https://doi.org/10.1007/s00467-014-2854-z.
11. Захарова И.Н., Касьянова А.Н. Рациональная антибактериальная терапия инфекции мочевых путей у детей: новый взгляд с учетом данных об антибиотикорезистентности. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(4):45–50. https://doi.org/10.26442/26586630.2019.4.190746.
12. Баранов А.А., Тутельян В.А., Мошетова Л.К. *Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции»*. М.: Педиатръ; 2018. 96 с.
13. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Горелов А.В. и др. Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина D: современное состояние проблемы. *Инфекционные болезни*. 2018;16(3):69–78. http://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-3-69-78.
14. Iftikhar R., Kamran S.M., Qadir A., Haider E., Bin Usman H. Vitamin D Deficiency in Patients with Tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013;23(10):780–783. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169384/.
15. Bergman P., Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2013;8:e65835. https://doi.org/10.1136/bmj.i6583.
16. Hoan N.X., Khuyen N., Binh M.T., Giang D.P., Van Tong H., Hoan P.Q. et al. Association of Vitamin D Deficiency with Hepatitis B Virus – Related Liver Diseases. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):507. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1836-0.
17. Theodorou M., Sersté T., Van Gossum M., Dewit S. Factors Associated with Vitamin D Deficiency in a Population of 2044 HIV-Infected Patients. *Clin Nutr*. 2014;33(2):274–279. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.04.018.
18. Meltzer D.O., Best T.J., Zhang H., Vokes T., Arora V., Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics with COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722.
19. Ali S.B., Perdawood D., Abdulrahman R., Al Farraj D.A., Alkubaisi N.A. Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Urinary Tract Infection in Women at Reproductive Age. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(11):2942–2947. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.08.008.
20. Haghdoost S., Pazandeh F., Darvish S., Khabazkhoob M., Huss R., Lak T.B. Association of Serum Vitamin D Levels and Urinary Tract Infection in Pregnant Women: A Case Control Study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;243:51–56. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.015.
21. Yang J., Chen G., Wang D., Chen M., Xing C., Wang B. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Risk of Urinary Tract Infection in Infants. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4137. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004137.
22. Mahyar A., Ayazi P., Safari S., Dalirani R., Javadi A., Esmaeily S. Association between Vitamin D and Urinary Tract Infection in Children. *Korean J Pediatr*. 2018;61(3):90–94. https://doi.org/10.3345/kjp.2018.61.3.90.
23. Tekin M., Konca C., Celik V., Almis H., Kahramaner Z., Erdemir A. et al. The Association between Vitamin D Levels and Urinary Tract Infection in Children. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):198–203. https://doi.org/10.1159/000370046.
24. Deng Q.F., Chu H., Wen Z., Cao Y.S. Vitamin D and Urinary Tract Infection: Asystematic Review and Meta-Analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2019;49(1):134–142. Available at: http://www.annclinlabsci.org/content/49/1/134.long.
25. Kwon Y.E., Kim H., Oh H.J., Park J.T., Han S.H., Ryu D.R. Vitamin D Deficiency Is an Independent Risk Factor for Urinary Tract Infections after Renal Transplants. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(9):e594. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000594.
26. Hertting O., Lüthje P., Sullivan D., Aspenström P., Brauner A. Vitamin D-Deficient Mice Have More Invasive Urinary Tract Infection. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0180810. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180810.
27. Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D гена в патологии человека. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(6):23–28. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28.
28. Aslan S., Akil I., Aslan G., Onay H., Ozyurt B.C., Ozkinay F. Vitamin D receptor Gene Polymorphism in Children with Urinary Tract Infection. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(3):417–421. https://doi.org/10.1007/s00467-011-2000-0.
29. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Заплатников А.Л., Климов Л.Я., Пампура А.Н., Курьянинова В.А. и др. Влияние витамина D на иммунный ответ организма. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;(2):29–37. https://doi.org/10.26442/26586630.2020.2.200238.
30. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Иванова А.В. и др. Современные представления об иммунотропных эффектах витамина D. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(1):7–17. https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-7-17.
31. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(4):171–179. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179.
32. Захарова И.Н., Османов И.М., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Лупан И.Н. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей. *Медицинский совет*. 2019;(2):143–150. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150.
33. Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E.C., Rehm B.H., Hancock R.E. Human Host Defense Peptide LL-37 Prevents Bacterial Biofilm Formation. *Infect Immun*. 2008;76(9):4176–4182. https://doi.org/10.1128/IAI.00318-08.
34. Kai-Larsen Y., Lüthje P., Chromek M., Peters V., Wang X., Holm A. et al. Uropathogenic Escherichia Coli Modulates Immune Responses and Its Curli Fimbriae Interact with the Antimicrobial Peptide LL-37. *PLoS Pathog*. 2010;6(7):e1001010. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001010.
35. Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Заплатников А.Л. и др. Витамин D и продукция дефензинов у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2020;(1):158–169. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-158-169.
36. Georgieva V., Kamolvit W., Herthelius M., Lüthje P., Brauner A., Chromek M. Association between Vitamin D, Antimicrobial Peptides and Urinary Tract Infection in Infants and Young Children. *Acta Paediatr*. 2019;108(3):551–556. https://doi.org/10.1111/apa.14499.
37. Övünç Hacıhamdioğlu D., Altun D., Hacıhamdioğlu B., Çekmez F., Aydemir G., Kul M. et al. The Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Urine Cathelicidin in Children with a Urinary Tract Infection. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(3):325–329. https://doi.org/10.4274/jcrpe.2563.
38. Hertting O., Holm Å., Lüthje P., Brauner H., Dyrdak R., Jonasson A.F. et al. Vitamin D Induction of the Human Antimicrobial Peptide Cathelicidin in the Urinary Bladder. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e15580. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015580.

References

1. Khoshnood S., Heidary M., Mirnejad R., Bahramian A., Sedighi M., Mirzaei H. Drug-Resistant Gram-Negative Uropathogens: A Review. *Biomed Pharmacother*. 2017;94:982–994. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.006.
2. Kumar M.S., Das A.P. Emerging Nanotechnology Based Strategies for Diagnosis and Therapeutics of Urinary Tract Infections: A Review. *Adv Colloid Interface Sci*. 2017;249:53–65. https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.06.010.
3. Rafalsky V.V., Moiseeva E.M. Epidemiology of Uncomplicated Outpatient Urinary Tract Infections in the Russian Federation. *Vestnik urologii = Urology Bulletin*. 2018;6(2):30–37. (In Russ.) https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37.
4. Korbel L., Howell M., Spencer J.D. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(4):273–279. https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1382046.
5. Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kasjanova A.N. Treatment of Urinary Tract Infections in Children: Current Perspectives and Situation. Overview of Global and Russian Recommendations. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(2):20–25. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/26586630.2019.2.190502.
6. Spencer J.D., Schwaderer A., McHugh K., Hains D.S. Pediatric urinary Tract Infections: An Analysis of Hospitalizations, Charges, and Costs in the USA. *Pediatrics Nephrol*. 2010;25(12):2469–2475. https://doi.org/10.1007/s00467-010-1625-8.
7. McLellan L.K., Hunstad D.A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med*. 2016;22(11):946–957. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003.
8. Best J., Kitlowski A.D., Ou D., Bedolla J. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Pract*. 2014;16(7):1–23. Available at: https://www.ebmedicine.net/topics/hepatic-renal-genitourinary/urinary-tract-infection.
9. Flower A., Wang L.Q., Lewith G., Liu J.P., Li Q. Chinese Herbal Medicine for Treating Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD010446. Available at: https://doi.org/10.1002/14651858.CD010446.pub2.

10. Brandström P., Hansson S. Long-Term, Low-Dose Prophylaxis against Urinary Tract Infections in Young Children. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):425–432. https://doi.org/10.1007/s00467-014-2854-z.
11. Zakharova I.N., Kasjanova A.N. Rational Antibacterial Therapy of Urinary Tract Infections in Children: A New Opinion Based on Antibiotic Resistance Data. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2019;(4):45–50. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/26586630.2019.4.190746.
