

INFECȚIILE TRACTULUI URINAR LA COPIL

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie, „Spitalul Clinic de Copii Dr. V. Gomoiu“, București

REZUMAT

Infecțiile tractului urinar la copil sunt comune. Aceste infecții constituie o sursă de morbiditate acută și cu consecințe medicale pe termen lung la adult. Se subliniază o mare variație a factorilor de risc și a tablourilor clinice la copiii cu infecție de tract urinar. Principalele obiective ale managementului infecțiilor tractului urinar includ stabilirea promptă a diagnosticului, a unei terapii antimicrobiene adecvate, identificarea anomaliilor anatomice și o monitorizare pe termen lung la pacienții selectați.

Cuvinte cheie: infecțiile de tract urinar; copil

ABSTRACT

Urinary tract infections in children

Infections of the urinary tract are among the most common infections in the pediatric population. Unlike the generally benign course of urinary tract infection (UTI) in the adult population, UTI in the pediatric population is well recognized as a cause of acute morbidity and chronic medical conditions, such as hypertension and renal insufficiency in adulthood. There are various risk factors and clinical presentations in children with urinary tract infections. The main objectives in management include prompt diagnosis, appropriate antimicrobial therapy, identification of anatomic anomalies, and, in select patients, long-term follow-up.

Keywords: urinary tract infections; diagnosis; therapy; children

Tractul urinar este un sediu comun al infecției la populația pediatrică. Spre deosebire de evoluția, în general, benignă a infecției de tract urinar (ITU) la populația adultă, ITU la copil este o cauză de morbiditate acută și de evoluție medicală cronică cu hipertensiune și insuficiență renală la vârsta adultă.

Ca urmare este crucial de a avea o clară înțelegere a patogenzei ITU, a factorilor de risc, a indicațiilor pentru testele de diagnostic și a unui adecvat management al ITU la copil.

1. CLASIFICARE

ITU se definește prin colonizarea unui agent patogen ce apare oriunde la nivelul tractului urinar:

rinichi, ureter, vezică urinară și uretră. Clasic, ITU au fost clasificate după sediul infecției: pielonefrită (rinichi), cistită (vezică urinară), uretrită (uretră) și după severitatea infecției: ITU complicate și ITU necomPLICATE.

O ITU complicată este o infecție a tractului urinar cu anomalii structurale sau funcționale sau consecutivă prezenței unor corpi străini, cum ar fi un cateter introdus în uretră. La copiii o abordare simplă și mai practică constă în clasificarea ITU în: infecție primară și infecție recurentă; la rândul lor, infecțiile recurente se subdivid în: (1) bacteriurie nerezolvată, (2) bacteriemie persistentă și (3) reinfecție (fig.1).

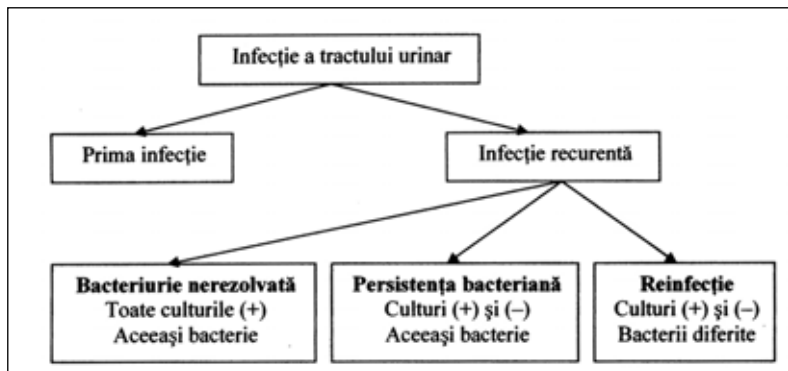


Figura 1
Clasificarea funcțională a ITU

ITU inițială este diagnosticată prin urocultură pozitivă la prima infecție. ITU se rezolvă în general printr-un tratament adecvat la cei mai mulți copii. La nou-născuți și sugari, totuși, ITU sunt presupuse a fi complicate datorită unei asociații crescute între o malformație de tract urinar și o bacteriemie simultană, care predispozează copilul la o morbiditate acută și o insuficiență renală pe termen lung (Smellie și colab, 1998; Benador și colab, 1997).

Recurența unei ITU poate fi determinată de mai multe cauze. Bacteriuria nerezolvată este cel mai frecvent cauzată de terapia antimicrobiană inadecvată. Nivelul seric subterapeutic al agenților antimicrobieni poate fi rezultatul unei absențe a complianței, malabsorbției, metabolismului suboptimal al medicamentului și lipsei de răspuns al agenților patogeni urinari rezistenți la terapia efectuată (Powitt și colab, 1997). În aceste cazuri infecția se rezolvă după schimbarea terapiei în corelație cu sensibilitatea antimicrobiană determinată prin efectuarea corectă a unei uroculturi.

Persistența bacteriană și reinfecția apar după ce sterilizarea urinei a fost realizată. În cazul persistenței bacteriene, „focarul”/nidus-ul infecției în tractul urinar nu a fost eradicat. În mod caracteristic, același agent patogen este prezent în urocultură în cursul episoadelor următoare de ITU, în ciuda negativării culturilor după tratament. Agentul patogen urinar persistă frecvent într-o „locație” care este protejată de terapia antibacteriană. Aceste „situs-uri” sunt frecvent anomalii anatomice, ce includ calculi urinari infectați (Abrahams și colab, 2003), necroze papilare (*necrotic papillitis*) (Conrad și colab, 1991) sau „corp/obiecte străine”, cum ar fi un stent cu sediul în ureter (*indwelling urethral stent*) (Richter și colab, 2000; Kehinde și colab, 2004) sau catetere uretrale (Schlager și colab, 2001), care odată infectate nu mai pot fi sterilizate. Identificarea anomaliilor anatomice este esențială deoarece intervenția chirurgicală (extirparea) poate, în mod necesar, eradica sursa infecției (tabelul 1).

Tabelul 1
Cauze de ITU recurente corectabile chirurgical*

• Calculi infectați
• Segmente renale nonfuncționale infectate
• „Cioturi” din ureterele infectate după nefrectomie
• Fistule vezico-intestinale sau uretro-rectale
• Fistule vezico-vaginale
• Papile necrotice infectate
• <i>Unilateral medullary sponge kidney</i>
• Chistul urachal infectat
• Diverticul uretral sau glande periuretrale infectate

*După: Shortliffe LD – *Urinary tract infection in infants and children*. In: Walsh P, Retik AB, Vaughan Ed. et al, editors. *Campbell's urology*. 8th edition, Philadelphia: WB Saunders, 2002, p.1846 – 1884.

În contrast cu persistența bacteriană, *reinfecția* se caracterizează prin prezența a diferiți agenți patogeni evidențiați prin uroculturi, corect efectuate, cu fiecare ITU. ITU apare cel mai frecvent prin colonizare periuretrală (Schoen și colab, 2000) și pe calea fecal-perineal-uretrală (Yamamoto și colab, 1997). Rar, o fistulă între tractul urinar și tractul gastrointestinal constituie o sursă a reinfecției (Kiyon și colab, 2003). Este important de notat că *Escherichia coli* apare în diferite serotipuri și documentarea că ITU cu *Escherichia coli* este recurentă poate să reprezinte de fapt că este vorba de reinfecție mai degrabă decât de o persistență bacteriană (Schlager și colab, 2002). Serotiparea sau examenul cu atenție al profilului sensibilității antimicrobiene pot stabili, în final, diagnosticul de reinfecție în situațiile echivoce.

Deoarece patogenia ITU a devenit mai clară, se pare că unele elemente de persistență bacteriană sunt mai frecvente decât cele anterior puse în discuție (Anderson și colab, 2003). Similar cu persistența bacteriană în condiții anormale, în reinfecție, în cazul unei fistule, chirurgia poate fi necesară pentru corectarea sursei infecției (tabelul1).

2. EPIDEMIOLOGIE

Incidența adevărată a ITU este dificil de determinat deoarece există variate prezentări care se întind de la absența acuzelor specifice urinare la *urosepsis* fulminant. Datele proiectului *Urologic Disease in America*, totuși, sugerează că ITU la copil constituie o semnificativă povară de „îngrijire” a sănătății pentru publicul american. Studiul a evidențiat că ITU afectează 2,4%-2,8% din copii, în fiecare an, și justifică mai mult de 1,1 milioane de vizite medicale anual. Costul pacienților copii cu pielonefrită internați în spital în SUA este evaluat la peste 180 milioane de dolari pe an (Freedman, 2005).

Tabelul 2
Incidența copiilor cu ITU pe grupe de vârstă și sex

Vârsta (ani)	Sexul feminin (%)	Sexul masculin (%)
< 1 an	0,7	2,7
1-5 ani	0,9-1,4	0,1-0,2
6-16 ani	0,7-2,3	0,004-0,2
18-24 ani	10,8	0,83

Incidența pacienților copii cu ITU pe grupe de vârstă și sex internați în spital este variabilă (tabelul 2). În cursul primului an de viață, băieții au o incidență mai mare a ITU; în toate celelalte grupe de vârstă, fetele sunt cu o incidență mai mare a ITU. În cursul primului an de viață, incidența ITU la fete

este 0,7% în comparație cu 2,7% la băieți (Wettergren și colab, 1985). În cursul primelor 6 luni de viață, băieții cărora nu li s-a efectuat circumcizia au un risc pentru dezvoltarea ITU de 10-12 ori mai mare (Schoen și colab, 2000; Wiswell, 2000). La copiii în vârstă între 1 an și 5 ani, incidența anuală a ITU este de 0,9%-1,4 % la fete și de 0,1%-0,2% pentru băieți (Marild și colab, 1998). Incidența ITU este larg neschimbată de la vârsta de 6 ani la 16 ani, cu o incidență anuală de 0,7%-2,3% la fete și de 0,04%-0,2% la băieți (Foxman, 2003). În cursul perioadei 18-24 de ani, incidența anuală a ITU la sexul masculin rămâne relativ scăzută la 0,83% (Griebing, 2005); cu toate acestea, incidența crește substanțial la sexul feminin la 10,8% (Foxman și colab, 2000).

