Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego

Zalecenia zostały opracowane przez Grupę Ekspertów powołaną przez PTNFD

Pod redakcją prof. dr hab. n med. Anny Wasilweskiej

2021

Koordynator Grupy Ekspertów:

Prof. dr hab. med. Anna Wasilewska

Klinika Pediatrii i Nefrologii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Członkowie Grupy Ekspertów:

Prof. dr hab. med. Aleksandra Żurowska

Katedra i Klinika Pediatrii, Nefrologii i Nadciśnienia

Gdański Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. med. Anna Jung

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Prof. dr hab. med. Katarzyna Kiliś – Pstrusińska

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Prof. dr hab. med. Przemysław Sikora

Klinika Nefrologii Dziecięcej II Katedra Pediatrii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Dr hab. med. Piotr Skrzypczyk

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. med. Marcin Tkaczyk

Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Dr n. med. Ilona Zagożdżon

Katedra i Klinika Pediatrii, Nefrologii i Nadciśnienia

Gdański Uniwersytet Medyczny

Lista stosowanych skrótów

AAP – (ang. American Academy of Paediatrics) – Amerykańska Akademia Pediatrii

BB – bezobjawowa bakteriuria

BBD – (ang. bladder and bowel dysfunction) – zaburzenia czynności pęcherza moczowego i jelit

CFU – (ang. colony forming unit) – jednostka tworząca kolonię

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

CRP – białko C-reaktywne

DMSA –(ang. dimercaptosuccinic acid) – kwas dimerkaptobursztynowy

EAU – (ang. European Association of Urology) – Europejskie Towarzystwo Urologiczne

ESBL – (ang. extended spectrum beta-lactamase) – beta-laktamaza o rozszerzonym spektrum

ESPU – (ang. European Society for Paediatric Urology) – Europejskie Towarzystwo Urologii Dziecięcej

NICE – (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence) – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej

OOZN – ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek

OPM – odpływ pęcherzowo-moczowodowy

PChN – przewlekła choroba nerek

PCT – (ang. procalcitonin) – prokalcytonina

PTNFD – Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej

USG – badanie ultrasonograficzne

ZUM – zakażenie układu moczowego

Spis treści

I. Podstawowe definicje użyte w zaleceniach – *Ilona Zagożdżon*

II. Podsumowanie zaleceń – *Ilona Zagożdżon*

III. Wstęp – *Aleksandra Żurowska*

Komentarz do zaleceń

IV. Zalecenia ogólne (zalecenia 1-3) – *Katarzyna Kiliś-Pstrusińska*

V. Zalecenia dotyczące diagnostyki ZUM (zalecenia 4-8) – *Katarzyna Kiliś-Pstrusińska*

VI. Zalecenia dotyczące leczenia zakażeń górnych dróg moczowych (zalecenia 9-14) – *Marcin Tkaczyk*

VII. Zalecenia dotyczące leczenia zakażeń dolnych dróg moczowych (zalecenia 15-17) – *Przemysław Sikora*

VIII. Zalecenia dotyczące postępowania w bezobjawowej bakteriurii (zalecenia 18-20) – *Przemysław Sikora*

IX. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku zakażenia / nosicielstwa *Pseudomonas aeruginosa* (zalecenie 21) – *Piotr Skrzypczyk*

X. Zalecenia dotyczące postępowania w nawrotowych zakażeniach układu moczowego (zalecenia 22-28) – *Piotr Skrzypczyk*

XI. Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego po przebytym zakażeniu układu moczowego (zalecenia 29-31) – *Anna Jung*

Spis tabel:

Tabela 1. Kategoryzacja rekomendacji

Tabela 2. Objawy sugerujące ZUM zależnie od wieku dziecka.

Tabela 3. Interpretacja testów paskowych u dzieci

Tabela 4. Antybiotykoterapia zalecana w leczeniu zakażeń górnych dróg moczowych u dzieci < 12 r.ż.

Tabela 5. Antybiotykoterapia zalecana w leczeniu zakażeń górnych dróg moczowych u dzieci ≥ 12 r.ż.

Tabela 6. Antybiotykoterapia zalecana w leczeniu zakażeń górnych dróg moczowych u nastolatek w ciąży.

Tabela 7. Farmakoterapia zalecana w leczeniu zakażeń dolnych dróg moczowych u dzieci < 12 r.ż.

Tabela 8. Farmakoterapia zalecana w leczeniu zakażeń dolnych dróg moczowych u dzieci ≥ 12 r.ż.

Tabela 9. Farmakoterapia zalecana w leczeniu zakażeń dolnych dróg moczowych i bezobjawowej bakteriurii u nastolatek w ciąży

Tabela 10. Dawkowanie wybranych leków przeciwbakteryjnych w profilaktyce ZUM u dzieci < 12 r.ż.

Tabela 11. Dawkowanie wybranych leków przeciwbakteryjnych w profilaktyce ZUM u dzieci ≥ 12 r.ż.

Tabela 12. Wskazania do wykonywania badań obrazowych układu moczowego u dzieci z zakażeniem układu moczowego

Wprowadzenie. ***Aleksandra Żurowska***

Przedstawiamy Państwu aktualizację wydanych w 2015r. zaleceń PTNFD dotyczących postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego. Zalecenia zostały uzupełnione o nowe informacje i wiedzę zgromadzoną przez 6 lat, które upłynęły od poprzedniej publikacji.

Zalecenia w dużej mierze opierają się na zaktualizowanych brytyjskich zaleceniach NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [1], amerykańskich zaleceniach Akademii Pediatrii (AAP) [2], zaleceniach włoskich [3], kanadyjskich [4] oraz rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej [5]. Uwzględniono ponadto metaanalizy oraz badania o wysokim stopniu wiarygodności klinicznej. Uzupełnione zalecenia zostały poddane szerokiej konsultacji ekspertów w celu identyfikacji potencjalnych błędów i uzgodnieniu, czasami rozbieżnych, opinii.

Kategoryzacja rekomendacji opierała się na analizie jakości dowodów wspierających daną sugestię postępowania oraz na skuteczności klinicznej zalecenia (tab. 1). Za zalecenia najwyższej jakości uznano te, które były oparte na badaniach klinicznych przeprowadzonych z randomizacją, niższą prezentowały badania obserwacyjne, a najniższą - wynikające z opisu pojedynczych przypadków klinicznych [1-4].

Tabela 1. Kategoryzacja rekomendacji [1-4]

Kategoria		Definicja
Siła zaleceń	A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
	B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
	C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
	D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu
	E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu
Jakość dowodów	I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego
	II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka) dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami
	III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych

I. Podstawowe definicje użyte w zaleceniach. *Ilona Zagożdżon*

Zakażenie górnych dróg moczowych (ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, pyelonephritis, ostre infekcyjne cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek):

Bakteryjne zakażenie obejmujące miedniczkę nerkową i śródmiąższ nerki, charakteryzujące się zazwyczaj ostrym początkiem, temperaturą ciała >38^{0}C, bólem brzucha lub tkliwością w okolicy lędźwiowej (dodatni objaw Goldflama) [1, 5].

Zakażenie dolnych dróg moczowych (zapalenie pęcherza moczowego, cystitis):

Stan zapalny pęcherza moczowego charakteryzujący się wystąpieniem objawów dyzurycznych, częstymi mikcjami, parciem naglącym, moczeniem, bólem w okolicy nadłonowej, nieprzyjemnym zapachem moczu, niekiedy krwiomoczem [1, 5].

U dzieci w wieku poniżej 24 miesiąca życia często występują trudności w ustaleniu lokalizacji zakażenia.

Bezobjawowa bakteriuria:

Obecność w moczu szczepu bakterii w istotnym mianie, który nie wywołuje odpowiedzi zapalnej układu moczowego [1, 5].

Leukocyturia:

Obecność w moczu nieodwirowanym ponad 5 leukocytów w polu widzenia (wpw) mikroskopu (powiększenie 400 razy) lub 10 i więcej leukocytów/wpw w moczu odwirowanym lub liczba leukocytów powyżej wartości referencyjnych w badaniu w mikroskopii automatycznej lub cytometrze przepływowym [6].

Zakażenie układu moczowego o nietypowym przebiegu [1]:

Zakażenie spełniające jedno z poniższych kryteriów:

- Ciężki stan ogólny (objawy uogólnionego zakażenia)
- Zaburzenia w odpływie moczu (wady układu moczowego)
- Upośledzenie filtracji kłębuszkowej
- Posocznica
- Brak odpowiedzi na leczenie przeciwbakteryjne w ciągu 48 godzin
- ZUM spowodowane inną bakterią niż Escherichia coli

Nawrotowe zakażenia układu moczowego [1]:

- 2 lub więcej epizodów ZUM w obrębie górnych dróg moczowych
- 1 epizod ZUM w górnych drogach moczowych i 1 lub więcej w dolnych drogach moczowych
- 3 lub więcej epizodów ZUM w dolnych drogach moczowych

Czynniki ryzyka ZUM:

- ZUM w wywiadzie
- obecność rozpoznanej wady wrodzonej układu moczowego utrudniającej swobodny odpływ moczu lub odpływ pęcherzowo-moczowodowy (OPM)
- nieprawidłowe wyniki wykonanych badań ultrasonograficznych (USG) w wywiadzie, w tym wykonanych prenatalnie, wskazujące na obecność odpływowej lub zaporowej wady układu moczowego
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku ZUM (rodzice, rodzeństwo)
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku wad wrodzonych układu moczowego, w tym OPM
- cewnikowanie pęcherza

- zaburzenia mikcji (nietrzymanie moczu, częste lub rzadkie mikcje, parcia naglące)
- zaparcia, nietrzymanie stolca
- aktywność seksualna dziewcząt
- kamica układu moczowego i stany predysponujące do kamicy (np. hiperkalciuria)
- niewłaściwa higiena okolicy ujścia cewki moczowej

Terapia celowana – metoda leczenia, w której wyboru antybiotyku dokonuje się po potwierdzeniu w badaniu mikrobiologicznym aktywności leku in vitro wobec wyizolowanego czynnika etiologicznego zakażenia (antybiogram).

Terapia empiryczna – metoda leczenia oparta na domniemaniu najbardziej prawdopodobnego czynnika etiologicznego zakażenia i jego przypuszczalnej wrażliwości na antybiotyki.

Celem potwierdzenia zastosowania prawidłowej terapii, przed podaniem leku należy pobrać materiał do badania mikrobiologicznego a po uzyskaniu wyniku zmodyfikować leczenie w oparciu o antybiogram.

Dobór leku do terapii empirycznej powinien się opierać na analizie wyników badań mikrobiologicznych i lokalnych danych epidemiologicznych (mapy mikrobiologiczne).

Leczenie początkowe (lek pierwszego wyboru) – zastosowanie antybiotyku o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie.

Leczenie skorygowane – postępowanie w przypadku niepowodzenia terapeutycznego, tj. braku poprawy klinicznej po 48-72 godzinach leczenia początkowego lub postępowanie w przypadku, gdy zastosowanie leku początkowego jest przeciwwskazane. Leczenie takie stosuje się także, gdy w ciągu miesiąca poprzedzającego obecną terapię stosowany był lek pierwszego wyboru.

Terapia sekwencyjna – podawanie tego samego leku najpierw pozajelitowo, a następnie drogą doustną. W większości przypadków leczenia zakażeń dróg moczowych forma doustna antybiotyku jest podobnie skuteczna jak forma dożylna, o

ile nie stwierdza się schorzeń utrudniających wchłanianie leku lub trudności w podaniu formy doustnej.

Terapia skojarzona – stosowanie co najmniej 2 leków przeciwdrobnoustrojowych o różnych mechanizmach działania, w celu zwiększenia szansy na wyleczenie zakażenia w wyniku zwiększenia zakresu działania lub zmniejszenia ryzyka selekcji szczepów opornych.

Terapia deeskalacyjna – zastosowanie w początkowej fazie leczenia empirycznego antybiotyków o szerokim zakresie działania, a po uzyskaniu wyników badań mikrobiologicznych i antybiogramu zastąpienie leku preparatem o najwęższym zakresie działania, ale o dobrej aktywności wobec wyizolowanego drobnoustroju. Leczenie deeskalacyjne stosuje się przede wszystkim w szpitalu.

II. **Podsumowanie zaleceń. *Ilona Zagożdżon***

ZALECENIE 1.
U wszystkich dzieci w wieku do 5 roku życia gorączkujących bez uchwytnej przyczyny oraz u dzieci z objawami sugerującymi zakażenie układu moczowego lub z czynnikami ryzyka ZUM należy podejrzewać zakażenie układu moczowego i wykonać badania moczu.
Siła rekomendacji: [AI]

ZALECENIE 2.
W badaniu fizykalnym dziecka z podejrzeniem zakażenia układu moczowego należy uwzględnić ocenę okolicy zewnętrznych narządów moczowo-płciowych.
Siła rekomendacji: [AI]

ZALECENIE 3.
Postępowanie z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego zależy od wieku, lokalizacji zakażenia określonej w oparciu o objawy ogólne, wyniki badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych.
Siła rekomendacji: [CI]

ZALECENIE 4.
U dzieci z podejrzeniem zakażenia układu moczowego zaleca się wykonanie badań moczu (testy paskowe, badanie mikroskopowe oraz mikrobiologiczne).
Siła rekomendacji: [BII]

ZALECENIE 5.

Dopuszcza się używanie testów paskowych do badania moczu u dzieci z podejrzeniem ZUM jako metody wstępnej. W przypadku uzyskania wyniku dodatniego lub wątpliwego wymagana jest weryfikacja badaniem osadu moczu.

Siła rekomendacji: [CII]

ZALECENIE 6.

Zaleca się następujące metody pobierania moczu u dzieci:

- na badanie ogólne dowolną metodą

- na badanie mikrobiologiczne: ze środkowego strumienia, drogą cewnikowania pęcherza moczowego lub nakłucia nadłonowego, bezpośrednio do jałowego pojemnika.

Mocz powinien być pobrany po dokładnej toalecie okolicy ujścia cewki moczowej.

Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 7.

Mocz pobrany do badania może być przechowywany przez okres nie dłuższy niż 4 godziny.

Siła rekomendacji: [BI].

ZALECENIE 8.

Za znamienną bakteriurię uważa się obecność bakterii w moczu w ilości:

- 10^4 CFU/ml w próbce moczu pobranego przez cewnikowanie

- 10^3 CFU/ml w próbce moczu pobranego przez nakłucie nadłonowe

- $\geq 10^5$ CFU/ml w próbce moczu pobranego ze środkowego strumienia

Siła rekomendacji: [BII].

ZALECENIE 9.

U wszystkich dzieci w wieku do ukończenia 3 miesiąca życia z zakażeniem układu moczowego sugeruje się hospitalizację i rozpoczęcie antybiotykoterapii drogą parenteralną.

U dzieci z OOZN w wieku 3 miesięcy i starszych wybór sposobu leczenia, w zależności od stanu ogólnego pacjenta, powinien uwzględniać terapię doustną, dożylną lub sekwencyjną (dożylną i następową doustną).

U pacjentów z niskim ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby (posocznicy) sugeruje się rozważenie leczenia ambulatoryjnego i terapię doustną.

Siła rekomendacji: [BII]

ZALECENIE 10.

Przy podejrzeniu OOZN zaleca się pobranie moczu na badanie ogólne i na posiew, a następnie podanie antybiotyku dobranego empirycznie. Po uzyskaniu posiewu moczu – zaleca się zweryfikowanie leczenia i, w przypadku występowania oporności bakterii na stosowany antybiotyk, zmianę na lek o najwęższym spektrum.

Siła rekomendacji: [AI]

ZALECENIE 11.

W leczeniu empirycznym OOZN u dzieci do ukończenia 3 miesiąca życia zaleca się cefalosporynę III generacji lub zestawienie ampicylina i aminoglikozyd.

W leczeniu empirycznym OOZN u dzieci w wieku 3 miesięcy i starszych antybiotykami I wyboru są antybiotyki: cefalosporyna II lub III generacji, amoksycylina/kwas klawulanowy (tylko w sytuacji potwierdzonej wrażliwości), ciprofloksacyna (zgodnie z ograniczeniami ChPL).

Siła rekomendacji: [AI]

ZALECENIE 12.

Leczenie parenteralne zalecane jest u dzieci w wieku 3 miesięcy i starszych w sytuacji klinicznie uzasadnionej (np. w przypadku wymiotów, braku możliwości podaży doustnej lub podejrzenia zakażenia uogólnionego).

W leczeniu parenteralnym OOZN zaleca się, w zależności od lokalnej oporności szczepów, zastosowanie:

- **cefalosporyny II lub III generacji,**
- **amoksycyliny z kwasem klawulanowym (w sytuacji potwierdzonej wrażliwości)**
- **ciprofloksacyny (zgodnie z ograniczeniami ChPL)**
- **aminoglikozydu (amikacyny, gentamycyny)**

Zaleca się zamianę na antybiotyk doustny nie wcześniej niż po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia (leczenie sekwencyjne).

Siła rekomendacji: [AI]

ZALECENIE 13.

Zaleca się, by leczenie zakażeń górnych dróg moczowych obejmujące leczenie doustne, dożylne lub sekwencyjne było prowadzone przez 7-14 dni.

Siła rekomendacji: [AI]

ZALECENIE 14.

W leczeniu OOZN u ciężarnych nastolatek zaleca się hospitalizację i sugeruje terapię empiryczną dożylną cefalosporyną II generacji.

Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 15.

W empirycznym leczeniu zakażeń dolnych dróg moczowych zaleca się użycie furazydyny, nitrofurantoiny, kotrimoksazolu, trimetoprimu lub fosfomycyny (dziewczynki >12 r.ż.), które należy traktować jako leki pierwszego wyboru.

Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 16.
Leczenie zakażeń dolnych dróg moczowych powinno być prowadzone przez 3-5 dni.
Siła rekomendacji: [CI]

ZALECENIE 17.
W leczeniu zakażenia dolnych dróg moczowych u nastolatek w ciąży stosuje się zazwyczaj furazydynę, nitrofurantoinę, amoksycylinę, cefaleksynę oraz cefuroksym, przy uwzględnieniu okresu ciąży i specyficznych dla danego leku przeciwwskazań.
Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 18.
Nie zaleca się wykonywania przesiewowego badania moczu w kierunku bezobjawowej bakteriurii, jak również jej leczenia.
Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 19.
Nie zaleca się wykonywania przesiewowego badania moczu w kierunku bezobjawowej bakteriurii, jak również jej leczenia u pacjentów z cewnikiem pozostającym w pęcherzu moczowym do 30 dni.
Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 20.
Zaleca się wykonanie posiewu moczu przed potencjalnie traumatyzującą instrumentacją dróg moczowych i, w przypadku stwierdzenia bezobjawowej bakteriurii, podanie 2 dawek celowanego antybiotyku: przed i po procedurze.
Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 21.
U pacjentów, którzy są nosicielami pałeczki ropy błękitnej (Pseudomonas aeruginosa) całkowita eradykacja patogenu jest zwykle niemożliwa, w związku z tym nie zaleca się stosowania antybiotykoterapii, o ile nie występują kliniczne objawy ZUM.
Bakteriuria i ropomocz, bez objawów ZUM, nie są wskazaniem do leczenia.
Leczenie należy zastosować u chorych, u których jest planowana instrumentacja dróg moczowych lub zabieg chirurgiczny.
Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 22.
W przypadku leczenia nawrotowych zakażeń układu moczowego należy się kierować lokalną opornością patogenów.
Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 23.
Dzieci w wieku do 24 miesiąca życia po przebytym pierwszorazowym ZUM, dzieci po przebytym ZUM o nietypowym przebiegu oraz dzieci z nawrotowymi infekcjami dróg moczowych lub czynnikami ryzyka ZUM wymagają konsultacji nefrologa.
Siła rekomendacji: [CI]

ZALECENIE 24.
Ze względu na narastającą oporność spowodowaną przedłużoną antybiotykoterapią, decyzję o zastosowaniu profilaktyki przeciwbakteryjnej powinien podjąć nefrolog dziecięcy, po wyczerpaniu metod niefarmakologicznych.
Decyzja dotycząca przewlekłej profilaktyki powinna być weryfikowana co 6 miesięcy.
Siła rekomendacji: [CI]

ZALECENIE 25.

Farmakologiczna profilaktyka zakażeń układu moczowego (ZUM) u dzieci z prenatalnym podejrzeniem wady układu moczowego nie jest standardowo zalecana.

Należy natomiast monitorować dziecko pod kątem wystąpienia ZUM do czasu zakończenia diagnostyki układu moczowego.

Zaleca się zastosowanie farmakologicznej profilaktyki ZUM u dzieci z odpływem pęcherzowo-moczowodowym III-V stopnia.

Siła rekomendacji: [CI]

ZALECENIE 26.

Nie zaleca się stosowania rutynowej profilaktyki przeciwbakteryjnej w celu zapobiegania zakażeniom związanym z obecnością cewnika, zarówno w przypadku jednorazowego cewnikowania, jak i w przypadku pozostawienia cewnika w pęcherzu przez dłuższy czas.

Należy zalecić kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów ZUM.

Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 27.

U dzieci z nawrotami ZUM należy wykluczyć czynnościowe zaburzenia wydalania moczu oraz stolca. W razie stwierdzenia powyższych zaburzeń należy rozpocząć uroterapię i/lub farmakoterapię oraz postępowanie mające na celu likwidację zaparć.

Siła rekomendacji: [CI]

ZALECENIE 28.

Alternatywne metody profilaktyki ZUM (szczepionki, preparaty roślinne, probiotyki) mogą być stosowane, jednak ich znaczenie kliniczne nie jest udowodnione.

Siła rekomendacji: [CII]

ZALECENIE 29.
Zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego układu moczowego (USG) u wszystkich dzieci w wieku do 24 miesiąca po rozpoznaniu pierwszego epizodu ZUM, a u dzieci > 24 miesiąca po rozpoznaniu OOZN, ZUM o nietypowym przebiegu, z czynnikami ryzyka nawrotów lub w przypadku wystąpienia nawrotów ZUM.
Siła rekomendacji: [CI]

ZALECENIE 30.
Zaleca się wykonanie cystouretrografii mikcyjnej u każdego dziecka po przebytym ZUM, u którego obraz układu moczowego w badaniu USG może sugerować obecność OPM lub innych nieprawidłowości układu moczowego, u dzieci z nawrotowymi ZUM oraz po przebyciu ZUM o przebiegu septycznym.
Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 31.
Zaleca się wykonanie renoscyntygrafii DMSA u dzieci z nawrotami ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, u dzieci z rozpoznanym odpływem pęcherzowo-moczowodowym III–V stopnia oraz u dzieci z objawami ultrasonograficznymi lub klinicznymi sugerującymi obecność blizn pozapalnych w nerkach. Badanie scyntygraficzne należy wykonać po 4-6 miesiącach od epizodu OOZN.
Siła rekomendacji: [CI]

III. **Wstęp.** ***Aleksandra Żurowska***

Zakażenie układu moczowego (ZUM) jest jedną z najczęstszych infekcji bakteryjnych w populacji wieku rozwojowego [7]. Poglądy dotyczące postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego zmieniały się w ostatnich latach wraz z pojawieniem się konieczności uzasadnienia zasad postępowania dowodami naukowymi. Przeprowadzone badania kliniczne umożliwiły rewizję niektórych istniejących kanonów postępowania i zaowocowały pojawieniem się nowych zaleceń dotyczących diagnostyki oraz leczenia. W 2015 r. Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej po raz pierwszy podjęło się ujednolicenia obowiązującego stanowiska dotyczącego postępowania z dzieckiem z zakażeniem dróg moczowych. Obecne wydanie zaleceń stanowi ich aktualizację, wzbogaconą o badania i doświadczenia zebrane w kolejnych 6 latach.

Rozpoznanie zakażenia układu moczowego, szczególnie w okresie wczesnego dzieciństwa, może być trudne, ze względu na brak specyficznych objawów. Zalecenia podkreślają konieczność wykonywania badań moczu u gorączkujących małych dzieci oraz u gorączkujących dzieci z uprzednio poznanymi czynnikami ryzyka ZUM. Dodatkowym problemem utrudniającym rozpoznanie są błędy wynikające z niewłaściwego sposobu pobrania moczu do badań mikrobiologicznych, jak i nieprawidłowa interpretacja uzyskanego wyniku, będącego podstawą rozpoznania i podjęcia decyzji o sposobie leczenia. Zalecenia precyzują zalecane metody pobierania moczu rozszerzając interpretację szeroko stosowanych obecnie testów paskowych.

Zakażenie układu moczowego występujące u młodszych dzieci może świadczyć o obecności wady układu moczowego, u dzieci starszych często współistnieje z zaburzeniami czynnościowymi dróg moczowych czy zaparciami, a u nastolatek - z inicjacją współżycia seksualnego. Związek między występowaniem nawrotów zakażeń układu moczowego o przebiegu gorączkowym oraz bliznowaceniem nerek, czy występowaniem nadciśnienia tętniczego jest nadal przedmiotem badań [8]. Wytyczne AAP z roku 1999 podkreślały istotną rolę ZUM w patogenezie nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek [9]. Najnowsze dane wskazują jedynie na związek między występowaniem ZUM u małych dzieci a upośledzeniem czynności nerek u dorosłych, lecz nie określono, jak silna jest ta zależność [2, 10].

W ostatnich latach zmieniły się zasady postępowania z dzieckiem chorym na ZUM o przebiegu gorączkowym oraz z dzieckiem, u którego występują nawrotowe zakażenia dróg moczowych. We wszystkich aktualnych zaleceniach utrzymuje się tendencja ograniczania wskazań do wykonywania procedur diagnostycznych w stosunku do praktyki stosowanej wcześniej.

Obserwowane w ostatnich latach szybkie narastanie oporności bakterii na stosowane antybiotyki spowodowało konieczność zrewidowania poglądów dotyczących wyboru antybiotyku, długości antybiotykoterapii oraz wskazań do przewlekłej profilaktyki przeciwbakteryjnej, chociaż stanowisko w tym względzie nie jest jednolite. Istnieje tendencja do skracania czasu antybiotykoterapii oraz znacznego ograniczenia wskazań do profilaktyki przeciwbakteryjnej, co zmniejsza prawdopodobieństwo selekcji szczepów opornych. Takie postępowanie jest również zgodne z Narodowym Programem Ochrony Antybiotyków. Wybór stosowanego leku przeciwbakteryjnego powinien być dokonywany w oparciu o lokalne analizy lekowrażliwości bakterii. Zmianie uległy również zalecenia dotyczące postępowania w przypadku przewlekłego nosicielstwa Pseudomonas aeruginosa u dzieci. Znacznie ograniczono wskazania do leczenia bezobjawowych zakażeń o tej etiologii oraz stosowania przewlekłej profilaktyki antybiotykowej. Ograniczeniu uległy również wskazania dotyczące profilaktycznego podawania antybiotyków podczas badań diagnostycznych związanych z cewnikowaniem pęcherza. Aktualne zalecenia PTNFD uzupełniono o leczenie ciężarnych nastolatek, które najczęściej są kierowane do oddziałów pediatrycznych.

Należy zaznaczyć, że przedstawione zalecenia nie dotyczą okresu noworodkowego. W tej grupie wiekowej obowiązują odrębne wytyczne dotyczące leczenia i profilaktyki.

KOMENTARZ DO ZALECEŃ

IV. Zalecenia ogólne. *Katarzyna Kiliś - Pstrusińska*

ZALECENIE 1.

U wszystkich dzieci w wieku do 5 roku życia gorączkujących bez uchwytnej przyczyny oraz u dzieci z objawami sugerującymi zakażenie układu moczowego lub z czynnikami ryzyka ZUM należy podejrzewać zakażenie układu moczowego i wykonać badania moczu.

Siła rekomendacji: [AI]

Objawy sugerujące zakażenie układu moczowego (ZUM) mogą być różne, zależnie od wieku dziecka, wirulencji uropatogenów oraz immunologicznej odpowiedzi pacjenta (tabela 2). Często są niespecyficzne, przede wszystkim w okresie wczesnego dzieciństwa, co utrudnia rozpoznanie.

Gorączka może być jedyną manifestacją ZUM, zwłaszcza u dzieci poniżej 2 r.ż. [7, 11-13]. W tej grupie wiekowej stwierdzono ZUM u 5-7% dzieci z temperaturą ciała powyżej 38^{o}C o nieznanej przyczynie [7, 11, 14]. W badaniach obserwacyjnych wykazano, że ZUM jest częstsze u dzieci z temperaturą ≥ 39°C aniżeli z temperaturą niższą (16 *vs* 7 % ≤ 60 dnia życia oraz 4 *vs* 2% < 2 lat) [7, 12, 15]. Na podstawie dużych badań prospektywnych i metaanaliz wykazano, że częstość występowania ZUM u gorączkujących dzieci związana jest wiekiem, płcią, rasą, a u chłopców z obrzezaniem, będąc najwyższą (20,1%) u nieobrzezanych chłopców w wieku do 3 m.ż. Ryzyko ZUM jest 2-4 krotnie wyższe u dzieci rasy białej w porównaniu z dziećmi rasy czarnej, podobnie u dziewcząt w porównaniu z obrzezanymi chłopcami [7, 11, 12]. Ryzyko występowania ZUM także wzrasta, gdy gorączka o niejasnej etiologii utrzymuje się powyżej 24-48 godzin [16]. Dla dzieci w wieku 2-23 miesiące opracowany został kalkulator szacujący prawdopodobieństwo ZUM, uwzględniający ww. czynniki [https://uticalc.pitt.edu/] [17]. U dzieci poniżej 19 r.ż. (większość powyżej 2 lat) z gorączką i/lub bez innych objawów ze strony układu moczowego, częstość występowania ZUM szacowana jest na 7,8% (95% CI 6.6-8.9) [7]. Biorąc pod uwagę najwyższą częstość ZUM u chłopców młodszych niż 1 rok i dziewczynek do 4 r.ż.

[3,4,9,7, 13, 18] oraz trudności diagnostyczne ZUM u młodszych dzieci, PTNFD zaleca rozważenie ZUM, jako przyczyny gorączki u dzieci do 5 r.ż. bez zidentyfikowanych jej przyczyn (jak np. zapalenie ucha środkowego, infekcje górnych dróg oddechowych, ostre zapalnie żołądka i jelit, inne infekcje wirusowe, zapalenie oskrzelików, płuc, opon mózgowo-rdzeniowych) i pobranie moczu na badania. ZUM należy podejrzewać u dzieci z podwyższoną temperaturą ciała, niezależnie od wieku, przy obecności czynników zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia układu moczowego (patrz wprowadzenie) [19-22]. Spośród nich szczególną uwagę należy zwrócić na wady układu moczowego, zarówno rozpoznane u dziecka, jak i sugerowane przez nieprawidłowe wyniki badań prenatalnych oraz obecne w rodzinie. Podczas zbierania wywiadu chorobowego należy pamiętać o zaburzeniach funkcji pęcherza moczowego i jelit (BBD – bladder and bowel dysfunction), pod postacią zaburzeń mikcji oraz wydalania stolca. Wskazują na nie takie objawy, jak: nietrzymanie moczu, nieprawidłowy strumień moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu, konieczność natychmiastowego oddania moczu, wykonywanie manewrów wstrzymujących mikcję oraz przewlekłe zaparcia [19, 20, 23]. Zaburzenia powyższe są obserwowane u prawie 40% chorych z pierwszym epizodem ZUM i 80% dzieci starszych z nawracającymi ZUM [24]. Są one jeszcze częstsze w grupie dzieci z rozpoznanym odpływem pęcherzowo-moczowodowym [25].

Jakkolwiek obecność innych przyczyn gorączki obniża ryzyko występowania ZUM, nie eliminuje go całkowicie [15]. W badaniach obserwacyjnych łącznie 2411 dzieci (chłopcy < 1 r.ż. i dziewczynki < 2 lat) z gorączką, wykazano występowanie ZUM u 2-3% dzieci z innymi przyczynami gorączki oraz u 6-8% bez współchorobowości.

Nierozpoznana infekcja układu moczowego, zwłaszcza u najmłodszych dzieci, niesie ryzyko jej uogólnienia. Ponadto, opóźnienie lub brak rozpoznania i podjęcia odpowiedniego leczenia stwarza niebezpieczeństwo powstania blizn pozapalnych w miąższu nerkowym [21, 26]. W badaniu retrospektywnym, obejmującym 483 dzieci z gorączkowym ZUM udokumentowano występowanie blizn w nerkach u 5% dzieci z gorączką utrzymująca się do 2 dni, u 8% z gorączką 2-3 dni i aż u 14 % z gorączką powyżej 3 dni przed rozpoczęciem antybiotykoterapii [22].

Tabela 2. Objawy sugerujące ZUM zależnie od wieku dziecka.

Wiek dziecka	**Objawy sugerujące ZUM**
Niemowlęta 2 - 12 miesiąc życia	gorączka, niechęć do jedzenia, wymioty, brak przyrostu masy ciała, niepokój i płacz podczas mikcji, nadmierna senność, zmiana barwy, przejrzystości moczu
Dzieci 2-6 rok życia	gorączka, wymioty, biegunka, brak łaknienia, brak przyrostu masy ciała, bóle brzucha, nadmierna senność, drażliwość, zaburzenia oddawania moczu, objawy dyzuryczne, zmiana barwy, przejrzystości i zapachu moczu
Dzieci powyżej 6 roku życia	gorączka, nudności i wymioty, bóle brzucha, bóle okolicy lędźwiowej, złe samopoczucie, objawy dyzuryczne, zaburzenia oddawania moczu, zmiana barwy, przejrzystości i zapachu moczu

ZALECENIE 2.

W badaniu fizykalnym dziecka z podejrzeniem zakażenia układu moczowego należy uwzględnić ocenę okolicy zewnętrznych narządów moczowo-płciowych.

Siła rekomendacji: [AI]

Badanie fizykalne dziecka z podejrzeniem ZUM należy przeprowadzić w sposób typowy, ze szczególnym zwróceniem uwagi na zewnętrzne narządy moczowo-płciowe i ich nieprawidłowości (np. stulejka, sklejenie warg sromowych, cechy zapalenia jąder i najądrzy, zaczerwienienie okolicy ujścia zewnętrznego cewki moczowej, wydzielinę z ujścia zewnętrznego cewki moczowej), stan krocza, bolesność brzucha przy palpacji, wyczuwalne palpacyjnie nerki, powiększony pęcherz moczowy, wielkość wątroby i śledziony, napięcie mięśni okolicy lędźwiowej, obecność objawu Goldflama, okolicę krzyżowo-lędźwiową. Stygmaty rozszczepu kręgosłupa i agenezji kości krzyżowej, takie jak pigmentacja linii środkowej, tłuszczak, zmiany naczyniowe, kępka włosów mogą być związane z pęcherzem neurogennym i nawracającymi ZUM.

Zaleca się ocenę parametrów antropometrycznych (obniżone mogą sugerować PChN), pomiar temperatury ciała i ciśnienia tętniczego (nadciśnienie może być objawem blizn w miąższu nerkowym).

Badanie fizykalne jest niezbędne dla prawidłowej interpretacji wyników badań moczu i ułatwia postawienie właściwej diagnozy. Pozwala uniknąć rozpoznania ZUM w przypadkach leukocyturii spowodowanej stanami zapalnymi sromu lub krocza. Jest także istotnym elementem diagnostyki czynników predysponujących do ZUM.

ZALECENIE 3.
Postępowanie z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego zależy od wieku, lokalizacji zakażenia określonej w oparciu o objawy ogólne, wyniki badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych.
Siła rekomendacji: [CI]

Większość autorów u dzieci do 2 r.ż. nie stosuje podziału na infekcje z zajęciem nerek i infekcje dolnych dróg moczowych. U dzieci posługujących się mową pomocne w ustaleniu lokalizacji zakażenia są takie objawy jak ból brzucha, ból pleców, dyzuria, częstomocz, wtórne nietrzymanie moczu [15]. Konstelacja objawów: gorączka, dreszcze, ból pleców/boku sugeruje OOZN u starszych dzieci [26].

Pomocne w ustaleniu lokalizacji ZUM mogą być badania laboratoryjne krwi, zlecane zależnie od stanu ogólnego dziecka. Leukocytoza, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) lub prokalcytoniny (PCT) wskazują na ostry proces zapalny i są przez niektórych uważane za pomocne w odróżnieniu zapalenia tkanki cewkowo-śródmiąższowej nerek od zapalenia pęcherza moczowego [27-29]. Badania te charakteryzują się jednak niską czułością i/lub specyficznością; u 30% dzieci z prawidłowym stężeniem białka CRP stwierdzono zmiany w miąższu nerkowym w badaniu DMSA [15, 19, 20, 30]. Metaanaliza badań klinicznych dotyczących oznaczenia PCT wykazała znaczny rozrzut czułości i specyficzności tego badania jako wskaźnika zajęcia nerek [31, 32]. Jednak metaanaliza czynników ryzyka powstawania blizn w nerkach po przebytym ZUM wykazała związek obecności blizn w DMSA z liczbą wielojądrzastych leukocytów przekraczającą 60% oraz podwyższonym stężeniem białka CRP > 40 mg/l [22]. Również badania USG Doppler

i DMSA mogą być pomocne w ustaleniu zajęcia miąższu nerkowego u dziecka z ZUM [13, 29]. Scyntygrafia nerek z użyciem DMSA uważana jest za metodę referencyjną w rozpoznawaniu odmiedniczkowego zapalenia nerek, jednak w praktyce jest w tym celu stosowana wyjątkowo.

