



Antybiotykoterapia zakażeń układu moczowego u dzieci

Antibiotics for urinary tract infection in children

Helena Ziółkowska

Streszczenie

Zakażenia układu moczowego (ZUM) należą do najczęstszych infekcji bakteryjnych u dzieci. Zakażenie to rozpoznaje się u ok. 5% gorączkujących niemowląt i małych dzieci. Dzieci z ZUM narażone są na rozwój blizn pozapalnych, które mogą prowadzić do przewlekłej choroby nerek i nadciśnienia tętniczego. Szczególna rola we wczesnym rozpoznaniu i leczeniu ZUM przypada lekarzom pierwszego kontaktu. W niniejszej pracy omówiono najważniejsze zasady rozpoznawania, leczenia i stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej w ZUM u dzieci.

Słowa kluczowe: zakażenia układu moczowego, profilaktyka przeciwbakteryjna, dzieci, odmiedniczkowe zapalenie nerek.

Abstract

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial infections in children. As many as 5% of infants and young children presenting with fever will be diagnosed with UTI. Children with UTI are at risk of renal scarring, which may lead to impaired renal function and hypertension. The role of family doctors and specialists in paediatrics in early diagnosis and treatment of UTI is of particular importance. The most important principles of the diagnostics, management and prophylaxis of UTI in children are discussed.

Key words: urinary tract infections, antibiotic prophylaxis, children, pyelonephritis.

Wstęp

Termin zakażenie układu moczowego (ZUM) stosuje się do określenia różnorodnych klinicznie stanów, w których stwierdza się wzrost bakterii w posiewie prawidłowo pobranego moczu. Zakażenie układu moczowego może ograniczać się do dolnego odcinka układu moczowego lub zajmować tkankę nerek, co z kolei może prowadzić do powstawania blizn pozapalnych mogących powodować nadciśnienie tętnicze i przewlekłe uszkodzenie nerek.

Infekcje układu moczowego należą do najczęstszych chorób bakteryjnych wieku dziecięcego [1]. Ostre ZUM są przyczyną ok. 6% wszystkich porad lekarza ogólnego. Według danych Jodala i Winberga, wśród 7-letnich dzieci w Göteborgu 7,8% dziewczynek i 1,6% chłopców przebyło objawowe ZUM, potwierdzone wyhodowaniem bakterii w posiewie moczu [2]. Epidemiologia ZUM zależy od wieku i płci. U donoszonych noworodków ZUM występuje z częstością 0,1–1%, u wcześniaków między 4 a 25% [3, 4]. Do 6. mies. życia ZUM pojawia się częściej u chłopców, co wiąże się z częstszym występowaniem u nich wad wrodzonych układu moczowego. Od 6. mies. życia rośnie częstość występowania ZUM u dziewczynek. Między 2. a 50. rokiem życia ZUM występuje u kobiet 10–50 razy częściej niż u mężczyzn. Powodem tego jest krótsza cewka moczowa oraz bliskość ujścia cewki moczowej, pochwy i odbytnicy. Aktywność seksualna jest u kobiet jednym z najistotniejszych czynników odpowiedzialnych za rozwój zakażenia, o czym nie należy zapominać, lecząc nastolatki, zwłaszcza wobec coraz wcześniejszego podejmowania współżycia przez młodzież.

Etiologia zakażeń układu moczowego

Większość przypadków ZUM wywołanych jest przez pałeczkę okrężnicy – *Escherichia coli*. Stwierdza się ją w 80–90% przypadków pierwszorazowego wystąpienia ZUM u dzieci. U chłopców w 30% przypadków notuje się zakażenie pałeczką odmienia – *Proteus mirabilis* lub *Proteus vulgaris* – które bytują pod napletkiem. Za rolę bakterii podnapletkowych w wywoływaniu ZUM przemawia fakt, że ZUM u obrzezanych małych chłopców występuje z częstością równą 1/10 częstości jego występowania u chłopców nieobrzezanych. Zakażenie *Staphylococcus saprophyticus* odnotowuje się w 30% przypadków ZUM u nastolatków obojga płci.

W razie wad układu moczowego lub dysfunkcji pęcherza moczowego mogą rozwijać się infekcje wywołane drobnoustrojami, takimi jak enterokoki, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, paciorkowce grupy B.

U noworodków, częściej niż w innych grupach wiekowych, mogą występować zakażenia bakteriami *Gram-dodatnimi* i *Klebsiella species*.

Inną etiologię mają zakażenia szpitalne układu moczowego. *E. coli* jest w tych przypadkach odpowiedzialna za 50% zakażeń. W pozostałych stwierdza się *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Haemophilus*. Szczepy hodowane w tych zakażeniach charakteryzują się często dużą opornością na leczenie.

Chociaż ZUM jest przede wszystkim chorobą bakteryjną, nie należy zapominać, że mogą zdarzyć się zakażenia o innej etiologii. Niebakteryjne zapalenie pęcherza lub cewki moczowej mogą wywołać *Chlamydia trachomatis*, wi-



rusy (*Herpes simplex*, adenowirusy wywołujące krwotoczne zapalenie pęcherza) oraz *Ureaplasma urealyticum*.

U chorych z osłabioną odpornością, leczonych immunosupresyjnie, z cukrzycą, po długotrwałej antybiotykoterapii, cewnikowanych może dojść do rozwoju grzybiczego ZUM. Grzybami najczęściej wywołującymi ZUM są *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* oraz *Aspergillus sp.*

Rozpoznanie zakażenia układu moczowego

Objawy kliniczne ZUM zależą od wieku dziecka i lokalizacji zakażenia. Objawy kliniczne zestawiono w tab. 1.

U małych dzieci, szczególnie noworodków i niemowląt, objawy zajęcia układu moczowego są niecharakterystyczne, dlatego konieczne jest pobieranie moczu do badania w przypadku choroby gorączkowej.