3. AGENȚII PATOGENI AI ITU

Deși ITU pot fi determinate de orice agent patogen care colonizează tractul urinar (ex: fungi, paraziți și virusuri), agenții cauzali cei mai frecvenți sunt bacteriile de origine enterică (tabelul 3). Agentul cauzal variază cu vârsta și comorbiditățile asociate. *E. coli* este cel mai frecvent agent patogen documentat în ITU. La nou-născuți, ITU secundare grupei B de streptococ sunt cele mai frecvente, în raport cu alte grupe de vârstă (Wu și colab, 2004). La copiii imunocompromiși și copiii purtători de catetere, *Candida* este izolată din urină (Phillips și colab, 1997). Infecțiile nozocomiale sunt tipic mai dificil de tratat și sunt cauzate de variați agenți patogeni ce includ *E. coli*, *Candida*, *Enterococcus* și *Pseudomonas* (Langley și colab, 2001).

Tabelul 3
Agenți patogeni prezenți în ITU*

1. Bacili gram-negativi

- *E. coli*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella* spp
- *Citrobacter* spp
- *Enterobacter cloacae*
- *Morganella morganii*
- *Proteus mirabilis*
- *Providencia stuartii*
- *Serratia* spp

2. Coci gram-negativi

- *Neisseria gonorrhoea*

3. Coci gram-pozitivi

- *Enterococcus* spp
- *Streptococcus* grup B
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Streptococcus* grup D
- *Streptococcus faecalis*

4. Alți agenți patogeni

- *Candida* spp
- *Chlamydia trachomatis*
- Adenovirus

*După: **Chon C, Lar F, Shortliffe LM** – *Pediatric urinary tract infections*. *Pediatr Clin N Am*, 2001, 48 (6), 1443

4. PATOGENIE

Studiile clonale bacteriene susțin rolul căii fecal-perineal-uretrale cu ascensiunea consecutivă a agenților patogeni în vezica urinară în patogenia ITU (Yamamoto și colab, 1997). Datorită diferențelor anatomice, fetele sunt cu risc mai mare pentru ITU față de băieți după primul an de viață. La fete, lungimea mai scurtă a uretrei crește șansa de ascensiune a infecției în tractul urinar. Odată ce agentul patogen atinge vezica urinară, el poate ascensiona la uretere și apoi la rinichi printr-un mecanism încă nedefinit. Căile de infecție adiționale includ: *infecțiile nozocomiale* prin intermediul mijloacelor instrumentale, a căii hematogene în cadrul unei infecții sistemice și prin extensia directă a infecției cauzată de prezența fistulelor la nivelul intestinului sau vaginului.

Tractul urinar (rinichiul, ureterul, vezica urinară și uretra) constituie un spațiu în mod normal steril, căptușit de o mucoasă compusă din epiteliul cunoscut ca fiind format din celule de tranzit.

Mecanismul de apărare principal împotriva ITU este fluxul de urină constant antegrad de la rinichi la vezica urinară cu umplere completă intermitentă a vezicii via uretră. Acest efect de spălare al fluxului urinar curăță tractul urinar de agenți patogeni (Cox și colab, 1961). Urina însăși are, de asemenea, caracteristici antimicrobiene specifice, incluzând pH-ul urinar scăzut, celulele polimorfonucleare, glicoproteina Tamm-Horsfall, care inhibă aderența bacteriană la mucoasa vezicii urinare (Sobel, 1997).

ITU apare când agenții patogeni introduși în acest spațiu se asociază cu aderența la mucoasa tractului urinar. Dacă agenții patogeni urinari sunt evacuați inadecvat prin efectul de spălare al golirii, atunci colonizarea potențială microbială se dezvoltă. Colonizarea poate fi urmată de multiplicarea microbială și de asocierea unui răspuns inflamator.

Bacteria care determină ITU la o gazdă, altfel sănătoasă, adesea manifestă proprietăți caracteristice – cunoscute ca factori de virulență – de învingere a apărării normale a sistemului urinar (Johnson, 2003; Sussman și colab, 1999; Bower și colab, 2005). În serotipurile de *E. coli*, frecvent izolate în ITU, aderența bacteriană la uroepiteliu este exagerată de adeziune, adesea de fimbrii (pili), care se

leagă la receptorii specifici ai epitelului urinar (Sussman și colab, 1999; Bower și colab, 2005; Wult și colab, 2000). Interacțiunea fimbriilor cu internalizarea receptorilor *triggers* mucosali ai bacteriei în celulele epiteliale, determină apoptoza, hiperinfecția și invazia în interiorul celulelor epiteliale înconjurătoare sau stabilirea/instalarea focarului bacterian pentru recurența ITU (Bower și colab, 2005; Mulvey și colab, 2000).

Tulpinile uropatogenice de *E. coli* sunt recunoscute că au capacitatea de a elibera toxine, ce includ toxina extensibilă/dilatabilă citoletală, alfa hemolizina, factorul-1 necrotizant citotoxic, toxina secretorie autotransportatoare care cauzează liza celulară, cauzează oprirea ciclului celular și promovează schimbări/modificări în morfologia și funcția celulară (Uhlen și colab, 2000; Guyer și colab, 2000; Toth și colab, 2003). Pentru a promova supraviețuirea, variații uropatogeni posedă sisteme siderofore capabile de a achiziționa fierul, un micronutrient bacterian esențial, din hem (Russo și colab, 2001). Tulpinile de *E. coli* uropatogene au un mecanism defensiv care constă dintr-o capsulă polizaharid glicozilată care interferă cu fagocitoza și distrugerea mediată de complement (Russo și colab, 1996).

5. FACTORII DE RISC

Deși toți indivizii sunt susceptibili la ITU, cei mai mulți rămân „*infection free*” în cursul copilăriei datorită unei capacități/abilități înnăscute (anterior menționată) de a rezista la „fixarea” agentului uropatogen (Chang și Shortliffe, 2006). Există totuși subpopulații specifice cu o creștere a susceptibilității la ITU (Chon și colab, 2001) (tabelul 4).

Tabelul 4

Factori de risc în ITU la copil*

- Nou-născut/sugar
- Genul (masculin, feminin)
- Colonizarea fecală și perineală
- Anomaliile tractului urinar
- Anomaliile funcționale
- Stările de imunodeficiență
- Activitatea sexuală

*Date din: **Chon C, Lay F, Shortliffe LM** – *Pediatric urinary tract infections. Pediatr Clin N Am, 2001, 48 (6), 1445*

• Nou-născuții și sugarii

Nou-născuții și sugarii în primele câteva luni de viață sunt cu risc crescut pentru ITU. Această susceptibilitate a fost atribuită unei incomplete dezvoltări a sistemului imun (Hanson, 1976). Alimentația la sân a fost propusă ca un mijloc de „suplimentare” a sistemului imun neonatal imatur prin

transferul de IgA maternelă la copil (Marild și colab, 2004) procurând prezența lactoferinei (Haversen și colab, 2002) și, de asemenea, prin adaosul efectului anti-adeziv al oligozaharidelor (Coppa și colab, 1990). O serie de studii recente au demonstrat efectul de protecție al alimentației la sân împotriva ITU în primele 7 luni de viață (Marild și colab, 2004; Hanson și colab, 2002).

• Sugarii de sex masculin cărora nu li s-a efectuat circumcizia

Din anii 1980 o serie de studii au demonstrat o creștere a frecvenței ITU la băieții cărora nu li s-a efectuat circumcizia în cursul primului an de viață (Schoen și colab, 2000; Wiswell și colab, 2005; Wiswell și colab, 1987; Herzog, 1989). Deși datele disponibile asociază un beneficiu medical și economic (Schoen și colab, 2000) al circumciziei neonatale, acestea au fost criticate datorită selecției potențiale și influențării testelor efectuate. Academia Americană de Pediatrie (1999) a ajuns la concluzia că nu există date științifice evidente care să susțină recomandarea circumciziei neonatale de rutină.

• Colonizarea fecală și perineală

Deoarece cele mai multe cazuri de ITU sunt rezultatul ascensiunii retrograde a agenților uropatogeni pe cale ascendentă, flora fecal-perineală constituie factorul cel mai important în dezvoltarea ITU (Yamamoto și colab, 1997). Selecția microbilor rezistenți la agenții antimicrobieni este bine cunoscută. Utilizarea inadecvată a antibioticelor în tratamentul infecțiilor non-urinare active și în scop profilactic constituie un risc crescut la copii pentru dezvoltarea de tulpini de bacterii uropatogenice care se pot dezvolta în ITU simptomatice (Hanson și colab, 1989; Smith și colab, 1997).

• Anomaliile anatomice

Anomaliile anatomice ale tractului urinar predispun copiii la ITU datorită unui *clearance* inadecvat al agenților uropatogeni. Infecțiile asociate cu malformații ale tractului urinar apar, în general, la copiii cu vârsta sub 5 ani. Este important de a identifica precoce aceste anomalii deoarece dacă nu sunt corectate, ele pot constitui un rezervor pentru persistența bacteriană și determină ITU recurente. Intervenția chirurgicală poate fi necesară pentru a corecta anomaliile anatomice (a se vedea tabelul 1). În contrast, anomaliile congenitale, ca valvele uretrale posterioare și refluxul vezico-ureteral (RVU), nu predispun copiii la colonizare dar pot crește probabilitatea unei inadecvate „spălări” pe căile de

rutină. Aceste malformații ale tractului urinar cresc probabilitatea ca infecțiile tractului urinar inferior (ex. vezica urinară și uretra) să ascensioneze în tractul urinar superior, cu posibilitatea producerii pielonefritei și deteriorării renale potențiale (Shortliffe, 2002). Copiii cu malformații urinare cunoscute pot fi în profilaxie cronică antimicrobiană. Consecutiv, această populație de pacienți este asociată cu o înaltă incidență de uropatogeni multi-drog-rezistenți (Ladhani și colab, 2003) și *non – E coli uropatogeni*, în special cu *Pseudomonas* (Ashkenazi și colab, 1999) și *Enterococ* (Bitsori și colab, 2005).