Pomiar stężenia kreatyniny we krwi nie jest rutynowo wykonywany przy podejrzeniu ZUM. PTNFD zaleca jego badanie w ZUM o ciężkim przebiegu lub nawracającym charakterze.

V. Zalecenia dotyczące diagnostyki ZUM. *Katarzyna Kiliś - Pstrusińska*

ZALECENIE 4.

U dzieci z podejrzeniem zakażenia układu moczowego zaleca się wykonanie badań moczu (testy paskowe, badanie mikroskopowe oraz mikrobiologiczne).

Siła rekomendacji: [BII]

ZALECENIE 5.

Dopuszcza się używanie testów paskowych do badania moczu u dzieci z podejrzeniem ZUM jako metody wstępnej. W przypadku uzyskania wyniku dodatniego lub wątpliwego wymagana jest weryfikacja badaniem osadu moczu.

Siła rekomendacji: [CII]

ZALECENIE 6.

Zaleca się następujące metody pobierania moczu u dzieci:

- na badanie ogólne dowolną metodą
- na badanie mikrobiologiczne: ze środkowego strumienia, drogą cewnikowania pęcherza moczowego lub nakłucia nadłonowego, bezpośrednio do jałowego pojemnika.

Mocz powinien być pobrany po dokładnej toalecie okolicy ujścia cewki moczowej.

Siła rekomendacji: [BI]

U dzieci z podejrzeniem zakażenia układu moczowego zaleca się wykonanie badań moczu: testów paskowych, badania mikroskopowego i badania mikrobiologicznego. U nastoletnich dziewcząt z pierwszorazowym wystąpieniem objawów zakażenia dolnych dróg moczowych wstępnie można wykonać jedynie badanie ogólne moczu.

Należy podkreślić konieczność pobrania moczu na badania przed leczeniem. Podanie nawet jednej dawki antybiotyku/chemioterapeutyku może zmienić wyniki badań moczu, utrudnić rozpoznanie ZUM oraz opóźnić rozpoznanie ewentualnej wrodzonej wady układu moczowego, której może być ono pierwszym objawem. Testy paskowe, wygodne w ambulatoryjnej praktyce, mogą służyć jako badanie wstępne, ale ich specyficzność i czułość nie są wysokie: dla esterazy leukocytów lub azotynów odpowiednio 79% (95%CI: 69 – 87) i 88% (95%CI: 82 – 91), tylko dla azotynów 98% (95%CI: 96 – 99) i 49% (95%CI: 41 – 57) [33]. W przeszłości rekomendowano je tylko u dzieci powyżej 2 r.ż., obecnie są stosowane niezależnie od wieku. W retrospektywnym badaniu Glissmeyer i wsp., które objęło 6394 gorączkujących dzieci w wieku 1-90 dni, wykazano ich wartość predykcyjną dla ZUM: pozytywną 66,8% i negatywną 98,7% [34]. W przypadku uzyskania dodatniego lub wątpliwego wyniku testu paskowego wymagana jest jego weryfikacja metodą mikroskopową. Podobnie, gdy wynik testu paskowego nie jest zgodny z oceną stanu klinicznego pacjenta. W ostatnich latach coraz częściej w badaniu osadu moczu wykorzystuje się metody automatyczne (cytometria przepływowa lub mikroskopia automatyczna). Badania wskazują na porównywalną czułość i swoistość metody manualnej i automatycznej w wykrywaniu upostaciowionych elementów moczu [35]. Należy pamiętać, że złotym standardem pozostaje manualna ocena osadu w moczu odwirowanym.

Ocena moczu w teście paskowym łącznie z wynikami innych badań laboratoryjnych może być pomocna w trafności rozpoznania ZUM. Interpretację testów paskowych przedstawiono w tabeli 3. Próbki moczu na badanie ogólne mogą być pobrane w dowolny sposób: ze środkowego strumienia moczu podczas kontrolowanej lub spontanicznej mikcji lub - u młodszych dzieci - z woreczka, przyklejonego po uprzednim umyciu krocza. Woreczek powinien być odklejony natychmiast po oddaniu moczu przez dziecko. Nie zaleca się pobierania moczu na gazę, ręczniki toaletowe, czy też waciki.

Leukocyturia wskazuje na ZUM, ale nie może być jedynym kryterium diagnostycznym. Odwrotnie, brak leukocytów w osadzie pojedynczej próbki moczu nie wyklucza ZUM. Metaanaliza 95 badań klinicznych, obejmujących 95703 dzieci wykazała sumaryczną specyficzność i czułość obecności leukocytów w osadzie moczu odpowiednio 86% (95%CI: 82-90) i 74% (95%CI: 67-80) [33]. Wg Shaikh i wsp. leukocyturia jako niezbędny warunek diagnostyczny może prowadzić do nierozpoznania 12 przypadków ZUM, a zapobiec tylko 1 niepotrzebnemu przepisaniu

antybiotyków [36]. U dzieci z podmiotowymi objawami ZUM oraz znamienną liczbą w posiewie moczu takich bakterii, jak *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* lub *Pseudomonas aeruginosa*, ZUM może być rozpoznane przy braku leukocyturii [19]. W innych przypadkach konieczne jest powtórzenie badania ogólnego moczu.

Wykonanie posiewu moczu jest wskazane:

- u niemowląt i dzieci z podejrzeniem ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek
- u niemowląt i dzieci z wysokim lub umiarkowanym ryzykiem poważnego przebiegu choroby (posocznica)
- u niemowląt poniżej 3 miesiąca życia
- u niemowląt i dzieci z dodatnim wynikiem w kierunku esterazy leukocytarnej lub azotynów
- u dzieci z nawrotami ZUM
- u niemowląt i dzieci z ZUM, które nie odpowiada na leczenie w ciągu 24-48 godzin, o ile próbka nie została wysłana przed rozpoczęciem leczenia
- w sytuacji kiedy objawy kliniczne nie korelują z wynikiem badania testem paskowym.

Preferowaną metodą pobrania moczu na posiew jest czyste pobranie próbki ze środkowego strumienia przy kontrolowanej lub spontanicznej mikcji po dokładnym umyciu okolicy sromu/krocza [5, 19, 20, 37]. Nie zaleca się pobierania moczu na posiew do woreczka z uwagi na kontaminację florą podnapletkową, pochwową lub skórną (30-75% wyników fałszywie dodatnich). Brak jest konsensusu odnośnie najlepszej metody pobrania moczu na posiew, gdy nie jest możliwe pobranie ze środkowego strumienia. PTNFD zaleca w takich sytuacjach pobranie moczu drogą cewnikowania pęcherza moczowego.

Tabela 3. Interpretacja testów paskowych u dzieci.

esteraza leukocytarna (+) azotyny (+)	podejrzenie ZUM pobieramy mocz na posiew rozpoczynamy leczenie antybiotykiem
esteraza leukocytarna (-) azotyny (+)	podejrzenie ZUM pobieramy mocz na posiew rozpoczynamy leczenie antybiotykiem weryfikujemy leczenie po otrzymaniu wyniku posiewu

	moczu
esteraza leukocytarna (+) azotyny (-)	należy wysłać mocz na badanie ogólne i posiew moczu nie należy rozpoczynać leczenia antybiotykiem o ile nie występują pewne przesłanki kliniczne ZUM.
esteraza leukocytarna (-) azotyny (-)	nie należy podejrzewać ZUM nie należy rozpoczynać leczenia antybiotykiem ZUM należy poszukiwać innej przyczyny objawów choroby

ZALECENIE 7.

Mocz pobrany do badania może być przechowywany przez okres nie dłuższy niż 4 godziny.

Siła rekomendacji: [BI].

Próbki moczu na badanie ogólne powinny być przekazane do badania w ciągu 1 godziny od pobrania lub przechowywane przed badaniem w lodówce maksymalnie przez 4 godziny w temp. 4^0C. Próbki moczu na badanie mikrobiologiczne wymagają natychmiastowego przekazania do badania lub powinny być przechowywane w lodówce w temp. 4^0C nie dłużej niż 4 godziny [38, 39], chyba, że mocz został pobrany na podłoże transportowe - warunki przechowywania pojemnika transportowego i dostarczenia do laboratorium zgodnie z zaleceniami producenta.

ZALECENIE 8.

Za znamienną bakteriurię uważa się obecność bakterii w moczu w ilości:

- 10^4 CFU/ml w próbce moczu pobranego przez cewnikowanie

- 10^3 CFU/ml w próbce moczu pobranego przez nakłucie nadłonowe

- ≥10^5 CFU/ml w próbce moczu pobranego ze środkowego strumienia

Siła rekomendacji: [BII].

Kluczowym laboratoryjnym badaniem potwierdzającym bakteryjne ZUM jest badanie mikrobiologiczne moczu. Definicje „znamiennej bakteriurii", istotnej dla rozpoznania ZUM, nie mają charakteru bezwzględnego, zależą od sposobu pobrania moczu, wielkości diurezy, czasu i warunków przechowywania próbki moczu przed posiewem. Dla moczu pobranego ze środkowego strumienia znamienną bakteriurię definiuje się jako wzrost ≥100000 (10^5) kolonii uropatogennej bakterii w 1 ml moczu. Znamienna bakteriuria dla moczu pobranego drogą cewnikowania definiowana jest różnie; przez niektórych jako wzrost > 50 000 (5×10^4) kolonii w 1 ml moczu, przez innych jako wzrost > 10 000 (10^4) kolonii w 1ml moczu [39]. Wg AAP dla rozpoznania ZUM u dzieci w wieku 2-24 miesiące konieczna jest obecność uropatogennych bakterii ≥ 50 000 CFU/ml w moczu pobranym drogą cewnikowania lub nakłucia nadłonowego [2, 40]. Zgodnie z wytycznymi Kanadyjskiego Towarzystwa Pediatrycznego liczba pojedynczego uropatogenu powinna wynosić ≥ 100 000 CFU/ml w moczu ze środkowego strumienia, ≥ 50 000 CFU/ml w moczu cewnikowanym i każda liczba bakterii w moczu z nakłucia nadłonowego [4], natomiast wg EAU/ESPU odpowiednio 10 000, 1000 bakterii i każda liczba bakterii [5]. Inni uznają obecność uropatogennych bakterii ≥1000 CFU/ml w aspiracie nadłonowym za niezbędną dla rozpoznania ZUM [19].

Wyniki ilościowe bakteryjnego posiewu moczu mogą się różnić zależnie od laboratorium wykonującego oznaczenia. Próbki moczu pobrane od 7163 dzieci i przesłane do dwóch różnych pracowni wykazały dodatni posiew moczu u 6,6% dzieci < 3.r.ż. oraz 3,2% w wieku 3 lata i powyżej w jednym laboratorium, w drugim natomiast odpowiednio 1,8% i 1,9% [41]. Ponadto u części dzieci z udowodnionym ZUM liczba bakterii w próbce moczu wynosiła mniej niż 10^5 CFU/ml. Niższe miano bakterii w moczu odnotowywane jest zwłaszcza w zakażeniach o etiologii innej niż *E. coli* [13, 19, 20, 42]. Zatem przyjęcie punktu odcięcia jest trudne z uwagi na niebezpieczeństwo niedodiagnozowania lub nadrozpoznawalności ZUM. PTNFD rekomenduje uznanie za znamienną bakteriurię obecności bakterii w moczu w ilościach podanych powyżej (zalecenie 8).

W każdym przypadku dodatni wynik posiewu bakteryjnego moczu wymaga odniesienia do wyniku badania ogólnego moczu i całości obrazu klinicznego.

VI. **Zalecenia dotyczące leczenia zakażenia górnych dróg moczowych.**

Marcin Tkaczyk

ZALECENIE 9.

U wszystkich dzieci w wieku do ukończenia 3 miesiąca życia z zakażeniem układu moczowego sugeruje się hospitalizację i rozpoczęcie antybiotykoterapii drogą parenteralną.

U dzieci z OOZN w wieku 3 miesięcy i starszych wybór sposobu leczenia, w zależności od stanu ogólnego pacjenta, powinien uwzględniać terapię doustną, dożylną lub sekwencyjną (dożylną i następową doustną). U pacjentów z niskim ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby (posocznicy) sugeruje się rozważenie leczenia ambulatoryjnego i terapię doustną.

Siła rekomendacji: [BII]

Celem leczenia przeciwbakteryjnego ZUM jest zapobieganie uogólnieniu się infekcji bakteryjnej, wyjałowienie układu moczowego oraz usunięcie stanu zapalnego. Ponadto, ma ono na celu zapobieganie odległym skutkom zakażenia w tym – nadciśnieniu tętniczemu, powstaniu blizn w nerkach i pogorszeniu się ich funkcji.

Dzieci w wieku do 3 miesiąca życia wymagają hospitalizacji, gdyż znajdują się w grupie wysokiego ryzyka uogólnienia infekcji. Ponadto, niemowlęta do 3 miesiąca życia wymagają stosowania leczenia parenteralnego ze względu na trudności w podawaniu leków doustnych wynikające z braku współpracy oraz częstego występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego, takich jak niechęć do przyjmowania pokarmów, nudności i wymioty [1, 2]. Biorąc pod uwagę profil patogenów odpowiedzialnych za ZUM w tym wieku, w terapii empirycznej w tej grupie wiekowej zastosowanie mają: cefalosporyny III generacji lub zestawienie leków – ampicylina i aminoglikozyd, co w warunkach polskich jest jednoznaczne z podawaniem parenteralnym.

Niemowlęta po ukończeniu 3 miesiąca życia z ZUM wymagają hospitalizacji i leczenia parenteralnego w przypadku ciężkiego stanu klinicznego, podejrzenia zakażenia uogólnionego, stanu immunosupresji, występowania wymiotów, braku reakcji na leczenie ambulatoryjne lub braku możliwości kontroli leczenia

ambulatoryjnego. Dzieci w tej grupie wiekowej mogą być leczone ambulatoryjnie, jeśli są w dobrym stanie ogólnym i przyjmują leki doustnie oraz nie ma danych klinicznych lub laboratoryjnych wskazujących na oporność flory bakteryjnej zakażenia na standardowe leczenie empiryczne. Leki można podawać doustnie lub pozajelitowo lub w sposób łączony (terapia sekwencyjna – początkowo pozajelitowo, następnie doustnie) [2, 4, 43-46]. W tej grupie dzieci z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek (w wieku powyżej 3 m.ż.) sugeruje się konsultację w ośrodku specjalistycznym, szczególnie w przypadku ciężkiego przebiegu klinicznego. Konsultację można przeprowadzić za pomocą telemedycyny lub w formie porady ambulatoryjnej lub skierowania do ośrodka specjalistycznego w celu leczenia.

Leczenie odmiedniczkowego zapalenia nerek rozpoczyna się empirycznym podaniem antybiotyku lub chemioterapeutyku. Dobór właściwego leku weryfikowany jest po rozpoznaniu czynnika etiologicznego i jego lekowrażliwości oraz na podstawie klinicznej reakcji dziecka na leczenie. O rodzaju i długości leczenia decyduje lokalizacja zakażenia oraz stan chorego (patrz zalecenie 13).

ZALECENIE 10.

Przy podejrzeniu OOZN zaleca się pobranie moczu na badanie ogólne i na posiew, a następnie podanie antybiotyku dobranego empirycznie. Po uzyskaniu posiewu moczu – zaleca się zweryfikowanie leczenia i, w przypadku występowania oporności bakterii na stosowany antybiotyk, zmianę na lek o najwęższym spektrum.
Siła rekomendacji: [AI]

Badaniami obowiązkowymi przy podejrzeniu OOZN są wykonane przed podaniem pierwszej dawki antybiotyku badanie ogólne moczu i posiew moczu. Ich analiza potwierdza wstępne kliniczne rozpoznanie oraz pozwala na weryfikację leczenia. O trybie postępowania wobec pacjenta decydują także: dokładne badanie fizykalne oraz wybrane badania laboratoryjne. Badanie fizykalne jest niezbędne dla właściwej interpretacji wyników badań moczu i ułatwia postawienie właściwego rozpoznania. Pozwala uniknąć rozpoznania ZUM w przypadkach leukocyturii spowodowanej

stanami zapalnymi sromu lub krocza. Jest także istotnym elementem diagnostyki czynników predysponujących do ZUM.

Badania laboratoryjne krwi u dzieci z ZUM wykonywane są zależnie od ich stanu ogólnego. Pomocniczymi badaniami w ustaleniu lokalizacji ZUM są badania laboratoryjne, takie jak: morfologia z rozmazem, białko C-reaktywne (CRP), prokalcytonina (PCT). Leukocytoza, podwyższone stężenie białka CRP i PCT wskazują na ostry proces zapalny i są przez niektórych uważane za pomocne w odróżnieniu zapalenia tkanki śródmiąższowej nerek od zapalenia pęcherza [27, 28].

Badania te charakteryzują się jednak niską czułością i/lub specyficznością; u 30% dzieci z prawidłowym stężeniem białka CRP stwierdzono zmiany w miąższu nerkowym w badaniu DMSA [30, 47, 48]. Metaanaliza badań klinicznych oceniających PCT jako najbardziej czuły wskaźnik zajęcia nerek wykazała znaczny rozrzut czułości i specyficzności [31, 32]. Niemniej, ocena czynników ryzyka powstawania blizn w nerkach po ZUM wykazała związek obecności blizn w DMSA z liczbą wielojądrzastych leukocytów przekraczającą 60% oraz podwyższonym stężeniem białka CRP powyżej 40 mg/l [21, 49].

Zarówno badania USG Doppler jak i DMSA mogą być pomocne w ustaleniu zajęcia miąższu nerkowego u dziecka z ZUM [50, 51]. Scyntygrafia nerek z użyciem DMSA uważana jest za metodę referencyjną w rozpoznawaniu odmiedniczkowego zapalenia nerek, jednak w praktyce nie jest w tym celu stosowana.

Przy wyborze antybiotyku do terapii empirycznej sugeruje się wziąć pod uwagę: nasilenie objawów i wykładników stanu zapalnego, ryzyko wystąpienia powikłań (występowanie towarzyszących wad układu moczowego lub występowanie immunosupresji), poprzednie wyniki posiewu moczu i stosowane poprzednio antybiotyki, które mogły doprowadzić do powstania oporności bakterii. Biorąc pod uwagę rosnącą antybiotykooporność i zalecenia Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków w leczeniu celowanym OOZN zaleca się stosowanie antybiotyków o jak najwęższym spektrum działania.

ZALECENIE 11.

W leczeniu empirycznym OOZN u dzieci do ukończenia 3 miesiąca życia zaleca się cefalosporynę III generacji lub zestawienie ampicylina i aminoglikozyd.

W leczeniu empirycznym OOZN u dzieci w wieku 3 miesięcy i starszych antybiotykami I wyboru są antybiotyki: cefalosporyna II lub III generacji, amoksycylina/kwas klawulanowy (tylko w sytuacji potwierdzonej wrażliwości), ciprofloksacyna (zgodnie z ograniczeniami ChPL).

