

**Lek. Katarzyna Werbel**

**Aspekty epidemiologiczne i kliniczne zakażeń układu moczowego  
u dzieci i młodzieży hospitalizowanych w Klinice Pediatrii  
i Nefrologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego  
w Białymstoku**

Rozprawa doktorska  
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
(dyscyplina: nauki medyczne)

**Promotor: dr hab. n. med. Katarzyna Taranta – Janusz**

Klinika Pediatrii i Nefrologii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii  
i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim



**Białystok 2022**

## SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W PRACY .....	4
SPIS TABEL .....	5
SPIS RYCIN .....	9
I. WSTĘP.....	14
1. Zakażenia układu moczowego (ZUM) u dzieci .....	14
1.1 Epidemiologia .....	14
1.2 Czynniki etiologiczne.....	15
1.3 Patofizjologia i mechanizmy zjadliwości bakterii .....	16
1.4 Mechanizmy obronne układu moczowego.....	20
1.5 Czynniki ryzyka zakażeń układu moczowego .....	22
1.6 Objawy zakażenia układu moczowego .....	30
1.7 Diagnostyka zakażeń układu moczowego.....	31
2. Klasyfikacja zakażeń układu moczowego .....	33
3. Profilaktyka zakażeń układu moczowego.....	35
4. Leczenie zakażeń układu moczowego .....	36
5. Wrażliwość czynników etiologicznych ZUM na antybiotyki.....	38
6. Postępowanie w ZUM u dzieci w świetle najnowszych zaleceń.....	39
II. HIPOTEZA BADAWCZA I CEL PRACY .....	41
III. PACJENCI I METODY .....	43
1. Grupa badana .....	43
2. Metody badań.....	45
2.1 Pomiary antropometryczne .....	45
2.2 Badania biochemiczne i mikrobiologiczne .....	45
2.3 Metody statystyczne.....	46
IV. WYNIKI.....	47
1. Charakterystyka kliniczna grupy badanej .....	47
2. Analiza badanych parametrów antropometrycznych, klinicznych i laboratoryjnych w grupie badanej.....	52
3. Analiza badań mikrobiologicznych w grupie badanej.....	94
4. Leki stosowane w terapii ZUM u pacjentów grupy badanej.....	119
4.1. Lekowrażliwość i lekooporność.....	122
V. PODSUMOWANIEWYNIKÓW .....	148

VI.	DYSKUSJA .....	151
VII.	WNIOSKI .....	171
VIII.	OGRANICZENIA BADANIA .....	172
IX.	PIŚMIENNICTWO .....	173
	STRESZCZENIE .....	192

## WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W PRACY:

BMI – wskaźnik masy ciała (*ang. body mass index*)

CAKUT – wady wrodzone nerek i dróg moczowych (*ang. congenital anomalies of kidney and urinary tract*)

CART – drzewo klasyfikacji i regresji (*ang. Classification and Regression Tree*)

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

CRP – białko C – reaktywne (*ang. C – reactive protein*)

CUM – cystoureterografia mikcyjna

Cystitis (łac.) – zapalenie pęcherza moczowego

Maks. – maksimum

Min. – minimum

m.ż. – miesiąc życia

OOZN – ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek

OPM – odpływ pęcherzowo – moczowodowy

pC – percentyl

PChN – przewlekła choroba nerek

PCT – prokalcytonina

Q1 – kwartyl 1

Q3 – kwartyl 3

r.ż. – rok życia

THP – białko Tamma – Horsfalla (*ang. Tamm – Horsfall protein*)

USG – ultrasonografia

WBC – białe krwinki krwi (*ang. white blood cells*)

ZCT – zastawki cewki tylnej

ZUM – zakażenie układu moczowego

## SPIS TABEL:

**Tab. 1.** Liczba epizodów ZUM w grupie chłopców i w grupie dziewcząt w zależności od wieku pacjenta.

**Tab. 2.** Liczba epizodów ZUM u pacjentów w grupie badanej w zależności od percentyla masy ciała.

**Tab. 3.** Liczba epizodów ZUM u pacjentów w grupie badanej w zależności od percentyla BMI.

**Tab. 4.** Liczba i odsetek epizodów ZUM u chłopców w grupie badanej z podziałem na wiek i przebieg infekcji.

**Tab. 5.** Liczba i odsetek epizodów ZUM u dziewcząt w grupie badanej z podziałem na wiek i przebieg infekcji.

**Tab. 6.** Liczba epizodów ZUM u pacjentów < 2 r.ż. w grupie badanej w zależności od płci i wieku.

**Tab. 7.** Liczba epizodów OOZN u pacjentów w grupie badanej w zależności od płci i wieku.

**Tab. 8.** Liczba epizodów zapalenia pęcherza moczowego u pacjentów w grupie badanej w zależności od płci i wieku.

**Tab. 9.** Liczba pacjentów z wadą anatomiczną w grupie badanej z podziałem na płeć.

**Tab. 10.** Liczba pacjentów z odpływem pęcherzowo – moczowodowym w grupie badanej z podziałem na płeć.

**Tab. 11.** Liczba pacjentów z zaburzeniami mikcji i zaburzeniami czynnościowymi dolnych dróg moczowych w grupie badanej z podziałem na płeć.

**Tab.12.** Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab.13.** Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.

**Tab.14.** Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab.15.** Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.

**Tab. 16.** Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów grupy badanej nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 17.** Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u chłopców nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 18.** Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u dziewcząt nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 19.** Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 20.** Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.

**Tab. 21.** Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 22.** Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.

**Tab. 23.** Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów grupy badanej nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 24.** Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u chłopców nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 25.** Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u dziewcząt nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 26.** Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u pacjentów w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 27.** Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.

**Tab. 28.** Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 29.** Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.

**Tab. 30.** Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u pacjentów grupy badanej nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 31.** Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u chłopców nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 32.** Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u dziewcząt nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 33.** Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 34.** Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.

**Tab. 35.** Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 36.** Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.

**Tab. 37.** Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów grupy badanej nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 38.** Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u chłopców nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 39.** Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u dziewcząt nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.

**Tab. 40.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej w zależności od obecności wady układu moczowego.

**Tab. 41.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu chłopców w grupie badanej w zależności od obecności wady układu moczowego.

**Tab. 42.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu dziewcząt w grupie badanej w zależności od obecności wady układu moczowego.

**Tab. 43.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej z wadą układu moczowego w zależności od płci.

**Tab. 44.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej bez wady układu moczowego w zależności od płci.

**Tab. 45.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej w zależności od stosowania chemioprophylaktyki.

**Tab. 46.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu chłopców w grupie badanej w zależności od stosowania chemioprophylaktyki.

**Tab. 47.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu dziewcząt w grupie badanej w zależności od stosowania chemioprophylaktyki.

**Tab. 48.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej stosujących chemioprophylaktykę w zależności od płci.

**Tab. 49.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej bez chemioprophylaktyki w zależności od płci.

**Tab. 50.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej w zależności od wywiadu w kierunku nawrotowych ZUM.

**Tab. 51.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu chłopców w grupie badanej w zależności od wywiadu w kierunku nawrotowych ZUM.

**Tab. 52.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu dziewcząt w grupie badanej w zależności od wywiadu w kierunku nawrotowych ZUM.

**Tab. 53.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej z nawrotami ZUM w zależności od płci.

**Tab. 54.** Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej bez nawrotów ZUM w zależności od płci.

**Tab. 55.** Antybiotyki i chemioterapeutyki z pojedynczymi przypadkami stwierdzonej lekooporności w posiewach moczu w grupie badanej w latach 2010 – 2017.

**Tab. 56.** Analiza statystyczna różnic w wartościach wskaźników stanu zapalnego u pacjentów z *E. coli* oporną/wrażliwą na powszechnie stosowane antybiotyki.



## **SPIS RYCIN:**

**Ryc. 1.** Rozkład epizodów ZUM w latach 2010 – 2017 w Klinice Pediatrii i Nefrologii UMB.

**Ryc. 2.** Rozkład wieku pacjentów w grupie badanej.

**Ryc. 3.** Rozkład płci pacjentów w grupie badanej.

**Ryc. 4.** Rozkład wieku w grupie badanej w zależności od płci.

**Ryc. 5.** Odsetek przypadków ZUM w zależności od wieku i płci pacjentów w grupie badanej.

**Ryc. 6.** Odsetek mieszkańców miast i wsi w woj. podlaskim poniżej 18 r.ż. w zależności od płci w latach 2010 – 2017.

**Ryc. 7.** Odsetek pacjentów w grupie badanej mieszkających w mieście lub wsi w zależności od płci.

**Ryc. 8.** Odsetek przypadków ZUM u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od percentyla masy ciała.

**Ryc. 9.** Odsetek przypadków ZUM u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od percentyla BMI.

**Ryc. 10.** Odsetek chłopców w grupie badanej w zależności od obciążenia wywiadu osobniczego nawracającymi zakażeniami układu moczowego.

**Ryc. 11.** Odsetek dziewcząt w grupie badanej w zależności od obciążenia wywiadu osobniczego nawracającymi zakażeniami układu moczowego.

