

Лабораторные маркеры инфекции мочевых путей у детей: современное состояние и перспективы

А.Н. Цуцаева^{1,2✉}, a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru, И.Н. Захарова³, А.И. Еременко¹, А.К. Минасян¹, Л.Я. Климов¹, А.С. Садовая², О.А. Плут²

¹ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Инфекция мочевых путей является распространенной и важной клинической проблемой во всех возрастных группах. Диагностика самой по себе инфекции мочевых путей без установления локализации не представляет трудностей, в то время как дифференциальный диагноз инфекции мочевых путей осложняется отсутствием специфических критериев пиелонефрита и цистита. Наличие определенных клинических симптомов в сочетании с положительным бактериологическим исследованием мочи не позволяет до настоящего времени достоверно выявить локализацию воспалительного процесса в мочевыделительной системе, что важно ввиду различных подходов к терапии пиелонефритов и циститов. В обзоре подробно рассмотрены данные исследований, демонстрирующих недостаточную чувствительность и специфичность принятых маркеров инфекции мочевыводящих путей. В исследованиях установлено, что СОЭ и С-реактивный белок не могут выступать в качестве специфичных маркеров инфекции мочевых путей, особенно у детей с лихорадкой. Показано, что прокальцитонин может рассматриваться в качестве такого маркера, однако ограниченное количество исследований и заметная неоднородность между исследованиями не позволяют однозначно утверждать этот факт. В связи с этим необходим поиск современных, более точных биомаркеров, позволяющих дифференцировать пиелонефрит и цистит на самых ранних этапах. В статье представлены данные современных исследований, демонстрирующие роль цитокинов в качестве биомаркеров инфекции мочевых путей, показана их роль в дифференциации инфекции мочевых путей нижних и верхних отделов. Помимо этого, рассмотрена потенциальная роль антимикробных пептидов в качестве диагностических маркеров инфекции мочевых путей.

Ключевые слова: С-реактивный белок, прокальцитонин, тест, цитокины, интерлейкины, антимикробные пептиды

Для цитирования: Цуцаева А.Н., Захарова И.Н., Еременко А.И., Минасян А.К., Климов Л.Я., Садовая А.С., Плут О.А. Лабораторные маркеры инфекции мочевых путей у детей: современное состояние и перспективы. *Медицинский совет.* 2022;16(19):130–138. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-130-138>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Laboratory markers of urinary tract infection in children: current state and prospects

Anna N. Tsutsaeva^{1,2✉}, a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru, Irina N. Zakharova³, Anna I. Eremenko¹, Artem K. Minasyan¹, Leonid Ya. Klimov¹, Anna S. Sadovaya², Olga A. Plut²

¹ Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Urinary tract infection (UTI) is a common and important clinical problem in all age groups. Diagnosis of UTI without localization is not difficult, while the differential diagnosis of UTI is complicated by the lack of specific criteria for pyelonephritis and cystitis. The presence of certain clinical symptoms in combination with a positive bacteriological examination of urine does not allow us to reliably determine the localization of the inflammatory process in the urinary system, which is important due to the different approaches to the treatment of pyelonephritis and cystitis. The review considers in detail the data of studies demonstrating insufficient sensitivity and specificity of the accepted markers of urinary tract infection. Studies have found that ESR and CRP cannot act as specific markers for UTI, especially in children with fever. It has been shown that the procalcitonin test can be considered as such a marker, however, a limited number of studies and a noticeable heterogeneity between studies do not allow us to state this fact definitely. In this regard, it is necessary to search for modern, more accurate biomarkers.

that allow differentiating pyelonephritis and cystitis at the earliest stages. The article presents data of modern studies, demonstrating the role of cytokines as biomarkers of UTI, showing their role in differentiating UTI of the lower and upper parts. In addition, the potential role of antimicrobial peptides as diagnostic markers of UTI is considered.

Keywords: C-reactive protein, procalcitonin test, cytokines, interleukins, antimicrobial peptides

For citation: Tsutsaeva A.N., Zakharova I.N., Eremenko A.I., Minasyan A.K., Klimov L.Ya., Sadovaya A.S., Plut O.A. Laboratory markers of urinary tract infection in children: current state and prospects. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):130–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-130-138>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция мочевых путей (ИМП) является наиболее распространенной инфекцией бактериальной этиологии во всех возрастных группах [1–3]. Согласно данным мировой статистики, ИМП является наиболее частой причиной назначения антибактериальных препаратов в амбулаторной службе [2, 4]. Диагностика и эффективное лечение инфекций как нижних, так и верхних мочевыводящих путей по-прежнему представляют значительные проблемы для клинической практики из-за их высокой распространенности, рецидивов и роста устойчивости к антибиотикам во всем мире. В то же время инфекции нижних и верхних отделов мочевыделительной системы имеют различные подходы в терапии, а в случае рецидивов до сих пор остается дискуссионным вопрос длительной антибиотикопрофилактики [5, 6].

На сегодняшний день диагноз «ИМП» ставится на основании клинических данных в сочетании с положительным посевом мочи и наличием лейкоцитурии [7, 8]. Однако дифференциальная диагностика инфекций нижних и верхних мочевыводящих путей строится на различных клинических данных, а на основании лишь лабораторных данных, признанных «золотым стандартом» диагностики ИМП, невозможно определить локализацию воспалительного процесса [7, 9]. В то же время клинические симптомы отнюдь не строго специфичны для поражения различных отделов МП, особенно у детей. Так, например, цистит у детей первого года жизни не редко протекает с фебрильной лихорадкой. Не менее важной диагностической проблемой является длительное бессимптомное течение ИМП с поздней клинико-лабораторной манифестацией на фоне развития осложнений [6, 9].