Pobieranie moczu u dzieci

Podejrzewając ZUM, należy pobrać jednocześnie mocz do badania ogólnego i na posiew. **Właściwe pobranie moczu do obu badań jest bardzo ważne i decyduje o rozpoznaniu choroby. Należy je wykonać przed wdrożeniem leczenia antybiotykiem.** U dzieci można pobrać dowolną porcję moczu w ciągu doby (tzn. nie jest konieczne, aby porcję pobierać po nocy). Przed pobraniem moczu konieczna jest ocena wyglądu ujścia cewki zarówno u dziewczynek, jak i chłopców. Oglądaniem można stwierdzić u dziewczynek duże zmiany zapalne sromu z obfitą wydzieliną lub zarośnięcie warg sromowych mniejszych, u chłopców nieodprowadzalny napletek. Stan ujścia zewnętrznego cewki może sugerować sposób pobrania moczu.

Preferowanym sposobem jest **pobieranie moczu ze środkowego strumienia**. Przed pobraniem moczu należy dokładnie umyć okolicę krocza [5], najpierw wodą z mydłem (jak przy codziennej pielęgnacji), następnie przemyć okolicę cewki środkiem antyseptycznym (np. roztworem kwasu bornego lub mleczanu etakrydyny). U dziewczynek należy rozchylić wargi sromowe mniej-

sze i umyć okolicę cewki gazikiem jałowym nasączonym środkiem antyseptycznym, myjąc od przodu do tyłu (tj. od cewki do odbytu). U chłopców, jeśli to możliwe, należy odprowadzić napletek na tyle, aby odsłonić ujście zewnętrzne cewki. Okolicę cewki należy starannie umyć. Nie zaleca się pobierania moczu do tzw. *woreczków jałowych*. Badanie moczu pobrane do woreczka ma wartość diagnostyczną tylko wtedy, gdy daje wynik prawidłowy. Częstość dodatnich posiewów moczu z próbek pobieranych do woreczka wynosiła 62,8 vs 9,1% z moczu pobranego drogą cewnikowania pęcherza [6]. Trudności z pobraniem moczu u małego dziecka i konieczność szybkiego rozpoczęcia leczenia mogą stanowić wskazanie do pobrania próbki moczu przez cewnikowanie pęcherza moczowego lub nakłucie nadłonowe. Obie techniki muszą być stosowane w warunkach szpitalnych. Warunkiem niezbędnym rozpoznania ZUM jest stwierdzenie tzw. znamiennej bakteriurii, tj. wzrostu:

- $>10^5$ kolonii bakteryjnych w 1 ml moczu pobranego z tzw. środkowego strumienia moczu u dziewczynek i $>10^4$ u chłopców i dziewczynek przy współistnieniu objawów klinicznych,
- $>10^5$ kolonii bakteryjnych w posiewie pobranym drogą cewnikowania pęcherza moczowego,
- każda liczba bakterii Gram-ujemnych oraz $>10^3$ bakterii Gram-dodatnich pobranych drogą nakłucia nadłonowego.

Postacie zakażeń układu moczowego

Termin ZUM stosuje się do określenia różnych sytuacji klinicznych. Rozpoznanie takie można ustalić zarówno wtedy, gdy dziecko jest ciężko chore, jak i gdy wydaje się całkowicie zdrowe. Wyróżnia się następujące postacie ZUM:

- **bezobjawowy bakteriomocz** – ZUM, które nie wywołuje odczynu zapalnego (obronnego) w obrębie układu moczowego; stwierdza się znamiennej bakteriurię, jednak bez żadnych innych towarzyszących objawów (również bez leukocyturii);

Tab. 1. Objawy ZUM u dzieci [wg 7, zmodyfikowane]

Wiek	Objawy		
	częściej	→	rzadziej
noworodki i niemowlęta <3. mies. życia	gorączka, wymioty, zaburzenia świadomości, niepokój		niechęć do ssania, ubytek lub zahamowanie przyrostu masy ciała, niepokój przy oddawaniu moczu
			hiperbilirubinemia, bóle brzucha, zmiana zabarwienia moczu, brzydki zapach moczu
dzieci >3. mies. życia	gorączka, częstomocz, bóle przy oddawaniu moczu, parcie na pęcherz		bóle brzucha, w okolicy lędźwiowej, wymioty, brak apetytu
			zaburzenia świadomości, niepokój, złe samopoczucie, zahamowanie przyrostu masy ciała, zmiana zabarwienia moczu, brzydki zapach moczu



- **bezobjawowe ZUM** – zakażenie wywołuje miejscowy odczyn zapalny, nie powoduje jednak żadnych innych objawów; stwierdza się więc znamiennej bakteriurię oraz leukocyturię, chociaż pacjent nie ma żadnych innych objawów klinicznych, a wyniki badań laboratoryjnych nie wykazują odchyłeń od normy;
- **objawowe zakażenie dolnego odcinka układu moczowego** – znamiennej bakteriuria (również mniejsza liczba bakterii w 1 ml moczu) + leukocyturia + objawy dysuryczne, temperatura $<38^{\circ}\text{C}$;
- **ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek** – znamiennej bakteriuria (również mniejsza liczba bakterii w 1 ml moczu) + leukocyturia + inne objawy laboratoryjne świadczące o infekcji bakteryjnej, tj. przyspieszone OB, wzrost stężenia CRP, leukocytoza + objawy kliniczne – gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, bóle w okolicy lędźwiowej, nudności, wymioty;
- **przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek** – skutek przebytych zakażeń układu moczowego; charakteryzuje się powstawaniem blizn w nerkach, które można stwierdzić w badaniu scyntygraficznym albo w bardziej zaawansowanych przypadkach w badaniu ultrasonograficznym (USG) lub urografii; u dzieci przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek jest najczęściej skojarzone z wadą układu moczowego w postaci odpływów pęcherzowo-moczowodowych lub uropatii zaporowej (wady związanej z przeszkodą w odpływie moczu).

Poza wymienionymi postaciami klinicznymi zakażenia, stosuje się również określenia:

- **nawrót zakażenia** – ponowny rzut choroby wywołany tym samym drobnoustrojem w ciągu pierwszych 3 tyg. po zakończonym leczeniu; nawroty często są bezobjawowe, dlatego konieczna jest planowa kontrola badań moczu po przebytych zakażeniu;
- **reinfekcja** – ponowne zakażenie innym rodzajem bakterii.

