

УДК 616.61-002.3-036.12-06: 616-003.261-022

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА (ОБЗОР)Курбанова С.Ю.¹, Камалов З.С.², Азизова З.Ш.²¹ Ташкентский государственный медицинский университет,² Институт иммунологии и геномики человека АН РУз*ХУЛОСА*

Ушбу таҳлилий мақолада пиелонефрит касаллигининг ривожланиш механизлари, этиологик омиллари, касаллик ривожланишида иммунологик ва генетик омилларни аҳамияти ҳақида тадқиқотчилар ишларини таҳлил қилиш натижасида олинган маълумотлар ёритилган. Бундан ташқари касалликни ташиқис қўйиши ва даволашдаги мавжуд муаммолар ва уларни ечимига ҳам тўхталиб ўтилган. Ҳозирги кундаги ичак микробиомини турли касалликларга таъсири ва генетик мойилликларни сийдик чиқарув йўллари касалликларидаги ролига оид маълумотлар келтирилган.

Калит сўзлар: микробиом, пиелонефрит, сийдик чиқарув йўллари касалликлари, иммунитет.

За последнее десятилетие подход к пиелонефриту заметно изменился. Если ранее заболевание рассматривалось преимущественно как острая бактериальная инфекция почек, обусловленная внедрением уропатогенной флоры, то сейчас пиелонефрит всё чаще описывают как многофакторный патологический процесс. Развитие пиелонефрита обусловлено сочетанием нескольких взаимосвязанных механизмов, в котором уропатогенные микроорганизмы взаимодействуют с барьерными и иммунными механизмами слизистой оболочки мочевых путей, системным иммунным ответом, генетически обусловленными особенностями макроорганизма и состоянием урогенитальной микробиоты. Эта модель хорошо объясняет клиническую вариабельность заболевания: от одиночного неосложнённого эпизода до рецидивирующих и хронических вариантов, сопровождающихся постепенным ухудшением функции почек.

Необходимость пересмотра связана с тремя обстоятельствами: инфекции мочевых путей по-прежнему широко распространены, а устойчивость уропатогенов к антимикробным препаратам продолжает нарастать; одновременно увеличивается доля осложнённых форм заболевания у взрослых. Наблюдения в клинической практике показывают, что исход воспаления определяется не только видом возбудителя и

SUMMARY

The review summarizes the results of studies on the mechanisms of pyelonephritis development, etiological factors, and the significance of immunological and genetic factors in the progression of the disease. In addition, existing problems in the diagnosis and treatment of these diseases and possible solutions were considered. Contemporary data on the influence of the gut microbiome on various diseases and the role of genetic predispositions in urinary tract disorders are presented.

Keywords: microbiome, pyelonephritis, urinary tract diseases, immunity.

его факторами вирулентности, но и характеристиками врождённого и адаптивного иммунитета, особенностями формирования иммунологической памяти, а также влиянием системных и местных факторов риска. По этой причине требуется свести воедино современные данные о механизмах развития пиелонефрита чтобы уточнить диагностические подходы, более точной стратификации риска и разработки профилактических и лечебных стратегий.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Обобщить и критически оценить данные о механизмах развития пиелонефрита у взрослых с акцентом на роль иммунологических, иммуногенетических и микробиотических факторов, и обозначить вопросы, по которым данные остаются неполными или противоречивыми.

Отдельный раздел посвящён роли врождённого и адаптивного иммунитета, генетических полиморфизмов и популяционно-этнических различий в формировании и течении пиелонефрита; в заключение сформулированы приоритеты дальнейших исследований во взрослой популяции.

МЕТОДЫ ОТБОРА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Поиск проводили в рамках систематического поиска и включали публикации, посвящённые эпи-

демиологии, этиологическим факторам, патогенезу, а также иммунологическим и иммуногенетическим аспектам пиелонефрита и инфекций мочевых путей у взрослых. Поиск проводили в международных и национальных библиографических базах данных (PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar), а также на официальных ресурсах профессиональных медицинских сообществ и в актуальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению пиелонефрита. Запросы строили из сочетаний терминов на русском и английском языках, отражающих клинические, иммунологические и генетические характеристики заболевания.