С другой стороны, важным с диагностической и прогностической точек зрения является дифференциация ИМП и бессимптомной бактериурии (ББУ), которая встречается все чаще. При этом отсутствуют убедительные доказательные данные о необходимости ее лечения антибиотиками у иммунологически компетентных пациентов [10, 11].

Закономерно, что более точная лабораторно-инструментальная диагностика позволит начать правильную и своевременную терапию, что снизит долгосрочные последствия, включая формирование хронической болезни почек [6, 9].

ЗНАЧЕНИЕ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВОГО ТЕСТА И СКОРОСТИ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

На сегодняшний день для дифференциальной диагностики инфекций нижних и верхних отделов МВС в клинической практике в основном используются такие маркеры воспаления, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин тест (ПКТ). Однако в последнее десятилетие, согласно данным литературного поиска, практически не проводились исследования специфичности этих лабораторных тестов – наиболее свежие данные содержатся в исследованиях лишь начала XXI в. [12–15].

Так, по данным этих исследований, чувствительность СОЭ в диагностике повреждения почечной паренхимы варьировалась в зависимости от точки отсечения. Ретроспективное исследование с использованием точки отсечения СОЭ > 10 мм/ч продемонстрировало 100%-ную чувствительность и лишь 8%-ную специфичность [12]. Интересно, что другое исследование с точкой отсечения СОЭ > 68 мм/ч показало меньшую чувствительность – 48% и специфичность – 50% [13].

D.S. Lin et al. сообщили об относительно низкой чувствительности показателей СОЭ и СРБ в качестве предикторов ИМП у детей с лихорадкой. В этом исследовании наиболее чувствительным показателем ИМП была пиурия, а ее комбинация с высоким СРБ и СОЭ повысила специфичность до 98% и 97% соответственно [14]. Согласно данным Biggi A. за 2001 г., для диагностики пиелонефрита чувствительность сывороточного СРБ составила 64%, а специфичность – 58% [13].

Еще одним сывороточным биомаркером, который используется в диагностике и оценке тяжести инфекции мочевыводящих путей, является прокальцитонин – пропептид кальцитонина. Прокальцитонин (ПКТ), как биомаркер воспаления, был впервые описан в 1993 г. [16]. У здоровых людей он почти полностью вырабатывается клетками щитовидной железы. Тяжелая бактериальная инфекция приводит к избыточной секреции ПКТ системой моноцитов-макрофагов.

M.K. Gurgoze et al. в 2005 г. провели проспективное исследование среди 76 детей с ИМП, оценивающее диагностическую ценность ПКТ у детей с острым пиелонефритом, подтвержденным DMSA-сканированием. Согласно

результатам сканирования DMSA, пациенты были разделены на две группы: инфекция нижних отделов МП и острый пиелонефрит. Концентрация ПКТ в сыворотке крови была значительно выше при пиелонефрите ($p < 0,001$), достигая чувствительности 94% и специфичности 58% с использованием точки отсечения 0,5 нг/мл [16].

По данным Xu Rui-Ying et al. за 2014 г., значения ПКТ и СРБ у детей с острым пиелонефритом были значительно выше, чем у детей с инфекцией нижних мочевыводящих путей ($3,90 \pm 3,51$ нг/мл и $68,17 \pm 39,42$ мг/л против $0,48 \pm 0,39$ нг/мл и $21,39 \pm 14,92$ мг/л соответственно). При этом уровни ПКТ коррелировали со степенью поражения почек, в то время как значения СРБ не показали такой значимой корреляции. Чувствительность ПКТ составила 90,5%, а специфичность – 88,0% при прогнозировании нефропатии, тогда как показатель СРБ характеризовался чувствительностью 85,7% и специфичностью 48,0% [17].

В другом исследовании с участием 111 детей с ИМП также оценивались чувствительность и специфичность тестов СРБ и ПКТ. Поражение почечной паренхимы оценивалось с помощью сцинтиграфии ^{99m}Tc -димеркапто-сукциновой кислоты (DMSA). ПКТ был положительным у 36 (69,2%) пациентов с верхней ИМП и у 12 (52,2%) – с нижней ИМП. Чувствительность и специфичность составили 70,6% и 45,5% для ПКТ и 96,2% и 4,3% для СРБ. Таким образом, авторами не было обнаружено значимой корреляции между поражением паренхимы почек и уровнями ПКТ и СРБ в сыворотке крови [18].

В недавнем метаанализе 2020 г., целью которого стала оценка СОЭ, СРБ и ПКТ в качестве информативных маркеров ИМП, были проанализированы данные 36 исследований, включающих в общей сложности более 4,5 тыс. детей с диагностированной ИМП. Согласно результатам исследования, суммарные оценки чувствительности (95% ДИ) для ПКТ, СРБ и СОЭ составили 0,81 (0,67–0,90), 0,93 (0,86–0,96) и 0,83 (0,71–0,91) соответственно. Суммарные значения специфичности составили 0,76 (0,66–0,84), 0,37 (0,24–0,53) и 0,57 (0,41–0,72) соответственно. Таким образом, авторы пришли к выводу, что тест СОЭ недостаточно точен для дифференциального диагноза цистита и пиелонефрита. Низкое значение СРБ (< 20 мг/л), по-видимому, в некоторой степени может быть полезно для исключения пиелонефрита (снижение вероятности пиелонефрита до $< 20\%$), но неоднородность данных не позволяет однозначно это утверждать [19].

Тест на ПКТ лучше подходит для определения диагноза пиелонефрита, но ограниченное количество исследований и заметная неоднородность между исследованиями не позволили авторам прийти к окончательным выводам. Таким образом, авторы сделали заключение, что нет никаких убедительных доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование любого из этих тестов в клинической практике [19].

В связи с этим возрастает необходимость поиска новых биомаркеров ИМП, в т. ч. обладающих специфичностью в отношении локализации поражения различных отделов МП.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРОВ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

В последние годы внимание исследователей в области ИМП все больше привлекают интерлейкины, хорошо зарекомендовавшие себя в качестве маркеров воспаления [20–23].

