

Received: 2012.11.13  
Accepted: 2014.01.30  
Published: 2014.06.02

## Mechanizmy utrzymania sterylności układu moczowego\*

### Mechanisms of urinary tract sterility maintenance

Emilia Okrągła<sup>1</sup>, Katarzyna Szychowska<sup>1</sup>, Lidia Wolska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Zakład Toksykologii Środowiska w Gdańsku

<sup>2</sup>Politechnika Gdańska, Wydział Chemiczny, Katedra Chemii Analitycznej

#### Streszczenie

W warunkach prawidłowego funkcjonowania organizmu układ moczowy jest jałowy, wyjątek stanowi ujście cewki moczowej. Poprzez cewkę moczową drobnoustroje mogą wnikać do układu moczowego, kolonizując dalsze partie układu moczowego. Narażone na zakażenia układu moczowego (ZUM) są szczególnie kobiety (dodatkowym czynnikiem ryzyka jest ciąża), ze względu na anatomiczną bliskość ujścia cewki moczowej i odbytu, ale także osoby starsze i dzieci. Głównym patogenem wywołującym ZUM są bakterie, w 70-95% przypadków jest to bakteria *Escherichia coli*. Zakażenia spowodowane przez wirusy i grzyby występują rzadziej i są związane z obniżeniem odporności, stosowaną farmakoterapią bądź występują z niektórymi chorobami. Bakterie wykształciły wiele czynników, które ułatwiają im kolonizację układu moczowego: osłonę i ścianę komórkową, antygeny O i K1, lipopolisacharyd (LPS), fimbrie, pile oraz rzęski. Organizm człowieka wykształcił jednak mechanizmy utrudniające zasiedlenie układu moczowego. Zarówno mechanizmy wynikające z budowy anatomicznej układu moczowego, właściwości fizykochemicznych moczu, jak i działalność wrodzonego układu odpornościowego, zwanego także nieswoistym, który izoluje i niszczy patogeny za pomocą procesów immunologicznych oraz mechanizmów wydzielania substancji przeciwbakteryjnych, takich jak: białko Tamma-Horsfalla, mukopolisacharydy, immunoglobuliny klasy IgA oraz IgG, laktoferyna, lipokalina, neutrofile, cytokiny czy peptydy przeciwdrobnoustrojowe. W pracy przeanalizowano stan wiedzy na temat mechanizmów utrzymania sterylności układu moczowego przez organizm ludzki, jak i mechanizmów obronnych oraz czynników wirulencji bakterii, ułatwiających im kolonizację układu moczowego.

#### Słowa kluczowe:

zakażenia układu moczowego • *Escherichia coli* • sterylność układu moczowego

#### Summary

Physiologically, urine and the urinary tract are maintained sterile because of physical and chemical properties of urine and the innate immune system's action. The urinary tract is constantly exposed to the invasion of microorganisms from the exterior environment, also because of the anatomical placement of the urethra, in the vicinity of the rectum. Particularly vulnerable to urinary tract infections (UTI) are women (an additional risk factor is pregnancy), but also the elderly and children. The main pathogens causing UTI are bacteria; in 70-95% of

\*Praca współfinansowana z: grantu Narodowego Centrum Nauki, nr umowy: 1751/B/P01/2010/39 pt. "Endogenne związki przeciwdrobnoustrojowe w moczu i ich identyfikacja i toksyczność oraz poziom występowania w zależności od czynników środowiskowych" oraz dotacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, zadania badawcze MN-30 oraz MN-32.

cases it is the bacterium *Escherichia coli*. Infections caused by viruses and fungi are less common and are associated with decreased immunity, pharmacotherapy, or some diseases. Bacteria have evolved a number of factors that facilitate the colonization of the urinary tract: the cover and cell membrane antigens O and K1, lipopolysaccharide (LPS), fimbriae, pile and cilia. On the other hand, the human organism has evolved mechanisms to hinder colonization of the urinary tract: mechanisms arising from the anatomical structure of the urinary tract, the physicochemical properties of the urine and the activity of the innate immune system, also known as non-specific, which isolates and destroys pathogens using immunological processes, and the mechanisms for release of antimicrobial substances such as Tamm-Horsfall protein, mucopolysaccharides, immunoglobulins IgA and IgG, lactoferrin, lipocalin, neutrophils, cytokines and antimicrobial peptides. This review aims to analyze the state of knowledge on the mechanisms to maintain the sterility of the urinary tract used by the human organism and bacterial virulence factors to facilitate the colonization of the urinary tract.

**Key words:** urinary tract infection • *Escherichia coli* • sterility of urinary tract

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1106377>

**Word count:** 3080  
**Tables:** 3  
**Figures:** 3  
**References:** 62

**Adres autorki:** mgr Emilia Okragła, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Zakład Toksykologii Środowiska, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębowa 23, 80-204 Gdańsk; e-mail: emilia\_okragla@gumed.edu.pl

## WSTĘP

Mocz powstaje w nerkach, jako rezultat trzech podstawowych procesów: filtracji, sekrecji i resorpcji zwrotnej. W warunkach prawidłowego funkcjonowania organizmu górny odcinek układu moczowego (moczowody, miedniczki i kielichy nerkowe) jest jałowy, w przypadku dolnego odcinka wyjątek stanowi ujście cewki moczowej [41]. Głównym patogenem wywołującym zakażenie układu moczowego (ZUM) są bakterie, w 70-95% przypadków głównym patogenem jest bakteria *Escherichia coli* [57], rzadziej jest to *Klebsiella* spp., *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* [13,41]. Za zakażenia układu moczowego odpowiedzialne są również grzyby (u chorych na cukrzycę, leczonych antybiotykami, zacewnikowanych: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*), wirusy (*Herpes simplex*) czy pasożyty. Możliwe jest także zakażenie bakteriami przenoszonymi drogą płciową: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* [39,59].

Do zakażenia dróg moczowych dochodzi w większości przypadków drogą wstępującą (ponad 90% przypadków) [1]. Bakterie wnikają do układu moczowego przez cewkę moczową kolonizując dalsze partie układu moczowego. Niewielki odsetek (~2%) stanowią zakażenia przez układ krwionośny i przez układ limfatyczny (*Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Salmonella*). Ten sposób wnikania patogenów dotyczy noworodków, ludzi z obniżoną odpornością oraz osób starszych [13].