**Ryc. 12.** Odsetek przypadków ZUM u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od przebiegu infekcji.

**Ryc. 13.** Odsetek epizodów ZUM u pacjentów w grupie badanej w zależności od rodzaju infekcji.

**Ryc. 14.** Odsetek przypadków ZUM u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od rodzaju infekcji.

**Ryc. 15.** Odsetek pacjentów z wadą układu moczowego lub zaburzeniami mikcji w grupie badanej z podziałem na płeć.

**Ryc. 16.** Odsetek pacjentów grupy badanej stosujących chemioprophylaktykę z podziałem na płeć.

**Ryc. 17.** Rozkład wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć.

**Ryc. 18.** Rozkład wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć.

**Ryc. 19.** Rozkład wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć.

**Ryc. 20.** Rozkład wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć.

**Ryc. 21.** Rozkład wartości WBC we krwi u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć.

**Ryc. 22.** Rozkład wartości WBC we krwi u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć.

**Ryc. 23.** Rozkład wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć.

**Ryc. 24.** Rozkład wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć.

**Ryc. 25.** Odsetek stwierdzanej leukocyturii w próbkach moczu grupy badanej.

**Ryc. 26.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu pacjentów grupy badanej.

**Ryc. 27.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu chłopców w grupie badanej.

**Ryc. 28.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu dziewcząt w grupie badanej.

**Ryc. 29.** Odsetek posiewów moczu pacjentów grupy badanej z podziałem na płeć w zależności od wyhodowanego szczepu bakteryjnego.

**Ryc. 30.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u pacjentów w grupie badanej w latach 2010 – 2017.

**Ryc. 31.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u chłopców w grupie badanej w latach 2010 – 2017.

**Ryc. 32.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u dziewcząt w grupie badanej w latach 2010 – 2017.

**Ryc. 33.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej.

**Ryc. 34.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu chłopców z wadą układu moczowego w grupie badanej.

- Ryc. 35.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu dziewcząt z wadą układu moczowego w grupie badanej.
- Ryc. 36.** Odsetek posiewów moczu pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od wyhodowanego szczepu bakteryjnego.
- Ryc. 37.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 38.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u chłopców z wadą układu moczowego w grupie badanej w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 39.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u dziewcząt z wadą układu moczowego w grupie badanej w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 40.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu pacjentów w grupie badanej stosujących chemioprophylaktykę ZUM.
- Ryc. 41.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu chłopców w grupie badanej stosujących chemioprophylaktykę ZUM.
- Ryc. 42.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu dziewcząt w grupie badanej stosujących chemioprophylaktykę ZUM.
- Ryc. 43.** Odsetek posiewów moczu pacjentów stosujących chemioprophylaktykę w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od wyhodowanego szczepu bakteryjnego.
- Ryc. 44.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u pacjentów stosujących chemioprophylaktykę w grupie badanej w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 45.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u chłopców stosujących chemioprophylaktykę w grupie badanej w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 46.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u dziewcząt stosujących chemioprophylaktykę w grupie badanej w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 47.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu pacjentów z nawrotami ZUM w grupie badanej.
- Ryc. 48.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu chłopców z nawrotami ZUM w grupie badanej.
- Ryc. 49.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu dziewcząt z nawrotami ZUM w grupie badanej.
- Ryc. 50.** Odsetek posiewów moczu pacjentów z nawrotami ZUM w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od wyhodowanego szczepu bakteryjnego.

- Ryc. 51.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u pacjentów stosujących chemioprophylaktykę w grupie badanej w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 52.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u chłopców stosujących chemioprophylaktykę w grupie badanej w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 53.** Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u dziewcząt stosujących chemioprophylaktykę w grupie badanej w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 54.** Procentowy udział stosowanych antybiotyków i chemioterapeutyków w leczeniu ZUM u pacjentów w grupie badanej.
- Ryc. 55.** Procentowy udział stosowanych antybiotyków i chemioterapeutyków w leczeniu ZUM u pacjentów < 2 r.ż. w grupie badanej.
- Ryc. 56.** Procentowy udział stosowanych antybiotyków i chemioterapeutyków u pacjentów z OZNI w grupie badanej.
- Ryc. 57.** Procentowy udział stosowanych antybiotyków i chemioterapeutyków u pacjentów z zapaleniem pęcherza moczowego w grupie badanej.
- Ryc. 58.** Lekowrażliwość i lekooporność bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki u pacjentów w grupie badanej.
- Ryc. 59.** Wrażliwość i oporność bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki u pacjentów w grupie badanej w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 60.** Lekowrażliwość i lekooporność *Escherichia coli* na antybiotyki i chemioterapeutyki.
- Ryc. 61.** Lekowrażliwość i lekooporność *Pseudomonas aeruginosa* na antybiotyki i chemioterapeutyki.
- Ryc. 62.** Lekowrażliwość i lekooporność *Klebsiella pneumoniae* na antybiotyki i chemioterapeutyki.
- Ryc. 63.** Lekowrażliwość i lekooporność *Proteus mirabilis* na antybiotyki i chemioterapeutyki u pacjentów w grupie badanej.
- Ryc. 64.** Wrażliwość i oporność bakterii na ampicylinę w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 65.** Wrażliwość i oporność bakterii na amoksycylinę z kwasem klawulanowym w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 66.** Wrażliwość i oporność bakterii na piperacylinę z tazobaktamem w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 67.** Wrażliwość i oporność bakterii na cefaleksynę w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 68.** Wrażliwość i oporność bakterii na cefuroksym w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 69.** Wrażliwość i oporność bakterii na cefotaksym w latach 2010 – 2017.

- Ryc. 70.** Wrażliwość i oporność bakterii na ceftazydym w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 71.** Wrażliwość i oporność bakterii na cefepim w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 72.** Wrażliwość i oporność bakterii na amikacynę w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 73.** Wrażliwość i oporność bakterii na gentamycynę w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 74.** Wrażliwość i oporność bakterii na ciprofloksacynę w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 75.** Wrażliwość i oporność bakterii na norfloksacynę w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 76.** Wrażliwość i oporność bakterii na nitrofurantoinę w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 77.** Wrażliwość i oporność bakterii na trimetoprim z sulfametoksazolem w latach 2010 – 2017.
- Ryc. 78.** Drzewo klasyfikacji i regresji (CART) oporności/wrażliwości *E. coli* na amoksycylinę z kwasem klawulanowym na podstawie wartości parametrów stanu zapalnego.
- Ryc. 79.** Drzewo klasyfikacji i regresji (CART) oporności/wrażliwości *E. coli* na ampicylinę na podstawie wartości parametrów stanu zapalnego.
- Ryc. 80.** Drzewo klasyfikacji i regresji (CART) oporności/wrażliwości *E. coli* na cefuroksym na podstawie wartości parametrów stanu zapalnego.
- Ryc. 81.** Drzewo klasyfikacji i regresji (CART) oporności/wrażliwości *E. coli* na gentamycynę na podstawie wartości parametrów stanu zapalnego.
- Ryc. 82.** Drzewo klasyfikacji i regresji (CART) oporności/wrażliwości *E. coli* na nitrofurantoinę na podstawie wartości parametrów stanu zapalnego.

# **I. WSTĘP**

## **1. Zakażenia układu moczowego (ZUM) u dzieci.**

Zakażenia układu moczowego są jednymi z najczęstszych schorzeń o podłożu bakteryjnym, jakie występują w populacji pediatrycznej (1, 2). Stanowią one też częsta przyczynę hospitalizacji w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym. Prawidłowe postępowanie w przypadku epizodu infekcji dróg moczowych jest swoistą profilaktyką wystąpienia ewentualnych powikłań, mogących prowadzić do zaburzeń nie tylko nefrologicznych, ale również układu sercowo – naczyniowego. Biorąc pod uwagę liczne doniesienia na temat narastającej antybiotykooporności wiążącej się ze zbyt częstym i nieadekwatnym stosowaniem leków przeciwbakteryjnych zasadna jest konieczność ponownej oceny wrażliwości na antybiotyki szczepów bakteryjnych odpowiadających za ZUM (3, 4).

### **1.1. Epidemiologia.**

Organizm dziecka ze względu na ciągły rozwój poszczególnych układów narządów (w tym układu odpornościowego) oraz częstsze występowanie wad wrodzonych w tym okresie jest bardziej narażony na wystąpienie zakażenia układu moczowego niż populacja osób dorosłych. Infekcje te stanowią drugą co do częstości, zaraz po infekcjach dróg oddechowych, przyczynę schorzeń bakteryjnych w tej grupie pacjentów (5). ZUM u dzieci występuje z częstością 2 – 8% (6). Infekcje układu moczowego dotyczą 0,1 – 1% noworodków urodzonych o czasie (7), natomiast u dzieci urodzonych przedwcześnie liczba ta wzrasta nawet do 25% (8). Należy zwrócić uwagę, iż w okresie noworodkowym i niemowlęcym (zwłaszcza do 3 m.ż.) zakażenia układu moczowego częściej dotyczą płci męskiej. Warto również wspomnieć o wyższym odsetku infekcji u chłopców nieobrzezanych niż obrzezanych – 20,1% vs 2,4% (2). Wyższa zachorowalność w tym okresie u chłopców związana jest z częstszym występowaniem wrodzonych wad układu moczowego. Wraz z wiekiem wzrasta natomiast częstość ZUM u dziewcząt, co wiąże się z bezpośrednim sąsiedztwem ujścia cewki moczowej z pochwą oraz odbytnicą. Ponadto znamiennej jest mniejsza długość i większa szerokość cewki

moczowej u płci żeńskiej koreluje ze zwiększoną zapadalnością na infekcje dróg moczowych. U dziewcząt po okresie dojrzewania następuje ponowny wzrost częstości ZUM związany z inicjacją seksualną. Występowanie ZUM różni się także w kontekście rasowym – obserwuje się niemal dwukrotnie wyższą zachorowalność w obrębie rasy białej w porównaniu do populacji Afroamerykanów (9).