- *Anomaliile funcționale*

Copiii cu anomalii funcționale ale tractului urinar sunt, de asemenea, la risc crescut de dezvoltare a ITU. Incapacitatea de umplere a vezicii urinare, ca în cazul vezicii neurogenice, determină frecvent retenție urinară, stază urinară și un *clearance* sub-optimal al bacteriilor din tractul urinar. Cateterizarea cu „curățarea“ intermitentă este utilă pentru golirea vezicii neurogenice, dar cateterizarea, prin ea însăși, poate introduce bacterii în acest spațiu steril, în mod normal. Presiunea crescută în mod cronic a vezicii urinare, secundară slabei umpleri, poate, de asemenea, cauza secundar reflux vezico-ureteral, situație în care presiunea crescută amplifică potențial probabilitatea producerii de pielonefrită.

- *Activitatea sexuală*

Activitatea sexuală este recunoscută ca un factor de risc pentru dezvoltarea ITU la tinerele de sex feminin (Finer și colab, 2004; Wein și colab, 2000; Nguyen și colab, 2002). Un risc similar nu a fost demonstrat la sexul masculin. Hooton și colab (1996) au raportat o asociere crescută între ITU și un recent contact sexual și folosirea unui diafragm cu spermicid. Virtual toate femeile devin bacteriurice după raportul sexual (Buckley și colab, 1978). Tulpinile uropatogenice de *E coli* sunt mult mai probabil de a fi prezente în cursul contactului sexual decât tulpinile commensale de *E coli* (Foxman și colab, 2002). Deși relația exactă între activitatea sexuală și ITU la tinerele fete este, în mod curent, neclară, mecanismul propus constă în transferul bacterian de la colon sau vagin la meatul uretral în cursul contactului sexual (Zhang și colab, 2003). Colonizarea urogenitală și selecția microbilor uropatogenici, secundar utilizării de spermicide, sunt, de asemenea, suspectate ca factori de risc pentru ITU și, în mod, curent, necesită investigații (Finer și colab, 2004). Unii autori sugerează că ITU la adolescenți trebuie „văzute“ ca un *marker* de activitate sexuală (Nguyen și colab, 2002).

6. TABLOU CLINIC

În mod frecvent, copiii cu ITU nu prezintă semnele și simptomele caracteristice observate la populația adultă. Examenul fizic este, de asemenea, frecvent cu valoare limitată deoarece sensibilitatea unghiului costovertebral și a regiunii suprapubiene nu sunt semne sigure de diagnostic la populația pediatrică. Există variate tablouri clinice ale copiilor cu ITU în raport cu vârsta. Sugarii sub vârsta de 60-90 de zile pot prezenta simptome vagi și nespecifice de boală ce sunt dificil de interpretat, cum ar fi insuficiența procesului de creștere, diareea, iritabilitatea, letargia, mirosul neplăcut al urinei, febra, icterul asimptomatic și oliguria sau poliuria (Honkinen și colab, 2000; AAP, 1999; Garcia și colab, 2002). S-a recomandat ca testarea ITU să constituie o rutină în evaluarea icterului asimptomatic la sugarii sub vârsta de 8 săptămâni (Garcia și colab, 2002). La copilul mai mare, sub vârsta de 2 ani, cele mai comune simptome includ febra, vărsăturile, anorexia și insuficiența procesului de creștere (*American Academy of Pediatrics*, 1999), Durerea abdominală și febra constituie cele mai comune simptome prezente la copiii în vârstă între 2 și 5 ani (Smellie și colab, 1964). După vârsta de 5 ani, simptomele clasice ale infecției tractului urinar inferior, ce includ disuria, urgența, frecvența urinară și sensibilitatea unghiului costovertebral sunt mult mai comune (Smellie și colab, 1964).

Fără deosebire de vârstă, la toți copiii trebuie examinată regiunea sacrată pentru evidențierea unor ondulații, gropițe sau a unor pernițe de grăsime, deoarece prezența acestor semne se asociază cu vezică neurogenică. La toți băieții, examenul scrotului trebuie efectuat pentru evaluarea unei epididimite sau epididimo-orchită.

La copiii cu ITU sunt adesea prezente semne și simptome compatibile cu infecțiile gastrointestinale și respiratorii (Bauchner și colab, 1987). ITU trebuie luate în considerare, de asemenea, la toți copiii cu boli serioase, chiar dacă există o evidență clară a unor infecții non-urinare (Chang și Shortliffe, 2006).

7. DIAGNOSTIC

Diagnosticul definitiv al ITU necesită izolarea agentului uropatogen prin urocultură. Urina, care trebuie obținută anterior inițierii terapiei antimicrobiene, poate fi colectată prin variate metode. Urocultura constituie argumentul hotărâtor al diagnosticului. Singura metodă care are valoare în practică este urocultura cantitativă, care este considerată „gold standard“ pentru confirmarea bacteriuriei semnificative și a infecției urinare.

Trebuie evidențiat că există probleme deosebite de recoltare a urinei la nou-născut, sugar și copilul mic. La nou-născut și fetițele între naștere și 3 ani, în condiții speciale (imposibilitatea recoltării corecte, necesitatea diagnosticului de urgență) sunt indicate metode deosebite de colectare a urinei pentru urocultură: puncția suprapubiană și – respectiv – cate-terismul vezical cu sondă Nélaton sterilă. Urina vezicală astfel recoltată, fiind sterilă, orice creștere de germeni înseamnă de obicei infecție (tabelul 5).

După Kass, criteriile de interpretare a uroculturii sunt: peste 100.000 de colonii/ml de urină – urocultură semnificativă; sub 10.000 de colonii/ml de urină – urocultură negativă (absența infecției urinare). Zona discutabilă se include între 10.000 și 100.000 colonii/ml de urină.

Se consideră că o bacteriurie sub 100.000 colonii/ml de urină poate avea semnificație patologică în următoarele situații (Popescu și colab, 1978, 1982, 1985, 1999).

- infecție urinară „decapitată“ (recoltarea urinei după inițierea antibio- sau chimioterapiei);
- prezența unor simptome clinice sugestive (febră, disurie, polakiurie, dureri lombare etc);
- bacteriurie acută intermitentă;
- prezența unui microorganism dificil de cultivat pe medii obișnuite;
- posibilitatea inactivării bacteriene la recoltare (utilizarea soluțiilor antiseptice pentru toaleta locală înaintea efectuării uroculturii);
- urina diluată (diureză abundentă, flux rapid al urinei);
- izolarea – în cursul unei recidive a infecției urinare – a unui agent urobacterian identic cu cel

inițial (ex: cu același serotip de antigen somatic „O“ în cursul unei ITU cu *E coli*).

Depistarea leucocituriei (piuriei) semnificative constituie un alt criteriu de diagnostic. Se realizează fie prin numărătoarea leucocitelor în urina proaspătă necentrifugată, examinată în celula Fuchs-Rosenthal sau între lamă și lamelă sau folosind mai laborioasa probă Addis.

Sunt considerate valori patologice:

- prezența unui număr de leucocite peste 5-6 pe câmpul microscopic, examinat cu obiectivul mare, în sedimentul urinar după centrifugare;
- prezența unui număr de leucocite peste 8/mm³ în urina necentrifugată sau 10-20 leucocite/mm³ în sedimentul urinei centrifugate;
- Peste 2000 leucocite/minut în proba Addis.

Piuria (leucocite în urină) sugerează ITU, dar infecția urinară poate fi prezentă și în absența piuriei; în același timp piuria poate apare și în alte cazuri ca: apendicită acută, stări de deshidratare, după traumatisme, în glomerulonefrită, vaginită (la fetițe), iritație meatală și uretrală (la băieți), litiază renală, nefrită interstițială, boala renală chistică și acidoză tubulară renală (Berman St, 1991; Kher KK și colab, 1992).

Trebuie subliniat că pentru diagnosticul infecției urinare criteriul bacteriuriei semnificative (peste 100.000 colonii/ml urină) primează asupra celui al piuriei (leucocituriei), cu condiția ca recoltarea, transportul și examenul urinei să fi respectat normele impuse și să se practice în cazurile dubioase mai multe uroculturi – în general 3 – care să dea același rezultat bacteriologic.

Deși nu tot așa de sensibil ca urocultura, *screening-ul chimic pentru ITU* poate fi utilizat sub

Tabelul 5

Criterii pentru diagnosticul infecției urinare la copil

Metodă de recoltare	Numărul de colonii (cultură pură)	Probabilitatea infecției urinare
Recoltarea din mijlocul jetului Băieți Fete	> 10 ⁴	Infecție probabilă
	3 probe: > 10 ⁵	95%
	2 probe: > 10 ⁵	90%
	1 probă: > 10 ⁵	80%
	5 x 10 ⁴ – 10 ⁵	Suspiciune; se repetă
	10 ⁴ – 5 x 10 ⁴	Pacient simptomatic; suspiciune; se repetă
	10 ⁴ – 5 x 10 ⁴	Pacient asimptomatic; infecție improbabilă
Cateterizare vezicală	< 10 ⁴	Infecție improbabilă
	> 10 ⁵	95%
	10 ⁴ -10 ⁵	Infecție improbabilă
	10 ³ -10 ⁴	Suspiciune; se repetă
Puncție vezicală suprapubiană	< 10 ³	Infecție improbabilă
	Bacili-gram negativi: orice număr	> 99%
	Coci gram-pozitivi: peste câteva mii	> 99%

forma unor metode enzimatic (testul pentru nitriți sau testul Greiss); acest test detectează formarea nitriților prin reducerea nitraților de către bacterii (tabelul 6). Un test Greiss (pentru nitriți) negativ nu elimină o infecție urinară. Deși acest test este, de obicei, credibil pentru prezența infecției (când este pozitiv), se notează o rată fals-negativă a testului până la 48% (Lehr, 1991; Shaw și colab, 1991).

Tabelul 6
Teste chimice screening în ITU

Metoda	Rezultate
Testul Greiss*	Testul pentru nitriți – detectează formarea nitriților prin reducerea nitraților de către bacterii
Testul activității esterazice a leucocitelor urinare	Se corelează cu piuria

*Un test Greiss (pentru nitriți) negativ nu elimină o ITU. Deși testul pentru nitriți este de obicei credibil pentru prezența infecției (când este pozitiv), se notează o rată fals-negativă a testului până la 48% (Lohr JA, 1991; Shaw KN și colab, 1991).