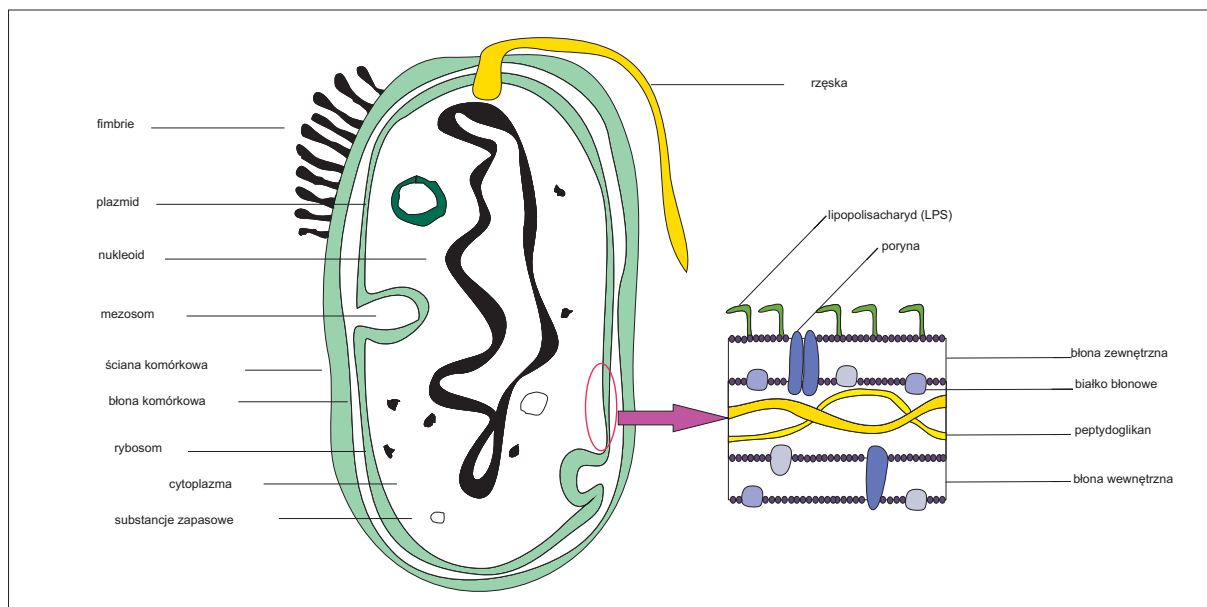
Za ZUM odpowiedzialne są dwa rodzaje mechanizmów: występujące u bakterii zwane czynnikami wirulencji i mechaniczny obronny człowieka: wrodzony układ immunologiczny, prawidłowa budowa układu moczowego, właściwe pH oraz molalność moczu, substancje przeciwbakteryjne błony śluzowej i inne. Omówiono obecny stan wiedzy na temat powyższych mechanizmów wpływających na jałowość układu moczowego.

## MECHANIZMY WIRULENCJI DROBNOUSTROJÓW UROPATOGENNYCH

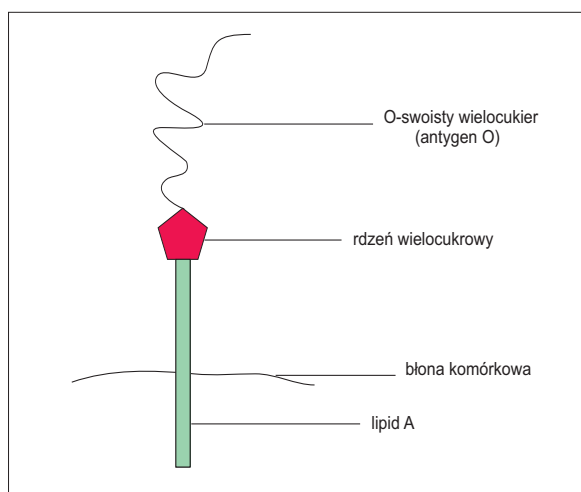
Budowa oraz wykształcenie wielu mechanizmów zarówno adaptacyjnych, jak i obronnych pozwalają bakteriom na kolonizację układu moczowego. Najczęściej występującym patogenem w zakażeniach układu moczowego są Gram-ujemne bakterie *Escherichia coli*. Ich zjadliwość (patogenność) zależy od czynników wirulencji, takich jak: toksyczność, inwazyjność, zakaźność, adherencja i wiązanie do komórek gospodarza oraz zróżnicowanie antygenowe [21]. Wirulencja bakterii może mieć podłoże genetyczne, biochemiczne i strukturalne, umożliwiające wywołanie choroby.

## BUDOWA KOMÓRKOWA A WIRULENCJA BAKTERII NA PRZYKŁADZIE *ESCHERICHIA COLI*

Bakterie Gram-ujemne (ryc. 1), w tym *Escherichia coli*, dzięki budowie morfologicznej, a zwłaszcza wykształce-



Ryc. 1. Budowa komórkowa bakterii wraz z morfologią błony komórkowej



Ryc. 2. Struktura lipopolisacharydu (LPS)

niu pewnych struktur mają łatwość kolonizacji. Zaczynając od osłony komórkowej, która chroni przed zmieniającym się ciśnieniem osmotycznym, a tym samym przed zniszczeniem bakterii [6], jak również chroni przed środowiskiem zewnętrznym, którym jest układ odpornościowy człowieka. Osłona komórkowa bakterii *Escherichia coli* złożona jest z błony wewnętrznej i ściany komórkowej. Ściana komórkowa bakterii Gram-ujemnych umożliwia adaptację do znacznych zmian temperatury, pH oraz charakteryzuje się odpornością na urazy mechaniczne, nadając bakterii jej swoisty kształt [25]. Ścianę komórkową tworzy błona zewnętrzna, peptydoglikan oraz peryplazma. Błona zewnętrzna jest zbudowana z białek, fosfolipidów i lipopolisacharydu (LPS) składającego się z części rdzeniowej, lipidu A oraz wielocukru O-swoistego (antygen O) nadającego bakteriom swoistość antygenową [44], chroni również bakterie przed działaniem

przeciwciał i układu dopełniacza. Lipopolisacharyd (endotoksyna) odpowiada za właściwości chorobotwórcze bakterii oraz ich reakcję na antybiotyki i środki chemiczne, reguluje przepuszczalność błony komórkowej. Jest również odpowiedzialny za część objawów chorobowych obserwowanych w czasie zakażeń wywoływanych przez bakterie [12].

W błonie zewnętrznej występują również poryny, przez które odbywa się transport substancji pobieranych i wydalanych przez komórkę. Poryny charakteryzują się opornością na działanie proteaz, detergentów, rozpuszczalników organicznych, temperatury do 70 °C i pH w zakresie 2,0–13,0 [3].

Ważną rolę w procesie wirulencji bakterii *Escherichia coli* pełnią adhezyny, do których należą białka występujące na powierzchni komórki, fimbrie oraz pile. Głównym zadaniem adhezyn jest umożliwienie przylegania do innych komórek, co pomaga w procesie kolonizacji i zapobiega usunięciu bakterii.

Fimbrie są wypustkami błony zewnętrznej, biorą udział w procesie wiązania komórki bakteryjnej do komórek gospodarza tworząc biofilm. U bakterii *Escherichia coli* największe znaczenie dla ich wirulencji mają fimbrie typu I, P, S oraz typu III [15]. Adhezyną fimbrii typu I *Escherichia coli* jest białko FimH, które łączy się z glikoproteiną - uroplakiną 1a (UP1a) komórek nabłonka pęcherza moczowego, umożliwiając inwazję i tworzenie wewnątrzkomórkowych struktur podobnych do biofilmu [11]. Zadaniem uroplakiny jest uszczelnianie urotelium, zmniejszenie jego przepuszczalności dla jonów i substancji rozpuszczonych w moczu [2].

Fimbrie typu P rozpoznają reszty  $\alpha$ -D-galaktopyranozylo-(1-4)- $\beta$ -D-galaktopyranozydu charakterystyczne dla ko-

mórek nabłonkowych górnych dróg układu moczowego [52], dlatego najczęściej wywołują ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek.