## 1.2. Czynniki etiologiczne.

Zakażenia układu moczowego u dzieci najczęściej wywoływane są przez drobnoustroje bakteryjne. Niewątpliwie najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest *Escherichia coli* należąca do grupy pałeczek Gram – ujemnych – odpowiada ona za ok. 90% zakażeń (3, 10, 11). Bakteria ta stanowi florę fizjologiczną układu pokarmowego człowieka. Na powierzchni komórki znajdują się fimbrie – struktury włosowate ułatwiające adhezję do innych komórek. Ponadto produkują hemolizynę  $\alpha$ , która poprzez swoje właściwości toksyczne uszkadza nabłonek wyściełający drogi moczowe (od cewki moczowej do miedniczki nerkowej). Istotną rolę w wirulencji stanowi obecność antygeny rzęskowego (H), somatycznego (O) i otoczkowego (K). Antygeny rzęskowe ułatwiają adhezję do komórek uroepitelium. Antygeny K stanowią o oporności pałeczki na proces fagocytozy, natomiast antygeny O hamują skurcze mięśniówki moczowodów (blokując tym samym ich perystaltykę) oraz inicjują proces zapalny poprzez aktywację leukocytarną. Połączenie obydwu mechanizmów stanowi o uropatogennych właściwościach tych bakterii.

U chłopców, zwłaszcza w okresie niemowlęcym, częstym patogenem są bakterie z rodzaju *Proteus spp.* Jest to bakteria bytująca pod napletkiem (*Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*). Oprócz wymienionych wyżej bakterii w posiewach moczu stwierdza się obecność *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* oraz rzadziej *Streptococcus faecalis* i *Pseudomonas spp.* (12, 13). Pałeczka ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*), ze względu na swoje właściwości, jest częstą przyczyną nawrotowych zakażeń układu moczowego. Bakterie te potrafią tworzyć mikrokolonie otoczone polisacharydami, które uniemożliwiają przenikanie antybiotyków. Po eradykacji bakterii spoza kolonii i teoretycznym wyleczeniu drobnoustroje z kolonii namnażają się i prowadzą do ponownej infekcji.

Etiologia inna niż bakteryjna jest stosunkowo rzadka – zakażenia wirusowe występują u pacjentów poddanych immunosupresji, natomiast zakażenia

o pochodzeniu grzybiczym u osób z ciężkimi schorzeniami ogólnoustrojowymi, poddawanych zabiegom inwazyjnym oraz przewlekle leczonych antybiotykami (14).

### **1.3. Patofizjologia i mechanizmy zjadliwości bakterii.**

Układ moczowy człowieka składa się z nerek, moczowodów, pęcherza moczowego oraz cewki moczowej. Elementy znajdujące się powyżej ujścia moczowodów do pęcherza moczowego należą do górnych dróg moczowych, natomiast pęcherz moczowy i cewka moczowa – do dolnych dróg moczowych. Wyścielone są one błoną śluzową, której wierzchnią warstwę stanowi nabłonek przejściowy (uroepitelium). Zarówno układ moczowy, jak i mocz znajdujący się w jego obrębie są jałowe. Drobnoustroje chorobotwórcze w przypadku dostania się do nich za pomocą mechanizmów częściowo opisanych wyżej (rozdz. 1.2) są usuwane poprzez nieprzerwany strumień moczu w trakcie mikcji pełniący funkcję ochronną i oczyszczającą. Zaburzenia mikcji mogą doprowadzić do zakażenia układu moczowego.

Do infekcji dochodzi drogą wstępującą (bakterie jelitowe), poprzez instrumentację dróg moczowych (cewnikowanie pęcherza moczowego) lub drogą krwiopochodną (uogólniona infekcja). Najczęściej występującym mechanizmem infekcji jest zajęcie dróg moczowych przez drobnoustroje bytujące w dystalnym odcinku przewodu pokarmowego.

W zdecydowanej większości drobnoustrojem wywołującym zakażenia układu moczowego jest uropatogenna *Escherichia coli* (UPEC). Istnieją dwa główne mechanizmy przylegania bakterii do błony śluzowej dróg moczowych: niespecyficzne i specyficzne. Za mechanizm niespecyficzny odpowiadają w głównej mierze właściwości fizykochemiczne (elektrostatyka) oddziałujące pomiędzy powierzchnią drobnoustrojów, zawierającą m.in. glikokaliks, a komórkami nabłonka. W związku z tym, że siły te działają tylko w niewielkiej odległości są nazywane siłami bliskiego zasięgu. Ponadto zależą od hydrofobowości bakterii i jej ładunku elektrostatycznego – im wyższa hydrofobowość i bardziej ujemny ładunek, tym większa siła oddziaływania. Za mechanizm specyficzny odpowiadają białkowe struktury obecne na powierzchni zarówno bakterii jak i komórek gospodarza. Jednymi z nich są fimbrie – nitkowate białkowe wyrostki (zbudowane z pilin), umożliwiające pałeczce okrężnicy adhezję do błony śluzowej wyściełającej układ



moczowy z następową jego kolonizacją. Najbardziej istotne rodzaje to fimbrie typu I i fimbrie P (15).

Fimbrie typu I, inaczej zwane pospolitymi, są najczęściej występującymi strukturami adhezyjnymi w UPEC. Schwan i wsp. (16) w swojej pracy wykazali, że 85% drobnoustrojów z grupy UPEC posiada geny, które odpowiadają za kodowanie fimbrii typu I, natomiast aż 70% efektywnie wytwarza produkty tego genu na otoczce bakterii. Komórki *Escherichia coli* posiadające fimbrie typu I są określane jako mannozo – wrażliwe. Wiąże się to ze zdolnością fimbrii do wytwarzania wiązań z receptorami w pęcherzu moczowym zawierającymi cząsteczki mannozy. Receptory te, zwane są uroplakinami. Są to glikozyłowane białka tworzące warstwę macierzy wzdłuż nabłonka przejściowego. Dlatego bakterie zawierające ten rodzaj wypustek są częściej stwierdzane w infekcjach dolnych dróg moczowych (17). Istotną rolę w protekcji pełni białko Tamma – Horsfalla (THP). Jest to białko wydzielane przez komórki ramienia wstępującego pętli Henlego (część składowa nefronu), stanowiące główny składnik wałeczków znajdujących w osadzie moczu. Dzięki dużej zawartości mannozy białko to wiąże się z fimbriami typu I uniemożliwiając tym samym łączenie się tych struktur z receptorami w pęcherzu moczowym (18). Fimbrie typu I poprzez kontakt z receptorami glikoproteinowymi obecnymi na błonach komórkowych leukocytów powodują aktywację komórek układu odpornościowego, a co za tym idzie – inicjację stanu zapalnego, który wpływa na eliminację uropatogennych bakterii. Wydzielane przez białe krwinki substancje bakteriobójcze (enzymy lizosomalne, wolne rodniki itp.) mają działanie destrukcyjne na miąższ nerki powodując jego martwicę w przebiegu dalszego rozwoju infekcji układu moczowego (19). Kolejnym mechanizmem wywołującym stan zapalny w obrębie pęcherza moczowego jest zwiększone uwalnianie przez komórki tuczne (mastocyty) histaminy i bradykininy po ich kontakcie z fimbriami typu I. Komórki te znajdują się nieco poniżej warstwy nabłonka wyściełającego pęcherz moczowy i stanowią niejako pierwszą linię obrony w wypadku infekcji. Wydzielanie histaminy skutkuje aktywacją np. leukotrienu B4 – substancji chemotaktycznej dla komórek leukocytarnych. Cały ten mechanizm pociąga za sobą obserwowane następnie objawy zakażenia układu moczowego zarówno w badaniach laboratoryjnych (ropomocz), ale także odchylenia w badaniu podmiotowym (częstomocz, zaburzenia mikcji pod postacią moczenia nocnego i popuszczania moczu w ciągu dnia, parcie na pęcherz moczowy i inne objawy

dyzuryczne). Dolegliwości bólowe wiążą się z działaniem zarówno histaminy, jak i bradykininy na zakończenia nerwowe, natomiast zaburzenia czynnościowe są efektem pobudzania przez histaminę komórek mięśniowych wypieracza pęcherza moczowego powodujących jego wzmożoną kurczliwość (20). Fimbrie typu I, poza funkcją adhezyjną, pośredniczą we wnikaniu patogenów do komórek rozprzestrzeniając zakażenie w tkankach organizmu. Ponadto dzięki temu mechanizmowi bakterie unikają niesprzyjających warunków, jakimi jest obecność przeciwciał, dopełniacza i defensyny (18, 21).