Передача сигналов цитокинами играет ключевую роль в координации врожденного иммунного ответа во время ИМП. Цитокины в широком смысле относятся к небольшим белкам, вырабатываемым внутриклеточно, которые высвобождаются для обеспечения межклеточной связи посредством аутокринных, паракринных и/или эндокринных воздействий. Интерлейкины представляют собой цитокины, обычно вырабатываемые воспалительными клетками и действующие на воспалительные клетки, в то время как хемокины представляют собой цитокины с хемотаксическими свойствами [20]. Интересно, что экспрессия цитокинов, происходящих из слизистой оболочки, впервые наблюдалась в условиях ИМП [21].

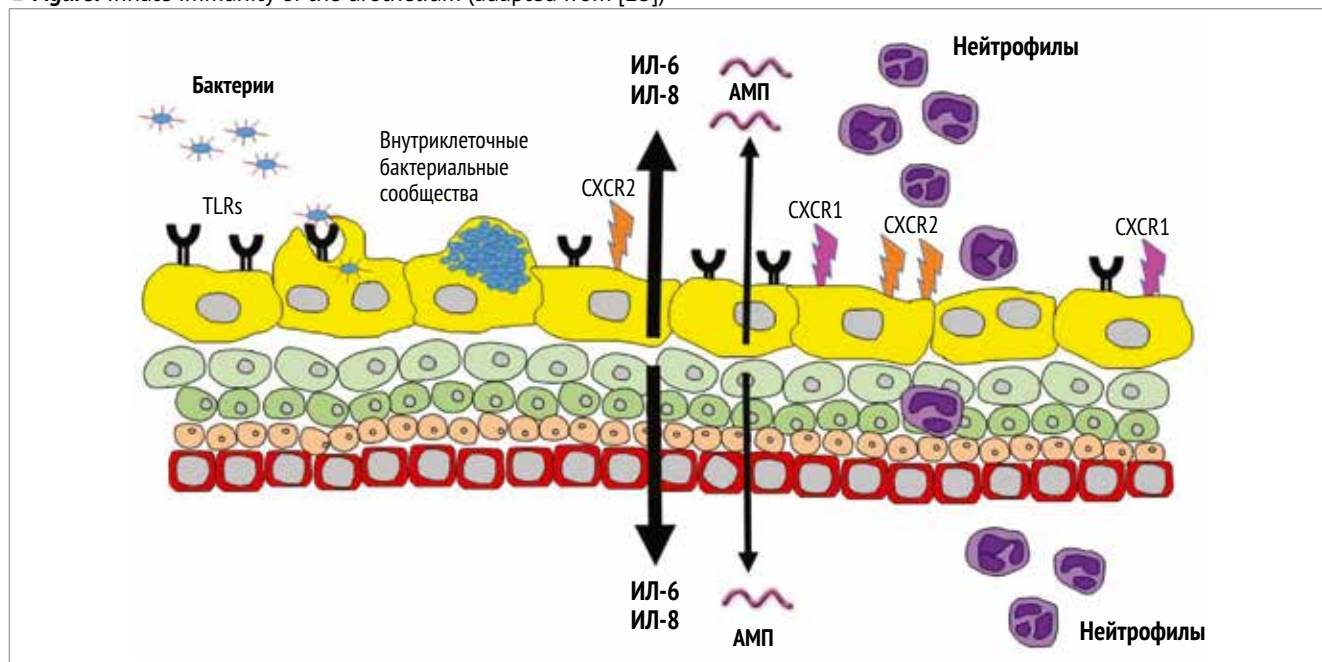
Бактерии связываются с Toll-like-рецепторами (TLR) и образуют внутриклеточные бактериальные сообщества. ИМП индуцирует уротелиальную экспрессию цитокина ИЛ-6, который участвует в экспрессии АМП (антимикробные пептиды) и хемокина ИЛ-8, инициирующего перемещение нейтрофилов в пространство мочевыводящих путей. Рецепторы клеточной поверхности CXCR1 и CXCR2 экспрессируются на уротелиальных клетках для усиления миграции нейтрофилов [22, 23] (*рис.*).

ИЛ-6 экспрессируется в уротелии и индуцирует экспрессию АМП для облегчения клиренса уропатогенной *E. coli* (UPEC) [22]. Кроме того, ИЛ-6 регулирует пролиферацию моноцитов и изменяет гомеостаз железа, препятствуя росту *E. coli* внутри макрофагов [24, 25].

В исследовании C.B. Ching et al. 2018 г. продемонстрировано, что мыши с нокаутным ИЛ-6 в условиях экспериментальной ИМП имеют более высокие показатели смертности и более серьезные гистологические изменения почек [22]. В этом же исследовании установлено, что при ранних стадиях цистита дефицит ИЛ-6 приводит к увеличению числа внутриклеточных бактериальных сообществ UPEC, что позволяет бактериям в дальнейшем уклоняться от врожденной иммунной системы, приводя к хронизации ИМП.

Как и в случае с ИЛ-6, транскрипция ИЛ-8 связана с активацией TLR4. ИЛ-8 (также известный как CXCL8) относится к семейству хемокинов CXС. ИЛ-8 играет важную роль в хемотаксисе воспалительных клеток, особенно в рекрутировании нейтрофилов во время ИМП [26–28]. ИЛ-8 экспрессируется как инфицированными эпителиальными, так и циркулирующими клетками, а также рекрутируемыми иммунными клетками. Нейтрофилы мигрируют в направлении градиентов ИЛ-8 для фагоцитоза и уничтожения бактерий. В мочевыделительной системе у здорового человека ИЛ-8 облегчает трансэпителиальную миграцию нейтрофилов в уротелии, позволяя нейтрофилам проникать из крови через ткани и слизистую оболочку в мочу [28]. В результате уровень ИЛ-8 коррелирует с наличием лейкоцитов в моче и отвечает за пиурию, наблюдаемую при ИМП [23].