Fimbrie typu S mają adhezynę SfaS wiążącą się z receptorem  $\alpha$ -sialyl-(2,3)- $\beta$ -Gal występującym w kanalikach nerkowych, kłębuszkach nerkowych lub w nabłonku naczyń naczyniowym. Fimbrie te powodują odmiedniczkowe zapalenie nerek, a proces adhezji uruchamia wydzielanie przez komórkę bakteryjną enzymów litycznych, które degradując komórki gospodarza oraz substancje międzykomórkowe, powodują coraz głębsze wnikanie zakażenia [31].

Fimbrie typu III mają w swojej strukturze białko MrkD, które wiąże się z kolagenem V w kanalikach nerkowych. Fimbrie typu III przyczyniają się do tworzenia biofilmu bakteryjnego i kolonizacji cewników urologicznych [35]. Znaczną rolę w procesie wirulencji odgrywają pile typu F, umożliwiając namnażanie się bakterii [15]. Rzęski, które są zakotwiczone w błonie cytoplazmatycznej ułatwiają natomiast poruszanie się, powodując szybkie rozprzestrzenianie się bakterii [60].

O wirulencji bakterii *Escherichia coli* świadczy również otoczkowy antygen K1, dzięki któremu patogen jest zdolny do wywołania zakażenia. Jego rola polega na obronie drobnoustrojów przed mechanizmami obronnymi gospodarza i jest związany z występowaniem ostrych postaci ZUM [21].

Część szczepów *Escherichia coli* wytwarza toksyny, takie jak hemolizyna czy cytotoksyczny czynnik CNF1. Są one bardzo toksyczne dla komórek nabłonka kanalików nerkowych. Powodują uszkodzenie komórek nabłonka nerki oraz uszkodzenie błon komórkowych erytrocytów i leukocytów [34].

### ZAKAŻENIA WYWOŁANE PRZEZ WIRUSY, DROZDŻE I GRZYBY

Wirusy rzadko wywołują ZUM, jednak są coraz częściej przyczyną zakażeń dolnego odcinka układu moczowego. Wirusowe zakażenia dróg moczowych występują zwykle u pacjentów z obniżoną odpornością, zwłaszcza u pacjentów po transplantacji. Główną chorobą jest w tym przypadku krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Znaczącą różnicą między bakteryjnymi a wirusowymi pa-

Tabela 1. Elementy komórkowe bakterii i ich funkcja podczas kolonizacji organizmu

Element komórki		
Osłona komórkowa	chroni bakterie przed zmieniającym się ciśnieniem osmotycznym	
	chroni przed środowiskiem zewnętrznym (układ odpornościowy człowieka)	
Ściana komórkowa	tolerancja na zmianę temperatury, pH	
	odporność na urazy mechaniczne	
lipopolisacharyd (LPS)	chroni bakterię przed działaniem przeciwciał i układu dopełniacza	
	odpowiada za właściwości chorobotwórcze bakterii	
	odpowiada za reakcję bakterii na antybiotyki i środki chemiczne	
	reguluje przepuszczalność błony komórkowej bakterii	
Błona zewnętrzna	odpowiedzialny za część objawów chorobowych w czasie zakażeń wywołanych przez bakterie	
	przez nie odbywa się transport substancji pobieranych i wydalanych przez komórkę	
poryny	odporność na działanie proteaz, detergentów, rozpuszczalników organicznych, temperatury do 70°C i pH w zakresie 2,0–13,0	
fimbrie	biorą udział w procesie wiązania komórki bakteryjnej do komórek gospodarza tworząc biofilm	
pile typu F	umożliwiają rozmnażanie się bakterii	
Wypustki cytoplazmy	rzęski	ułatwiają zdolność poruszania się, powodując szybkie rozprzestrzenianie się bakterii
Otoczka	antygen K1	obrona drobnoustrojów przed mechanizmami obronnymi gospodarza

togenami wywołującymi zakażenia dolnych dróg moczowych jest to, że bakterie nie powinny występować w moczu zdrowych ludzi, zwłaszcza u mężczyzn. Natomiast wirusy można znaleźć w moczu zdrowych ludzi z prawidłową odpornością organizmu. Jedynie osłabienie układu odpornościowego powoduje uaktywnienie wirusa [36].

Gatunki drożdżaków, najczęstsza przyczyna grzybiczych zakażeń układu moczowego, wchodzi w skład flory fizjologicznej u ludzi. Zakażenia wywołują przeważnie u pacjentów cewnikowanych, u których wystąpiło pierwotne zakażenie bakteryjne i podjęto antybiotykoterapię [23].

Dodatkowymi czynnikami zwiększającymi ryzyko jest przyjmowanie kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych, chemioterapia powikłana stanem zapalnym śluzówek i neutropenią, podeszły wiek, cukrzyca, a także dializowanie, przeszczepy i przewlekła niewydolność nerek [26].

## MECHANIZMY OBRONNE CZŁOWIEKA

### Budowa układu moczowego jako czynnik chroniący przed wnikaniem patogenów

Ze względu na charakter zakażenia dróg moczowych na drodze wstępującej, duże znaczenie na utrzymanie jałowości moczu ma budowa anatomiczna układu moczowego. Szczelne rozmieszczenie komórek nabłonka wyściełającego drogi moczowe ma za zadanie tworzenie mechanicznej bariery chroniącej przed patogenami. Jeśli ciągłość nabłonka zostaje przerwana w wyniku kontaktu z fimbriami bakterii jest wydzielane białko – klaudyna 4 [32], która odpowiada za zachowanie integralności i funkcji błony komórkowej.

Mniejsza podatność na zakażenia bakteryjne mężczyzn ma uzasadnienie w długości cewki moczowej oraz odległości układu moczowego od układu wydalniczego. Ze względu na odwrotną sytuację u kobiet, znacznie częściej występuje u nich ZUM. Duże znaczenie w utrzymaniu jałowości układu moczowego ma, uwarunkowany anatomicznie i fizjologicznie, właściwy przepływ moczu z nerki do pęcherza moczowego oraz uniemożliwiony zwrotny przepływ z pęcherza do moczowodów. Mocz zapobiega rozwojowi bakterii dzięki swojej molalności (zagęszczeniu) zarówno bardzo niskiej, jak i bardzo wysokiej oraz dzięki niskiemu pH (zakres referencyjny pH moczu 4,8-8,0) [20]. Obecność związków chemicznych, takich jak kwasy organiczne czy związki azotowe, w tym mocznik i tlenek azotu, mogą również pełnić funkcję antybakteryjną [7].

Fizjologiczna flora bakteryjna ujścia cewki moczowej zapobiega rozwojowi bakterii uropatogennych. Jej skład to w 75% pałeczki mlekowe (*Lactobacillus*), gronkowce koagulazoujemne, paciorkowce i maczugowce, natomiast w 25% bakterie beztlenowe. U mężczyzn funkcję tę spełnia wydzielina gruczołu krokowego, która zawiera sterczowy czynnik antybakteryjny, a jego głównym składnikiem jest cynk [16,22].