Drugi rodzaj fimbrii, które odpowiadają za uropatogenne właściwości pałeczki okrężnicy, to tzw. fimbrie P. Nazwa pochodzi od ich powinowactwa do grupowego antygeny P czerwonych krwinek. Informacja genetyczna odpowiadająca za ich powstanie zapisana jest na genie operonu *papA* – K (22). Włókna tych struktur zbudowane są z podjednostek białka *papA*, które łączy się z błoną komórkową bakterii za pomocą innego białka – *papH*. Jedną ze składowych tej proteiny jest adhezyjna *papG*. Na powierzchni nabłonkowej kanalików nerkowych oraz czerwonych krwinek znajdują się glikofosfolipidy, z którymi wiąże się wyżej wymieniona adhezyna, powodując gromadzenie się drobnoustrojów w górnych drogach moczowych i aktywację stanu zapalnego (23, 24). Fimbrie P, w przeciwieństwie do fimbrii typu I, są mannozo – odporne, dlatego w zdecydowanej większości ich obecność stwierdzana jest w przypadku bakterii wyizolowanych od pacjentów z odmiedniczkowym zapaleniem nerek (94%), niż z zapaleniem pęcherza moczowego (19%), czy bezobjawową bakteriurią (17%) (25 – 27). Biorąc pod uwagę to, że w nerkach i moczowodach przepływ moczu jest mniej turbulentny niż w dolnej części układu moczowego, bakterie zawierające elastyczne fimbrie P są w stanie łatwiej objąć infekcją ten odcinek (28). Podobnie jak fimbrie typu I, fimbrie P aktywują substancje odpowiedzialne za wywoływanie stanu zapalnego – w tym przypadku będą to interleukiny 6 i 8 w moczu (24). Poza tym pałeczki okrężnicy posiadające fimbrie P wytwarzają warstwę polisacharydową oraz produkują nitrozaminy – wpływa to destrukcyjnie na błonę śluzową wyściełającą moczowody, w następstwie generując zaburzenia mikcji wiążące się z zaburzoną perystaltyką i w konsekwencji utrudnionym odpływem moczu (19).

Mniej powszechne, fimbrie S, spotykane są w bakteriach wyizolowanych od pacjentów z ogólnoustrojowymi stanami zapalnymi, tj. posocznicą, zapaleniem opon mózgowo – rdzeniowych oraz ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek

(OOZN). Zbudowane są z czterech podjednostek: dużej (SfaA) oraz mniejszych (SfaG, SfaH, SfaS). Najbardziej istotna patofizjologicznie jest podjednostka SfaS, która wiąże się z receptorami znajdującymi się w nabłonku górnych dróg moczowych oraz śródbłonku naczyń za pomocą wbudowanych w nie reszt kwasu sjałowego. Przy udziale mechanizmu adhezyjnego bakterie wydzielają enzymy lityczne, powodując niszczenie tkanek (23).

Fimbrie typu III posiadają zdolność do aglutynacji erytrocytów przy pomocy kwasu taninowego – mechanizm ten nie jest hamowany przez mannozę. Składowe białko tych fimbrii (MrkD) wiąże się z komórkami kanalików nerkowych zawierającymi kolagen V. Biorą one udział m.in. w powstawaniu warstwy antybakteryjnej zwanej biofilmem oraz kolonizacji cewników urologicznych. Istnieje prawdopodobieństwo, że ten rodzaj fimbrii *Escherichia coli* przejęła od *Klebsiella pneumoniae* na drodze koniugacji (geny kodujące ten rodzaj fimbrii znajdują się na plazmidach) (30).

Poza fimbriami istnieją także inne mechanizmy adhezji stanowiące o uropatogennych właściwościach drobnoustrojów. Są nimi m.in. adhezyny z rodziny białek Dr/Afa oraz adhezyjny autotransportujący (AT) i Iha. Białka Dr/Afa są to adhezyny związane z błoną komórkową (Dr) oraz z organellami (Afa). Geny kodujące białka pomocnicze są do siebie bardzo podobne wewnątrzgrupowo (draA/afaA, draB/afaB, draC/afaC, draD/afaD) w przeciwieństwie do genów kodujących bezpośrednio adhezynę (draE/afaE). Receptorem, który jest wspólny dla białek adhezyjnych z rodziny białek Dr/Afa, jest DAF (Decay – Accelerating Factor). Jego funkcją jest protekcja organizmu przed dopełniaczem i jego cytotoksycznością. Receptor ten znajduje się w zewnętrznej warstwie nabłonka okrężnicy, macicy oraz dolnych dróg moczowych. W przypadku macicy jego obecność jest zależna od cyklicznych zmian stężenia progesteronu. Zwiększona ekspresja w trakcie ciąży pełni funkcję ochronną dla płodu (zwiększona aktywność dopełniacza), jednocześnie jednak ułatwia adhezję uropatogennych komórek bakteryjnych. 40% OOZN w III trymestrze ciąży jest wywoływanych przez szczepy *Escherichia coli* zawierające adhezyny Dr, ponadto ich obecność jest stwierdzana dwa razy częściej w przypadku nawracających ZUM u młodych kobiet w porównaniu do jednorazowych epizodów zakażeń (23). Innym receptorem dla białek Dr/Afa jest CEACAM (carcinoembryonic antigen – related cell adhesion molecule). Są to struktury sygnałowe, których zadaniem jest umożliwienie adhezji

między komórkami. Receptory te występują na zewnętrznej powierzchni leukocytów, prostaty, błonie śluzowej macicy oraz proksymalnych kanalików nerkowych – ich przyleganie zwiększa ryzyko wniknięcia patogenów do komórek uroepitelium (31). Adhezyny autotransportujące to białka o budowie I – rzędowej, dzięki czemu bez problemu są transportowane przez błonę bakteryjną, a następnie umiejscawiane na powierzchni komórki. Jedną z adhezyn AT jest białko UpaG, charakteryzujące się powinowactwem do fibronektyny i lamininy. Jego obecność ułatwia uropatogennym drobnoustrojom inwazję komórek nabłonkowych pęcherza moczowego oraz kolonizację cewników urologicznych (32). Innym białkiem adhezyjnym jest Iha. Wykazano, że jego obecność zwiększa ryzyko nawracających ZUM (33).

W ostatnich latach obserwuje się coraz częstsze infekcje układu moczowego wywoływane przez *Pseudomonas aeruginosa* (34). Znacząca część szczepów pałeczki ropy błękitnej ma mechanizmy umożliwiające tworzenie biofilmu – bariery chroniącej m. in. przed przenikaniem antybiotyków. Predysponuje to do częstych i szybkich nawrotów zakażeń oraz przechodzenia ostrego stanu zapalnego w przewlekły (35). Dlatego też, pomimo dobrego rokowania, zakażenia wywoływane przez *Pseudomonas aeruginosa* mogą prowadzić do powstania blizn w mięszu nerek, a w efekcie przewlekłej choroby nerek (36). Mimo iż badania dotyczące antybiotykooporności tego drobnoustroju donoszą o oporności na makrolidy, to antybiotyki te mają wpływ na zahamowanie wytwarzania biofilmu (37 – 40).

#### **1.4. Mechanizmy obronne układu moczowego.**

Ze względu na najczęściej obserwowany wstępujący charakter zakażenia, organizm człowieka wykształcił pewne mechanizmy obronne, pozwalające na utrzymanie jałowości dróg moczowych. Jednym z nich jest ścisłe przyleganie do siebie komórek nabłonkowych wyściełających układ moczowy. Za ich integralność odpowiada m. in. kładyna 4 – białko czynnościowo łączące komórki uroepitelium. W wyniku kontaktu z fimbriami H dochodzi do przerwania ciągłości nabłonka, co prowadzi do zwiększenia ekspresji genów tego białka i odnowę bariery komórkowej (41).

Mężczyźni są mniej podatni na ZUM z powodu większej długości cewki

moczowej oraz większej odległości ujścia układu moczowego od układu pokarmowego. Pełni to u nich funkcję ochronną – z tego powodu każde ZUM u dorosłych mężczyzn jest traktowane jako powikłane.

Kolejnym mechanizmem obronnym jest perystaltyka moczowodów. Są one zbudowane z tkanki mięśniowej, która poprzez regularne skurcze warunkuje przemieszczanie się moczu z miedniczek nerkowych do pęcherza moczowego. Turbulentny przepływ działa protekcyjnie uniemożliwiając adhezję bakterii za pomocą fimbrii do komórek uroepitelium, a tym samym zapobiega kolonizacji dróg moczowych poniżej miedniczek nerkowych. W okolicy ujścia moczowodów do pęcherza moczowego znajdują się tzw. zastawki pęcherzowo – moczowodowe, uniemożliwiające wsteczny odpływ moczu w sytuacjach zwiększonego ciśnienia w pęcherzu moczowym, m. in. podczas mikcji. Zapobiega to ewentualnemu przemieszczaniu się bakterii do górnych dróg moczowych.

