

ZNACZENIE UROPATOGENNYCH SZCZEPÓW *ESCHERICHIA COLI* (UPEC) W ETIOPATOGENEZIE ZAKAŻEŃ UKŁADU MOCZOWEGO

Sylwia Joanna Chmielewska^{1*}, Krzysztof Fiedoruk¹, Tamara Daniluk¹, Małgorzata Ściepuk¹,
Dorota Kaczmarzyk¹, Katarzyna Leszczyńska¹

¹ Zakład Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wpłynęło w kwietniu 2015 r.
Zaakceptowano w lipcu 2015 r.

1. Wstęp. 2. Klasyfikacja zakażeń układu moczowego (ZUM). 3. Przyczyny, czynniki ryzyka oraz objawy ZUM. 4. Czynniki etiologiczne ZUM. 4.1. Zakażenia układu moczowego u osób dorosłych. 4.2. ZUM u dzieci. 4.3. ZUM u osób starszych. 5. Uropatogenne szczepy *Escherichia coli*. 5.1. Adhezyny. 5.2. Odpowiedź immunologiczna gospodarza na zakażenie UPEC. 6. Podsumowanie

Significance of uropathogenic strains of *Escherichia coli* (UPEC) in the pathogenesis of urinary tract infections

Abstract: Urinary tract infections (UTIs) are one of the most widespread infections, particularly among women (40–50%) as well as newborns, infants and elderly persons. In addition, recurrent episodes of UTIs are common and frequently become chronic. *Escherichia coli* is the most common cause of UTIs, both community- and hospital-acquired, followed by other *Enterobacteriaceae* (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp.), *Pseudomonas* spp. and Gram-positive cocci. The majority of UTIs are caused by uropathogenic *E. coli* (UPEC) characterized by the presence of various adhesive fimbriae (pili) e.g., type 1 or P, S and Afa/Dr fimbriae, the crucial virulence factors for their pathogenic capabilities. For example, type 1 fimbriae are common among cystitis-associated UPEC, P fimbriae are characteristic adhesins in *E. coli* pyelonephritis, and Dr fimbriae UPEC strains are frequently isolated (40%) from pregnancy-associated pyelonephritis cases. In consequence, Dr+ *E. coli* may contribute to serious pregnancy complications, including premature births or damage of the fetus. Therefore, the more extensive knowledge about mechanisms of pathogenesis of UPEC strains may facilitate development of novel diagnostic methods and might prove essential for better risk assessment for patients with UTIs.

1. Introduction. 2. Classification of urinary tract infections (UTIs). 3. The causes, risk factors and symptoms of UTIs. 4. Etiological factors of UTIs. 4.1. Urinary tract infections in adults. 4.2. UTIs in children population. 4.3. UTIs in the elderly. 5. Uropathogenic strains of *Escherichia coli* (UPEC). 5.1. Fimbriae. 5.2. Host immune response against UPEC colonization of the urinary tract. 6. Summary

Słowa kluczowe: Fimbrie, UPEC, zakażenia układu moczowego

Key words: Fimbriae, UPEC, urinary tract infections

1. Wstęp

Zakażenia układu moczowego (ZUM, *Urinary Tract Infections*) stanowią poważny problem kliniczny, w Polsce klasyfikują się na drugim miejscu zaraz po infekcjach układu oddechowego. Należy jednak podkreślić, że ze względu na możliwość częstych nawrotów i powikłań ZUM są poważnym problemem zdrowotnym na całym świecie. U pacjentów z ostrym zapaleniem pęcherza w 15–50% przypadków rozwija się odmiedniczkowe zapalenie nerek, z kolei u 12% tych pacjentów pojawia się później bakteriemia. Szacuje się, że ZUM stanowią ok. 10–20% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych oraz ok. 40–50% zakażeń szpitalnych, a także są częstą przyczyną wypisywania leków przeciwbakteryjnych [6, 40, 58]. W USA w 2012 r. zarejestrowano ponad 7 milionów wizyt lekarskich spowodowanych przez infekcje układu moczowego, z czego 100 tysięcy pacjentów wymagało hospitalizacji, najczęściej z powodu odmiedniczkowego zapalenia nerek. Całkowite wydatki związane z leczeniem pacjentów ambulatoryjnych i szpitalnych ocenia się na

ok. 1,6 miliarda dolarów rocznie [21]. W skali globalnej odnotowuje się szacunkowo 150 milionów przypadków ZUM rocznie [50]. Dlatego też tak ważna jest właściwa terapia zakażeń układu moczowego, która może przyczynić się do zmniejszenia wskaźnika zachorowań oraz obniżenia kosztów związanych z ich leczeniem [8, 45].

2. Klasyfikacja zakażeń układu moczowego (ZUM)

W piśmiennictwie stosowane są różne klasyfikacje ZUM, jednak przeważa kryterium praktyczne, w którym zwraca się uwagę przede wszystkim na lokalizację anatomiczną zakażenia i przebieg zakażenia (powikłane, niepowikłane, nawracające, ponowne, objawowe, bezobjawowe) [11, 21, 57].

Biorąc pod uwagę anatomiczną lokalizację ZUM wyróżnia się infekcje obejmujące górne (nerki, moczowody) i dolne (pęcherz moczowy, cewka moczowa) odcinki układu moczowego. Granicę między nimi wyznaczają ujścia moczowodów do pęcherza moczowego [11, 21, 57].

* Autor korespondencyjny: Zakład Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok; tel/fax (85) 748-55-62; e-mail: sylwia.chmielewska@umb.edu.pl

Niepowikłane ZUM występują u pacjentów z prawidłowym pod względem anatomicznym i czynnościowym układem moczowym oraz sprawnymi mechanizmami obronnymi. Natomiast powikłane ZUM wywołane często przez nietypowe drobnoustroje, dotyczą osób z anomaliami strukturalnymi lub funkcjonalnymi w obrębie układu moczowego oraz pacjentów z upośledzonym układem immunologicznym [11, 21, 57]. Nawrót ZUM występuje po leczeniu przeciwdrobnoustrojowym, a czynnikiem etiologicznym jest drobnoustrój przetrwały w drogach moczowych będący przyczyną poprzedniego ZUM. W praktyce za nawrót ZUM przyjmuje się, objawy pojawiające się do 2 tygodni od zakończenia terapii. Reinfekcja, czyli ponowne ZUM to infekcja wywołana nowym czynnikiem etiologicznym pochodzącym spoza układu moczowego [17, 57]. Bakteriuria bezobjawowa powinna być traktowana, jako szczególna jednostka, ponieważ może mieć swoje źródło zarówno w obrębie dolnych jak i górnych dróg moczowych. W bakteriurii bezobjawowej stwierdza się obecność bakterii w moczu (bakteriuria znamienna), przy czym brak jest leukocyturii oraz klinicznych objawów zakażenia. Bakteriuria bezobjawowa wymaga leczenia tylko w określonych przypadkach np. dotyczy około 4–10% kobiet w ciąży [17, 21, 57]. Występowanie bakteriurii bezobjawowej szacowane jest na około 3,5% populacji i wzrasta wraz z wiekiem; częściej dotyczy kobiet, a także mężczyzn powyżej 70 r.ż. z zapaleniem gruczołu krokowego [17, 30]. Czynnikiem sprzyjającym bakteriurii bezobjawowej jest cukrzyca. Przeprowadzone badania wskazują, że u kobiet z cukrzycą typu 2, u których stwierdzono bezobjawową bakteriurię istnieje większe ryzyko rozwoju objawowego zakażenia układu moczowego. Ponadto bakteriuria bezobjawowa u osób chorych na cukrzycę wiąże się z czterokrotnie wyższym ryzykiem hospitalizacji [30].

3. Przyczyny, czynniki ryzyka oraz objawy ZUM

W warunkach zdrowia drogi moczowe powyżej zwieracza pęcherza są jałowe (nie zawierają bakterii), w niektórych sytuacjach dochodzi jednak do wniknięcia drobnoustrojów i ich namnożenia. Bakterie mogą przedostać się do układu moczowego na kilka sposobów np. drogą wstępującą przez cewkę moczową (zakażenie urogenne), drogą krwionośną (zakażenie hematogenne), drogą naczyń chłonnych (zakażenie limfogenne) oraz przez przetoki pomiędzy drogami moczowymi a pochwą lub macicą, lub przez przetoki moczowodowo-pęcherzowo-jelitowe, istnieje również możliwość przedostania się bakterii poprzez naruszenie ciągłości tkanek [44, 57, 58].