### Wrodzony układ odpornościowy jako mechanizm obronny przed patogenami

Wrodzony układ odpornościowy, zwany także nieswoistym pełni dwie zasadnicze funkcje: szybko izoluje i niszczy patogeny (lub obce komórki, tj. przeszczepu lub komórek nowotworowych) za pomocą procesów immunologicznych. Komórkami efektorowymi wrodzonego układu immunologicznego są neutrocyty, monocyty, komórki NK i limfocyty T  $\gamma\delta$ . Wszystkie charakteryzują się tym, że zawierają receptory TLR (Toll-like), które rozpoznają patogeny. Ich antybakteryjne działanie opiera się m.in. na zdolności do fagocytozy, wydzielania cytokin (np. IL-6, IL-8) [55] i mediatorów, które są łącznikami z nabytym (swoistym) układem odpornościowym i informują organizm, że wystąpiła inwazja drobnoustrojów [4]. Na każdym etapie odpowiedzi immunologicznej istnieje ścisła kooperacja i uzupełnianie się mechanizmów swoistych i nieswoistych. Układ swoisty oczywiście też odgrywa znaczącą rolę, jednak funkcjonuje jako druga linia obrony organizmu, gdy dojdzie już do zakażenia. Układ wrodzony aktywuje się błyskawicznie i nieswoiście (niezależnie od rodzaju patogenu) tak, że niekiedy samodzielnie niszczy patogeny, zanim układ swoisty zostanie aktywowany, powodując opóźnienie rozwinięcia zakażenia. Ponadto odporność wrodzona umożliwia rozwinięcie swoistej i perfekcyjnej odpowiedzi potrzebnej do wyeliminowania drobnoustrojów i powstania trwałej pamięci immunologicznej.

### SUBSTANCJE PRZECIWBAKTERYJNE BŁONY ŚLUZOWEJ

Budowa układu moczowego jest jednym z elementów, który może odpowiadać za jałowość moczu, m.in. przez regularny przepływ moczu oraz mechanizmy zwieraczo-we. Jednak nie jest wystarczającym czynnikiem mogącym zatrzymać rozwój patogenów. Potwierdzono to zarówno z użyciem modelowego pęcherza moczowego, jak i matematycznych symulacji. Jedynie kombinacja mechanicznych i chemicznych czynników może zapobiec wzrostowi bakterii w układzie moczowym [10]. Błona śluzowa układu moczowego wytwarza wiele substancji o charakterze antybakteryjnym: białko Tamma-Horsfalla, mukopolisacharydy, immunoglobuliny klasy IgA oraz IgG, laktoferynę, lipokalinę, neutrofile, cytokiny, peptydy przeciwdrobnoustrojowe.

### Białko Tamma-Horsfalla (BTH)

Białko Tamma-Horsfalla jest glikoproteiną wydzielaną do moczu przez komórki ramienia wstępującego pętli Henlego [37]. Dobre wydzielanie tego białka do moczu szacuje się na około 50 mg [57]. Jego główną rolą jest ograniczanie namnażania bakterii przez hamowanie adhezji *Escherichii coli* do śluzówki pęcherza moczowego przez łączenie się z białkiem FimH fimbrii typu I [45]. Przypisuje się mu również rolę immunoregulacyjną dotyczącą aktywacji wrodzonego układu immunologicznego [53]. Może również wiązać liczne białka, m.in. białka bakterii i wirusów. Dezaktywuje ono enzymy patogenów prawdopodobnie

poprzez reakcję z jonowymi kofaktorami, takimi jak dwuwartościowe metale [48].

## Mukopolisacharydy

Mukopolisacharydy pokrywają błonę śluzową pęcherza moczowego. Zniszczenie tej warstwy powoduje zwiększenie liczby bakterii w pęcherzu. Mechanizm zapobiegania adhezji bakterii przez mukopolisacharydy nie został w pełni wyjaśniony [1,43].

## Immunoglobuliny

Immunoglobuliny klasy IgA oraz IgG mogą zapobiegać kolonizacji patogenów w układzie moczowym. Zaobserwowano w moczu chorych na odmiedniczkowe zapalenie nerek obecność immunoglobulin IgG, IgA oraz wydzielniczych postaci IgA [38]. Podczas infekcji wzrasta liczba komórek wydzielających immunoglobuliny IgA [9]. Niski poziom przeciwciał IgA może powodować nawracające zakażenia układu moczowego. Jednak rola immunoglobulin w układzie moczowym nie została potwierdzona [47].

## Laktoferyna (LF) i lipokalina

Laktoferyna jest glikoproteiną z grupy transferyn o właściwościach przeciwbakteryjnych [56]. Mechanizm działania opiera się na dużym powinowactwie laktoferyny do żelaza. Jego funkcją jest wyłapywanie i blokowanie dostępności żelaza dla bakterii [18,27]. Laktoferyna jest wytwarzana przez komórki wyściełające kanaliki dystalne rdzenia [27]. Lipokalina (syderokalina) jest również glikoproteiną. Jej mechanizm działania jest podobny do laktoferyny, polega na utrudnieniu bakteriom dostępu do żelaza, a tym samym przeciwdziała namnażaniu się patogenów [57].

## Peptydy przeciwdrobnoustrojowe (AMP) - element odpowiedzi nieswoistej

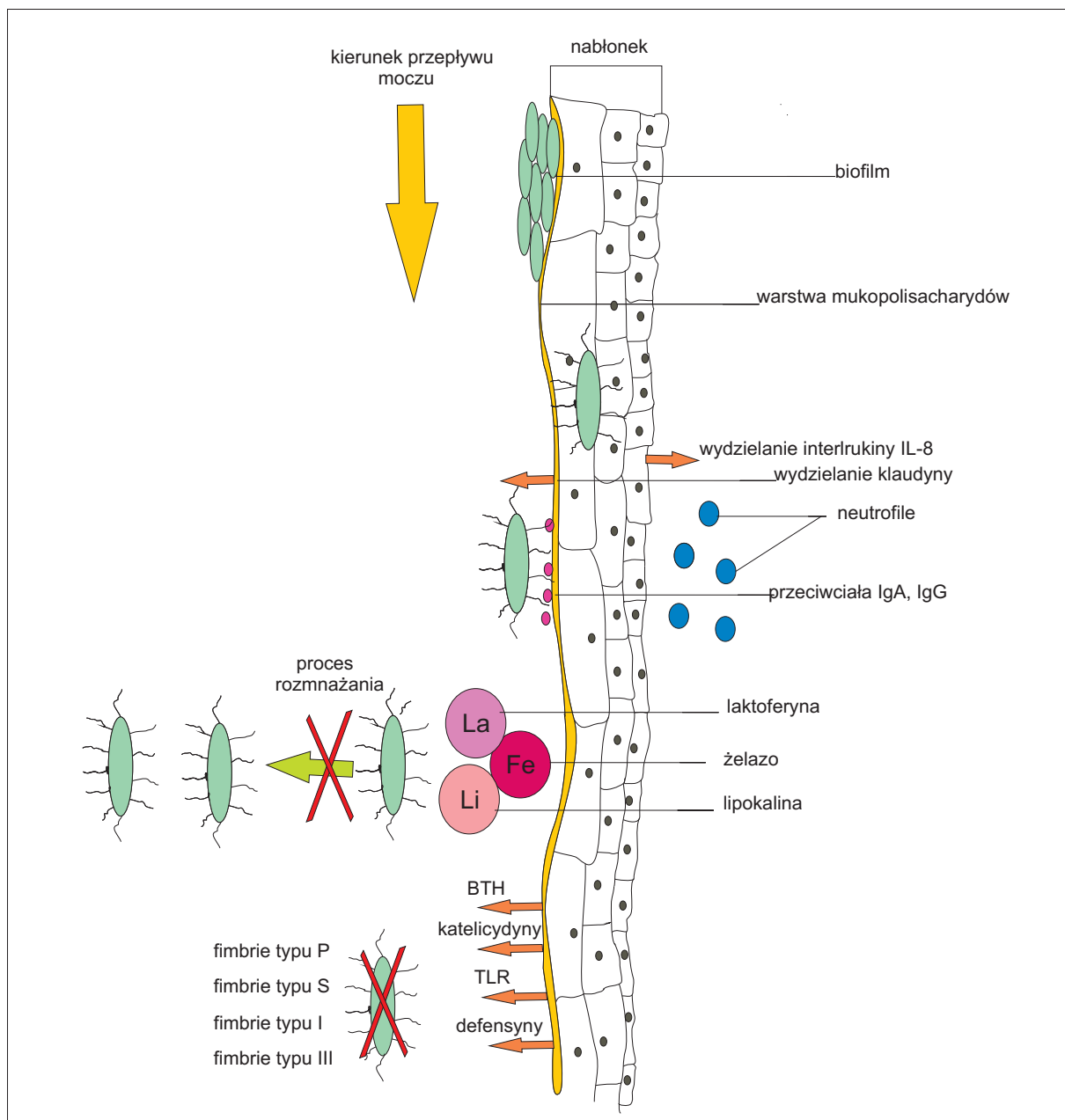
Niedawno wykazano, że istotną rolę peptydów przeciwbakteryjnych (AMPs) jest utrzymanie sterylności dróg moczowych [61]. Stanowią one niejako naturalne antybiotyki wytwarzane przez prawie wszystkie organizmy, są elementem wrodzonego układu odpornościowego. AMPs to kationowe cząsteczki wytwarzane m.in. przez fagocyty krwinki białe i komórki nabłonkowe. Są one dla organizmu pierwszą linią obrony przed wieloma czynnikami środowiskowymi, takimi jak bakterie Gram-dodatnie czy Gram-ujemne, grzyby i wirusy. Działają bezpośrednio na drobnoustroje lub przez regulację i mobilizację innych komórek układu odpornościowego. Peptydy te stanowią obszerną grupę małych białek połączonych przez ich aktywności przeciwbakteryjne, które wywołuje uszkodzenie struktury lub upośledza funkcje metaboliczne mikroorganizmu. Skuteczność ochrony gospodarza za pomocą peptydów przeciwdrobnoustrojowych wywodzi się ze zdolności tych peptydów do szybkiej identyfikacji i eliminacji zewnętrznych czynników chorobotwórczych przez pre-