Siła rekomendacji: [AI]

Etiologia zakażeń układu moczowego u dzieci do ukończenia 3 miesiąca życia jest zbliżona do etiologii ZUM w wieku noworodkowym. Z tego powodu oraz w związku z obiektywnymi trudnościami w podawaniu/przyjmowaniu leków doustnych, w tym wieku dobór terapii empirycznej jest bardzo ograniczony.

U dzieci powyżej 3 miesiąca życia analizy epidemiologiczne wykazały, że spośród leków doustnych dostępnych do terapii najlepszą charakterystykę wrażliwości wykazują: cefaleksyna, cefuroksym, ciprofloksacyna oraz amoksycylina z kwasem klawulanowym. Odsetek bakterii opornych na te antybiotyki w populacji dziecięcej kształtuje się odpowiednio na poziomie 1-4%, 15-17%, 4-15%, 16-25% [52-54]. Obecnie w Polsce istnieje ograniczenie w dostępności do cefaleksyny, a także ceftibutenu.

Niepokojącym jest trend narastającej oporności na szerokowidmowe połączenie amoksycyliny z kwasem klawulanowym, stosowanej często w zakażeniach dróg oddechowych. Badania w populacji polskiej z lat 2006-08 donosiły o dość wysokiej wrażliwości (87%) na amoksycylinę z kwasem klawulanowym, lecz późniejsze doniesienia zagraniczne temu przeczą (oporność ok. 27%) [55]. Polskie dane mówią też o dość wysokiej oporności flory bakteryjnej na ciprofloksacynę, ale częściowo oparte są na populacji dorosłych [56]. W populacji dziecięcej zastosowanie ciprofloksacyny obłożone jest ograniczeniami wynikającymi z charakterystyki produktu leczniczego. Podanie tych leków powinno być poprzedzone dokładnym rachunkiem zysków i strat. Jest pewne natomiast, że leki takie jak ampicylina, amoksycylina, nitrofurantoina, furazydyna, trimetoprim i

trimetoprim/sulfametoksazol nie powinny być używane w OOZN ze względu na słabą penetrację do tkanki nerkowej [53-56].

W grupie chorych z nawrotowymi zakażeniami oraz poddawanych badaniom inwazyjnym lub leczeniu urologicznemu wzrasta wyraźnie rola wielolekoopornych szczepów *Escherichii coli* lub bakterii innych niż *E. coli* [52, 54, 57, 58]. Z tego powodu decyzja o terapii empirycznej powinna być indywidualizowana i można w niej zastosować leki wyższej generacji (np. karbapenemy).

ZALECENIE 12.

Leczenie parenteralne zalecane jest u dzieci w wieku 3 miesięcy i starszych w sytuacji klinicznie uzasadnionej (np. w przypadku wymiotów, braku możliwości podaży doustnej lub podejrzenia zakażenia uogólnionego).

W leczeniu parenteralnym OOZN zaleca się, w zależności od lokalnej oporności szczepów, zastosowanie:

- **cefalosporyny II lub III generacji,**
- **amoksycyliny z kwasem klawulanowym (w sytuacji potwierdzonej wrażliwości)**
- **ciprofloksacyny (zgodnie z ograniczeniami ChPL)**
- **aminoglikozydu (amikacyny, gentamycyny)**

Zaleca się zamianę na antybiotyk doustny nie wcześniej niż po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia (leczenie sekwencyjne).

Siła rekomendacji: [AI]

Leczenie parenteralne antybiotykami wiąże się z koniecznością hospitalizacji dziecka, bądź też wykonywania zabiegów inwazyjnych w domu (iniekcje domięśniowe). Zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami preferowaną formą leczenia dzieci jest podaż doustna, chyba, że nie jest ona możliwa, bądź ma udowodnioną niższą skuteczność z powodu farmakokinetyki. W przypadku ZUM nie wykazano klinicznie istotnej wyższości leczenia parenteralnego nad doustnym, pod warunkiem przyjmowania należnej dawki leku i stabilnego stanu ogólnego dziecka [2, 43]. Dlatego też, zaleca się by rozpoczynać takie leczenie preparatami doustnymi.

Analizy lekowrażliwości bakterii powodujących ZUM u dzieci wskazują na szeroką wrażliwość na dożylnie stosowane cefalosporyny II i III generacji, karbapenemy, amikacynę i gentamycynę, ciprofloksacynę oraz nieco mniejszą na amoksycylinę z kwasem klawulanowym [52-54]. Większość zaleceń sugeruje, że ośrodki powinny mieć opracowane profile mikrobiologiczne flory bakteryjnej oraz wyliczone wskaźniki farmakoekonomiczne dla poszczególnych terapii antybiotykowych.

Najnowsze publikacje wykazują, że w zakażeniach rozwijających się na podłożu udowodnionej wady wrodzonej układu moczowego narasta odsetek flory bakteryjnej innej niż *Escherichia coli* (*Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp.*), przekraczając 30-50%. W szczególności dzieci, które przebyły instrumentację dróg moczowych narażone są na kolonizację florą oporną na standardowe leczenie w tym szczepy *E. coli* produkujące beta-laktamazy o poszerzonym spektrum (ESBL(+)). Odsetek bakterii wielolekoopornych może sięgać 12-17% [52, 54, 57, 58]. Stwierdzono także, że w grupach dzieci z nawrotowymi zakażeniami i wcześniej hospitalizowanych narasta oporność na cefuroksym i amoksycylinę z kwasem klawulanowym [59]. W takich przypadkach decyzja o doborze terapii powinna być indywidualizowana w oparciu o dostępne dane kliniczne. W leczeniu zastosować można wtedy cefalosporyny III generacji oraz karbapenemy. Istnieją doniesienia, że w tej grupie chorych znaczącą rolę może odegrać leczenie amikacyną [60]. Stosując aminoglikozydy należy przestrzegać szczególnej ostrożności i monitorować funkcję nerek (przed, w trakcie i po leczeniu) oraz, w miarę możliwości, ocenić słuch (audiogram). U pacjentów z prawidłową funkcją nerek wskazane jest podawanie amikacyny raz na dobę. Monitorowanie stężenia aminoglikozydów we krwi jest zalecane u dzieci z upośledzoną czynnością nerek, w ciężkim stanie klinicznym oraz w przypadku przedłużenia leczenia powyżej 7 dni (wg ChPL) [61, 62].

Terapia sekwencyjna jest uznaną formą leczenia, które umożliwia skrócenie czasu pobytu dziecka w szpitalu lub liczby inwazyjnych procedur leczniczych. Wykazano, że posiada równą wartość kliniczną w porównaniu do długotrwałego leczenia parenteralnego, a zdecydowanie lepszy profil farmakoekonomiczny. Dlatego też powinna pozostać postępowaniem z wyboru u dzieci, u których w ciągu 48 godzin terapii uzyskano stabilizację stanu ogólnego oraz wykazano wrażliwość czynnika sprawczego na preparaty doustne. Optymalny czas leczenia dożylnego nie został

określony, ale zmian leczenia można dokonać nie wcześniej niż po upływie 48-72 godzin [43].

Leczenie sekwencyjne może opierać się na odpowiednikach doustnych antybiotyków zastosowanych pierwotnie (empirycznie), ale także można zmienić preparat bez wydłużania całkowitego okresu terapii przewidzianej dla dziecka.

Najnowsze analizy wskazują na równą skuteczność terapii prowadzonej przy pomocy preparatów doustnych jak dożylnych. Duża metaanaliza badań prowadzona przez *Cochrane* nie znajduje dowodów, by te rodzaje terapii różniły się pod względem prewencji powikłań długofalowych np. blizn w miąższu nerek. Materiał do analizy został oceniony jednak jako heterogenny oraz niektóre z badań wykluczały dzieci w niestabilnym stanie klinicznym [43].

ZALECENIE 13.

Zaleca się, by leczenie zakażeń górnych dróg moczowych obejmujące leczenie doustne, dożylne lub sekwencyjne było prowadzone przez 7-14 dni.

Siła rekomendacji: [AI]

Empiryczne leczenie zakażenia górnych dróg moczowych można prowadzić doustnie, dożylnie lub w formie sekwencyjnej. Nie udowodniono przewagi skuteczności żadnej z tych metod, wobec tego wybór zależy od stanu klinicznego chorego i możliwości przyjmowania leku doustnie. Terapia empiryczna powinna być planowana w oparciu o lokalne, systematycznie aktualizowane analizy mikrobiologiczne. W ostatnich latach obserwuje się tendencję do skracania czasu leczenia zakażeń układu moczowego [2, 43, 63]. Wytyczne NICE zalecają leczenie antybiotykiem doustnym przez okres 7-10 dni [1]. W przypadku konieczności zastosowania antybiotykoterapii sekwencyjnej leczenie dożylne zalecane jest przez okres 2-4 dni, a następnie kontynuowane w formie doustnej łącznie do 10 doby. Podobne stanowisko, dotyczące czasu leczenia zakażenia górnych dróg moczowych o przebiegu gorączkowym przyjęto w wytycznych kanadyjskich [4]. Wytyczne amerykańskie (AAP) mimo podejmowanych prób ustalenia dokładnego czasu leczenia na podstawie dostępnych badań przyjęły jeszcze szerszy zakres zalecanego czasu terapii wynoszący od 7-14 dni [2].

Podobne wnioski uzyskano z metaanalizy dotyczącej leczenia dzieci z OOZN, gdzie autorzy nie wykazali statystycznej różnicy w efektach leczenia, ocenianych jako ustępowanie gorączki i tworzenie się blizn, między doustnym antybiotykiem stosowanym przez 10 - 14 dni i terapią sekwencyjną (3 dni dożylnie i 10 dni doustnie). Nie stwierdzano również różnicy między terapią sekwencyjną a ciągłą dożylną stosowaną przez 7-14 dni [43, 44].

Biorąc pod uwagę dostępne badania i zalecenia, PTNFD rekomenduje, aby czas leczenia niepowikłanych zakażeń górnych dróg moczowych o przebiegu gorączkowym wynosił 7-14 dni, niezależnie od formy zastosowanego antybiotyku, przy czym minimalny okres podawania antybiotyku parenteralnie to 48 godzin. Terapia sekwencyjna zapewnia podobną skuteczność jak leczenie dożylne a ogranicza jego koszty. Należy zaznaczyć, że w przypadku niepowikłanego OOZN sugeruje się leczenie trwające 7-10 dni. Rzadkie formy OOZN – ropień nerki i ksantogranulomatoza nerki wymagają leczenia w ośrodku specjalistycznym i zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego (przedłużona antybiotykoterapia, w wybranych przypadkach leczenie zabiegowe). Farmakoterapię zakażeń górnych dróg moczowych podano w tabelach 4-6.

Dawkowanie, sposób podania i uwagi odnoszące się do ograniczeń wiekowych stosowania danego produktu leczniczego umieszczone w tabelach mają charakter wyłącznie pomocniczy. Zostały opracowane na podstawie dostępnych autorom danych rejestracyjnych i zaleceń zawartych w publikacjach międzynarodowych. Niemniej jednak, podejmując decyzję terapeutyczną, należy się kierować informacjami zamieszczonymi przez producentów w ulotkach lekowych lub zawartych w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL), dostępnych między innymi na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [64].

ZALECENIE 14.

W leczeniu OOZN u ciężarnych nastolatek zaleca się hospitalizację i sugeruje terapię empiryczną dożylną cefalosporyną II generacji.

Siła rekomendacji: [BI]

Szacuje się, że do 10% ciężarnych doświadczy zakażenia układu moczowego. Większość zakażeń dróg moczowych w ciąży spowodowane jest przez *Escherichia coli* (51%). Jak wynika z analiz dotyczących wpływu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, pacjentki mogą mieć bardzo poważne konsekwencje tego zakażenia pod postacią porodu przedwczesnego, posocznicy, zaburzeń oddychania, niedokrwistości i ostrego uszkodzenia nerek. Z tego powodu każdy taki przypadek należy traktować jako stan zagrożenia dla ciężarnej i płodu [65]. Zaleźy pamiętać, że w ciąży zaleca się leczenie bezobjawowej bakteriurii ponieważ do 30% pacjentek z tym objawem rozwija ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek [66]. Opracowania dotyczące leczenia OOZN z lat 2015-2016 sugerują, że terapia ciężarnej powinna być prowadzona początkowo dożylnie i powinna trwać 7-14 dni. Ponieważ nie ma wyników badań randomizowanych w tej nielicznej grupie chorych (nastolatki w ciąży), nadal rekomendacje mówią o konieczności hospitalizowania chorych w oddziałach pediatrycznych bądź ginekologicznych [67]. Analiza Cochrane z roku 2011 wykazała, że podanie antybiotyków u ciężarnych z zakażeniem układu moczowego poprawia rokowanie w ciąży, jest skuteczne i obarczone małą liczbą powikłań. Wykazano, że cefalosporyny II generacji miały lepszą skuteczność niż cefalosporyny I generacji, ale dane te pochodziły z nielicznych badań randomizowanych. Z tego powodu trudno jest wybrać zalecany schemat postępowania. Dlatego, do rozpoczęcia terapii można wybierać pomiędzy cefalosporynami II i III generacji w zależności od stanu klinicznego chorej oraz uwzględniając profil toksyczności dla płodu. Zaleca się by leczenie konsultować z ginekologiem prowadzącym ciążę [68].

Tabela 4. Antybiotykoterapia zalecana w leczeniu zakażeń górnych dróg moczowych u dzieci < 12 r.ż.

Nazwa farmakologiczna	**Dawka dobowa**	**Sposób podawania**	**Uwagi**
Aksetyl cefuroksymu Cefuroksym	30 mg/kg m.c. 50-100 mg/kg m.c. (maks. 4500 mg)	p.o. 2 razy na dobę i.v., i.m. 3 razy na dobę	> 3. miesiąca życia
Cefotaksym	100-200 mg/kg m.c.	i.v., i.m. 2-3 razy na dobę	
Ceftazydym	100-150 mg/kg m.c.	i.v., i.m. 3 razy na dobę	
Ceftriakson	50-80 mg/kg m.c. (maks. 2000 mg)	i.v., i.m. 1 raz na dobę	
Cefiksym	8 mg/kg m.c.	p.o. 1-2 razy na dobę	> 6. miesiąca życia
Ceftibuten	9 mg/kg m.c.	p.o. 1 raz na dobę	> 3. miesiąca życia
Ampicylina	100-200 mg/kg m.c.	i.v., i.m. 3 razy na dobę	Zazwyczaj w skojarzeniu z cefalosporyną III generacji lub aminoglikozydem
Amoksycylina/ kwas klawulanowy	45-60 mg/kg m.c. 90 mg/kg m.c. (maks. 3600 mg)	p.o. 3 razy na dobę i.v. 3 razy na dobę	Tylko w sytuacji potwierdzonej wrażliwości
Amikacyna	15 mg/kg m.c.	i.v., i.m. 1-2 razy na dobę	Kolejne dawki pod kontrolą stężenia leku w surowicy
Gentamycyna	4,5-7,5 mg/kg (niemowlęta) 3-6 mg/kg	i.v., i.m. 1-3 razy na dobę (wskazane podawania 1 raz na dobę)	Kolejne dawki pod kontrolą stężenia leku w surowicy
Ciprofloksacyna	20-40 mg/kg	p.o. 2 razy na dobę	Po rozważeniu ryzyka

	20-30 mg/kg	i.v. 3 razy na dobę	

Tabela 5. Antybiotykoterapia zalecana w leczeniu zakażeń górnych dróg moczowych u dzieci ≥ 12 r.ż.

Nazwa farmakologiczna	**Dawka dobowa**	**Sposób podawania**	**Uwagi**
Aksetyl cefuroksymu Cefuroksym	500-1000 mg 2,25-4,5 g	p.o. 2 razy na dobę i.v., i.m. 3 razy na dobę	
Cefotaksym	3-6 g	i.v., i.m. 2-3 razy na dobę	
Ceftazydym	2-6 g	i.v., i.m. 2-3 razy na dobę	
Ceftriakson	1-2 g	i.v., i.m. 1 raz na dobę	
Cefiksym	400 mg	p.o. 1-2 razy na dobę	
Ceftibuten	400 mg	p.o. 1 raz na dobę	
Amoksycylina/kwas klawulanowy	1875-3000 mg 3600 mg	p.o. 2-3 razy na dobę i.v. 3 razy na dobę	Tylko w sytuacji potwierdzonej wrażliwości
Amikacyna	15 mg/kg m.c. (maks. 1,5 g)	i.v., i.m. 1-2 razy na dobę	Kolejne dawki pod kontrolą stężenia leku w surowicy
Gentamycyna	3-6 mg/kg	i.v.,i.m. 1-3 razy na dobę (wskazane podawania 1 raz na dobę)	Kolejne dawki pod kontrolą stężenia leku w surowicy
Ciprofloksacyna	1000 mg 20-30 mg/kg (maks. 0,4g/dawkę)	p.o. 2 razy na dobę i.v. 3 razy na dobę	Po rozważeniu ryzyka

Tabela 6. Antybiotykoterapia zalecana w leczeniu zakażeń górnych dróg moczowych u nastolatek w ciąży.

Nazwa farmakologiczna	**Dawka dobowa**	**Sposób podawania**	**Uwagi**
Aksetyl cefuroksymu Cefuroksym	500-1000 mg 2,25-4,5 g	p.o. 2 razy na dobę i.v., i.m. 3 razy na dobę	Lek I wyboru
Cefotaksym	3-6 g	i.v., i.m. 2-3 razy na dobę	
Ceftazydym	2-6 g	i.v., i.m. 2-3 razy na dobę	
Ceftriakson	1-2 g	i.v., i.m. 1 raz na dobę	
Cefiksym	400 mg	p.o. 1-2 razy na dobę	
Ceftibuten	400 mg	p.o. 1 raz na dobę	
Amoksycylina/kwas klawulanowy	1875-3000 mg 3600 mg	p.o. 2-3 razy na dobę i.v. 3 razy na dobę	Tylko w sytuacji potwierdzonej wrażliwości

VII. **Zalecenia dotyczące leczenia zakażenia dolnych dróg moczowych.** ***Przemysław Sikora***

ZALECENIE 15.

W empirycznym leczeniu zakażeń dolnych dróg moczowych zaleca się użycie furazydyny, nitrofurantoiny, kotrimoksazolu, trimetoprimu lub fosfomycyny (dziewczynki >12 r.ż.), które należy traktować jako leki pierwszego wyboru.

Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 16.

Leczenie zakażeń dolnych dróg moczowych powinno być prowadzone przez 3-5 dni.

Siła rekomendacji: [CI]

ZALECENIE 17.

W leczeniu zakażenia dolnych dróg moczowych u nastolatek w ciąży stosuje się zazwyczaj furazydynę, nitrofurantoinę, amoksycylinę, cefaleksynę oraz cefuroksym, przy uwzględnieniu okresu ciąży i specyficznych dla danego leku przeciwwskazań.