Z punktu widzenia klinicysty istotne jest zróżnicowanie, czy mamy do czynienia z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek (OOZN), czy zakażeniem dolnego odcinka układu moczowego. Na podstawie nowych zaleceń brytyjskich Państwowego Instytutu Jakości Klinicznej (*National Institute for Health and Clinical Excellence* – NICE) [7] i innych publikacji [8] OOZN rozpoznaje się u dziecka ze znamiennej bakteriurią i gorączką $\geq 38^{\circ}\text{C}$ lub ze znamiennej bakteriurią, gorączką $\leq 38^{\circ}\text{C}$ oraz bólami w okolicy lędźwiowej. Przydatnym badaniem różnicującym jest oznaczenie stężenia CRP, które wykazuje dużą czułość, jednak małą specyficzność [9, 10]. Leukocytoza w OOZN jest wyższa niż w przypadkach ZUM zlokalizowanych w dolnych odcinkach układu moczowego, nie ma jednak znaczenia różnicującego. W wybranych, trudnych diagnostycznie przypadkach wskazane jest wykonanie badania USG z dopplerem mocy (*power doppler*) lub scyntygrafii statycznej z użyciem $^{99}\text{TcDMSA}$.

Leczenie zakażeń układu moczowego

Celem leczenia jest eradykacja zakażenia, zwalczanie objawów i zminimalizowanie możliwości rozwoju blizn w mięszu nerek.

Leczenie ostrego epizodu zakażenia układu moczowego

Zgodnie z ustalonym poglądem nefrologów dziecięcych, leczenie ostrego epizodu OOZN należy rozpocząć natychmiast. W praktyce oznacza to, że o podaniu antybiotyku decyduje lekarz pierwszego kontaktu po otrzymaniu wyników badania ogólnego moczu. Przed włączeniem antybiotyku należy zabezpieczyć próbkę moczu do badania bakteriologicznego.

Czas, jaki upływa od początku infekcji do czasu podania antybiotyku, ma znaczenie dla rozwoju blizn korowych [2, 11–13]. Pogląd ten jest poparty badaniami eksperymentalnymi, w których wykazano, że czas trwania infekcji wiąże się z uszkodzeniem nerek [14]. Hiraoka i wsp. [13] stwierdzili, że formowanie się blizn następuje u dzieci, u których leczenie rozpoczęto po upływie 24 godz. od początku choroby, natomiast Fernandez-Mendez i wsp. [12] po 48 godz. W badaniach Doganisa i wsp. [15] czas podania pierwszej dawki antybiotyku korelował z nasileniem zmian mięszowych stwierdzanych w badaniu scyntygraficznym DMSA wykonywanym we wczesnym okresie zakażenia. Nie zaobserwowano jednak zależności między powstaniem utrwalonych zmian stwierdzanych w badaniu DMSA, wykonywanym 5–26 mies. po przebytych zakażeniu, a opóźnieniem leczenia ostrego ZUM. Brak różnic w liczbie blizn w zależności od czasu rozpoczęcia leczenia ZUM podawali również inni autorzy [16, 17]. Poglądy dotyczące wpływu wieku na powstawanie blizn nie są jednolite. Uważano, że bardziej podatne na powstawanie blizn w nerkach są małe dzieci, szczególnie <1 . roku życia [18, 19]. Późniejsze doniesienia zeweryfikowały te poglądy, stwierdzano bowiem większą częstotliwość występowania blizn korowych u dzieci >1 . roku życia [20, 21].

W ostatnio opublikowanych wynikach badań autorów francuskich [22], w których oceniano blizny po 6–9 mies. po wystąpieniu ostrego epizodu ZUM u dzieci w wieku 3. mies.–16. roku życia, wykazano, że obecność utrwalonych blizn jest niezależna od wieku, płci, opóźnienia leczenia czy czasu trwania gorączki. W wieloczynnikowej analizie regresji stwierdzono zależność powstawania blizn jedynie od obecności odpływu pęcherzowo-moczowodowego (OPM) oraz powiększenia nerki ($\geq 1,5$ cm od normy wiekowej).

Od lat toczą się dyskusje dotyczące sposobu leczenia ZUM. Dotyczą one głównie drogi podania leku i czasu stosowania leczenia. Wątpliwości nie budzi leczenie małych dzieci poniżej 3. mies. życia i z ciężkimi postaciami OOZN. W takich przypadkach leczenie musi być prowadzone w warunkach szpitalnych, diagnostyka powinna być rozszerzona, a leki podawane drogą dożylną. Czas leczenia musi być również odpowiednio długi. Wątpliwości



