

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2022

Irena Musilová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Infekce močových cest  
Bakalářská práce

2022

Irena Musilová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2021/2022

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Irena Musilová**  
Osobní číslo: **C19274**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Infekce močových cest**  
Téma práce anglicky: **Urinary Tract Infections**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1. Seznamte se s literárními prameny v dané oblasti a vypracujte rešerši na zadané téma. V úvodu práce se věnujte charakterizaci močových cest.
2. Zpracujte literární rešerši o infekcích močových cest a původcích způsobujících tyto zdravotní problémy. Zhodnoťte v tomto ohledu i riziko biofilmové aktivity mikroorganismů.
3. Shrňte prakticky využívané diagnostické možnosti v klinické laboratorní praxi, možnosti terapie.
4. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí č. 7/2019 Univerzity Pardubice „Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací“.

Rozsah pracovní zprávy: 25 s.  
Rozsah grafických prací: dle potřeby  
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: Ing. David Šilha, Ph.D.  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: 18. prosince 2021

Termín odevzdání bakalářské práce: 1. července 2022

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.  
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Práci s názvem Infekce močových cest jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 3.6.2022

.....

Irena Musilová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Tímto bych ráda poděkovala vedoucímu své bakalářské práce Ing. Davidu Šilhovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a připomínky pro zpracování tématu. Dále děkuji své rodině a přátelům, kteří mě podporovali nejen při psaní bakalářské práce ale také po celou dobu studia.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce pojednává o infekcích močových cest a jejich nejčastějších původcích. Popsány jsou nejen faktory virulence a patogeneze těchto mikroorganismů, nýbrž i riziko jejich biofilmové aktivity. Práce se dále zaměřuje na klasifikaci infekcí močových cest a nejčastěji pociťované symptomy onemocnění. V dalších částech jsou zmíněny konvenční i méně užívané diagnostické metody a možnosti terapie a prevence.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

infekce močových cest, biofilm, *Escherichia coli*, faktory virulence, diagnóza, léčba, antibiotikum

## **TITLE**

Urinary tract infections

## **ANNOTATION**

The bachelor thesis deals with urinary tract infections and their most common causative agents. It describes not only the virulence factors and pathogenesis of these microorganisms, but also the risk of their biofilm activity. The thesis also focuses on the classification of urinary tract infections and the most frequently experienced symptoms of the disease. In the following sections, conventional and less used diagnostic methods are mentioned as well as the possibilities of therapy and prevention.

## **KEYWORDS**

urinary tract infection, biofilm, *Escherichia coli*, virulence factors, diagnosis, treatment, antibiotic

# OBSAH

ÚVOD .....	14
1 STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA MOČOVÝCH CEST .....	15
1.1 Ledviny .....	16
1.2 Vývodné cesty močové .....	16
2 INFEKCE MOČOVÝCH CEST .....	18
2.1 Faktory zvyšující riziko infekcí močových cest.....	19
2.1.1 Tvorba mikrobiálních biofilmů.....	20
2.2 Klasifikace a příznaky infekcí močových cest.....	22
2.2.1 Cystitida .....	22
2.2.2 Pyelonefritida.....	22
2.2.3 Bakteriurie .....	23
2.2.4 Uretritida .....	23
2.2.5 Prostatitida .....	23
2.2.6 Nekomplikované vs. komplikované infekce močových cest.....	24
2.2.7 Recidivující infekce močových cest .....	24
2.2.8 Infekce močových cest s negativní kultivací moči .....	24
3 PŮVODCI INFEKČÍ MOČOVÝCH CEST.....	26
3.1 <i>Escherichia coli</i> .....	26
3.1.1 Patogeneze a faktory virulence uropatogenní <i>Escherichia coli</i> .....	27
3.1.1.1 Adhezivní faktory .....	28
3.1.1.2 Toxiny.....	29
3.1.1.3 Mechanismy získávání železa .....	30
3.1.1.4 Únik před imunitní odpovědí.....	30
3.2 <i>Proteus mirabilis</i> .....	31
3.2.1 Patogeneze a faktory virulence <i>Proteus mirabilis</i> .....	31
3.3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	33
3.3.1 Patogeneze a faktory virulence <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	33
3.4 <i>Enterococcus faecalis</i> .....	34
3.4.1 Patogeneze a faktory virulence <i>Enterococcus faecalis</i> .....	34
3.5 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	34
3.5.1 Patogeneze a faktory virulence <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	35
3.6 <i>Staphylococcus saprophyticus</i> a <i>Staphylococcus aureus</i> .....	36



3.6.1	Patogeneze a faktory virulence <i>S. saprophyticus</i> a <i>S. aureus</i> .....	36
3.7	Méně častí bakteriální původci infekcí močových cest .....	37
3.8	Infekce močových cest způsobené houbami .....	38
4	DIAGNOSTIKA INFEKČÍ MOČOVÝCH CEST .....	39
4.1	Anamnéza a fyzikální vyšetření .....	39
4.2	Základní vyšetření moči .....	40
4.2.1	Analýza moči pomocí měřky .....	40
4.2.2	Mikroskopické vyšetření moči.....	41
4.2.3	Kultivace moči.....	42
4.3	Další konvenčně užívané diagnostické metody .....	42
4.3.1	Enzymový imunisorbentní test .....	43
4.3.2	Polymerázová řetězová reakce.....	43
4.3.3	Izotermická mikrokolorimetrie .....	44
4.4	Diagnostika infekcí způsobených biofilmovými buňkami .....	44
4.5	Méně užívané diagnostické metody .....	44
4.5.1	Biosenzory .....	45
4.5.2	Průtoková cytometrie.....	45
4.5.3	Hmotnostní spektrometrie.....	45
4.5.4	Detekce bakteriurie pomocí čichu .....	46
5	LÉČBA A PREVENCE.....	47
5.1	Terapie antibiotiky .....	49
5.1.1	Léčba akutní nekomplikované cystitidy .....	49
5.1.2	Léčba akutní nekomplikované pyelonefritidy .....	49
5.1.3	Léčba komplikovaných IMC .....	50
5.1.4	Léčba bakteriurie, uretritidy a prostatitidy .....	50
5.1.5	Léčba infekcí způsobených biofilmovými buňkami.....	51
5.2	Alternativní léčba a prevence.....	51
5.2.1	Vakcíny .....	51
5.2.2	Malé sloučeniny mířící na faktory virulence .....	52
5.2.3	Nutraceutika.....	52
5.2.4	Probiotika.....	53
5.2.5	Estrogenová terapie.....	53
6	ZÁVĚR .....	54
7	POUŽITÁ LITERATURA .....	55

## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

<b>Obrázek 1</b> – Uložení orgánů močových cest v lidském těle .....	15
<b>Obrázek 2</b> – Faktory prostředí ovlivňující tvorbu biofilmu .....	21
<b>Obrázek 3</b> – Faktory virulence a fitness faktory <i>E. coli</i> .....	28
<b>Obrázek 4</b> – Růst <i>Pseudomonas aeruginosa</i> v biofilmu .....	35
<b>Obrázek 5</b> – Vzorky moči vyšetřené mikroskopicky .....	41
<b>Obrázek 6</b> – Schéma klasické PCR .....	43
<b>Obrázek 7</b> – Mechanismy antimikrobiální rezistence mobilních genetických prvků .....	48
<b>Tabulka 1</b> – Mikroorganismy, které nejčastěji způsobují IMC .....	26

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

<b>ATB</b>	antibiotikum
<b>CFU</b>	kolonie tvořící jednotky
<b>DNA</b>	deoxyribonukleová kyselina
<b><i>E. coli</i></b>	<i>Escherichia coli</i>
<b><i>E. faecalis</i></b>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<b>ELISA</b>	imunosorbentní enzymový test
<b>FV</b>	faktor virulence
<b>GIT</b>	gastrointestinální trakt
<b>IMC</b>	infekce močových cest
<b><i>K. pneumoniae</i></b>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<b>LPS</b>	lipopolysacharid
<b>MC</b>	močové cesty
<b><i>P. aeruginosa</i></b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>PCR</b>	polymerázová řetězová reakce
<b><i>P. mirabilis</i></b>	<i>Proteus mirabilis</i>
<b><i>S. aureus</i></b>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<b><i>S. saprophyticus</i></b>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<b>UPEC</b>	uropatogenní <i>Escherichia coli</i>

## TERMINOLOGIE

<b>abiotický</b>	neživý
<b>adheze</b>	přichycení
<b>alimentární nákaza</b>	nákaza prostřednictvím potravin a tekutin
<b>amplifikace</b>	zmnožení
<b>bakteriemie</b>	přítomnost bakterií v krvi
<b>biotický</b>	živý
<b>deamidace</b>	hydrolytické odstranění amidové skupiny
<b>dysurie</b>	obtížné/bolestivé močení
<b>exfoliace</b>	mechanické odstranění vrchní vrstvy odumřelých buněk
<b>extracelulární matrix</b>	mezibuněčná hmota
<b>extraintestinální</b>	mimostřevní
<b>glans penis</b>	žalud penisu
<b>hemaglutinace</b>	shlukování erytrocytů
<b>hematurie</b>	přítomnost erytrocytů v moči
<b>imunokompromitovaný</b>	mající poškozený/oslabený imunitní systém
<b>imunosuprese</b>	potlačení imunitní odpovědi
<b>infekční agens</b>	původce infekce
<b>in vitro</b>	mimo živé tělo
<b>komezál</b>	druh, který využívá hostitele, ale nepoškozuje ho
<b>kostovertebrální</b>	týká se obratlů a žeber
<b>lýza buněk</b>	rozklad buněk
<b>metaplázie</b>	změna diferencované tkáně v jinou diferencovanou tkáň
<b>morbidita</b>	nemocnost
<b>mortalita</b>	úmrtnost
<b>multirezistence</b>	mnohočetná rezistence
<b>nozokomiální</b>	šířící se v nemocničním prostředí
<b>obstrukce</b>	neprůchodnost
<b>oportunní</b>	napadající oslabený organismus
<b>opsonizace</b>	zvýšení účinnosti fagocytózy
<b>planktonická buňka</b>	volně žijící buňka
<b>proteolýza</b>	degradace proteinů
<b>recidiva</b>	návrat (onemocnění)
<b>reflux</b>	zpětný tok
<b>reinfeke</b>	opětovná infekce stejnou nemocí
<b>relaps</b>	opětovné vzplanutí příznaků nemoci

<b>replikace</b>	zmnožení
<b>seps</b>	zaplavení organismu bakteriemi
<b>spermicid</b>	látka zabíjející spermie
<b>sporadický</b>	ojedinělý, občasný
<b>stagnace</b>	zadržování
<b>sublingvální</b>	vstřebávající se sliznicí dutiny ústní
<b><i>trigonum vesicae</i></b>	oblast močového měchýře ve tvaru trojúhelníku
<b>ubikvitární</b>	všudypřítomný
<b><i>urethra</i></b>	močová trubice
<b><i>urethra feminina</i></b>	ženská močová trubice
<b><i>urethra masculina</i></b>	mužská močová trubice

## ÚVOD

Infekce močových cest jsou jedny z nejčastějších bakteriálních infekcí, které každý rok postihnou až 150 milionů lidí po celém světě. Tradičně se tyto infekce považují za onemocnění žen, které jsou tímto onemocněním častěji postiženy zejména z důvodu odlišné anatomické stavby jejich urogenitální soustavy. Vůbec nejčastějším původcem infekcí močových cest je uropatogenní *Escherichia coli*, následovaná bakteriemi *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* nebo *Enterococcus faecalis*. Patogeneze těchto mikroorganismů je v mnohých případech posilněna jejich schopností tvořit biofilmy, které se často tvoří na močových katetrech. Mikroby se díky tvorbě biofilmů adaptují na prostředí a jsou odolnější vůči antibiotikům a imunitnímu systému hostitele. Se zavedením katetru a tvorbou biofilmu je spojeno až 95 % všech případů infekcí močových cest.

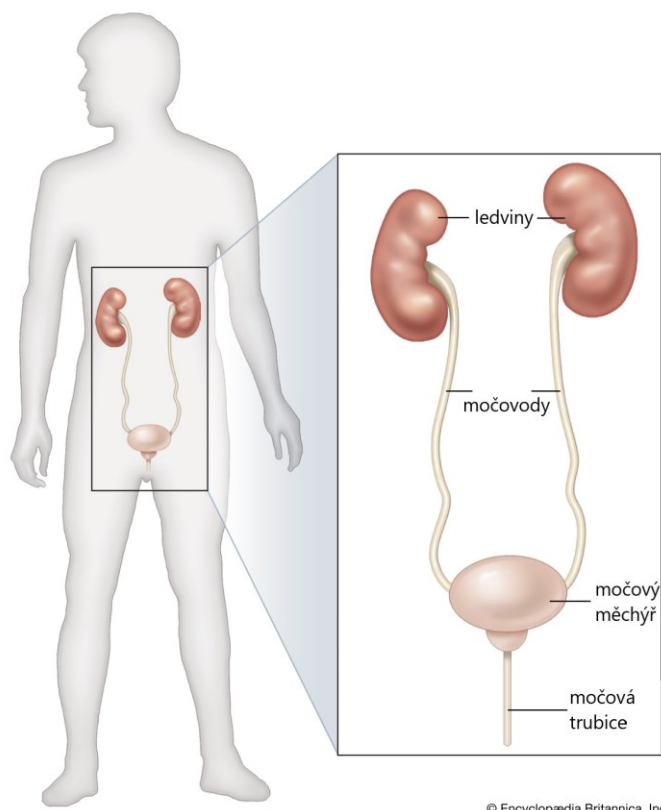
Jak diagnostika, tak i léčba infekcí močových cest je velice obtížná. Onemocnění má odlišné projevy u lidí různých věkových skupin, a navíc přesná identifikace patogenu může trvat až 48 hodin. Léčba je pak ztížena nejen tvorbou biofilmů, nýbrž i stále narůstající rezistencí mikroorganismů vůči antimikrobiálním látkám.

Tato bakalářská práce je tedy zaměřena zejména na shrnutí informací o nejčastějších uropatogenech. Detailně jsou zde popsány mechanismy, které těmto mikroorganismům umožňují napadat renální soustavu hostitelského organismu a přetrvávat v ní. Práce dále popisuje v současné době nejčastěji užívané diagnostické metody. Zmíněny jsou ale také techniky, které jsou vhodnými kandidáty pro rychlejší a přesnější diagnostiku infekcí močových cest. V neposlední řadě je v této práci popsána antibiotická terapie jednotlivých typů infekcí močových cest, ale vylíčené jsou také možnosti alternativní léčby a prevence, které mohou zpomalit proces rozvoje antimikrobiální rezistence.

# 1 STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA MOČOVÝCH CEST

Močové cesty (MC) jsou orgánovou soustavou, jejímž hlavním úkolem je odvádět z vnitřního prostředí organismu nepotřebné či škodlivé substance. Ústrojí má za úkol řídit výdej vody a iontů v závislosti na denním příjmu jednotlivých složek a zajistit tak i homeostázu. Močová soustava se na udržení stálosti vnitřního prostředí podílí zejména tak, že reguluje vylučování a vstřebávání vodíkových a uhličitánových iontů. Díky tomu se pohybuje pH mimobuněčné tekutiny v rozmezí hodnot 7,36 až 7,44 (Kittnar, 2020). Pokud je narušeno hospodaření s vodou a ionty, může dojít např. k hypernatrémii nebo hyponatrémii. Jedná se o stavy, kdy je narušen poměr mezi koncentrací sodíku a množstvím celkové tělesné vody (Schrier, 2006). Orgány močového ústrojí dále udržují osmolalitu a objem tělesných tekutin, regulují jejich iontové složení a vylučují produkty metabolismu (např. močovinu a kreatinin). Důležitá je také endokrinní funkce ledvin (Kittnar, 2020).

Z anatomického hlediska se močové cesty dělí na dvě části. Prvním úsekem jsou horní cesty močové, které zahrnují ledviny a močovody, zatímco druhá část, dolní cesty močové, se skládá z močového měchýře a močové trubice (Mahadevan, 2019b). Uložení těchto orgánů v lidském těle je zobrazeno na Obrázku 1.



**Obrázek 1** – Uložení orgánů močových cest v lidském těle (upraveno dle Vay *et al.*, 2019)

## 1.1 Ledviny

Ledviny jsou v lidském organismu uloženy retroperitoneálně, což zajišťuje mechanickou ochranu, termostabilitu jejich vnitřního prostředí a minimální vzdálenost od břišní aorty. Břišní aorta představuje pro ledviny hlavní přívod krve (Kittnar, 2020) a do každé ledviny vstupuje jako ledvinná tepna. Tyto tepny se v místě tzv. ledvinových branek rozpadají na přední a zadní části, které mají za úkol zásobit jednotlivé segmenty ledvin krví. Cévy z těchto úseků se spojují v ledvinnou žílu a ta odvádí krev do dolní duté žíly. Za fyziologického stavu proteče ledvinami za minutu více než 1 litr krve (Mahadevan, 2019a).

Z důvodu rozdílného uspořádání tkáně v ledvinách rozlišujeme kůru a dřeň ledvin. Dřeň je tvořena tzv. ledvinnými pyramidami, na jejichž vrcholy navazují ledvinné kalichy, které pak ústí do ledvinné pánvičky (Kittnar, 2020). Základními stavebními jednotkami ledvin jsou nefrony, kterých je v každé ledvině přes 1 milion. Nefrony se nachází se v kůře i dřeni ledvin. Tyto stavební jednotky se skládají z ledvinného tělíska, primárního tubulu, Henleovy kličky a distálního tubulu, na který navazují sběrací kanálky. Ledvinné tělísko má dvě komponenty, a to glomerulus (definován jako klubíčko kapilár) a Bowmanovo pouzdro (Anna, 2011).

Primární funkcí ledvin je vytvářet moč, která z těla odvede vodu a produkty metabolismu (Li *et al.*, 2008). K její tvorbě dochází v nefronech. Krev, která se dostává do ledvin, je filtrována v glomerulech, čímž dochází ke vzniku primární moči. Jakmile se tato moč dostane do tubulů, Henleovy kličky a sběracích kanálků, dochází k resorpci vody a takto upravená moč poté vstupuje do dalších částí močové soustavy (Wermuth, 2008).

## 1.2 Vývodné cesty močové

Vývodné cesty močové odstraňují z těla moč vytvořenou ledvinami, aniž by ji kvantitativně nebo kvalitativně upravovaly. Tyto cesty začínají ledvinnými kalichy a ledvinnou pánvičkou, na kterou navazují močovody, močový měchýř a močová trubice (Kittnar, 2020).

Močovody, stejně jako ledviny uložené retroperitoneálně, jsou kontraktilní trubice, které spojují ledviny s močovým měchýřem. U dospělého člověka jsou dlouhé 25 až 30 cm. Na vnější straně slizniční vrstvy se nachází svalový plášť, jehož uspořádání umožňuje močovodům vykonávat peristaltický pohyb (Mahadevan, 2019b).