Siła rekomendacji: [BI]

Wobec braku nowych doniesień literaturowych, Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej podtrzymuje dotychczasowe stanowisko sugerujące 3-5-dniowy czas leczenia zakażeń dolnych dróg moczowych doustnym lekiem przeciwbakteryjnym. Jest to zgodne z wnioskami metaanalizy Cochrane Database of Systematic Reviews, które wskazują, że 2–4-dniowy okres leczenia powinien być efektywny w przypadku niepowikłanego zakażenia dolnych dróg moczowych [69]. Dla porównania, brytyjscy eksperci NICE uważają 3-dniowy czas leczenia za wystarczający [1]. W terapii można zastosować większość dostępnych leków przeciwbakteryjnych dobranych na podstawie lokalnych, systematycznie aktualizowanych analiz mikrobiologicznych,

niemniej jednak za leki pierwszego wyboru uważa się pochodne nitrofuranu (furazydyna, nitrofurantoina), trimetoprim, oraz kotrimoksazol (trimetoprim-sulfametoksazol). Obecnie w Polsce nie są dostępne preparaty nitrofurantoiny. Szeroko dostępna jest furazydyna (także jako preparaty dostępne bez recepty). Brak jest możliwości oceny lekowrażliwości drobnoustrojów na furazydynę. Furazydyna cechuje się podobną budową chemiczną do nitrofurantoiny, stąd można założyć podobną lekowrażliwość do nitrofurantoiny. W razie braku efektu terapeutycznego należy zmienić lek zgodnie z lekowrażliwością. Brak poprawy klinicznej i laboratoryjnej po 1-2 dobach leczenia wymaga ponownej reewaluacji, w tym wykonania posiewu moczu, o ile nie był wcześniej wykonany. Nie istnieje powszechnie stosowany schemat leczenia zakażeń dolnych dróg moczowych u ciężarnych, jednak wybór leku przeciwbakteryjnego powinien uwzględniać jego bezpieczeństwo w odniesieniu do płodu [68]. Najczęściej stosuje się takie leki jak fosfomycyna (zgodnie z ChPL), pochodne nitrofuranu (furazydyna, nitrofurantoina- za wyjątkiem I trymestru i terminu porodu), amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, cefaleksyna oraz aksetyl cefuroksymu. Czas leczenia to zazwyczaj 5-7 dni, za wyjątkiem terapii fosfomycyną, która podawana jest w pojedynczej dawce.Dawkowanie wybranych leków przeciwbakteryjnych w leczeniu zakażenia dolnych dróg moczowych podano w tabelach 7-9.

Tabela 7.Farmakoterapia zalecana w leczeniu zakażeń dolnych dróg moczowych u dzieci < 12 r.ż.

Nazwa farmakologiczna	**Dawka dobowa**	**Sposób podawania**	**Uwagi**
Leki I wyboru			
Furazydyna (furagina) Nitrofurantoina	5-7 mg/kg m.c.	p.o. 2-3 razy na dobę	> 3. miesiąca życia Tylko jeśli eGFR ≥ 45 ml/min/1,73m^2
Trimetoprim	4 mg/kg m.c. lub 3-5 m-cy – 2 x 25 mg 6 m-cy – 5 lat – 2 x 50 mg 6-11 lat – 2 x 100 mg	p.o. 2 razy dziennie	Tylko przy niskim ryzyku oporności
Trimetoprim/ sulfametoksazol	36 mg/kg m.c.	p.o. 2 razy na dobę	> 6. tygodnia życia
Leki II wyboru			
Cefaklor	20-40 mg/kg m.c.	p.o. 2-3 razy na dobę	
Aksetyl cefuroksymu	30 mg/kg m.c.	p.o. 2 razy na dobę	> 3. miesiąca życia
Cefiksym	8 mg/kg m.c.	p.o. 1-2 razy na dobę	> 1. miesiąca życia
Ceftibuten	9 mg/kg m.c.	p.o. 1 raz na dobę	> 3. miesiąca życia
Amoksycylina	50-90 mg/kg m.c.	p.o. 2-3 razy na dobę	Tylko w sytuacji potwierdzonej wrażliwości
Amoksycylina/kwas klawulanowy	45-60 mg/kg m.c.	p.o. 3 razy na dobę	Tylko w sytuacji potwierdzonej wrażliwości
Ciprofloksacyna	20-40 mg/kg m.c.	p.o. 2 razy na dobę	Po rozważeniu ryzyka

Tabela 8. Farmakoterapia zalecana w leczeniu zakażeń dolnych dróg moczowych u dzieci ≥ 12 r.ż.

Nazwa farmakologiczna	**Dawka dobowa**	**Sposób podawania**	**Uwagi**
Leki I wyboru			
Furazydyna (furagina) Nitrofurantoina	300 mg	p.o. 3 razy na dobę	Zwykle I dnia 400 mg (4 x 100 mg) Tylko jeśli eGFR ≥ 45 ml/min/1,73m^2
Trimetoprim	200-400 mg	p.o. 2 razy na dobę	
Trimetoprim/ sulfametoksazol	960-1920 mg	p.o. 2 razy na dobę	> 6. tygodnia życia
Fosfomycyna	3 g	p.o. jednorazowo	tylko dziewczynki
Leki II wyboru			
Cefaklor	1,5 g	p.o. 2-3 razy na dobę	
Aksetyl cefuroksymu	500 mg	p.o. 2 razy na dobę	
Cefiksym	400 mg	p.o. 1-2 razy na dobę	
Ceftibuten	400 mg	p.o. 1 raz na dobę	
Amoksycylina	1500-3000 mg	p.o. 2-3 razy na dobę	Tylko w sytuacji potwierdzonej wrażliwości
Amoksycylina/kwas klawulanowy	1500-1750 mg (amoksycyliny)	p.o. 2-3 razy na dobę	Tylko w sytuacji potwierdzonej wrażliwości
Ciprofloksacyna	500-1000 mg	p.o. 2 razy na dobę	Po rozważeniu ryzyka

Tabela 9. Farmakoterapia zalecana w leczeniu zakażeń dolnych dróg moczowych i bezobjawowej bakteriurii u nastolatek w ciąży.

Nazwa farmakologiczna	**Dawka dobowa**	**Sposób podawania**	**Uwagi**
Furazydyna (furagina) Nitrofurantoina	300 mg	p.o. 3 razy na dobę	Zwykle I dnia 400 mg (4 x 100 mg) Z wyjątkiem I trymestru i terminu porodu Tylko jeśli eGFR ≥ 45 ml/min/1,73m^2
Fosfomycyna	3 g	p.o. jednorazowo	
Aksetyl cefuroksymu	500 mg	p.o. 2 razy na dobę	
Amoksycylina	1500-3000 mg	p.o. 2-3 razy na dobę	Tylko w sytuacji potwierdzonej wrażliwości
Amoksycylina/kwas klawulanowy	1500-1750 mg (amoksycyliny)	p.o. 2-3 razy na dobę	Tylko w sytuacji potwierdzonej wrażliwości

VIII. Zalecenia dotyczące postępowania w bezobjawowej bakteriurii.

Przemysław Sikora

ZALECENIE 18.

Nie zaleca się wykonywania przesiewowego badania moczu w kierunku bezobjawowej bakteriurii, jak również jej leczenia.

Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 19.

Nie zaleca się wykonywania przesiewowego badania moczu w kierunku bezobjawowej bakteriurii, jak również jej leczenia u pacjentów z cewnikiem pozostającym w pęcherzu moczowym do 30 dni.

Siła rekomendacji: [BI]

ZALECENIE 20.

Zaleca się wykonanie posiewu moczu przed potencjalnie traumatyzującą instrumentacją dróg moczowych i, w przypadku stwierdzenia bezobjawowej bakteriurii, podanie 2 dawek celowanego antybiotyku: przed i po procedurze.

Siła rekomendacji: [BI]

Bezobjawowa bakteriuria (BB) rozpoznawana jest u 1–3% niemowląt i małych dzieci oraz u około 1% dzieci starszych [70-72]. Jest najczęściej wywoływana przez bakterie Gram-ujemne, w tym głównie *Escherichia coli*, zwykle o mniejszej wirulentności od szczepów powodujących objawowe ZUM [73]. W większości przypadków BB jest zjawiskiem przejściowym, ustępującym samoistnie w ciągu miesięcy lub lat [74, 75]. Dotychczasowe obserwacje nie dostarczyły dowodów na związek BB z powstawaniem blizn w nerkach czy z rozwojem niewydolności nerek

[71, 76, 77]. Brak jest również dowodów na to, że leczenie BB zmniejsza ryzyko objawowego ZUM [78]. Sugeruje się nawet, że eradykacja BB może takie ryzyko zwiększać poprzez ułatwienie kolonizacji dróg moczowych przez szczepy uropatogenne [79]. Na brak korzyści z leczenia BB wskazują także przeprowadzone metaanalizy [80, 81].

Powyższe wnioski nie dotyczą ciężarnych kobiet oraz pacjentów poddawanych endoskopowym zabiegom urologicznym.

BB dotyczy 2-7% ciężarnych i zwykle ujawniana jest w I trymestrze ciąży. Według dotychczasowych obserwacji BB ciężarnych zwiększa ryzyko rozwoju OOZN, porodu przedwczesnego i niskiej masy urodzeniowej noworodka [82]. Zarówno randomizowane badania kliniczne jak i przeprowadzone metaanalizy wydają się wskazywać na korzystny wpływ leczenia BB w zapobieganiu tym powikłaniom [81, 83]. Dlatego Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (IDSA) sugeruje wykonywanie badania przesiewowego w kierunku BB w początkowym okresie ciąży i leczenie BB przez okres 4-7 dni [84].

Przezcewkowe, endoskopowe zabiegi urologiczne (m. in. chirurgia pęcherza, prostaty, ureteroskopia) wiążą się z ryzykiem uszkodzenia błony śluzowej dróg moczowych i grożą następowymi powikłaniami infekcyjnymi, w tym OOZN i urosepsą u pacjentów z BB. Randomizowane badania kliniczne i metaanalizy wykazały, że leczenie BB w tej grupie, w istotny sposób zmniejsza takie ryzyko [81, 85, 86]. Sugerowana jest krótkotrwała celowana antybiotykoterapia- pierwsza dawka 30-60 minut przed i druga bezpośrednio po zabiegu [87]. Procedury i zabiegi urologiczne o mniejszym ryzyku uszkodzenia śluzówki dróg moczowych, jak cewnikowanie diagnostyczne, niepowikłana wymiana cewnika pęcherzowego, cystoskopia, usuwanie stentów moczowodowych są zazwyczaj związane z niskim ryzykiem powikłań infekcyjnych i wydają się nie wymagać przesiewu w kierunku BB i leczenia [84].

Ryzyko kontaminacji bakteryjnej i wystąpienia BB wzrasta wraz z czasem pozostawania cewnika w pęcherzu moczowym, a stosowana profilaktyka przeciwbakteryjna opóźnia, ale nie zapobiega tym powikłaniom. U większości pacjentów sytuacja ta nie prowadzi jednak do wystąpienia powikłań infekcyjnych, o

ile cewnik przebywa w pęcherzu moczowym stosunkowo krótko, tzn. nie dłużej niż 30 dni [84].

Dotychczasowe zalecenia dotyczące badań przesiewowych i leczenia BB u biorców przeszczepu nerki > 1 miesiąca od przeszczepienia nie wydają się mieć uzasadnienia w świetle ostatnich analiz [81, 84].

IX. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku zakażenia/ nosicielstwa pałeczki ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*). *Piotr Skrzypczyk*

ZALECENIE 21.

U pacjentów, którzy są nosicielami pałeczki ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) całkowita eradykacja patogenu jest zwykle niemożliwa, w związku z tym nie zaleca się stosowania antybiotykoterapii, o ile nie występują kliniczne objawy ZUM.

Bakteriuria i ropomocz, bez objawów ZUM, nie są wskazaniem do leczenia.

Leczenie należy zastosować u chorych, u których jest planowana instrumentacja dróg moczowych lub zabieg chirurgiczny.

Siła rekomendacji: [BI]

Pałeczka ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) to tlenowa, niefermentująca laktozy, oksydazododatnia pałeczka Gram-ujemna żyjąca w glebie i wodzie, a także mogąca kolonizować skórę, błony śluzowe (w tym przewód pokarmowy) ludzi. Cechami wyróżniającymi P*. aeruginosa* są wytwarzanie biofilmu oraz duża odporność naturalna na antybiotyki i chemioterapeutyki (w tym nitrofurantoinę/furazydynę, większość cefalosporyn i penicylin). W leczeniu zakażeń układu moczowego wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* zastosowanie znajdują niektóre cefalosporyny III i IV generacji - ceftazydym, cefepim, ureidopenicyliny (np. piperacylina), karboksypenicyliny, karbapenemy (z wyjątkiem ertapenemu), monobaktamy, antybiotyki aminoglikozydowe, fluorowane chinolony i polimyksyny [88, 89]. U wielu szczepów szpitalnych występują liczne geny

odporności nabytej, a szczepy wielolekooporne (ang. multi-drug resistant – MDR) mogą być wrażliwe jedynie na kolistynę. *Pseudomonas aeruginosa* jest jednym z drobnoustrojów tworzących tzw. biofilm – tj. złożoną, wielokomórkową strukturę otoczoną warstwą substancji nieorganicznych i organicznych. Złożona struktura biofilmu i odmienne cechy fizjologiczne drobnoustrojów go tworzących tłumaczą po części ich wysoką oporność na działanie antybiotyków, Z tego względu całkowita eradykacja *Pseudomonas aeruginosa*, szczególnie u pacjentów z pęcherzem neurogennym i wadami układu moczowego jest trudna, a czasami niemożliwa [90]. Leczenie bezobjawowego bakteriomoczu *P. aeruginosa* lub bezobjawowego zakażenia (z towarzyszącymi zmianami w badaniu ogólnym moczu) nie jest wskazane, gdyż może prowadzić do narastania oporności szczepu, nie ma wpływu na rokowanie odległe i najczęściej nie prowadzi do całkowitej eradykacji drobnoustroju [91-93]. Bezobjawowa bakteriuria lub bezobjawowe zakażenie są stwierdzane okresowo nawet u 70% chorych z pęcherzem neurogennym leczonych czystym przerywanym cewnikowaniem (ang. clean intermittent catheterization - CIC) [94] i nie stanowi czynnika ryzyka blizn w nerkach ani pogorszenia funkcji nerek [95]. Leukocyturia to częste zjawisko u chorych z pęcherzem neurogennym, ma wieloczynnikową etiologię (przewlekły miejscowy stan zapalny wywołany zaburzonym unerwieniem, drażnieniem przez cewnik) i nie musi wskazywać na istotną klinicznie infekcję dróg moczowych [92, 96, 97]. Zalecenia European Association of Urology/European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU), Infectious Diseases Society of America (IDSA) oraz Spina Bifida Association (SBA) u chorych z pęcherzem neurogennym rekomendują leczenie jedynie objawowych zakażeń układu moczowego [91-93]. Eksperci SBA wskazują, że rozpoznanie ZUM (w tym zakażenia związanego z cewnikowaniem pęcherza moczowego – ang. catheter-associated urinary tract infection – CAUTI) u pacjenta z pęcherzem neurogennym opiera się na objawach (temp. ≥ 38^0C, ból ok lędźwiowej lub miednicy), nieprawidłowym wyniku badania ogólnego moczu i dodatnim posiewie moczu. Leczenie celowane jest wskazane także u chorych, u których jest planowana instrumentacja dróg moczowych lub zabieg operacyjny na drogach moczowych. Pewne znaczenie w eradykacji *P. aeruginosa* u chorych z nawrotowymi objawowymi ZUM może mieć szczepionka domięśniowa [98, 99], choć należy podkreślić, że brak jest badań oceniających skuteczność preparatu w zapobieganiu nawrotom infekcji u dzieci.

X. Zalecenia dotyczące postępowania w nawrotowych zakażeniach układu moczowego. *Piotr Skrzypczyk*

ZALECENIE 22.

W przypadku leczenia nawrotowych zakażeń układu moczowego należy się kierować lokalną opornością patogenów.

Siła rekomendacji: [BI]

Nawroty zakażeń układu moczowego występują nawet u 8-30% dzieci a odsetek ten rośnie do 75% pacjentów, u których ZUM wystąpił w 1 roku życia [100]. U pacjentów z nawrotowymi ZUM stwierdzano większą oporność na najczęściej stosowane antybiotyki: cefaleksynę [101], cefuroksym [59, 102], amoksycylinę z kwasem klawulanowym [59, 103, 104] oraz trimetoprim-sulfametoksazol [105]. U dzieci z nawrotowymi ZUM znamiennie częściej stwierdzano zakażenia drobnoustrojami innymi niż *Escherichia coli* (w tym *Pseudomonas aeruginosa*) oraz bakteriami produkującymi beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ang. extended spectrum beta-lactamases – ESBL) [102]; w innym badaniu wykazano, że czynnikiem ryzyka nawrotu ZUM bakteriami produkującymi ESBL jest hospitalizacja w okresie ostatnich 3 miesięcy [106]. Stwierdzano natomiast duży odsetek wrażliwości drobnoustrojów wywołujących nawrotowe ZUM na nitrofurantoinę i antybiotyki aminoglikozydowe [102, 107]. Nawrotowe ZUM wywołane wielolekoopornymi bakteriami są częstsze u pacjentów otrzymujących profilaktykę antybiotykową [103]. Wybór antybiotyku u dziecka z nawrotem zakażenia układu moczowego powinien opierać się, podobnie jak w przypadku pierwszego epizodu, na lokalnej analizie oporności. Opieranie się na poprzednich wynikach posiewów u pacjenta z nawrotowym ZUM również może być pomocne, niemniej jednak wykazano, że ten sam drobnoustrój stwierdzany jest jedynie w połowie przypadków nawrotów ZUM i tylko w ok. jednej czwartej przypadków oba posiewy wykazują zgodną wrażliwość na antybiotyki [105].

ZALECENIE 23.

Dzieci w wieku do 24 miesiąca życia po przebytym pierwszorazowym ZUM, dzieci po przebytym ZUM o nietypowym przebiegu oraz dzieci z nawrotowymi infekcjami dróg moczowych lub czynnikami ryzyka ZUM wymagają konsultacji nefrologa.

Siła rekomendacji: [CI]

Zakażenia układu moczowego, szczególnie nawrotowe, wiążą się z potencjalnym ryzykiem powstania blizn w nerkach. Odległe konsekwencje bliznowacenia nerek to rozwój nadciśnienia tętniczego, białkomocz i postępująca utrata funkcji nerek. W związku z tym należy poinformować rodziców dzieci, u których występują nawroty ZUM, o konieczności zgłoszenia się do lekarza oraz wykonania badania ogólnego i posiewu moczu w razie wystąpienia gorączki o niejasnej etiologii. Lekarz sprawujący podstawową opiekę medyczną nad dzieckiem powinien mieć dostęp do dokumentacji medycznej dotyczącej poprzednich epizodów ZUM, w celu umożliwienia właściwej diagnostyki i leczenia.