- **Рисунок.** Врожденный иммунитет уротелия (адаптировано из [23])
- **Figure.** Innate immunity of the urothelium (adapted from [23])



ИЛ-8 имеет два рецептора клеточной поверхности: CXCR1 (ИЛ-8RA) и CXCR2 (ИЛ-8RB). CXCR1 более специфичен для связывания ИЛ-8, тогда как CXCR2 более неразборчив и может связываться с несколькими хемокинами CXС.

Как CXCR1, так и CXCR2 экспрессируются на уротелиальных клетках (рис.). Их экспрессия увеличивается в условиях инфекции для усиления ИЛ-8-зависимой миграции нейтрофилов [28]. В частности, считается, что CXCR1 необходим для увеличения миграции нейтрофилов через инфицированные клетки, поскольку антитела, специфичные к CXCR1, ингибируют этот процесс эффективнее по сравнению с антителами против CXCR2. Это было подтверждено *in vivo*, когда нейтрофилы у мышей, лишенных мышинного гомолога рецептора CXCR1, не способны мигрировать через уротелиальную границу в просвет мочевого пузыря и, таким образом, накапливаться в субэпителиальном слое [28]. Следовательно, эти мыши не способны выводить UPEC из мочевого пузыря и почек, что приводит к образованию абсцессов почек, рубцов и бактериемии.

Также было обнаружено, что у детей с острым пиелонефритом уровень CXCR1 снижен по сравнению с контрольной группой [29]. Отчасти это может быть связано с полиморфизмами CXCR1 и CXCR2, что позволяет предположить, что вариации в этих генах могут служить прогностическими маркерами для определения восприимчивости к ИМП [30].

В исследованиях продемонстрирована роль ИЛ-6 и ИЛ-8 в качестве биомаркеров ИМП, показано значение в дифференциации ИМП нижних и верхних отделов. При этом повышение концентраций данных маркеров при ИМП наблюдается и в сыворотке крови, и в моче [31–37].

В исследовании M. Al. Rushood et al. 2020 г. с участием 43 детей с ИМП (21 ребенок с пиелонефритом и 22 ребенка с циститом) и 38 детьми контрольной группы оценивались уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови и моче во время острой фазы (в течение 12 ч после появления симптомов) и фазы выздоровления (через 8 нед.). Во время острой фазы средний уровень ИЛ-6 в моче в группе детей с циститом был значительно выше, чем в контрольной группе ($p = 0,03$), в то время как уровни в сыворотке крови были значительно выше как в группах с циститом, так и с пиелонефритом по сравнению с контролем ($p = 0,005$ и $p = 0,02$ соответственно). Во время фазы выздоровления уровни ИЛ-6 в сыворотке крови и моче у пациентов были также выше, чем в контрольной группе. ИЛ-8 в моче были значительно выше в группе с ИМП по сравнению с контрольной группой ($p = 0,05$ и $p = 0,02$ соответственно) во время острой фазы. В то же время уровень ИЛ-8 в сыворотке крови достоверно не различался между 3 группами. Тем не менее не было обнаружено существенных различий между пациентами с пиелонефритом и циститом в уровнях ИЛ-6 и ИЛ-8 в моче или сыворотке крови во время обеих фаз [31].

В другом исследовании оценивались уровни ИЛ-6, ИЛ-8 в моче и пиурии у 35 пожилых людей с бессимптомной бактериурией и симптоматической инфекцией мочевыводящих путей. У пациентов с бессимптомной бактериурией отсутствовали или были низкие уровни ИЛ-6, а также низкие уровни ИЛ-8 и пиурии. В целом авторы показали, что ИЛ-6 был единственным показателем, продемонстрировавшим значительное повышение концентрации при ИМП. Чувствительность и специфичность ИЛ-6 (пороговое значение 25 пг/мл), отличающие бессимптомную бактериурию от инфекции мочевыводящих путей, составили 57% и 80% соответственно [32].

В исследовании М. Mazaheri 2021 г. с участием 57 детей с диагностированной, но ранее не леченной ИМП, подтвержденной положительным посевом мочи, оценивались уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови. У всех детей в дальнейшем было проведено DMSA-сканирование. Из 57 пациентов у 24 (42%) при сканировании DMSA были обнаружены поражения паренхимы почек. Пациенты с аномальным DMSA имели значительно более высокий уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови по сравнению с пациентами с нормальными результатами сканирования ($p = 0,005$; $p = 0,026$). Сывороточный ИЛ-6 имел чувствительность 67,3% и специфичность 63,0%, а сывороточный ИЛ-8 имел чувствительность 80,1% и специфичность 73,5% при дифференциальной диагностике пиелонефрита и цистита ($p = 0,03$) [33].

S. Azab et al. в 2016 г. в своем исследовании (155 детей с ИМП) показали, что показатели ИЛ-6 мочи были более значимо выше у пациентов с пиелонефритом, чем у пациентов с циститом ($24,3 \pm 19,3$ пг/мл и $7,3 \pm 2,7$ пг/мл соответственно (95% ДИ: 2,6–27,4; $p < 0,01$). Авторы заключили, что концентрация ИЛ-6 в моче > 20 пг/мл, наряду с увеличением объема почек, может свидетельствовать об остром пиелонефрите. Более того, оценка этих параметров в динамике может иметь прогностическое значение, а также может позволить контролировать реакцию на терапию [34].