Znaczenie w funkcji ochronnej ma także ciężar właściwy moczu i jego molalność. Zarówno bardzo niskie, jak i bardzo wysokie jego zagęszczenie zapobiega rozwojowi drobnoustrojów. Ponadto utrzymywanie pH moczu < 5,0 (zakres referencyjny 4,8 – 8,0) również ma działanie bakteriostatyczne (42). Na wyżej wymienione parametry ma wpływ obecność związków azotowych takich jak mocznik i tlenek azotu (43).

Ujście cewki moczowej zawiera fizjologiczną florę bakteryjną. Jej zaburzenia ułatwiają kolonizację tego obszaru przez bakterie uropatogenne. Do bakterii stanowiących florę fizjologiczną należą m in. bakterie z rodzaju *Lactobacillus*, gronkowce koagulazoujemne, paciorkowce i maczugowce. U mężczyzn dodatkową funkcję przeciwbakteryjną pełni wydzielina gruczołu krokowego zawierająca sterczowy czynnik antybakteryjny, którego istotnym składnikiem jest cynk (44, 45).

Kolejny mechanizm ochronny stanowią czynniki chemiczne, do których należą m. in. białko Tamma – Horsfalla, mukopolisacharydy, immunoglobuliny, laktoferyna, lipokalina, peptydy przeciwbakteryjne (AMPs). Białko Tamma – Horsfalla hamuje przyłączanie się bakterii do nabłonka moczowego poprzez wiązanie z cząsteczkami mannozy znajdującymi się w fimbriach typu 1 oraz aktywację układu dopełniacza (46). Mukopolisacharydy są to związki chemiczne należące do grupy glikozaminoglikanów. Tworzą powłokę ochronną na wewnętrznej powierzchni pęcherza moczowego. Jej zniszczenie może spowodować wzrost liczby bakterii w obrębie pęcherza (47). Wydzielina

produkowana przez cewkę moczową, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, jest bogata w immunoglobulinę G i sekrecyjną immunoglobulinę A. Cząsteczki te chronią przed skolonizowaniem dróg moczowych. Podczas infekcji zwiększa się ilość sekrecyjnej IgA poprzez wzrost liczby komórek produkujących te immunoglobuliny. Dokładna rola tych przeciwciał w układzie moczowym nie jest znana. Wiadomo jednak, że ich niedobór może powodować nawracające infekcje (48). Lipokalina i laktoferyna blokują dostęp bakterii do cząstek żelaza (niezbędnego do ich rozmnażania). Są produkowane przez komórki znajdujące się w kanalikach dystalnych rdzenia nerki (49). AMPs są produkowane m.in. przez leukocyty, działają destrukcyjnie na komórki drobnoustrojów poprzez osłabianie szlaków metabolicznych patogenów (50).

Dodatkowym mechanizmem pomagającym w reakcji na zainfekowanie układu moczowego jest jego bogate unaczynienie, zwłaszcza w obrębie śluzówki pęcherza moczowego, co pozwala na szybką migrację komórek zapalnych. W przypadku, gdy zawodzą inne procesy obronne i ilość bakterii wzrasta, nabłonek pęcherza moczowego intensywnie się złuszcza prowadząc do mechanicznego usuwania drobnoustrojów (51).

## **1.5. Czynniki ryzyka zakażeń układu moczowego.**

Pierwszorazowe zakażenie układu moczowego samo w sobie jest czynnikiem ryzyka kolejnej infekcji, ponieważ z dużym prawdopodobieństwem rozwinęło się na podłożu jednego z niżej wymienionych zaburzeń.

Czynniki ryzyka ZUM możemy podzielić na dwie grupy: czynniki fizjologiczne i patologiczne. Do czynników fizjologicznych należy wiek, aktywność seksualna oraz ciąża, natomiast do czynników patologicznych – wady układu moczowego (odpływ pęcherzowo – moczowodowy, pęcherz neurogeny, zastawki cewki tylnej), zaburzenia mikcji i defekacji, kamica moczowa, instrumentacja dróg moczowych, leki immunosupresyjne, cukrzyca, dodatni wywiad rodzinny w kierunku ZUM i wad wrodzonych układu moczowego.

Zakażenia układu moczowego najczęściej występują w populacji pediatrycznej oraz u osób starszych. Duży odsetek ZUM u dzieci wiąże się z występowaniem wrodzonych wad układu moczowego (nierozpoznanych do czasu wystąpienia infekcji i rozpoczęcia diagnostyki) oraz dojrzewaniem układu

odpornościowego. Ponadto u niemowląt trudniej jest zachować odpowiednią higienę okolicy krocza, co wiąże się z dużą ekspozycją na bakterie uropatogenne.

Kolejnym fizjologicznym czynnikiem ryzyka infekcji w obrębie układu moczowego, przede wszystkim u kobiet, jest aktywność seksualna. Badania naukowe wykazały, że ZUM częściej rozwijało się u pacjentek, które były bardziej aktywne seksualnie (52).

Typowym dla płci żeńskiej czynnikiem ryzyka ZUM jest ciąża. Jest to druga, zaraz po anemii, najczęstsza dolegliwość w tym okresie. Dochodzi wówczas do zmniejszenia napięcia mięśniowego pęcherza moczowego oraz moczowodów. Ponadto powiększająca się macica uciska na pęcherz i moczowody powodując zastój moczu (tzw. fizjologiczne wodonercze). Dodatkowo w ciąży częściej dochodzi do glukozurii (co stanowi doskonałą pożywkę dla rozwijających się bakterii i drożdżaków), podwyższenia pH moczu oraz upośledzonego zagęszczania moczu (53).

Wady układu moczowego stanowią szeroką grupę patologicznych czynników ryzyka ZUM. Do najczęstszych należą: odpływ pęcherzowo – moczowodowy, zastawki cewki tylnej oraz pęcherz neurogeny.

Odpływ pęcherzowo – moczowodowy (OPM) dotyczy głównie dzieci, występuje u ok. 0,4 – 1,8% zdrowych dzieci (54). Jedną z przyczyn powstania OPM jest niesprawny mechanizm zastawkowy połączenia moczowodowo – pęcherzowego. Przy sprawnym jego działaniu docisk śluzówki pęcherza moczowego (pod którą znajduje się końcowy fragment moczowodu) do mięśnia wypieracza zapobiega cofaniu się moczu (55). Ryzyko wykształcenia się OPM jest tym większe, im krótszy jest podśluzówkowy odcinek moczowodu. Inną przyczyną może być nadczynność pęcherza moczowego. W wyniku jego nadreaktywności dochodzi do rozbudowy mięśniówki i zaburzeń funkcjonowania mechanizmu zastawkowego. Występowanie OPM jest częstsze u pacjentów, których wywiad rodzinny jest obciążony tą wadą, co może wskazywać na podłoże genetyczne (56, 58). Sugerowano różne możliwe sposoby dziedziczenia, włączając w to dziedziczenie autosomalnie dominujące oraz poligenowe (57). 60 – 80% pacjentów z OPM ma nawrotowe ZUM (59). Ryzyko jest tym większe, im wyższy zdiagnozowano stopień refluku. Jest to związane z cofaniem się moczu do miedniczek nerkowych w OPM III – V stopnia. Po wykryciu nieprawidłowości w badaniu USG należy wykonać cystourethrografię mikcyjną, aby szczegółowo określić stopień zaawansowania wady.

Możemy wyróżnić dwa rodzaje odpływów – bierny i czynny. Odpływ bierny pojawia się już w trakcie wypełniania się pęcherza, natomiast czynny – tylko podczas mikcji. Wyróżniamy pięć stopni OPM. W przypadku najłżejszych wariantów tej wady (I – III) stosuje się leczenie zachowawcze, natomiast stopnie IV – V koryguje się chirurgicznie.

Zastawki cewki tylnej (ZCT) są główną przyczyną utrudnionego odpływu moczu u noworodków i niemowląt płci męskiej. Jest równocześnie najczęstszą uropatią o charakterze zaporowym prowadzącą do przewlekłej choroby nerek w dzieciństwie (60, 61). Wada ta występuje z częstotliwością 1:5000 – 8000 żywo urodzonych noworodków płci męskiej. Jest to jednak wartość niedoszacowana ze względu na zgony wewnątrzmaciczne płodów z ciężkim wariantem choroby oraz diagnozowane w późniejszym okresie życia formy łagodne (62 – 64). ZCT jest zaburzeniem polegającym na przeroście błoniastej części cewki moczowej. W wyniku tego procesu dochodzi do zwężenia w obrębie dolnych dróg moczowych uniemożliwiającego prawidłowy odpływ moczu. W 40% przypadków ZCT towarzyszą inne zaburzenia, do których należą m.in. wady serca, przewodu pokarmowego oraz dodatkowe nieprawidłowości narządów moczowo – płciowych (65, 66). W prenatalnym badaniu USG cechą, która może nakierować lekarza na podejrzenie ZCT, jest małowodzie. Ponadto charakterystyczny jest tzw. obraz dziurki od klucza („keyhole” sign) – rozszerzonej proksymalnej części cewki moczowej przylegającej do pęcherza moczowego. Nieprawidłowy obraz USG dotyczy także nerek, które są małe i hiperechogeniczne, w obrębie kory nerek mogą tworzyć się torbiele prowadząc niekiedy to dysplazji torbielowatej. W wyniku zwężenia podpęcherzowego dochodzi do powstawania obustronnego wodonercza. W przypadku trudności w wykonaniu USG lub w uwidocznieniu układu moczowego badaniem z wyboru jest rezonans magnetyczny. Badanie to wykonuje się także, jeżeli istnieją problemy w ustaleniu płci płodu – pozwala to wówczas na postawienie wstępnego rozpoznania, czy mamy do czynienia z ZCT (płody męskie), czy z wadą narządów płciowych pod postacią np. hydrometrocolpos (płody żeńskie) (67). Istnieją dwie opcje leczenia ZCT: prenatalna i postnatalna. Interwencją śródciażową jest implantacja shuntu pęcherzowo – owodniowego, który umożliwia odpływ moczu z pęcherza moczowego, jednocześnie zapobiegając powstawaniu małowodzia. Natomiast zabiegiem, który można wykonać zarówno pre – jak i postnatalnie jest nacięcie ZCT podczas cystoskopii. Ok. 20 – 60% dzieci z rozpoznaną prenatalnie



wadą w przyszłości rozwinie przewlekłą chorobę nerek (68), z tego ok. 15% będzie wymagało leczenia nerkozastępczego (69).