Включали работы, где были представлены данные по взрослым пациентам оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы и экспертные консенсусы, опубликованные преимущественно в 2015–2025 гг., при условии наличия данных, применимых к взрослой популяции. Предпочтение отдавали работам, где пиелонефрит анализировался как самостоятельный клинический фенотип либо как компонент осложнённых инфекций мочевых путей, а также исследованиям, посвящённым механизмам врождённого и адаптивного иммунитета, генетической предрасположенности и влиянию микробиоты на особенности течения заболевания. Публикации, ограниченные только педиатрической выборкой, а также исследования с недостаточно чёткой клинической или фенотипической характеристикой пациентов в анализ не включали.

Данные сопоставляли качественно, сравнивая клинические, иммунологические и генетические результаты между исследованиями с сопоставлением результатов клинических, иммунологических и генетических исследований. Особое внимание уделяли согласующимся и противоречивым результатам, оценке вклада популяционно-этнических различий и формулировании нерешённых вопросов, сохраняющихся пробелов и направлений, требующих дальнейшей проработки в контексте патогенеза пиелонефрита у взрослых.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЗОРА

За последнее десятилетие представления о пиелонефрите существенно расширились: его всё реже рассматривают как изолированную «острую бактериальную инфекцию почек» и всё чаще – как многофакторный процесс, формирующийся на стыке свойств уропатогенов, механизмов мукозальной защиты мочевых путей, генетически обусловленных особенностей иммунного ответа и состояния урогенитальной микробиоты. Ряд крупных обзоров показывает, что исход инфекционного эпизода определяется не только видом возбудителя и его факторами вирулентности, но и эффективностью локальной врождённой защиты, параметрами адаптивного ответа и особенностями формирования иммунологической памяти в мочевых путях [23,21,13,18]. При этом у взрослых, в отличие от изолированных инфекций нижних от-

делов мочевых путей, более заметную роль играют системные иммунные и генетические детерминанты, которые связаны с выраженностью воспаления и вероятностью хронизации процесса.

Данные клинических наблюдений и популяционных исследований указывают, что рецидивирующие эпизоды инфекций мочевых путей и пиелонефрита сопровождаются значимым ухудшением качества жизни, необходимостью повторных курсов антибактериальной терапии и, как следствие, нарастанием резистентности уропатогенов к широко применяемым препаратам [5,25,29]. Обзоры, посвящённые антимикробной резистентности при инфекциях мочевых путей, фиксируют увеличение доли штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра и обладающих множественной устойчивостью, что усложняет выбор эмпирической терапии и делает актуальными иммунологические и микробиотические подходы к профилактике [16,30].

По данным эпидемиологических обзоров, инфекции мочевых путей ежегодно регистрируются примерно у 150 млн человек; при этом у части пациентов заболевание не ограничивается единичным эпизодом и приобретает рецидивирующий характер с вовлечением паренхимы почек [18].

В странах региона опубликован ряд исследований, описывающих клинико-микробиологические особенности пиелонефрита у взрослых, включая анализ этиологического спектра и применяемых диагностических подходов в условиях многопрофильных стационаров и амбулаторной практики [12,11]. Авторы подчёркивают высокую долю вторичных форм на фоне урологических заболеваний и сопутствующей патологии, однако иммуногенетические детерминанты и вклад микробиоты в межличностную вариабельность течения заболевания в этих работах освещены ограниченно.

Далее последовательно представлены результаты фундаментальных и клинических исследований последних лет, выполненных в разных странах, в увязке с практическими аспектами диагностики, стратификации риска и профилактики пиелонефрита. Такой обзор формирует концептуальную основу для последующего изложения собственных данных диссертационного исследования.