**Tabela 2.** Czynniki chroniące przed wnikaniem bakterii do organizmu gospodarza

Czynniki chroniące przed wnikaniem bakterii	
Budowa układu moczowego	Długość cewki moczowej u mężczyzny
	Perystaltyka moczowodu
	Działanie mechaniczne przepływu strumienia moczu
Właściwości przeciwbakteryjne moczu	Flora bakteryjna ujścia cewki moczowej
	Niskie pH oraz molalność moczu
	U mężczyzn obecność wydzieliny gruczołu krokowego w moczu
Mechanizmy zapobiegające rozwojowi bakterii w pęcherzu moczowym	Rozpoznawanie bakterii przez komórki układu moczowego
	Złuszczenie się komórek nabłonka wyściełającego drogi moczowe
	Białko Tamma-Horsfalla (BTH)
Substancje przeciwbakteryjne błony śluzowej	Mukopolisacharydy
	Immunoglobuliny klasy IgA oraz IgG
	Laktoferyna (LF) i Lipokalina
	Peptydy przeciwdrobnoustrojowe (AMPs)
	Neutrofile
	Cytokiny

czyjne mechanizmy biochemiczne [42]. AMPs zostały odkryte m.in. w ślinie [14] oraz w ludzkim moczu. Fizjologicznie jałowe drogi moczowe są ciągle narażone na inwazję drobnoustrojów ze środowiska zewnętrznego, dlatego nabłonek, który je wyścieła uniemożliwia adhezję bakterii dzięki uwalnianiu białka Tamm-Horsfalla, laktoferyny, lipokaliny oraz konstrytutywnych i indukowanych peptydów przeciwdrobnoustrojowych, np. defensyny i katelicyny, które są wydzielane również przez komórki żerne.

U ludzi i innych ssaków, najważniejszą rolę przypisuje się defensynom. Defensyny zazwyczaj mają szeroki zakres aktywności przeciwbakteryjnej wobec Gram-dodatnich i Gram-ujemnych bakterii, wirusów, grzybów, pierwotniaków [61]. U ludzi defensyny klasyfikowane są do jednej z dwóch rodzin, w zależności od budowy: alfa-defensyny lub beta-defensyny [28]. Komórki nabłonka wyściełające pętlę Henlego, kanalika dalszego i kanalika zbiorczego wykazują konstrytutywną ekspresję ludzkiej beta-defen-



**Ryc. 3.** Kolonizacja nabłonka układu moczowego przez bakterie *Escherichia coli*. a) Bakterie kolonizują nabłonek układu moczowego dzięki obecności fimbrii typu P, S, I oraz III. Kolonizację bakterii ułatwiają toksyny, takie jak hemolizyna czy cytotoksyczny czynnik CNF1, a także zdolność do tworzenia biofilmu. Poza mechanicznym wymywaniem bakterii strumieniem moczu, nabłonek układu moczowego w celu ochrony przed patogenami wydziela substancje przeciwbakteryjne, takie jak: mukopolisacharydy, białko Tamma-Horsfalla (BTH), katelicydyny, defensyny, receptory TLR. Laktoferyna i lipokalina są również substancjami przeciwbakteryjnymi, które blokują bakteriom dostęp do żelaza, a tym samym zapobiegają namnażaniu się patogenów. b) Gdy ciągłość nabłonka układu moczowego zostaje przerwana w wyniku kontaktu z fimbriami bakterii wydzielane jest białko – katelicydyna i uruchomiona zostaje odpowiedź immunologiczna organizmu przez wydzielenie przeciwciał IgA, IgG, neutrofilów oraz IL-8. c) ostatnim etapem jest wniknięcie bakterii do nabłonka gospodarza

syny 1, która zapobiega adhezji komórek bakteryjnych do nabłonka. Należąca do tej samej rodziny ludzka beta-defensyna 2 natomiast nie jest wytwarzana w sposób ciągły, ale w odpowiedzi na infekcję. Alfa-defensyny, takie jak hD5 uważa się za istotny czynnik gwarantujący sterylność układu moczowego, a ich niedobór może być przyczyną infekcji [51].

Od pewnego czasu badane są możliwości zastosowania peptydów przeciwdrobnoustrojowych jako naturalnych antybiotyków. Rozważa się czy nie mogłyby one stanowić poważnej konkurencji dla stosowanych w medycynie antybiotyków, które stają się coraz mniej skuteczne, ze względu na zbyt powszechne stosowanie i powstawanie szczepów na nie opornych.

## MECHANIZMY ZAPOBIEGAJĄCE ROZWOJOWI BAKTERII W PĘCZERZU MOCZOWYM

Złuszczenie się komórek nabłonka wyściełającego drogi moczowe należy do wrodzonych mechanizmów odpornościowych. Dzięki czemu bakterie są mechanicznie usuwane z pęcherza [32]. Komórki nabłonka kanalików nerkowych (RTECs) wydzielają receptory TLR wrodzonego układu odpornościowego. Główną rolę w ochronie układu moczowego przed patogenami odgrywiają receptory TLR4 oraz TLR2 [5].