Močový měchýř je dutý svalový orgán (Dainith a Martin, 2010), který u dospělého člověka leží za sponou stydkou a má tvar čtyřstěnu (Mangera *et al.*, 2013). Shromažďuje se v něm



moč přiváděná močovody a je tak rezervoárem tekutiny vývodných cest močových. Stěna močového měchýře je tvořena velkým množstvím záhybů, což spolu s faktem, že je močový měchýř vystlán přechodným epitelem, dělá tento orgán velice dobře roztažitelným. Fyziologická kapacita močového měchýře se pohybuje v rozmezí 10 až 300 ml (Kittnar, 2020).

Močová trubice spojuje močový měchýř s vnějším prostředím organismu. *Urethra feminina* je dlouhá 4 až 6 cm a její zevní ústí se nachází v předsíni poševní. Slouží striktně pro vývod moči, zatímco *urethra masculina* je zároveň vývodnou cestou pro sperma. Je dlouhá přibližně 18 až 20 cm a její zevní ústí leží u *glans penis* (Mahadevan, 2019b).

## 2 INFEKCE MOČOVÝCH CEST

Infekcí rozumíme v medicíně průnik biologického agens (nejčastěji některého z mikroorganismů, např. bakterie, viry, prvoci nebo houby) do těla hostitele. Infekce stejně tak zahrnuje reakci tkání na přítomnost tohoto agens v těle nebo na toxiny, které jsou jím produkovány. Pokud nedojde k narušení zdravotního stavu hostitele, mluvíme o tzv. subklinických infekcích (organismus je infikován, ale nedojde k projevu onemocnění). Pokud je poškozen zdravotní stav hostitele, dochází k rozvoji infekčního onemocnění. Hlavními vstupními branami infekčních agens do hostitelského organismu jsou kůže a sliznice, zejména pokud jsou v těchto místech poškozené tkáně. Do těla se ale mohou dostat současně s přijímanými potravinami a tekutinami, spojivkou oka či genitálním traktem. Důsledkem infekce pak mohou být lokální infekční onemocnění (např. vředy), infekce lokalizované ve vzdáleném místě (např. meningitida), ale také může dojít ke generalizaci infekce. V mnoha případech mohou být tato onemocnění přenášena z člověka na člověka, a to přímo (např. kontaktem s kůží nemocného), či nepřímo (např. alimentární cestou).

Organismy však nejsou proti infekčním agens zcela bez obrany, protože u nich funguje imunitní systém, který rychle a cíleně reaguje na napadení infekčním agens. Přežití organismu v průběhu věků zcela záviselo na těchto reakcích, které jsou již v dnešní době posíleny a doplněny užíváním různých medikamentů (Garg *et al.*, 2020). Bohužel i přesto, že v minulém století došlo ke zlepšení hygienických podmínek, zvýšení nároků na zdravotní péči a zdokonalení vakcín, infekční onemocnění způsobují každoročně po celém světě rozsáhlou morbiditu (Kennedy *et al.*, 2019).

Infekce močových cest (IMC) je definována vznikem bakteriurie, při níž se v 1 ml moči nachází alespoň  $10^5$  kolonie tvořících jednotek (CFU) (Tullus a Shaikh, 2020). Infekce močových cest patří mezi jedny z nejčastějších bakteriálních infekcí, které ročně postihují až 150 milionů lidí po celém světě. Přestože se jedná o infekce, které mohou postihnout ženy i muže, jsou IMC tradičně považovány za onemocnění žen (jsou infikovány až 30× častěji než muži). Uvádí se, že přibližně 50 % ženské populace bude některou z těchto infekcí za svůj život trpět (McLellan a Hustand, 2016; Rogers, 2021). Tullus a Shaikh (2020) navíc uvedli, že se jedná o běžné infekce u dětí do 7 let, protože postihují okolo 1,7 % chlapců a 8,4 % dívek (v prvním roce života jsou více infikováni chlapci, později dívky). Kojenci jsou obvykle ohroženi infekcemi močových cest z důvodu nošení plenek, ze kterých se bakterie mohou snadněji dostat do močové trubice dítěte (Rogers, 2021). Navíc až u 30 % dětí může IMC být první známkou anomálie v renálním ústrojí. Pokud nebude zahájena včasná léčba, může dojít

k poškození horních MC (např. špatný růst ledvin, recidivující pyelonefritida a zhoršená glomerulární filtrace) (Stein *et al.*, 2015). Společenské náklady v souvislosti s těmito infekcemi, včetně nákladů na zdravotní péči a proplacení zdravotního volna v zaměstnání, činí jen ve Spojených státech amerických přibližně 3,5 miliardy amerických dolarů ročně (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

## 2.1 Faktory zvyšující riziko infekcí močových cest

Důvodem, proč IMC trpí častěji ženy, je v mnohých případech anatomická stavba jejich močové trubice, která je kratší než u mužů. *Urethra feminina* je zároveň postavena blíže ke konečníku, odkud se mikroorganismy mohou přenést do okolí močové trubice a způsobit tak infekci (Walsh a Collyns, 2020; Ziyadi *et al.*, 2016). Riziko onemocnění u žen mohou také zvýšit genetické predispozice. Dalšími dvěma veřejně známými příčinami IMC u žen jsou nedostatečná hygiena zevního pohlavního ústrojí a pohlavní styk. Zvláště ohrožené jsou ženy, které používají při pohlavním styku spermicidy, u nichž se předpokládá, že ovlivňují vaginální flóru snížením počtu laktobacilů. To umožňuje bakteriím (např. *Escherichia coli*) kolonizovat genitální trakt a způsobit infekci (Walsh a Collyns, 2020). Dále u těhotných žen mohou IMC vznikat z důvodu částečné stagnace moči, která je způsobena útlakem orgánů MC v době gravidity. Náchylné k infekcím jsou i ženy po menopauze. Mají totiž nižší hladinu estrogenu v těle, což má za následek ztenčení vaginálního epitelu a tím pádem i oslabenou obranu vůči mikroorganismům. Na druhé straně u mužů se často s IMC setkáváme po 50. roku života spolu s nastupujícím onemocněním prostaty (Rogers, 2021).

Vyšší riziko vzniku IMC se dále předpokládá u lidí, kteří mají ledvinové kameny, u osob s oslabeným imunitním systémem nebo u pacientů s onemocněním diabetes mellitus (Ziyadi *et al.*, 2016). Infekce močových cest se u pacientů s cukrovkou rozvíjí v závislosti na věku člověka, metabolické aktivitě, délce trvání diabetes mellitus, mikrovaskulárních komplikacích, cerebrovaskulárním onemocněním nebo demenci (Fünfstück *et al.*, 2012). Zvýšená frekvence IMC u diabetických pacientů je způsobena několika mechanismy, včetně přítomnosti glykosurie, dysfunkce neutrofilů a zvýšené přilnavosti bakterií k uroepiteliálním buňkám (Mnif *et al.*, 2013). V současné době se udává, že u více než 50 % žen a mužů trpících cukrovkou se objevila dysfunkce močového měchýře, která může zhoršit vyprazdňování a zvýšit tak riziko infekce (Fünfstück *et al.*, 2012).

Velice ohroženou skupinou mohou být dále lidé s abnormalitami močového ústrojí (Rogers, 2021). Vrozené anomálie ledvin a močových cest jsou totiž skupinou poruch, které jsou

častou příčinou chronických onemocnění ledvin. Nejčastěji je změněn tvar ledvin, jejich velikost nebo poloha, časté jsou také obstrukční nebo neobstrukční dilatace močových cest (Palacios Loro *et al.*, 2015).

### **2.1.1 Tvorba mikrobiálních biofilmů**

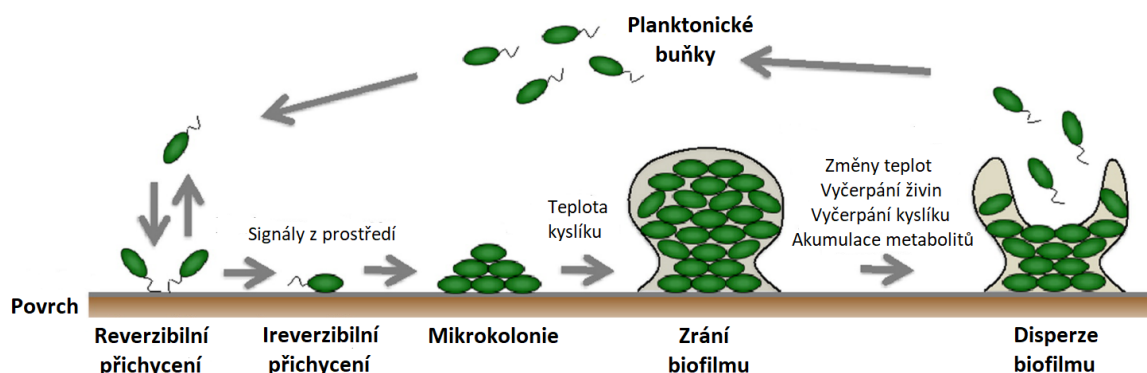
Infekcemi močových cest jsou dále ohroženi pacienti, u kterých bylo nezbytné do močového měchýře zavést katetr pro zmírnění jeho obstrukce (Rogers, 2021). Hlavní příčinou bakteriurie u těchto lidí je biofilm, který se může vytvořit na povrchu katetru. Jedná se o komplexní organický materiál (Nicolle, 2014) připojený na biotický či abiotický povrch. Biofilm je složen z mikrobiálních buněk, jež jsou přiloženy těsně k sobě a obklopeny vlastní extracelulární polymerní matrix (Wu *et al.*, 2015). Do biofilmů se začleňují také složky moči, kterými jsou např. Tamm-Horsfallovy proteiny (Nicolle, 2014). Mikroby se díky biofilmům mohou adaptovat na nepřátelské prostředí a zároveň se stávají tolerantními a rezistentními vůči antibiotikům (ATB). Dále jsou mikroorganismy díky těmto strukturám odolné vůči imunitním odpovědím hostitele, a proto může být obtížné léčit infekce spojené s biofilmem (Wu *et al.*, 2015). Nicméně některé bakteriální biofilmy mohou být pro lidské zdraví dokonce prospěšné. Existence některých biofilmů je totiž důležitá pro vytvoření rozmanité skupiny symbiotických bakterií, které označujeme jako lidský mikrobiom (Renner a Weibel, 2011).

Historie biofilmu sahá již do doby před 300 lety. Holandský vědec, Anthony van Leeuwenhoek, pozoroval v mikroskopu materiál získaný z povrchu vlastních zubů. Všiml si v něm velkého množství pohybujících se částic, které tehdy nazval „zvířecími kulisami“. Dnes však již víme, že se jednalo o biofilm, jehož znalost umožnila vyvrátit předpoklad, že mikroby vedou osamělý, až asociální život. Biofilmy jsou všudypřítomné a mohou se tvořit téměř na všech přírodních i umělých površích. Tuto schopnost biofilmy neztrácejí ani za extrémních podmínek (Dufour *et al.*, 2010).

Vnitřní prostředí biofilmu je obvykle heterogenní a jeho tvorba se stává z několika dílčích kroků (Toyofuku *et al.*, 2016). V prvním kroku se buňky reverzibilně připojují k cílovému povrchu a využívají k tomu řadu extracelulárních organel a proteinů (např. fimbrií, bičíků nebo curli) (Renner a Weibel, 2011). Povrchové připojení je vůbec nejdůležitější fází, protože bakterie odstupují od planktonického životního stylu. Nic jim však nebrání se do tohoto stavu znovu vrátit (Toyofuku *et al.*, 2016). Ve druhé fázi se po tomto reverzibilním připojení buňky k povrchu přichycují nevratně. Dochází již k sekreci extracelulární polymerní matrix, která usnadňuje adhezi mezi buňkami a povrchy. Tato látka se skládá z deoxyribonukleové

kyseliny (DNA), proteinů, lipidů a lipopolysacharidů (Renner a Weibel, 2011) a je zodpovědná za udržování trojrozměrné struktury biofilmu. Po nevratném buněčném připojení tak začínají bakteriální buňky vytvářet mikrokolonie (Toyofuku *et al.*, 2016), které mohou mít desítky až stovky mikrometrů v průměru. Bakterie zde i nadále vytvářejí extracelulární polymerní matrix a zapouzdřují se do vrstvy hydrogelu, který vytváří fyzikální bariéru mezi společenstvím mikroorganismů a vnějším prostředím. Následně se společenstvo díky replikaci buněk a další tvorbě polysacharidové látky rozrůstá do trojrozměrné struktury. Buňky jsou v tomto biofilmu „slepeny“ k sobě a jsou odolné vůči mechanickému poškození (Renner a Weibel, 2011). Z takto vytvořeného biofilmu se některé buňky vrací do svojí planktonické podoby a vytváří biofilmy na jiných místech. Tomuto procesu se říká disperze biofilmu.

Proces tvorby biofilmových struktur je znázorněn na Obrázku 2 a ukazuje také vybrané faktory prostředí, které ovlivňují jednotlivé fáze tvorby biofilmu. Morfologie biofilmů může být totiž ovlivněna řadou vnějších podmínek (např. teplotou kyslíku a dostupností živin) (Toyofuku *et al.*, 2016).



**Obrázek 2** – Faktory prostředí ovlivňující tvorbu biofilmu (upraveno dle Toyofuku *et al.*, 2016)

Biofilmy jsou hlavní příčinou lidských infekcí. Je jimi způsobena většina nozokomiálních onemocnění, protože bakterie kolonizují biomedicínské přístroje (např. protetické srdeční chlopně, nitroděložní tělíska, kontaktní čočky nebo močové katetry). Uvádí se, že se zavedením katetru je spojeno až 95 % všech případů IMC (Dufour *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2015). S katetrem spojené IMC představují velké riziko morbidit a mortality, navíc prodlužují délku pobytu v nemocnicích a zvyšují náklady na léčbu (Maharjan *et al.*, 2018). Přestože se společnost snaží přijít s novými způsoby prevence (např. vyvinout vhodný katetrizační materiál), neúčinnější metodou stále zůstává vyhnout se nepotřebným

katetrizacím, popř. katetr co nejdříve odstranit z těla. Katetr je nutné zavádět do močových cest za antiseptických podmínek a drenážní vak udržovat pod úrovní močového měchýře a močové trubice. Dále je nezbytné, aby katetr do těla zaváděl vyškolený pracovník a použil k tomu vhodný lubrikační prostředek (Tenke *et al.*, 2017).

## **2.2 Klasifikace a příznaky infekcí močových cest**

Klasifikace onemocnění se obecně provádí za účelem organizace doposud získaných poznatků o dané chorobě a je důležitá pro diagnostiku a léčbu pacienta. Dále může být nápomocná při navrhování výzkumných projektů (Smelov *et al.*, 2016). Dle Bien *et al.* (2012) můžeme IMC dělit dle místa infekce na cystitidu, pyelonefritidu a bakteriurii, dalšími chorobami MC může být uretritida a prostatitida (Sheerin, 2011). Publikace autorů Flores-Mireles *et al.* (2015) dále zmiňuje klinické rozdělení IMC na nekomplikované a komplikované.

### **2.2.1 Cystitida**

Cystitida je označení pro infekci močového měchýře a je nejčastější formou infekcí močových cest. Nejčastěji se projevuje dysurií, opakující se ostrou bolestí v oblasti nad sponou stydkou, hematurií a páchnoucí či zakalenou močí. Pokud se u pacienta projeví takové příznaky, většinou nebývá problém určit diagnózu. Vzácně se u nemocného mohou objevit systémové příznaky, jakými jsou např. horečka, nevolnost či zvracení (Sheerin, 2011).

### **2.2.2 Pyelonefritida**

Akutní pyelonefritida je považována za závažnou IMC, kterou je označován zánět ledvinové pánvičky a celých ledvin. Na takovou infekci většinou poukazuje bolest v boku nebo jeho zvýšená citlivost. Pyelonefritida se obvykle projeví náhle, a to systémovými příznaky (nejčastěji horečkou, zimnicí a malátností), popřípadě příznaky spojenými se zánětem močového měchýře. Nicméně v diagnostických kritériích pyelonefritidy jsou určité mezery. Téměř 20 % pacientů s pyelonefritidou nemá příznaky zánětu močového měchýře a u jiných nenastoupí horečka. Některé studie pyelonefritidy dokonce nevyžadovaly jako kritérium pro zařazení do studie ani bolest a citlivost v boku. Také se značně liší klinické projevy onemocnění a jeho závažnost. Bolest v boku může být mírná a pacient nemusí mít zvýšenou teplotu (popř. jen mírně), u jiných pacientů může na druhou stranu dojít k septickému šoku (Solomon *et al.*, 2018).

### 2.2.3 Bakteriurie

Bakteriurie, resp. asymptomatická bakteriurie, je stav výskytu bakterií v nekontaminovaném vzorku moče. V tomto případě však nebývají na rozdíl od jiných onemocnění zaznamenány žádné příznaky charakteristické pro IMC (Trautner, 2012). Asymptomatická bakteriurie u daného jedince zvyšuje riziko rozvoje symptomatické IMC. Dle dosavadních studií se do 1 týdne objeví příznaky infekce u 8 % žen (Sheerin, 2011). Existuje také termín „významná bakteriurie“, který byl zaveden již v roce 1960 s předpokladem, že bakterie mají tendenci se množit ve velkém množství moči (přítomnost více než  $10^5$  CFU v 1 mililitru moči). Tato teorie tehdy pomohla určit, zda byl vzorek sekundárně kontaminovaný nebo je pacient skutečně infikován. V roce 1982 však bylo v 1 mililitru moči pacientky s lehčí infekcí močových cest prokázáno pouze  $10^2$  CFU. Ve skutečnosti tedy nelze stanovit žádný fixní počet bakterií, který by významnou bakteriurii prokazoval (Smelov *et al.*, 2016).

### 2.2.4 Uretritida

Uretritida, tedy zánět močové trubice, je převážně pohlavně přenosné onemocnění způsobené bakteriemi *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* a *Trichomonas vaginalis*. Zřídka se může vyvinout jako důsledek lokálního chemického podráždění. Obvykle se projevuje dysurií a výtokem z uretry po pohlavním styku, běžně může být i asymptomatická. Uretritida může být gonokoková nebo v případě absence těchto Gram-negativních diplokoků non-gonokoková. Non-gonokokový typ uretritidy je nejčastějším onemocněním genitálního traktu u mužů (Sarier a Kukul, 2019; Sheerin, 2011).

### 2.2.5 Prostatitida

Prostatitida je třetí nejčastěji se vyskytující onemocnění MC u mužů (po rakovině prostaty a benigní hyperplazii prostaty) a uvádí se, že téměř polovina mužské populace bude v určité fázi života trpět jejími příznaky (Khan *et al.*, 2017). Prostatitida se obvykle projevuje dysurií a bolestí v oblasti perinea či šourku (Sheerin, 2011). Akutní bakteriální prostatitida je charakterizována závažnými příznaky onemocnění prostaty a systémovou infekcí. Bakterie v takovém případě způsobují akutní bakteriální IMC. Chronická bakteriální prostatitida je vyvolána chronickou bakteriální infekcí a u pacientů většinou vyvolává opakované IMC způsobené stejným kmenem bakterií. Příznaky prostatitidy se v tomto typu mohou, ale také nemusí projevit. Dalšími typy jsou asymptomatická zánětlivá prostatitida a syndrom chronické pánevní bolesti. Mezi méně časté typy tohoto onemocnění řadíme prostatitidu houbovou, gonokokovou a virovou (Khan *et al.*, 2017).