Un alt test de screening este prezența esterazei leucocitare care este produsă prin activarea leucocitelor urinare în ITU. Prezența esterazei leucocitare servește ca un test de evidență indirectă a ITU.

Dacă tabloul clinic și examenul de urină sunt echivoce, teste adiționale, cum ar fi hemograma, VSH, proteina C-reactivă pot fi utile în determinarea prezenței ITU și dacă situația o cere se va efectua eventual și o hemocultură. De asemenea, dozarea anticorpilor serici specifici pentru germele izolat în urocultură pledează pentru existența unei pielonefrite. Se constată, de asemenea, în pielonefrite o creștere semnificativă a nivelurilor de Ac de tip IgG și antiproteină Tamm Horsfall. Testul ACB (*antibody coated bacteria*) este pozitiv în caz de pielonefrită, cu unele discordanțe întâlnite la sugari și mai ales la nou-născut. Retenția azotată este frecventă la sugarul mic cu ITU.

8. DIAGNOSTICUL PRIN STUDII IMAGISTICE

În ITU acute comune, testele imagistice, în general, nu sunt indicate, excepție făcând cazurile în care diagnosticul de ITU este îndoielnic.

Recent, Hoberman și colab (2003) a demonstrat că o ecografie a vezicii urinare și o CT-scan obținută în primele 72 de ore a unei ITU folosite la un copil sunt cu o valoare limitată.

Autorii argumentează că utilizarea ecografiei pentru identificarea unei malformații a tractului urinar este minimă ca valoare, în ciuda prevalenței ultrasonografiei prenatale în USA. Dacă, totuși,

semnele și simptomele ITU continuă să persiste după 2 zile, în ciuda unei terapii antibacteriene adecvate, se poate efectua fie ecografia, fie CT-scan pentru a exclude o evoluție severă – care poate necesita o terapie invazivă – cum ar fi prezența unui abces renal, pionefroze, litiaze urinare sau o anomalie anatomică corectabilă chirurgical (*American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Urinary Tract Infection*, 1999; Dacher și colab, 2005).

Studiile imagistice, pot fi, în general, efectuate și urmărite în dinamică după rezoluția infecției acute deoarece managementul imediat tipic este bazat pe datele clinice (semne și simptome). Sugarii și copiii care au răspuns adecvat la terapia antimicrobiană după perioada inițială febrilă a ITU trebuie să fie evaluați într-un timp convenabil prin ecografia vezicii urinare și studiul refluxului vezico-ureteral prin cistouretografie, pentru eliminarea anomaliilor de tract urinar (AAP, 1999). Evaluarea „cicatricilor” renale poate fi realizată prin scintigramă-scan cu ⁹⁹Tc – DMSA (acid dimercaptosuccinic) (Paterson și colab, 2004).

Alternativ, când există evidența că MRI este metoda cea mai rapidă și cu acuratețea cea mai mare în diagnostic, se efectuează această metodă, cu precădere mai valoroasă în studiul „cicatricilor” renale și a cazurilor când ITU se asociază cu „mase” intra-renale, agenezie sau ectopie renală (Kavanagh și colab, 2005; Rodriguez și colab, 2001).

La copiii cu un diagnostic inițial de ITU, investigațiile evidențiază anomalii sonografice în 12% într-un studiu al unei populații de copii (Jodal, 1987). RVU (refluxul vezico-ureteral) este diagnosticat la aproximativ 50% din copiii cu ITU sub vârsta de 1 an (AAP – *Pediatrics*, 1999). Deși toți copiii cu ITU pot dezvolta pielonefrită, copiii cu RVU sunt cu risc crescut pentru infecții ale tractului urinar și „cicatrici” renale. Riscul leziunii renale crește cu severitatea RVU (Jodal, 1987; Martinell și colab, 2000). Copiii cu grad înalt de RVU au un risc de 4-6 ori mai mare pentru „cicatrici” renale, în comparație cu copiii cu RVU cu grad ușor și de 8-10 ori mai mare decât copiii fără prezența RVU (AAP – *Pediatrics*, 1999).

9. EVALUAREA SEDIULUI ȘI SEVERITĂȚII ITU

Pentru instituirea unor măsuri terapeutice adecvate este important ca, pe lângă diagnosticul pozitiv, să se evalueze și severitatea ITU. O importanță deosebită în acest scop o are stabilirea diagnosticului de sediu al ITU.

Deși într-un caz dat de ITU poate fi uneori dificil, pe baza datelor clinice să se specifice în ce măsură

infecția este localizată la vezica urinară (ITU „joasă”) sau interesează căile urinare „înalte” și/ sau parenchimul renal (ITU „înaltă”), există unele criterii care permit diagnosticul de localizare al infecțiilor urinare (tabele 7 și 8).

Tabelul 7

Criterii de localizare a ITU „joasă” (uretro-cistită)

<p>1. Criterii clinice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fără febră sau febră sub 38,5°C • Disurie, micțiuni frecvente și/sau imperioase • Dureri în hipogastru, uneori radiate în pelvis • TA normală <p>2. Criterii paraclinice</p> <ul style="list-style-type: none"> • VSH: sub 25mm/oră • Proteina C reactivă: negativă • Cilindri leucocitari în urină: absenți • Capacitatea de concentrare a urinei: păstrată (densitate urinară maximă peste 1025) • Azotemie absentă • Clearance-urile glomerulare: normale • Ionograma sanguină și echilibrul acido – bazic: normale

Tabelul 8

Criterii de clasificare a ITU „înaltă” (pielonefrită acută)

<p>1. Criterii clinice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semne generale de infecție: febră peste 38,5°C, frison, alterarea stării generale • Dureri lombare cu iradiere în flancuri • Manevra Giordano pozitivă • Sensibilitate în unghiul costovertebral/costomuscular • HTA (±) <p>2. Criterii paraclinice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperleucocitoză cu polinucleoză • VSH: peste 25mm/oră • Proteina C reactivă: peste 3mg/dl • Proteinurie: peste 0,5g/24ore (de tip tubular) • Cilindri leucocitari în urină: prezenți • Azotemie tranzitorie • Capacitatea de concentrare a urinei: redusă • Afectarea clearance-urilor glomerulare (±) • Ionograma și echilibrul acido-bazic: anormale • Ecografia renală* <p>3. Explorări paraclinice mai rar utilizate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scintigrafie renală cu ^{99m}Tc glucoheptanat sau ^{99m}Tc DMSA** • Computer tomografia *** • Uretrocistografia micțională **** • Urografia intravenoasă cu nefrotomografie ***** • Evidențierea prezenței în urină a <i>E. coli fimbriale</i> • Excreția urinară a beta-2 microglobulinei • Izoenzimele LDH, beta-glucuronidaza în urină: crescute • Prezența în urină a bacteriilor „învelite” în Ac din clasa IgA • Ac anti Ag somatic „O” al E. coli: prezenți

* Ecografia renală este indicată când răspunsul la terapia cu antibiotice nu este prompt; copilul este sever bolnav și creatinina serică este crescută. Ecografia renală elimină o hidronefroză și abcesul renal sau perineal poate evidenția o pionefroză, situație în care se impune nefrostomie percutanată de urgență (Gonzalez R, 1992).

** Când diagnosticul de pielonefrită este nesigur, scintigrafia renală cu ^{99m}Tc DMSA (2,3-dimercapto-succinic acid) sau cu ^{99m}Tc glucoheptanat devine utilă. Prezența unei „anomali” de fixare a unei substanțe radioizotopice în parenchimul renal facilitează diagnosticul de pielonefrită, dar nu poate diferenția o formă cronică de una acută.

*** CT-scan este examenul care stabilește definitiv diagnosticul de pielonefrită acută. Este rar totuși ca această metodă să fie necesară pentru stabilirea diagnosticului de pielonefrită acută.

**** Uretrocistografia micțională trebuie efectuată la toți copiii cu infecție urinară acută, la aproximativ 2-4-6 săptămâni după sfârșitul tratamentului de atac, pentru evaluarea refluxului vezico-ureteral (RVU). RVU este observat mai frecvent în primii 3 ani de viață.

***** Dacă RVU este prezent trebuie efectuată urografie intravenoasă cu nefrotomografie pentru a evalua mărirea rinichilor și a depista posibilele deformări caliceale, dilatații ureterale și „cicatrici” renale. O alternativă mai bună la urografia intravenoasă pentru evidențierea „cicatricilor” renale este scintigrafia cu ^{99m}Tc DMSA sau glucoheptanat. Această investigație este mai „sensibilă” decât urografia.

Diferențierea inițială între ITU „joasă” și cea „înaltă” se bazează pe manifestările clinice ale pacientului.

ITU „joasă” (uretro-cistita) se caracterizează prin disurie, frecvența și urgența micțiunilor, ca și prin sensibilitate suprapubiană. În contrast, prezența febrei și sensibilității la nivelul unghiului costovertebral/costomuscular în asociere cu alte simptome clinice de infecție urinară la un pacient cu piurie și bacteriurie este sugestivă de pielonefrită acută. În timp ce diferențierea clinică poate fi ușoară la cei mai mulți copii mari, semnele paraclinice de localizare a infecției urinare sunt uneori necesare la copilul mic, la care semnele clinice de pielonefrită nu sunt totdeauna clare. Unele din aceste teste sunt disponibile în orice laborator, altele însă necesită echipamente speciale și sunt prea „s sofisticate” pentru utilizarea largă în clinică.

Din punct de vedere terapeutic este logic să se aprecieze că tratamentul ITU „joase” și cel al ITU „înalte” (extinse până la parenchimul renal) sau „complicate” (frecvent expresia unei malformații a tractului urinar) trebuie să fie adaptat ca intensitate și durată formei clinice.

Uneori diferențierea ITU „joasă” de cea „înaltă” este greu de făcut, criteriile nefiind întotdeauna operante; de aceea în practică se recomandă a considera și trata ITU ca și cum ne-am afla în prezența unei forme „înalte” sau „complicate” (Arion și colab, 1997; Durbin și colab, 1987; Field și colab, 1981; Grossman, 1985).