Receptory TLR są zbudowane z części zewnątrzkomórkowej (LRR), przezbłonowej i cytoplazmatycznej (TIR) [24]. Receptor TLR4 identyfikuje lipopolisacharydy (LPS) lub endotoksyny Gram-ujemnych bakterii, a TLR2 LPS Gram-dodatnich bakterii [5].

Aktywacja receptora TLR4 wymaga wielu przemian. Pierwszym etapem jest utworzenie kompleksu, LPS patogenu-receptor CD14, z udziałem białka wiążącego LBP. Następnie kompleks zostaje przeniesiony na TLR4, po uprzednim związaniu TLR4 z białkiem MD2. Przy czym MD2 warunkuje aktywację TLR4 [30].

Wcześniej sądzono, że receptor TLR11 wykazuje funkcję ochronną przed uropatogenami. Jednak TLR11 nie jest wydzielany przez komórki ludzkie. Jedynie komórki nabłonka pęcherza i komórki kanalików nerkowych u myszy wydzielają receptor TLR11, który jest odpowiedzialny za wykrywanie *Escherichia coli* [5,62].

## CZYNNIKI SPRZYJAJĄCE ZAKAŻENIOM UKŁADU MOCZOWEGO

### Wiek

Zakażenia układu moczowego występują znacznie częściej u osób starszych, po 65 roku życia ZUM występuje u ponad 10% mężczyzn i u ponad 20% kobiet. U osób młodych proporcje te są znacznie zaburzone na niekorzyść kobiet, u których ZUM występuje 30 razy częściej niż u mężczyzn. ZUM występuje również często u ludzi po 65 roku życia, jak i u dzieci do 2 roku życia, stanowiąc zagrożenie dla ich życia i zdrowia [49].

Do fizjologicznych zmian zachodzących w organizmie związanych z wiekiem można zaliczyć zmniejszenie aktywności przeciwbakteryjnej wydzieliny gruczołu krokowego, osłabienie funkcji hormonalnej jajników kobiet po menopauzie, w wyniku czego następują zmiany flory pochwy oraz sromu (zmniejszenie wydzielanie estrogenów, zmniejszające ukrwienie nabłonka pochwy i prowadzące do jego zaniku przez co zwiększa się pH pochwy) [41], zaburzenia w opróżnianiu pęcherza spowodowane powiększeniem stercza i opadaniem macicy.

### Ciąża

Kobiety ciężarne oraz kilka tygodni po porodzie są narażone na zakażenia układu moczowego. Jest to wywołane zmianami anatomicznymi i fizjologicznymi zachodzącymi

w organizmie kobiety. Zastój moczu i skłonność do odpływu wstecznego pęcherzowo-moczowodowego są bezpośrednimi czynnikami wywołującymi ZUM u ciężarnych. Jest to spowodowane wydzielaniem progesteronu, który działa rozkurczowo na mięśnie gładkie pęcherza i moczowodów oraz przez ucisk powiększonej macicy na moczowody. Pęcherz moczowy również przesuwany jest ku górze i do przodu, co powoduje zaleganie moczu po mikcji. Dodatkowo czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo ZUM u ciężarnych jest upośledzenie zagęszczania moczu, obecność glukozurii, wzrost stężenia estrogenów, które ułatwiają przyleganie bakterii *Escherichia coli*. ZUM bezobjawowe jest najczęstszym problemem związanym z nerkami w czasie ciąży, wykrywa się go u 2-10% ciężarnych [50]. Podobne statystyki dotyczą nieciężarnych, jednak w przypadku kobiet ciężarnych istnieje duże ryzyko zdrowotne związane z możliwością wystąpienia odmiedniczkowego zapalenia nerek. Nielezione bezobjawowe ZUM podczas ciąży u ponad 40% pacjentek może się przekształcić w odmiedniczkowe zapalenie nerek, które jest uważane za poważną komplikację i zazwyczaj ujawnia się między 20 a 28 tygodniem ciąży. Związane jest z gorączką, silnym bólem w okolicy lędźwiowej i dysurią. Rezultatem tego powikłania może być sepsa, często prowadząca do szoku endotoksycznego, zespołu wykrępania wewnątrznaczyniowego oraz ostrej niewydolności nerek. Bezobjawowa bakteriuria powiązana jest także ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego porodu i małą masą urodzeniową noworodków [40].

### Zastój moczu

Zaburzenie prawidłowego odpływu moczu jest najważniejszym czynnikiem, który wywołuje ZUM. Zastój moczu upośledza mechanizmy obronne nerek, pęcherza oraz moczu, a ułatwia namnażanie się bakterii. Brak mechanicznej bariery w postaci strumienia moczu powoduje, że niepatogenne drobnoustroje mogą powodować ZUM [33].

### Odpływ wsteczny pęcherzowo-moczowodowy

Odpływ (refluks) pęcherzowo-moczowodowy to wsteczny odpływ moczu z pęcherza moczowego do moczowodu/-ów lub do nerek. Odpływy te mogą być pierwotne lub wtórne. Większość, bo prawie 70% przypadków stanowią odpływy pierwotne. Są one związane głównie z nieprawidłową budową i/lub zaburzeniem funkcji jednego lub obu ujść moczowodów do pęcherza moczowego lub długo utrzymującym się ZUM. Bardzo często odpływ wsteczny występuje u dzieci [54,58].

### Kamica moczowa

Kamienie moczowe w drogach moczowych zwiększają ryzyko zachorowalności na ZUM. Przyczyną tego jest zwężenie średnicy przewodów moczowych, powodując zastój moczu. Mogą się również przyczyniać do zwiększenia adhezji bakterii do błony śluzowej układu moczowego, w wyniku jej uszkodzenia bądź podrażnienia. Bakterie mogą zasiedlać kamienie moczowe zarówno na zewnątrz jak i wewnątrz [29].



**Tabela 3.** Czynniki ułatwiające rozwój ZUM

Fizjologiczne	ciąża wiek niemowlęcy zaawansowany wiek
Patologiczne	zastój moczu refluks pęcherzowo-moczowodowy kamica moczowa zabiegi na drogach moczowych (cewnikowanie) wady układu moczowego cukrzyca leczenie immunosupresyjne nefropatie pierwotne i wtórne nefropatia analgetyczna

### Cewnikowanie

Cewnik jest cienką rurką z tworzywa sztucznego, którą wprowadza się do pęcherza moczowego w celu odprowadzenia moczu. Używany jest w sytuacjach, kiedy naturalny odpływ moczu jest utrudniony. Zabieg ten bywa też częścią niektórych badań diagnostycznych. Zakażenia układu moczowego z nim związane są uważane za najczęstsze zakażenia szpitalne (około 90% bezobjawowych ZUM). Ryzyko wystąpienia ZUM w tym wypadku jest wprost proporcjonalne do długości okresu pozostawiania cewnika w pęcherzu [17,19].

### Leki

Stosowanie niektórych leków może się przyczynić do zwiększenia ryzyka wystąpienia ZUM. Przede wszystkim jest to nadużywanie lub nieuzasadnione stosowanie antybiotykoterapii, która działa również na florę fizjologiczną, stanowiącą naturalny mechanizm obronny organizmu, a także przyczynia się do powstawania szczepów wieloopornych mikroorganizmów. Leki immunosupresyjne, steroidowe, czy chemioterapeutyki cytotoksyczne również są czynnikami podwyższającymi ryzyko wystąpienia ZUM [26].