### **2.2.6 Nekomplikované vs. komplikované infekce močových cest**

Akutní nekomplikované IMC zahrnují ojedinělé nebo opakující se epizody akutní cystitidy nebo akutní pyelonefritidy u jinak zdravých osob. Jedná se o infekce běžně se vyskytující u žen, které nemají závažné strukturální nebo funkční abnormality renálního ústrojí. Přestože IMC nejsou pohlavně přenosné choroby, často k těmto formám onemocnění dochází po pohlavním styku. U mužů s recidivující symptomatickou IMC nebo asymptomatickou bakteriurií je většinou nekomplikovanou formou infekce chronická bakteriální prostatitida.

Na druhé straně komplikované IMC jsou spojené se strukturální nebo funkční abnormalitou urogenitální soustavy. Mohou se ale stejně tak projevit u lidí, kteří mají jiné základní onemocnění zvyšující riziko závažnějšího průběhu infekce nebo selhání léčby. Komplikovaná IMC proto bývá často diagnostikována pacientům s polycystickou nefropatií, intersticiální nefritidou, lidem s dlouhodobě zavedeným externím močovým katetrem či neřešitelnou obstrukcí močových cest (Smelov *et al.*, 2016).

### **2.2.7 Recidivující infekce močových cest**

Recidivující infekce močových cest, u kterých dochází k reinfekci nebo relapsu, jsou tradičně definovány jako více než dvě nekomplikované IMC za posledních 6 měsíců nebo více než tři infekce diagnostikované v předešlém roce. Infekce močových cest se velmi často opakují u mladých imunokompromitovaných žen, které mají močové cesty anatomicky v pořádku. Studie, která se zaměřila na ženy ve vysokoškolském věku, prokázala u 27 % z nich recidivu onemocnění nejpozději do 6 měsíců od jejich první prodělané IMC. Jiná studie zkoumala recidivu infekce u žen starších 55 let a návrat onemocnění hlásilo 53 % těchto žen.

Opakující se IMC sice nejsou obvykle životu nebezpečné, ale jejich výskyt výrazně zvyšuje náklady na zdravotní péči a má navíc negativní vliv na pacientovu kvalitu života. Recidivující IMC může být jednak chronická, ale může také opakovaně vzplanout, aniž by v organismu přetrvávala. Důvod takových forem infekcí MC může být hledán v nedostatečné obraně hostitele nebo ve faktorech virulence bakterie (Jhang a Kuo, 2017).

### **2.2.8 Infekce močových cest s negativní kultivací moči**

V klinické praxi se běžně setkáváme s pacienty, kteří mají příznaky infekce močových cest, ale jejich vzorek moči po kultivaci nevykazuje pozitivní výsledek. Příčinou takových případů může být přítomnost ATB v moči nebo přítomnost zhoubného nádoru v močových cestách.



Nejčastěji pak bývají diagnostikovány uretrální syndrom, sterilní pyurie nebo idiopatická intersticiální cystitida (Sheerin, 2011).

Ženy postižené uretrálním syndromem pociťují časté nutkání k močení a bolesti při mikci. Cytoskopické vyšetření u pacientek většinou odhalí typické poškození močového měchýře, (tzv. trigonitidu), při níž dochází k metaplázii sliznice močového měchýře v oblasti *trigonum vesicae* (Palleschi *et al.*, 2017). Sterilní pyurie je charakterizována přítomností bílých krvinek v moči (symptomatická nebo asymptomatická) bez přítomnosti některého z uropatogenů. Obvykle se zvažuje, zda se nejedná o uretritidu nebo infekci způsobenou rychlým zánětem močové trubice. Pokud pyurie přetrvává, je pacient obvykle poslán na doplňující urologické vyšetření, aby se zjistilo, jestli příčinou onemocnění nejsou močové kameny nebo malignita MC. Dále idiopatická intersticiální cystitida se obvykle projevuje příznaky infekce dolních MC. Tyto příznaky bývají závažné a vysilující (Sheerin, 2011).

### 3 PŮVODCI INFEKČÍ MOČOVÝCH CEST

Infekce močových jsou nejčastěji způsobeny Gram-negativními a Gram-pozitivními bakteriemi (Flores-Mireles *et al.*, 2015). Gramovo barvení umožňuje klasifikovat bakterie na základě různé stavby jejich buněčné stěny. Gram-pozitivní bakterie mají tlustou buněčnou stěnu (cca 20 až 80 nm), zatímco buněčná stěna Gram-negativních bakterií je relativně tenká (méně než 10 nm). U Gram-negativních bakterií se ale v buněčné stěně vyskytuje také mnoho pórů (Mai-Prochnow *et al.*, 2016). Vůbec nejčastějším původcem IMC je uropatogenní *Escherichia coli* (UPEC). Procentuální zastoupení infekcí způsobených *Escherichia coli* a dalšími bakteriemi je zobrazeno v Tabulce 1. Tabulka zohledňuje rovněž nozokomiální výskyt IMC. Častým původcem těchto infekcí jsou také některé houby (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

Tabulka 1 – Nejčastější bakteriální původci IMC (upraveno dle Sheerin, 2011)

Mikroorganismus	Komunitní výskyt	Nozokomiální výskyt
<i>Escherichia coli</i>	77 %	56 %
<i>Proteus mirabilis</i>	4 %	6 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 %	7 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 %	9 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 %	4 %
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4 %	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	3 %
Ostatní původci IMC	5 %	15 %

#### 3.1 *Escherichia coli*

Rod *Escherichia* byl popsán v roce 1885 německým pediatrem, Theodorem Escherichem, a to ze stolice dítěte trpícího průjmovým onemocněním. *Escherichia coli* (*E. coli*) je Gram-negativní, tyčinkovitě zahnutá bakterie, která je zařazena do čeledi *Enterobacteriaceae* (Mainil, 2013). Tato bakterie je běžným komenzálem gastrointestinálního traktu (GIT) a ženského genitálního systému, na druhé straně je také jedním z nejdůležitějších lidských patogenů (Vila *et al.*, 2016). Vzhledem ke skutečnosti, že se *E. coli* nachází ve střevním traktu, využívá se jako indikátor v oblasti veřejného zdraví. Může totiž vypovídat o fekální kontaminaci vody či jiného materiálu.

Rozeznáváme řadu subtypů bakterie *E. coli*, které můžeme dle místa infekce dělit do dvou skupin. Pokud je bakterií vyvoláno střevní onemocnění, mluvíme o tzv. střevních patogenních

*E. coli*. Někdy bývá označení „patogenní“ nahrazeno slovem „průjmové“, přestože ne vždy mikroorganismus průjem vyvolává. Do skupiny střevních patogenních *E. coli* řadíme subtypy enteropatogenní *E. coli*, enteroinvazivní *E. coli*, enterotoxigenní *E. coli*, enterohemoragická *E. coli*, enteroagregativní *E. coli*, difúzně přilnavá *E. coli* a adherentně invazivní *E. coli*.

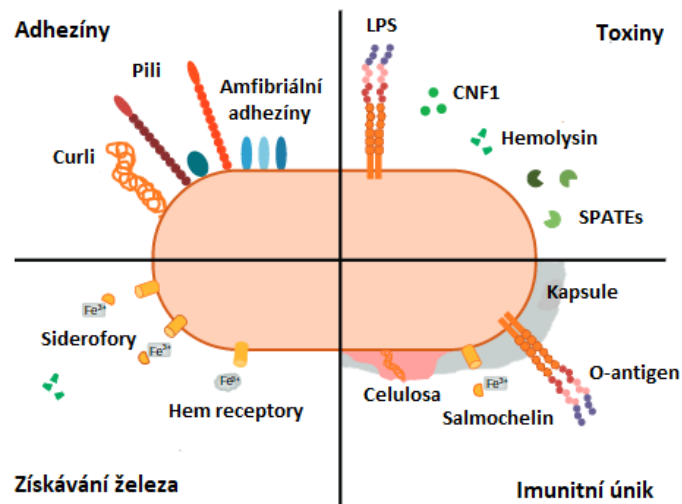
Pokud bakterie způsobí onemocnění jinde než ve tkáni GITu, mluvíme o tzv. extraintestinální patogenní *E. coli*. Tato skupina zahrnuje podtypy, které mohou způsobit IMC, infekce ran, pneumonie, meningitidy, peritonitidy nebo septikémie (Robins-Browne *et al.*, 2016). V době gravidity bakterie způsobují také poporodní infekce a u novorozenců mohou být příčinou časně a pozdní neonatální sepse (Vila *et al.*, 2016). Subtypy této skupiny označujeme jako uropatogenní *E. coli*, neonatální *E. coli* spojená s meningitidou a *E. coli* spojená se sepsí (Robins-Browne *et al.*, 2016). Pro studium IMC je tedy klíčová uropatogenní *Escherichia coli*. Tento subtyp zahrnuje kmeny, které mohou vstoupit do močových cest a kolonizovat je. Bakterie je schopná zde přetrvávat a díky svým faktorům virulence způsobit infekci močových cest (Agarwal *et al.*, 2012; Shah *et al.*, 2019).

### **3.1.1 Patogeneze a faktory virulence uropatogenní *Escherichia coli***

Rozvoj infekce renálního traktu způsobený uropatogenní *E. coli* se stává z několika dílčích kroků. Bakterie nejdříve kolonizuje periuretrální a vaginální oblasti těla a vzápětí také močovou trubici. Následně se UPEC začlení do lumen močového měchýře a v moči dochází k pomnožení těchto bakterií v planktonickém stavu. Tyto bakterie mohou také přilnout k epitelu močového měchýře a následně vytvořit biofilmovou strukturu. Dalším krokem je vytvoření intracelulárních bakteriálních společenstev v močovém měchýři a vývoj intracelulárních rezervoárů bakterií v urotelu. Tento krok je důležitý pro invazi a replikaci bakteriálních buněk. Konečným krokem je kolonizace ledvin a poškození měkkých tkání v hostitelském organismu. Zároveň se rozvíjí také riziko bakteriémie a septikémie (Terlizzi *et al.*, 2017).

Faktory virulence (FV) můžeme obecně charakterizovat jako struktury nebo strategie, které podporují infekční potenciál patogenního mikroorganismu. Strukturami mohou být např. kapsule, bičíky nebo fimbrie, zatímco strategií je myšlena produkce exotoxinů, translokace a narušení hostitelských membrán nebo mechanismus získávání železa (Hill, 2012). U kmenů uropatogenní *E. coli* se vyvinula skupina faktorů virulence, díky nimž bakterie mohou kolonizovat močové cesty hostitele. Zároveň tyto faktory umožňují bakteriím odolávat obranným mechanismům v hostitelském organismu. Ty byly považovány za klíčové

pro diagnostiku IMC a rozděleny do dvou skupin. První skupina zahrnuje FV, které jsou navázané na povrch buňky bakterie, zatímco druhá skupina seskupuje látky vylučované a transportované do místa účinku (Bien *et al.*, 2012). Dle dřívější studie byly faktory virulence a tzv. fitness faktory *E. coli* rozděleny do čtyř skupin, které jsou zobrazeny na Obrázku 3 (Lüthje a Brauner, 2014).



Obrázek 3 – Faktory virulence a fitness faktory *E. coli* (upraveno dle Lüthje a Brauner, 2014)

### 3.1.1.1 Adhezivní faktory

Adhezíny umožňují bakteriím přichytit se k hostitelským buňkám. Mezi nejlépe prozkoumané patří tzv. pili neboli fimbrie. Jedná se o bičíkovitá, adhezivní, extracelulární vlákna, která umožňují uropatogenní *E. coli* přilnout k urotelu při vstupu do močového měchýře. Toto přilnutí je zprostředkováno za pomoci vazby na specifické receptory přítomné na povrchu močového měchýře (Cordeiro *et al.*, 2016; Hallstrom a McCormick, 2015).

U bakterií druhu *E. coli* vazbu na živé i neživé povrchy zprostředkovávají fimbrie typu 1, které jsou rovněž klíčové pro rané stádium tvorby biofilmu. V případě UPEC umožňují tyto pili adhezi k receptorům obsahujícím manózu a podporují tvorbu intracelulárních bakteriálních společenstev. Samy o sobě však nejsou schopné způsobit IMC. Jsou kódovány tzv. *fim* determinantem, který se skládá ze dvou nezávislých transkripčních jednotek (polycistronického operonu a pilusového systému) (Lüthje a Brauner, 2014; Müller *et al.*, 2009).

P fimbrie jsou dalším typem pili a obvykle jsou spojované s pyelonefritidou. P fimbrie se vážou na sacharidovou strukturu  $\alpha$ -D-Galp-(1-4)- $\beta$ -D-Galp. V ledvinách se tyto pili silnou

vazbou napojují na Bowmanovo pouzdro, glomerulus nebo epiteliální buňky, které se nachází v cévní stěně. U hostitele vyvolávají vznik bakteriurie a napomáhají *E. coli* překonat epiteliální bariéru cévy, vstoupit do krevního řečiště a způsobit hemaglutinaci erytrocytů. P fimbrie jsou kódovány shlukem genů *pap*. K expresi P antigenu dochází v buňkách renálního traktu a také v erytrocytech (Alam Parvez a Rahman, 2018).

Méně časté než fimbrie typu 1 a P jsou F1C/S fimbrie. Ty se váží v celém močovém traktu na receptory obsahující galaktosylceramid, v ledvinách na receptory obsahující globotriaosylceramid. Do skupiny adhezínů zařazujeme také fimbrie F9, fimbrie typu 3 nebo antigen 43. Dále se střevními infekcemi (zvláště u malých dětí) jsou spojované Afa/Dr adhezíny. Ty jsou důležité také v případě vzniku extraintestinálních onemocnění včetně IMC (Lüthje a Brauner, 2014).

Mezi důležité adhezíny řadíme dále tzv. curli. Curli jsou extracelulární proteiny produkované nejen *E. coli* ale také např. bakteriemi z rodu *Salmonella* (Evans a Chapman, 2014). Podílejí se na kolonizaci perinea, tvorbě biofilmu nebo na adhezii ke slizničním a endoteliálním buňkám. Curli se skládají z hlavní podjednotky CsgA, vedlejší podjednotky CsgB a pro svůj vznik a vývoj vyžadují pomocné proteiny (Agarwal *et al.*, 2012).

### 3.1.1.2 Toxiny

Toxiny jsou látky, které fungují na základě různých mechanismů. Obecně však platí, že mění určité funkce hostitelské buňky. Některé toxiny ovlivňují imunitní odpověď, jiné mění morfologii hostitelských buněk nebo vyvolávají buněčnou smrt (Hallstrom a McCormick, 2015).

Hlavní složkou buněčných stěn Gram-negativních bakterií je tzv. lipopolysacharid (LPS), který je vysoce imunogenní. V literatuře bývá označen také jako endotoxin, protože je vázán na bakteriální buňku a není vylučován do okolí jako jiné toxiny (Lüthje a Brauner, 2014). LPS se skládá ze dvou složek (hydrofilního lipidu A a hydrofilního polysacharidu), které jsou nezbytné pro jeho biologickou aktivitu. O-antigeny přítomné ve stěně bakterie jsou také součástí LPS a mají adhezenční vlastnosti. Lipid A naproti tomu ovlivňuje imunitní odpověď hostitele (Sampath, 2018).

Dalším typem toxinu je  $\alpha$ -hemolysin. Je to cytotoxická látka, která působí lyticky na erytrocyty, ale rovněž na zárodečné buňky v močových cestách (včetně buněk imunitních, epiteliálních a endotelových). Látka napadá zejména neutrofilů a v močovém měchýři usmrcuje velké buňky nespecifické (tedy vrozené) imunity. Dále  $\alpha$ -hemolysin snižuje

produkci cytokinů a *E. coli* exprimující  $\alpha$ -hemolysin může vyvolat také krvácení nebo exfoliaci (Lüthje a Brauner, 2014).

Mnoho patogenních kmenů *E. coli* (včetně UPEC) produkuje cytotoxický nekrotizující faktor 1. Jedná se o proteinový toxin, který ovlivňuje funkci imunitních buněk a epitelu. Pro správnou funkci buněk a epitelu je nezbytná přítomnost tzv. Rho GTPáz. Cytotoxický nekrotizující faktor 1 ovšem deamiduje v těchto bílkovinách glutamin, který je klíčový pro syntézu guanosintrifosfátu. Z toho důvodu jsou pak Rho proteiny zadrženy v konstitutivně aktivovaném stavu (Piteau *et al.*, 2014).

Mezi toxiny můžeme zařadit také autotransportéry serinových proteáz čeledi *Enterobacteriaceae*. Do vnějšího prostředí jsou tyto vysokomolekulární proteázy transportovány sekrečním systémem typu Va. Autotransportéry serinových proteáz přispívají k cytotoxicitě a adhezenci k buňkám, modifikují imunitní odpověď a podílí se na proteolýze substrátů (Pokharel *et al.*, 2019).

### **3.1.1.3 Mechanismy získávání železa**

Bakterie potřebují železo pro správnou funkci svého metabolismu a pro schopnost se rozmnožovat. V močových cestách je však dostupnost železa velice omezená, a proto jsou bakterie vybaveny systémy, které jim umožňují v močovém traktu přežít. Obecně mohou patogenní mikroorganismy získávat železo z bílkovinných zdrojů hostitele nebo z hemu. Z tohoto důvodu klesá v hostitelském organismu při bakteriální infekci koncentrace transferinu nebo laktoferinu (Lüthje a Brauner, 2014; Vagralli, 2009).

Jedním z mechanismů vychytávání železa jsou tzv. siderofory, které soutěží o železo s bílkovinami hostitele. Pokud tuto „soutěž“ vyhraje právě siderofor, je železo do nitra bakteriální buňky absorbováno speciálními povrchovými receptory. Bakterie pak může získané železo využít dle aktuálních potřeb (Vagralli, 2009). Dalším způsobem získání železa je vychytávání hemů prostřednictvím ChuA nebo Hma. Bylo prokázáno, že vychytávání hemu za pomoci systému ChuA přispívá k virulenci bakterie více než hemový receptor Hma. ChuA pomáhá kolonizovat močový měchýř a ledviny, zároveň se podílí na vytváření intracelulárních bakteriálních společenstev (Garcia *et al.*, 2011).

### **3.1.1.4 Únik před imunitní odpovědí**

Reakcí organismu na infekci je protizánětlivá odpověď, během které dochází k vyplavení neutrofilů a eliminaci bakterií. Uropatogenní *E. coli* má však schopnost se v takové situaci

bránit. Může se začlenit do biofilmu nebo se ukrýt uvnitř buněk močových cest. Tím pádem nebude imunitní systém hostitele schopný tyto bakterie najít a zneškodnit. Bakterie si zároveň vyvinuly rezistenci vůči séru, ve kterém mohou být zneškodněny komplementárním systémem nebo opsonizovány a degradovány fagocytárními buňkami (Lüthje a Brauner, 2014).