12. Baranov A.A., Tutelyan V.A., Moshetova L.K. *National Program "Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents of the Russian Federation: Modern Approaches to Correction".* Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.).
13. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Gorelov A.V. et al. Interrelationships between the Incidence of Infectious Diseases and Vitamin D Deficiency: the Current State of the Problem. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases.* 2018;16(3):69–78. (In Russ.) http://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-3-69-78.
14. Iftikhar R., Kamran S.M., Qadir A., Haider E., Bin Usman H. Vitamin D Deficiency in Patients with Tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013;23(10):780–783. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169384/.
15. Bergman P., Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE.* 2013;8:e65835. https://doi.org/10.1136/bmj.i6583.
16. Hoan N.X., Khuyen N., Binh M.T., Giang D.P., Van Tong H., Hoan P.Q. et al. Association of Vitamin D Deficiency with Hepatitis B Virus – Related Liver Diseases. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):507. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1836-0.
17. Theodorou M., Sersté T., Van Gossum M., Dewit S. Factors Associated with Vitamin D Deficiency in a Population of 2044 HIV-Infected Patients. *Clin Nutr.* 2014;33(2):274–279. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.04.018.
18. Meltzer D.O., Best T.J., Zhang H., Vokes T., Arora V., Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics with COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2019722. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722.
19. Ali S.B., Perdawood D., Abdulrahman R., Al Farraj D.A., Alkubaisi N.A. Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Urinary Tract Infection in Women at Reproductive Age. *Saudi J Biol Sci.* 2020;27(11):2942–2947. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.08.008.
20. Haghdoost S., Pazandeh F., Darvish S., Khabazkhoob M., Huss R., Lak T.B. Association of Serum Vitamin D Levels and Urinary Tract Infection in Pregnant Women: A Case Control Study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:51–56. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.015.
21. Yang J., Chen G., Wang D., Chen M., Xing C., Wang B. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Risk of Urinary Tract Infection in Infants. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(27):e4137. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004137.
22. Mahyar A., Ayazi P., Safari S., Dalirani R., Javadi A., Esmaeily S. Association between Vitamin D and Urinary Tract Infection in Children. *Korean J Pediatr.* 2018;61(3):90–94. https://doi.org/10.3345/kjp.2018.61.3.90.
23. Tekin M., Konca C., Celik V., Almis H., Kahramaner Z., Erdemir A. et al. The Association between Vitamin D Levels and Urinary Tract Infection in Children. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(3):198–203. https://doi.org/10.1159/000370046.
24. Deng Q.F., Chu H., Wen Z., Cao Y.S. Vitamin D and Urinary Tract Infection: Asystematic Review and Meta-Analysis. *Ann Clin Lab Sci.* 2019;49(1):134–142. Available at: http://www.annclinlabsci.org/content/49/1/134.long.
25. Kwon Y.E., Kim H., Oh H.J., Park J.T., Han S.H., Ryu D.R. Vitamin D Deficiency Is an Independent Risk Factor for Urinary Tract Infections after Renal Transplants. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(9):e594. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000594.
26. Hertting O., Lüthje P., Sullivan D., Aspenström P., Brauner A. Vitamin D-Deficient Mice Have More Invasive Urinary Tract Infection. *PLoS ONE.* 2017;12(7):e0180810. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180810.
27. Bukhalko M.A., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu., Imyanitov E.N. Significance of Gene Polymorphism of Vitamin D Receptor in Human Pathology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2017;62(6):23–28. (In Russ.) https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28.
28. Aslan S., Akil I., Aslan G., Onay H., Ozyurt B.C., Ozkinay F. Vitamin D receptor Gene Polymorphism in Children with Urinary Tract Infection. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(3):417–421. https://doi.org/10.1007/s00467-011-2000-0.
29. Zakharova I.N., Maltsev S.V., Zaplatnikov A.L., Klimov L.Ya., Pampura A.N., Kuryaninova V.A. et al. Influence of Vitamin D on the Immune Response of the Organism. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2020;(2):29–37. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/26586630.2020.2.200238.
30. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Ivanova A.V. et al. Modern Conception about Vitamin D Immunotropic Effects. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2019;14(1):7–17. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-7-17.
31. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Yagupova A.V., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V. et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D in the formation of anti-infectious protection. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. G.N. Speranskiy Journal.* 2017;96(4):171–179. (In Russ.) https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179.
32. Zakharova I.N., Osmanov I.M., Klimov L.Y., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Lupan I.N. The role of antimicrobial peptides in defending the urinary tract against infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(2):143–150. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150.
33. Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E.C., Rehm B.H., Hancock R.E. Host Defense Peptide LL-37 Prevents Bacterial Biofilm Formation. *Infect Immun.* 2008;76(9):4176–4182. https://doi.org/10.1128/IAI.00318-08.
34. Kai-Larsen Y., Lüthje P., Chromek M., Peters V., Wang X., Holm A. et al. Uropathogenic Escherichia Coli Modulates Immune Responses and Its Curli Fimbriae Interact with the Antimicrobial Peptide LL-37. *PLoS Pathog.* 2010;6(7):e1001010. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001010.
35. Zakharova I.N., Tsutsayeva A.N., Klimov L.Y., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Zaplatnikov A.L. et al. Vitamin D and Defensins Production in Infants. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(1):158–169. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-158-169.
36. Georgieva V., Kamolvit W., Herthelius M., Lüthje P., Brauner A., Chromek M. Association between Vitamin D, Antimicrobial Peptides and Urinary Tract Infection in Infants and Young Children. *Acta Paediatr.* 2019;108(3):551–556. https://doi.org/10.1111/apa.14499.
37. Övünç Hacıhamdioğlu D., Altun D., Hacıhamdioğlu B., Çekmez F., Aydemir G., Kul M. et al. The Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Urine Cathelicidin in Children with a Urinary Tract Infection. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(3):325–329. https://doi.org/10.4274/jcrpe.2563.
38. Hertting O., Holm Å., Lüthje P., Brauner H., Dyrdak R., Jonasson A.F. et al. Vitamin D Induction of the Human Antimicrobial Peptide Cathelicidin in the Urinary Bladder. *PLoS ONE.* 2010;5(12):e15580. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015580.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-4200-4598; zakharova-rmapo@yandex.ru

Цуцаева Анна Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-педиатр, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; ORCID: 0000-0002-9524-8724; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач педиатр, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; ORCID: 0000-0002-2056-153X; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Курьянинова Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-гастроэнтеролог, Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; врач-гастроэнтеролог, Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. М. Конюшенная, д. 8; ORCID: 0000-0002-0731-7153; vichkak@mail.ru

Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-7248-1614; klimov_leo@mail.ru

Минасян Артём Камоевич, аспирант кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-7519-8646; artem.minasyan@inbox.ru
Бобрышев Дмитрий Викторович, к.м.н., начальник Центра персонализированной медицины научно-инновационного объединения, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-3947-4786; bobryshevrg@yandex.ru
Ерёменко Анна Ильинична, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-2490-654X; annaieremenko@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; zakharova-rmapo@yandex.ru
Anna N. Tsutsaeva, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ORCID: 0000-0002-9524-8724; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru
Svetlana V. Dolbnya, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; Pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ORCID: 0000-0002-2056-153X; svet-lana.dolbnya@yandex.ru
Victoriya A. Kuryaninova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; Gastroenterologist, Philippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; Gastroenterologist, SOGAZ International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St Petersburg, 191186, Russia; ORCID: 0000-0002-0731-7153; vichkak@mail.ru
Leonid Ya. Klimov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7248-1614; klimov_leo@mail.ru
Artyom K. Minasyan, Postgraduate Student of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7519-8646; artem.minasyan@inbox.ru
Dmitry V. Bobryshev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Center for Personalized Medicine of the Scientific and Innovative Association, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-3947-4786; bobryshevrg@yandex.ru
Anna I. Eryomenko, Student of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-2490-654X; annaieremenko@mail.ru