В другом исследовании установлена чувствительность и специфичность сывороточного ИЛ-6 при дифференциальном диагнозе острого пиелонефрита и цистита с точкой отсечения 22 пг/мл – 88% и 83% соответственно, а для ИЛ-6 мочи при пороговом значении 70 пг/мл – 86% и 81% соответственно [35]. В этом же исследовании в качестве биомаркера ИМП оценивался ИЛ-8 – чувствительность и специфичность составили 81% и 78% для сывороточного и 83% и 83% для ИЛ-8 мочи. Также проведена оценка динамики ИЛ-6 и ИЛ-8 после курса антибактериальной терапии на протяжении 10–14 дней. Авторы получили существенное статистически значимое снижение концентраций изучаемых интерлейкинов как в крови, так и в моче, что позволяет использовать данные маркеры при оценке эффективности терапии [35].

В исследовании T.Z. Kajbaf et al. 2016 г. чувствительность и специфичность концентраций ИЛ-8 в моче для диагностики пиелонефрита составили 66% и 72% соответственно [37].

В недавнем отечественном исследовании проведена кластеризация профилей экскреции мочевых и эндотелиальных маркеров для оценки степени поражения почечной паренхимы у пациентов с рецидивирующей фебрильной ИМП на фоне ПМР. Авторами показана прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-8 мочи и частотой рецидивирования ИМП ($r = 0,44$, $p < 0,01$). Помимо этого, установлено, что повышение мочевой концентрации изучаемых маркеров, включая ИЛ-8 и ИЛ-18, более чем в 2,5 раза характеризовалось выраженным тубулоинтерстициальным поражением по сравнению с нормальными уровнями и с умеренным повышением данных маркеров ($p < 0,01$) [38].

В исследовании 2019 г. среди пожилых пациентов с симптоматической ИМП и бессимптомной бактериурией, проведен анализ образцов мочи на десять различных цитокинов. Было показано значимое увеличение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 у пациентов с ИМП по сравнению с пациентами с ББУ ($p < 0,0001$). Анализ данных также показал, что у пациентов с рецидивирующей ИМП, у которых отмечалось носительство *E. coli*, была повышена концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в моче ($p = 0,04$), что позволило сделать вывод о роли ИЛ-10 в регуляции бактериальной персистенции [39].

В таблице представлена обобщенная информация, отражающая данные исследований о чувствительности и специфичности различных известных биомаркеров при дифференциальном диагнозе инфекций верхних и нижних отделов мочевого тракта у детей.

АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАРКЕРЫ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Еще одной группой потенциальных биомаркеров ИМП могут быть антимикробные пептиды, роль которых в развитии ИМП в последнее время активно изучается. АМП – это катионные молекулы, синтезируемые фагоцитами и эпителиальными клетками, либо конститутивно, т. е. постоянно, либо индуцибельно под действием определенных факторов, в частности бактериальной инфекции [40].

В исследовании J.D. Spencer et al. 2012 г. показано, что синтез человеческого α -дефензина-5 (HD-5) значительно возрастает при инфицировании мочевых путей. Так, авторы показали, что в образцах мочи при отсутствии инфекции HD-5, практически отсутствовал, в то время как при инфицировании *E. coli* экспрессия гена *DEFA5*, как и синтез самого HD-5 значительно возрастали [41]. Данные этого исследования демонстрируют не только важную роль HD-5 во врожденном иммунном ответе уротелия, но также потенциальную возможность использования данного АМП в качестве диагностического биомаркера ИМП.

Помимо этого, ранее было показано, что при развитии ИМП в клетках уротелия синтезируются и другие представители семейства α -дефензинов – HNP-1, HNP-2 и HNP-3, не синтезируемые в мочевыводящих путях здорового человека [42]. При этом установлено, что концентрации HNP-1 возрастают параллельно с повышением концентрации ИЛ-8 при развитии пиелонефрита [43].

β 2-дефензин (HBD-2) в клетках уротелия синтезируется индуцибельно и отсутствует в тканях почек в здоровом состоянии. Однако при развитии пиелонефрита его концентрация резко возрастает, причем в большей степени в петле Генле, дистальных канальцах и собирательных трубочках [44].

Роль кателицидина (LL-37) в качестве маркера ИМП также оценена Ibrahim H. Babikir et al. в 2018 г. В своем исследовании они показали, что уровень LL-37 как в моче, так и в плазме крови был достоверно выше среди пациентов с ИМП по сравнению с группой контроля ($p = 0,002$; $p < 0,001$ соответственно). При этом тяжесть ИМП напря-

- **Таблица.** Чувствительность и специфичность биомаркеров при дифференциальном диагнозе инфекции мочевых путей у детей
- **Table.** Sensitivity and specificity of biomarkers in the differential diagnosis of urinary tract infection in children