Ponadto dzieci po przebytym ZUM o nietypowym przebiegu oraz dzieci z czynnikami ryzyka ZUM powinny pozostawać pod opieką nefrologa. Systematyczna kontrola nefrologiczna, poza planowaniem badań diagnostycznych oraz leczeniem nawrotów ZUM i ustalaniem wskazań do profilaktyki, powinna również uwzględniać monitorowanie wzrostu, masy ciała, funkcji nerek, oraz kontrolę ciśnienia tętniczego.

U dzieci, u których potwierdzono obecność blizn w jednej nerce, zaleca się systematyczną kontrolę ciśnienia tętniczego (w tym 24-godzinne badanie ciśnienia tętniczego u dzieci o wzroście >120cm), ocenę funkcji nerek i albuminurii oraz wykonywanie badania USG co 2 lata. U dzieci, u których stwierdzono obecność blizn w obydwu nerkach, zalecane są badania diagnostyczne (USG, scyntygrafia nerek) oraz systematyczna kontrola nefrologiczna przez cały okres obserwacji pediatrycznej.

ZALECENIE 24.

Ze względu na narastającą oporność spowodowaną przedłużoną antybiotykoterapią, decyzję o zastosowaniu profilaktyki przeciwbakteryjnej powinien podjąć nefrolog dziecięcy, po wyczerpaniu metod niefarmakologicznych.

Decyzja dotycząca przewlekłej profilaktyki powinna być weryfikowana co 6 miesięcy.

Siła rekomendacji: [CI]

Nawroty ZUM są obserwowane u 8–30% dzieci, głównie u dziewczynek [45, 108, 109]. W przeszłości profilaktyka antybiotykowa była powszechnie stosowana po pierwszym epizodzie ZUM. Dostępne dane nie potwierdzają w pełni przydatności stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej u wszystkich dzieci po przebytym ZUM, także u dzieci z OPM [110, 111]. W analizie 203 dzieci w ramach Swedish Reflux Trial in Children stwierdzono korzystny efekt profilaktyki antybiotykowej w zapobieganiu nawrotom ZUM, szczególnie u dziewczynek powyżej 1. roku życia z OPM III i IV stopnia [112]. Nie stwierdzono podobnych korzyści u chłopców. Równocześnie autorzy zaobserwowali narastanie oporności bakteryjnej na leki stosowane w badaniu. Autorzy amerykańscy na podstawie analizy 6 prac nie zalecają profilaktyki antybakteryjnej po przebytym ZUM u niemowląt bez OPM lub z OPM I–IV stopnia w celu zapobiegania nawrotom zakażenia z gorączką [108]. W australijskim badaniu PRIVENT (576 dzieci po przynajmniej 1 epizodzie ZUM, w tym 243 z OPM) wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka ZUM u pacjentów otrzymujących profilaktykę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo [113]. W 2014 roku opublikowano wyniki badania randomizowanego, oceniającego skuteczność leczenia profilaktycznego dzieci z ZUM w wieku od 2. do 24. miesiąca życia. Na podstawie badań wykonanych u 607 dzieci z OPM I–V stopnia potwierdzono skuteczność profilaktyki antybiotykowej w porównaniu z placebo, nie wykazano jednak wpływu tego leczenia na ryzyko powstawania blizn nerkowych, natomiast obserwowano rozwój lekooporności bakterii u dzieci leczonych [114].

Metaanaliza Cochrane z roku 2019 wykazała, że profilaktyka przeciwbakteryjna zmniejsza nieznacznie, aczkolwiek istotnie statystycznie ryzyko nawrotowych ZUM (RR 0,68, 95%CI 0,48 – 0,95), przy czym zmniejszenie ryzyka nawrotów było podobne u dzieci z OPM i u dzieci bez wady układu moczowego [115]. Ta sama analiza wykazała nieistotny statystycznie wzrost ryzyka zakażeń bakteriami opornymi na stosowaną profilaktykę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (RR 2,40, 95%CI 0,62 – 9,26). Należy podkreślić, że ryzyko rozwoju ZUM bakteriami opornymi na stosowany w profilaktyce lek było istotnie statystycznie mniejsze w przypadku nitrofurantoiny w porównaniu do trimetoprimu/sulfametoksazolu (RR 0,54, 95%CI 0,31 - 0,92) [115].

Niektóre dane, w tym badanie Swedish Reflux Trial [112] i metaanaliza de Bassa [116], wykazały ponadto umiarkowane korzyści ze stosowania profilaktyki u dzieci z OPM wysokiego stopnia (III-V).

Metaanaliza 18 badań z randomizacją (łącznie 1427 pacjentów) nie udowodniła jednak zmniejszenia ryzyka powstawania nowych blizn w nerkach u dzieci stosujących profilaktykę farmakologiczną nawrotów ZUM (RR 0,83 95%CI 0,55 – 1,26), także kiedy osobnej analizie poddano dzieci z OPM (RR 0,79 95%CI 0,51 – 1,24) [117].

Obecnie (2021) trwa wieloośrodkowe otwarte badanie z randomizacją PREDICT (Antibiotic Prophylaxis and Renal Damage in Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract) mające na celu ustalenie korzyści z 24-miesięcznej profilaktyki antybiotykowej u dzieci z OPM III-V, u których wcześniej nie występowały ZUM. Ocenie poddane zostaną liczba ZUM (w tym ZUM z gorączką), powstawanie blizn w nerkach, parametry antropometryczne, ciśnienie tętnicze, funkcja nerek i mikrobiota jelitowa. Zakończenie badania planowane jest na rok 2022 [118].

Opierając się na tych danych część towarzystw naukowych rekomenduje stosowanie profilaktyki antybiotykowej u dzieci po I epizodzie ZUM, jeśli planowa jest cystografia mikcyjna [3, 119], w OPM wysokiego (IV-V) stopnia [3, 119], w złożonych wadach układu moczowego [119], uropatiach zaporowych [120], lub w przypadku nawrotowych ZUM [3]. Sugerowany czas leczenia profilaktycznego to 6–12 miesięcy (z możliwością przedłużenia do 24 miesięcy u dziewczynek [3]).

Należy podkreślić, że w każdym przypadku decyzja o stosowaniu profilaktyki antybiotykowej powinna być podejmowana przez nefrologa dziecięcego po rozważeniu korzyści i strat oraz po wyczerpaniu metod niefarmakologicznych. W przypadku braku nawrotów w tym okresie, profilaktyka powinna być zakończona. Część badań sugeruje rzadsze narastanie oporności w przypadku profilaktyki nitrofurantoiną w porównaniu z sulfametoksazolem/trimetoprimem [115]. Leki stosowane w profilaktyce nawrotowych zakażeń układu moczowego przedstawiono w tabelach 10 i 11.

Tabela 10. Dawkowanie wybranych leków przeciwbakteryjnych w profilaktyce ZUM u dzieci < 12 r.ż.

Nazwa farmakologiczna	**Sposób podania**	**Uwagi**
Dzieci do 3 miesiąca życia		
Skierowanie do ośrodka specjalistycznego celem ustalenia dalszego postępowania		
Leki I wyboru		
Furazydyna (furagina) Nitrofurantoina	1 mg/kg m.c. na noc	> 3. miesiąca życia Tylko jeśli eGFR ≥ 45 ml/min/1,73m^2
Trimetoprim	2 mg/kg m.c. na noc lub 3 – 5 m.ż. 12,5 mg na noc 6 m.ż. – 5 r.ż. 25 mg na noc 6 – 11 r.ż. 50 mg na noc	
Trimetoprim/ sulfametoksazol	12 mg/kg m.c. na noc	> 6. miesiąca życia
Leki II wyboru		
Amoksycylina	3 – 11 m.ż. 62,5 mg na noc 1 – 4 lat 125 mg na noc 5 – 15 lat 250 mg na noc	
Aksetyl cefuroksymu	5 mg/kg m.c. na noc	> 3. miesiąca życia

Tabela 11. Dawkowanie wybranych leków przeciwbakteryjnych w profilaktyce ZUM u dzieci ≥ 12 r.ż.

Farmakologiczna nazwa leku	Sposób podania	Uwagi
Leki I wyboru		
Furazydyna (furagina) Nitrofurantoina	50 – 100 mg na noc 100 mg na noc przy częstych nawrotach	Tylko jeśli eGFR ≥ 45 ml/min/1,73m^2
Trimetoprim	100 mg na noc 200 mg na noc przy częstych nawrotach	
Trimetoprim/ sulfametoksazol	480 mg na noc	
Leki II wyboru		
Amoksycylina	250 mg na noc 500 mg na noc przy częstych nawrotach	
Aksetyl cefuroksymu	125 mg na noc	

ZALECENIE 25.

Farmakologiczna profilaktyka zakażeń układu moczowego (ZUM) u dzieci z prenatalnym podejrzeniem wady układu moczowego nie jest standardowo zalecana.

Należy natomiast monitorować dziecko pod kątem wystąpienia ZUM do czasu zakończenia diagnostyki układu moczowego.

Zaleca się zastosowanie farmakologicznej profilaktyki ZUM u dzieci z odpływem pęcherzowo-moczowodowym III-V stopnia.

Siła rekomendacji: [CI]

Ryzyko zakażeń układu moczowego u dzieci z prenatalnie wykrytym podejrzeniem układu moczowego wynosi 6-10% [121-123] i jest wyższe u dziewczynek [123] oraz u pacjentów z moczowodem olbrzymim [124]. Nie wykazano korzyści ze stosowania profilaktyki antybiotykowej u dzieci z prenatalnym podejrzeniem wady układu moczowego [125, 126]. Dane z badań obserwacyjnych u pacjentów z pierwotnym moczowodem olbrzymim [124] oraz dane prospektywne u chorych z OPM III-V [112, 116] wskazują, że u tych chorych profilaktyka przeciwbakteryjna mogłaby zmniejszyć ryzyko ZUM.

Eksperci PTNFD nie rekomendują rutynowego stosowania profilaktyki antybiotykowej u dzieci z prenatalnym rozpoznaniem wady układu moczowego. Do czasu ukończenia diagnostyki wady dzieci powinny być monitorowane pod kątem ryzyka wystąpienia nawrotów ZUM (okresowe badania moczu oraz badania moczu w razie objawów sugerujących ZUM w tym gorączki).

ZALECENIE 26.

Nie zaleca się stosowania rutynowej profilaktyki przeciwbakteryjnej w celu zapobiegania zakażeniom związanym z obecnością cewnika, zarówno w przypadku jednorazowego cewnikowania, jak i w przypadku pozostawienia cewnika w pęcherzu przez dłuższy czas.

Należy zalecić kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów ZUM. Siła rekomendacji: [BI]

Profilaktyka przeciwbakteryjna w trakcie cewnikowania (diagnostycznego celem pobrania moczu, celem wykonania diagnostycznej procedury inwazyjnej – cystouretrografia, cystometria, u chorych z cewnikiem pozostającym w drogach moczowych) jest powszechnie stosowana. Ryzyko rozwoju ZUM po zabiegach przebiegających z cewnikowaniem pęcherza np. cystouretrografii mikcyjnej jest niskie i wynosi 1-4%, a zakażenia po zabiegu występowały przede wszystkim u dzieci z wadami układu moczowego (OPM, zastawki cewki tylnej) [127-129]. Ryzyko zakażenia w przypadku pozostawienia cewnika również nie jest duże (0,0 -

2,35/1000 pacjento-dni), ale zwiększa się wraz z czasem trwania utrzymywania cewnika [130-132].

Część zaleceń rekomenduje krótkotrwałą antybiotykoterapię (3 dni) jako osłonę cystouretrografii u niemowląt [1, 3] i w przypadku istotnych nieprawidłowości stwierdzanych w badaniu USG [3]. Brak jest jednak danych z wiarygodnych badań, które popierałyby to stanowisko. Stąd PTNFD nie rekomenduje rutynowej profilaktyki antybiotykowej celem zapobiegania zakażeniom związanym z obecnością cewnika lub krótkotrwałym cewnikowaniem diagnostycznym. W przypadku cystouretrografii mikcyjnej lub cystometrii można rozważyć zastosowanie krótkiej (3-dniowej) profilaktyki antybiotykowej. Zaleca się opiekunom pacjenta nadzór nad dzieckiem i pilny kontakt z lekarzem w razie wystąpienia objawów ZUM.

ZALECENIE 27.

U dzieci z nawrotami ZUM należy wykluczyć czynnościowe zaburzenia wydalania moczu oraz stolca. W razie stwierdzenia powyższych zaburzeń należy rozpocząć uroterapię i/lub farmakoterapię oraz postępowanie mające na celu likwidację zaparć.

Siła rekomendacji: [CI]

Profilaktyczne postępowanie niefarmakologiczne odgrywa bardzo istotną rolę u wszystkich dzieci z nawrotami zakażeń dróg moczowych. Obejmuje ono edukację dziecka i jego opiekunów w zakresie wdrożenia właściwych nawyków higienicznych, podaży odpowiedniej ilości płynów oraz stosowania diety pozwalającej na unikanie zaparć. Bardzo ważnym elementem jest dokładne zebranie wywiadu w celu rozpoznania zaburzeń funkcji pęcherza i jelit (BBD – bladder bowel dysfunction), obejmujących nabyte nieprawidłowości mikcji i defekacji .[133, 134]. Zakażenia układu moczowego często współistnieją z czynnościowymi zaburzeniami funkcji pęcherza moczowego, które występują u 7–10% dzieci w wieku szkolnym. Objawiają się one parciami naglącymi, częstomoczem, nietrzymaniem moczu. U wszystkich dzieci z nawrotami ZUM zaleca się wykonanie 48-godzinnego dzienniczka mikcji, oceny zalegania moczu po mikcji w USG oraz 7-dniowej oceny rytmu wypróżnień z zastosowaniem bristolskiej skali stolca [134, 135]. Zaparcia czynnościowe należy

rozpoznawać w oparciu o aktualnie obowiązujące IV Kryteria Rzymskie [136]. W przypadku podejrzenia zaburzeń funkcji pęcherza należy wykonać uroflowmetrię, a w wybranych przypadkach pełne badanie urodynamiczne [119, 134]. Istotne znaczenie w profilaktyce zakażeń układu moczowego ma leczenie powyższych zaburzeń za pomocą uroterapii, a w przypadku braku poprawy również farmakoterapii [137]. Należy zwrócić uwagę rodziców na konieczność regularnych mikcji i zwalczanie zaparć u dziecka. U dzieci z zaparciami należy wdrożyć dietę bogatoresztkową, a w przypadku braku jej skuteczności, wdrożyć przewlekłą farmakoterapię, najczęściej preparatem makrogolu. W przypadku zmian miejscowych w okolicy narządów moczowo-płciowych należy również przeprowadzić diagnostykę w kierunku infekcji pasożytniczych oraz stanów zapalnych krocza i pochwy.

ZALECENIE 28.

Alternatywne metody profilaktyki ZUM (szczepionki, preparaty roślinne, probiotyki) mogą być stosowane, jednak ich znaczenie kliniczne nie jest udowodnione.

Siła rekomendacji: [CII]

W związku z badaniami wykazującymi słabą skuteczność leczenia profilaktycznego oraz ze względu na ryzyko rozwoju lekooporności szczepów bakteryjnych w czasie jego stosowania w ostatnich latach wzrasta zainteresowanie alternatywnymi metodami profilaktyki ZUM [113, 115]. Brakuje jednak badań oceniających skuteczność tych metod w zapobieganiu ZUM w populacji dziecięcej. W literaturze istnieją publikacje na temat najczęściej stosowanych: leków immunostymulujących (OM-89 – zawierający liofilizowany lizat *E. coli*), probiotyków czy preparatów zakwaszających mocz. Wyniki 2 randomizowanych badań z udziałem osób dorosłych wykazały skuteczność leku immunostymulującego OM-89 i stały się podstawą zalecenia jego stosowania u kobiet z niepowikłanymi nawrotowymi ZUM przez European Association of Urology [138, 139]. Polskie badania z udziałem dzieci, chociaż nieliczne i na małych grupach pacjentów, wskazują na jego potencjalną skuteczność w zmniejszaniu nawrotów ZUM również w tej grupie wiekowej, a także na jego zdolność zwiększenia wydalania IgA z moczem [140, 141]. Probiotyki

wpływające na florę bakteryjną przewodu pokarmowego, stosowane zarówno wybiórczo, jak i w skojarzeniu z antybiotykiem są interesującą opcją w zapobieganiu nawrotowym ZUM u dzieci. Niemniej jednak, choć kilka badań wykazało ich dobroczynny wpływ u dzieci z nawrotowymi ZUM [142-144], to metaanaliza 10 badań z randomizacją nie potwierdziła korzyści ze stosowania probiotyków (RR = 0,94, 95%CI 0,85-1,03) [145]. Stwierdzano natomiast niewielką skuteczność probiotyków w zapobieganiu ZUM, stosowanych razem z profilaktyką antybiotykową [145]. Duże nadzieje budzi łączony preparat 2 szczepów probiotycznych, dla których wykazano skuteczność w zasiedlaniu okolicy cewki moczowej [146]. OM-89 i probiotyki, będące lekami zarejestrowanymi oraz pozbawionymi istotnych działań niepożądanych, to potencjalne alternatywne lub uzupełniające metody profilaktyki nawrotów ZUM u dzieci. Potrzebne są jednak dalsze badania w tej grupie wiekowej w celu ustalenia rekomendacji dotyczących ich stosowania u dzieci.

Postulowany mechanizm korzystnego działania soku z żurawin na drogi moczowe polega na zakwaszaniu moczu, inhibicji łączenia się fimbrii P *Escherichia coli* z uroepitelium oraz hamowaniu tworzenia biofilmu [147]. Niemniej jednak, w przeprowadzonej metaanalizie obejmującej 24 badania u dorosłych i dzieci, sok z żurawin nie wykazywał istotnych korzyści w zmniejszaniu częstości występowania ZUM w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia [148]. Opublikowany natomiast kilka lat później przegląd piśmiennictwa obejmujący 8 badań pediatrycznych udowadniał skuteczność żurawiny u dzieci bez wad anatomicznych, przy braku jednoznacznych korzyści u dzieci z wadami [147]. Co warte podkreślenia, w 2 badaniach sok z żurawiny wykazywał taką samą skuteczność jak profilaktyka antybiotykowa w zapobieganiu ZUM u dzieci z OPM [149, 150]. Witamina C wykazuje znaczące działanie zakwaszające, ale wpływ na tworzenie się złogów szczawianu wapnia ogranicza jej kliniczne zastosowanie w prewencji ZUM. Wobec doniesień w literaturze o przydatności i bezpieczeństwie stosowania OM-89, soku z żurawin i probiotyków w profilaktyce ZUM w opinii PTNFD leki te mogą być podawane zgodnie z ChPL, jednak z powodu niewystarczającej liczby badań z udziałem dzieci nie można obecnie ustalić rekomendacji dotyczących ich stosowania.