Pęcherz neurogenny powstaje w wyniku nieprawidłowego unerwienia mięśnia zwieracza i wypieracza pęcherza moczowego. Najczęściej przyczyną takiego stanu jest przepuklina oponowa – rdzeniowa. Dochodzi do nadmiernego gromadzenia się moczu i zaburzeń w zakresie jego eliminacji. Skutkuje to zwiększonym ciśnieniem w obrębie pęcherza moczowego i nawracającymi ZUM, a w konsekwencji bliznowaceniem mięszu nerek i upośledzeniem ich funkcji (70). W diagnostyce pęcherza neurogennego przydatne są następujące badania: USG jamy brzusznej, cystouretrografia mikcyjna (CUM), scyntygrafia statyczna i dynamiczna nerek, badanie urodynamiczne. Dzięki tym metodom obrazowania możliwe jest ustalenie rodzaju zaburzenia, z jakim mamy do czynienia. Wyróżniamy cztery typy pęcherza neurogennego: typ I (wiotki wypieracz, spastyczny zwieracz), II (wiotki wypieracz, wiotki zwieracz), III (spastyczny wypieracz, spastyczny zwieracz), IV (spastyczny wypieracz, wiotki zwieracz). W leczeniu stosuje się zarówno metody inwazyjne jak i farmakologiczne. Należą do nich m.in. leki antycholinergiczne (oksybutynina), selektywne  $\alpha 1$  – blokery (doksazosyna), profilaktyka ZUM (LDCP – low – dose chemoprophylaxis), czyste przerywane cewnikowanie (CIC) (71 – 73).

Kolejna grupa czynników ryzyka dotyczy zaburzeń mikcji i defekacji. Zaburzenia mikcji to stwierdzenie odnoszące się do czynnościowego upośledzenia dolnych dróg moczowych. Objawy dotyczą pęcherza moczowego oraz cewki moczowej (LUTS – lower urinary tract symptoms). Należą do nich nietrzymanie moczu, parcia naglące, częstomocz, skąpomocz, nykturia, przerywany strumień moczu, mikcja przy użyciu tłoczni brzusznej, kropelkowanie pomikcyjne, krwinkomocz, dyzuria. Postawienie prawidłowego rozpoznania w dużej mierze opiera się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym. W przypadku braku reakcji na niefarmakologiczne postępowanie empiryczne, należy rozszerzyć diagnostykę o dodatkowe badania. Standardowo jest to badanie urodynamiczne, które dotyczy czynności dolnych dróg moczowych (74). Do najczęściej występujących nieprawidłowości prowadzących do zaburzeń mikcji u dzieci zalicza się pęcherz nadczynny, moczenie nocne oraz zaburzenia korelacji zwieracz – wypieracz.

Pęcherz nadczynny (OAB – overactive bladder) wiąże się z występowaniem parć naglących, częstomoczem, nykturią. W populacji pediatrycznej można zauważyć konkretne zachowania dziecka sugerujące obecność parć naglących,

do których należą stawanie na palcach, krzyżowanie nóg, kucanie czy przysiadanie na pięcie. Pęcherz nadczynny to rozpoznanie kliniczne, podczas gdy diagnoza nadczynności wypieracza pęcherza moczowego jest stawiana na podstawie cystometrii mikcyjnej. Leczenie tego rodzaju zaburzeń zaczyna się od postępowania niefarmakologicznego: modyfikacji stylu życia i terapii behawioralnej. Polegają one m.in. na ograniczeniu ilości spożywanych napojów, unikaniu spożycia płynów min. 4 godziny przed snem oraz treningu pęcherza moczowego (wydłużanie odstępów między mikcjami). W przypadku braku efektu lekami I rzutu są preparaty antycholinergiczne, np. oksybutynina. Przy ciężkich i opornych na leczenie przypadkach można zastosować postępowanie inwazyjne – ostrzyknięcie mięśnia wypieracza pęcherza moczowego toksyną botulinową.

Zaburzenia mikcji polegające na nietrzymaniu moczu powinny być diagnozowane dopiero po ukończeniu przez dziecko wieku, w którym czynność fizjologiczna, jaką jest kontrola mikcji, jest dojrzała (ok. 5 r.ż.). Diagnostyka tego typu zaburzeń jest istotna z racji na duży wpływ na samoocenę i jakość życia pacjentów. Jednostką chorobową występującą najczęściej w populacji pediatrycznej jest moczenie nocne pierwotne monosymptomatyczne (75, 76). Do najbardziej znanych przyczyn tej jednostki chorobowej należą: poliuria nocna, zaburzenia snu, brak reakcji na bodźce podczas snu (77). W leczeniu stosuje się postępowanie niefarmakologiczne (alarmy nocne, opróżnianie pęcherza moczowego przed snem, trening wybudzania, system nagród, biofeedback) oraz farmakologiczne (analogi wazopresyny, antycholinergiki) (78, 80).

Kolejnym rodzajem zaburzeń mikcji jest nieprawidłowa korelacja zwieracza i wypieracza pęcherza moczowego (nieneurogenna dysfunkcja pęcherza). W konsekwencji dochodzi do objawów takich jak powstrzymywanie mikcji, pęcherz niewrażliwy, odpływ dopochwowy, wysiłkowe nietrzymanie moczu lub nietrzymanie moczu podczas śmiechu oraz zespół dziennego częstomoczu (78). Częstym zjawiskiem występującym w populacji pediatrycznej jest nawykowe przetrzymywanie moczu (np. podczas zabawy). Przepełnienie pęcherza moczowego skutkuje nietrzymaniem moczu, a nawrotowe gromadzenie zbyt dużej jego ilości – zwiększeniem pojemności pęcherza i hipotonią mięśnia wypieracza (79).

Innym czynnikiem ryzyka nawracających zakażeń układu moczowego jest zaparcie stolca. Mechaniczny ucisk dróg moczowych przez wypełnioną odbytnicę i esicę powoduje upośledzenie opróżniania pęcherza moczowego i powstawanie

wodonercza (81 – 83). Badania naukowe dowodzą, że u dzieci z tendencją do zaparcí istnieje wyższe ryzyko nawrotowych ZUM (84, 85). Ponadto zalegające masy kałowe zniekształcają pęcherz moczowy i rozciągają mięsień wypieracz (86). Zniekształcanie obszaru trójkąta pęcherza powoduje niewydolność mechanizmu zastawkowego cewki moczowej i sprzyja powstawaniu OPM (87). Niektóre badania sugerują związek zaparcí niezamierzonymi skurczami pęcherza, które mogą prowadzić do zaburzeń mikcji, a w konsekwencji – ZUM (88 – 90). W wielu przypadkach skuteczne leczenie zaparcia okazuje się równocześnie skutecznym leczeniem utrzymującego się ropomoczu, bakteriurii czy zaburzeń mikcji (91 – 92). Regulacja wypróżnień powoduje cofnięcie się zaburzeń mikcji pod postacią popuszczania moczu ciągu dnia (89%) i moczenia nocnego (63%), a także nawracających ZUM u pacjentów bez wad układu moczowego (84).

Powszechnie znanym czynnikiem ryzyka nawrotowych zakażeń układu moczowego jest kamica moczowa (93 – 95). Elliott i Opas (96) zwracają uwagę na to, że u 93% pacjentów w momencie uwidocznienia złogu toczy się aktywne ZUM. Drobnoustroje odpowiedzialne za infekcję w przebiegu kamicy układu moczowego to przede wszystkim bakterie wytwarzające ureazę, tj. *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia spp.*. Inhibitorem krystalizacji jest mocznik. Ureaza jest enzymem, który rozkłada go na amoniak i dwutlenek węgla, prowadząc do zwiększenia ilości jonów amonowych oraz węglanowych w moczu i wzrostu stopnia jego alkalizacji (97). Następuje gwałtowny wzrost stężenia i przesylenie moczu struwitem (fosforan magnezowo – amonowy) i apatytem (fosforan wapnia), co prowadzi do wytrącania się złogów. Kamica układu moczowego, oprócz bycia czynnikiem ryzyka ZUM, może być także jego powikłaniem. W badaniach naukowych nad nanobakteriami udowodniono, iż mogą one stanowić jądro krystalizacji poprzez odkładanie się na ich powierzchni cząsteczek apatyty bez współistniejącego przesylenia moczu tą substancją (98).