În plus, studii recente (Feld și colab, 1988; Feld și colab, 1989) au arătat că riscul de dezvoltare a leziunilor parenchimului renal în ITU, îndeosebi în

cele malformative, este cel mai înalt în primii 5 ani de viață, ceea ce face această categorie de copii deosebit de vulnerabilă.

10. TRATAMENT

Deoarece tratamentul în suspiciunea unei ITU debutează, în general, când agentul cauzal este identificat, tratamentul empiric al ITU se bazează pe datele clinice ale copilului, grupa de vârstă dominantă pentru anumiți agenți uropatogeni cuplată cu sensibilitatea antimicrobiană a acestora în comunitatea respectivă, complianța pacientului și capacitatea de efectuare cu perseverență a terapiei (Chang și Shortliffe, 2006).

În general un copil sănătos cu o prezumție de ITU necomplicată, care este non-toxică, va primi lichide, o îngrijire adecvată și o observație atentă a medicului de familie sub o terapie cu antibiotice pe cale orală (Shortliffe și colab, 2002). Terapia antimicrobiană trebuie inițiată prompt după obținerea unei uroculturi. La acești pacienți, antibioticele cu spectru larg vor fi recomandate ca „acoperire empirică“ (tabelul 9). Prima linie de agenți antimicrobieni include amoxicilina, trimethoprim-sulfametoxazolul (TMP-SMX), nitrofurantoinul și cefalosporinele (ex. cefixime) (Malhotra și colab, 2004; Hoberman și colab, 1999). La copilul sub vârsta de 2 ani, o cură scurtă (ex 3-5 zile) este adecvată deoarece curele lungi cu antibiotice pe cale orală nu s-au dovedit mai eficace (Jogart și colab, 1991). *E. coli* este uropatogenul cel mai frecvent întâlnit ca etiologie în cele mai multe cazuri de ITU la sugarii și copiii mici fără malformații de tract urinar prezente. De peste 20 de ani, totuși, se notează

o creștere a rezistenței la ampicilină, augmentin și TMP-SMX a *E. coli* asociată cu ITU (Fritzsche și colab, 2005; Gupta K, 2003; Brown și colab, 2002). Este important de a lua în considerare predominanța *pattern*-ului rezistenței antimicrobiene când se alege un medicament în tratamentul unei prezumate ITU.

În contrast, în cazul unui copil cu o ITU acută, unor pacienți cu imunodeficiență sau sugari sub vârsta de 2 luni trebuie luată în considerație o pielonefrită acută sau o ITU complicată. Acești pacienți trebuie internați în spital și vor beneficia de rehidratare și terapie antimicrobiană cu spectru larg pe cale parenterală, imediat după ce urocultura este obținută (tabelul 10). De notat, că sugarii sub vârsta de 60-90 de zile au o evoluție a bolii cu modificări rapide, datorită fiziologiei lor și sistemului imun incomplet dezvoltat (Hanson, 1976; Littlewood, 1972). O evaluare a unei septicemii care include efectuarea unui aspirat urinar suprapubian și a unei hemoculturi trebuie efectuată înaintea de luarea unei atitudini. Orice pacient cu o complianță discutabilă sau dificil de urmărit în evoluție trebuie internat în spital pentru tratament. În general combinația ampicilină sau cefalosporină (ex. cefazolin) plus un aminoglicozid (ex. gentamicină) este adecvată pentru „acoperirea“ celor mai mulți agenți uropatogeni. Datorită modificării *pattern*-ului de rezistență al agenților bacterieni uropatogeni și al unei „îngrijorări“ pentru nefrotoxicitate, o cefalosporină de generația a treia (ex. ceftriaxone sau ceftazidime) este utilizată ca o alternativă la regimul terapeutic inițial (Ashkenazi și colab, 1991). Studii recente demonstrează, de asemenea, eficacitatea cefalosporinelor de generația a patra (ex. cefepime) în administrare parenterală, la copiii cu ITU (Arrieta și colab, 2001; Jones și colab, 2004).

Tabelul 9

Terapia antimicrobiană pe cale orală în ITU la copil

Medicament	Doza zilnică (mg/kg/zi)	Frecvența
Penicilina		
Ampicilina	50-100	La 6 ore interval
Amoxicilina	20-40	La 8 ore interval
Augmentin	20-40	La 8 ore interval
Sulfamide		
Trimethoprim-sulfametoxazol	8*	La 6 ore interval
Cefalosporine		
Cefalexin	25-50	La 6 ore interval
Cefaclor	20	La 8 ore interval
Cefixim	8	La 12-14 ore interval
Cefadroxil	30*	La 12-14 ore interval
Fluoroquinolone		
Ciprofloxacina	20-40*	La 12 ore interval
Acid nalidixic	55	La 6 ore interval
Alte medicamente		
Nitrofurantoin	5-7	La 6 ore interval

*Este necesară ajustarea dozei în raport cu azotemia

Tabelul 10

Medicamente antimicrobiene administrate parenteral în ITU la copil

Medicament	Doza zilnică (mg/kg/zi)	Frecvența
Aminoglicozide Gentamicină Tobramicină	7,5* 7,5*	La 8 ore interval La 8 ore interval
Penicilină Ampicilină Ticarcilină	50-100 50-200	La 6 ore interval La 4-8 ore interval
Cefalosporine Cefazolin Cefotaxime Ceftriaxone Ceftazidime Cefepime	25-50* 50-180* 50-75 90-150* 100	La 6-8 ore interval La 4-6 ore interval La 12-14 ore interval La 8-12 ore interval La 12 ore interval
Fluoroquinolone Ciprofloxacina	18-30*	La 8 ore interval

* Necesitatea ajustării dozei în raport cu azotemia

Promptitudinea terapiei în suspiciunea de pielonefrită acută este de maximă importanță, deoarece o întârziere în instituirea tratamentului se asociază cu o infecție mult mai severă și cu agravarea leziunilor renale (Hoberman și colab, 1999; Smelie și colab, 1985). Tratamentul parenteral este menținut până ce pacientul este clinic stabil și afebril, în general 48-72 de ore; după aceasta regimul terapeutic antimicrobian poate fi schimbat cu o terapie orală bazată pe sensibilitatea uropatogenului izolat prin urocultură. Pentru copiii cu vârstă de 2 luni-2 ani, schema stabilită de *Academia Americană de Pediatrie* (1999) sugerează completarea duratei terapiei la 7-14 zile. Pentru copiii mari, durata optimă a tratamentului rămâne în discuție. Numeroase studii au demonstrat că rezoluția simptomelor și eradicarea agentului patogen cauzal se face în 7-14 zile de terapie cu antibiotice (Weir și colab, 2000; Hoberman și colab, 1999; Gauthier și colab, 2004).

Opțiunile alternative pentru *managementul* ambulator includ terapia parenterală pentru pacienții cu tablou clinic corespunzător unei pielonefrite acute. O serie de studii au demonstrat că administrarea parenterală, o dată pe zi, de gentamicină sau ceftriaxone într-un centru de zi de tratament este salvatoare, eficientă și cost-efectivă la copiii cu ITU (Gauthier și colab, 2004; Lieu și colab, 1992; Baskin și colab, 1992). Imediat ce agentul uropatogen este izolat în urocultură și sensibilitatea antimicrobiană este demonstrată, copiii pot fi trecuți pe un tratament oral în completarea unei cure de 10 zile. O cură de 14 zile cu cefixim, pe cale orală, a fost demonstrată a fi eficientă și o opțiune cost-efectivă la copiii cu ITU care pot tolera lichidele (Hoberman și colab, 1999). Fluoroquinolonele în formule intravenoase sau orale s-au demonstrat a avea o „acoperire“ excelentă asupra germenilor gram-negativi și pozitivi

din tractul urinar (Koyle și colab, 2003). Deși fluoroquinolonele sunt larg utilizate în terapia adulților cu ITU, folosirea acestor medicamente a fost istoric descurajată la copii legat de artrotoxicitatea indusă de aceste medicamente ce a fost demonstrată pe modele animale (Burkhardt și colab, 1997). Datele științifice disponibile sunt insuficiente în demonstrarea unei asocieri necchivoce ca artropatia la populația pediatrică (Grdy, 2003; Jafri și colab, 1999). Floroquinolone, ca ciprofloxacina, pot fi considerate în terapia ITU la copil (Chang și Shortliffe, 2006).

10.1. Tratamentul ITU fungice

Deși fungii sunt rar constatați în tractul urinar la copiii sănătoși, incidența ITU fungice este crescută la pacienții spitalizați. În unitățile de terapie intensivă neonatală, în o largă „îngrijire“ terțiară, Bryant și colab (1999) au constatat o incidență a candiduriei de 0,5% în timp ce Phillips și Karłowicz (1997) au raportat *Candida sp* în 42% din pacienții cu ITU. Factorii de risc pentru dezvoltarea funguriei includ terapia pe termen lung cu antibiotice, utilizarea de catetere de drenaj urinar, nutriția parenterală și imunosupresia (Kauffman și colab, 2000). Majoritatea covârșitoare a ITU fungice sunt determinate de *Candida spp* urmată de *Arpegillos spp*, *Cryptococcus spp* și *Coccidioides spp* (Sobel și colab, 1999). Tabloul clinic al pacienților cu fungurie variază de la absența simptomelor la septicemia fulminantă. Tractul urinar este punctul de intrare primară cel mai frecvent, dar, de asemenea, poate reprezenta sediul unei infecții diseminate. Ca o consecință, provocarea pentru clinician este de a determina dacă prezența fungului în tractul urinar reprezintă infecție, colonizare sau o contaminare.

Similar infecției bacteriene, ITU cu fungi este ideal diagnosticată prin aspirație suprapubiană sau

cateterizare verticală transuretrală. Culturile de urină cu peste 10^4 colonii/ml sunt folosite ca și criterii pentru terapie (Jacobs și colab, 1996). Prezența unei uroculturi pozitive determină evaluarea în continuare a tractului urinar superior prin ultrasonografie renală pentru depistarea unor eventuale focare de fungurie. „Ghemuri“ fungice renale au fost identificate la 35% din pacienții cu ITU cu *Candida* la populația pediatrică (Phillips și colab, 1997; Bryant și colab, 1999).