XI. Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego po przebytym zakażeniu układu moczowego. *Anna Jung*

ZALECENIE 29.
Zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego układu moczowego (USG) u wszystkich dzieci w wieku do 24 miesiąca po rozpoznaniu pierwszego epizodu ZUM, a u dzieci > 24 miesiąca po rozpoznaniu OOZN, ZUM o nietypowym przebiegu, z czynnikami ryzyka nawrotów lub w przypadku wystąpienia nawrotów ZUM.
Siła rekomendacji: [CI]

Najmniej obciążającym, nieinwazyjnym i szeroko dostępnym badaniem obrazowym układu moczowego jest badanie ultrasonograficzne (USG).

Celem wykonania USG jest rozpoznanie nieprawidłowości w drogach moczowych, które mogą wymagać dodatkowej interwencji lub odpowiedniego dalszego postępowania (np. uropatie zaporowe, wysoki stopień OPM). Według opinii grupy roboczej (The Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation, AGREE) większość rekomendacji krajowych towarzystw pediatrycznych zaleca badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej ze szczególną oceną układu moczowego po pierwszym gorączkowym ZUM zarówno u małych jak i starszych dzieci, a także w przypadku nawrotowych ZUM [151-153]. Badanie ultrasonograficzne, mimo słabej czułości w rozpoznawaniu OPM oraz blizn nerkowych [151], pozwala na uwidocznienie cech nefropatii zaporowej i innych nieprawidłowości anatomicznych lub czynnościowych układu moczowego [5]. Umożliwia szybkie rozpoznanie ropni nerek oraz ropni okołonerkowych.

Ze względu na łatwość dostępu i bezpieczeństwo badania PTNFD zaleca wykonanie USG nerek i dróg moczowych u wszystkich dzieci w wieku do 24 miesięcy po rozpoznaniu pierwszego epizodu ZUM. U dzieci w wieku powyżej 24 miesięcy zalecamy wykonanie badania ultrasonograficznego w przypadku rozpoznania ZUM o nietypowym przebiegu lub występowaniu czynników ryzyka ZUM. U dzieci starszych nie ma konieczności wykonania USG po pierwszym epizodzie ZUM, jeżeli dziecko

miało wcześniej wykonane badanie obrazowe jamy brzusznej i nie stwierdzono nieprawidłowości w układzie moczowym. Należy natomiast wykonać badanie ultrasonograficzne układu moczowego u dzieci w wieku powyżej 24 miesięcy, u których dochodzi do nawrotu zakażeń układu moczowego. Wskazania te są zbliżone do zaleceń Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej (AAP), a mniej restrykcyjne od zaleceń brytyjskich NICE. Te ostatnie nakazują wykonanie USG po pierwszym epizodzie ZUM jedynie u niemowląt w wieku poniżej 6 miesiąca życia, a u dzieci starszych w wybranych sytuacjach ciężkiej lub atypowej infekcji oraz w nawrotowych ZUM. Nowe zalecenia NICE [1] liberalizują wcześniejsze stanowisko i przychylają się do ustaleń AGREE [153].

ZALECENIE 30.

Zaleca się wykonanie cystouretrografii mikcyjnej u każdego dziecka po przebytym ZUM, u którego obraz układu moczowego w badaniu USG może sugerować obecność OPM lub innych nieprawidłowości układu moczowego, u dzieci z nawrotowymi ZUM oraz po przebyciu ZUM o przebiegu septycznym.

Siła rekomendacji: [BI]

Cystouretrografia mikcyjna (CUM) jest metodą z wyboru w rozpoznawaniu i określeniu stopnia odpływu pęcherzowo-moczowodowego. W przeglądzie systematycznym dotyczącym występowania bliznowacenia nerek u pacjentów po pierwszym epizodzie ZUM wykazano, że u dzieci z OPM co najmniej III stopnia występuje większe ryzyko bliznowacenia nerek (41%) w porównaniu z dziećmi bez OPM (17%) i narasta ono wraz ze stopniem OPM. OPM jest zatem uznanym czynnikiem ryzyka powstania blizn nerkowych, które występują u 25-30% dzieci z pierwszym rzutem gorączkowego ZUM [10, 16]. Mimo to, w ostatnich latach podważano zasadność aktywnego poszukiwania OPM u każdego dziecka z ZUM. Uzasadniano to spostrzeżeniem, że blizny w nerkach powstają również u dzieci bez odpływów wstecznych, a odległe następstwa w postaci przewlekłej choroby nerek występują jedynie u niewielkiego odsetka dzieci z ZUM i wadami anatomicznymi [8].

Podkreśla się, że również niekorzystna jest nadrozpoznawalność odpływów wstecznych, zwłaszcza niskiego stopnia i stosowanie przewlekłej profilaktyki antybiotykowej. Zaleca się raczej stanowisko czujnej obserwacji i kontroli nawrotu ZUM przed dalszą diagnostyką obrazową w postaci CUM [1, 154]. Pojawiły się wątpliwości czy korzyści wynikające z wczesnego rozpoznania OPM uzasadniają stres oraz ryzyko powikłań związanych z jego wykonaniem. Stąd w aktualnych doniesieniach zaleca się, aby CUM był wykonany zgodnie z obowiązującym protokołem przebiegu badania a pacjent był właściwie przygotowany znieczuleniem miejscowym okolicy cewki moczowej [155-157]. Badanie CUM jest stosunkowo kosztowne, wymagające cewnikowania pęcherza oraz wymagające naświetlania pacjenta dawką od 0,03 do 0,3mSV, w zależności od stosowanej techniki i aparatury. Po opublikowaniu randomizowanych badań europejskich, które wykazały, że leczenie chirurgiczne OPM nie ma przewagi nad leczeniem farmakologicznym w zmniejszeniu liczby nawrotów oraz powstawaniu blizn nerkowych zmniejszyła się znacznie liczba wykonanych zabiegów antyrefluksowych, przyczyniając się do dalszego ograniczenia wskazań do CUM [112].

Według stanowiska PTNFD wykonanie badania CUM jest wskazane u dzieci po pierwszym epizodzie ZUM, kiedy podejrzewamy obecność OPM lub związanego z nim uszkodzenia nerek (nefropatii refluksowej). Sugeruje się wykonywanie cystografii w przypadku zakażenia o etiologii innej niż *E. coli*. Prawdopodobieństwo występowania OPM jest większe u dzieci z ZUM, u których stwierdzono w badaniu ultrasonograficznym nieprawidłowości w drogach moczowych, a także u dzieci z gorączką powyżej 39^0C, u których wyhodowano patogen inny niż *E. coli*, u małych dzieci słabo przybierających na wadze oraz u dzieci z nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo OPM jest większe u dzieci, u których, niezależnie od wieku, stwierdza się nawroty gorączkowego ZUM (2 epizody lub więcej) [2]. Należy także rozważyć wykonanie CUM u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OPM. Podobne wskazania do wykonania CUM występują w zaleceniach AAP, w których sugeruje się odłożenie wykonania CUM do wystąpienia drugiej, gorączkowej infekcji dróg moczowych u dzieci w wieku 2-24 miesiące, poza sytuacjami podejrzenia uropatii zaporowej lub OPM przy pierwszej infekcji, na podstawie przebiegu klinicznego zakażenia oraz wyniku badania USG [2, 10, 16]. Ze stanowiskiem AAP polemizują późniejsze badania kliniczne, według których

ograniczenie diagnostyki obrazowej tylko do USG u dzieci w wieku 2-24 miesiące było przyczyną dramatycznego spadku wykrywalności odpływów wstecznych powyżej III stopnia [151, 158]. Zalecenia brytyjskie sugerują wykonanie badania CUM podczas pierwszego gorączkowego ZUM u dzieci w wieku do 6 miesięcy życia w sytuacji podejrzenia uropatii zaporowej lub istnienia OPM (ciężki przebieg kliniczny ZUM, słaby strumień moczu, guz w jamie brzusznej, podwyższona kreatynina, posocznica, czynnik etiologiczny inny niż *E. coli*, słaba reakcja na leczenie po 48 godzinach). Zalecenia NICE proponują również rozważenie badania CUM u dzieci w wieku od 6 – 36 miesiąca życia w tych samych sytuacjach klinicznych lub po stwierdzeniu dodatniego rodzinnego wywiadu w kierunku OPM, czy w przypadku widocznego w USG poszerzenia moczowodu. Wskazaniem do wykonania CUM są również nawrotowe ZUM u dzieci w wieku poniżej 36 miesięcy [1]. Badanie cystograficzne nie powinno być zastępowane przez metody pośrednie (cystografia ultrasonograficzna, cystografia izotopowa), które nie zapewniają dobrego obrazu anatomicznego dróg moczowych zwłaszcza cewki moczowej.

ZALECENIE 31.

Zaleca się wykonanie renoscyntygrafii DMSA u dzieci z nawrotami ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, u dzieci z rozpoznanym odpływem pęcherzowo-moczowodowym III–V stopnia oraz u dzieci z objawami ultrasonograficznymi lub klinicznymi sugerującymi obecność blizn pozapalnych w nerkach. Badanie scyntygraficzne należy wykonać po 4-6 miesiącach od epizodu OOZN.

Siła rekomendacji: [CI]

Badanie scyntygraficzne nerek z użyciem znacznika DMSA umożliwia wykrycie blizn powstałych po przebyciu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek (OOZN) oraz stanu zapalnego tkanki śródmiąższowej podczas infekcji obejmującej nerkę. Badanie scyntygraficzne jest stosunkowo kosztowne, inwazyjne i związane z naświetlaniem dziecka dawką od 0,3-3mSV.

Wykonanie badania DMSA w ostrym okresie ZUM nie jest rekomendowane przez PTNFD, co jest zgodne z zaleceniami innych towarzystw. Wydaje się, że jest to badanie bardzo rzadko potrzebne do potwierdzenia rozpoznania w ostrym okresie infekcji. Jednocześnie nie ma znaczenia prognostycznego, gdyż po 4 miesiącach blizny w nerkach są widoczne u zaledwie 15% dzieci ze stwierdzanymi zmianami scyntygraficznymi podczas epizodu ZUM [10].

DMSA jest wykorzystywane przede wszystkim do oceny skutków przebytego śródmiąższowego zapalenia nerek. Jednocześnie podkreśla się, że badanie USG nie jest wystarczające dla oceny skutków przebytego OOZN i określenia ryzyka powstania blizn nerkowych, nie powinno zatem zastąpić DMSA [159]. Uważa się, że USG i DMSA powinny być komplementarnym postępowaniem w diagnostyce obrazowej u dzieci z podejrzeniem uszkodzenia miąższu nerek [160]. PTNFD zaleca wykonywanie DMSA po 4-6 miesiącach od wystąpienia OOZN, u każdego dziecka, u którego stwierdza się nawroty tej postaci ZUM, u dzieci z grupy ryzyka powstawania blizn nerkowych, jakimi są chorzy z wysokim stopniem OPM (III-V) oraz u tych, u których blizny są widoczne w badaniu ultrasonograficznym lub są klinicznie prawdopodobne ze względu na obecność nadciśnienia lub albuminurii/białkomoczu. W literaturze nadal istnieją duże rozbieżności we wskazaniach do badania scyntygraficznego u dzieci z ZUM. Niektórzy nefrolodzy zalecają DMSA po 6-12 miesiącach po przebyciu każdej infekcji gorączkowej układu moczowego [110, 161]. Zalecenia brytyjskie NICE rekomendują wykonanie DMSA po 4-6 miesiącach od przebycia gorączkowego ZUM u dzieci w wieku do 36 miesięcy jeżeli przebieg był atypowy, w przypadku wykrycia nieprawidłowości w USG i/ lub CUM, przy nawracającym ZUM [159]. Natomiast w opinii Indian Society of Pediatric Nephrology, DMSA powinno być wykonywane u dzieci w wieku poniżej 5 lat już po pierwszym epizodzie gorączkowego ZUM, a także u dzieci starszych jeżeli USG jest nieprawidłowe [162].

Tabela 12. Wskazania do wykonywania badań obrazowych układu moczowego u dzieci z zakażeniem układu moczowego

Wskazania do badania USG u dzieci z zakażeniem układu moczowego
● Pierwsze ZUM u dziecka w wieku do 24. miesiąca życia
● Pierwsze gorączkowe ZUM (OOZN) u dziecka powyżej 24. miesiąca życia
● Pierwsze ZUM u dziecka powyżej 24. miesiąca o nietypowym przebiegu
● Pierwsze ZUM u dziecka powyżej 24. miesiąca z czynnikami ryzyka nawrotu ZUM
● Nawrotowe ZUM
Wskazania do badania CUM u dzieci z zakażeniem układu moczowego
● Przebyte ZUM i obraz układu moczowego w USG sugerujący obecność OPM lub innych nieprawidłowości układu moczowego
● Nawrotowe ZUM
● Przebyte ZUM o przebiegu septycznym
Wskazania do badania renoscyntygrafii DMSA u dzieci z zakażeniem układu moczowego
● Nawroty OOZN (gorączkowego ZUM)
● Rozpoznany OPM III-V stopnia
● Objawy ultrasonograficzne lub kliniczne sugerujące blizny w nerkach

Piśmiennictwo:

1. National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. https://www.nice.org.uk/guidance/cg54.
2. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics. 2011; 128(3): 595-610.
3. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M i wsp. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. Acta Paediatr. 2020; 109(2): 236-247.
4. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME i wsp. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. Paediatr Child Health. 2014; 19(6): 315-325.
5. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P i wsp. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol. 2015; 67(3): 546-558.
6. Duława J. Zakażenia układu moczowego, w: Wielka Interna Nefrologia. red. Myśliwiec M. 2017, Medical Tribune, Warszawa. 326-338.
7. Shaikh N, Morone NE, Bost JE i wsp. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2008; 27(4): 302-308.

8. Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T i wsp. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. Pediatrics. 2011; 128(5): 840-847.
9. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics. 1999; 103(4 Pt 1): 843-852.
10. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S i wsp. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. Pediatrics. 2010; 126(6): 1084-1091.
11. Hoberman A, Chao HP, Keller DM i wsp. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. J Pediatr. 1993; 123(1): 17-23.
12. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL i wsp. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. Pediatrics. 1998; 102(2): e16.
13. Tullus K,Shaikh N. Urinary tract infections in children. Lancet. 2020; 395(10237): 1659-1668.
14. Roberts KB, Charney E, Sweren RJ i wsp. Urinary tract infection in infants with unexplained fever: a collaborative study. J Pediatr. 1983; 103(6): 864-867.
15. Shaikh N, Hoberman A, Hum SW i wsp. Development and Validation of a Calculator for Estimating the Probability of Urinary Tract Infection in Young Febrile Children. JAMA Pediatr. 2018; 172(6): 550-556.
16. Shaikh N, Morone NE, Lopez J i wsp. Does this child have a urinary tract infection? Jama. 2007; 298(24): 2895-2904.
17. UTICalc for children 2 to 23 months of age. https://uticalc.pitt.edu/.
18. Mårild S,Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. Acta Paediatr. 1998; 87(5): 549-552.
19. Uptodate: Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors. https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-children-epidemiology-and-risk-factors.
20. Uptodate: Urinary tract infections in infants and children older than one month: Clinical features and diagnosis. https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-infants-and-children-older-than-one-month-clinical-features-and-diagnosis.
21. Smellie JM, Poulton A,Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. Bmj. 1994; 308(6938): 1193-1196.
22. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R i wsp. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. JAMA Pediatr. 2016; 170(9): 848-854.
23. Shaikh N, Hoberman A, Wise B i wsp. Dysfunctional elimination syndrome: is it related to urinary tract infection or vesicoureteral reflux diagnosed early in life? Pediatrics. 2003; 112(5): 1134-1137.
24. Bulum B, Özçakar ZB, Kavaz A i wsp. Lower urinary tract dysfunction is frequently seen in urinary tract infections in children and is often associated with reduced quality of life. Acta Paediatr. 2014; 103(10): e454-458.
25. Carpenter MA, Hoberman A, Mattoo TK i wsp. The RIVUR trial: profile and baseline clinical associations of children with vesicoureteral reflux. Pediatrics. 2013; 132(1): e34-45.
26. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. Infect Dis Clin North Am. 1987; 1(4): 713-729.
27. Finnell SM, Carroll AE,Downs SM. Technical report—Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. Pediatrics. 2011; 128(3): e749-770.
28. Leroy S,Gervaix A. [Procalcitonin, a useful biomarker in pediatric urinary tract infection]. Arch Pediatr. 2013; 20(1): 54-62.
29. Morello W, La Scola C, Alberici I i wsp. Acute pyelonephritis in children. Pediatr Nephrol. 2016; 31(8): 1253-1265.
30. Biggi A, Dardanelli L, Pomero G i wsp. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. Pediatr Nephrol. 2001; 16(9): 733-738.

31. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK i wsp. Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies. J Pediatr. 2009; 155(6): 875-881.e871.
32. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A i wsp. Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction of renal parenchymal inflammation in pediatric first urinary tract infection. Urology. 2009; 73(4): 782-786.
33. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF i wsp. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010; 10(4): 240-250.
34. Glissmeyer EW, Korgenski EK, Wilkes J i wsp. Dipstick screening for urinary tract infection in febrile infants. Pediatrics. 2014; 133(5): e1121-1127.
35. Bil-Lula I, Ćwiklińska A, Kamińska D i wsp. The Polish Society for Laboratory Diagnostics Guidelines on urine particles analysis in a medical diagnostic laboratory. Diagn Lab. 2019; 55(3): 145-198.
36. Shaikh N, Osio VA, Wessel CB i wsp. Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria in Children: A Meta-Analysis. J Pediatr. 2020; 217: 110-117.e114.
37. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM i wsp. Urinary Tract Infection in Children. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2019; 13(1): 2-18.
38. Schlager TA. Urinary Tract Infections in Infants and Children. Microbiol Spectr. 2016; 4(5).
39. Jackson EC. Urinary tract infections in children: knowledge updates and a salute to the future. Pediatr Rev. 2015; 36(4): 153-164; quiz 165-156.
40. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. Pediatrics. 2016; 138(6).
41. Hay AD, Birnie K, Busby J i wsp. The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children (DUTY): a diagnostic prospective observational study to derive and validate a clinical algorithm for the diagnosis of urinary tract infection in children presenting to primary care with an acute illness. Health Technol Assess. 2016; 20(51): 1-294.
42. Swerkersson S, Jodal U, Åhrén C i wsp. Urinary tract infection in infants: the significance of low bacterial count. Pediatr Nephrol. 2016; 31(2): 239-245.
43. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS i wsp. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014(7): Cd003772.
44. Hodson EM, Willis NS,Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2007(4): Cd003772.
45. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW i wsp. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. Pediatrics. 1999; 104(1 Pt 1): 79-86.
46. Benador D, Neuhaus TJ, Papazyan JP i wsp. Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: effect on renal scarring. Arch Dis Child. 2001; 84(3): 241-246.
47. Ghasemi K, Montazeri S, Pashazadeh AM i wsp. Correlation of 99mTc-DMSA scan with radiological and laboratory examinations in childhood acute pyelonephritis: a time-series study. Int Urol Nephrol. 2013; 45(4): 925-932.
48. Bush NC, Keays M, Adams C i wsp. Renal damage detected by DMSA, despite normal renal ultrasound, in children with febrile UTI. J Pediatr Urol. 2015; 11(3): 126.e121-127.
49. Olbing H, Smellie JM, Jodal U i wsp. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. Pediatr Nephrol. 2003; 18(11): 1128-1131.
50. Preda I, Jodal U, Sixt R i wsp. Value of ultrasound in evaluation of infants with first urinary tract infection. J Urol. 2010; 183(5): 1984-1988.
51. Siomou E, Giapros V, Fotopoulos A i wsp. Implications of 99mTc-DMSA scintigraphy performed during urinary tract infection in neonates. Pediatrics. 2009; 124(3): 881-887.
52. Bryce A, Costelloe C, Wootton M i wsp. Comparison of risk factors for, and prevalence of, antibiotic resistance in contaminating and pathogenic urinary Escherichia coli in children in primary care: prospective cohort study. J Antimicrob Chemother. 2018; 73(5): 1359-1367.