### **3.2 *Proteus mirabilis***

*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) je Gram-negativní tyčinkovitá bakterie, která je řazena do třídy *Gammaproteobacteria* a je již dlouho uznávána jako příslušník řádu *Enterobacteriales*, čeledi *Enterobacteriaceae*. *P. mirabilis* se běžně vyskytuje v půdě, vodních zdrojích a odpadních vodách, současně je ale běžným komenzálem GITu lidí a zvířat (Armbruster *et al.*, 2018). U zdravých jedinců představuje *P. mirabilis* asi 0,05 % střevní mikroflóry. Jedná se o oportunní patogen, který způsobuje onemocnění dýchacích cest, GITu, očí, kůže a uší. Je ale také častým původcem komplikovaných infekcí močových cest u pacientů s anatomickými nebo funkčními abnormalitami orgánů renálního ústrojí. Bakterie je známá pro svoji schopnost tvořit krystalické biofilmy a bývá tak častým původcem IMC spojených s katetrem. Pacienti trpí zadržováním moči a refluxem, bolestivým roztažením močového měchýře nebo také pyelonefritidou. V případě odstranění katetru dále může *P. mirabilis* způsobit trauma močové trubice a sliznice močového měchýře (Wasfi *et al.*, 2020). Infekce močových cest způsobené bakterií *P. mirabilis* bývají navíc komplikovány nejen tvorbou ledvinných kamenů (tzv. urotiliázou), ale také trvalým poškozením ledvin, bakteriemií a sepsí. Sepsis je příčinou vysoké mortality u těchto infekcí (Armbuster *et al.*, 2018). Dle Schaffer *et al.* (2015) způsobuje *P. mirabilis* 1 až 10 % ze všech IMC.

#### **3.2.1 Patogeneze a faktory virulence *Proteus mirabilis***

Močové cesty hostitele mohou být přerušovaně kolonizovány bakterií *P. mirabilis* díky skutečnosti, že se ve střevním traktu hostitele nachází rezervoáry tohoto mikroorganismu. Infekce močových cest tak pravděpodobně začíná přítomností těchto močových patogenů ve střevě, odkud mohou kontaminovat okolí močové trubice. Během zavádění katetru do močových cest může být v některých případech tento lékařský nástroj kontaminován bakterií. Ta pak může být schopná vstoupit do močové trubice, kolonizovat uretru a následně se dostat až do močového měchýře. Fakt, že se v močových cestách katetr nachází, brání normálnímu vylučování patogenů s močí. Navíc tradiční Foleyho katetry jsou navrženy tak,

že v močovém měchýři zůstává 10 až 100 ml moči, která poskytuje bakteriím vhodné prostředí pro jejich replikaci (Yuan *et al.*, 2021).

*P. mirabilis* má celou řadu FV, které napomáhají rozvoji infekcí močových cest. Vazbu na buňky v močových cestách a pravděpodobně také na katetr umožňují fimbrie a jiné bakteriální systémy opatřené adhezivními proteiny (Armbruster a Mobley, 2012). Důležitým faktorem virulence *P. mirabilis* je bičík (Scavone *et al.*, 2014). Jedná se o složitou strukturu, která posunuje bakteriální buňky prostředím. Bičík je nejlépe prozkoumaným mechanismem, díky kterému se bakterie pohybují (Subramanian a Kearns, 2019). Dále je bakterie *P. mirabilis* schopna tzv. rojení (Armbruster a Mobley, 2012). Jedná se o pohyblivé chování závislé na bičíku, které bakteriálním buňkám umožňuje přesunout se z počátečního místa kolonizace (např. z povrchu katetru) na uroepiteliální buňky močových cest. Proces je zahájen kontaktem bakterie s pevným povrchem. Tento kontakt inhibuje totiž rotaci bičíku (Cusick *et al.*, 2012).

*Proteus mirabilis* dále produkuje ureázu (Armbruster a Mobley, 2012). Ureáza je nikl-metaloenzym, který urychluje hydrolýzu močoviny. Touto rozkladnou reakcí vzniká molekula kyseliny uhličitě a dvě molekuly amoniaku. Kyselina uhličitá i amoniak se v moči vážou na hořečnaté a vápenaté ionty, čímž dochází ke vzniku fosforečnanu hořečnato-amonného a uhličitánového apatitu. Tyto minerály se v moči následně vysráží a na katetrech vytvoří krystalické usazeniny nebo se shluknou za vzniku kamenů v orgánech MC. Kvůli ureáze tak dochází ke vzniku krystalických biofilmů a tvorbě močových kamenů. Navíc může docházet ke zvýšení pH moči, protože amoniak vysoce zvyšuje pH vodných roztoků (Norsworthy a Pearson, 2017).

Mezi další faktory virulence *P. mirabilis* patří mechanismy, díky kterým si bakterie uvnitř močových cest získává potřebné živiny (Armbruster a Mobley, 2012). Uropatogeny (včetně *P. mirabilis*) mohou do okolního prostředí vylučovat degradativní toxiny a různé enzymy. Tyto substance jsou schopné rozložit cílovou tkáň, uvolnit tak vyžadované živiny a zrychlit tak i šíření infekce v těle hostitele (Jacobsen *et al.*, 2008). Dále je *P. mirabilis* (stejně jako bakterie *E. coli*) schopný imunitního úniku (Armbruster a Mobley, 2012). Potlačit imunitní odpověď hostitele je tento patogen schopný zejména díky glykokalyxu. Glykokalyx je vysoce hydratovaný polymer bakteriálních buněk, který chrání buňku před účinkem antibiotik. Důležitou schopností tohoto patogenu je navíc tvorba proteáz. Proteázy inhibují funkci imunoglobulinů, komplementu a antimikrobiálních peptidů, které za fyziologického stavu



chrání sliznici MC. Imunitní únik je dále posílen produkcí LPS, který navíc zrychluje tvorbu krystalických biofilmů (Jacobsen *et al.*, 2008).

### 3.3 *Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) je Gram-negativní, fakultativně anaerobní, nepohyblivá a tyčinkovitá bakterie, která patří do čeledi *Enterobacteriaceae*. Je blízce příbuzná bakteriím *Salmonella enterica* a *E. coli*, jelikož i *K. pneumoniae* může kolonizovat širokou škálu živočišných a rostlinných hostitelů. Lze ji běžně nalézt v půdě, vodě, v dýchacích cestách, střevech či nosohltanu (Gonzalez-Ferrer *et al.*, 2021; Wyres a Holt, 2016). Tento patogen byl poprvé popsán v roce 1882 Carlem Friedlanderem jako mikroorganismus izolovaný z plic lidí, kteří zemřeli na pneumonii. Obecně jsou druhy *Klebsiella* původcem infekcí dýchacích cest, krevního řečiště a renálního traktu. Infekce se objevují zejména u hospitalizovaných a imunitně oslabených jedinců. Nejčastějším místem infekce *K. pneumoniae* jsou právě močové cesty. Ohroženou skupinou jsou pak převážně lidé s onemocněním diabetes mellitus a pacienti se zavedeným katetrem. *K. pneumoniae* je tedy endemickým oportunním patogenem, který představuje značnou zátěž pro zdravotní systém (Martin a Bachman, 2018).

#### 3.3.1 Patogeneze a faktory virulence *Klebsiella pneumoniae*

Stejně tak jako u většiny infekcí močových cest se i v případě *K. pneumoniae* předpokládá, že klíčová je přítomnost bakterií v GITu. Odtud totiž bakterie mohou unikat do okolí močové trubice a pak do dalších částí močových cest (Paczosa a Mecsas, 2016).

Nejlépe prostudovanými FV bakterie *K. pneumoniae* jsou bakteriální kapsulární polysacharid, LPS, fimbrie, vnější membránové proteiny a siderofory vychytávající železo. Kapsulární polysacharid produkuje většina kmenů *K. pneumoniae*. Pro bakterii je důležitý, protože jí poskytuje rezistenci k antimikrobiálním peptidům a fagocytóze hostitelskými buňkami imunitního systému. Schopnosti odolávat fagocytóze dále přispívají LPS, fimbrie typu 1 a typu 3 a také vnější membránové proteiny. Tyto faktory ještě umožňují bakterii přilnout k živým i neživým povrchům a mění propustnost antibiotik dovnitř bakteriální buňky. Siderofory (např. aerobaktin, enterobaktin a salmochelin) se pevně váží na extracelulární železo a poté opět vstupují do bakteriální buňky. Tato schopnost výrazně podporuje patogenní potenciál *K. pneumoniae* (Gonzalez-Ferrer *et al.*, 2021).

### 3.4 *Enterococcus faecalis*

Enterokoky jsou Gram-pozitivní bakterie, které se za fyziologického stavu vyskytují v GITu lidí a zvířat. Kdysi byly enterokoky považovány pouze za neškodné komenzály střevního traktu. Jsou však třetím nejčastějším mikroorganismem, který zapříčiňuje nozokomiální onemocnění i vzhledem k nárůstu jejich rezistence k léčivům. Převládajícím patogenním druhem rodu *Enterococcus* je v nemocničním prostředí *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (Starikova *et al.*, 2013; Vebø *et al.*, 2010). Tento oportunní patogen způsobuje infekční endokarditidy, bakteriémie a IMC, které se opakují nebo přecházejí do chronicity. *E. faecalis* často postihuje pacienty se strukturálními abnormalitami MC, ale můžeme jej izolovat rovněž z katetru (Nallapareddy *et al.*, 2011; Vebø *et al.*, 2010).

#### 3.4.1 Patogeneze a faktory virulence *Enterococcus faecalis*

Bakterie rodu *Enterococcus* mají celou řadu faktorů virulence. Za zmínku stojí zejména enterokokový povrchový protein, želatináza a schopnost vytvářet silné struktury biofilmu. Povrchový protein zastupuje důležitou roli při adhezenci, tvorbě biofilmu a při IMC podporuje patogenizi mikroorganismu. Želatináza vylučovaná bakteriální buňkou patří mezi metaloproteázy. Její schopností je rozkládat kolagen, kasein a hemoglobin a následně podporovat tvorbu biofilmových struktur (Rahimi *et al.*, 2018).

Sava *et al.* (2010) dále zmiňují např. agregační látku, kterou se označuje skupina povrchových proteinů enterokoků. Tato látka podporuje konjugaci, čímž přivádí do blízkého kontaktu buňky dárce a příjemce. Kromě konjugace agregační látka zlepšuje adhezenci bakterií k renálním tubulárním buňkám a podporuje možnost přežití uvnitř lidských makrofágů. Patogenezi ovlivňují také pili, které i u enterokoků můžeme pozorovat.

### 3.5 *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) je běžnou Gram-negativní tyčinkovitou bakterií, která je známá pro svoji schopnost přizpůsobit se a přežít i v nepříznivých podmínkách (např. při minimální zásobě výživy). *P. aeruginosa* je ubikvitární a multirezistentní patogen, který způsobuje onemocnění rostlin, zvířat i lidí. Často je tato bakterie spojována se závažnými, zejména nozokomiálními nemocemi. Těmi mohou být pneumonie spojené s ventilátorem či různé syndromy sepse. Závažné infekce způsobené bakterií *P. aeruginosa* postihují hlavně pacienty se stávajícím onemocněním (např. cystickou fibrózou a traumatickými popáleninami). Velký dopad infekce *P. aeruginosa* je způsoben hlavně její

schopností vytvářet biofilm (Obrázek 4). Přestože byl učiněn velký pokrok v antimikrobiální terapii, úmrtnost způsobená tímto patogenem se stále pohybuje v rozmezí 18 až 61 % (Artini *et al.*, 2018).



Obrázek 4 – Růst *Pseudomonas aeruginosa* v biofilmu (převzato z Motarjemi *et al.*, 2014)

### 3.5.1 Patogeneze a faktory virulence *Pseudomonas aeruginosa*

Infekce močových cest způsobené *P. aeruginosa* mají často progresivní průběh. U této bakterie můžeme pozorovat celou řadu FV, které jí napomáhají způsobovat takto závažná onemocnění. Prevalence těchto faktorů se navíc může lišit mezi kmeny na základě původu daného kmene.

Jedním se zásadních faktorů virulence *P. aeruginosa* je produkce exotoxinu A (Derakhshan a Hosseinzadeh, 2020). Exotoxin A v cílových buňkách inhibuje aktivitu elongačního faktoru 2. Touto inhibicí je znemožněna syntéza nových proteinů a dochází proto k buněčné smrti (Wang *et al.*, 2010). V místě kolonizace má exotoxin A nekrotizující vlastnosti a je navíc zodpovědný za invazi a imunosupresi. Na invazi se dále podílí fosfolipáza C a *P. aeruginosa* produkuje dokonce 2 druhy této fosfolipázy (hemolytickou a nehemolytickou). Zatímco hemolytická forma způsobuje lýzu erytrocytů, nehemolytická pravděpodobně napomáhá pseudomonádám přetrvávat v močových cestách a pronikat jimi.

Patogenezi *P. aeruginosa* zvyšuje také schopnost tvorby biofilmů, jejichž dominantní složkou je v tomto případě exopolysacharid neboli alginát. Je to právě schopnost tvorby biofilmu, díky

kteřé dokáže *P. aeruginosa* způsobit opakované či chronické IMC (Derakhshan a Hosseinzadeh, 2020). Mittal *et al.* (2009) navíc ve své studii uvedli, že *P. aeruginosa* nepřetržitě vnímá podněty v okolí a dokáže na ně reagovat. Moč je totiž pro bakterii komplexním médiem, ve kterém je neustále vystavována změnám pH nebo osmolarity. Tyto změny jsou dány stravovacími návyky hostitele, mění se ale také v závislosti na zdravotním stavu pacienta. V prostředí močových cest si *P. aeruginosa* musí také obstarat železo. K tomu slouží dva druhy sideroforů (pyochelin a pyoverdin), které na sebe váží železo z lidských proteinů (např. laktoferinu a transferinu).

### **3.6 *Staphylococcus saprophyticus* a *Staphylococcus aureus***

Stafylokoky jsou Gram-pozitivní koky, které v mikroskopu pozorujeme uspořádané do tvaru hroznového vína. Rod zahrnuje více než 40 druhů, z nichž většina běžně kolonizuje kůži a sliznice lidí nebo zvířat. Dle schopnosti produkovat enzym koagulázu, který způsobuje tvorbu krevních sraženin, dělíme stafylokoky na koaguláza-pozitivní a koaguláza-negativní (McClure a Zhang, 2022). *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) je zástupcem koaguláza-negativních stafylokoků a je druhým nejčastějším původcem nekomplikovaných IMC (zejména u sexuálně aktivních žen). Udává se, že je příčinou přibližně 5 až 10 % případů těchto infekcí (Hashemzadeh *et al.*, 2021). *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) řadíme rovněž mezi koaguláza-negativní druhy a způsobuje IMC s nízkou úmrtností. Je zodpovědný za přibližně 0,5 až 6 % případů IMC, z nichž téměř 65 % je asymptomatických (Navidinia *et al.*, 2021).

#### **3.6.1 Patogeneze a faktory virulence *S. saprophyticus* a *S. aureus***

Schopnost bakterie *S. saprophyticus* způsobit v hostitelském organismu infekci je možná díky jeho schopnosti přilnout k buňkám a přežít imunitní obranu hostitele (Alao *et al.*, 2020). Kolonizace bakteriemi *S. saprophyticus* probíhá prostřednictvím různých typů adhezinů. Mezi ně patří zejména hemagglutinyiny se schopností adheze a autolýzy nebo povrchová lipáza tvořící povrchové přívěsky podobné fimbriím. Bakterie díky nim pevně přilne k uroepitelu a následkem toho dochází k závažným infekcím. *S. saprophyticus* má také schopnost vytvářet biofilmy, které zvyšují jeho virulenci. Navíc poskytují bakteriím 100× až 1000× vyšší rezistenci vůči ATB (Hashemzadeh *et al.*, 2021). Spolu s dalšími FV (např. s kódováním ureázy, kódováním povrchových proteinů a regulačními geny) se bakterie brání v močových cestách kyselému pH, vysoké osmolaritě nebo zvýšené koncentraci močoviny. Ta má totiž za úkol udržovat horní močové cesty čisté. Neustále měnícím se podmínkám v močových

cestách hostitele se bakterie přizpůsobuje změnou genové exprese, což jí umožňuje přecházet z planktonického stavu do biofilmu. Tyto regulační systémy zároveň často podmiňují expresi faktorů virulence (Alao *et al.*, 2020).

Stejně tak i v případě bakterie *S. aureus* je tvorba biofilmu považována za klíčovou schopnost způsobit chronické infekce. Významnou skupinou faktorů virulence, které zahajují adhezi a kolonizaci, jsou proteinové mikrobiální povrchové složky rozpoznávající adhezivní matrice. Do této skupiny bílkovin patří proteiny vázající fibronektin, kolagen, elastin, laminin, fibrinogen a protein spojený s biofilmem. Druhou skupinou faktorů virulence, které mohou přispět k tvorbě biofilmu, jsou polysacharidové mezibuněčné molekuly adhezinu (Khoramian *et al.*, 2015).

### **3.7 Méně častí bakteriální původci infekcí močových cest**

Bakterie rodu *Serratia*, zejména *Serratia marcescens*, jsou původcem závažných infekcí u lidí, zvířat a hmyzu. Po spoustu let byla *Serratia marcescens* považována za nepatogenní druh, přestože se objevovaly sporadické studie naznačující, že by mikroorganismus mohl způsobovat oportunní infekce. Dnes je již *Serratia marcescens* uznávaným klinickým patogenem, který způsobuje onemocnění od infekcí močových cest až po pneumonii (Mahlen, 2011).

V nemocničním prostředí se v posledních letech častěji objevují infekce způsobené *Stenotrophomonas maltophilia*. Tento druh se běžně vyskytuje ve vodě, půdě, rostlinách a zvířatech. Je ale především oportunním lidským patogenem, který vyvolává infekce u imunokompromitovaných a oslabených jedinců. Jeho schopností je tvořit biofilmy, kolonizovat nemocniční prostředí a lékařské nástroje. Kromě IMC způsobuje *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonie, infekce krevního řečiště, meningitidy či oční infekce (Samonis *et al.*, 2012).

Zástupci rodu *Acinetobacter* mohou být zodpovědní za různé oportunní infekce zejména u oslabených a hospitalizovaných jedinců. Schopnost těchto bakterií způsobit onemocnění je umožněna díky faktu, že druhy rodu *Acinetobacter* mohou přežívat v nemocničním prostředí po dlouhou dobu. Hlavním místem infekce těchto patogenů jsou močové cesty a dolní cesty dýchací (Sanjeev *et al.*, 2013).

Pereira *et al.* (2016) ve své studii uvedli, že existují také zprávy naznačující vztah mezi katetrizovanými pacienty a infekcemi způsobenými bakterií *Enterobacter cloacae*. Jedná se o Gram-negativní patogen zodpovědný za nozokomiální infekce. *Enterobacter*

*cloacae* nepostihuje pouze močové cesty, ale také cesty dýchací, způsobuje endokarditidy, osteomyelitidu nebo infekce kůže a měkkých tkání.

Infekce močových cest mohou být dále způsobeny bakteriemi z rodů *Streptococcus* (zejména *Streptococcus agalactiae*), *Aerococcus*, *Corynebacterium*, *Actinobaculum* nebo *Gardnerella*. Je také známo, že IMC mohou být polymikrobiální povahy, tzn. často jsou způsobeny bakteriemi z různých skupin (Kline *et al.*, 2016).