Instrumentacja dróg moczowych będąca inwazyjną metodą diagnostyki lub leczenia schorzeń układu moczowego to kolejny czynnik ryzyka ZUM. Odcewnikowe zakażenie diagnozujemy wówczas, gdy od instrumentacji minęło nie więcej niż 48 godz., występują objawy typowe dla ZUM oraz gdy posiew moczu jest dodatni (99). Cewnikowanie pęcherza moczowego jest procesem, który zaburza funkcjonowanie mechanizmów ochronnych ułatwiając przedostawanie się uropatogenów do pęcherza. Długotrwała obecność cewnika w drogach moczowych

( $\geq 30$  dni) przyczynia się do powstawania inokulum bakteryjnego wprowadzanego do pęcherza po powierzchni cewnika (100). Badania naukowe dowodzą, że nabłonek dróg moczowych pacjentów cewnikowanych jest bardziej podatny na wiązanie się z drobnoustrojami przed wystąpieniem infekcji (101). Najczęściej izolowanym patogenem u pacjentów cewnikowanych jest *Escherichia coli*, oprócz tego w posiewach moczu zostają wyhodowane bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.* Grzybica dróg moczowych, przede wszystkim o etiologii *Candida albicans*, stwierdzana jest w 3 – 32% przypadków cewnikowanych krótkotrwale ( $< 30$  dni). U pacjentów cewnikowanych długotrwale w posiewach moczu zazwyczaj hodzi więcej niż 1 rodzaj drobnoustroju. Typowe w tym wypadku są bakterie takie jak *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii* (102). Drobnoustroje te bytują w drogach moczowych przez kilka miesięcy, okresowo wywołując objawy ZUM (103).

Stan immunosupresji jest to obniżenie odporności humoralnej oraz komórkowej organizmu, w wyniku czego częściej może dochodzić do infekcji, także szczepami oportunistycznymi (104). Do zahamowania odpowiedzi immunologicznej może dojść m.in. na drodze usunięcia narządów należących do układu odpornościowego (np. grasica), ekspozycji na działanie promieniowania rentgenowskiego, podaży leków o działaniu immunosupresyjnym (105). Zaburzenia w układzie odpornościowym dzielimy na typ humoralny i komórkowy. Do grupy immunosupresji humoralnej zaliczamy niedobory immunoglobulin, przede wszystkim w klasach IgA, IgG i IgM. W jej wyniku dochodzi nie tylko do zmniejszenia ilości wytwarzanych przeciwciał, ale także wielu cytokin (106). Zaburzenia odporności typu komórkowego polegają na zmniejszeniu liczby limfocytów T. Czynnikiem, od których zależy nasilenie immunosupresji, są m.in. czas poddawania immunosupresji, dawka środka immunosupresyjnego, wyjściowy stan odporności pacjenta (107). Leki immunosupresyjne są aktualnie stosowane w wielu dziedzinach medycyny, takich jak transplantologia, onkologia, nefrologia czy reumatologia (choroby autoimmunizacyjne). Oprócz oczekiwanych skutków terapeutycznych, leki immunosupresyjne mają także działania niepożądane, do których należy między innymi upośledzenie odporności (108). W przypadku chorób autoimmunizacyjnych znacznie rzadziej dochodzi do powikłań ze względu na możliwość terapii przerywanej oraz stosowanie mniejszych dawek leków (109).

Najstarszą stosowaną grupą leków immunosupresyjnych są glikokortykosteroidy. Szczegółowy mechanizm działania glikokortykosteroidów nie został jeszcze poznany, wiadomo jednak, że oddziałują zarówno na odporność humoralną, jak i komórkową (biorą udział w indukcji apoptozy limfocytów, zmniejszaniu produkcji cytokin oraz ekspresji adhezyn na powierzchniach komórek) (110).

Kolejnym czynnikiem ryzyka ZUM, mającym wiele patofizjologicznych składowych, a także upośledzającym odporność nieswoistą, jest cukrzyca. U diabetyków znacznie częściej występuje bezobjawowa bakteriuria, której częstym powikłaniem jest Oozn oraz niewydolność nerek, dlatego każde zakażenie dróg moczowych u tych pacjentów należy traktować jako powikłane. Ponadto w tej grupie chorych obserwuje się wyższą częstotliwość występowania bakteriemii oraz pozaszpitalnych zgonów z powodu ZUM (111). Czynniki etiologiczne ZUM nie różnią się istotnie, natomiast występują częstsze nawroty infekcji, pomimo wydłużania antybiotykoterapii (112). Na pojawienie się zakażenia w przebiegu cukrzycy mają wpływ m. in. hiperglikemia, mikroangiopatia, neuropatia, zaburzenia perystaltyki moczowodów, glukozuria oraz czynniki towarzyszące takie jak częste hospitalizacje, instrumentacja dróg moczowych itp. Jak już wspomniano, cukrzyca prowadzi do zaburzeń odporności nieswoistej. Występująca w jej przebiegu hiperglikemia zmniejsza ekspresję prawidłowych receptorów Toll podobnych, a zwiększa ilość mutacji w ich obrębie (113). Na hamowanie czynności tych receptorów ma także wpływ podaż insuliny (114). Dodatkowym czynnikiem upośledzającym prawidłowe funkcjonowanie mechanizmów obronnych układu moczowego jest glikacja białek Tamma – Horsfalla. Wykazano, że jednym z początkowych odchyłeń w badaniu histopatologicznym nerki w przebiegu cukrzycy jest odkładanie się złogów glikogenu w ramieniu wstępującym pętli Henlego (przez którego komórki wydzielane jest THP). Skutkiem tego procesu jest zmniejszenie ilości wydalanego THP z moczem o ok. 25% w pierwszym roku od momentu rozpoznania cukrzycy (także przy utrzymywaniu normoglikemii) (115). Udowodniono także, że obniżenie stężenia THP w wydalonym moczu wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwinięcia się mocznicy u pacjentów z cukrzycą t. 1 (116). W przebiegu mikroangiopatii cukrzycowej dochodzi do niedokrwienia śluzówki pęcherza i górnego odcinka układu moczowego, stając się pośrednim czynnikiem obniżającym odporność miejscową. Neuropatia pęcherza moczowego (prowadząca do jego atonii) oraz zaburzenia perystaltyki moczowodów powodują zastój moczu.

Towarzysząca cukrzycy obecność glukozy w moczu stanowi doskonałą pożywkę dla bakterii, prowadząc do szybkiego ich namnażania i rozwoju ZUM.

Dość istotnym czynnikiem ryzyka występowania ZUM jest dodatni wywiad rodzinny zarówno dotyczący samego występowania infekcji układu moczowego, jak i towarzyszących wad w obrębie tego układu. Korelacja ta sugeruje możliwe genetyczne podłoże rodzinnej podatności na infekcje dróg moczowych (117 – 119).

## **1.6. Objawy zakażenia układu moczowego.**

Objawy zakażenia układu moczowego zależą od wieku dziecka i lokalizacji infekcji. Ponadto w okresie niemowlęcym i wczesnym dzieciństwie są one niespecyficzne. Postawienie rozpoznania może być trudne, ale w populacji pediatrycznej zawsze należy wykluczyć ZUM, zwłaszcza w przypadku gorączki o nieznanej etiologii.

Mając do czynienia z niemowlętami objawami występującymi w infekcji układu moczowego mogą być apatia, rozdrażnienie, niepokój, wymioty, biegunka, osłabienie apetytu, gorączka lub stan podgorączkowy, oliguria. Ponadto dość często zgłaszanym symptomem jest zmiana zapachu moczu. W przypadku noworodków i młodych niemowląt należy zwrócić uwagę na ewentualne nasilenie zażółcenia powłok skórnych.

Dzieci powyżej 2 r.ż. są w stanie zgłaszać swoje dolegliwości, w związku z czym u tych pacjentów można różnicować ZUM na ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i zapalenie pęcherza moczowego. OOZN charakteryzują bóle w okolicy lędźwiowej, gorączka, dodatni objaw Goldflama, natomiast w zapaleniu pęcherza moczowego dominują objawy dyzuryczne (np. pieczenie oraz ból podczas mikcji, częstomocz) (120).

W przypadku podejrzenia ZUM duże znaczenie ma badanie przedmiotowe zewnętrznych narządów płciowych – rozpoznanie stanu zapalnego okolicy krocza pozwala na wykluczenie ZUM jako przyczyny leukocyturii.