53. Rodríguez-Lozano J, de Malet A, Cano ME i wsp. Antimicrobial susceptibility of microorganisms that cause urinary tract infections in pediatric patients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018; 36(7): 417-422.
54. Sorlózano-Puerto A, Gómez-Luque JM, Luna-Del-Castillo JD i wsp. Etiological and Resistance Profile of Bacteria Involved in Urinary Tract Infections in Young Children. Biomed Res Int. 2017; 2017: 4909452.
55. Justyńska E, Powarzyńska A,Długaszewska J. [Antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from urine of pediatric ward patients]. Med Dosw Mikrobiol. 2010; 62(3): 231-236.
56. Kot B, Wicha J,Zak-Puławska Z. [Susceptibility of Escherichia coli strains isolated from persons with urinary tract infections in 2007 - 2008 to antimicrobial agents]. Przegl Epidemiol. 2010; 64(2): 307-312.
57. Wang J, He L, Sha J i wsp. Etiology and antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection. Pediatr Int. 2018; 60(5): 418-422.
58. Kalaitzidou I, Ladomenou F, Athanasopoulos E i wsp. Susceptibility patterns of uropathogens identified in hospitalized children. Pediatr Int. 2019; 61(3): 246-251.
59. Calzi A, Grignolo S, Caviglia I i wsp. Resistance to oral antibiotics in 4569 Gram-negative rods isolated from urinary tract infection in children. Eur J Pediatr. 2016; 175(9): 1219-1225.
60. Madhi F, Jung C, Timsit S i wsp. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. PLoS One. 2018; 13(1): e0190910.
61. Dzierżanowska D. Antybiotykoterapia praktyczna. 2018, Alfa Medica Press. Bielsko-Biała.
62. Dzierżanowska-Fangrat K. Przewodnika antybiotykoterapii 2021. 2021, Alfa Medica Press. Bielsko-Biała.
63. Bloomfield P, Hodson EM,Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2005(1): Cd003772.
64. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. http://www.urpl.gov.pl/pl.
65. Grette K, Cassity S, Holliday N i wsp. Acute pyelonephritis during pregnancy: a systematic review of the aetiology, timing, and reported adverse perinatal risks during pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2020; 40(6): 739-748.
66. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M i wsp. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. J Obstet Gynaecol. 2018; 38(4): 448-453.
67. Glaser AP,Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. Urol Clin North Am. 2015; 42(4): 547-560.
68. Vazquez JC,Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 2011(1): Cd002256.
69. Michael M, Hodson EM, Craig JC i wsp. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003(1): Cd003966.
70. Edelmann CM, Jr., Ogwo JE, Fine BP i wsp. The prevalence of bacteriuria in full-term and premature newborn infants. J Pediatr. 1973; 82(1): 125-132.
71. Savage DC, Howie G, Adler K i wsp. Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. Lancet. 1975; 1(7903): 358-361.
72. Linshaw M. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. Kidney Int. 1996; 50(1): 312-329.
73. Yun KW, Kim HY, Park HK i wsp. Virulence factors of uropathogenic Escherichia coli of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in children. J Microbiol Immunol Infect. 2014; 47(6): 455-461.
74. Hansson S, Caugant D, Jodal U i wsp. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: I--Stability of urinary isolates. Bmj. 1989; 298(6677): 853-855.
75. Wettergren B,Jodal U. Spontaneous clearance of asymptomatic bacteriuria in infants. Acta Paediatr Scand. 1990; 79(3): 300-304.

76. Lindberg U, Claësson I, Hanson LA i wsp. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. I. Clinical and laboratory findings. Acta Paediatr Scand. 1975; 64(3): 425-431.
77. Hansson S, Jodal U, Norén L i wsp. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. Pediatrics. 1989; 84(6): 964-968.
78. Turner GRA, Farnsworth R, Wichen B i wsp. Sequelae of covert bacteriuria in schoolgirls. A four-year follow-up study. Lancet. 1978; 1(8070): 889-893.
79. Hansson S, Jodal U, Lincoln K i wsp. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II--Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. Bmj. 1989; 298(6677): 856-859.
80. Fitzgerald A, Mori R,Lakhanpaul M. Interventions for covert bacteriuria in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012(2): Cd006943.
81. Köves B, Cai T, Veeratterapillay R i wsp. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. Eur Urol. 2017; 72(6): 865-868.
82. Patterson TF,Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. Infect Dis Clin North Am. 1997; 11(3): 593-608.
83. Smaill FM,Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015(8): Cd000490.
84. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF i wsp. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2019; 68(10): 1611-1615.
85. Grabe M, Forsgren A,Hellsten S. The effect of a short antibiotic course in transurethral prostatic resection. Scand J Urol Nephrol. 1984; 18(1): 37-42.
86. Grabe M, Forsgren A, Björk T i wsp. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. Eur J Clin Microbiol. 1987; 6(1): 11-17.
87. Sayin Kutlu S, Aybek Z, Tekin K i wsp. Is short course of antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria before urologic surgical procedures sufficient? J Infect Dev Ctries. 2012; 6(2): 143-147.
88. Pang Z, Raudonis R, Glick BR i wsp. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Biotechnol Adv. 2019; 37(1): 177-192.
89. Bassetti M, Vena A, Croxatto A i wsp. How to manage Pseudomonas aeruginosa infections. Drugs Context. 2018; 7: 212527.
90. Mulcahy LR, Isabella VM,Lewis K. Pseudomonas aeruginosa biofilms in disease. Microb Ecol. 2014; 68(1): 1-12.
91. Stein R, Bogaert G, Dogan HS i wsp. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. Neurourol Urodyn. 2020; 39(1): 45-57.
92. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD i wsp. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010; 50(5): 625-663.
93. Joseph DB, Baum MA, Tanaka ST i wsp. Urologic guidelines for the care and management of people with spina bifida. J Pediatr Rehabil Med. 2020; 13(4): 479-489.
94. Schlager TA, Hendley JO, Wilson RA i wsp. Correlation of periurethral bacterial flora with bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. Clin Infect Dis. 1999; 28(2): 346-350.
95. Ottolini MC, Shaer CM, Rushton HG i wsp. Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization. J Pediatr. 1995; 127(3): 368-372.
96. Forster CS, Haslam DB, Jackson E i wsp. Utility of a routine urinalysis in children who require clean intermittent catheterization. J Pediatr Urol. 2017; 13(5): 488.e481-488.e485.

97. Forster CS, Shaikh N, Hoberman A i wsp. Uropathogens and Pyuria in Children With Neurogenic Bladders. Pediatrics. 2018; 141(5).
98. Pseudovac Charakaterystyka Produktu Leczniczego.
99. Broad J, Le Doare K, Heath PT i wsp. The current state of immunization against Gram-negative bacteria in children: a review of the literature. Curr Opin Infect Dis. 2020; 33(6): 517-529.
100. Merrick MV, Notghi A, Chalmers N i wsp. Long-term follow up to determine the prognostic value of imaging after urinary tract infections. Part 2: Scarring. Arch Dis Child. 1995; 72(5): 393-396.
101. Karimian M, Kermani R, Khaleghi M i wsp. Antibiotic susceptibility patterns of isolates from children with urinary tract infection in Isfahan, Iran: Impact on empirical treatment. J Glob Antimicrob Resist. 2017; 9: 3-7.
102. Sakran W, Smolkin V, Odetalla A i wsp. Community-acquired urinary tract infection in hospitalized children: etiology and antimicrobial resistance. A comparison between first episode and recurrent infection. Clin Pediatr (Phila). 2015; 54(5): 479-483.
103. Selekman RE, Shapiro DJ, Boscardin J i wsp. Uropathogen Resistance and Antibiotic Prophylaxis: A Meta-analysis. Pediatrics. 2018; 142(1).
104. Eremenko R, Barmatz S, Lumelsky N i wsp. Urinary Tract Infection in Outpatient Children and Adolescents: Risk Analysis of Antimicrobial Resistance. Isr Med Assoc J. 2020; 22(4): 236-240.
105. Doyev R, Ben-Shalom E,Megged O. The predictive utility of prior positive urine culture in children with recurrent urinary tract infections. Eur J Pediatr. 2020; 179(3): 415-421.
106. Albaramki JH, Abdelghani T, Dalaeen A i wsp. Urinary tract infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing bacteria: Risk factors and antibiotic resistance. Pediatr Int. 2019; 61(11): 1127-1132.
107. Narchi H,Al-Hamdani M. First and recurrent pediatric urinary tract infections: do they have different antibiotic susceptibilities? J Chemother. 2008; 20(4): 472-477.
108. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T i wsp. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. Jama. 2007; 298(2): 179-186.
109. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Jr. i wsp. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. J Urol. 2010; 184(3): 1134-1144.
110. Montini G, Rigon L, Zucchetta P i wsp. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. Pediatrics. 2008; 122(5): 1064-1071.
111. Dai B, Liu Y, Jia J i wsp. Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2010; 95(7): 499-508.
112. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M i wsp. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. J Urol. 2010; 184(1): 286-291.
113. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ i wsp. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. N Engl J Med. 2009; 361(18): 1748-1759.
114. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK i wsp. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. N Engl J Med. 2014; 370(25): 2367-2376.
115. Williams G,Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 4(4): Cd001534.
116. de Bessa J, Jr., de Carvalho Mrad FC, Mendes EF i wsp. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. J Urol. 2015; 193(5 Suppl): 1772-1777.
117. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W i wsp. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review. Pediatrics. 2017; 139(5).
118. Antibiotic Prophylaxis and Renal Damage In Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract (PREDICT). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02021006.

119. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A i wsp. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. Eur J Pediatr. 2021; 180(3): 663-674.
120. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J i wsp. [Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection]. An Pediatr (Barc). 2019; 90(6): 400.e401-400.e409.
121. Pennesi M, Amoroso S, Bassanese G i wsp. Frequency of urinary tract infection in children with antenatal diagnosis of urinary tract dilatation. Arch Dis Child. 2020; 105(3): 260-263.
122. Braga LH, McGrath M, Farrokhyar F i wsp. Associations of Initial Society for Fetal Urology Grades and Urinary Tract Dilatation Risk Groups with Clinical Outcomes in Patients with Isolated Prenatal Hydronephrosis. J Urol. 2017; 197(3 Pt 2): 831-837.
123. Zee RS, Herbst KW, Kim C i wsp. Urinary tract infections in children with prenatal hydronephrosis: A risk assessment from the Society for Fetal Urology Hydronephrosis Registry. J Pediatr Urol. 2016; 12(4): 261.e261-267.
124. Rubenwolf P, Herrmann-Nuber J, Schreckenberger M i wsp. Primary non-refluxive megaureter in children: single-center experience and follow-up of 212 patients. Int Urol Nephrol. 2016; 48(11): 1743-1749.
125. DiRenzo D, Persico A, DiNicola M i wsp. Conservative management of primary non-refluxing megaureter during the first year of life: A longitudinal observational study. J Pediatr Urol. 2015; 11(4): 226.e221-226.
126. Varda BK, Finkelstein JB, Wang HH i wsp. The association between continuous antibiotic prophylaxis and UTI from birth until initial postnatal imaging evaluation among newborns with antenatal hydronephrosis. J Pediatr Urol. 2018; 14(6): 539.e531-539.e536.
127. Johnson EK, Malhotra NR, Shannon R i wsp. Urinary tract infection after voiding cystourethrogram. J Pediatr Urol. 2017; 13(4): 384.e381-384.e387.
128. Martins JS, Pinto M, Braga M i wsp. Incidence of urinary tract infection after cystography. Rev Paul Pediatr. 2020; 39: e2019386.
129. Rachmiel M, Aladjem M, Starinsky R i wsp. Symptomatic urinary tract infections following voiding cystourethrography. Pediatr Nephrol. 2005; 20(10): 1449-1452.
130. Fukuoka K, Furuichi M, Ito K i wsp. Longer Duration of Urinary Catheterization Increases Catheter-Associated Urinary Tract Infection in PICU. Pediatr Crit Care Med. 2018; 19(10): e547-e550.
131. Foster CB, Ackerman K, Hupertz V i wsp. Catheter-Associated Urinary Tract Infection Reduction in a Pediatric Safety Engagement Network. Pediatrics. 2020; 146(4).
132. Snyder MD, Priestley MA, Weiss M i wsp. Preventing Catheter-Associated Urinary Tract Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. Crit Care Nurse. 2020; 40(1): e12-e17.
133. Koff SA, Wagner TT,Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. J Urol. 1998; 160(3 Pt 2): 1019-1022.
134. Yang S, Chua ME, Bauer S i wsp. Diagnosis and management of bladder bowel dysfunction in children with urinary tract infections: a position statement from the International Children's Continence Society. Pediatr Nephrol. 2018; 33(12): 2207-2219.
135. Chang SJ, Hsieh CH,Yang SS. Constipation is associated with incomplete bladder emptying in healthy children. Neurourol Urodyn. 2012; 31(1): 105-108.
136. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M i wsp. Functional Disorders: Children and Adolescents. Gastroenterology. 2016.
137. Maternik M, Krzeminska K,Zurowska A. The management of childhood urinary incontinence. Pediatr Nephrol. 2015; 30(1): 41-50.
138. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA i wsp. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. Int J Antimicrob Agents. 2002; 19(6): 451-456.
139. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T i wsp. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2009; 33(2): 111-119.

140. Czerwionka-Szaflarska M,Pawłowska M. [Evaluation of the effectiveness of Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infections in children]. Pediatr Pol. 1996; 71(7): 599-604.
141. Gołabek B, Nowakowska K, Słowik M i wsp. [Usefulness of Uro-Vaxom in complex treatment of recurrent urinary tract infections in girls]. Pol Merkur Lekarski. 2002; 12(70): 269-272.
142. Mohseni MJ, Aryan Z, Emamzadeh-Fard S i wsp. Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children. Iran J Pediatr. 2013; 23(4): 430-438.
143. Madden-Fuentes RJ, Arshad M, Ross SS i wsp. Efficacy of Fluoroquinolone/Probiotic Combination Therapy for Recurrent Urinary Tract Infection in Children: A Retrospective Analysis. Clin Ther. 2015; 37(9): 2143-2147.
144. Lee SJ,Lee JW. Probiotics prophylaxis in infants with primary vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol. 2015; 30(4): 609-613.
145. Hosseini M, Yousefifard M, Ataei N i wsp. The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol. 2017; 13(6): 581-591.
146. Daniel M, Szymanik-Grzelak H, Turczyn A i wsp. Lactobacillus rhamnosus PL1 and Lactobacillus plantarum PM1 versus placebo as a prophylaxis for recurrence urinary tract infections in children: a study protocol for a randomised controlled trial. BMC Urol. 2020; 20(1): 168.
147. Durham SH, Stamm PL,Eiland LS. Cranberry Products for the Prophylaxis of Urinary Tract Infections in Pediatric Patients. Ann Pharmacother. 2015; 49(12): 1349-1356.
148. Jepson RG, Williams G,Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 10(10): Cd001321.
149. Nishizaki N, Someya T, Hirano D i wsp. Can cranberry juice be a substitute for cefaclor prophylaxis in children with vesicoureteral reflux? Pediatr Int. 2009; 51(3): 433-434.
150. Fernández-Puentes V, Uberos J, Rodríguez-Belmonte R i wsp. [Efficacy and safety profile of cranberry in infants and children with recurrent urinary tract infection]. An Pediatr (Barc). 2015; 82(6): 397-403.
151. Nelson CP, Johnson EK, Logvinenko T i wsp. Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI. Pediatrics. 2014; 133(3): e394-403.
152. Massanyi EZ, Preece J, Gupta A i wsp. Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux. Urology. 2013; 82(4): 905-909.
153. Chua M, Ming J, Chang SJ i wsp. A critical review of recent clinical practice guidelines for pediatric urinary tract infection. Can Urol Assoc J. 2018; 12(4): 112-118.
154. Sutton AG, Chandler N,Roberts KB. Recent Studies on the Care of First Febrile Urinary Tract Infection in Infants and Children for the Pediatric Hospitalist. Rev Recent Clin Trials. 2017; 12(4): 269-276.
155. Johnin K, Kobayashi K, Tsuru T i wsp. Pediatric voiding cystourethrography: An essential examination for urologists but a terrible experience for children. Int J Urol. 2019; 26(2): 160-171.
156. Frimberger D, Bauer SB, Cain MP i wsp. Establishing a standard protocol for the voiding cystourethrography. J Pediatr Urol. 2016; 12(6): 362-366.
157. Alizadeh A, Naseri M, Ravanshad Y i wsp. Use of sedative drugs at reducing the side effects of voiding cystourethrography in children. J Res Med Sci. 2017; 22: 42.
158. Ristola MT,Hurme T. Consequences of following the new American Academy of Pediatrics guidelines for imaging children with urinary tract infection. Scand J Urol. 2015; 49(5): 419-423.
159. Biassoni L,Easty M. Paediatric nuclear medicine imaging. Br Med Bull. 2017; 123(1): 127-148.
160. Marceau-Grimard M, Marion A, Côté C i wsp. Dimercaptosuccinic acid scintigraphy vs. ultrasound for renal parenchymal defects in children. Can Urol Assoc J. 2017; 11(8): 260-264.
161. Marks SD, Gordon I,Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. Pediatr Nephrol. 2008; 23(1): 9-17.

162. Dhull RS, Joshi A,Saha A. Nuclear Imaging in Pediatric Kidney Diseases. Indian Pediatr. 2018; 55(7): 591-597.

ISBN - 978-83-961397-6-4