Do czynników utrudniających drobnoustrojom kolonizację układu moczowego należą:

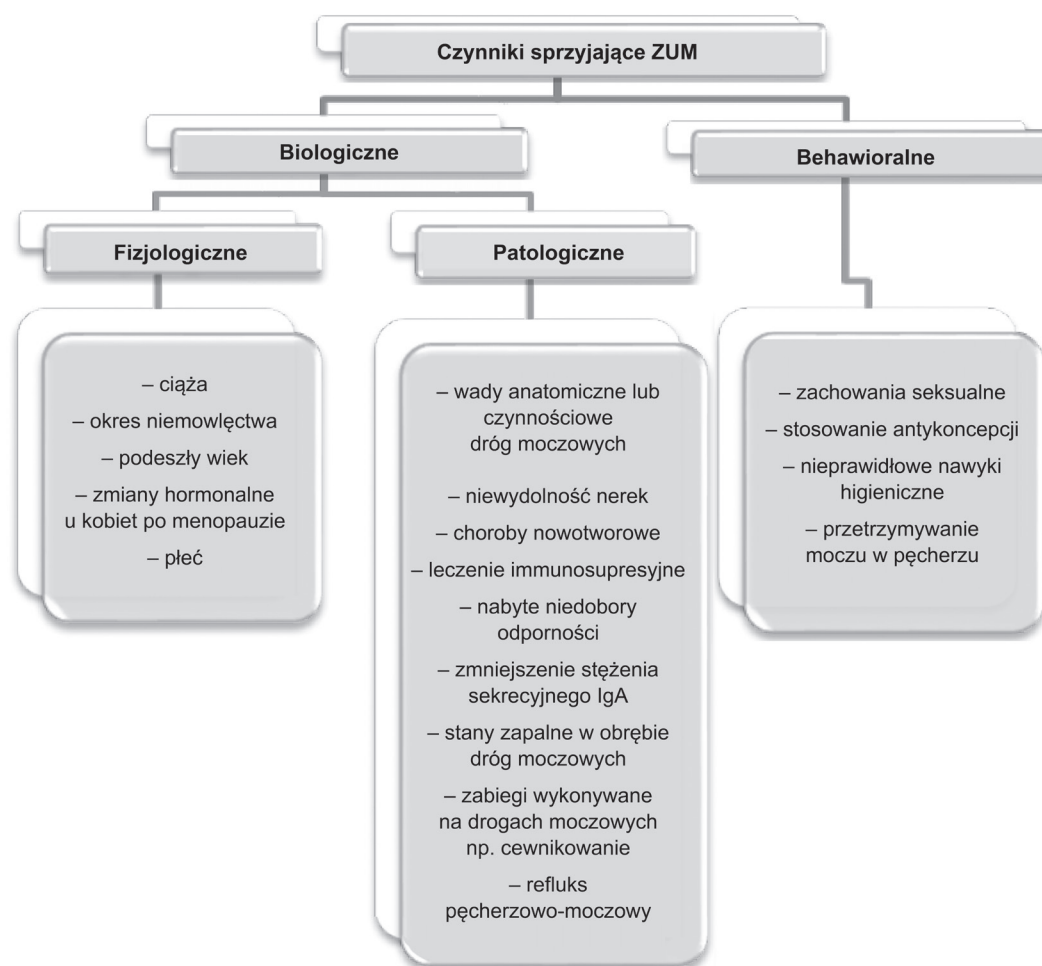
- 1) wyplukiwanie drobnoustrojów w czasie opróżniania pęcherza moczowego (mikcji), co zapobiega namnażaniu się bakterii,
- 2) kwaśne pH moczu oraz wydzieliny z pochwy (hamowanie wzrostu bakterii),
- 3) przeciwbakteryjne działanie wydzieliny gruczołu krokowego,
- 4) obecność białka Tamma-Horsfalla, które chroni przed adhezją bakterii,
- 5) naturalna mikroflora okolicy cewki moczowej zapobiegająca kolonizacji patogennych bakterii,
- 6) mukopolisacharydy błony śluzowej pęcherza moczowego uniemożliwiające przyleganie bakterii,
- 7) obecność wydzielniczej immunoglobuliny IgA,
- 8) fagocytarne działanie leukocytów,
- 9) złuszczenie się komórek nabłonka dróg moczowych [57].

Dodatkowo bardzo ważną funkcję ochronną pełni *uroepithelium*, spełniające rolę bariery przeciwko patogenom, toksynom, jonom zapobiegając ich przejściu do głębszych warstw tkanek [3].

Główne czynniki ryzyka zakażeń układu moczowego przedstawiono na Rys. 1 [44, 51].

ZUM stwierdza się najczęściej w okresie niemowlęctwa oraz u osób po 65 roku życia, u których infekcje dróg moczowych odnotowuje się u ponad 20% kobiet i ponad 10% mężczyzn. Kobiety (z wyjątkiem pierwszych kilku miesięcy) są zdecydowanie bardziej podatne na ZUM. Określa się, że schorzenia układu moczowego występują nawet 14 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Szacuje się około 40–50% dorosłych kobiet doświadczyła przynajmniej raz w życiu zakażenia dróg moczowych, z czego u większości obserwuje się wielokrotne zakażenia. Ponadto częstotliwość ta zwiększa się wraz z wiekiem; u kobiet w przedziale 65–70 lat bakteriomocz stwierdzono w 10–15% przypadków, zaś u pacjentek po 80 r.ż. u 15–20%. Zmiany hormonalne po menopauzie, powodują, że liczba zakażeń układu moczowego wzrasta nawet, o 40%, co związane jest z niedoborem estrogenów zapewniających prawidłową florę pochwy oraz z nadmiernym namnażaniem się *Escherichia coli*. Do wad anatomicznych lub czynnościowych dróg moczowych utrudniających odpływ moczu i predysponujących do ZUM zalicza się: przerost gruczołu krokowego, zaburzenia w odpływie pęcherzykowo-moczowodowym, neurogenne zaburzenia czynności pęcherza, niedrożność spowodowana kamicą dróg moczowych. Wśród innych przyczyn i czynników ryzyka infekcji dróg moczowych należy wymienić: cukrzycę (zwłaszcza niekontrolowaną i źle leczoną), nabyte niedobory odporności (zakażenie wirusem HIV), niektóre zabiegi diagnostyczne lub lecznicze wykonywane w obrębie dróg moczowych (cewnikowanie, chirurgia urologiczna, przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego), stany zapalne w okolicy krocza, pochwy, stulejkę z zapaleniem żołądka, złe nawyki higieniczne, zaparcia oraz zbyt rzadkie oddawanie moczu (przetrzymywanie moczu w pęcherzu) [11, 17, 44, 57].

Do głównych objawów zakażenia układu moczowego należą – trudności w oddawaniu moczu, dysu-



Rys. 1. Czynniki sprzyjające zakażeniom układu moczowego

ria (bolesność przy oddawaniu moczu), częstomocz, nykturia (oddawanie moczu w nocy, więcej niż jeden raz), tkliwość pęcherza, gorączka, bóle w okolicy lędźwiowej, bóle brzucha, czasami bóle głowy i nudności [21]. W około 30% przypadków ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek może rozwinąć się bakteremia prowadząca do posocznicy, a nawet do śmierci pacjenta [8, 21, 45].

4. Czynniki etiologiczne ZUM

Czynniki etiologiczne ZUM zostały dobrze poznane, jednak w ciągu ostatnich 10 lat obserwuje się znaczne zmiany w profilu lekooporności drobnoustrojów, co stanowi poważny problem współczesnej medycyny. Leczenie empiryczne wymaga stałej oceny wrażliwości bakterii na antybiotyki, a wybór skutecznego przeciwbakteryjnego leku pozwalającego na właściwe wyleczenie pacjenta oraz niepowodującego selekcji szczepów opornych jest wyzwaniem dla urologii [21, 51].

Głównymi czynnikami etiologicznymi zakażeń układu moczowego są bakterie. Zdecydowanie w mniejszym stopniu za infekcje odpowiedzialne są wirusy,

grzyby, pierwotniaki oraz pasożyty [21, 51]. W przypadku bakterii w przeważającej większości izoluje się bakterie Gram-ujemne kolonizujące przewód pokarmowy, a także przedsionek pochwy u kobiet czy okolicę podnapletkową u mężczyzn [32]. W ostatnim czasie bakteryjne czynniki etiologiczne ZUM ulegają licznym zmianom. Wprawdzie *E. coli* jest nadal najczęstszą przyczyną infekcji, to udział innych pałeczek jelitowych i niefermentujących glukozy takich jak *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* znacząco wzrósł. Spośród pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* narastającym problemem jest *Klebsiella pneumoniae* szczególnie szczepy wytwarzające karbapenemazy KPC, które powodują ZUM zarówno u pacjentów szpitalnych jak i ambulatoryjnych. Opcje terapeutyczne tych zakażeń są bardzo ograniczone [20].

W chwili obecnej coraz częściej diagnozuje się ZUM wywołane przez bakterie atypowe *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* spp. i *Ureaplasma urealyticum*. Grzyby, a zwłaszcza gatunek *Candida albicans* odpowiedzialne są za zakażenia obserwowane u wcześniaków, noworodków, zaś u osób dorosłych powodują infekcje u chorych z zaburzeniami odporności lub kobiet cierpiących na grzybicze zapalenie pochwy [32].

Tabela I
Drobnoustroje odpowiedzialne za zakażenia układu moczowego

ZAKAŻENIA WSTĘPUJĄCE	Zapalenie cewki moczowej (łac. urethritis)		
	Bakterie Gram-ujemne	Bakterie Gram-dodatnie	Bakterie atypowe
	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i>
	Zapalenie pęcherza moczowego (łac. cystitis)		
	Bakterie Gram-ujemne	Bakterie Gram-dodatnie	
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , Inne pałeczki z rodziny <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Enterococcus</i> spp., <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (młode kobiety), <i>Corynebacterium urealyticum</i>		
ZAKAŻENIA ZSTĘPUJĄCE	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek (łac. pyelonephritis acuta)		
	Bakterie Gram-ujemne	Bakterie Gram-dodatnie	
	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (młode kobiety), <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i>	

Najważniejsze bakteryjne czynniki etiologiczne infekcji dróg moczowych z uwzględnieniem ich anatomicznej lokalizacji przedstawiono w Tabeli I [51, 57].