odnośnie do czasu leczenia i drogi podania antybiotyku dotyczą natomiast innych przypadków ZUM – zarówno OOZN o lżejszym przebiegu, jak i ZUM dolnego odcinka. Wyniki poszczególnych badań weryfikowano w publikowanych metaanalizach [23–26]. Nie dają one jednak jednoznacznych odpowiedzi, ponieważ kryteria włączenia pacjentów do badań oraz czas leczenia bywają różne w poszczególnych opracowaniach. W opracowaniu Kereña i wsp. [23], w którym porównano skuteczność antybiotykoterapii w ZUM u dzieci w wieku 0–18 lat bez cech OOZN stosowanej krótko (1–3 dni) i długo (7–14 dni), sugeruje się większą skuteczność dłuższego leczenia. W pracy Michaela i wsp. [24] oceniającej również czas leczenia ZUM (z uwzględnieniem OOZN) wykazano, że skuteczność 2–4-dniowego leczenia jest porównywalna z leczeniem trwającym 7–14 dni. Metaanaliza Bloomfielda i wsp. [25] dotyczyła skuteczności leczenia różnymi antybiotykami podawanymi drogą dożylną lub doustną. Wynika z niej, że leczenie dzieci z OOZN cefalosporyną III generacji stosowaną doustnie przez 14 dni jest równie skuteczne jak 3-dniowe leczenie dożylnie z następowym leczeniem doustnym. W metaanalizie Bloomfielda i wsp. [25] stwierdzono również, że leczenie dożylnie aminoglikozydem podawanym w jednej dawce dobowej jest równie skuteczne i bezpieczne, jak stosowanie leku w 3 dawkach. Metaanaliza Hodson i wsp. z 2007 r. [26] dotyczyła leczenia OOZN. Autorzy podkreślają, że nadal nie ma wystarczająco przekonujących prac określających sumaryczny czas leczenia OOZN. U dzieci z OOZN (0–18 lat) leczenie antybiotykami doustnymi (cefiksimem, cefibutenem lub amoksycyliną/kwasem klawulanowym) jest równie skuteczne, jak terapia sekwencyjna z 2–4-dniową kuracją dożylną z następowym leczeniem doustnym. Hodson i wsp. [26] również potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aminoglikozydami podawanymi w jednej dawce dobowej. Bezpieczeństwo kuracji doustnej w stosunku do sekwencyjnej wykazuje próba wielośrodkowa z randomizacją, przeprowadzona na terenie północno-wschodnich Włoch [27]. Porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia doustnego amoksycyliną/kwasem klawulanowym w 3 dawkach po 50 mg/kg m.c./dobę przez 10 dni (244 dzieci) z leczeniem sekwencyjnym zapoczątkowanym podaniem ceftriaksonu *i.v.* 50 mg/kg m.c./dobę przez 3 dni i kontynuowanym doustnie amoksycyliną/kwasem klawulanowym w 3 dawkach po 50 mg/kg m.c./dobę przez 7 dni (258 dzieci). Badaniem objęto dzieci w wieku od 1. mies. życia do 7. roku życia. Z badań wykluczono dzieci w stanie ogólnym ciężkim, odwodnione, wymiotujące, z klirensiem kreatyniny ≤ 70 ml/min/1,73 m² oraz te, których stan pogarszał się w ciągu pierwszych 48 godz. leczenia i u których gorączka $>38^{\circ}\text{C}$ utrzymywała się dłużej niż 72 godz. W badaniu wykazano brak różnic w skuteczności leczenia (wyjałowienie moczu, obniżenie parametrów zapalnych) oraz liczbie blizn w scyntygrafii po 12 mies. od epizodu ZUM między leczonymi grupami. W lutym 2008 r. ukazały się wyniki największych pro-

spektywnych badań z randomizacją przeprowadzonych wśród dzieci w wieku od 3. mies. życia do 16. roku życia z pierwszym epizodem OOZN, porównujących skuteczność 8-dniowego leczenia dożylnego i sekwencyjnego. Leczenie rozpoczynano od podawania przez 2 dni netylmycyny (7 mg/kg m.c.) i 3 dni ceftriaksonu (50 mg/kg m.c.) dożylnie u wszystkich dzieci, a następnie 277 z nich leczono doustnie cefiksimem, amoksycyliną/kwasem klawulanowym lub trimetoprimem-sulfametoksazolem przez 5 dni, a 271 dzieci leczono nadal dożylnie ceftriaksonem. W całej grupie blizny korowe stwierdzono tylko u 15% dzieci. W innych badaniach z randomizacją oceniających blizny po przebytych zakażeniach odnotowano je u 9,8% dzieci leczonych tylko doustnie przez 14 dni *vs* 7,2% leczonych dożylnie przez 3 dni/doustnie przez 11 dni [28], u 36% leczonych sekwencyjnie dożylnie (3 przypadki)/doustnie (12) *vs* 33% leczonych dożylnie (10)/doustnie (5) [17]. W żadnej z cytowanych prac [17, 22, 28] nie stwierdzono różnicy w liczbie późnych zmian bliznowatych w nerkach w zależności od rodzaju stosowanego leczenia.

We wrześniu 2007 r. ukazały się nowe zalecenia brytyjskie dotyczące leczenia ZUM [7]. Nakazują one leczenie szpitalne wszystkich dzieci z ZUM w stanie ciężkim i noworodków i niemowląt <3 . mies. życia. Dzieci te powinny być leczone antybiotykami podawanymi dożylnie. Dzieci starsze (>3 . mies. życia) mogą przyjmować antybiotyk doustnie przez 7–10 dni, np. cefalosporynę lub amoksycylinę/kwas klawulanowy. Tylko te dzieci, które nie mogą być leczone doustnie, muszą przyjmować antybiotyk dożylnie w okresie wstępnym przez 2–4 dni (cefotaksym lub ceftriakson), a następnie doustnie do 10 dni łącznie. Dzieci >3 . mies. życia z objawami zakażenia dolnego odcinka układu moczowego powinny otrzymywać trimetoprim, nitrofurantoinę, cefalosporynę lub amoksycylinę przez 3 dni doustnie.

Zalecenia brytyjskie traktowane są w środowisku nefrologów dziecięcych jako bardziej *liberalne* i nie uzyskały powszechnej akceptacji. Zalecanym antybiotykem pierwszego rzutu w leczeniu OOZN u małych dzieci jest cefalosporyna III generacji. Wiąże się to z obserwacją, że stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym zwiększa ryzyko nosicielstwa opornych szczepów *E. coli* i innych pałeczek jelitowych [29]. Szczególnie wiele wątpliwości budzi zalecenie doustnej antybiotykoterapii od 3. mies. życia oraz leczenie objawów zakażenia dolnego odcinka układu moczowego tylko przez 3 dni.

Wśród polskich nefrologów dziecięcych nie ma zgodności opinii odnośnie do przyjęcia nowych zasad leczenia ZUM. Kontrowersje dotyczą szczególnie wczesnego leczenia doustnie antybiotykami i czasu leczenia. W pracy wykazującej skuteczność leczenia doustnego [27] wyłączano z analizy chorych w stanie ciężkim oraz tych, których stan we wczesnym okresie leczenia wskazywał na brak skuteczności stosowanego leku. Analizę przeprowadzono więc na podstawie oceny wyników leczenia pacjentów z ZUM o lżejszym przebiegu klinicznym.