### **3.8 Infekce močových cest způsobené houbami**

Nejčastějším houbovým onemocněním močových cest jsou tzv. kandidózy, které jsou způsobeny zástupci z rodu *Candida*. Nejvýznamnějším zástupcem tohoto rodu je *Candida albicans*. Přítomnost zástupců rodu *Candida* v moči označujeme jako kandidurii. Zástupci rodu jsou běžnou součástí mikrobiální flóry dutiny ústní, trávicího traktu a vagíny u velkého počtu zdravých lidí. Kolonizují i vnější stranu uretrálního otvoru zdravých a premenopauzálních žen. Nicméně narušení imunitního systému může způsobit nerovnováhu mezi *Candida albicans* a dalšími mikroorganismy v mikroflóře hostitele. V takovém případě se druhy rodu *Candida* mohou přeměnit v oportunní patogeny a způsobit infekci močových cest hostitele (Behzadi *et al.*, 2015). Dalším častým původcem infekcí je *Candida glabrata*, která postihuje zejména pacienty s hematologickými malignitami. Nicméně tato kvasinka je také často izolována od příjemců transplantátů, méně často ji lze prokázat u novorozenců a malých dětí (Kim *et al.*, 2019).

## 4 DIAGNOSTIKA INFEKČÍ MOČOVÝCH CEST

Diagnostika infekcí močových cest bývá v mnohých případech velice obtížná. Onemocnění může mít totiž různé příznaky napříč věkovými skupinami, odlišně se bude projevovat také u těhotných žen. Navíc běžně užívaná laboratorní vyšetření nemusí vždy předběžnou diagnózu infekce potvrdit (Chu a Lowder, 2018).

### 4.1 Anamnéza a fyzikální vyšetření

Klinická diagnóza IMC je de facto založena na anamnéze. Pravděpodobnost probíhající infekce obvykle mohou zvýšit symptomy, které pacient sdělí svému lékaři. Klinické studie uvádějí několik příznaků, které obvykle provází infekce renálního systému. Nejčastějšími příznaky IMC jsou dysurie, chorobné nucení na moč, častá mikce během noci a neschopnost moč udržet. Dalšími častými symptomy onemocnění jsou makrohématurie, bolest v suprapubické oblasti, vaginální podráždění a zakalená či páchnoucí moč. Pravděpodobnost IMC je vyšší zejména u pacientů, kteří toto onemocnění již v minulosti prodělali (Schmiemann *et al.*, 2010). Zároveň je nutné si uvědomit, že systémové příznaky (např. nevolnost, bolest horní části zad, atd.) mohou naznačovat vzestup infekce do horních MC a neměly by tak být považovány za nekomplikovanou infekci (Chu a Lowder, 2018).

U starších osob je diagnostika IMC často nejistá. Infekce se totiž u těchto lidí projevuje méně specifickými příznaky, kterými jsou horečka, slabost nebo zmatenost (Froom a Shimoni, 2018). U těhotných žen se IMC vyskytují velice zřídka (cca v 1 až 2 % případů), a proto nejsou symptomy u takových žen dobře prostudovány. Nicméně u gravidních žen většinou přechází asymptomatická bakteriurie v pyelonefritidu (pravděpodobně kvůli zvýšené hladině estrogenu, která je příčinou rozšíření močovodů), a proto nemusí být příznaky infekce nutně zjišťovány. Gravidní ženy si však obvykle stěžují na dysurii, časté močení a suprapubickou bolest (Chu a Lowder, 2018).

Diagnostika infekcí močových cest by měla zahrnovat obzvláště v dětském věku také fyzikální vyšetření renálního systému. Při pediatrickém fyzikálním vyšetření se obvykle hledají známky zácpy a hodnotí se poruchy genitálií (např. zúžení periferní části předkožky u chlapců nebo zánět zevních pohlavních orgánů u dívek). Lékař by měl dítěti dále změřit teplotu a zjistit, zda jsou bolestivé a hmatatelné ledviny nebo močový měchýř (Stein *et al.*, 2015).

## 4.2 Základní vyšetření moči

Laboratorní diagnostika IMC zahrnuje 3 hlavní testy, kterými jsou analýza moči pomocí měřky, mikroskopická analýza moči a její kultivace. Výsledky mikroskopické analýzy a analýzy moči měrkou většinou lékaři naznačují, jaké onemocnění diagnostikovat a jak pacienta léčit. Pokud jsou u daného pacienta výrazné symptomy infekčního onemocnění, může být zahájena empirická léčba ještě před výsledkem kultivace moči. Naproti tomu u pacientů se střední nebo nízkou pravděpodobností IMC je vhodné počkat až na výsledek kultivace. Budou tak vhodněji zvolena antibiotika pro léčbu onemocnění (Chu a Lowder, 2018).

### 4.2.1 Analýza moči pomocí měřky

Vyšetření moči historicky zahrnovalo zhodnocení vzhledu a vůně, popř. chuti. Dnes je běžnou součástí vyšetření moči použití měrek, které moč testují na přítomnost celé řady chemických složek (Boyd a Barrat, 2011). Nejběžněji se stanovují leukocytová esteráza, dusitany a červené krvinky. Testování moči měrkou je sice užitečné pro rychlé stanovení IMC, není ale příliš spolehlivé (Chu a Lowder, 2018).

Některé druhy bakterií, např. *E. coli*, produkují dusitany. Pokud budou produkovány ve významném množství, můžeme je v moči detekovat. Jiné bakterie (např. pseudomonády a enterokoky) dusitany neprodukují, a proto není možné pouze negativním testem na dusitany IMC bez dalšího vyšetření vyloučit (Boyd a Barrat, 2011).

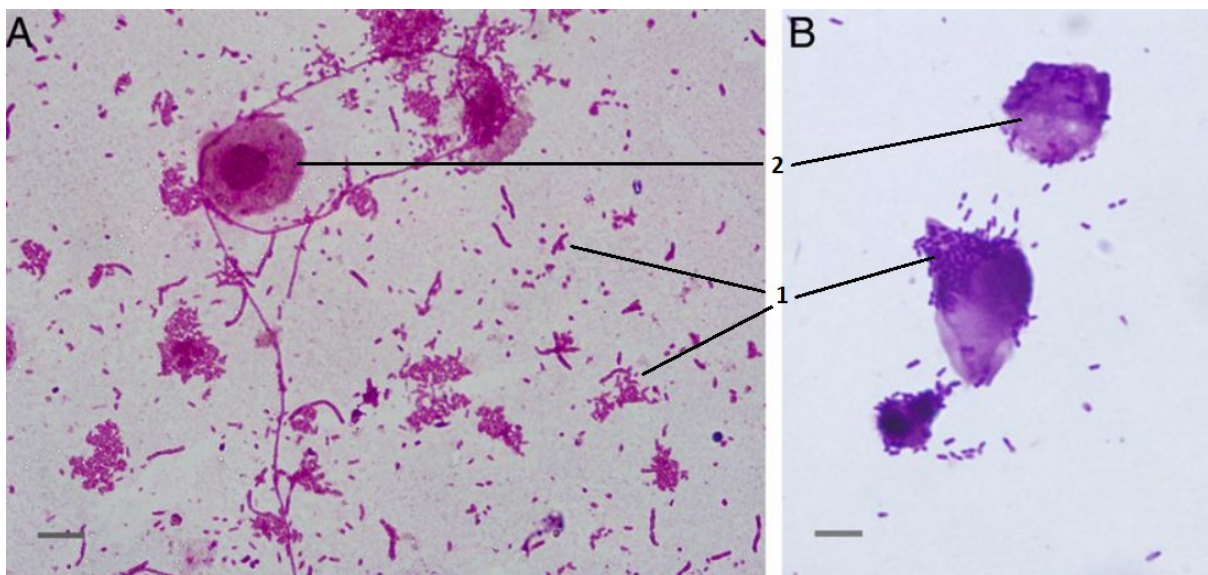
Esteráza exprimovaná bílými krvinkami bývá v moči během probíhající infekce zvýšená. Testování měrkou na přítomnost této látky v moči je poměrně citlivé (Chu a Lowder, 2018). Negativní test většinou snižuje pravděpodobnost výskytu IMC, ale je nutné podotknout, že vysoká koncentrace glukózy nebo proteinů v moči může poskytovat falešně negativní výsledky. Pokud je vzorek moči pozitivní na leukocytovou esterázu i dusitany, pravděpodobnost IMC je velice vysoká a vzorek by měl proto být uchován pro mikroskopii a kultivaci.

Dále jsou měřky schopné detekovat v moči přítomnost volného hemoglobinu (hemoglobinurie) nebo neporušených červených krvinek (hematurie). Izolovaná hemoglobinurie naznačuje rozsáhlou hemolýzu, izolovaná hematurie naproti tomu zase poukazuje na krvácení v některé části močových cest. Pokud je hematurie pouze mikroskopická a jsou navíc zvýšené hodnoty bílkovin v moči, pravděpodobně v organismu probíhá glomerulární onemocnění (Boyd a Barrat, 2011).



#### 4.2.2 Mikroskopické vyšetření moči

Pro správnou diagnostiku IMC bývá užitečné mikroskopické vyšetření moči, protože ve vzorku může odhalit přítomnost leukocytů (tzv. pyurii). Pyurie je definována přítomností 5 až 10 leukocytů v jednom zorném poli při maximálním zvětšení. Mikroskopické vyšetření může dále odhalit přítomnost bakterií (tzv. bakteriurii), která je definována jako přítomnost více než 15 bakterií v jednom zorném poli při maximálním zvětšení (Chu a Lowder, 2018). Na infekci močových cest může dále poukázat hematurie kombinovaná právě s pyurií nebo bakteriurií. Na zánět nebo infekci horních močových cest může zase poukázat přítomnost válců s bílými krvinkami. Pokud bude zjištěna ve vzorku moči přítomnost dlaždicových epitelů, močové cesty jsou s největší pravděpodobností kontaminované (Chu a Lowder, 2018). Na Obrázku 5 je zobrazeno vyšetření vzorku moče pacienta světelnou mikroskopií (Robino *et al.*, 2014).



**Obrázek 5** – Vzorek moče vyšetřený mikroskopicky (měřítko = 5  $\mu\text{m}$ ) (A – exfoliované uroteliální buňky barvené dle Wright-Giemsy (2) a vláknité bakterie (1); B – buňky s intracelulárními bakteriálními společenstvy) (upraveno dle Robino *et al.*, 2014)

Tradiční, tedy manuální mikroskopické vyšetření močového sedimentu je poměrně pracné, časově náročné, nepřesné a mezi pozorovateli vysoce variabilní. Z toho důvodu byly vyvinuty automatické analyzátoři, které zlepšují kvalitu získaných výsledků, usnadňují zaměstnancům práci a šetří jejich čas. Existuje více typů těchto analyzátorů. Některé analyzátoři fungují na principu průtokové cytometrie, jiné k zachycení a třídění částic využívají videokameru (Tantisaranon *et al.*, 2021).

### 4.2.3 Kultivace moči

Pro přesnou diagnózu a identifikaci bakterií by měla být vždy provedena kultivace moči. Výsledky tohoto testování mohou zabránit nadužívání antibiotik a zjistit, zda by pacient neměl podstoupit některé z doplňujících vyšetření. Kultivace moči je ovšem peněžně nákladná a také časově náročná. Standardní mikrobiologické techniky, které detekují růst bakterií na kultivačním médiu, trvají totiž nejméně 18 hodin. Diagnostika infekce může být z toho důvodu nejistá po dobu 18 až 48 hodin a často vede k zavedení nevhodné léčby pacienta (Kayalp *et al.*, 2013).

Vzorky moči potřebné na kultivaci se ve většině případů odebírají záchytem středního proudu moči, v některých případech se používají také katetrizované vzorky (Chu a Lowder, 2018). Sběr moči k identifikaci patogenu většinou trvá 18 až 30 hodin. V klinických laboratořích se nejčastěji moč kultivuje na agarových plotnách za účelem růstu bakterií, možnosti jejich identifikace, izolace a zjištění buněčné density v daném vzorku. Bakterie *E. coli*, *S. saprophyticus* a enterokoky jsme schopni identifikovat přímo na chromogenních agarech. Identifikace jiných uropatogenů vyžaduje fenotypovou charakterizaci, která je obvykle prováděna pomocí automatizovaných systémů v laboratoři (Davenport *et al.*, 2017).

Velké množství bakterií na použitém agaru neprokazuje však vždy aktivní infekci. Obecně se asymptomatická bakteriurie může vyskytovat u žen před menopauzou nebo u těhotných pacientek. Dále je známo, že bakteriurie může významně kolísat u premenopauzálních i postmenopauzálních žen. Identifikace bakterií je důležitá také z důvodu prověření antimikrobiální citlivosti uropatogenu (Chu a Lowder, 2018).

## 4.3 Další konvenčně užívané diagnostické metody

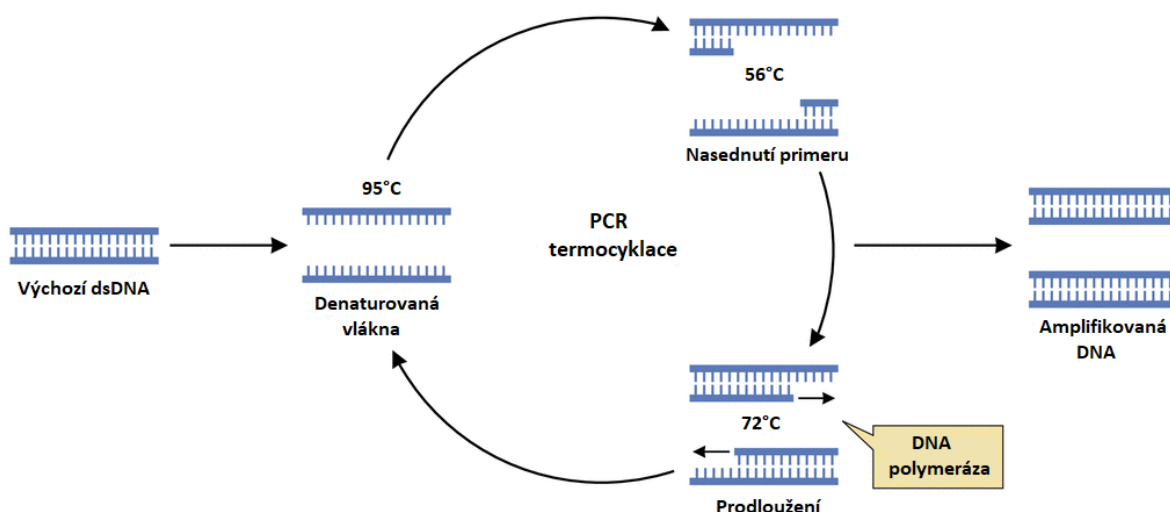
Pro diagnostiku infekcí močových cest se kromě uvedených kultivačních a nekultivačních testů používá také řada jiných metod. Pro identifikaci patogenů a diagnostiku infekcí byly např. vyvinuty molekulárně-biologické metody, které jsou založené na principu polymerázové řetězové reakce (PCR). Pomocí takových testů je možné detekovat bakteriurii, pyurii z krve, moči nebo dalších biologických materiálů. Ve srovnání s jinými konvenčními metodami je díky těmto technikám možné získat výsledky mnohem rychleji. Často využívanými metodami jsou dále enzymový imunisorbentní test a izotermická mikrokolorimetrie.

### 4.3.1 Enzymový imunosorbentní test

Enzymový imunosorbentní test řadíme mezi imunochemické metody (Meulenberg, 2012). Tato metoda je dobře reprodukovatelná a umožňuje provádět velké množství testů současně. Její neúčinnější variantou je tzv. sendvičová ELISA, která pracuje se dvěma protilátkami. Dále byla vyvinuta tzv. papírová ELISA. Ta dokáže detekovat přítomnost *E. coli* nebo bakteriurii již během 5 hodin. Nevýhodou metody ELISA jsou dlouhá inkubační doba potřebná pro každý pracovní krok nebo rozsáhlé čištění vzorků (Kumar *et al.*, 2016).

### 4.3.2 Polymerázová řetězová reakce

Polymerázová řetězová reakce byla vyvinuta v roce 1985 Kary Mullisem. Jedná se o metodu, která umožňuje uměle amplifikovat deoxyribonukleovou kyselinu. V rámci klasické PCR je vytvořena reakční směs z jednotlivých komponent (primery, DNA polymeráza, deoxyribonukleotidtrifosfáty a pufovací roztok) přidáním templátu identifikované nukleové kyseliny. Průběhem řady tepelných cyklů vzniknou miliony kopií původní předlohy DNA. Schéma klasické PCR je zobrazeno na Obrázku 6. Metoda PCR našla své uplatnění v genetickém inženýrství, forenzní vědě, v objevu léků či biotechnologiích (Sreejith *et al.*, 2018). Pro přímou detekci *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* a *K. pneumoniae* byl zhotoven multiplexní PCR test. Ten se ale většinou používá za předpokladu, že klinický vzorek obsahuje více různých druhů uropatogenů.



Obrázek 6 – Schéma klasické PCR (upraveno dle Khare, 2019)

### 4.3.3 Izotermická mikrokolorimetrie

Izotermická mikrokolorimetrie je založena na skutečnosti, že teplo produkované jakýmkoliv rostoucím mikroorganismem je úměrné jeho metabolismu a rychlosti replikace. Tato diagnostická metoda je schopna produkované teplo zaznamenat a vytvořit závislost tepelného toku na čase. Metoda je nedestruktivní, dokáže změřit tepelný tok menší než mikrowatt, ale nese s sebou řadu omezení. Vzorky musí např. být přibližně hodinu před měřením stabilizovány, aby bylo dosaženo maximálně vysoké citlivosti. Dále je důležité si uvědomit, že tepelný tok není specifický, protože teplo může být produkováno několika dalšími jevy (Kumar *et al.*, 2016).

### 4.4 Diagnostika infekcí způsobených biofilmovými buňkami

Pokud má lékař u pacienta podezření na infekci spojenou s tvorbou a výskytem biofilmu, je zapotřebí odebrat pacientovi nejméně 4 až 5 vzorků tkáně z různých míst vedle zavedeného katetru. Odebraná tkáň a stejně tak vyňatý katetr jsou pak podrobeny požadovanému vyšetření. K detekci biofilmu se však rutinní mikrobiologická vyšetření zdají být méně citlivá. Proto se při diagnostice infekcí spojených s biofilmem často setkáváme s 16S rRNA PCR metodou (pro detekci bakterií) nebo s vyšetřením 18S a 28S rRNA PCR (pro detekci hub) (Wu *et al.*, 2015).

Antypas *et al.* (2018) zkusili využít pro diagnostiku IMC spojených s biofilmem skutečnosti, že UPEC při růstu v biofilmu produkuje celulózu. Celulóza se přirozeně v lidském těle nenachází, a proto by měla být pro takovou infekci specifická. Test pro průkaz celulózy je možno provést se standardním přístrojovým vybavením dostupným v klinické mikrobiologické laboratoři a vyžaduje asi hodinu času. Pokud bude tato technika podrobena dalšímu vývoji, mohla by se v budoucnu zařadit mezi konvenčně užívané metody.