4.1. Zakażenia układu moczowego u osób dorosłych

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń układu moczowego zarówno górnych jak i dolnych odcinków jest *E. coli* (75–90%) odpowiedzialna za około 80–90% niepowikłanych infekcji oraz około 40–60% zakażeń szpitalnych [28, 35, 45, 58]. Bakterie z rodzaju *Proteus* spp. odpowiedzialne są za 7% przypadków ZUM, ale odsetek ten może wzrosnąć nawet do 20% u pacjentów ze współistniejącą patologią układu moczowego [4, 25, 45]. W mniejszym odsetku izoluje się pozostałe pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* takie jak: *Klebsiella* spp. czy *Enterobacter* spp. [4, 11, 36, 45, 51].

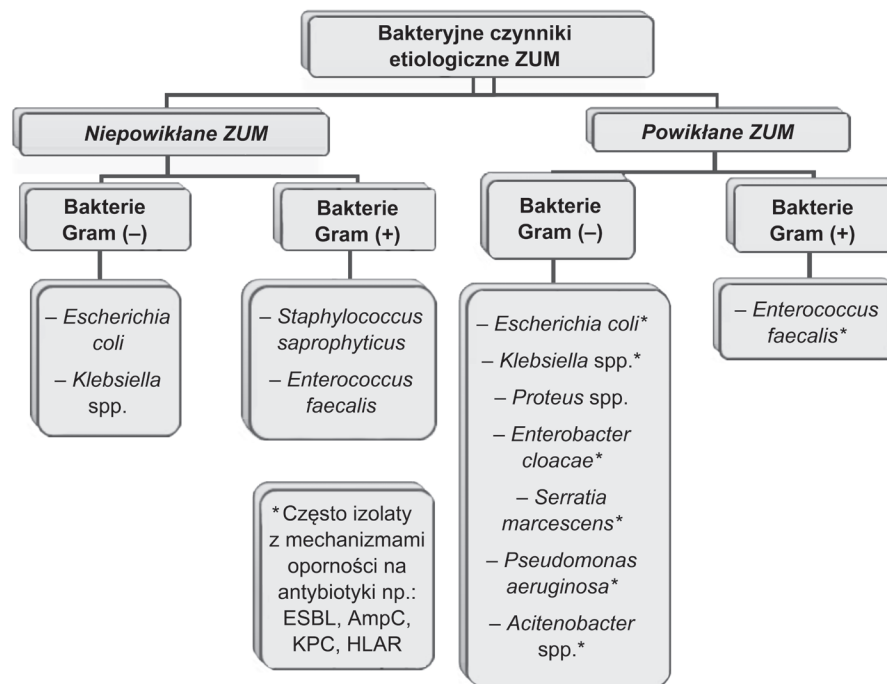
Bakterie z rodzaju *Proteus* izoluje się najczęściej z moczu od pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami dróg moczowych. Wśród mężczyzn ważną rolę odgrywa *P. vulgaris*, gdyż stanowi on florę fizjologiczną okolicy napletka, a w sprzyjających okolicznościach może stać się przyczyną wstępującego zakażenia (30% zakażeń u chłopców po 6 m.ż.). Pałeczka odmienia jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym skomplikowanych ZUM oraz drugą, co do częstości przyczyną bakteriurii związanej z długoterminowym cewnikowaniem. Z kolei *P. mirabilis* jest powszechnym czynnikiem zakażeń szpitalnych, aczkolwiek procentowy udział tej bakterii różni się w zależności od specyfiki oddziału szpitalnego [32, 45]. Wydalany przez nerki mocznik stymuluje produkcję ureazy przez bakterie z rodzaju *Proteus*, zwiększając stężenie tego enzymu od 5 do nawet 25 razy [52]. Tworzenie złożeń jest w szczególności udziałem

P. mirabilis [57]. W układzie moczowym ureaza katalizuje reakcję hydrolitycznego rozkładu mocznika na amoniak i dwutlenek węgla, uwalniany wówczas amoniak uszkadza nabłonek i alkalizuje mocz, co skutkuje precypitacją jonów wapnia i magnezu z utworzeniem kryształów struwitu i apatyty [41, 49, 57]. Powstające kryształy łączą się z bakteriami i rozpoczyna się proces krystalizacji. W ten sposób mogą formować się pierwsze jądra krystalizacji. Bakterie z rodzaju *Proteus* zdolne są do przeżycia wewnątrz tworzonych kamieni, gdyż są one trudno dostępne dla stosowanych antybiotyków, co dodatkowo ogranicza skuteczne leczenie przeciwbakteryjne. Co więcej bakterie umożliwiają ciągłość reakcji chemicznych pozwalających na utrzymanie zasadowego pH moczu, które zapewnia nierozpuszczalność kryształów struwitu i apatyty [52, 57]. Kamienie moczowe zwiększają ryzyko infekcji dróg moczowych, zwężając średnicę przewodów moczowych, co skutkuje zastojem moczu. Utworzone kamienie mogą zwiększać adhezję bakterii do błony śluzowej układu moczowego, w wyniku jej uszkodzenia bądź podrażnienia [44].

Infekcje wywołane przez bakterie Gram-dodatnie występują zdecydowanie rzadziej i stanowią <10% wszystkich ZUM [32]. Najczęściej izoluje się *Staphylococcus saprophyticus* (5–10%) dominujący wśród aktywnych seksualnie kobiet, zaś u pacjentów długotrwale leżących i cewnikowanych *Enterococcus* spp. [4, 11, 21, 25, 51].

Etiologia powikłanych ZUM (Rys. 2) jest zdecydowanie bardziej zróżnicowana niż tych niepowikłanych. Przy czym w obu typach infekcji wiodącą bakterią jest *E. coli* [17, 51].

Zakażenia układu moczowego stanowią około 30–50% zakażeń szpitalnych. Na oddziałach urologicz-



Rys. 2. Bakteryjne czynniki etiologiczne niepowikłanych oraz powikłanych infekcji dróg moczowych

nych odsetek występowania ZUM sięga nawet 70–80% [20]. Na etiologię powikłanych oraz szpitalnych zakażeń układu moczowego mają wpływ takie czynniki jak: wiek, obecność choroby podstawowej np. cukrzyca, chorób układu odpornościowego (zakażenia wirusem HIV), ciąża bądź też długotrwałe cewnikowanie chorych. Ponadto szczepy, które rzadko powodują zakażenia u pacjentów zdrowych, mogą być przyczyną groźnych infekcji w przypadku pacjentów z anatomicznymi, metabolicznymi bądź immunologicznymi przypadłościami [45, 51]. Czynniki etiologicznymi zakażeń powikłanych oraz wewnątrzszpitalnych są drobnoustroje rzadko izolowane w niepowikłanych infekcjach np. *Serratia* spp., *Providencia* spp. czy pałeczki niefermentujące glukozy np. *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. Dodatkowo coraz powszechniej odnotowuje się szczepy posiadające groźne mechanizmy oporności takie jak: ESBL, MBL, AmpC, a odsetek tych bakterii stale wzrasta, co silnie ogranicza skuteczną terapię pacjentów [4, 20, 45, 51].

4.2. ZUM u dzieci

Zakażenia układu moczowego u dzieci związane są ze znacznie groźniejszymi następstwami niż u pacjentów dorosłych, prowadzącymi do poważnych powikłań, w tym nawet do schyłkowej niewydolności nerek. Infekcje dróg moczowych w okresie noworodkowym oraz u niemowląt występują głównie w populacji męskiej [4, 17, 22, 51].

W pierwszym roku życia stwierdza się ZUM aż u 2,7% chłopców, 10-krotnie częściej u nieobrzeza-

nych [4, 17, 51]. Jedną z przyczyn ZUM u chłopców jest stulejka polegająca na zwężeniu ujścia napletka, co uniemożliwia lub utrudnia zsunięcie napletka z żołądki prącia. Częstość występowania stulejki patologicznej wynosi 0,4 na 1000 chłopców rocznie. Pacjentom z patologiczną stulejką towarzyszy ból, obserwuje się podrażnienie skóry, miejscowe infekcje, ponadto występuje bolesne oddawanie moczu, krwiomocz, częste epizody zakażeń dróg moczowych czy ból napletka. Z kolei w przypadku stulejki fizjologicznej polegającej na niemożliwości odprowadzenia napletka nie stwierdza się bólu, trudności w oddawaniu moczu czy infekcji układu moczowego. Stulejka fizjologiczna występuje powszechnie u noworodków i niemowląt płci męskiej, przy czym zanika wraz z wiekiem [56].

W późniejszym okresie życia ZUM w przeważającej większości diagnozuje się u dziewczynek. Zakażenia dróg moczowych występujące u dziewczynek przed okresem dojrzewania mogą przyczynić się do powikłań w czasie ciąży [4, 17, 22, 51].

Kolejnym czynnikiem odgrywającym istotną rolę w patogenezie infekcji dróg moczowych jest refluks pęcherzowo-moczowodowy (VUR – *Vesicoureteral Reflux*) definiowany, jako wsteczny odpływ moczu z pęcherza do moczowodów. Główną przyczyną refluksu jest wrodzona niewydolność zastawek moczowodowo-pęcherzowych. Następstwami VUR jest nadciśnienie tętnicze czy przewlekła niewydolność nerek. Szacuje się, że VUR występuje w przybliżeniu u 0,4–1,8% zdrowych niemowląt oraz dzieci. W przypadku zakażeń układu moczowego, stwierdza się, że nawet do 40% dzieci ma VUR potwierdzone VCUG – cystouretrografią

mikcyjną. Badania wykazały, że u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym stopniem refluksu pęcherzowo-moczowodowego profilaktyka antybiotykowa nie zmniejsza ryzyka kolejnych epizodów ZUM [19, 27, 29].