Этиологическая структура. В клинической практике у взрослых ведущими возбудителями пиелонефрита остаются грамотрицательные бактерии семейства Enterobacterales. По данным различных клинических серий, при неосложнённом остром пиелонефрите доля *Escherichia coli* достигает 75-95 %, что согласуется как с международными обобщающими публикациями по инфекциям мочевых путей, так и с положениями национальных клинических рекомендаций по острому и хроническому пиелонефриту [17,31,27,26].

При осложнённых формах пиелонефрита возрастает роль других представителей семейства *Enterobacterales* – *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, а также неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*) и энтерококков. В клинических рекомендациях по ведению острого пиелонефрита у взрослых подчёркивается, что при осложнённом течении и нозокомиальных вариантах изначально следует ориентироваться на более широкий спектр вероятных возбудителей. В частности, помимо *Enterobacterales*, необходимо учитывать возможность участия *Pseudomonas aeruginosa*, а в отдельных клинических ситуациях – дрожжеподобных грибов [3,32].

Сопоставление неосложнённого острого пиелонефрита, ассоциированного с *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, в рамках крупного исследования показало различия по клиническому контексту: *K. pneumoniae* чаще выявлялась у пациентов с выраженной соматической коморбидностью и при инфекциях госпитального происхождения либо связанных с оказанием медицинской помощи, тогда как *E. coli* преобладала при типичных внебольничных эпизодах [19].

Отечественные и региональные обзоры, отражающие микробиологический профиль стационаров, в целом демонстрируют сходную картину: доминирование *E. coli* при неосложнённых формах, более высокая доля *Klebsiella spp.* и смешанной микрофлоры при вторичных и рецидивирующих вариантах, а также более частое выявление *P. aeruginosa* у пациентов с длительно сохраняющейся обструкцией мочевых путей и после инструментальных вмешательств [1,12,6].

Путь заражения и основные патогенетические звенья. У взрослых наиболее типичный путь формирования пиелонефрита связан с восходящим распространением инфекции. В большинстве случаев процесс начинается с колонизации периуретральной зоны и нижних отделов мочевых путей микроорганизмами кишечного происхождения; далее бактерии последовательно продвигаются по уретре в мочевой пузырь и по мочеточникам – в чашечно-лоханочную систему и паренхиму почки. Такая патогенетическая цепочка последовательно описана в современных учебных и клинических источниках, посвящённых инфекциям мочевых путей и пиелонефриту [31,17,9].

Клиническое значение восходящего пути особенно выражено у женщин, что связано с анатомическими особенностями уретры и тесной топографической связью с аногенитальной областью. В обзоре *Urinary Tract Infections: Core Curriculum (2024)* подчёркивается, что для ИМП и пиелонефрита характерна миграция представителей семейства *Enterobacterales* из кишечного резервуара в дистальные отделы мочевых путей с последующим распространением вверх по мочевыводящему тракту [31].

Гематогенный путь реализуется значительно реже и, как правило, сопровождается бактериемией иной первичной локализации или тяжёлыми септическими состояниями. В этих ситуациях меняется и этиологический профиль: чаще выявляются стафилококки и другие микроорганизмы, которые не относятся к типичным возбудителям классической восходящей инфекции; подобные клинические сценарии описаны в руководствах по осложнённым инфекциям мочевых путей [8,7].

С морфологической точки зрения острый пиелонефрит проявляется прежде всего интерстициальным отёком, выраженной лейкоцитарной инфильтрацией и расстройствами микроциркуляции. При тяжёлом течении воспаление может приобретать гнойно-деструктивный характер с формированием очаговых поражений – апостематозного пиелонефрита, карбункула или абсцесса почки. В клинических рекомендациях по острому пиелонефриту процесс нередко описывают как стадийный: от серозного воспаления до формирования абсцесса при отсутствии своевременной и адекватной терапии [3,10].

При переходе к хроническому течению доминируют механизмы ремоделирования ткани: рубцевание и склерозирование тубуло-интерстициального компонента, прогрессирующее истончение паренхимы и устойчивое снижение функции почек. Это подчёркивается в клинических рекомендациях по хроническому пиелонефриту и нефрологических обзорах, где хронический пиелонефрит рассматривается как один из вкладов в развитие хронической болезни почек [4,31].