### Choroby (cukrzyca)

Osoby chorujące na cukrzycę są narażone na większe ryzyko infekcji dróg moczowych. Zwiększona podatność

chorych na cukrzycę jest związana z czasem trwania i nasilenia choroby, co przekłada się na osłabienie funkcji układu immunologicznego [8].

ZUM u diabetyków jest wywołane przez te same czynniki chorobotwórcze co u innych populacji. Bakteriomocz chorych na cukrzycę występuje w skomplikowanych zakażeniach, zwłaszcza u pacjentów zacewnikowanych lub po niedawno przebytej antybiotykoterapii może być spowodowany przez wielooporne szczepy, takich drobnoustrojów jak: *Klebsiella pneumoniae*, paciorkowce grupy B, *Candida albicans* i *Aerococcus* spp., *Klebsiella* spp. Znacznie częściej pojawia się w zakażeniach szpitalnych, natomiast zakażenia drożdżakami występują w moczu o zwiększonej zawartości glukozy, czego nie zaobserwowano w przypadku *Escherichia coli* [46].

### PODSUMOWANIE

Większość zakażeń układu moczowego spowodowana jest przez uropatogenne szczepy *Escherichia coli* (UPEC). Bakterie te mają wiele mechanizmów sprzyjających zakażeniom, takie jak wytworzenie fimbrii, pili oraz rzęsek, tworzenie biofilmu, wytwarzanie antygenów i substancji sprzyjających adhezji do komórek nabłonka wyściełających drogi moczowe.

Fizjologicznie drogi moczowe pozostają sterylne, dzięki właściwościom fizyko-chemicznym moczu, budowie anatomicznej, regularnej i prawidłowej mikcji oraz mechanizmom immunologicznym organizmu.

Do najważniejszych czynników sprzyjających zakażeniom układu moczowego należą wiek, ciąża, zastój moczu, odpływ wsteczny pęcherzowo-moczowodowy, leki, cukrzyca, obniżenie odporności, a także ingerencja fizyczna w drogi moczowe, np. cewnikowanie.

Zwiększone ryzyko występuje u kobiet ze względu na budowę anatomiczną.

Należy również wspomnieć o problemie oporności szczepów bakteryjnych na antybiotykoterapię, co ma duży związek ze zbyt pochopnym i nieprawidłowym ich stosowaniem.

### PIŚMIENICTWO

[1] Agarwal J., Srivastava S., Singh M.: Pathogenomics of uropathogenic *Escherichia coli*. Indian J. Med. Microbiol., 2012; 30: 141-149  
 [2] Apodaca G.: The uroepithelium: not just a passive barrier. Traffic, 2004; 5: 117-128  
 [3] Arcidiacono S., Butler M.M., Mello C.M.: A rapid selective extraction procedure for the outer membrane protein (OmpF) from *Escherichia coli*. Protein Expr. Purif., 2002; 25: 134-137  
 [4] Belardelli F., Ferrantini M.: Cytokines as a link between innate and adaptive antitumor immunity. Trends Immunol., 2002; 23: 201-208

[5] Ben Mkaddem S., Chassin C., Vandewalle A.: Contribution of renal tubule epithelial cells in the innate immune response during renal bacterial infections and ischemia-reperfusion injury. Chang Gung Med. J., 2010; 33: 225-240  
 [6] Beveridge T.J.: Ultrastructure, chemistry, and function of the bacterial wall. Int. Rev. Cytol., 1981; 72: 229-317  
 [7] Carlsson S., Wiklund N.P., Engstrand L., Weitzberg E., Lundberg J.O.: Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. Nitric Oxide, 2001; 5: 580-586