Szacuje się, że u dzieci, które doświadczyły infekcji układu moczowego w ciągu 1 r.ż., nastąpi nawrót zakażenia w okresie kilku kolejnych miesięcy. Badania potwierdzają, że u dzieci, u których dochodzi do powtarzających się epizodów infekcji dróg moczowych, istnieje zwiększone ryzyko bliznowacenia nerek, które w dorosłym życiu może doprowadzić do poważnych schorzeń nerek [4, 17, 22, 51].

Do najczęstszych uropatogenów odpowiedzialnych za ZUM u dzieci zalicza się: *E. coli* (85%), *Candida* spp. (18%), *Enterococcus* spp. (13%), *Enterobacter* spp. (około 10%) czy *Pseudomonas* spp. (w przybliżeniu 10%). *Allan Ronald* zwrócił uwagę na fakt, że grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida* stały się drugim najczęstszym patogenem infekcji dróg moczowych u dzieci, co może być związane z powszechnym stosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania [51]. Pojawiające się coraz powszechniej infekcje grzybicze u dzieci mogą skutkować tworzeniem się tzw. kul grzybiczych w okolicy miedniczek i kielichów, co w konsekwencji prowadzi do niebezpiecznych powikłań np. zastoju moczu czy nawet całkowitego zatrzymania moczu [4].

4.3. ZUM u osób starszych

Zakażenia układu moczowego u osób starszych są również częstą przyczyną infekcji, na których przebieg ma wpływ wiele czynników np. współwystępowanie chorób przewlekłych czy status socjoekonomiczny. Pomimo, że większość zakażeń powoduje *E. coli*, to udział bakterii Gram-dodatnich w ZUM u osób starszych zdecydowanie wzrasta w porównaniu do innych grup wiekowych i wynosi od 10% do 20%. Zakażenia mieszane występują u 1 na 3 pacjentów. Do czynników sprzyjających ZUM zalicza się nietrzymanie moczu i kału, pęcherz neurogeny, choroby neurologiczne, takie jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona, które u osób starszych zaburzają prawidłowe opróżnianie pęcherza. Wśród innych czynników predysponujących do infekcji należy wymienić przede wszystkim cewnikowanie, kamicę układu moczowego oraz sprzyjający niecałkowitemu opróżnianiu pęcherza moczowego przerost gruczołu krokowego u mężczyzn. Ponadto zaburzenie mechanizmów obronnych i częste podawanie antybiotyków podnosi ryzyko zakażeń wywołanych przez szczepy odporne na antybiotyki [5, 17, 21, 48, 51]. ZUM powiązane z cewnikowaniem chorych (CAUTI – *Catheter-Associated Urinary Tract Infection*) występują powszechnie u pacjentów poddanych długoterminowej opiece zdrowotnej i w tym wypadku uważa się je za najczęstsze zakażenia szpitalne (około 90% bez-

objawowych ZUM). Szacuje się, że ryzyko wystąpienia infekcji jest wprost proporcjonalne do długości okresu pozostawiania cewnika w pęcherzu. Dodatkowo cewnik stwarza idealne warunki do formowania się biofilmu, co zwiększa prawdopodobieństwo zakażeń dróg moczowych [21, 38, 44]. Ryzyko rozwinięcia się CAUTI u pacjentów cewnikowanych wynosi: w przypadku jednorazowego cewnikowania 1–5%, pozostawienie cewnika powyżej 3–4 dni w systemie zamkniętym zwiększa szanse do 15–26%, zaś w systemie otwartym do 80–100%. Wśród głównych czynników etiologicznych CAUTI należy wymienić *E. coli*, *S. epidermidis* i *E. faecalis*; w miarę przedłużania się okresu cewnikowania dodatkowo mogą pojawić się: *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* czy *Morganella morganii* [5, 17, 20, 21, 51]. Z kolei badania składu biofilmu powstałego na cewnikach wskazują na występowanie bakterii z rodzaju *Edwardsiella*, *Corynebacterium*, *Achromobacter*, *Citrobacter*, *Stenotrophomonas* czy *Burkholderia* [45]. W przypadku *E. coli* sugeruje się, że występowanie fimbrii typu 1, CsgA (*Major Curlin Subunit*) oraz ruchliwość tej bakterii przyczyniają się do formowania biofilmu. Z kolei bakterie zdolne do wytwarzania ureazy np. *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *M. morganii* oraz niektóre szczepy *E. coli* mogą powodować w mniejszym bądź większym stopniu inkrustację cewnika kryształami struwitu i apatytu. Dlatego też tak ważne jest, aby lekarz w swojej codziennej praktyce klinicznej kierował się dwiema zasadami: 1) system cewnikowy powinien być zamknięty, 2) czas cewnikowania powinien być jak najkrótszy, co wyraźnie ograniczy ZUM [21, 38, 44, 51]. Kolejnym ważnym czynnikiem etiologicznym ZUM u osób starszych są grzyby z rodzaju *Candida*, będące główną przyczyną infekcji u pacjentów leczonych chirurgicznie oraz chorych poddanych długoterminowemu leczeniu antybiotykami szerokowachlarzowymi [4].

5. Uropatogenne szczepy *Escherichia coli* (UPEC)

Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi zakażeń układu moczowego są szczepy *E. coli*, w tym uropatogenne *E. coli* UPEC (*Uropathogenic Escherichia coli*). Szacuje się, że UPEC odpowiedzialne są za ponad 80% przypadków ZUM [8, 40, 45, 59, 64]. Sugeruje się, że szczepy UPEC kolonizujące drogi moczowe mogą pochodzić z przewodu pokarmowego pacjenta tj. własnej flory jelitowej. Transmisja UPEC może również nastąpić poprzez spożycie skażonego pokarmu lub drogą płciową [58]. Bakterie UPEC zróżnicowane są pod względem genetycznym oraz pod względem zdolności do kolonizacji i przetrwania wewnątrz komórek nabłonkowych pęcherza i komórek nerek [8]. Badania wykazały, że wiele czynników patogenności wytwarza-

nych przez UPEC może regulować w istotny sposób zdolność tych bakterii do inwazji układu moczowego. Czynniki te zazwyczaj kodowane są na chromosomie bakteryjnym i na ogół są częścią dużych, niestabilnych regionów zwanych wyspami patogenności [8, 40, 64].

Do najważniejszych czynników wirulencji uropatogennych szczepów *E. coli* należą adhezyny i inwazyjne umożliwiające bakteriom internalizację komórek gospodarza, toksyny oraz system pobierania (wychwytu) żelaza ułatwiający drobnoustrojom przetrwanie w warunkach z ograniczonym dostępem do tego pierwiastka, który jest ważnym czynnikiem wzrostu bakterii [8, 18, 63].

Uropatogenne bakterie produkują toksyny np. alfa-hemolizyny lub cytotoksyczny czynnik nekrozy 1 (CNF 1) [8, 13, 15, 40, 63]. Rola alfa-hemolizyny polega na modulacji odpowiedzi gospodarza na zakażenie poprzez zmianę sygnalizacji Ca^{2+} w komórkach nabłonkowych nerek. Z kolei CNF 1 przyczynia się do zjadliwości szczepów UPEC na wiele sposobów. Po pierwsze toksyna ta aktywuje grupę białek Rho (*Ras Homologues*) tj. białka Rac (*Reorganization of Actin Cytoskeleton*) bezpośrednio związanego z reorganizacją cytoskieletu aktywnego i Cdc 42 w komórkach eukariotycznych poprzez deaminację reszt glutaminy, co wpływa na funkcję komórek np. transkrypcję genów, proliferację czy przeżycie komórki. Po drugie synteza CNF 1 zwiększa przeżywalność uropatogennych szczepów podczas odpowiedzi zapalnej poprzez modulację funkcji PMN tj. zmniejszenie ich przeciwbakteryjnych właściwości. Ponadto polimorfojędrowe leukocyty wykazują obniżoną zdolność do fagocytozy, dochodzi do zaburzeń dystrybucji receptorów CD 11b na powierzchni PMN. Wszystkie wymienione wyżej właściwości CNF 1 wpływają na funkcje komórek w sposób sprzyjający przetrwaniu i rozprzestrzenianiu się drobnoustrojów [13, 15].

Charakterystyczną cechą UPEC jest również zdolność rozmnażania wewnątrzkomórkowego. Proces przedostawania się do wnętrza komórek urotelialnych polega na wiązaniu się białka FimH rozmieszczonego na powierzchni bakterii z receptorami komórek urotelialnych, co prowadzi w efekcie do otoczenia bakterii błoną komórkową (zasada działania zamka błyskawicznego) i powstania wakuoli, w której mogą namnażać się bakterie. FimH uruchamia również proces złuszczenia zainfekowanych komórek. Część bakterii uwalnia się z komórek jeszcze przed zakończeniem procesu złuszczenia i ponownie może przylegać do zdrowych komórek nabłonka [40].

Utrata fragmentów genomu UPEC kodujących fimbrie typu 1 oraz inaktywacja genów kodujących fimbrie typu P doprowadziła do wyodrębnienia nowej grupy szczepów *E. coli* tj. ABU (*Asymptomatic Bacteriuria*) odpowiedzialnych za asymptomatyczną bakteriurię. Szczepy ABU są w stanie długotrwale kolonizować drogi

moczowe bez wywoływania pełnoobjawowego stanu zapalnego, na skutek inaktywacji kilku genów kodujących czynniki wirulencji, co powoduje atencję odczynu zapalnego u pacjentów [31].