Авторы исследования	Описание исследования	Исследуемый маркер ИМП		Средние значения/медиана у пациентов с пиелонефритом	Средние значения/медиана в группе ИМП нижних отделов	Ч*	С**
A. Biggi et al., 2001 [13]	101 ребенок с первым эпизодом ИМП. Острый пиелонефрит (n = 70) подтвержден DMSA	СОЭ		14,603 ± 5,593 мм/ч	16,152 ± 6,756 мм/ч	48%	50 %
		СРБ		114 ± 64 мг/дл	67 ± 38 мг/дл	64 %	68 %
M.K. Gürgöze et al., 2005 [16]	76 детей с ИМП. Острый пиелонефрит (n = 34) подтвержден DMSA	СРБ		44,0 мг/л	7,5 мг/л	94 %	58 %
		ПКТ		1,68 нг/мл	0,1 нг/мл	58 %	74 %
		ИЛ-1β крови		32,3 пг/мл	1,64 пг/мл	97 %	59 %
		ИЛ-6 крови		59,0 пг/мл	10,0 пг/мл	88 %	74 %
R.Y. Xu et al., 2014 [17]	46 детей с ИМП. Острый пиелонефрит (n = 21) подтвержден DMSA	СРБ		21,39 ± 14,92 мг/л	68,17 ± 39,42 мг/л	85,7 %	48 %
		ПКТ		0,48 ± 0,39 нг/мл	3,90 ± 3,51 нг/мл	90,5 %	88 %
K.J. Shaikh et al., 2020 [19]	Метаанализ, включающий 22 исследования с участием 1000 детей с ИМП	Общие результаты	СОЭ	-	-	83%	57%
			СРБ	-	-	93%	37%
			ПКТ	-	-	81%	76%
		Первый эпизод ИМП	СОЭ	-	-	86 %	58 %
			СРБ	-	-	94 %	32 %
			ПКТ	-	-	82 %	75 %
		Пиелонефрит подтвержден DMSA	СОЭ	-	-	82 %	64 %
			СРБ	-	-	93 %	40 %
			ПКТ	-	-	83 %	77 %
J.N. Sheu et al., 2006 [36]	78 детей с ИМП. Острый пиелонефрит (n = 42) подтвержден DMSA	ИЛ-6 крови		67,5 ± 75,4 пг/мл	12,1 ± 15,0 пг/мл	88 %	83%
		ИЛ-6 мочи		516,0 ± 685,9 пг/мг	46,9 ± 78,8 пг/мг	86 %	81 %
		ИЛ-8 крови		29,2 ± 27,3 пг/мл	7,0 ± 9,2 пг/мл	81%	78 %
		ИЛ-8 мочи		3165,8 ± 4665,1 пг/мг	172,0 ± 350,8 пг/мг	83%	83%
J.N. Sheu et al., 2007 [35]	75 детей с ИМП. Острый пиелонефрит (n = 41) подтвержден DMSA	ИЛ-1β мочи/креатинин мочи		1115,5 ± 1689,6 пг/мг	113,5 ± 230,1 пг/мг	88 %	79 %
M. Mazaheri et al. 2021 [33]	57 детей с ИМП. Острый пиелонефрит (n = 24) подтвержден DMSA	ИЛ-6 крови		396,1 ± 246,0 нг/мл	187,1 ± 113,1 нг/мл	67,3%	63,0%
		ИЛ-8 крови		190,8 ± 60,8 нг/мл	165 ± 76,1 нг/мл	80,1%	73,5%
S. Azab et al., 2016 [34]	155 детей с ИМП. Острый пиелонефрит (n = 70)	ИЛ-6 мочи		24,3 ± 19,3 пг/мл	7,3 ± 2,7 пг/мл	79,9 %	57,2 %

* Ч – чувствительность метода.

** С – специфичность метода.

мую коррелировала с уровнем LL-37 в моче и плазме крови, что позволило сделать вывод о его роли в качестве маркера для дифференцирования субъектов с подозрением на ИМП [45].

Помимо потенциальной диагностической ценности АМП при инфекциях мочевыводящего тракта, описана их возможная роль в качестве биомаркера обструктивной уропатии. Так, в пилотном исследовании S. Gupta et al. 2018 г. была проведена оценка концентраций различных АМП (β 1-дефензин, LL-37, липокалин, связанный с желатиной нейтрофилов (NGAL), HD-5) среди детей с диагностированной ИМП. Авторами было получено, что АМП в моче у пациентов с ИМП на фоне обструктивной уропатии были значительно выше, чем в контрольной группе для β 1-дефензина ($p = 0,015$), NGAL ($p < 0,001$), LL-37 ($p < 0,001$). Кроме того, авторами были определены пороговые значения этих маркеров, при которых возможно прогнозирование обструкции мочевыводящих путей [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, сама по себе диагностика ИМП без установления локализации не представляет трудностей. Но признанные для дифференциального диагноза ИМП тесты СОЭ и СРБ, по-видимому, не способны дифференцировать пиелонефрит и цистит, из-за чего антибактериальные препараты не всегда назначаются по показаниям, что не только снижает их эффективность, но провоцирует

все больший рост антибиотикорезистентности. Как показывает практика, использование ПКТ в качестве маркера ИМП ограничено из-за его дороговизны, особенно в амбулаторном звене. В то же время, по результатам исследований, он может помочь в дифференциальной диагностике ИМП, хотя вопрос о его специфичности остается спорным.

Что касается более новых маркеров-кандидатов, таких как интерлейкины-6 и -8, а также некоторых АМП, на основании имеющихся данных современных исследований, они могут выступать в качестве весьма чувствительных биомаркеров ИМП. В связи с тем что их концентрации как в крови, так и в моче существенно различаются при инфекциях нижних и верхних отделов МП, они демонстрируют достаточно высокую чувствительность и специфичность, что позволяет более качественно подходить к вопросу дифференциального диагноза ИМП и выбирать наиболее обоснованную тактику ведения пациентов. В то же время повышение концентраций противовоспалительного интерлейкина-10 может быть маркером персистенции бактерий в мочевых путях, который способствует хронизации воспалительного процесса. В целом требуются дальнейшие исследования в поиске новых, более специфичных и чувствительных методов диагностики ИМП.