В целом современные представления трактуют инфекции мочевых путей не только как результат внедрения уропатогенной флоры, но и как следствие динамического взаимодействия микроорганизмов с многоуровневой системой мукозальной защиты уротелия. Уровень выраженности воспаления, склонность к рецидивам и хронизации во многом зависят от того, как срабатывают механизмы врождённого и адаптивного иммунитета на разных этажах мочевой системы – от уретры и мочевого пузыря до чашечно-лоханочной системы и паренхимы почек. Обзорные публикации, посвящённые иммунному ответу в мочевом пузыре, указывают, что исход инфекционного процесса во многом определяется характеристиками местной иммунной защиты. Именно они во многом задают, будет ли эпизод ограничен острым циститом или сформируется склонность к рецидивированию с риском распространения воспаления на верхние отделы мочевыводящих путей и развитием пиелонефрита [23,14].

Врожденный иммунитет мочевых путей. Мочевые пути относят к системе слизистых оболочек, однако уротелий заметно отличается от «классических» мукозальных поверхностей. Многослойный переходный эпителий, покрытый гликозаминогликановым слоем, образует высокоорганизованный

барьер: он ограничивает прямой контакт мочи с клетками и одновременно снижает адгезию бактерий. Повреждение или функциональная неполноценность этого слоя – в том числе на фоне гормональных изменений и хронического воспаления – связывают с повышением риска рецидивирующих инфекций [23,14].

К основным элементам врождённой защиты мочевых путей относят:

а) механические факторы (регулярное опорожнение мочевого пузыря, перистальтика мочеточников);

б) барьерные структуры уротелия и гликозаминогликанового слоя;

в) локальные антимикробные эффекторные молекулы – поверхностные белки и секретируемые уротелием факторы, а также секреторные иммуноглобулины;

г) клеточные компоненты врождённого иммунитета в собственной пластинке слизистой.

На уровне уротелия и подлежащей стромы экспрессируется система паттерн-распознающих рецепторов, прежде всего Toll-подобные рецепторы (TLR), которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и инициируют каскады врождённого иммунного ответа. Клинические и экспериментальные работы показывают, что активация этих рецепторов в ответ на присутствие уропатогенов сопровождается быстрым включением воспалительной программы, усилением продукции медиаторов и рекрутированием клеток крови к очагу инфекции [23,2].

С практической позиции принципиален баланс врождённого ответа. Недостаточная его выраженность облегчает персистенцию возбудителя и поддерживает склонность к рецидивам, тогда как чрезмерная и длительная активация приводит к повреждению уротелия, развитию болевого синдрома и закреплению хронического воспаления. В экспериментальной модели цистита показано, что блокада отдельных Toll-подобных рецепторов (TLR) сопровождается уменьшением боли и снижением воспалительной инфильтрации. Это указывает на то, что врождённый иммунитет участвует не только в элиминации патогена, но и в формировании клинической симптоматики [28,2].

Обобщающие работы по иммунным механизмам в мочевых путях отмечают, что клеточный состав локального ответа гетерогенен: в него вовлечены нейтрофилы, моноциты/макрофаги, тучные клетки, естественные киллеры, $\gamma\delta$ -Т-клетки и другие эффекторные популяции, формирующие функционально связанную сеть защитных реакций [21,14].

Нейтрофилы обеспечивают быстрый контроль бактериальной нагрузки, однако при рецидивирующем течении повторные эпизоды массивной нейтрофильной инфильтрации связывают с повреждением стенки мочевого пузыря и становлением устойчивого болевого фенотипа.