5.1. Adhezyny

Adhezyny warunkują przyleganie bakterii do komórek nabłonka dróg moczowych, tym samym zapobiegając szybkiemu wypłukiwaniu drobnoustrojów podczas mikcji. Ponadto w wyniku adhezji dochodzi do aktywacji szlaków sygnalizacyjnych, co ułatwia oddziaływanie toksyn na komórki gospodarza oraz umożliwia wniknięcie bakterii do komórek nabłonka. Część adhezyn jest swoista dla konkretnego gatunku, część nawet dla poszczególnych szczepów bakterii, inne zaś stwierdza się u wielu różnych gatunków. Obecność adhezyn jest zapewne najważniejszym wyznacznikiem chorobotwórczości *E. coli*, niezbędnym zwłaszcza w pierwszym etapie kolonizacji. Do najważniejszych adhezyn należą fimbrie [14, 55, 59, 61].

Fimbrie to nitkowate struktury składające się z jednakowych białkowych podjednostek – pilin. Fimbrie można zróżnicować ze względu na powinowactwo do struktur zawierających reszty mannozy. Fimbrie wykazujące wrażliwość na mannozę (MS) to fimbrie typu 1, zaś do fimbrii mannozo-opornych (MR) zalicza się fimbrie typu P, typu S oraz rodzinę białek Afa/Dr. Większość bakterii wytwarza na swej powierzchni od kilku do nawet kilkuset fimbrii, często należących do różnych typów [14, 39, 47, 54, 61].

Duża liczba odmiennych adhezyn umożliwia UPEC kolonizację dróg moczowych nawet w przypadku zróżnicowanej ekspresji receptorów powierzchniowych komórek, generując przy tym różne efekty kliniczne. *E. coli* z fimbriami typu 1 częściej izoluje się w przypadku zapalenia pęcherza moczowego, gdyż naturalny receptor dla tych fimbrii UP 1a zlokalizowany jest na powierzchni błony śluzowej pęcherza moczowego. Z kolei szczepy UPEC z fimbriami typu P identyfikuje się w zakażeniach górnych dróg moczowych, głównie w odmiedniczkowym zapaleniu nerek [2, 7, 53, 61].

Fimbrie typu 1 są najczęściej spotykane wśród UPEC. Obecne są one również u innych gatunków z rodziny *Enterobacteriaceae*. Szacuje się, że ponad 85% szczepów *E. coli* posiada geny kodujące ten typ fimbrii, natomiast ponad 70% szczepów wytwarza je na swej powierzchni. Fimbrie typu 1 to włosowate struktury zakończone białkiem FimH, wiążącym się z różnymi receptorami. W drogach moczowych FimH poprzez wodorowęglanową część łączy się z zawierającym reszty mannozowe receptorem uroplakinowym 1a (UP 1a) komórek nabłonka pęcherza moczowego [7, 14, 39, 40]. Uroplakiny to glikoproteiny mieszczące się w błonie komórek urotelialnych. Ich główną rolą jest

uszczelnienie *urotelium* oraz zmniejszenie jego przepuszczalności dla jonów i substancji rozpuszczonych w moczu [3, 14, 39].

Białko FimH pośredniczy w kolonizacji i inwazji nabłonka pęcherza moczowego oraz tworzeniu tzw. wspólnot bakteryjnych (IBCs, *Intracellular Bacterial Communities*), co ułatwia szczepom UPEC przeciwdziałać mechanizmom obronnym gospodarza [10]. Co istotne białko FimH pośredniczy, nie tylko w adhezji bakteryjnej, ale również w inwazji komórek nabłonka pęcherza moczowego. Badania przeprowadzone przez Martinez i współ. wykazały, że w przypadku bakteryjnej adhezji z udziałem fimbrii typu P (PapG) nie dochodzi do internalizacji komórek [37].

Białko FimH jest najważniejszym czynnikiem wirulencji szczepów UPEC, bez FimH bakterie nie potrafią skolonizować dróg moczowych, a zmiany genetyczne tego białka znoszą inwazyjność szczepów *E. coli* [14, 53].

W okresie ostatnich kilkunastu lat zidentyfikowano liczne odmiany alleliczne FimH, różniące się od naturalnego białka jednym aminokwasem. Zmiany te wpłynęły znacząco na właściwości wiążące tego białka, gdyż wszystkie naturalne warianty FimH łączą się ze strukturami trimannozowymi, podczas gdy ich zdolność do wiązania się z innymi receptorami zarówno węglowodanowymi oraz nie węglowodanowymi w tym monomannozowymi jest zdecydowanie zróżnicowana [64]. Badania pokazują, że około 80% komensalnych izolatów *E. coli* koduje adhezyny, które poprzez białko FimH wiążą tylko trimannozowe receptory, tymczasem blisko 70% szczepów UPEC posiada zmutowane FimH, przez co rośnie ich powinowactwo do pozostałych monomannozowych receptorów, co zwiększa stopień kolonizacji układu moczowego [40, 64].

Ostatnie badania wskazują również na udział fimbrii typu 1 w stymulowaniu bakteryjnej anutoagregacji i formowaniu biofilmu. Ponadto fimbrie typu 1 pośrednicząc w formowaniu biofilmu ułatwiają szczepom UPEC kolonizację cewników czy innych implantów, których obecność stwierdza się często u hospitalizowanych osób [39, 40]. Badania przeprowadzone przez Hunga i współ., wykazały, że fimbrie typu 1 odgrywają kluczową rolę w stabilności i rozwoju struktury biofilmu. Adhezja bakterii z udziałem tych fimbrii jest niezbędna do utrzymania spójności tworzonej biomasy. Badania wykazały, bowiem, że zastosowanie szczepów z нефункциональным FimH, skutkowało utworzeniem cieńszego i słabszego biofilmu z widocznymi zaburzeniami integralności, w postaci pęknięć. Na podstawie badań przeprowadzonych przez Floyda i współ., stwierdzono, również, że fimbrie typu 1 występują głównie u bakterii tworzących górną warstwę biofilmu, gdzie zapewniony jest dostęp powietrza [16, 26].

Do mechanizmów chroniących drogi moczowe przed inwazją bakteryjną należy wydzielane przez

nerki białko Tamma-Horsfalla, produkowane w pętli Henlego. Wiele prac wskazuje na jego istotne działanie przeciwbakteryjne i immunomodulujące [24, 33, 42, 46, 53, 60]. Co ważne, białko Tamma-Horsfalla bezpośrednio łączy się z fimbriami typu 1, uniemożliwiając wiązanie bakterii z komórkami nabłonka. Ze względu na obecność w nim łańcucha o wysokiej zawartości mannozy dochodzi do połączenia z FimH, dzięki czemu część bakterii traci zdolność do związania się z receptorem UP 1a i adhezji do nabłonka dróg moczowych [53]. Fimbrie typu 1 występują u bakterii kolonizujących dolne odcinki układu moczowego, przy czym bardzo ważną rolę pewne właściwości tych fimbrii niezbędne do utrzymania bakterii w drogach moczowych. Przede wszystkim fimbrie typu 1 są sztywne, dzięki silnym połączeniom ze sobą poszczególnych jednostek, co ułatwia drobnoustrojom przeciwstawianie się nieregularnemu przepływowi moczu w cewce moczowej [2, 39, 54].

Fimbrie typu P odgrywają największą rolę wśród mannozoopornych fimbrii. Zakotwiczone są one w błonie zewnętrznej za pośrednictwem białka PapH. Włókno fimbrii składa się z powtarzających się podjednostek PapA, zaś na końcu struktury umieszczona jest adhezyna PapG. Istotne znaczenie odgrywają również inne białka PapE, PapF oraz regulujące długość włókna PapK. Adhezyna PapG rozpoznaje glikolipid receptorów obecnych na erytrocytach oraz komórkach występujących w kanalikach nerkowych. Co ciekawe nazwa fimbrii P wywodzi się z ich zdolności łączenia się z antygenem P krwinek czerwonych [39, 40, 61].

Fimbrie typu P często występują u bakterii UPEC powodujących odmiedniczkowe zapalenie nerek [4, 25, 59]. Badania naukowców wykazały obecność *E. coli* posiadających fimbrie P oraz powodujących mannozooporną hemaglutynację (*Mannose-Resistant Hemagglutination* – MRHA) u 94% szczepów odpowiedzialnych za odmiedniczkowe zapalenie nerek, tymczasem w przypadku zapalenia pęcherza odsetek ten wynosił zaledwie 19%, w bezobjawowej bakteriurii 17%, a u zdrowych dzieci 7%. Jednoznacznie można, więc stwierdzić, że fimbrie P przyczyniają się do zwiększonej wirulencji szczepu, wywołując groźne zakażenia [4]. Należy zwrócić również uwagę na fakt, że fimbrie P obserwowano u pacjentów z bezobjawową bakteriurią. Może stąd wynikać, że w dolnych odcinkach dróg moczowych obecne są miejsca wiążące PapG, które nie uruchamiają reakcji zapalnych [14, 25, 61]. W drogach moczowych bakterie narażone są na działanie mechanicznych sił obronnych gospodarza np. na przepływ moczu. W górnym odcinku układu moczowego strumień moczu jest bardziej regularny niż w dolnych drogach, co sprzyja kolonizacji przez szczepy *E. coli* posiadające fimbrie P, które są zdecydowanie bardziej elastyczne w porównaniu z fimbriami typu 1 [2, 25, 40].