Поступила / Received 05.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2022
Принята в печать / Accepted 22.09.2022

Список литературы / References

- Khoshnood S., Heidary M., Mirnejad R., Bahrmanian 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>.
- 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>.
- Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. *Вестник урологии.* 2018;(2):30–37. <https://doi.org/org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37>.
- Rafalsky V.V., Moiseeva E.M. Epidemiology of uncomplicated outpatient urinary tract infections in the Russian Federation. *Urology Herald.* 2018;(2):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37>.
- Spencer J.D., Schwaderer A., McHugh K., Hains D.S. Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(12):2469–2475. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1625-8>.
- Brandstrom 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>.
- Чугунова О.Л., Шумихина М.В. Инфекция мочевой системы у детей: актуальные вопросы. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;(22):10–21. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/infektsiya_mochevoy_sistemy_u_detey_aktualnye_voprosy.html.
- Chugunova O.L., Shumikhina M.V. Infection of the urinary system in children: current issues. *Effective Pharmacotherapy.* 2015;(22):10–21. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/infektsiya_mochevoy_sistemy_u_detey_aktualnye_voprosy.html.
- Stein R., Dogan H.S., Hoebeke P., Kočvara R., Nijman R.J., Radmayr C., Tekgül S. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67(3):546–558. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007>.
- Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.Б., Вишнёва Е.И., Закиров Н.З. и др. *Инфекция мочевыводящих путей у детей: клинические рекомендации.* М.; 2021. 54 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/281_2.
- Baranov A.A., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Andreeva I.V., Vishneva E.I., Zakirov N.Z. et al. *Urinary tract infection in children: clinical guidelines.* Moscow; 2021. 54 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/281_2.
- Knottnerus B.J., Geerlings S.E., Moll van Charante E.P., Ter Riet G. Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections. *Ann Fam Med.* 2013;11(5):442–451. <https://doi.org/10.1370/afm.1513>.
- Colgan R., Jaffe G.A., Nicolle L.E. Asymptomatic Bacteriuria. *Am Fam Physician.* 2020;102(2):99–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667160>.
- Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Тамбиева Е.В., Бекмурзаева Г.Б. Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда. *Медицинский совет.* 2017;(19):162–167. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-162-167>.
- Zakharova I.N., Osmanov I.M., Mumladze E.B., Machneva E.B., Tambieva E.V., Mekburzaeva G.B. Asymptomatic bacteriuria: change of the common opinion. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(19):162–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-162-167>.
- Sobel J.D., Kaye D. 74 – Urinary Tract Infections. In: Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Elsevier Inc.; 2015. Vol. 1, pp. 886–913.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00074-6>.
- Biggi A., Dardanelli L., Pomero G., Cussino P., Noello C., Sernia O. et al. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(9):733–738. <https://doi.org/10.1007/s004670100657>.
- Lin D.S., Huang S.H., Lin C.C., Tung Y.C., Huang T.T., Chiu N.C. et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatr.* 2000;105(2):E20. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.e20>.
- Gürgöze M.K., Akarsu S., Yılmaz E., Gödekmerdan A., Akça Z., Ciftçi I., Aygün A.D. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(10):1445–1448. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-1941-6>.
- Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J., Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515–518. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90277-n](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90277-n).