Opțiunile terapeutice pentru ITU fungice rămân, în mod curent, controversate (Chang și Shortliffe, 2006). Investigațiile efectuate la adulți au arătat că terapia infecției fungice asimptomatice a vezicii urinare determină o slabă/insuficientă eradicare pe termen lung și niciun beneficiu clinic (Sobel și colab, 2000; Simpson și colab, 2004). Excluderea utilizării cateterizării tractului urinar nu a demonstrat o clară măsură de rezolvare a infecției (Shortliffe, 2002). Pacienții simptomatici pot fi tratați cu irigații cu amfotericina B a vezicii urinare sau cu fluconazol pe cale orală. Deși nu există un consens asupra tratamentului optim ca doză și durată, irigațiile vezicii urinare cu amfotericină constau în irigații zilnice cu 50 mg/l timp de 7 zile (Wise și colab, 1999) sau în irigații continue (42 ml/oră) timp de 72 de ore (Wise și colab, 1982).

„Bezoarii“ de origine fungică în sistemul colector urinar pot determina obstrucția la copil. Pacienții cu aceste „depozite“ de fungurie ale tractului urinar superior trebuie să primească o terapie sistemică cu amfotericină B sau cu fluconazol. În caz de obstrucție, nefrostomia percutană este utilizată pentru drenaj și irigație potențială locală. Îndepărtarea chirurgicală a „depozitelor“ fungale trebuie să se efectueze dacă „bezoarii“ persistă (Shortliffe și colab, 2002).

10.2. Profilaxia antimicrobiană

Deoarece leziunile renale și „cicatricile“ au fost demonstrate că apar numai în prezența infecției, scopul profilaxiei antimicrobiene este sterilizarea urinei (Ransley și colab, 1979). Agentul antimicrobian profilactic ideal, administrat pe cale orală, realizează un nivel terapeutic în urină, în timp ce, concomitent, menține o concentrație fecală scăzută a drogului. Prin anularea concentrației înalte a medicamentelor în intestin, dezvoltarea rezistenței tulpinilor bacteriene poate fi prevenită sau limitată în flora fecală. Similar selecției unui antibiotic în tratament, agentul medicamentos ales pentru profilaxie trebuie să fie bazat pe „modelele“ de rezistență antibacteriană.

După efectuarea tratamentului pentru o primă infecție sugarii sau nou-născuții trebuie să primească

diferiți agenți antimicrobieni pentru profilaxie până când o evaluare completă pentru o anomalie anatomică a tractului urinar este îndeplinită (Malhotra și colab, 2004). Profilaxia trebuie să fie luată în considerație la pacienții cu un istoric de RVU (Elder și colab, 1997), cu imunosupresie sau cu obstrucție urinară parțială pentru scăderea potențialului de dezvoltare a ITU. O dată inițiată profilaxia cu antibiotice, aceasta este continuată până ce „predispoziția“ ce stă la baza ITU este rezolvată.

Profilaxia cu antibiotice poate fi, de asemenea, luată în considerare la copiii cu ITU recurente cu anatomie și funcție normală (Mangiarotti și colab, 2000). La pacienții cu istoric de două ITU în 6 luni sau trei ITU în 12 luni, profilaxia cu antibiotice a fost demonstrată a fi mai eficientă decât *placebo* în scăderea numărului de recurențe (Lohr și colab, 1977; Smelie și colab, 1978; Stamm și colab, 1980; Schaeffer și colab, 1982). Pentru profilaxie în aceste cazuri au fost utilizate variate antibiotice, ce includ nitrofurantoin, TMP-SMX, cefalosporine și fluoroquinolone; cu toate acestea nici un singur antibiotic nu s-a demonstrat a fi superior (Albert și colab, 2004; Williams și colab, 2001).

10.3. Bacteriuria asimptomatică

Bacteriuria prezentă la copilul aparent sănătos a fost descrisă și cunoscută ca bacteriurie asimptomatică sau „bacteriurie mascată“. Deși bacteriuria asimptomatică poate apărea la toate vârstele, incluzând nou-născuții, sugarii și adulții, ea este mai frecventă la fetele de vârstă școlară. În studiile epidemiologice efectuate de Kunin (1970) se notează că 1,1% din fetele cu vârsta între 5 și 18 ani prezintă bacteriurie asimptomatică.

În bacteriuria asimptomatică, ca și în infecțiile de tract urinar simptomatice, agentul patogen cel mai frecvent este *E. coli* (Savage și colab, 1975); mai puțin frecvent se întâlnesc *Klebsiella*, *Proteus* și *Staphylococcus*. Tulpinile de *E. coli* care determină bacteriurie simptomatice sunt mai puțin virulente decât acelea întâlnite la copiii cu ITU simptomatice; ele sunt frecvent netipabile pentru serotipul „O“, prezintă aglutinare bacteriană spontană și sunt sensibile la efectul antibacterian al serului uman normal (Lindberg și colab, 1995).

Tratamentul bacteriuriei asimptomatice a rămas neclar pentru o perioadă lungă de timp. Kunin (1980) a sugerat că tratamentul copiilor cu bacteriurie asimptomatică este justificat în scopul reducerii morbidității prin această entitate. Savage și colab (1975) au fost primii care au evaluat eficacitatea profilaxiei cu antibiotice/chimioterapice în scopul

prevenirii reinfecțiilor la copiii cu bacteriurie asimptomatică; acești autori au constatat că în ciuda *clearance*-ului bacteriuriei prin terapia cu nitrofurantoin, nu există o diferență semnificativă în rata recurenței între grupul tratat și cel netratat, după 3 ani de observație. Studiul Newcastle (1981) asupra bacteriuriei asimptomatice a evidențiat rezultate similare.

Pe baza acestor observații, recomandarea curentă la copiii cu bacteriurie asimptomatică este că nu trebuie tratați cu antibiotice, de asemenea, că nu trebuie să se efectueze un *screening* de rutină pentru decelarea bacteriuriei asimptomatice (Lindberg și colab, 1978; Wettergreen și colab, 1990; Schlager și colab, 1995). Funcția renală la copiii cu bacteriurie asimptomatică rămâne neafectată dacă nu se asociază anomalii urologice sau „cicatrici“ renale; de asemenea, afectarea dimensiunilor renale și constituirii de noi „cicatrici“ la copiii cu bacteriurie asimptomatică este neobișnuită.

Pe o perioadă de dispensarizare de 6 ani a copiilor cu bacteriurie asimptomatică, Wettergreen și colab (1990) au raportat rezolvarea spontană a acestui „tablou clinic“ fără nici un tratament în 36 din cele 50 de cazuri (72%).

11. COMPLICAȚII

Interacțiunea gazdă-uropatogen-mediul este incomplet înțeleasă nu numai în dezvoltarea ITU dar, de asemenea, în evoluția progresivă a ITU la copil. Ca rezultat este dificil de a determina dacă un episod de cistită se va rezolva fără incidente sau va determina o infecție mai severă ce implică și rinichiul. Pediaterul urolog va lua în discuție unele sechele ale pielonefritei, ce includ formarea de abcese renale, pionefroza, pielonefrita sau cistita emfizematoasă și pielonefrita xantogranulomatoasă (Malhorta și colab, 2004; Ma și Shortliffe, 2004). Recunoașterea promptă și tratamentul ITU superior sunt cruciale în prevenirea leziunii renale ireversibile potențiale.

12. CONSECINȚE PE TERMEN LUNG ALE ITU LA COPIL

Copiii cu ITU superioară (ex. pielonefrită) sunt cu un risc pentru leziuni parenchimatose renale

ireversibile evidențiate prin cicatrici renale. Cicatricile renale sunt notate în 10% la 30% din copiii cu ITU (Pylkkanen și colab, 1981; Stokland și colab, 1996). Metoda folosită cel mai larg pentru detectarea cicatricilor renale este scintigrafia renală cu ^{99m}Tc glucoheptanat sau ^{99m}Tc DMSA (dimer-captosuccinic acid) (Paterson A, 2004). Deși mecanismele exacte responsabile pentru cicatricile renale secundare ITU sunt, în mod curent, neclare (Jahnukainen și colab, 2005), factorii de risc includ RVU sau anomalii obstructive ale tractului urinar precum și ITU recurente și întârzierea în terapia ITU. Un recent studiu efectuat de Orellana și colab (2004) constată o incidență semnificativ înaltă a leziunilor renale la copiii cu ITU non-E coli. Smellie și colab (1998) au constatat cicatrici renale mai frecvent la sugarii și copiii mici și mai puțin frecvent la copiii mari și tinerii adulți, care sugerează că rinichii tinerilor sunt mai sensibili la producerea de leziuni.

Studiile pe termen lung au stabilit relația cauzală între leziunea renală după infecția tractului urinar și dezvoltarea consecutivă a hipertensiunii arteriale (Smellie și colab, 1998; Jacobson și colab, 1989; Wenerstrom și colab, 2000).

Patogeneza rămâne totuși neclară deși sistemul renină-angiotensină și peptidul natriuretic atrial au fost propuse ca mecanisme. În prezent, nu sunt bine stabilite relațiile dintre severitatea hipertensiunii, gradul cicatricilor renale și rata de filtrare glomerulară. Deși incidența bolii renale în stadiul final asociată cu ITU la copil este neobișnuită (Sreenarasimhaiah și colab, 1998; Wenerstrom și colab, 2000), aceasta rămâne o cauză recunoscută de dializă și transplant renal în unele părți ale lumii (Risdon și colab, 1993; Al-Eisa, 2004).

Wennestrom și colab (2000) au evidențiat că rata de filtrare glomerulară a fost semnificativ redusă în rinichii cu prezența de cicatrici în cursul unei perioade urmărite de 20 de ani. Într-un alt studiu efectuat de Jacobson și colab (1989) pe 30 de copii cu prezența de cicatrici renale focale nonobstructive, aceștia au fost urmăriți pe o perioadă de 27 de ani. În final, 3 pacienți cu rinichi cu cicatrici bilaterale au dezvoltat o boală renală în stadiu final. Aceste studii longitudinale au impus necesitatea urmăririi pe termen lung a pacienților copii cu ITU și cicatrici renale.