Fimbrie typu S składają się z dużej podjednostki SfaA, oraz trzech mniejszych SfaG, SfaH i SfaS. Jednostka SfaS zlokalizowana jest na końcu włókienka i może pośredniczyć w procesie łączenia się bakterii z resztami kwasu sialowego receptorów komórek nabłonkowych nerek (kanaliki nerkowe, kłębuszki nerkowe) lub śródbłonka naczyń. Fimbrie typu S mogą uczestniczyć w rozprzestrzenianiu się bakterii do wnętrza tkanek gospodarza, albowiem są one wykrywane u szczepów wywołujących odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych czy posocznicy. Ostatnie badania wskazują także na udział bakterii posiadających fimbrie typu S w zapaleniu pęcherza, gdyż reszty kwasu sialowego obecne są na UP 3, czyli integralnej części uroplakin występujących na powierzchni pęcherza [14, 39, 40].

Adhezyny z rodziny białek Dr/Afa to liczna grupa cząsteczek błonowych. Rodzina białek Dr/Afa reprezentowana jest przez adhezyny powiązane z fimbriami oraz adhezyny afimbriowe: Afa-I, Afa-II, Afa-III, Afa-IV oraz Dr-II [39, 40]. Z kolei inni uczeni proponują podział na adhezyny ludzkie tj. AfaE-I, AfaE-II, AfaE-III, AfaE-V, Dr, Dr-II, Nfa-I, F1845, AAF-I, AAF-II, AAF-III, adhezyny bydłce oraz adhezyny występujące zarówno u ludzi jak i zwierząt [51]. Za zdolności wirulentne szczepów *E. coli* odpowiedzialne są głównie czynniki: DraE/AfaE oraz DraD/AfaD, które łączą się z komórkami gospodarza. Analiza genetyczna wykazała, że w przypadku AfaE-I istnieje 32% homologia z adhezynami Dr, z kolei sekwencja aminokwasowa AfaE-III manifestuje aż 98% zgodność z Dr [55, 62].

Wspólnym receptorem dla niemal wszystkich adhezyn z grupy Dr/Afa jest receptor DAF, czyli tzw. czynnik przyspieszający rozkład (*Decay Accelerating Factor*). Domeny DAF uczestniczą w regulacji układu dopełniacza. Fizjologiczną rolą DAF jest, bowiem skrócenie okresu półtrwania konwertaz, poprzez bezpośrednie oddziaływanie na C3b oraz C4b. Uniemożliwia to późniejszy wychwyt C2 oraz czynnika B. Receptory DAF w znacznej liczbie występują na powierzchni nabłonka jamy ustnej, błony śluzowej przewodu pokarmowego, pęcherza moczowego, moczowodów, kanalików nerkowych oraz błony śluzowej szyjki macicy i macicy. Czynnik DAF jest też ważnym receptorem dla szczepów *E. coli* posiadających adhezyny z rodziny Dr/Afa. Badania wykazały, że u myszy skolonizowanych szczepami *E. coli* Dr⁺ stwierdzano znaczne zmiany w nerkach, w tym śródmiażdżowe zapalenie, zwłóknienia i atrofie, co bezpośrednio skorelowane jest z rozwinięciem się przewlekłej niewydolności nerek w późniejszym okresie. Zmian tych nie obserwowano u myszy zakażonych szczepami Dr⁻ [55, 62].

Podczas ciąży DAF, ochrania płód przed szkodliwym działaniem układu dopełniacza. Kobiety w ciąży oraz dzieci są grupą szczególnie predysponowaną do

zakażeń *E. coli* Dr⁺. Przeprowadzone badania wskazały, bowiem, że blisko połowa dzieci z ZUM oraz około 30% kobiet w ciąży, (nawet 40% w III trymestrze ciąży) z odmiedniczkowym zapaleniem nerek było skolonizowanych przez szczepy posiadające adhezyny Dr. Dla kontrastu w grupie osób dorosłych, a zwłaszcza wśród kobiet niebędących w ciąży rzadziej izolowano szczepy *E. coli* Dr⁺ w zapaleniu pęcherza moczowego czy nawet w odmiedniczkowym zapaleniu nerek [8, 39, 43, 55]. Ponadto wykazano, że 27% przedwczesnych porodów może być spowodowana przez ZUM [51]. W doświadczalnym modelu przewlekłego odmiedniczkowego zapalenia nerek u ciężarnych myszek po zakażeniu szczepami Dr⁺ zaobserwowano, że u 90% zwierząt dochodziło do przedwczesnego porodu [8, 39, 55].

Co więcej istnieje dwukrotnie większe ryzyko nawrotu zakażeń układu moczowego wywołanych przez szczepy *E. coli* Dr⁺. Ostatnio pojawiły się doniesienia, że szczepy UPEC kodujące adhezynę Dr mogą przetrwać ponad rok w nerkach. Najprawdopodobniej, dlatego nawroty zakażeń w przypadku tych bakterii są tak powszechne [14, 39, 40, 55]. Badania przeprowadzone przez Zhanga i wsp. w kierunku obecności szczepów *E. coli* posiadających adhezyny Dr/Afa wykazały, że 18% bakterii stanowiły szczepy AfaE-I, 12% było DraE pozytywnych, w 12% wyizolowano hybrydy DraE/AfaE-III i tylko w około 1,3% szczepy AfaE-II oraz AfaE-III [55].

Kolejnym receptorem wiążącym adhezyny Dr jest kolagen typu IV, który zlokalizowany jest w błonie podstawnej nabłonka dróg moczowych. Jedynie adhezyny Dr, a nie adhezyny Afa, łączą się z kolagenem typu IV [8, 39]. Co interesujące, AfaE-III nie wiąże się z receptorem typu IV, pomimo aż 98% zgodności z Dr (157 na 160 aminokwasów jest identycznych). Należy jednak zaznaczyć, że mutacje mogą wpływać na zdolność wiązania się z kolagenem typu IV. Ukierunkowana mutageniza wykazała, że w budowie adhezyny Dr w pozycji 54 wymagany jest aminokwas ujemnie naładowany, co zapewnia wiązanie się z chloramfenikolem a także ułatwia wiązanie się tej adhezyny z receptorem. Z kolei wymiana jednego aminokwasu w pozycji 113 podjednostki DraE skutkuje utratą wiązania kolagenu typu IV [39, 55]. Zakażenia układu moczowego powodowane przez wiążące się z kolagenem typu IV szczepy UPEC Dr⁺ przyczyniają się do rozwoju chronicznych *pyelonephritis*. Przeprowadzone badania na modelu zwierzęcym potwierdzają, że w przypadku zakażenia bakteriami ekspresyjnymi fimbrie Dr, dochodzi do rozwoju infekcji górnych dróg moczowych. Ponadto szczepy te są klasycznym przykładem drobnoustrojów powodujących odmiedniczkowe zapalenie nerek, które ciężko wyleczyć, gdyż bakterie te są trudne do wyeliminowania z organizmu gospodarza przez układ immunologiczny oraz stosowane chemioterapeutyki [8, 39, 55].

Kolejnymi dobrze poznanymi receptorami dla adhezyn Dr/Afa są CEACAM, czyli karcynoembrionalne adhezyny. W obrębie CEACAM wyróżnia się: CEACAM 1, CEACAM 3, CEACAM 4, CEACAM 6, CEACAM 7, CEACAM 8 oraz CEA. Członkowie CEACAM to transmembranowe glikoproteiny należące do nadrodziny immunoglobulin, określane też, jako swoiste cząsteczki adhezyny różnego typów komórek ludzkich. Pełnią one wiele ważnych funkcji w organizmie m.in. regulują wzrost komórek, biorą udział w różnicowaniu odpowiedzi immunologicznej, identyfikowaniu czy adhezji komórek [12, 23, 34, 39, 55]. CEACAM są też ważnym receptorem dla bakterii, ponadto przyleganie drobnoustrojów do CEACAM ułatwia inwazję do wnętrza komórek nabłonka dróg moczowych [23, 34, 39, 55]. Szczególnie ważną rolę odgrywa CEACAM 1 występujący między innymi na komórkach leukocytów (granulocyty, limfocyty T i B), ale także na komórkach śródbłonka, komórkach okrężnicy, komórkach nabłonka przełyku, dróg żółciowych, przewodów trzustkowych, kanalików nerek lub śluzówki macicy. CEACAM 1 zakotwiczony jest do błony komórkowej poprzez transbłonową część C-kończową; występuje w dwóch głównych izoformach tj. CEACAM 1-L oraz CEACAM 1-S, które różnią się między sobą domenami cytoplazmatycznymi. Cytoplazmatyczna domena CEACAM 1-L składa się z 73 aminokwasów oraz 2 motywów immunoreceptorowych hamujących opartych na tyrozynie ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-Based Inhibition Motif*), zaś domena cytoplazmatyczna CEACAM 1-S zbudowana jest z 10 aminokwasów oraz nie posiada ITIM [12, 23, 39, 55].