### 4.5 Méně užívané diagnostické metody

Nedílnou součástí boje proti stále rostoucímu počtu patogenů, kteří si vytvářejí rezistenci k léčivům, je zlepšení diagnostických technologií. Měly by být zavedeny takové metody, které během několika minut poskytnou pozitivní nebo negativní výsledek na přítomnost patogenu ve vzorku moči. V rámci několika hodin by tyto testy měly být dále schopné patogen identifikovat. Zdokonalení takových metod by mohlo usnadnit sledování epidemiologie onemocnění a hospodaření s antimikrobiálními látkami (Davenport *et al.*, 2017).

### 4.5.1 Biosenzory

Biosenzory jsou jedním z hlavních zaměření současného výzkumu pro detekci uropatogenů. Zdokonalení biosenzorových technologií by mohlo totiž výrazně zlepšit léčbu IMC, protože by byla rychleji provedena identifikace uropatogenu (Kumar *et al.*, 2016). Biosenzory jsou miniaturizované analytické přístroje, které se obvykle skládají z rozpoznávacího prvku (např. protilátky nebo nukleové kyseliny) a převodníku signálu. Cílový analyt se naváže na rozpoznávací prvek a dojde tak ke vzniku specifického signálu. Ten lze poté detekovat za pomoci optických, elektrochemických, vodivostních nebo hmotnostních technik. Tyto přístroje jsou obvykle schopné provádět kvantitativní měření, při němž je velikost signálu úměrná koncentraci analytu ve vzorku. Zároveň jsou biosenzory schopné pracovat s malými objemy tekutin. Další výhodou spočívá v časově krátkém zpracování vzorku, analýza je navíc přesná a nevyžaduje velkou dávku elektrické energie (Davenport *et al.*, 2017).

Biosenzory se v současné době považují za citlivé, selektivní a cenově dostupné analytické přístroje, které dokážou onemocnění včas diagnostikovat. Díky znalosti nanotechnologií je možné sestavit biosenzory, které umožňují individuálně přistupovat k danému pacientovi. V souvislosti s IMC jsou biosenzory slibnými kandidáty pro diagnostiku onemocnění přímo v místě, kam se pacient k vyšetření dostavil. Většina IMC je způsobena *E. coli*, a proto bylo dosud nejvíce biosenzorů vyvinuto pro detekci UPEC (Sharma *et al.*, 2021).

### 4.5.2 Průtoková cytometrie

Metoda průtokové cytometrie byla použita pro rychlou detekci buněk v mnoha různých zařízeních, protože umožňuje detekovat většinu bakteriálních druhů. Systémy průtokové cytometrie (např. Sysmex) využívají k rychlé detekci bakterií kombinaci rozptylu světla a fluorescence. Screening vzorků moči pomocí této metody by mohl snížit počet vzorků, které jsou do laboratoří posílány za účelem dalšího vyšetření. Průtoková cytometrie je však pouze prostředek pro zjištění bakteriurie, neumožňuje totiž druhovou identifikaci patogenu (Davenport *et al.*, 2017).

### 4.5.3 Hmotnostní spektrometrie

Hmotnostní spektrometrie je analytická metoda, která umožňuje určit, z jakých molekul je složen daný vzorek. Technologie vytvoří z přítomných iontů hmotnostní spektra, která jsou dále analyzována. Hmotnostní spektrometrie je schopna provádět tradiční identifikaci a kvantifikaci cílového analytu, a proto může být v klinickém prostředí použita pro rychlou

identifikaci bakterií. Nejpopulárnějším hmotnostním spektrometrem v biologii je v současné době verze MALDI-TOF. Tento typ přístroje byl schopen v rámci studie ve vzorku moči spolehlivě identifikovat zejména přítomné bakterie již o koncentraci  $10^3$  CFU/ml. Hmotností spektrometr MALDI-TOF umožňuje tedy přesně rozpoznat močové bakterie a mohl by být v budoucnosti častěji využíván (Hou *et al.*, 2019).

#### **4.5.4 Detekce bakteriurie pomocí čichu**

Fritzenwanker *et al.* (2016) popsali případ vycvičení psů za účelem rozpoznání bakteriurie (o buněčné densitě vyšší než  $10^5$  CFU/ml) pomocí čichu. Psí čich je až  $100\,000\times$  citlivější než čich lidský (Maurer *et al.*, 2016), a tato zvířata proto mohou detekovat bakteriurii s vysokou přesností (Fritzenwanker *et al.*, 2016). V jedné z provedených studií byla testována psí schopnost prokázat bakteriurii pomocí čichu se vzorky moči získaných od 687 jedinců. Tyto vzorky byly umístěny do plastových detekčních boxů, před kterými se psi měli posadit, pokud vzorek vyhodnotili jako pozitivní. Psi takto detekovali vzorky moči pacientů s bakteriurii s přesností 99,6 %. Jedná se tedy o neinvazivní diagnostickou metodu, která má potenciál pro několik praktických aplikací (Maurer *et al.*, 2016). Tento jedinečný způsob průkazu bakteriurie byl např. přenesen do podoby zařízení, které lze označit jako tzv. elektronický nos. Jedná se o přístroj, který detekuje těkavé sloučeniny spektrometrickou analýzou pohyblivosti iontů a umožňuje detekovat a rozlišovat hlavní uropatogeny (Fritzenwanker *et al.*, 2016). Kromě toho by se mohlo toto zařízení uplatnit při rozlišování závažnosti některých chorob (např. poruch ledvin). Elektronický nos však našel uplatnění nejen v lékařství ale také v oblasti potravinářského průmyslu, zemědělství či monitorování vnitřních a venkovních prostor (Karakaya *et al.*, 2020).

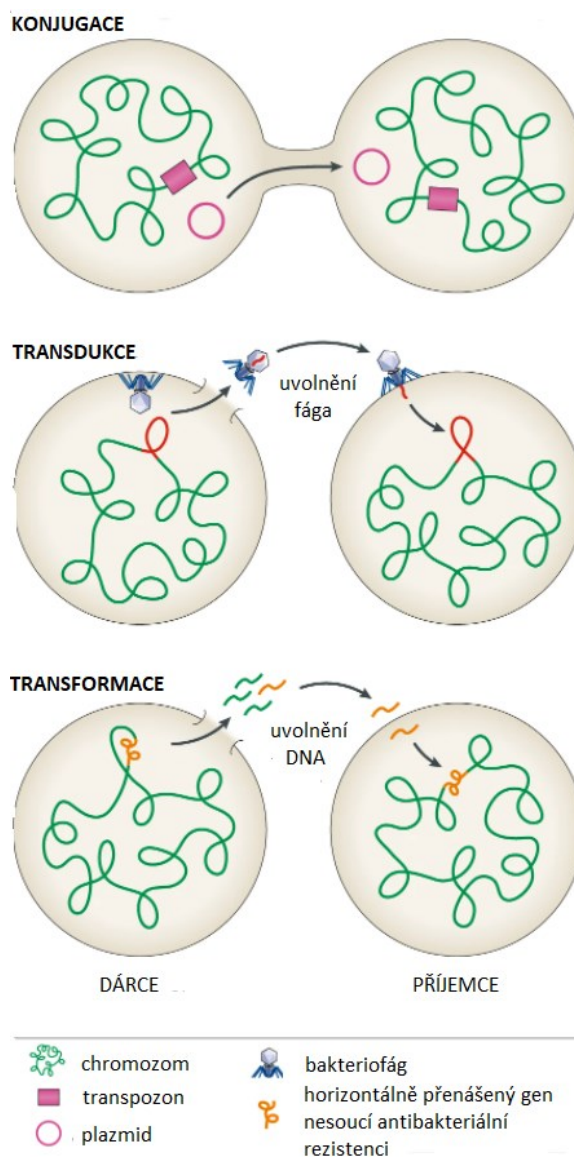
## 5 LÉČBA A PREVENCE

Základní volbou pro léčbu pacientů s IMC je užívání antimikrobiálních látek, které jsou obvykle volené na základě testování citlivosti uropatogenu na tato činidla (Olin a Bartges, 2015). Testování antimikrobiální citlivosti je nezbytnou součástí léčby mnoha typů bakteriálních infekcí. Nejčastěji používané metody testování se spoléhají na detekci fenotypové rezistence měřením růstu bakterií v přítomnosti testovaného antibiotika. Tyto metody jsou velice citlivé v ohledu zjišťování rezistence mikroorganismů na antibiotika, avšak vyžadují izolaci bakterie z klinického vzorku a nutností je také inkubace. Pro testování antimikrobiální citlivosti se mohou používat metody PCR, hmotnostní spektrometrie nebo metody založené na lýze buněk. Nicméně je vždy nutné zvážit, zda jsou tyto metody dostatečně citlivé (Pulido *et al.*, 2013).

Vysoká míra užívání či dokonce nadužívání antimikrobiálních léčiv však může vést ke vzniku rezistentních mikroorganismů (Olin a Bartges, 2015). Proto může nastat vysoká míra recidivy infekcí, čímž bude zvýšená celospolečenská zátěž (Flores-Mireles *et al.*, 2015). Rezistence bakteriálních patogenů vůči antibiotikům představuje celosvětový problém spojený s vysokou morbiditou a mortalitou. Protože v mnoha zdravotnických zařízeních není včas identifikován mikroorganismus vyvolávající onemocnění a není stanovena jeho antimikrobiální citlivost, jsou širokospektrá ATB často ordinována bez rozmyslu a někdy i zbytečně. Proto se některé choroby stávají obtížně léčitelnými nebo přímo neléčitelnými (Frieri *et al.*, 2017). Znepokojivý nárůst rezistence vůči ATB byl zaznamenán v případě uropatogenů z čeledi *Enterobacteriaceae*, včetně *E. coli* a *K. pneumoniae*. Tyto druhy si získaly plazmidy kódující  $\beta$ -laktamázy, které rychle šíří rezistenci k cefalosporinům třetí generace. Dále je multiléková rezistence běžná u enterokoků, které jsou přirozeně rezistentní např. k penicilinu, či klindamycinu (Flores-Mireles *et al.*, 2015). Ve společnosti obecně dochází k dramatickému nárůstu nově vznikající rezistence a bakterie se tak mohou snadněji šířit mezi další pacienty a do prostředí (Frieri *et al.*, 2017).

Bakteriální rezistence se rozvíjí v důsledku postupných mutací, vznikajících chromozomálních mutací, mobilních genetických prvků nebo kombinací těchto faktorů. Rychlé šíření rezistence mezi bakteriemi je umožněno hlavně díky mobilním genetickým prvkům, mezi které patří plazmidy a transpozony. Hlavními mechanismy antibakteriální rezistence mobilních genetických prvků jsou pak konjugace, transdukce a transformace, které jsou znázorněny na Obrázku 7. Při konjugaci se přenáší DNA z jedné bakteriální buňky

do druhé díky těsnému kontaktu buněk, při transdukcii je DNA přenášena díky fágům. Transformace je označení procesu, ve kterém se DNA z jedné bakteriální buňky uvolní a jiná ji převezme (Sihra *et al.*, 2018).



**Obrázek 7** – Mechanismy antimikrobiální rezistence mobilních genetických prvků (upraveno dle Sihra *et al.*, 2018)

V ideálním případě budou zavedeny alternativní terapeutické přístupy, které budou bránit rozvoji rezistentních bakterií (Flores-Mireles *et al.*, 2015). Řada studií se zabývala např. i tím, zda by k léčbě akutní nekomplikované cystitidy nemohly být namísto ATB použity nesteroidní protizánětlivé léky. Ukázalo se však, že tyto látky jsou v mnohém horší než ATB a k léčbě se celkově nedoporučují (Kolman, 2019). Vyvíjí se však řada slibných terapií, které využívají znalost patogeneze IMC nebo cílí na cesty virulence uropatogenů. Tato antivirulenční terapeutika by teoreticky měla umožnit neutralizovat nebo zabránit schopnosti



uropatogenů způsobit IMC, aniž by byla změněna střevní komenzální mikroflóra (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

## **5.1 Terapie antibiotiky**

Volba antibiotika závisí vždy na typu infekce, komplikacích a na rezistenci uropatogenu k dané skupině léčiv (Kloman, 2019).

### **5.1.1 Léčba akutní nekomplikované cystitidy**

Pro antibiotickou léčbu akutní nekomplikované cystitidy je většinou volen léčebný režim v trvání až 5 dní, avšak může být také vyřešen jednou dávkou léčiva. Tato léčba je stejně účinná jako dlouhodobá, a navíc nese menší riziko projevu nežádoucích účinků.

Dobře snášeným lékem s vysokou účinností je nitrofurantoin, který se podává dvakrát denně po dobu 5 dnů, může však způsobovat nevolnost, bolesti hlavy a nadýmání. Velmi účinnou látkou je také trimethoprim-sulfamethoxazole, u něhož se odhaduje, že dokáže vyléčit až 85 % případů akutní nekomplikované cystitidy. Stejně jako nitrofurantoin může v některých případech způsobit nevolnost, dále zvracení či vyrážku (Hooton, 2012). Vhodnou volbou pro léčbu mohou být ATB pivmecillinam nebo fosfomycin trometamol, která se zdají být méně účinná, avšak nemají sklon ke způsobování vedlejších účinků. Bakterie jsou k nim navíc minimálně rezistentní. Větší míru nežádoucích účinků obvykle způsobují fluorochinolony či ofloxacin, a proto by měly být pouze alternativní antimikrobiální látkou užívanou při léčbě akutní nekomplikované cystitidy. K léčbě by se neměly používat amoxicilin a ampicilin kvůli relativně nízké účinnosti, a to z důvodu, že se k nim mikroorganismy stávají vysoce rezistentními (Gupta *et al.*, 2011).

### **5.1.2 Léčba akutní nekomplikované pyelonefritidy**

Většina případů akutní nekomplikované pyelonefritidy je léčena ambulantně a obvykle se taková léčba volí u gravidních žen a u pacientů se závažnou pyelonefritidou nebo některou z komplikací (např. diabetes mellitus). Doporučena je také v případech, ve kterých existuje riziko, že pacient nebude nastolenou léčbu důsledně dodržovat (Hooton, 2012).

Pokud hospitalizace pacienta není nutná, je vhodné dvakrát denně po dobu 1 týdne perorálně podávat ciprofloxacin. Případně lze podávat jednou denně fluorochinolon (např. levofloxacin), a to po dobu 5 dnů. Vhodnou volbou může být stejně jako u akutní nekomplikované cystitidy podávání trimethoprim-sulfamethoxazolu, který se používá

v případě, že je známá citlivost uropatogenu k němu. Méně účinné, než jiné látky pro léčbu pyelonefritidy jsou  $\beta$ -laktamové léky.

Pokud je nemocný s pyelonefritidou hospitalizován, léčí se infekce zpočátku intravenózním podáváním fluorochinolonu, aminoglykosidu často v kombinaci s ampicilinem, cefalosporinem s rozšířeným spektrem nebo karbapenem. Volba ATB je řízena na základě výsledků antimikrobiální citlivosti (Gupta *et al.*, 2011).

### 5.1.3 Léčba komplikovaných IMC

Délka léčby komplikovaných IMC není přesně dána, ale obecně bývá delší než léčba nekomplikovaných infekcí. Pacienti s komplikovanou infekcí horních močových cest jsou léčeni obvykle 2 týdny, pacienti s infekcí dolních močových cest bývají léčeni po dobu 1 týdne. Pokud v době zahájení léčby není známá žádná komplikace, počáteční pozitivní odpověď organismu na léčbu bude nejspíš následována relapsem (Levison a Kaye, 2013).

Celosvětově jsou nejčastěji používanými antimikrobiálními látkami pro léčbu těchto infekcí fluorochinolony, následované cefalosporiny, aminoglykosidy a peniciliny. Tyto léky se používají k léčbě i přesto, že míra rezistence se u těchto ATB pohybuje v rozmezí 35 až 50 %. Novějším druhem cefalosporinu je ceftolozan-tazobaktam, který se kombinuje se zavedeným inhibitorem  $\beta$ -laktamázy. Tento cefalosporin byl vyvinut právě jako řešení rostoucí míry rezistence Gram-negativních patogenů. *In vitro* je silně aktivní proti multirezistentním kmenům *P. aeruginosa* a dalším běžným Gram-negativním uropatogenům (Wagenlehner *et al.*, 2015).

### 5.1.4 Léčba bakteriurie, uretritidy a prostatitidy

Spontánně vyvinutá asymptomatická bakteriurie může hostitelský organismus chránit před symptomatickými infekcemi způsobenými jinými bakteriemi, a proto by neměla být léčena (Smelov *et al.*, 2016). Léčba je vyžadována pouze u těhotných žen a pacientů, kteří budou podstupovat instrumentaci MC (Sheerin, 2011).

Při léčbě gonokokové uretritidy se podávají ATB účinná proti *Neisseria gonorrhoeae* a *Chlamydia trachomatis*. Nejčastěji se intravenózně nebo intramuskulárně podává ceftriaxon a perorálně se navíc podá jedna dávka azithromycinu. Při léčbě non-gonokokové infekce způsobené *Chlamydia trachomatis* a *Mycoplasma genitalium* jsou nejúčinnější léky ze skupiny makrolidů a tetracyklinů. Při boji proti *Trichomonas vaginalis* je účinná jedna dávka metronidazolu či tinidazolu (Hakenberg *et al.*, 2017).

Léčba akutní bakteriální prostatitidy by měla trvat 2 až 4 týdny a z počátku se léčí intravenózním podáváním vysokých dávek penicilinu s rozšířeným spektrem a inhibitorem  $\beta$ -laktamázy. V případě některých pacientů se přistupuje k hospitalizaci nebo jednorázové katetrizaci. Léčba chronické bakteriální prostatitidy je ztížena tím, že většina antimikrobiálních látek špatně proniká do infikovaných prostatických tekutin a tkání. Pro léčbu může být použit trimethoprim-sulfamethoxazole, avšak léčba tímto preparátem může trvat 7 až 12 týdnů. Dalšími terapeutickými látkami mohou být piperacilin, imipen či cefalosporiny (Khan *et al.*, 2017).

### **5.1.5 Léčba infekcí způsobených biofilmovými buňkami**

Infekce spojené s tvorbou a výskytem biofilmu jsou obecně obtížně léčitelné. Pokud se biofilm zformoval přirozeně na sliznici močových cest, podstupuje pacient dlouhodobou léčbu. Při této terapii se podávají vysoké dávky různých kombinací ATB, které jsou schopné infekci eliminovat. V případě, že se biofilm vytvořil na močovém katetru, je nutné ho vyměnit do 48 hodin, aby se minimalizovala koncentrace bakterií v močovém měchýři a MC. Pokud nebude čas dodržen, nový katetr bude rychle patogeny znovu kolonizován.

Antibiotická léčba by měla být včasná a agresivní, protože nezralý biofilm může být snadněji poškozen oproti zralému. Do tkání a buněk dobře pronikají makrolidy, linkosamidy, rifamyciny nebo kyselina fusidová. Je vhodné nastolit kombinovanou antibiotickou terapii a důležité je zvolit správnou délku jejího trvání (Wu *et al.*, 2015).