BIBLIOGRAFIE

1. **Abraham HM, Stoller ML** – Infection and urinary stones. *Curr Opin Urol*, 2003, 13 (1), 63 – 67.
2. **Aggarwal VK, Verrier Jones K, Asscher AW et al** – Covert bacteriuria: long term follow-up. *Arch Dis Child*, 1991, 66 (11), 1284 – 1286.
3. **Albert X, Huertas J, Pereiro J et al** – Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 4, 1 – 56.
4. **Al-Eisa, Samhan M, Naseef M** – End-stage renal disease in Kuwaiti children: an 8 – year experience. *Transplant Proc*, 2004, 36 (6), 1788 – 1791.
5. **American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection**. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*, 1999, 103 (4 Pt 1): 843 – 852.
6. **American Academy of Pediatrics**. Task Force on Circumcision. Circumcision policy statement. *Pediatrics*, 1999, 103 (3), 686 – 693.
7. **Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD et al** – Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*, 2003, 301 (5629), 105 – 107.
8. **Arion C, Popescu I, Dinu B și colab** – Tratamentul secvențial cu Cefuroxim (Zinacef) și Cefuroxim-axetil (Zinnat) în infecțiile nediferențiate ca localizare la copilul în vârstă de până la 5 ani. *Pediatria*, 1997, XLVI,1,147 – 152.
9. **Arrieta AG, Bradley JS** – Empiric use of cefepim in the treatment of serious urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20 (3), 350 – 355.
10. **Ashkenazi S, Even-Tov S, Samra Z et al** – Uropathogens of various childhood population and their antibiotic susceptibility. *Pediatr Infect Dis J*, 1991, 10 (10), 742 – 746.
11. **Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR** – Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*, 1992, 120 (1), 22 – 27.
12. **Bauchner H, Philipp B, Dashefsky B et al** – Prevalence of bacteriuria in febrile children. *Pediatr Infect Dis J*, 1987, 6 (3), 239 – 242.
13. **Benador D, Benador N, Slosman D et al** – Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet*, 1997, 349 (9044), 17 – 19.
14. **Bitsori M, Maraki S, Raissaki M et al** – Community-acquired urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20 (11), 1583 – 1586.
15. **Bower JM, Eto DS, Mulvey MA** – Covert operations of uropathogenic *Escherichia coli* within the urinary tract. *Traffic*, 2005, 6 (1), 18 – 31.
16. **Brown PD, Freeman A, Foxman B** – Prevalence and predictors of TMP/SMX among uropathogenic *E. coli* isolates in Michigan. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 (8), 1061 – 1066.
17. **Bryant K, Maxfield C, Rabalais G** – Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J*, 1999, 18 (11), 959 – 963.
18. **Buckley Jr RM, McGuckin M, MacGregor RR** – Urine bacterial counts after sexual intercourse. *N Engl J Med*, 1978, 298 (6), 321 – 324.
19. **Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB** – Quinolone arthropathy in animal versus children. *Clin Infect Dis*, 1997, 25 (5), 1196 – 1204.
20. **Chang SL, Shortliffe LD** – Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*, 2006 (53), 379 – 400.
21. **Cheng YW, Wong SN** – Diagnosing symptomatic urinary tract infections in infants by catheter urine culture. *J Pediatr Child Health*, 2005, 41 (8), 437 – 440.
22. **Conrad S, Busch R, Shalev M et al** – Complicated urinary tract infections. *Eur Urol*, 1991, 19 (Suppl 1), 16 – 22.
23. **Coppa GV, Gabrielli O, Giorgi P et al** – Preliminary study of breastfeeding and bacterial adhesion to uroepithelial cells. *Lancet*, 1990, 335 (8689), 569 – 571.
24. **Cox CE, Hinman Jr. F** – Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection. *J Urol*, 1961, 86, 739 – 748.
25. **Dacher JN, Hitzel A, Avni FE et al** – Imaging strategies in pediatric urinary tract infection. *Eur Radiol*, 2005, 15 (7), 1283 – 1288.
26. **Elder JS, Peters CA, Arant Jr BS et al** – Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*, 1997, 157 (5), 1846 – 1851.
27. **Finer G, Landau D** – Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4 (10), 631 – 635.
28. **Foxman B** – Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economics costs. *Dis Mon*, 2003, 49 (2), 53 – 70.
29. **Foxman B, Barlow R, D'Arcy H et al** – Urinary tract infections: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol*, 2000, 10 (8), 509 – 515.
30. **Foxman B, Manning SD, Tallman P et al** – Uropathogenic *Escherichia coli* are more likely than commensal *E. coli* to be shared between heterosexual sex partners. *Am J Epidemiol*, 2002, 156 (12), 1133 – 1140.
31. **Freedman AL** – Urologic disease in North America Project: trends in resource utilization for urinary tract infections in children. *J Urol*, 2005, 173 (3), 949 – 954.
32. **Fritzche M, Ammann RA, Droz S et al** – Changes in antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing urinary tract infections in hospitalized children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005, 24 (3), 233 – 235.
33. **Garcia FL, Nager AL** – Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*, 2002, 109 (5), 846 – 851.
34. **Gauthier M, Chevalier I, Sterescu A et al** – Treatment of urinary tract infection among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at a day treatment center. *Pediatrics*, 2004, 114 (4), 469 – 476.
35. **Grady R** – Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22 (12), 1128 – 1132.
36. **Griebing TL** – Urologic diseases in American Project: trends in resource use for urinary tract infections in men. *J Urol*, 2005, 173 (4), 1288 – 1294.
37. **Gupta K** – Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am*, 2003, 17 (2), 243 – 259.
38. **Guyer DM, Radulovic S, Jones FE et al** – Sat, the secreted autotransporter toxin of uropathogenic *E. coli*, is a vacuolating cytotoxin for bladder and kidney epithelial cells. *Infect Immun*, 2000, 70 (8), 4539 – 4546.
39. **Hanson LA** – *Escherichia coli* infections in childhood: significance of bacterial virulence and immune defence. *Arch Dis Child*, 1976, 51 (10), 737 – 742.
40. **Hansson S, Jodal U, Lincoln K et al** – Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II. Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. *BMJ*, 1989, 298 (6677), 856 – 859.
41. **Hanson LA, Korotkova M, Haversen L et al** – Breast-feeding, a complex support system for the offspring. *Pediatr Int*, 2002, 44 (4), 347 – 352.
42. **Haversen L, Ohlsson BG, Hahn – Zoric M et al** – Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF – kappa B. *Cell Immunol*, 2002, 220 (2), 83 – 95.
43. **Hellerstein S** – Recurrent urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis*, 1982, 1 (4), 271 – 281.
44. **Herzog LW** – Urinary tract infection and circumcision: a case – control study. *Am J Dis Child*, 1989, 143 (3), 348 – 350.
45. **Hoberman A, Wald ER** – Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16 (1), 11 – 17.
46. **Hoberman A, Wald ER, Hickey RW et al** – Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*, 1999, 104 (1 Pt 1), 79 – 86.
47. **Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J et al** – Bacteremic urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19 (7), 630 – 634.
48. **Hooton TM, Scholes D, Hughers JP et al** – A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infections in young women. *N Engl J Med*, 1996, 335 (7), 468 – 474.
49. **Jacobs LG, Skidmore EA, Freeman K et al** – Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis*, 1996, 22 (1), 30 – 35.
50. **Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG et al** – Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow – up. *BMJ*, 1989, 299 (6701), 703 – 706.
51. **Jafri HS, McCracken Jr GH** – Fluoroquinolones in paediatrics. *Drug*, 1999, 558 (Suppl 2), 43 – 48.