Tab. 2. Leczenie ZUM w zależności od rodzaju zakażenia i wieku dziecka wg [7, 43, 47, 54–56]

Wiek dziecka	Sposób leczenia	Profilaktyka
ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek		
<6. mies. życia	antybiotyk dożylnie przez 10–14 dni (u noworodków nawet do 21 dni)*penicylina półsyntetyczna + aminoglikozyd** (u noworodków) penicylina półsyntetyczna lub cefalosporyna II lub III generacji	u dzieci do 3. roku życia, do czasu wykluczenia wady (wykonania uretrocystografii mikcyjnej), furagina lub trimetoprim w jednej dawce na noc 1–2 mg/kg m.c.
6 mies. życia–6. roku życia	10–14 dni dożylnie, w sposób sekwencyjny (≥ 3 dni <i>i.v.</i>) lub doustniepenicylina półsyntetyczna lub cefalosporyny II lub III generacji	
>6. roku życia	10 dni doustnie leki j.w. lub kotrimoksazol po uzyskaniu antybiogramu	
ZUM bezobjawowe lub ograniczone do dolnego odcinka		
<10. roku życia	7 dni doustnie – furagina, trimetoprim, kotrimoksazol	
>10. roku życia	3 dni doustnie, leki j.w.	
bezobjawowy bakteriomocz		
<5. roku życia	jak ZUM bezobjawowy	
>5. roku życia	nie leczyć	

* niektórzy autorzy [57] zalecają 4-tygodniowe leczenie pierwszego rzutu ZUM u małych dzieci w celu zapobiegania nawrotom ZUM i tworzeniu blizn

** może być stosowany tylko w warunkach szpitalnych, nigdy w monoterapii penicyliny półsyntetyczne – ampicylina-sulbaktam, amoksycylina-kwas klawulanowy, tikarcylina-kwas klawulanowy aminoglikozydy – netylmycyna, gentamycyna, tobramycyna cefalosporyny II generacji – cefuroksym, aksetyl cefuroksymu cefalosporyny III generacji – cefotaksym, ceftriakson, ceftibuten, cefoperazon, ceftazydim

Uwzględniając wszystkie powyższe schematy leczenia i wątpliwości wynikające z oceny leczenia, w tab. 2. przedstawiono propozycję postępowania w przypadkach ZUM.

Nawroty zakażeń dróg moczowych i stosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej po przebytych ostrym epizodzie zakażenia układu moczowego

U części dzieci po przebytych OZM dochodzi do reinfekcji, szczególnie w ciągu pierwszych 5 lat po pierwszym zakażeniu, częściej u dziewczynek i dzieci z zaburzeniami w odpływie moczu. Dane szwedzkie pokazują, że 32% dziewczynek i 23% chłopców <10. roku życia ma nawroty ZUM. Więcej niż jeden nawrót zdarza się częściej u dziewczynek niż chłopców (8 vs 1%) [30]. W badaniach brytyjskich 41% dzieci <1. roku życia ma nawroty ZUM, a u dzieci >5. roku życia nawroty ZUM wystąpiły w 73% przypadków. U dziewczynek częstość nawrotów rośnie z wiekiem [31]. W innych badaniach wykazano, że nawroty ZUM występują u 78% dziewczynek i 71% chłopców z pierwszym epizodem ZUM w 1. roku życia i u 45% dziewczynek i 39% chłopców chorujących na ZUM po 1. roku życia [32, 33]. Tylko 12% nawrotów ZUM stwierdzili Panaretto i wsp. w ciągu 12-miesięcznej obserwacji u 290 badanych dzieci [34]. Nawroty ZUM występują u 20% niemowląt, u których

w badaniach obrazowych nie stwierdza się odchyłań od stanu prawidłowego [35].

Wobec dużej częstości nawrotów ZUM, u każdego dziecka po przebytych ostrym epizodzie należy wykluczyć obecność czynników sprzyjających rozwojowi infekcji w obrębie układu moczowego. Za czynniki sprzyjające nawrotom ZUM uznaje się:

- wiek, w którym doszło do pierwszego epizodu ZUM, <6. mies. życia [34];
- wady układu moczowego, obecność odpływu pęcherzowo-moczowodowego, szczególnie 3.–5. stopnia; odpływy pęcherzowo-moczowodowe stwierdza się u 30–40% dzieci z ZUM [34, 36]; częstość nawrotów zakażeń u dzieci bez odpływów i z odpływami 1.–2. stopnia nie różni się między sobą [34, 37];
- zaburzenia funkcji pęcherza – moczenie nocne i dzienne; wydaje się, że zaburzeniom funkcji pęcherza, które z kolei mogą powodować nawroty ZUM, może sprzyjać nieprawidłowy sposób wdrażania nawyków czystości, a w szczególności wymuszanie parcia na pęcherz, późne uczenie dziecka (po 18. mies. życia), sadzanie dziecka na sedesie bez podparcia pod nogi; takie sposoby uczenia nawyku czystości sprzyjają rozwojowi zaburzeń koordynacji zwieraczowo-wypieraczowej [38]; izolowane moczenie nocne nie jest czynnikiem ryzyka nawrotów ZUM;

- zaparcia [38, 39] i nietrzymanie stolca [40] – zaburzenia funkcji pęcherza i wydalania stolca mogą tworzyć zespół o nieznannej etiologii zwany zespołem dysfunkcjonalnego wydalania (ang. *dysfunctional elimination syndrome* – DES), który częściej stwierdza się u dzieci z nawrotami ZUM [40];
- rzadkie mikcje, przetrzymywanie moczu w pęcherzu [39];
- mała ilość wypijanych płynów [39];
- wywiad rodzinny obciążony występowaniem nawrotowych ZUM [39];
- hiperkalciuria – przyczyna nawrotów ZUM u 43–44% dzieci [41, 42];
- duży odsetek patogennych bakterii we florze jelitowej, niskie stężenie sekrecyjnej IgA w moczu, obecność receptorów dla fimbrii P na komórkach nabłonka cewki nerkowych [43, 47];
- niedostateczna higiena okolicy cewki moczowej – uznana za czynnik ryzyka nawrotów ZUM, czego nie potwierdzają niektórzy autorzy [39].

U każdego dziecka z przebyłym epizodem ZUM należy wykluczyć czynniki sprzyjające nawrotom infekcji. W wielu przypadkach przyczynę ZUM można stwierdzić po dokładnym zebraniu wywiadu. Lekarz pierwszego kontaktu po wyleczeniu ZUM powinien zlecić wykonanie USG jamy brzusznej, a następnie skierować dziecko do nefrologa dziecięcego. U dziecka do 3. roku życia należy po wyleczeniu ZUM zlecić prowadzenie profilaktyki przeciwbakteryjnej, którą powinno ono otrzymywać aż do zakończenia diagnostyki.