Адаптивный иммунитет и формирование иммунологической памяти. Если на уровне нижних отделов мочевых путей врождённые механизмы нередко оказываются достаточными для купирования эпизода, то при вовлечении почечной ткани и развитии пиелонефрита возрастает вклад адаптивного иммунитета. Обзорные публикации по иммунным реакциям при инфекциях мочевых путей указывают, что в мочевом пузыре иммунологическая память формируется, как правило, неполноценно, что может лежать в основе склонности к рецидивам. Напротив, при поражении почек адаптивный ответ выражен в большей степени и приобретает более устойчивые характеристики [23,21].

В адаптивном иммунитете при инфекциях мочевых путей участвуют несколько ключевых компонентов:

- местные и системные Т-лимфоциты, обеспечивающие координацию клеточного ответа и регуляцию воспаления;

- В-клетки и продукция иммуноглобулинов, включая секреторные формы, которые препятствуют адгезии уропатогенов к уротелию;

- длительно живущие клетки памяти, определяющие характер ответа при повторных эпизодах инфекции.

Клинические наблюдения указывают, что при рецидивирующих эпизодах цистита и пиелонефрита у части пациентов выявляются признаки недостаточно эффективного адаптивного ответа: ограниченная выработка специфических антител и отсутствие стойкой защиты от повторной колонизации теми же штаммами уропатогенов [5]. Этот феномен активно обсуждается в связи с поиском иммунопрофилактических решений, включая вакциноподобные стратегии.

Экспериментальные модели показывают, что после перенесённой инфекции мочевого пузыря в слизистой оболочке сохраняются длительные изменения – своеобразный «иммунологический след», который включает локальные популяции Т-клеток памяти и функциональные перестройки уротелия. В зависимости от тяжести первичного эпизода и длительности воспаления такой след может усиливать резистентность к повторной инфекции либо, напротив, закреплять хронический воспалительный фенотип [21, 23].

Взаимодействие врождённого и адаптивного иммунитета. Данные клинических и экспериментальных исследований показывают, что жёсткое противопоставление врождённого и адаптивного звеньев во многом методологично: в реальном воспалительном процессе эти компоненты работают как единая система. Клетки врождённого иммунитета не только обеспечивают ранний контроль инфекции, но и направляют последующую адаптивную реакцию, определяя её «настройку» и устойчивость. Активация паттерн-распознающих рецепторов на уротелии и на

клетках врождённого иммунитета запускает сигнальные каскады, которые влияют на дифференцировку Т-клеток, формирование местной иммунологической памяти и параметры гуморального ответа [2,14].

Этнические различия и комплексность генетического риска. Особенностью иммуногенетических исследований инфекций мочевых путей является выраженная этническая неоднородность. В GWAS, выполненном на европейских выборках, авторам не удалось воспроизвести ранее описанную ассоциацию варианта rs17703846 с пиелонефритом, выявленную в биобанке Восточной Азии, при том, что определение фенотипа было сопоставимо [15]. Это подчёркивает, что одни и те же генетические факторы могут иметь различную значимость в популяциях с отличающейся структурой аллельных частот и спектром сопутствующих заболеваний.

Обобщающие работы, посвящённые генетическим полиморфизмам при бактериальных инфекциях, подчёркивают, что связь одних и тех же вариантов генов (в частности, цитокиновых) с восприимчивостью к инфекции и особенностями её течения может существенно различаться между популяциями и зависеть от фоновых экологических условий [24]. Для регионов с высокой долей смешанного происхождения населения и собственными эпидемиологическими характеристиками – в том числе для стран Центральной Азии – это означает необходимость опоры на локальные выборки и получение собственных данных, а не механическое перенесение выводов европейских или североамериканских исследований.

В более широком контексте иммуногенетический инструментарий активно применяется и при изучении других инфекционных заболеваний – как вирусной, так и бактериальной природы. В литературе представлены работы с участием исследовательских коллективов из региона, демонстрирующие реализуемость таких подходов на местных популяциях, включая анализ полиморфизмов генов цитокинов и HLA при хронических инфекциях и вирус-ассоциированных заболеваниях в различных этнических группах [22, 24].