52. **Jahnukainen T, Chen M, Celsi G** – Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20 (8), 1043 – 1053.
53. **Jodal U** – The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am*, 1987, 1 (4), 713 – 729.
54. **Johnson JR** – Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*, 2003, 17 (2), 261 – 278.
55. **Jojar G** – Comparison of 3-day versus 14-day treatment of lower urinary tract infection in children. *Int Urol Nephrol*, 1991, 23 (2), 129 – 134.
56. **Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC** et al – Rates and antimicrobial resistance among common bacterial pathogens causing respiratory, blood, urine and skin soft tissue infections in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004, 23 (6), 445 – 455.
57. **Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD** et al – Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Disease (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*, 2000, 30 (1), 14 – 18.
58. **Kavanagh EC, Ryan S, Awan A** et al – Can MRI replace DMSA in the detection of renal parenchymal defects in children with urinary tract infections? *Pediatr Radiol*, 2005, 35 (3), 275 – 281.
59. **Kehinde EO, Rotimi VO, Al – Hunayan A** et al – Bacteriology of urinary tract infections associated with indwelling j ureteral stents. *J Endourol*, 2004, 18 (9), 891 – 896.
60. **Kiyan G, Dagli TE, Iskot SH** et al – Epididymitis in infants with anorectal malformation. *Eur Urol*, 2003, 43 (5), 576 – 579.
61. **Koyle MA, Barqawi A, Wild J** et al – Pediatric urinary tract infections: the role of fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22 (12), 1133 – 1137.
62. **Kunin CM** – A ten – year study of bacteriuria in school girls. Final report of bacteriologic, urologic and epidemiologic findings. *J Infect Dis*, 1970, 122, 382.
63. **Ladhani S, Gransden W** – Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child*, 2003, 88 (5), 444 – 445.
64. **Langley JM, Hanakovski M, Leblanc JC** – Unique epidemiology of nosocomial urinary tract infection in children. *Am J Infect Control*, 2001, 29 (2), 94 – 98.
65. **Lieu TA, Baskin MN, Schwartz JS** et al – Clinical and cost-effectiveness of outpatient strategies for management of febrile infants. *Pediatrics*, 1992, 89 (6 Pt 2), 1135 – 1144.
66. **Lindberg U, Claesson J, Hanson LA** et al – Asymptomatic bacteriuria in school girls. VIII. Clinical course during 3-year follow – up. *J Pediatr*, 1978, 92, 194.
67. **Lindberg U, Hanson LA, Jodal U** et al – Asymptomatic bacteriuria in school girls. II. Differences in *Escherichia coli* causing asymptomatic bacteriuria and symptomatic bacteriuria. *Acta Paediatr Scand*, 1995, 64, 432.
68. **Littlewood JM** – 66 infants with urinary tract infection in first month of life. *Arch Dis Child*, 1972, 47 (252), 218 – 226.
69. **Lohr JA, Nunley DH, Howards SS** et al – Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. *Pediatrics*, 1977, 59 (4), 562 – 565.
70. **Ma JF, Shortliffe LM** – Urinary tract infections in children: etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am*, 2004, 31 (3), 517 – 526.
71. **Maihotra SM, Kennedy II WA** – Urinary tract infections in children: treatment. *Urol Clin North Am*, 2004, 31 (3), 527 – 534.
72. **Mangiarotti P, Pizzini C, Fanos V** – Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review. *J Chemother*, 2000, 12 (2), 115 – 123.
73. **Marild S, Hanson S, Jodal U** et al – Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr*, 2004, 93 (2), 164 – 168.
74. **Marild 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.
75. **Martinell J, Hansson S, Claesson I** et al – Detection of urographic scars in girls with pyelonephritis followed for 13 – 38 years. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14 (10 – 11), 1006 – 1010.
76. **Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ** et al – Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97 (16), 8829 – 8835.
77. **Nguyen H, Weir M** – Urinary tract infection as a possible marker for teenage sex. *South Med J*, 2002, 95 (8), 867 – 869.
78. **Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V** et al – Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vezicoureteral reflux: results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19 (10), 1122 – 1126.
79. **Paterson A** – Urinary tract infection: an update on imaging strategies. *Eur Radiol*, 2004, 14 (Suppl 4), L 89 – 100.
80. **Pewit EB, Schaeffer AJ** – Urinary tract infection in urology, including acute and chronic prostatitis. *Infect Dis Clin North Am*, 1997, 11 (3), 623 – 646.
81. **Phillips JR, Karłowicz MG** – Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16 (2), 190 – 194.
82. **Popescu V** – Infecțiile tractului urinar. În: Popescu V. (sub redacția): Algoritm diagnostic și tratament, 1999, vol.1, cap.38, p.370 – 387.
83. **Popescu V, Arion C** – Tratamentul infecției urinare la copil. *Pediatria*, (București), 1978, 27, 1, 83 – 95.
84. **Popescu V, Arion C, Dragomir D** – Aspecte epidemiologice, etiologice și terapeutice în infecțiile tractului urinar la copil. Studiul privind 137 de cazuri. *Pediatria* (București), 1982, 31, 2, 163 – 182.
85. **Popescu V, Arion C, Dragomir D** – Infecțiile tractului urinar. În: Popescu V (ed): *Tratat de Pediatrie*, vol.III, cap.1.1.1., p. 183 – 310, Editura Medicală, București, 1985.
86. **Popescu V, Arion C, Dragomir D** – Refluxul vezico-ureteral (RVU). În: Popescu V (ed): *Tratat de Pediatrie*, vol.III, cap.1.6.6.3., p.187 – 190, Editura Medicală, București, 1985.
87. **Pylkkanen J, Viiska J, Koskimies O** – The value of level diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury. *Acta Paediatr Scand*, 1981, 70 (6), 879 – 883.
88. **Ransley PG, Risdon RA** – The pathogenesis of reflux nephropathy. *Contrib Nephrol*, 1979, 16, 90 – 97.
89. **Richter S, Ringel A, Shalev M** et al – The indwelling ureteric stent: a friendly procedure with unfriendly high morbidity. *BJU Int*, 2000, 85 (4), 408 – 411.
90. **Risdon RA, Yeung CK, Ransley PG** – Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study. *Clin Nephrol*, 1993, 40 (6), 308 – 314.
91. **Rodriguez LV, Spielman D, Herfkens RJ** et al – Magnetic resonance imaging for the evaluation of hydronephrosis, reflux and renal scarring in children. *J Urol*, 2001, 166 (3), 1023 – 1027.
92. **Russo T, Brown JJ, Jodush ST** et al – The O₄ specific antigen moiety of lipopolysaccharide but not the K₅₄ group 2 capsule is important for urovirulence of an extraintestinal isolate of *E. coli*. *Infect Immun*, 1996, 64 (6), 2343 – 2348.
93. **Russo TA, Carlino UB, Johnson JR** – Identification of a new iron-regulated virulence gene, *ireA*, in an extraintestinal pathogenic isolate of *E. coli*. *Infect Immun*, 2001, 69 (10), 6209 – 6219.
94. **Savage DCL, Howie G, Adler K** et al – Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. *Lancet*, 1975, 1, 358.
95. **Schaeffer AJ, Jones JM, Flynn SS** – Prophylactic efficacy of cinoxacin in recurrent urinary tract infection: biologic effects on the vaginal and fecal flora. *J Urol*, 1982, 127 (6), 1128 – 1131.
96. **Schlager TA, Clark M, Anderson S** – Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. *Pediatrics*, 2001, 108 (4), 71 – 74.
97. **Schlager TA, Dilks S, Trudell J** et al – Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: natural history. *J Pediatr*, 1995, 126 (3), 490 – 496.
98. **Schlager TA, Hendley JO, Bell AL** et al – Clonal diversity of *E. coli* colonizing stools and urinary tracts of young girls. *Infect Immun*, 2002, 70 (3), 1225 – 1229.
99. **Shoen EJ, Colby CJ, Ray GT** – Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics*, 2000, 105 (4 Pt 1), 789 – 793.
100. **Shortliffe LM** – Urinary tract infection in infants and children. In: Walsh P, Retik AB, Vaughn ED et al, editors. *Cambell's urology*, 8th edition, Philadelphia: WB Saunders, 2002, p.1846 – 1884.
101. **Simpson C, Blitz S, Shafran SD** – The effect of current management on morbidity and mortality in hospitalized adults with funguria. *J Infect*, 2004, 49 (3), 248 -252.
102. **Smellie JM, Hodson CJ, Edward D** et al – Clinical and radiological features of urinary tract infection in childhood. *BMJ*, 1964, 5419, 1222 – 1226.
103. **Smellie JM, Katz G, Gruneberg RN** – Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1980, 92 (6), 770 – 775.

104. Smelie JM, Prescod NP, Shaw PJ et al – Childhood reflux and urinary infections: a follow-up of 10 – 41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol*, 1998, 12 (9), 727 – 736.
105. Smelie JM, Ransley PS, Normand JC et al – Development of new renal scars: a collaborative study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985, 290 (6486), 1957 – 1960.
106. Smith HS, Hughes JP, Hooton TM et al – Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. *Clin Infect Dis*, 1997, 25 (1), 63 – 68.
107. Sobel JD – Pathogenesis of urinary tract infection: role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am*, 1997, 11 (3), 531 – 549.
108. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D et al – Candiduria: a randomized, double – blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*, 2000, 30 (1), 19 – 24.
109. Sobel JD, Vasquez JA – Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol*, 1999, 17 (6), 410 – 414.
110. Sreenarasimhaiah S, Hellerstein S – Urinary tract infections *per se* do not cause end – stage kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 1998, 12 (3), 210 – 213.
111. Stamm WE, Counts GW, Wagner KE et al – Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1980, 92 (6), 770 – 775.
112. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B et al – Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr*, 1996, 129 (6), 815 – 820.
113. Sussman M, Gally DJ – The biology of cystitis: host and bacterial factors. *Annu Rev Med*, 1999, 50, 149 -158.
114. Toth I, Herault F, Beutin L et al – Production of cytolethal distending toxins by pathogenic *E. coli* strains isolated from human and animal sources: establishment of the existence of a new cdt variant (type IV). *J Clin Microbiol*, 2003, 41 (9), 4285 – 4291.
115. Uhlen P, Laestadius A, Jahnukainen T et al – Alpha-haemolysin of uropathogenic *E. coli* induces Ca₂₊ oscillations in renal epithelial cells. *Nature*, 2000, 405 (6787), 694 – 697.
116. Weir M, Brien J – Adolescent urinary tract infections. *Adolesc Med*, 2000, 11 (2), 293 – 313.
117. Wennerstrom M, Hansson S, Hedner T et al – Ambulatory blood pressure 16 – 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens*, 2000, 18 (4), 485 – 491.
118. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U et al – Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000, 154 (4), 339 – 345.
119. Wettergren B, Hellstrom M, Stockland E et al – Six-year follow-up of infants with bacteriuria on screening. *Br Med J*, 1990, 301, 845.
120. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G – Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand*, 1985, 74 (6), 925 – 933.
121. Williams G, Lee A, Craig J – Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr*, 2001, 138 (6), 868 – 874.
122. Wise GJ, Kuzinn PJ, Goldberg P – Amphotericin B as a urologic irrigant in the management of noninvasive candiduria. *J Urol*, 1982, 128 (1), 82 – 84.
123. Wise GJ, Talluri GS, Marella VK – Fungal infections of the genitourinary system: manifestations, diagnosis and treatment. *Urol Clin North Am*, 1999, 26 (4), 701 – 718.
124. Wiswell TE – The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. *Pediatrics*, 2000, 105 (4 pt 1), 860 – 862.
125. Wiswell TE, Enzenauer RW, Holton ME et al – Declining frequency of circumcision: implications for changes in the absolute incidence and male to female sex ratio of urinary tract infections in early infancy. *Pediatrics*, 1987, 79 (3), 338 – 342.
126. Wiswell TE, Smith FR, Bass JW – Decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics*, 1985, 75 (5), 901 – 903.
127. Wu CS, Wang SM, Ko WC et al – Group B streptococcal infections in children in a tertiary care hospital in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 2004, 373, 169 – 175.
128. Wult B, Bergsten G, Connell H et al – P fimbriae enhance the early establishment of *Escherichia coli* in the human urinary tract. *Mol Microbiol*, 2000, 38 (3), 456 – 464.
129. Zhang L, Foxman B – Molecular epidemiology of *E. coli* mediated urinary tract infections. *Front Biosci*, 2003, 8, 235 – 244.
130. Yamamoto S, Tsukamoto T, Terai A et al – Genetic evidence supporting the fecal-perineal-urethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*. *J Urol*, 1997, 157 (3), 1127 – 1129.