Wskazania do wykonania cystourethrografii mikcyjnej [43–45] to:

- pierwszy epizod ZUM u chłopca,
- pierwszy epizod OON, niezależnie od płci i wieku,
- nawroty ZUM,
- uwidocznienie zmian bliznowatych w nerkach,
- zaburzenia mikcji, zaleganie moczu w pęcherzu po mikcji,
- obecność odpływów pęcherzowo-moczowodowych u rodzeństwa lub rodziców,
- poszerzenie układów kielichowo-miedniczkowych stwierdzone w badaniu prenatalnym i potwierdzone w okresie noworodkowym,
- nieprawidłowy obraz układu moczowego w badaniu USG,
- bezobjawowy bakteriomocz w pierwszych 2 latach życia.

W zapobieganiu nawrotom ZUM duże znaczenie mają metody nefarmakologiczne. Należy nakłaniać dziecko do częstego oddawania moczu. Zaleganiu moczu w pęcherzu przeciwdziała również oddawanie moczu tzw. techniką podwójnej mikcji, tj. powtórne oddanie moczu chwilę po opróżnieniu pęcherza. Przy nawrotach ZUM nie zaleca się chodzenia na basen, kąpieli w wannie z dodatkiem płynów do kąpieli. Dziecko musi się regularnie wypróżniać. Można zalecić również stosowanie leków ziołowych i zakwaszających, takich jak witamina C (1,5 g/m²/dobę; należy pamiętać, że długotrwałe stosowanie witaminy C

może zwiększać ryzyko wzrostu wydalania szczawianów i kwasu moczowego oraz powodować niedobór witaminy B₁₂), żurawina (sok, herbatki żurawinowe, preparaty – Vitabutin, Urinal, tabletki żurawinowe) [43, 46].

W profilaktyce przeciwbakteryjnej leki stosuje się do czasu przeprowadzenia diagnostyki obrazowej u dzieci do 3. roku życia, z odpływami pęcherzowo-moczowodowymi ≥ 2 . stopnia, zaburzeniami funkcji pęcherza i nawrotami ZUM [43, 47]. Zaleca się podawanie nitrofurantoiny (od 2. mies. życia) lub trimetoprimu (od 3. mies. życia) w dawce 1–2 mg/kg m.c./dobę. U noworodków i dzieci <2–3 mies. życia można w profilaktyce przeciwbakteryjnej zastosować cefuroksym-aksetyl w dawce 10 mg/kg m.c./dobę [15].

Stosowanie profilaktyki farmakologicznej budzi obecnie wiele kontrowersji. W analizie dotyczącej skuteczności zapobiegania przeprowadzonej wśród 611 dzieci poniżej 6. roku życia wykazano jej brak w zapobieganiu ZUM, stosowanie profilaktyki farmakologicznej przyczyniało się natomiast do wzrostu oporności bakterii [48]. Chorym podawano profilaktyczne dawki kotrimoksazolu (61%), amoksycyliny (29%), nitrofurantoiny (7%) lub innych leków (3%). W badanej grupie nie stwierdzono skuteczności zastosowanej profilaktyki u dzieci z odpływami pęcherzowo-moczowodowymi, niezależnie od stopnia odpływu [48]. Podobnie brak skuteczności profilaktycznych dawek kotrimoksazolu (10 mg/kg m.c. i 2 mg/kg m.c. trimetoprimu w jednej dawce dobowej) stwierdzili autorzy francuscy u dzieci w wieku od 1. mies. życia do 3. roku życia z OPM 1.–3. stopnia [49], z wyjątkiem chłopców z 3. stopniem. Nitrofurantoinę uznaje się za skuteczniejszy lek w profilaktyce niż trimetoprim [50], jej długotrwałe stosowanie wiąże się jednak z większą toksycznością. Szczególnie niepokojące są doniesienia dotyczące wpływu nitrofurantoiny na powstawanie aberracji w limfocytach ludzkich [51] oraz możliwość wywołania zwłóknienia płuc przy przewlekłym stosowaniu [58]. Należy zacytować również pracę porównującą skuteczność zapobiegania nawrotom ZUM u 120 dzieci <3. roku życia z przetrwałymi OPM (wszystkie stopnie OPM, chociaż najwięcej dzieci z 1.–3.) przy stosowaniu profilaktyki przeciwbakteryjnej za pomocą wieczornej dawki trimetoprimu/sulfametoksazolu (2/10 mg/kg m.c.) u 60 dzieci i probiotyku *Lactobacillus acidophilus* w 2 dawkach na dobę u 60 dzieci. Nawroty zakażeń oraz powstawanie blizn w badaniu DMSA nie różniło się między badanymi grupami [52].

W świetle zacytowanych prac nie dziwi więc zalecenie NICE [7] dotyczące braku wskazań do stosowania profilaktyki po pierwszym epizodzie ZUM. Jednak poglądy prezentowane przez autorów raportu NICE nie są podzielane przez wszystkich nefrologów [53] i nie zostały dostosowane do potrzeb w Polsce. Propozycje zawarte w tab. 2. są próbą stworzenia schematu postępowania w przypadku ZUM, przydatnego dla lekarza praktyka. Prawidłowe postępowanie lekarza pierwszego kontaktu przy ustalaniu rozpoznania i wdrożeniu leczenia ma zasadnicze znaczenie dla przyszłości wielu dzieci z ZUM. Nadal niedoścignionym



Tab. 3. Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu ZUM [43, 47, 58, 59]