5.2. Odpowiedź immunologiczna gospodarza na zakażenie UPEC

Obecność bakterii bądź też ich produktów w obrębie dróg moczowych stymuluje szybką odpowiedź immunologiczną. W ciągu pierwszych kilku godzin od infekcji wytwarzane są cytokiny oraz następuje napływ neutrofilów, których celem jest wychwyt zainfekowanych komórek urotelium. Przyleganie bakterii UPEC do komórek gospodarza inicjuje wydzielanie cząstek prozapalnych np. IL-6, IL-8, TNF- α i produkcję tlenu azotu [40, 64]. Główną rolą wytwarzanej IL-8 jest przyciąganie do miejsca inwazji neutrofilów, z kolei IL-6 stymuluje limfocyty B do różnicowania się w plazmocyty i wydzielania przeciwciał [14]. Adhezja bakterii przy udziale fimbrii typu 1 oraz fimbrii typu P aktywuje reakcję zapalną poprzez receptory TLR tj. rodzinę Toll-podobnych receptorów (*Toll-Like Receptors*). TLR rozpoznają wzorce molekularne patogenów (PAMP, *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) oraz aktywują leukocyty, pełniąc tym samym istotną rolę w walce z zakażeniem. W organizmie ludzkim cząsteczki PAMP

rozpoznawane są przez receptory PRR tj. receptory rozpoznające wzorce (*Pattern Recognition Receptors*) oraz rodzinę TLR, składającą się z 12 składowych. Do najważniejszych czynników z rodziny TLR rozpoznających uropatogeny należą: TLR 2 oraz heterodimery TLR 1/TLR 2, TLR 6/TLR 2, TLR 4, TLR 5 i TLR 11. TLR 2 wykrywa lipoproteiny oraz kwas lipotejchowy bakterii Gram-dodatnich, zaś TLR 4 jest głównym receptorem lipopolisacharydu (LPS). TLR odgrywają istotną rolę w przypadku zakażeń układu moczowego, gdyż zapoczątkowują skuteczną odpowiedź immunologiczną. Badania potwierdzają, że u myszy, u których ekspresja TLR 4 była zaburzona, neutrofile nie napływały do miejsca zakażenia i bakterie nie były efektywnie usuwane z dróg moczowych [1, 9]. Poszczególne odcinki układu moczowego w zróżnicowany sposób reagują na bodziec zapalny tj. LPS. Komórki nabłonkowe pęcherza wykazują wysoką ekspresję TLR 4, z kolei w komórkach nabłonkowych nerek ekspresja TLR 4 jest niewielka, co sprawia, że odpowiedź na uropatogenne bakterie jest zdecydowanie słabsza. Również adhezyny są w stanie reagować bezpośrednio z TLR inicjując odpowiedź układu odpornościowego [40].

W celu zwalczania zakażenia komórki urotelium wytwarzają alfa defensyny HD 5 oraz beta defensyny HBD 1 zapobiegające rozwojowi infekcji, z kolei w momencie reakcji zapalnej pobudzone neutrofile wydzielają ludzkie defensyny neutrofilowe – HND 1, HND 2, HND 3 [14].

Kolejną odpowiedzią gospodarza na zakażenie UPEC jest złuszczenie zainfekowanych komórek w obrębie pęcherza moczowego. Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że intensywne złuszczenie komórek nabłonka następuje w ciągu 6 godzin od momentu zainfekowania szczepami *E. coli*, posiadającymi fimbrie typu 1. Proces eksfoliacji zależy od FimH, które aktywuje enzymy proteolityczne oraz zapoczątkowuje fragmentację DNA w komórkach gospodarza. Usunięcie zakażonych komórek nabłonkowych wraz moczem jest dość skuteczną obroną przeciwbakteryjną. Jednak z drugiej strony może nastąpić uwolnienie zainfekowanych komórek pęcherza moczowego do środowiska dróg moczowych, co ułatwia rozprzestrzenianie się bakterii [45, 64]. Należy również zaznaczyć, że podczas procesu złuszczenia dochodzi do odsłonięcia głębszych warstw nabłonka. W przypadku uropatogenów dysponujących mechanizmami umożliwiającymi adhezję do kolejnych warstw komórek nie dochodzi do skutecznego ich wyeliminowania z układu moczowego, co skutkuje rozwojem infekcji [39].

Ponadto szczepy UPEC wykazują zdolność nie tylko do inwazji, ale również do uwalniania się z komórek nabłonkowych pęcherza przed zakończeniem procesu złuszczenia. Bakterie, którym uda się uciec przed procesem eksfoliacji rozprzestrzeniają się na otaczającą

tkankę, inicjując zakażenie. Poza tym złuszczenie się komórek nabłonkowych pęcherza może nie obejmować komórek urotelium, które stają się tym samym podatne na infekcje. W komórkach tych bakterie mogą przetrwać od kilku tygodni do nawet kilku miesięcy. Bakterie w komórkach pęcherza moczowego często są niewykrywalne przez układ immunologiczny oraz są niedostępne dla antybiotyków stając się źródłem nawracających epizodów ZUM nękających wiele kobiet w ciągu ich życia [45, 64].

6. Podsumowanie

Zakażenia układu moczowego (ZUM) to jedne z najczęstszych infekcji występujących wśród dzieci i osób dorosłych. Patogeneza ZUM jest złożona gdyż mają na nią wpływ zarówno czynniki wirulencji drobnoustrojów jak również wiek chorego, obecność dysfunkcji układu moczowego czy zaburzeń odporności. Drobnoustroje powodujące ZUM, a w szczególności uropatogenne *E. coli* (UPEC) mają liczne czynniki zjadliwości, umożliwiające rozwój zakażenia. Wśród nich ważną rolę odgrywają fimbrie. Wczesne wykrycie ZUM oraz podjęcie właściwego leczenia jest niezmiernie ważne, gdyż zapobiega rozwojowi groźnych powikłań, w tym schyłkowej niewydolności nerek. Odpowiednia diagnostyka i stosowana antybiotykoterapia zmniejszają ryzyko nawrotów ZUM w przyszłości oraz stwarzają szanse uzyskania trwałego efektu terapeutycznego u pacjentów.

Piśmiennictwo

- Anders H.J., Patole P.S.: Toll-like receptors recognize uropathogenic *Escherichia coli* and trigger inflammation in the urinary tract. *Nephrol. Dial. Transplant.* **20**, 1529–1532 (2005)
- Andersson M., Uhlin B.E., Fällman E.: The biomechanical properties of *E. coli* pili for urinary tract attachment reflect the host environment. *Biophys. J.* **93**, 3008–3014 (2007)
- Apodaca G.: The uroepithelium: not just a passive barrier. *Traffic.* **5**, 117–128 (2004)
- Baka-Ostrowska M.: Zakażenia układu moczowego u dzieci. *Przeg. Urol.* **40**, 31–32 (2006)
- Beveridge L.A., Davey P.G., Phillips G., McMurdo M.E.: Optimal management of urinary tract infections in older people. *Clin. Interv. Aging.* **6**, 173–180 (2011)
- Bochniewska V., Goszczyk A., Jung A.: Zakażenie układu moczowego u dzieci. *Pediatr. Med. Rodz.* **2**, 30–37 (2006)
- Bouckaert J., Knight S.D. i wsp.: The affinity of the FimH fimbrial adhesin is receptor-driven and quasi-independent of *Escherichia coli* pathotypes. *Mol. Microbiol.* **61**, 1556–1568 (2006)
- Bury K.: Białka DraD Uropatogennych szczepów *Escherichia coli* Dr⁺-Mechanizm Transportu na Powierzchnię Komórki i Rola w Procesie Polimeryzacji Struktur Fimbrialnych. Rozprawa Doktorska. Gdańsk (2008). http://pbc.gda.pl/Content/3596/phd_bury_katarzyna.pdf (27 czerwiec 2015 roku)
- Chassin C., Vandewalle A. i wsp.: Renal collecting duct epithelial cells react to pyelonephritis-associated *Escherichia coli* by activating distinct TLR4-dependent and -independent inflammatory pathways. *J. Immunol.* **177**, 4773–4784 (2006)
- Chen S.L., Hung C.S., Pinkner J.S., Walker J.N., Cusumano C.K., Li Z., Bouckaert J., Gordon J.I., Hultgren S.J.: Positive selection identifies an *in vivo* role for FimH during urinary tract infection in addition to mannose binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 22439–22444 (2009)
- Chlabicz S., Leszczyńska K., Lukas W., Gualco L., Schito G., Naber K.G.: Niepowikłane zakażenia dolnych dróg moczowych u kobiet – obraz kliniczny, etiologia i wrażliwość na antybiotyki najczęstszych patogenów. Wyniki badania ARES (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis) w Polsce i ich znaczenie w wyborze terapii empirycznej. *Przegl. Epidemiol.* **65**, 345–351 (2011)
- Czepczyńska-Krężel H., Krop-Wątopek A.: Rodzina ludzkich białek antygeny karcynembrionalnego, struktura i funkcja. *Postepy. Hig. Med. Dosw.* **66**, 521–533 (2012)
- Davis J.M., Rasmussen S.B., O'Brien A.D.: Cytotoxic necrotizing factor type 1 production by uropathogenic *Escherichia coli* modulates polymorphonuclear leukocyte function. *Infect. Immun.* **73**, 5301–5310 (2005)
- Dybowski B.: Sztuka walki i kamuflażu u uropatogenów. Patofizjologia ostrego bakteryjnego zapalenia pęcherza moczowego. *Przeg. Urol.* **43**, 47–48 (2007)
- Fabbri A., Travaglione S., Fiorentini C.: *Escherichia coli* cytotoxic necrotizing factor 1 (CNF1): toxin biology, *in vivo* applications and therapeutic potential. *Toxins (Basel)*, **2**, 283–296 (2010)
- Floyd K.A., Moore J.L., Eberly A.R., Good J.A., Shaffer C.L., Zaver H., Almqvist F., Skaar E.P., Caprioli R.M., Hadjifrangiskou M.: Adhesive fiber stratification in uropathogenic *Escherichia coli* biofilms unveils oxygen mediated control of type 1 pili. *PLoS Pathog.* **11**, e1004697 (2015)
- Foxman B.: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis. Mon.* **49**, 53–70 (2003)
- Garcia E.C., Brumbaugh A.R., Mobley H.L.: Redundancy and specificity of *Escherichia coli* iron acquisition systems during urinary tract infection. *Infect. Immun.* **79**, 1225–1235 (2011)
- Garin E.H., Olavarria F., Garcia Nieto V., Valenciano B., Campos A., Young L.: Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics.* **117**, 626–632 (2006)
- Giedrys-Kalemba S., Jursa J.: Zakażenia dróg moczowych na oddziałach urologicznych. *Przeg. Urol.* **44**, 98–101 (2007)
- Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Çek M., Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F., Wullt B.: Guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2013. http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf (27 czerwiec 2015 roku)
- Grzesik A., Poletyło A., Wolska A.: Czynniki etiologiczne zakażeń układu moczowego u dzieci leczonych w Instytucie Matki i Dziecka. *Med. Wieku. Rozwoj.* **12**, 789–794 (2008)
- Heine M., Schumacher U. i wsp.: Investigations on the Usefulness of CEACAMs as Potential Imaging Targets for Molecular Imaging Purposes. *PLoS. One.* **6**, e28030 (2011)
- Hong C.Y., Wong N.K., Abdullah M.: Immunomodulatory properties of Tamm-Horsfall glycoprotein (THP) and uromodulin. *Asian. Pac. J. Allergy. Immunol.* **33**, 26–32 (2015)
- Hryniewicz W., Sulikowska A.: Pozaszpitalne zakażenia układu moczowego. *Przeg. Urol.* **3**, 7 (2001)
- Hung C., Zhou Y., Pinkner J.S., Dodson K.W., Crowley J.R., Heuser J., Chapman M.R., Hadjifrangiskou M., Henderson J.P., Hultgren S.J.: *Escherichia coli* biofilms have an organized and complex extracellular matrix structure. *MBio.* **4**, e00645-13 (2013)