## **5.2 Alternativní léčba a prevence**

### **5.2.1 Vakcíny**

Vakcíny nemají za úkol usmrcovat nebo potlačovat infekční patogeny, nýbrž chránit hostitele před možnou infekcí nebo recidivou onemocnění adekvátní imunitní odpovědí. V současné době je pro prevenci IMC dostupných několik vakcín, které prošly randomizovanými kontrolními studiemi (Loubet *et al.*, 2020). Těmito vakcínami jsou např. Uro-Vaxom (OM Pharma), Urovac (Solco Basel) nebo Uromune (Imunotek) (Hopkins a Uehling, 2002; Lorenzo-Gómez *et al.*, 2013). Např. vakcína Uromune je složena z inaktivovaných buněk *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus vulgaris* a *E. faecalis*. Jedna z provedených studií ukázala, že u 78 % žen, které po dobu 3 měsíců dostávaly jednou denně přípravek Uromune jako sublingvální sprej, se neobjevila IMC během této terapie ani rok po jejím ukončení.

V současné době se vyvíjí vakcíny, které cílí na faktory virulence podporující patogenezí mikroorganismu při počátečním napadení močových cest (Loubet *et al.*, 2020). Výzvou je zejména zdokonalit vakcíny zaměřené na mechanismy bakteriální adheze, produkci toxinů a proteáz nebo systém sideroforů (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

### 5.2.2 Malé sloučeniny mířící na faktory virulence

Malé sloučeniny jsou dle současných definic molekuly o nízké molekulové hmotnosti, které jsou typickými bakteriálními substráty, produkty a jejich napodobeninami. Mohou působit jako inhibitory tak, že se naváží na aktivní a substrátová vazebná místa proteinů zapojených do patogenního procesu, a tím omezují možnost vzniku infekce (Loubet *et al.*, 2020). Např. pili mohou inhibovány díky vyvinutí dvou tříd malých, syntetických sloučenin, které nazýváme mannosidy a pillicidy. Tyto molekuly by měly blokovat kolonizaci, invazi a tvorbu biofilmu uropatogenní *E. coli*, a předcházet tak infekci. Jiné malé sloučeniny jsou zase zaměřené na ureázu, která bakteriím umožňuje kolonizovat močové cesty a přetrvávat v nich (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

### 5.2.3 Nutraceutika

Takzvaná nutraceutika jsou potraviny nebo potravinářské výrobky, u kterých se předpokládá, že mají léčebné účinky a jsou proto často prodávány v léčivé formě. Jejich prodávání většinou nemusí schválit žádný regulační orgán (např. Úřad pro kontrolu potravin a léčiv), a proto je účinnost těchto přípravků většinou založena pouze na neoficiálních zprávách (O'Brien *et al.*, 2016).

Po mnoho let se jako prevence IMC používají brusinky. Mechanismus účinku brusinek však ještě nebyl zcela objasněn. Předpokládá se však, že tyto bobule obsahují proanthocyanidiny, které mohou inhibovat adherenci P-fimbriované *E. coli* k uroepitálnímu buněčným receptorům (Beerepoot a Geerlings, 2016). Dále se udává, že má brusinka negativní dopad na tvorbu biofilmu *E. faecalis*, *P. aeruginosa* a *E. coli*. Brusinky jsou sice spojeny s poklesem výskytu IMC, avšak některé studie významné snížení výskytu symptomatických infekcí neprokázaly (Loubet *et al.*, 2020).

Další volbou může být čínská medicína, která obvykle užívá k prevenci infekcí močových cest 10 až 15 různých bylin. Receptury této medicíny mohou být standardizované nebo upravené na míru podle konkrétních potřeb a charakteristik pacientů. Hypoteticky by čínské byliny měly mít diuretické, antibiotické a protizánětlivé účinky, navíc tlumí bolest a posilují

imunitu. K prevenci IMC se může používat také sacharid D-manóza, který hraje v lidském organismu důležitou roli. Tato látka pravděpodobně inhibuje adhezi bakterií k uroepiteliálním buňkám (Cai *et al.*, 2017). Jako nutraceutika při IMC by měly působit také vitamín C, který má antimikrobiální a antioxidační účinky, nebo kyselina hyaluronová (Loubet *et al.*, 2020).

#### **5.2.4 Probiotika**

Probiotika jsou přípravky nebo produkty obsahující životaschopné definované mikroorganismy v takovém množství, které mění mikroflóru v hostitelském prostředí a tím působí příznivě na zdravotní stav organismu. Pravděpodobně jsou probiotika schopná vytvořit bariéru proti patogenům, které vstupují do močových cest, kolonizují je a způsobují infekci (Cai *et al.*, 2017). Mezi probiotické kmeny patří např. laktobacily nebo bakterie *Bdellovibrio bacteriovorus*. Laktobacily jsou často dominantními mikroorganismy vaginální flóry žen a mají baktericidní účinek na uropatogeny. Mohou navíc ovlivňovat jejich virulenci. *Bdellovibrio bacteriovorus* je malá a pohyblivá bakterie zneškodňující Gram-negativní bakterie. Tento mikroorganismus proniká vnější membránou do své kořisti a spotřebovává v ní živiny. Svými schopnostmi může také snižovat tvorbu biofilmu (Loubet *et al.*, 2020).

#### **5.2.5 Estrogenová terapie**

Dalším terapeutickým přístupem k infekcím močových cest je intravaginální aplikace estrogenu, která představuje bezpečnou terapii pro postmenopauzální ženy trpící recidivujícími IMC. Jedna ze studií, jež se zaměřovala právě na tuto skupinu žen, prokázala, že aplikace estriolového krému významně snížila výskyt recidivy u těchto pacientek. Jedná se tedy o bezpečnou terapeutickou možnost (O'Brien *et al.*, 2016).

## 6 ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo zjistit, jací jsou nejčastější původci infekcí močových cest a jaké faktory virulence podporují jejich patogenezi. Dle dostupných zdrojů je *Escherichia coli* nejčastější příčinou těchto infekcí jak v komunitním, tak i v nozokomiálním prostředí. Původci infekcí močových cest jsou schopni způsobit onemocnění díky různým typům adhezínů, z nichž nejdůležitější jsou pili, curli a jiné adhezivní proteiny. Důležité jsou také toxiny měnící určité funkce hostitelských buněk, schopnost obstat si v močových cestách železo a skrýt se před imunitním systémem hostitele. Zvlášť důležitou vlastností uropatogenů je schopnost přejít z planktonické formy existence do růstu v biofilmu. Infekce močových cest spojené s tvorbou a výskytem biofilmu jsou rizikové z důvodu zvýšené morbiditity i mortality. Navíc tyto infekce prodlužují délku pobytu v nemocnicích a zvyšují náklady na léčbu.

Diagnostika infekcí močových cest, která bývá často problematická a zdlouhavá, je prováděna nejčastěji na základě anamnézy a kombinací tří základních vyšetření moči. Tato vyšetření zahrnují analýzu moči pomocí měřky, mikroskopickou analýzu a kultivaci moči. Tato diagnostika však bývá poměrně pracná a zdlouhavá. Proto se identifikace patogenů a diagnostika infekcí často provádí také na základě molekulárních metod, které jsou založeny na principu polymerázové řetězové reakce nebo enzymového imunisorbentního testu. Tyto metody poskytují výsledky v mnohem kratším čase. V posledních letech se však také setkáváme s diagnostikou infekcí močových cest na základě biosenzorů.

K léčbě se pak nejčastěji používají antibiotika. Infekce močových cest vyžadují ročně několik milionů předepsaných antibiotik, přestože stále narůstá míra rezistence mikroorganismů vůči těmto léčivům prostředkům (McLellan a Hunstad, 2016). Práce proto zmiňuje také alternativní způsoby léčby a prevence onemocnění, z nichž se nejčastěji doporučují vakcinace a užívání probiotik a nutraceutik. Do budoucna je však nutné přijít s novými přístupy léčby, vyvinout antivirulenční terapeutika a lépe pochopit imunitní obranu hostitele při infekcích močových cest (McLellan a Hunstad, 2016).

Závěrem lze říct, že do budoucna by měl být kladen důraz na užívání modernějších diagnostických technologií. Zároveň by měly umělá inteligence a bioinformatika působit jako hnací síla při sledování a snížení či vymýcení těchto infekcí (Sharma *et al.*, 2021). Díky tomu bude zavedena včasná a vhodná terapie a bude zpomalena rezistence mikroorganismů vůči antibiotikům. Nicméně ani nové účinné metody pravděpodobně nezmírní dopad infekcí močových cest na lidské zdraví, protože tyto infekce mohou být způsobeny řadou mikroorganismů (McLellan a Hunstad, 2016).

## 7 POUŽITÁ LITERATURA

1. **Agarwal J, Srivastava S, Singh M** [2012] Pathogenomics of uropathogenic *Escherichia coli*. *Indian Journal of Medical Microbiology* 30(2): 141–149. DOI 10.4103/0255-0857.96657.
2. **Alam Parvez S, Rahman D** [2019] Virulence Factors of Uropathogenic *E. coli*. Behzadi P, ed. *Microbiology of Urinary Tract Infections – Microbial Agents and Predisposing Factors: 7–21* [online]. DOI 10.5772/intechopen.79557. IntechOpen. ISBN 978-1-78984-955-4.
3. **Alao FO, Smith SI, Omonigbehin EA, Adeleye IA** [2020] Prevalence of virulence genes in *Staphylococcus saprophyticus* isolated from woman with urinary tract infections in Lagos State. *Scientific African* 10: e00626. DOI 10.1016/j.sciaf.2020.e00626.
4. **Anna DH** [2011] The occupational environment: its evaluation, control, and management (3rd edition). *Fairfax, Va.: American Industrial Hygiene Association (AIHA)* 1: 95–97. ISBN 978-1-935082-15-6. Elektronické ISBN 978-1-62198-807-6.
5. **Antypas H, Choong FX, Libberton B, Brauner A, Richter-Dahlfors A** [2018] Rapid diagnostic assay for detection of cellulose in urine as biomarker for biofilm-related urinary tract infections. *Npj Biofilms and Microbiomes* 4(1): 1–7. DOI 10.1038/s41522-018-0069-y.
6. **Armbruster ChE, Mobley HLT** [2012] Merging mythology and morphology: the multifaceted lifestyle of *Proteus mirabilis*. *Nature Reviews Microbiology* 10(11): 743–754. DOI 10.1038/nrmicro2890.
7. **Armbruster ChE, Mobley HLT, Pearson MM, Donnenberg MS** [2018] Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. *EcoSal Plus* 8(1). DOI 10.1128/ecosalplus.ESP-0009-2017.
8. **Artini M, Patsilnakos A, Papa R, Božović M, Sabatino M, Garzoli S, Vrenna G, Tilotta M, Pepi F, Ragno R, Selan L** [2018] Antimicrobial and Antibiofilm Activity and Machine Learning Classification Analysis of Essential Oils from Different Mediterranean Plants against *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecules* 23(2): 482. DOI 10.3390/molecules23020482.

9. **Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R** [2015] Urinary tract infections and *Candida albicans*. *Central European Journal of Urology* 68: 96–101. DOI 10.5173/ceju.2015.01.474.
10. **Beerepoot M, Geerlings S** [2016] Non-Antibiotic Prohylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens* 5(2): 36. DOI 10.3390/pathogens5020036.
11. **Bien J, Sokolova O, Bozko P** [2012] Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *International Journal of Nephrology* 2012: 1–15. DOI 10.1155/2012/681473.
12. **Boyd J, Barrat J** [2011] Interpretation and management of abnormal dipstick urinalysis. *Medicine* 39(6): 312–316. DOI 10.1016/j.mpmed.2011.03.003.
13. **Cai T, Tamanini I, Kulchavenya E, Perepanova T, Koves B, Wagenlehner FME, Tandogdu Z, Bonkat G, Bartoletti R, Johansen TEB** [2017] The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: What we need to know?. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 89(1): 1–6. DOI 10.4081/aiua.2017.1.1.
14. **Cordeiro MA, Werle CH, Milanez GP, Yano T** [2016] Curli fimbria: an *Escherichia coli* adhesin associated with human cysticis. *Brazilian Journal of Microbiology* 47(2): 414–416. DOI 10.1016/j.bjm.2016.01.024.
15. **Cusick K, Lee Y-Y, Youchak B, Belas R** [2012] Perturbation of FliL Interferes with *Proteus mirabilis* Swarmer Cell Gene Expression and Differentiation. *Journal of Bacteriology* 194(2): 437–447. DOI 10.1128/JB.05998-11.
16. **Dainith J, Martin EA** [2010] A dictionary of science (6th Edition). *New York: Oxford University Press*: 98. ISBN 978-0-19-956146-9. Elektronické ISBN 978-1-61583-540-9.
17. **Davenport M, Mach KE, Shortliffe LMD, Banaei N, Wang T-H, Liao JC** [2017] New and developing diagnostic technologies for urinary tract infections. *Nature Reviews Urology* 14(5): 296–310. DOI 10.1038/nrurol.2017.20.
18. **Derakhshan S, Hosseinzadeh A** [2020] Resistant *Pseudomonas aeruginosa* carrying virulence genes in hospitalized patients with urinary tract infection from Sanandaj, west of Iran. *Gene Reports* 20. DOI 10.1016/j.genrep.2020.100675.
19. **Dufour D, Leung V, Lévesque CM** [2010] Bacterial biofilm: structure, function, and antimicrobial resistance. *Endodontic Topics* 22(1): 2–16. DOI 10.1111/j.1601-1546.2012.00277.x.



20. **Evans ML, Chapman MR** [2014] Curli biogenesis: Order out of disorder. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research* 1843(8): 1551–1558. DOI 10.1016/j.bbamcr.2013.09.010.
21. **Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ** [2015] Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology* 13(5): 269–284. DOI 10.1038/nrmicro3432.
22. **Frieri M, Kumar K, Boutin A** [2017] Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health* 10(4): 369–378. DOI 10.1016/j.jiph.2016.08.007.
23. **Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Chakraborty T, Wagenlehner FM** [2016] Modern diagnostic methods for urinary tract infections. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 14(11): 1047–1063. DOI 10.1080/14787210.2016.1236685.
24. **Froom P, Shimoni Z** [2018] The uncertainties of the diagnosis and treatment of a suspected urinary tract infection in elderly hospitalized patients. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 16(10): 763–770. DOI 10.1080/14787210.2018.1523006.
25. **Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Naber KG** [2012] Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clinical Nephrology* 77(01): 40–48. DOI 10.5414/cn107216.
26. **Garcia EC, Brumbaugh AR, Mobley HLT, Payne SM** [2011] Redundancy and Specificity of *Escherichia coli* Iron Acquisition Systems during Urinary Tract Infection. *Infection and Immunity* 79(3): 1225–1235. DOI 10.1128/IAI.01222-10.
27. **Garg R, Feigin RD, Christie AB** [2020] Infectious disease. *Encyclopedia Britannica*.
28. **Gonzalez-Ferrer S, Peñaloza HF, Budnick JA, Bain WG, Nordstrom HR, Lee JS, Van Tyne D, Ottemann KM** [2021] Finding Order in the Chaos: Outstanding Questions in *Klebsiella pneumoniae* Pathogenesis. *Infection and Immunity* 89(4): e00693-20. DOI 10.1128/IAI.00693-20.
29. **Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE** [2011] International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 52(5): e103–e120. DOI 10.1093/cid/ciq257.

30. **Hakenberg OW, Harke N, Wagenlehner F** [2017] Urethritis in Men and Women. *European Urology Supplements* 16(4): 144–148. DOI 10.1016/j.eursup.2017.01.002.
31. **Hallstrom KN, McCormick BA** [2015] Pathogenicity Islands: Origins, Structure, and Roles in Bacterial Pathogenesis. *Molecular Medical Microbiology*. Elsevier 1: 303–314. DOI 10.1016/B978-0-12-397169-2.00016-0.
32. **Hashemzadeh M, Dezfuli AAZ, Nashibi R, Jahangirimehr F, Akbarian ZA** [2021] Study of biofilm formation, structure and antibiotic resistance in *Staphylococcus saprophyticus* strains causing urinary tract infection in women in Ahvaz, Iran. *New Microbes and New Infections* 39. DOI 10.1016/j.nmni.2020.100831.
33. **Hill C** [2012] Virulence or Niche Factors: What's in a Name? *Journal of Bacteriology* 194(21): 5725–5727. DOI 10.1128/JB.00980-12.
34. **Hooton TM** [2012] Uncomplicated Urinary Tract Infection. *New England Journal of Medicine* 366(11): 1028–1037. DOI 10.1056/NEJMcp1104429.
35. **Hopkins WJ, Uehling DT** [2002] Vaccine development for the prevention of urinary tract infections. *Current Infectious Disease Reports* 4(6): 509–513. DOI 10.1007/s11908-002-0037-8.
36. **Hou T-Y, Chiang-Ni Ch, Teng S-H** [2019] Current status of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. *Journal of Food and Drug Analysis* 27(2): 404–414. DOI 10.1016/j.jfda.2019.01.001.
37. **Chu ChM, Lowder JL** [2018] Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 219(1): 40–51. DOI 10.1016/j.ajog.2017.12.231.
38. **Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirliff ME** [2008] Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clinical Microbiology Reviews* 21(1): 26–59. DOI 10.1128/CMR.00019-07.
39. **Jhang J-F, Kuo H-C** [2017] Recent advances in recurrent urinary tract infection from pathogenesis and biomarkers to prevention. *Tzu Chi Medical Journal* 29(3): 131–137. DOI 10.4103/tcmj.tcmj\_53\_17.
40. **Karakaya D, Ulucan O, Turkan M** [2020] Electronic Nose and Its Applications: A Survey. *International Journal of Automation and Computing* 17(2): 179–209. DOI 10.1007/s11633-019-1212-9.

41. **Kayalp D, Dogan K, Ceylan G, Senes M, Yucel D** [2013] Can routine automated urinalysis reduce culture requests? *Clinical Biochemistry* 46(13–14): 1285–1289. DOI 10.1016/j.clinbiochem.2013.06.015.
42. **Kennedy JL, Haberling DL, Huang ChC, Lessa FC, Lucero DE, Daskalakis DC, Vora NM** [2019] Infectious Disease Hospitalizations. *Chest* 156(2): 255–268. DOI 10.1016/j.chest.2019.04.013.
43. **Khan FU, Ihsan AU, Khan HU, Jana R, Wazir J, Khongorzul P, Waqar M, Zhou X** [2017] Comprehensive overview of prostatitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 94: 1064–1076. DOI 10.1016/j.biopha.2017.08.016.
44. **Khare R** [2019] Guide to Clinical and Diagnostic Virology. *American Society for Microbiology (ASM)*: 193. ISBN 978-1-55581-991-0. Elektronické ISBN 978-1-5231-2393-3.
45. **Khoramian B, Jabalameli F, Niasari-Naslaji A, Taherikalani M, Emaneini M** [2015] Comparison of virulence factors and biofilm formation among *Staphylococcus aureus* strains isolated from human and bovine infections. *Microbial Pathogenesis* 88: 73–77. DOI 10.1016/j.micpath.2015.08.007.
46. **Kim SJ, Ryu JH, Kim B, Yang SO** [2019] Management of *Candida* Urinary Tract Infection in the Elderly. *Urogenital Tract Infection* 14(2): 33–41. DOI 10.14777/uti.2019.14.2.33.
47. **Kittnar O** [2020] Lékařská fyziologie. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-1963-4.
48. **Kline KA, Lewis AL, Mulvey MA, Stapleton AE, Klumpp DJ** [2016] Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiology Spectrum* 4(2): 4–2. DOI 10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012.
49. **Kolman KB** [2019] Cystitis and Pyelonephritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 46(2): 191–202. DOI 10.1016/j.pop.2019.01.001.
50. **Kumar MS, Ghosh S, Nayak S, Das AP** [2016] Recent advances in biosensor based diagnosis of urinary tract infection. *Biosensors and Bioelectronics* 80: 497–510. DOI 10.1016/j.bios.2016.02.023.
51. **Levison ME, Kaye D** [2013] Treatment of Complicated Urinary Tract Infections With an Emphasis on Drug-Resistant Gram-Negative Uropathogens. *Current Infectious Disease Reports* 15(2): 109–115. DOI 10.1007/s11908-013-0315-7.