Nazwa	Wiek	Dawkowanie	Druga podania
amoksycylina + kwas klawulanowy* roztwór do wstrzyknięć	wcześnieiki	60 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach	<i>i.v.</i>
	noworodki <7. dnia życia	90 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach	<i>i.v.</i>
	noworodki >7. dnia życia dzieci <12. roku życia dzieci >12. roku życia	1,2 g co 8 godz. (lub co 6 godz. w ciężkich zakażeniach)	<i>i.v.</i>
amoksycylina + kwas klawulanowy* zawiesiny 156 mg/5 ml, 312 mg/5 ml (odpowiednio 125 mg, 250 mg amoksycyliny) zawiesina 457 mg/5 ml (400 mg amoksycyliny) tabletki 375 mg, 625 mg	6. mies.–12. roku życia	25–45 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach	<i>p.os.</i>
	>12. roku życia	45 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach 3 × 375 mg lub 2 × 625 mg	
ampicylina + sulbaktam* (sultamicylina) roztwór do wstrzyknięć	noworodki <7. dnia życia	150 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach	<i>i.v.</i>
	noworodki >7. dnia życia dzieci <12. roku życia	150 mg/kg m.c./dobę w 3–4 dawkach	<i>i.v., i.m.</i>
	dzieci >12. roku życia	1,5–12 g/dobę w 3–4 dawkach	<i>i.v., i.m.</i>
ampicylina + sulbaktam* zawiesina 250 mg/5 ml tabletki 375 mg	dzieci <30 kg	25–50 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach	<i>p.os.</i>
	dzieci >30 kg	375–750 mg co 12 godz.	
tikarcylina + kwas klawulanowy	wcześnieiki i noworodki	160 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach	<i>i.v.</i>
	>2. mies. życia	240–320 mg/kg m.c./dobę w 3–4 dawkach	<i>i.v.</i>
cefuroksym	noworodki	100 mg/kg m.c./dobę w 2–3 dawkach	<i>i.v.</i>
	2. mies.–12. roku życia	100 mg/kg m.c./dobę w 3–4 dawkach	<i>i.v., i.m.</i>
	>12. roku życia	750 mg co 8 godz.	<i>i.v., i.m.</i>
cefuroksym-aksetyl zawiesina 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, saszetki 125 mg i 250 mg tabletki 125 mg, 250 mg, 500 mg	3. mies.–6. roku życia	20 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach	<i>p.os.</i>
	7.–12. roku życia	125 mg co 12 godz.	
	>12. roku życia	250 mg co 12 godz.	
ceftriakson	do 14. dnia życia	20–50 mg/kg m.c./dobę w 1 dawce	<i>i.v.</i>
	14. dnia–12. roku życia	20–80 mg/kg m.c./dobę w 1 dawce (maks. 2 g)	<i>i.v., i.m.</i>
	>12. roku życia	1–2 g/dobę w 1 dawce	<i>i.v., i.m.</i>
cefotaksym	wcześnieiki		
	noworodki <7. dnia życia	50 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach	<i>i.v.</i>
	noworodki >7. dnia życia	50–100 mg/kg m.c./dobę w 2–3 dawkach	<i>i.v.</i>
	2. mies. życia–12. roku życia >12. roku życia	100–150 mg/kg m.c./dobę w 2–4 dawkach 1–2 co 8–12 godz.	<i>i.v., i.m.</i> <i>i.v., i.m.</i>
ceftazydym	<3. mies. życia	25–60 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach	<i>i.v.</i>
	3. mies.–12. roku życia	30–100 mg/kg m.c./dobę w 1–3 dawkach	
	>12. roku życia	1 g co 8–12 godz.	<i>i.v., i.m.</i>
gentamycyna	wcześnieiki		
	noworodki <7. dnia życia	5 mg/kg m.c./dobę w 1–2 dawkach	<i>i.v.</i>
	noworodki >7. dnia życia	7,5 mg/kg m.c./dobę w 1–3 dawkach	
	dzieci do 13. roku życia >13. roku życia	3–7,5 mg/kg m.c./dobę w 1–3 dawkach 2–6 mg/kg m.c./dobę w 1–3 dawkach	<i>i.v., i.m.</i>
netilmycyna	wcześnieiki		
	noworodki <7. dnia życia	3,5–5 mg/kg m.c./dobę w 1–2 dawkach	<i>i.v.</i>
	7. dnia–2. roku życia	7,5–9 mg/kg m.c./dobę w 1–3 dawkach	<i>i.v.</i>
	2.–12. roku życia >12. roku życia	6–7,5 mg/kg m.c./dobę w 1–3 dawkach 3–6 mg/kg m.c./dobę w 1–2 dawkach	<i>i.v., i.m.</i> <i>i.v., i.m.</i>
nitrofurantoina	2. mies.–12. roku życia	5–7 mg/kg m.c./dobę w 2–3 dawkach	<i>p.os.</i>
	>12 lat	1. dzień 0,4 g w 4 dawkach, potem 0,3 g w 3 dawkach	
trimetoprim	3. mies.–12. roku życia 12. roku życia	6 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach 150–200 mg co 12 godz.	<i>p.os.</i>

*dawki w przeliczeniu na amoksycylinę, ampicylinę



wzorcem opieki podstawowej pozostaje Szwecja, gdzie sprawnie funkcjonuje program wykrywania i leczenia ZUM i od 1980 r. nie notuje się u dzieci i młodzieży przewlekłej choroby nerek spowodowanej nefropatią refluksową [43].