27. Ismaili K., Lolin K., Damry N., Alexander M., Lepage P., Hall M.: Febrile urinary tract infections in 0-to 3-month-old infants: a prospective follow-up study. *J. Pediatr.* **158**, 91–94 (2011)
28. Kamble G.A., Shah R.C., Tumane P.M.: Characterization and antibiogram study of *E.coli* clinical isolates. *Biosci. Biotechnol. Res. Asia.* **10**, 329–332 (2013)
29. Kari J.A., El-Desoky S.M., Basnawi F., Bahrawi O.: Vesicoureteric reflux in children. *Urol. Ann.* **5**, 232–236 (2013)
30. Karunajeewa H., McGeachie D., Stuccio G., Stingemore N., Davis W.A., Davis T.M.: Asymptomatic bacteriuria as a predictor of subsequent hospitalisation with urinary tract infections in diabetic adults: the fremantle diabetes study. *Diabetologia*, **48**, 1288–1291 (2005)
31. Kasprzykowska U., Sobieszczkańska B.M.: Plastyczność bakteriujnych genomów – wewnątrzkomórkowy transfer genów. *Post. Mikrobiol.* **53**, 153–163 (2014)
32. Kiliś-Pstrusińska K.: Zakażenia układu moczowego. *Prakt. Lek. Zeszyty specjalistyczne*, **72**, 1–13 (2012)
33. Kreft B., Jabs W.J., Laskay T., Klinger M., Solbach W., Kumar S., van Zandbergen G.: Polarized expression of Tamm-Horsfall protein by renal tubular epithelial cells activates human granulocytes. *Infect. Immun.* **70**, 2650–2656 (2002)
34. Kuespert K., Pils S., Hauck C.R.: CEACAMs: their role in physiology and pathophysiology. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **18**, 565–571 (2006)
35. Kupilas A.: Przewlekłe zakażenia układu moczowego. *Przeg. Urol.* **63**, 19–24 (2010)
36. Linhares I., Raposo T., Rodrigues A., Almeida A.: Frequency of antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000–2009). *BMC. Infect. Dis.* **13**, (2013) doi:10.1186/1471-2334-13-19
37. Martinez J.J., Mulvey M.A., Schilling J.D., Pinkner J.S., Hultgren S.J.: Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. *EMBO J.* **19**, 2803–2812 (2000)
38. Matusiak D.M.: Zakażenia układu moczowego z udziałem *Proteus mirabilis* – rola biofilmu i inkrustacji cewnika urologicznego. *Post. Mikrobiol.* **53**, 173–181 (2014)
39. Mirecka A.: Adhezja uropatogennych szczepów *Escherichia coli* do komórek nabłonka moczowego. Patomechanizm zakażeń układu moczowego. *Przeg. Urol.* **68**, 7–13 (2011)
40. Mulvey M.A.: Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell. Microbiol.* **4**, 257–271 (2002)
41. Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. Enterobacteriaceae (w) Mikrobiologia, red. wyd. pol. Przondo-Mordarska A., Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2011, s. 305.
42. Nitschke M., Wiehl S., Baer P.C., Kreft B.: Bactericidal activity of renal tubular cells: the putative role of human beta-defensins. *Exp. Nephrol.* **10**, 332–337 (2002)
43. Nowicki B., Selvarangan R., Nowicki S.: Family of *Escherichia coli* Dr adhesins: decay-accelerating factor receptor recognition and invasiveness. *J. Infect. Dis.* **183** Suppl 1, 24–27 (2001)
44. Okragła E., Szychowska K., Wolska L.: Mechanizmy utrzymania sterylności układu moczowego. *Postępy. Hig. Med. Dosw.* **68**, 684–694 (2014)
45. Ostrowska K., Strzelczyk A., Różalski A., Stączek P.: Biofilm bakteryjny jako przyczyna zakażeń układu moczowego – mikroorganizmy patogenne, metody prewencji i eradykacji. *Postępy Hig. Med. Dosw.* **67**, 1027–1033 (2013)
46. Pak J., Pu Y., Zhang Z.T., Hasty D.L., Wu X.R.: Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J. Biol. Chem.* **276**, 9924–9930 (2001)
47. Pinkner J.S., Almqvist F. i wsp.: Rationally designed small compounds inhibit pilus biogenesis in uropathogenic bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 17897–17902 (2006)
48. Prączko K., Kostka T.: Infekcje u osób starszych. Część I. Etiologia i patogenez. *Wiad. Lek.* **59**, 538–541 (2006)
49. Prywer J., Olszynski M., Torzewska A., Mielniczek-Brzóska E.: Comparative in vitro studies on disodium EDTA effect with and without *Proteus mirabilis* on the crystallization of carbonate apatite and struvite. *J. Cryst. Growth.* **395**, 123–131 (2014)
50. Raz R., Gennesin Y., Wasser J., Stoler Z., Rosenfeld S., Rottensterich E., Stamm W.E.: Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin. Infect. Dis.* **30**, 152–156 (2000)
51. Ronald A.: The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis. Mon.* **49**, 71–82 (2003)
52. Różański W.: Kamica struwitowa. *Przeg. Urol.* **60**, 16–20 (2010)
53. Säemann M.D., Weichhart T., Hörl W.H., Zlabinger G.J.: Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur. J. Clin. Invest.* **35**, 227–235 (2005)
54. Schwan W.R., Lee J.L., Lenard F.A., Matthews B.T., Beck M.T.: Osmolarity and pH growth conditions regulate fim gene transcription and type 1 pilus expression in uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* **70**, 1391–1402 (2002)
55. Servin A.L.: Pathogenesis of Afa/Dr diffusely adhering *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* **18**, 264–292 (2005)
56. Shahid S.K.: Phimosi in Children. *ISRN Urol.* (2012) doi:10.5402/2012/707329
57. Szewczyk E.M. Diagnostyka chorób infekcyjnych układu moczowego, Pałeczki jelitowe – Enterobacteriaceae (w) Diagnostyka bakteriologiczna, red. Kruczyńska K., Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2013, s. 150, 316–326.
58. Walters M.S., Lane M.C., Vigil P.D., Smith S.N., Walk S.T., Mobley H.L.: Kinetics of uropathogenic *Escherichia coli* metapopulation movement during Urinary Tract Infections. *MBio.* **3**, (2012) doi: 10.1128/mBio.00303-11
59. Watts R.E., Tan C.K., Ulett G.C., Carey A.J., Totsika M., Idris A., Paton A.W., Morona R., Paton J.C., Schembri M.A.: *Escherichia coli* 83972 expressing a P fimbriae oligosaccharide receptor mimic impairs adhesion of uropathogenic *E. coli*. *J. Infect. Dis.* **206**, 1242–1249 (2012)
60. Wu C.H., Li K.J., Siao S.C., Chen Y.H., Wu T.H., Tsai C.Y. Yu .L.: The binding affinity and molecular basis of the structure binding relationship between urinary Tamm-Horsfall glycoprotein and tumor necrosis factor- α . *Molecules.* **17**, 11978–11989 (2012)
61. Wullt B., Bergsten G., Connell H., Röllano P., Gebretsadik N., Hull R., Svanborg C.: P fimbriae enhance the early establishment of *Escherichia coli* in the human urinary tract. *Mol. Microbiol.* **38**, 456–464 (2000)
62. Zalewska-Piątek B., Wilkanowicz S., Bruździak P., Piątek R., Kur J.: Biochemical characteristic of biofilm of uropathogenic *Escherichia coli* Dr(+) strains. *Microbiol. Res.* **168**, 367–378 (2013)
63. Zaw M.T., Yamasaki E., Yamamoto S., Nair G.B., Kawamoto K., Kurazono H.: Uropathogenic specific protein gene, highly distributed in extraintestinal uropathogenic *Escherichia coli*, encodes a new member of H-N-Hnuclease superfamily. *Gut. Pathogens.* **5**, (2013) doi:10.1186/1757-4749-5-13
64. Zhou G., Mo W.J., Sebbel P., Min G., Neubert T.A., Glockshuber R., Wu X.R., Sun T.T., Kong X.P.: Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro FimH binding. *J. Cell. Sci.* **114**, 4095–4103 (2001)