Значение иммуногенетических данных для изучения пиелонефрита у взрослых. Суммарно современные данные позволяют говорить о том, что предрасположенность к пиелонефриту и другим инфекциям мочевых путей представляет собой результат сочетанного влияния:

- вариаций в генах врождённого иммунитета (CXCR1, TLR4 и др.), влияющих на начальный контакт с уропатогеном и нейтрофильный ответ;

- полиморфизмов цитокиновых генов, определяющих характер и длительность воспалительной реакции;

- особенностей HLA репертуара, задающих параметры адаптивного иммунного ответа;

- взаимодействия этих генетических факторов с системными состояниями (метаболические наруше-

ния, возраст), микробиотой мочевых путей и локальными уродинамическими условиями.

При этом основная масса иммуногенетических исследований выполнена либо в педиатрических выборках, либо посвящена рецидивирующим неосложнённым инфекциям мочевых путей, либо включает смешанные когорты, где пиелонефрит не всегда выделяется как самостоятельный клинический фенотип [33,20]. В отношении взрослых пациентов – особенно с учётом высокой доли осложнённых вариантов, обструктивных факторов и метаболической коморбидности – доказательная база остаётся разрозненной и недостаточно систематизированной.

В целом представленные данные указывают на сформировавшуюся исследовательскую нишу. Перспективным представляется подход, при котором анализ полиморфизмов ключевых генов врождённого и адаптивного иммунитета, компонентов HLA-системы и регуляторов цитокиновой сети сопоставляется с клиническими фенотипами пиелонефрита, характеристиками микробиоты мочевых путей и показателями системного и местного иммунного ответа у взрослых. Интеграция клинико-иммунологических, иммуногенетических и микробиологических данных позволит более точно реконструировать патогенетические механизмы заболевания, уточнить детерминанты рецидивирования и хронизации, а также выделить группы повышенного риска, для которых оправданы персонализированное наблюдение, профилактические вмешательства и более обоснованный выбор терапевтической тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов Г. С., Иванов В. Н., Смирнова О. А. и соавт. Микробиологический пейзаж инфекций мочевых путей в урологическом стационаре // Урология. – 2015. – № 4. – С. 38-44.
2. Васильев Ю. М., Петров А. В., Сидорова Н. А. и соавт. Toll-подобные рецепторы и их роль в регуляции врождённого иммунитета при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 2. – С. 123-131.
3. Клинические рекомендации. Острый пиелонефрит у взрослых. – М.: Российское общество урологов. – 2024. – С.42.
4. Клинические рекомендации. Хронический пиелонефрит у взрослых. – М.: Российское общество урологов, 2024. – С.38.
5. Мигачёва Л. С. Рецидивирующие инфекции мочевых путей у взрослых: клинические и терапевтические аспекты // Нефрология и диализ. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 278-286.
6. Современные рекомендации по диагностике и лечению пиелонефрита. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – С. 64.
7. ACR Appropriateness Criteria®: Acute Pyelonephritis. – American College of Radiology. – 2022. – P.28.