Piśmiennictwo

1. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123: 17-23.
2. Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1987; 11: 647-56.
3. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 925-33.
4. Zies L, Ramirez J, Jannach JR. Incidence of bacteriuria in the premature infant as determined by suprapubic aspiration. *J Fla Med Assoc* 1986; 55: 452-4.
5. Vaillancourt S, McGillivray D, Zhang X, Kramer MS. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics* 2007; 119: e1288-93.
6. Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risk too high? *J Pediatr* 2000; 137: 221-6.
7. Urinary tract infection in children. NICE clinical guideline 54. August 2007. Dostępne na: www.nice.org.uk.
8. Huang DT, Huang FY, Tsai TC, et al. Clinical differentiation of acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 513-7.
9. Benador D, Benador N, Slosman DO, et al. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 1994; 124: 17-20.
10. Biggi A, Dardanelli L, Pomero G, et al. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 733-8.
11. Smellie JM, Ransley PG, Normand IC, et al. Development of new renal scars: a collaborative study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1957-60.
12. Fernández-Menéndez JM, Málaga S, Matesanz JL, et al. Risk factors in the development of early technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy lesions during first urinary tract infection in children. *Acta Paediatr* 2003; 92: 21-6.
13. Hiraoka M, Hashimoto G, Tsuchida S, et al. Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 115-8.
14. Miller T, Phillips S. Pyelonephritis: the relationship between infection, renal scarring, and antimicrobial therapy. *Kidney Int* 1981; 19: 654-62.
15. Doganis D, Sifas K, Mavrikou M, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics* 2007; 120: e922-8.
16. Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994; 70: 111-5.
17. Benador D, Neuhaus TJ, Papazyan JP, et al. Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: effect on renal scarring. *Arch Dis Child* 2001; 84: 241-6.
18. Winberg J, Bollgren I, Källenius G, et al. Clinical pyelonephritis and focal renal scarring: a selected review of pathogenesis, prevention, and prognosis. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 801-14.
19. Berg UB, Johansson SB. Age as a main determinant of renal functional damage in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1983; 58: 963-9.
20. Lin KY, Chiu NT, Chen MJ, et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 362-5.
21. Benador D, Benador N, Slosman D, et al. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997; 349: 17-9.
22. Bouissou F, Munzer C, Decramer S, et al.; on behalf of the French Society of Pediatric Nephrology. Prospective, randomized trial comparing short and long intravenous antibiotic treatment of acute pyelonephritis in children: dimercaptosuccinic acid scintigraphic evaluation at 9 months. *Pediatrics* 2008; 121: e553-e560.
23. Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Pediatrics* 2002; 109: E70-0.
24. Michael M, Hodson EM, Craig JC, et al. Short versus standard duration of oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD003966.
25. Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003772.
26. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; (4): CD003772.
27. Montini G, Toffolo A, Zucchetto P, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007; 335: 386.
28. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104: 79-86.
29. Leflon-Guibout V, Ternat G, Heym B, et al. Exposure to co-amoxiclav as a risk factor for co-amoxiclav-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 367-71.
30. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 713-29.
31. Clarke SE, Smellie JM, Prescod N, et al. Technetium-99m-DMSA studies in pediatric urinary infection. *J Nucl Med* 1996; 37: 823-8.
32. Merrick MV, Notghi A, Chalmers N, et al. Long-term follow-up to determine the prognostic value of imaging after urinary tract infections. Part 1: Reflux. *Arch Dis Child* 1995; 72: 388-92.
33. Merrick MV, Notghi A, Chalmers N, et al. Long-term follow-up to determine the prognostic value of imaging after urinary tract infections. Part 2: Scarring. *Arch Dis Child* 1995; 72: 393-6.
34. Panaretto K, Craig J, Knight J, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 454-9.
35. Bratslavsky G, Feustel PJ, Aslan AR, Kogan BA. Recurrence risk in infants with urinary tract infections and a negative radiographic evaluation. *J Urol* 2004; 172: 1610-3.
36. Downs SM. Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: e54.
37. Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 69-72.
38. Bakker E, van Gool J, van Sprundel M, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in 4.332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 234-8.
39. Stauffer CM, van der Weg B, Donadini R, et al. Family history and behavioral abnormalities in girls with recurrent urinary tract infections: a controlled study. *J Urol* 2004; 171: 1663-5.
40. Shaikh N, Hoberman A, Wise B, et al. Dysfunctional elimination syndrome: is it related to urinary tract infection or vesicoureteral reflux diagnosed early in life? *Pediatrics* 2003; 112: 1134-7.
41. Biyikli NK, Alpay H, Guran T. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1435-8.
42. Stojanović VD, Milosević BO, Djapić MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1291-5.
43. Wyszynska T. Zakażenia układu moczowego u dzieci i młodzieży. W: Zakażenia układu moczowego. Życińska K, Wardyn KA (red.). Czelej Lublin 2006; 129-45.



44. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, et al. Vesicoureteric reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney Int* 1999; 55: 1486-90.
45. Tsai JD, Huang FY, Tsai TC. Asymptomatic vesicoureteral reflux detected by neonatal ultrasonographic screening. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 206-9.
46. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD001321.
47. Sieniawska M, Tańska A. Zakażenia układu moczowego. W: *Nefrologia dziecięca. Tom 2. Sieniawska M, Wyszynska T (red.). Wydawnictwo OIN Polfa, Warszawa 2003; 13-49.*
48. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children. Risk factors and association with Prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007; 298: 179-86.
49. Kesler-Roussey G, Gadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008; 179: 674-9.
50. Williams GJ, Wei L, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001534.
51. Slapsyte G, Jankauskiene A, Mierauskiene J, Lazutka JR. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes of children treated with nitrofurantoin for recurrent urinary tract infection. *Mutagenesis* 2002; 17: 31-5.
52. Lee SJ, Shim YH, Cho SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1315-20.
53. Coulthard MG. Is reflux nephropathy preventable, and will the NICE childhood UTI guidelines help? *Arch Dis Child* 2007 Oct 4 [Epub ahead of print].
54. Wyszynska T. Zakażenia układu moczowego. *Standardy Med* 2003; 5: 39-43.
55. Grenda R. Komentarz do artykułu Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Medycyna Praktyczna – Pediatria wydanie specjalne* 2005; 1: 72-6.
56. Dzierżanowska D. Komentarz do artykułu Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Medycyna Praktyczna – Pediatria wydanie specjalne* 2005; 1: 72-6.
57. Won KS, Liu CK, Chen LH. Primary urinary tract infection in infants: prophylaxis for uncomplicated pyelonephritis. *Nephrology* 2007; 12: 178-81.
58. Chambers HF. Aminoglikozydy. W: *Farmakologia Goodmana i Gilmana. Tom 2. Goodman L, Brunton L, Laz JS, Parker KL (red.). Czelej, Lublin 2007; 1235-55.*
59. Dzierżanowska D. *Antybiotykoterapia praktyczna. alfa-medica press. Bielsko-Biała 2000.*

*dr n. med. Helena Ziółkowska
Katedra i Klinika Pediatrii i Netrologii
Akademii Medycznej w Warszawie
kierownik Kliniki prof. dr hab. n. med. Maria Roszkowska-Blaim*