17. Xu R.Y., Liu H.W., Liu J.L., Dong J.H. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urol.* 2014;14:45. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-45>.
18. Ayazi P., Abolfazl M., Hassan J.H., Mohammad M.D., Toktam K., Fatemeh S. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein tests in children with urinary tract infection. *Iran J Pediatr.* 2009;19(4):381–386. Available at: <http://www.bioline.org.br/pdf?pe09045>.
19. Shaikh K.J., Osio V.A., Leeflang M.M., Shaikh N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9):CD009185. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009185.pub3>.
20. Abraham S.N., Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(10):655–665. <https://doi.org/10.1038/nri3887>.
21. Ragnarsdóttir B., Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host-pathogen interaction in urinary tract infections. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(11):2017–2029. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-2089-1>.
22. Ching C.B., Gupta S., Li B., Cortado H., Mayne N., Jackson A.R. et al. Interleukin-6/Stat3 signaling has an essential role in the host antimicrobial response to urinary tract infection. *Kidney Int.* 2018;93(6):1320–1329. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.006>.
23. Ching C., Schwartz L., Spencer J.D., Becknell B. Innate immunity and urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(7):1183–1192. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04269-9>.
24. Dixit A., Bottek J., Beerlage A.L., Schuettelpelz J., Thiebes S., Brenzel A. et al. Frontline Science: Proliferation of Ly6C⁺ monocytes during urinary tract infections is regulated by IL-6 trans-signaling. *J Leukoc Biol.* 2018;103(1):13–22. <https://doi.org/10.1189/jlb.3HI0517-198R>.
25. Owusu-Boaitey N., Bauckman K.A., Zhang T., Mysorekar I.U. Macrophagic control of the response to uropathogenic E. coli infection by regulation of iron retention in an IL-6-dependent manner. *Immun Inflamm Dis.* 2016;4(4):413–426. <https://doi.org/10.1002/iid3.123>.
26. Weichhart T., Haidinger M., Hörl W.H., Säemann M.D. Current concepts of molecular defense mechanisms operative during urinary tract infection. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(2 Suppl):29–38. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02006.x>.
27. Rodríguez L.M., Robles B., Marugán J.M., Suárez A., Santos F. Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(3):429–435. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0670-4>.
28. Godaly G., Hang L., Frendéus B., Svanborg C. Transendothelial neutrophil migration is CXCR1 dependent in vitro and is defective in IL-8 receptor knockout mice. *J Immunol.* 2000;165(9):5287–5294. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.9.5287>.
29. Frendéus B., Godaly G., Hang L., Karpman D., Lundstedt A.C., Svanborg C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med.* 2000;192(6):881–890. <https://doi.org/10.1084/jem.192.6.881>.
30. Han S.S., Lu Y., Chen M., Xu Y.Q., Wang Y. Association between interleukin 8-receptor gene (CXCR1 and CXCR2) polymorphisms and urinary tract infection: Evidence from 4097 subjects. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(4):464–471. <https://doi.org/10.1111/nep.13260>.
31. Al Rushood M., Al-Eisa A., Al-Attayah R. Serum and urine interleukin-6 and interleukin-8 levels do not differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infections in children. *J Inflamm Res.* 2020;13:789–797. <https://doi.org/10.2147/JIR.S275570>.
32. Sundén F., Wultt B. Predictive value of urinary interleukin-6 for symptomatic urinary tract infections in a nursing home population. *Int J Urol.* 2016;23(2):168–174. <https://doi.org/10.1111/iju.13002>.
33. Mazaheri M. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are sensitive markers for early detection of pyelonephritis and its prevention to progression to chronic kidney disease. *Int J Prev Med.* 2021;12:2. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_50_19.
34. Azab S., Zakaria M., Raafat M., Seief H. The combination of urinary IL-6 and renal biometry as useful diagnostic tools to differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infection. *Int Braz J Urol.* 2016;42(4):810–816. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0049>.
35. Sheu J.N., Chen M.C., Lue K.H., Cheng S.L., Lee I.C., Chen S.M., Tsay G.J. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine.* 2006;36(5–6):276–282. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2007.02.006>.
36. Sheu J.N., Chen M.C., Cheng S.L., Lee I.C., Chen S.M., Tsay G.J. Urine interleukin-1beta in children with acute pyelonephritis and renal scarring. *Nephrology (Carlton).* 2007;12(5):487–493. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00819.x>.
37. Демидова К.Н., Морозов Д.А., Ростовская В.В., Морозова О.Л., Староверов О.В., Шмыров О.С. Математический анализ индивидуальных профилей биомаркеров повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Вопросы практической педиатрии.* 2022;1(4):43–52. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-43-52>.
38. Demidova K.N., Morozov D.A., Rostovskaya V.V., Morozova O.L., Staroverov O.V., Shmyrov O.S. Mathematical analysis of individual biomarker profiles of kidney damage in children with vesicoureteral reflux. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;1(4):43–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-43-52>.
39. Ziaei K.T., Valavi E., Nikfar R., Najafi R., Forouzan A., Heidari M.H. Diagnostic accuracy of interleukin-8 in differentiation of acute pyelonephritis from cystitis in children. *Asian J Cell Biol.* 2015;10(10):57–65. <https://doi.org/10.3923/ajcb.2015.57.65>.
40. Drage L.K.L., Robson W., Mowbray C., Ali A., Perry J.D., Walton K.E. et al. Elevated urine IL-10 concentrations associate with Escherichia coli persistence in older patients susceptible to recurrent urinary tract infections. *Immun Ageing.* 2019;16:16. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0156-9>.
41. 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(2):143–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150>.
42. 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.* 2019;2(2):143–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150>.
43. Spencer J.D., Hains D.S., Porter E., Bevins C.L., Dirosario J., Becknell B. et al. Human alpha defensin 5 expression in the human kidney and urinary tract. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e31712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031712>.
44. Ihi T., Nakazato M., Mukae H., Matsukura S. Elevated concentrations of human neutrophil peptides in plasma, blood, and body fluids from patients with infections. *Clin Infect Dis.* 1997;25(5):1134–1140. <https://doi.org/10.1086/516075>.
45. Tikhonov I., Rebenok A., Chyzh A. A study of interleukin-8 and defensins in urine and plasma of patients with pyelonephritis and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(12):2557–2561. <https://doi.org/10.1093/ndt/12.12.2557>.
46. Lehmann J., Retz M., Harder J., Krams M., Kellner U., Hartmann J. et al. Expression of human beta-defensins 1 and 2 in kidneys with chronic bacterial infection. *BMC Infect Dis.* 2002;2:20. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-2-20>.
47. Babikir I.H., Abugroun E.A., Naser E., Alghasham A.A., Abdalla E.E., Adam I. The impact of cathelicidin, the human antimicrobial peptide LL-37 in urinary tract infections. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2901-z>.
48. Gupta S., Jackson A.R., Dalusta D.G., McLeod D.J., Alpert S.A., Jayanthi V.R. et al. Urinary antimicrobial peptides: Potential novel biomarkers of obstructive uropathy. *J Pediatr Urol.* 2018;14(3):238.e1–238.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.03.006>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Климов Л.Я., Захарова И.Н., Цуцаева А.Н.

Написание текста – Цуцаева А.Н., Еременко А.И.

Обзор литературы – Цуцаева А.Н., Еременко А.И., Минасян А.К., Садовая А.С., Плут О.А.

Перевод на английский язык – Цуцаева А.Н.

Редактирование – Климов Л.Я.

Утверждение окончательного варианта статьи – Климов Л.Я., Захарова И.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Leonid Ya. Klimov, Irina N. Zakharova, Anna N. Tsutsaeva

Text development – Anna N. Tsutsaeva, Anna I. Eremenko

Literature review – Anna N. Tsutsaeva, Anna I. Eremenko, Artem K. Minasyan, Anna S. Sadovaya, Olga A. Plut

Translation into English – Anna N. Tsutsaeva

Editing – Leonid Ya. Klimov

Approval of the final version of the article – Leonid Ya. Klimov, Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Цуцаева Анна Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-9524-8724>; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

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

Еременко Анна Ильинична, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-2490-654X>; annaieremenko@mail.ru

Минасян Артем Камоевич, аспирант кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7519-8646>; artem.minasyan@inbox.ru

Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Садовая Анна Сергеевна, заместитель главного врача по лечебной работе, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; anna_sadovaya8888@mail.ru

Плут Ольга Алексеевна, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0003-2780-5485>; plut2021@inbox.ru

Information about the authors:

Anna N. Tsutsaeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9524-8724>; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics with the course of Polyclinic Pediatrics named after G.N. Speransky, Honored Doctor of the Russian Federation, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Anna I. Eremenko, Student of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2490-654X>; annaieremenko@mail.ru

Artem K. Minasyan, Postgraduate Student of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7519-8646>; artem.minasyan@inbox.ru

Leonid Ya. Klimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Anna S. Sadovaya, Deputy Chief Physician for Medical Work, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; anna_sadovaya8888@mail.ru

Olga A. Plut, Student of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2780-5485>; plut2021@inbox.ru