8. Acute complicated urinary tract infection. – UpToDate. – Waltham: UpToDate Inc. – 2024.
9. Acute pyelonephritis. – BMJ Best Practice. – London: BMJ Publishing Group. – 2023.
10. Acute pyelonephritis. – Radiopaedia. – Sydney: Radiopaedia.org. – 2024.
11. Berdiyarova N. S., Yuldasheva Z. R., Ismailov A. B. Etiological structure and diagnostic approaches in adult urinary tract infections // Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya. – 2024. – No. 1. – P. 61-67.
12. Boltayeva M. A., Akhmedova D. S., Karimov F. F., et al. Clinical and microbiological features of pyelonephritis in adult patients in a multidisciplinary hospital // Urologiya. – 2024. – No. 2. – P. 45-52.
13. Calin M. L., Chibelean C. B., Parvu A. E., et al. Immunological mechanisms and host susceptibility in complicated urinary tract infections // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, No. 3. – Article 1672.
14. Dickson A., Zhou Y., Lehmann S. Mucosal immunity of the urinary bladder and mechanisms of chronic inflammation // Frontiers in Immunology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1-12.
15. Flatby A., Bjørngaard J. H., Romundstad P., et al. Genome-wide association analysis of pyelonephritis: the role of ethnic heterogeneity // Human Genetics. – 2024. – Vol. 143, No. 2. – P. 187-198.
16. Goebel M. C., Trautner B. W., Grigoryan L. The rise of antimicrobial resistance in urinary tract infections // Infectious Disease Clinics of North America. – 2021. – Vol. 35, No. 3. – P. 585-603.
17. Herness J., Gupta K., Trautner B., et al. Current concepts in the etiology and management of urinary tract infections // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, No. 10. – P. 962-973.
18. Hou Y., Zhang X., Li Y., et al. Epidemiology and immunological aspects of urinary tract infections in adults // Frontiers in Immunology. – 2025. – Vol. 16. – P. 1-14.
19. Hyun J., Kim B., Lee S., et al. Clinical characteristics of acute uncomplicated pyelonephritis caused by *Escherichia coli* versus *Klebsiella pneumoniae* in adults // Infection. – 2024. – Vol. 52, No. 1. – P. 89-97.
20. Isali I., Wong T. R., Batur A. F., et al. Recurrent urinary tract infection genetic risk: a systematic review and gene network analysis // International Urogynecology Journal. – 2024. – Vol. 35, No. 2. – P. 259-271.
21. Kuhn M., Hreha T. N., Hunstad D. A. Adaptive immune responses and immune memory in urinary tract infections // Nature Reviews Nephrology. – 2023. – Vol. 19, No. 4. – P. 241-256.
22. Loshkova E. V., Ivanova N. V., Karimov F. F., et al. Immunogenetic markers of chronic infectious diseases in different ethnic populations // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. – 2022. – No. 6. – P. 34-42.
23. Mariano F., Ingersoll M. A. Host-pathogen interactions in urinary tract infections: new insights into mucosal immunity // Nature Reviews Urology. – 2020. – Vol. 17, No. 8. – P. 513-527.
24. Mukovozova E. S., Sabirova A. R., Akhmedov A. K. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to bacterial infections in different populations // Cytokine. – 2020. – Vol. 132. – P. 155-162.
25. Nitkin C. R. Recurrent urinary tract infections and quality of life: clinical burden and unmet needs // Current Opinion in Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 35, No. 1. – P. 72-78.
26. Romero Nieto M., Pérez Rubio A., Gómez-Herruz P., et al. Acute pyelonephritis in adults: causative agents and risk factors for complicated course // Medicina Clínica. – 2021. – Vol. 157, No. 6. – P. 265-271.
27. Sánchez M., Rodríguez-Baño J., Navarro M. D., et al. Etiological and clinical features of acute pyelonephritis in adults // Journal of Infection. – 2023. – Vol. 87, No. 4. – P. 312-320.
28. Sellers R. S., Clifford C. B., Treuting P. M. Experimental models of cystitis and innate immune signaling pathways // Veterinary Pathology. – 2018. – Vol. 55, No. 1. – P. 15-28.
29. Sgarabotto D., Luzzati R., Giacobbe D. R., et al. Recurrent urinary tract infections in adults: epidemiology, burden, and emerging challenges // Journal of Infection. – 2025. – Vol. 90, No. 2. – P. 123-131.
30. Tamma P. D., Aitken S. L., Bonomo R. A., et al. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections // Clinical Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 74, No. 12. – P. 2119-2144.
31. Urinary tract infections: Core Curriculum 2024 // American Journal of Kidney Diseases. – 2024. – Vol. 83, No. 3. – P. 421-440.
32. Uroweb clinical guideline on acute pyelonephritis. – European Association of Urology. 2024. – P.38.
33. Yu J., Pereira G. M. V., Allen-Brady K., et al. Genetic polymorphisms associated with urinary tract infection in children and adults: a systematic review and meta-analysis // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2024. – Vol. 230, No. 6. – P. 600-609.e3.