- [8] Chen S.L., Jackson S.L., Boyko E.J.: Diabetes mellitus and urinary tract infection: epidemiology, pathogenesis and proposed studies in animal models. *J. Urol.*, 2009; 182 (Suppl. 6): S51-S56
- [9] Christmas T.J.: Lymphocyte sub-populations in the bladder wall in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *Br. J. Urol.*, 1994; 73: 508-515
- [10] Chromek M., Brauner A.: Antimicrobial mechanisms of the urinary tract. *J. Mol. Med.*, 2008; 86: 37-47
- [11] Connell H., Agace W., Klemm P., Schembri M., Marild S., Svanborg C.: Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 9827-9832
- [12] Cross A.S., Kim K.S., Wright D.C., Sadoff J.C., Gemski P.: Role of lipopolysaccharide and capsule in the serum resistance of bacteremic strains of *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.*, 1986; 154: 497-503
- [13] Czekalski S.: Zakażenie układu moczowego – ostre, nawracające, przewlekłe, powikłane. *Przew. Lek.*, 2010; 2: 46-53
- [14] Dale B.A., Tao R., Kimball J.R., Jurevic R.J.: Oral antimicrobial peptides and biological control of caries. *BMC Oral Health*, 2006; 6 (Suppl. 1): S13
- [15] Duguid J.P., Anderson E.S.: Terminology of bacterial fimbriae, or pili, and their types. *Nature*, 1967; 215: 89-90
- [16] Fair W.R., Couch J., Wehner N.: Prostatic antibacterial factor. Identity and significance. *Urology*, 1976; 7: 169-177
- [17] Foxman B.: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am. J. Med.*, 2002; 113 (Suppl. 1A): 5S-13S
- [18] García-Montoya I.A., Cendón T.S., Arévalo-Gallegos S., Rascón-Cruz Q.: Lactoferrin a multiple bioactive protein: an overview. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012; 1820: 226-236
- [19] Hooton T.M., Bradley S.F., Cardenas D.D., Colgan R., Geerlings S.E., Rice J.C., Saint S., Schaeffer A.J., Tambayh P.A., Tenke P., Nicolle L.E.: Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2010; 50: 625-663
- [20] Hryniewicz W., Grzesiowski P., Mészáros J., Radzikowski A., Ozorowski T.: Zakażenia układu moczowego. Etiologia, rozpoznawanie, leczenie. wyd. 2, Fundacja Centrum Mikrobiologii Klinicznej, Warszawa 2001
- [21] Johnson J.R.: Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1991; 4: 80-128
- [22] Kelleher S.L., McCormick N.H., Velasquez V., Lopez V.: Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate, and mammary gland. *Adv. Nutr.*, 2011; 2: 101-111
- [23] Kim J., Kim D.S., Lee Y.S., Choi N.G.: Fungal urinary tract infection in burn patients with long-term foley catheterization. *Korean J. Urol.*, 2011; 52: 626-631
- [24] Klonowska-Szymczyk A., Wolska A., Robak E.: Udział receptorów TLR w procesach autoimmunologicznych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 331-339
- [25] Koch A.L.: The biophysics of the gram-negative periplasmic space. *Crit. Rev. Microbiol.*, 1998; 24: 23-59
- [26] Krcmery S., Dubrava M., Krcmery V.Jr.: Fungal urinary tract infections in patients at risk. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1999; 11: 289-291
- [27] Legrand D., Pierce A., Ellass E., Carpentier M., Mariller C., Mazurier J.: Lactoferrin structure and functions. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2008; 606: 163-194
- [28] Liu L., Zhao C., Heng H.H., Ganz T.: The human  $\beta$ -defensin-1 and  $\alpha$ -defensins are encoded by adjacent genes: two peptide families with differing disulfide topology share a common ancestry. *Genomics*, 1997; 43: 316-320
- [29] Miano R., Germani S., Vespasiani G.: Stones and urinary tract infections. *Urol. Int.*, 2007; 79 (Suppl. 1): 32-36
- [30] Mierzchała M., Lipińska-Gediga M., Durek G.: The role of LBP in transduction of signal induced by LPS and in modulation of immune system response. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2006; 15: 127-134
- [31] Müller C.M., Dobrindt U., Nagy G., Emödy L., Uhlin B.E., Hacker J.: Role of histone-like proteins H-NS and StpA in expression of virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.*, 2006; 188: 5428-5438
- [32] Mysorekar I.U., Mulvey M.A., Hultgren S.J., Gordon J.I.: Molecular regulation of urothelial renewal and host defenses during infection with uropathogenic *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 7412-7419
- [33] Nowicki B., Sledzinska A., Samet A., Nowicki S.: Pathogenesis of gestational urinary tract infection: urinary obstruction versus immune adaptation and microbial virulence. *BJOG*, 2011; 118: 109-112
- [34] Oliveira F.A., Paludo K.S., Arend L.N., Farah S.M., Pedrosa F.O., Souza E.M., Surek M., Picheth G., Fadel-Picheth C.M.: Virulence characteristics and antimicrobial susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Genet. Mol. Res.*, 2011; 10: 4114-4125
- [35] Ong C.L., Ulett G.C., Mabbett A.N., Beatson S.A., Webb R.I., Monaghan W., Nimmo G.R., Looke D.F., McEwan A.G., Schembri M.A.: Identification of type 3 fimbriae in uropathogenic *Escherichia coli* reveals a role in biofilm formation. *J. Bacteriol.*, 2008; 190: 1054-1063
- [36] Paduch D.A.: Viral lower urinary tract infections. *Curr. Urol. Rep.*, 2007; 8: 324-335
- [37] Parsons C.L., Stein P., Zupkas P., Chenoweth M., Argade S.P., Proctor J.G., Datta A., Trotter R.N.: Defective Tamm-Horsfall protein in patients with interstitial cystitis. *J. Urol.*, 2007; 178: 2665-2670
- [38] Pastuszka A., Ziółko E., Kuczmik W., Marniok B., Ślusarczyk K., Lubas T.: Śluzówkowy układ odpornościowy w układzie moczowo-płciowym. *Urol. Pol.*, 2007; 60: 3
- [39] Peeling R.W., Brunham R.C.: *Chlamydiae* as pathogens: new species and new issues. *Emerg. Infect. Dis.*, 1996; 2: 307-319
- [40] Prakash J.: The kidney in pregnancy: a journey of three decades. *Indian J. Nephrol.*, 2012; 22: 159-167
- [41] Przybyła J., Sosnowski M.: Ostre i przewlekłe zakażenie dróg moczowych – diagnostyka i leczenie. *Przew. Lek.*, 2008; 4: 71-77
- [42] Radek K., Gallo R.: Antimicrobial peptides: natural effectors of the innate immune system. *Semin. Immunopathol.*, 2007; 29: 27-43
- [43] Reinhart H.H., Sobel J.D.: The role of Tamm-Horsfall protein in the pathogenesis of urinary tract infection. *Int. Urogynecol. J.*, 1992; 3: 191-196
- [44] Rietschel E.T., Kirikae T., Schade F.U., Mamat U., Schmidt G., Loppnow H., Ulmer A.J., Zahringer U., Seydel U., Di Padova F., Schreier M., Brade H.: Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. *FASEB J.*, 1994; 8: 217-225
- [45] Roberts J.A., Marklund B.I., Ilver D., Haslam D., Kaack M.B., Baskin G., Louis M., Möllby R., Winberg J., Normark S.: The Gal( $\alpha$ 1-4) Gal-specific tip adhesin of *Escherichia coli* P-fimbriae is needed for pyelonephritis to occur in the normal urinary tract. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994; 91: 11889-11893
- [46] Ronald A., Ludwig E.: Urinary tract infections in adults with diabetes. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001; 17: 287-292
- [47] Schoor R.A., Anderson B., Klumpp D.J., Schaeffer A.J.: Secretory IGA differentially promotes adherence of type 1-piliated *Escherichia coli* to immortalized vaginal epithelial cell lines. *Urology*, 2001; 57: 556-561
- [48] Shihabi Z.K., Hinsdale M.E., Bleyer A.J.: Analysis of Tamm-Horsfall protein by high-performance liquid chromatography with native fluorescence. *J. Chromatogr. A*, 2004; 1027: 161-166

- [49] Shortliffe L.M., McCue J.D.: Urinary tract infections at the age extremes: pediatrics and geriatrics. *Am. J. Med.*, 2002; 113 (Suppl. 1A): 55S-66S
- [50] Sikorska-Siudek K.: Rozpoznawanie i leczenie ostrych zakażeń układu moczowego w praktyce lekarza rodzinnego. *Med. Rodzinna*, 2004; 7: 291-296
- [51] Spencer J.D., Hains D.S., Porter E., Bevins C.L., DiRosario J., Becknell B., Wang H., Schwaderer A.L.: Human alpha defensin 5 expression in the human kidney and urinary tract. *PLoS One*, 2012; 7: e31712
- [52] Striker R., Nilsson U., Stonecipher A., Magnusson G., Hultgren S.J.: Structural requirements for the glycolipid receptor of human uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.*, 1995; 16: 1021-1029
- [53] Świrska J., Matuszek B., Paszkowski T., Nowakowski A.: Powikłania okresu okołoperacyjnego z uwzględnieniem ich patogenyzy u pacjentów chorych na cukrzycę. *Prz. Menopauz.*, 2011; 15: 316-323
- [54] Tolkoff-Rubin N.E., Cotran R.S., Rubin R.H.: Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. W: Brenner B.M., red. *Brenner & Rector's The Kidney*. 8th ed. Vol. 2. Philadelphia: Saunders 2008
- [55] Uehling D.T., Johnson D.B., Hopkins W.J.: The urinary tract response to entry of pathogens. *World. J. Urol.*, 1999; 17: 351-358
- [56] van Berkel P.H., van Veen H.A., Geerts M.E., Nuijens J.H.: Characterization of monoclonal antibodies against human lactoferrin. *J. Immunol. Methods*, 2002; 267: 139-150
- [57] Weichhart T., Haidinger M., Hörl W.H., Säemann M.D.: Current concepts of molecular defence mechanisms operative during urinary tract infection. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2008; 38 (Suppl. 2): 29-38
- [58] Williams G., Fletcher J.T., Alexander S.I., Craig J.C.: Vesicoureteral reflux. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 19: 847-862
- [59] Wong E.S., Fennell C.L., Stamm W.E.: Urinary tract infection among women attending a clinic for sexually transmitted diseases. *Sex. Transm. Dis.*, 1984; 11: 18-23
- [60] Yona-Nadler C., Umanski T., Aizawa S., Friedberg D., Rosenshine I.: Integration host factor (IHF) mediates repression of flagella in enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli*. *Microbiology*, 2003; 149: 877-884
- [61] Zasloff M.: Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18: 2810-2816
- [62] Zhang D., Zhang G., Hayden M.S., Greenblatt M.B., Bussey C., Flavell R.A., Ghosh S.: A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science*, 2004; 303: 1522-1526

---

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.