52. **Li NN, Fane AG, Ho WSW, Matsuura T** [2008] Advanced Membrane Technology and Applications. *John Wiley & Sons*: 519. ISBN 978-0-471-73167-2. Elektronické ISBN: 978-1-61583-265-1.
53. **Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Criado FJ, Mirón-Canelo JA, Gil-Vicente A, Nieto-Huertos A, Silva-Abuin MS** [2013] Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *International Urogynecology Journal* 24(1): 127–134. DOI 10.1007/s00192-012-1853-5.
54. **Loubet P, Ranfaing J, Dinh A, Dunyach-Remy C, Bernard L, Bruyère F, Lavigne J-P, Sotto A** [2020] Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. *Frontiers in Microbiology* 11: 1509. DOI 10.3389/fmicb.2020.01509.
55. **Lüthje P, Brauner A** [2014] Virulence Factors of Uropathogenic *E. coli* and Their Interaction with the Host. *Advances in Bacterial Pathogen Biology* 65: 337–372. DOI 10.1016/bs.ampbs.2014.08.006.
56. **Mahadevan V** [2019a] Anatomy of the kidney and ureter. *Surgery (Oxford)* 37(7): 359–364. DOI 10.1016/j.mpsur.2019.04.005.
57. **Mahadevan V (II)** [2019b] Anatomy of the lower urinary tract. *Surgery (Oxford)* 37(7): 351–358. DOI 10.1016/j.mpsur.2019.04.009.
58. **Maharjan G, Khadka P, Siddhi Shilpakar G, Chapagain G, Dhungana GR** [2018] Catheter-Associated Urinary Tract Infection and Obstinate Biofilm Producers. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2018: 1–7. DOI 10.1155/2018/7624857.
59. **Mahlen SD** [2011] *Serratia* Infections: from Military Experiments to Current Practice. *Clinical Microbiology Reviews* 24(4): 755–791. DOI 10.1128/CMR.00017-11.
60. **Mainil J** [2013] *Escherichia coli* virulence factors. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 152(1–2): 2–12. DOI 10.1016/j.vetimm.2012.09.032.
61. **Mai-Prochnow A, Clauson M, Hong J, Murphy AB** [2016] Gram positive and Gram negative bacteria differ in their sensitivity to cold plasma. *Scientific Reports* 6(1): 1–11. DOI 10.1038/srep38610.
62. **Mangera A, Osman NI, Chapple ChR** [2013] Anatomy of the lower urinary tract. *Surgery (Oxford)* 31(7): 319–325. DOI 10.1016/j.mpsur.2013.04.013.

63. **Martin RM, Bachman MA** [2018] Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 8: 4. DOI 10.3389/fcimb.2018.00004.
64. **Maurer M, McCulloch M, Willey AM, Hirsch W, Dewey D** [2016] Detection of Bacteriuria by Canine Olfaction. *Open Forum Infectious Diseases* 3(2). DOI 10.1093/ofid/ofw051.
65. **McClure JM, Zhang K** [2022] *Staphylococci*. De Filippis I, ed. *Molecular Typing in Bacterial Infections* 2: 169–192 [online]. Cham: Springer International Publishing. ISBN 978-3-030-83216-2.
66. **McLellan LK, Hunstad DA** [2016] Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends in Molecular Medicine* 22(11): 946–957. DOI 10.1016/j.molmed.2016.09.003.
67. **Meulenbergh EP** [2012] Immunochemical Methods for Ochratoxin A Detection: A Review. *Toxins* 4(4): 244–266. DOI 10.3390/toxins4040244.
68. **Mittal R, Aggarwal S, Sharma S, Chhibber S, Harjai K** [2009] Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: A minireview. *Journal of Infection and Public Health* 2(3): 101–111. DOI 10.1016/j.jiph.2009.08.003.
69. **Mnif MF, Kamoun M, Kacem FH, Bouaziz Z, Charfi N, Mnif F, Naceur BB, Rekik N, Abid M** [2013] Complicated urinary tract infections associated with diabetes mellitus: Pathogenesis, diagnosis and management. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 17(3): 442. DOI 10.4103/2230-8210.111637.
70. **Motarjemi Y, Moy G, Todd E** [2014] Encyclopedia of Food Safety. Elsevier 1: 492. ISBN 978-0-12-378612-8. Elektronické ISBN 978-0-12-378613-5.
71. **Müller CM, Åberg A, Strasevičiene J, Emödy L, Uhlin BE, Balsalobre C, Cossart P** [2009] Type 1 Fimbriae, a Colonization Factor of Uropathogenic *Escherichia coli*, Are Controlled by the Metabolic Sensor CRP-cAMP. *PLoS Pathogens* 5(2): e1000303. DOI 10.1371/journal.ppat.1000303.
72. **Nallapareddy SR, Singh KV, Sillanpää J, Zhao M, Murray BE, Camilli A** [2011] Relative Contributions of Ebp Pili and the Collagen Adhesin Ace to Host Extracellular Matrix Protein Adherence and Experimental Urinary Tract Infection by *Enterococcus faecalis* OG1RF. *Infection and Immunity* 79(7): 2901–2910. DOI 10.1128/IAI.00038-11.
73. **Navidinia M, Mohammadi A, Arjmand R, Dadashi M, Goudarzi M** [2021] Molecular typing, biofilm formation, and analysis of adhesion factors in

- Staphylococcus aureus* strains isolated from urinary tract infections. *Gene Reports* 22. DOI 10.1016/j.genrep.2020.101008.
74. **Nicolle LE** [2014] Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrobial Resistance and Infection Control. Springer Nature* 3(1): 1–8. DOI 10.1186/2047-2994-3-23.
75. **Norsworthy AN, Pearson MM** [2017] From Catheter to Kidney Stone: The Uropathogenic Lifestyle of *Proteus mirabilis*. *Trends in Microbiology* 25(4): 304–315. DOI 10.1016/j.tim.2016.11.015.
76. **O’Brien VP, Hannan TJ, Nielsen HV, Hultgren SJ, Mulvey MA, Stapleton AE, Klumpp DJ** [2016] Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiology Spectrum* 4(1): 4–1. DOI 10.1128/microbiolspec.UTI-0013-2012.
77. **Olin SJ, Bartges JW** [2015] Urinary Tract Infections. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45(4): 721–746. DOI 10.1016/j.cvsm.2015.02.005.
78. **Paczosa MK, Meccas J** [2016] *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 80(3): 629–661. DOI 10.1128/MMBR.00078-15.
79. **Palacios Loro ML, Segura Ramírez DK, Ordoñez Álvarez FA, Santos Rodríguez F** [2015] Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. A vision for the paediatrician. *Anales de Pediatría (English Edition)* 83(6): 442.e1–442.e5. DOI 10.1016/j.anpede.2015.07.022.
80. **Palleschi G, Carbone A, Leto A, Fuschi A, Salhi Y, Velotti G, Pajoncini C, Nallo S, Pastore AL** [2017] Efficacy of treatment with Hyaluril in females with urethral syndrome: A prospective analysis comparing naive patients with subjects who experienced previous ineffective treatments. *European Urology Supplements* 16(3): e752–e753. DOI 10.1016/S1569-9056(17)30490-6.
81. **Pereira S, Pereira C, Santos L, Klumpp J, Almeida A** [2016] Potential of phage cocktails in the inactivation of *Enterobacter cloacae* – An *in vitro* study in a buffer solution and in urine samples. *Virus Research* 211: 199–208. DOI 10.1016/j.virusres.2015.10.025.
82. **Piteau M, Papatheodorou P, Schwan C, Schlosser A, Aktories K, Schmidt G, Bradley KA** [2014] Lu/BCAM Adhesion Glycoprotein Is a Receptor for *Escherichia coli* Cytotoxic Necrotizing Factor 1 (CNF1). *PLoS Pathogens* 10(1): e1003884. DOI 10.1371/journal.ppat.1003884.

- 83. Pokharel P, Habouria H, Bessaiah H, Dozois ChM** [2019] Serine Protease Autotransporters of the *Enterobacteriaceae* (SPATEs): Out and About and Chopping It Up. *Microorganisms* 7(12): 594. DOI 10.3390/microorganisms7120594.
- 84. Pulido MR, Garcia-Quintanilla M, Martin-Pena R, Cisneros JM, McConnell MJ** [2013] Progress on the development of rapid methods for antimicrobial susceptibility testing. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68(12): 2710–2717. DOI 10.1093/jac/dkt253.
- 85. Rahimi N, Poursina F, Ghaziasgar FS, Sepehrpor S, Hassanzadeh A** [2018] Presence of virulence factor genes (gelE and esp) and biofilm formation in clinical *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from urinary tract infection in Isfahan, Iran. *Gene Reports* 13: 72–75. DOI 10.1016/j.genrep.2018.09.004.
- 86. Renner LD, Weibel DB** [2011] Physicochemical regulation of biofilm formation. *MRS Bulletin* 36(5): 347–355. DOI 10.1557/mrs.2011.65.
- 87. Robino L, Scavone P, Araujo L, Algorta G, Zunino P, Pérez MC, Vignoli R** [2014] Intracellular Bacteria in the Pathogenesis of *Escherichia coli* Urinary Tract Infection in Children. *Clinical Infectious Diseases* 59(11): e158 – e164. DOI 10.1093/cid/ciu634.
- 88. Robins-Browne RM, Holt KE, Ingle DJ, Hocking DM, Yang J, Tauschek M** [2016] Are *Escherichia coli* Pathotypes Still Relevant in the Era of Whole-Genome Sequencing?. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 6: 141. DOI 10.3389/fcimb.2016.00141.
- 89. Rogers K** [2021] Urinary tract infection. *Encyclopedia Britannica*.
- 90. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Maraki S, Levis P, Dimopoulou D, Spervovasilis NA, Kofteridis DP, Falagas ME** [2012] *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in a General Hospital: Patient Characteristics, Antimicrobial Susceptibility, and Treatment Outcome. *PLoS ONE* 7(5): e37375. DOI 10.1371/journal.pone.0037375.
- 91. Sampath VP** [2018] Bacterial endotoxin – lipopolysaccharide; structure, function and its role in immunity in vertebrates and invertebrates. *Agriculture and Natural Resources* 52(2): 115–120. DOI 10.1016/j.anres.2018.08.002.
- 92. Sanjeev H, Swathi N, Asha Pai, Rekha R, Vimal K, Ganesh HR** [2013] Systematic review of Urinary tract infection caused by *Acinetobacter* species among

- hospitalized patients. *Journal of Health and Allied Sciences NU* 3(04): 007–009. DOI 10.1055/s-0040-1703693.
- 93. Sarier M, Kukul E** [2019] Classification of non-gonococcal urethritis: a review. *International Urology and Nephrology* 51(6): 901–907. DOI 10.1007/s11255-019-02140-2.
- 94. Sava IG, Heikens E, Huebner J** [2010] Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. *Clinical Microbiology and Infection* 16(6): 533–540. DOI 10.1111/j.1469-0691.2010.03213.x.
- 95. Scavone P, Umpiérrez A, Rial A, Chabalgoity JA, Zunino P** [2014] Native flagellin does not protect mice against an experimental *Proteus mirabilis* ascending urinary tract infection and neutralizes the protective effect of MrpA fimbrial protein. *Antonie van Leeuwenhoek* 105(6): 1139–1148. DOI 10.1007/s10482-014-0175-7.
- 96. Shah Ch, Baral R, Bartaula B, Shrestha LB** [2019] Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance. *BMC Microbiology* 19(1): 1–6. DOI 10.1186/s12866-019-1587-3.
- 97. Sharma A, Agrawal A, Awasthi KK, Awasthi K, Awasthi A** [2021] Biosensors for diagnosis of urinary tract infections: Advances and future challenges. *Materials Letters: X* 10: 100077. DOI 10.1016/j.mlblux.2021.100077.
- 98. Sheerin NS** [2011] Urinary tract infection. *Medicine* 39(7): 384–389. DOI 10.1016/j.mpmed.2011.04.003.
- 99. Schaffer JN, Pearson MM, Mulvey MA, Stapleton AE, Klumpp DJ** [2015] *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. *Microbiology Spectrum* 3(5): 383–433. DOI 10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013.
- 100. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E** [2010] The Diagnosis of Urinary Tract Infection. *Deutsches Ärzteblatt International* 107(21): 361–367. DOI 10.3238/arztebl.2010.0361.
- 101. Schrier RW** [2006] Body Water Homeostasis: Clinical Disorders of Urinary Dilution and Concentration. *Journal of the American Society of Nephrology* 17(7): 1820–1832. DOI 10.1681/ASN.2006030240.
- 102. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S** [2018] Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nature Reviews Urology* 15(12): 750–776. DOI 10.1038/s41585-018-0106-x.



- 103. Smelov V, Naber K, Bjerklund Johansen TE** [2016] Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. *European Urology Supplements* 15(4): 71–80. DOI 10.1016/j.eursup.2016.04.002.
- 104. Solomon CG, Johnson JR, Russo TA** [2018] Acute Pyelonephritis in Adults. *New England Journal of Medicine* 378(1): 48–59. DOI 10.1056/NEJMcp1702758.
- 105. Sreejith KR, Ooi ChH, Jin J, Dao DV, Nguyen N-T** [2018] Digital polymerase chain reaction technology – recent advances and future perspectives. *Lab on a Chip* 18(24): 3717–3732. DOI 10.1039/C8LC00990B.
- 106. Starikova I, Al-Haroni M, Werner G, Roberts AP, Sorum V, Nielsen KM, Johnsen PJ** [2013] Fitness costs of various mobile genetic elements in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68(12): 2755–2765. DOI 10.1093/jac/dkt270.
- 107. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr Ch, Tekgül S** [2015] Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *European Urology* 67(3): 546–558. DOI 10.1016/j.eururo.2014.11.007.
- 108. Subramanian S, Kearns DB** [2019] Functional Regulators of Bacterial Flagella. *Annual Review of Microbiology* 73(1): 225–246. DOI 10.1146/annurev-micro-020518-115725.
- 109. Tantisaranon P, Dumkengkachornwong K, Aiadsakun P, Hnoonual A** [2021] A comparison of automated urine analyzers cobas 6500, UN 3000-111b and iRICELL 3000 with manual microscopic urinalysis. *Practical Laboratory Medicine* 24: e00203. DOI 10.1016/j.plabm.2021.e00203.
- 110. Tenke P, Mezei T, Böde I, Köves B** [2017] Catheter-associated Urinary Tract Infections. *European Urology Supplements* 16(4): 138–143. DOI 10.1016/j.eursup.2016.10.001.
- 111. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME** [2017] UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Frontiers in Microbiology* 8: 1566. DOI 10.3389/fmicb.2017.01566.
- 112. Toyofuku M, Inaba T, Kiyokawa T, Obana N, Yawata Y, Nomura N** [2016] Environmental factors that shape biofilm formation. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 80(1): 7–12. DOI 10.1080/09168451.2015.1058701.

113. **Trautner BW** [2012] Asymptomatic bacteriuria: when the treatment is worse than the disease. *Nature Reviews Urology* 9(2): 85–93. DOI 10.1038/nrurol.2011.192.
114. **Tullus K, Shaikh N** [2020] Urinary tract infections in children. *The Lancet* 395(10237): 1695–1668. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30676-0.
115. **Vagralli MA** [2009] Siderophore production by uropathogenic *Escherichia coli*. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 52(1): 126. DOI 10.4103/0377-4929.44988.
116. **Vay DL, Black DAK, Robson JS** [2019] Renal system disease. *Encyclopedia Britannica*.
117. **Vebø HC, Solheim M, Snipen L, Nes IF, Brede DA, Heimesaat MM** [2010] Comparative Genomic Analysis of Pathogenic and Probiotic *Enterococcus faecalis* Isolates, and Their Transcriptional Responses to Growth in Human Urine. *PLoS ONE* 5(8): e12489. DOI 10.1371/journal.pone.0012489.
118. **Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, Römling U, Dobrindt U, Cantón R, Giske CG, Naas T, Carattoli A, Martínez-Medina M** [2016] *Escherichia coli*: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiology Reviews* 40(4): 437-463. DOI 10.1093/femsre/fuw005.
119. **Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO** [2015] Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *The Lancet* 385(9981): 1949–1956. DOI 10.1016/S0140-6736(14)62220-0.
120. **Walsh C, Collyns T** [2020] Pathophysiology of urinary tract infections. *Surgery (Oxford)* 38(4): 191–196. DOI 10.1016/j.mpsur.2020.01.011.
121. **Wang X, Li X, Zhang Z, Shen X, Zhong F** [2010] Codon optimization enhances secretory expression of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A in *E. coli*. *Protein Expression and Purification* 72(1): 101–106. DOI 10.1016/j.pep.2010.02.011.
122. **Wasfi R, Hamed SM, Amer MA, Fahmy LI** [2020] *Proteus mirabilis* Biofilm: Development and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 10: 414. DOI 10.3389/fcimb.2020.00414.
123. **Wermuth CG** [2008] Practice of Medicinal Chemistry (3rd edition). *Elsevier*: 645. ISBN 978-0-12-374194-3. Elektronické ISBN 978-0-08-056877-5.

124. **Wu H, Moser C, Wang H-Z, Høiby N, Song Z-J** [2015] Strategies for combating bacterial biofilm infections. *International Journal of Oral Science* 7(1): 1–7. DOI 10.1038/ijos.2014.65.
125. **Wyres KL, Holt KE** [2016] *Klebsiella pneumoniae* Population Genomics and Antimicrobial-Resistant Clones. *Trends in Microbiology* 24(12): 944–956. DOI 10.1016/j.tim.2016.09.007.
126. **Yuan F, Huang Z, Yang T, Wang G, Li P, Yang B, Li J** [2021] Pathogenesis of *Proteus mirabilis* in Catheter-Associated Urinary Tract Infections. *Urologia Internationalis* 105(5–6): 354–361. DOI 10.1159/000514097.
127. **Ziyadi S, Bastani P, Homayouni A, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mallah F** [2016] Probiotics and Usage in Urinary Tract Infection. *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. Elsevier*: 827–830. DOI 10.1016/B978-0-12-802189-7.00063-0.