## 1.7. Diagnostyka zakażeń układu moczowego.

ZUM jest diagnozowane na podstawie badania bakteriologicznego oraz badania ogólnego moczu z oceną osadu. Do badania ogólnego moczu może być pobrany w dowolny sposób, najlepiej ze środkowego strumienia. U młodszych dzieci dopuszczalne jest pobranie moczu do przyklejonego woreczka, który powinien być odklejony od razu po mikcji. Materiał powinien zostać oddany do laboratorium w ciągu godziny od jego pobrania lub po maks. 4 – godzinnym przechowywaniu go w lodówce. Do rozpoznania ZUM potrzebne jest stwierdzenie leukocyturii – w moczu nieodwirowanym  $> 5$  leukocytów w polu widzenia (wpw), w moczu odwirowanym  $> 10$  leukocytów wpw (121). Na ZUM może także wskazywać dodatni wynik testu paskowego na obecność esterazy leukocytarnej i azotynów, jednak stosowanie testów paskowych jest rekomendowane u pacjentów powyżej 2 r.ż. (122). Podstawą rozpoznania ZUM jest posiew moczu. Do badania bakteriologicznego moczu należy pobrać jednym z trzech sposobów: ze środkowego strumienia, cewnikowaniem pęcherza moczowego lub poprzez nakłucie nadłonowe (123, 124).

Nakłucie nadłonowe pęcherza moczowego obarczone jest najmniejszym ryzykiem uzyskania fałszywie dodatniego wyniku badania bakteriologicznego. W celu prawidłowego wykonania procedury, pęcherz moczowy pacjenta musi być wypełniony. Aby zabieg był bezpieczny i jałowy, obszar skóry przed nakłuciem należy zdezynfekować. Następnie za pomocą igły nakłuwa się skórę oraz pęcherz moczowy powyżej spojenia łonowego i przy użyciu strzykawki pobiera się próbkę moczu na posiew. Aby uniknąć powikłań, zaleca się przeprowadzenie procedury pod kontrolą USG (125, 126). Metoda ta nie jest powszechnie stosowana u pacjentów pediatrycznych.

Cewnikowanie pęcherza moczowego jest najczęściej wybierana u małych dzieci. Przed wykonaniem procedury okolicę ujścia cewki moczowej należy dokładnie umyć, a następnie zdezynfekować. Następnie poprzez zewnętrzne ujście cewki moczowej wprowadza się cewnik do pęcherza moczowego (do wykonania tego zabiegu wykorzystuje się cewnik Nelatona). Po uzyskaniu pierwszych mililitrów moczu, należy je wylać (tzw. pierwsza porcja moczu), ponieważ może zawierać drobnoustroje bytujące w cewce moczowej (127, 128).

Pobranie moczu ze środkowego strumienia jest metodą najprostszą, ale też

obarczoną największym ryzykiem uzyskania fałszywie dodatnich wyników (zanieczyszczenie próbki). Przed mikcją okolicę ujścia cewki moczowej należy dokładnie umyć. Następnie po oddaniu pierwszej porcji moczu (bez przerywania strumienia) należy pobrać mocz do jałowego pojemnika (129).

Próbki moczu powinny być oznakowane (dane pacjenta, data i godzina pobrania) i dostarczone jak najszybciej do laboratorium. Jeżeli nie jest możliwe przekazanie materiału do analizy w ciągu godziny, należy przechowywać go w lodówce (do 4 godzin) (1).

Dla każdej z wymienionych metod istnieją różne definicje znamiennej bakteriurii koniecznej do rozpoznania. Ponadto wpływ ma wielkość diurezy oraz czas i warunki przechowywania próbki moczu przed oddaniem na posiew. W przypadku pobrania ze środkowego strumienia znamiennej bakteriurią określa się liczbę drobnoustrojów  $10^5$  CFU w 1 ml moczu. Jeżeli chodzi o cewnikowanie pęcherza moczowego definicje są rozbieżne od  $10^4$  do  $5 \times 10^4$  CFU w 1 ml moczu. Natomiast stosując nakłucie nadłonowe bakteriurią jest określany jakikolwiek wzrost bakterii (130). W każdym przypadku mocz na badanie bakteriologiczne należy pobrać przed podaniem pierwszej dawki antybiotyku/chemioterapeutyku. Po uzyskaniu dodatniego wyniku posiewu należy skorelować go z wynikiem badania ogólnego moczu.

W przypadku diagnostyki ZUM istnieją procedury, które są nieakceptowane – prowadzą do uzyskania wyników zafałszowanych, co skutkuje nieprawidłowym dalszym postępowaniem diagnostycznym – terapeutycznym wobec pacjenta. Należą do nich: zbyt późne dostarczenie próbki moczu na posiew do laboratorium, posiew moczu z dobowej jego zbiórki, posiew moczu z końcówki cewnika Foley'a lub worka do zbiórki moczu (w przypadku pacjentów zacewnikowanych), posiew moczu przechowywanego w pojemniku niejałowym, brak informacji o czasie pobrania moczu.



## 2. Klasyfikacja zakażeń układu moczowego.

Zakażenia układu moczowego można podzielić na dwie grupy: ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek (OOZN, *pyelonephritis*) oraz zapalenie pęcherza moczowego (*cystitis*). OOZN dotyczy górnych dróg moczowych – obejmuje miedniczki nerkowe oraz miąższ nerki wywołując ogólnoustrojowy ostry stan zapalny. Objawia się on gorączką, w badaniach laboratoryjnych stwierdza się wysokie wskaźniki stanu zapalnego (leukocytoza z przewagą granulocytów obojętnochłonnych, ↑ CRP, ↑ PCT) (131 – 133). Jednak nie zawsze w przypadku OOZN wymienione parametry laboratoryjne muszą być podwyższone – u ok. 30% pacjentów z prawidłowym stężeniem wskaźników infekcji w badaniu scyntygraficznym nerek, uważanym za referencyjne badanie w rozpoznawaniu OOZN (choć rzadko stosowanym), stwierdzano zmiany zapalne w miąższu nerek (134). W badaniu ultrasonograficznym (USG) nerek może być widoczne zatarcie granic korowo – rdzeniowych, podwyższona echogeniczność nerki, możliwe jest także poszerzenie układów kielichowo – miedniczkowych (UKM) z towarzyszącym zastojem moczu, najczęściej obserwowane w przypadku istniejących wad układu moczowego. Zakażenie dolnych dróg moczowych dotyczy pęcherza moczowego oraz cewki moczowej. W przeciwieństwie do infekcji górnego odcinka układu moczowego zakażenie jest tu ograniczone jedynie do miejscowego stanu zapalnego, który może objawiać się dolegliwościami dyzurycznymi oraz krwiomoczem (131). Zazwyczaj przebiega bez gorączki, wykładniki stanu zapalnego są prawidłowe. W badaniu USG można zaobserwować pogrubiałą ścianę pęcherza moczowego.

Terminem rzadko stosowanym, a obejmującym powikłanie ostrego ZUM jest przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek. Jednostka ta jest zaliczana do pierwotnych przewlekłych cewkowo – śródmiąższowych zapaleń nerek. Powstaje w wyniku powstawania blizn pozapalnych w nerkach, co wpływa na ich funkcje, a w ostateczności może prowadzić do przewlekłej choroby nerek. Najczęściej jest efektem błędnie leczonego lub nierozpoznanego ZUM. W USG jamy brzusznej, oprócz zmian opisywanych powyżej, z biegiem czasu uwidacznia się zmniejszenie rozmiarów nerki aż do jej marskości. W badaniu ogólnym moczu po pewnym czasie stwierdza się niewielki białkomocz (nasilający się wraz ze zwiększaniem ilości zwłókniałej tkanki w nerce). Następnie dołączają się objawy przewlekłej choroby nerek (PChN), z których najwcześniejszy to upośledzenie zagęszczania moczu

i zmniejszenie jego ciężaru właściwego.

W omówionych wyżej typach ZUM w badaniu ogólnym moczu występuje leukocyturia, a w posiewie moczu – znamienna bakteriuria. Istnieją jednak sytuacje, w których mamy do czynienia ze znamiennym wzrostem drobnoustroju w posiewie moczu bez towarzyszącego stanu zapalnego (leukocyturii) – w takim przypadku należy postawić rozpoznanie bezobjawowej bakteriurii (121). Termin ten oznacza kolonizację dróg moczowych bakteriami, które zazwyczaj nie powodują stanu zapalnego. Występuje u 1 – 3% małych dzieci oraz ok. 1% dzieci starszych i ma tendencję do samoistnego ustępowania (135).

ZUM możemy także podzielić na typowe (wywołane przez *Escherichia coli*, z dobrą reakcją na stosowane leczenie) oraz atypowe. Do wykładników atypowego ZUM należą: ciężki stan ogólny, współistniejące wady układu moczowego, podwyższone parametry funkcji nerek, septyczny przebieg infekcji, brak reakcji na stosowane leczenie po 48 godzinach od jego włączenia, etiologia inna niż *E. coli* (131).

Nawrotowość ZUM jest definiowana jako przynajmniej 2 zakażenia górnych dróg moczowych lub 1 zakażenie górnych dróg moczowych i  $\geq 1$  zakażenie dolnych dróg moczowych lub  $\geq 3$  zakażenia dolnych dróg moczowych (131).

### 3. Profilaktyka zakażeń układu moczowego.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami profilaktyka przeciwbakteryjna jest strategią, która powinna być stosowana w grupie pacjentów najbardziej narażonych na nawracające infekcje dróg moczowych. W populacji pediatrycznej nawroty ZUM są obserwowane u 8 – 30% pacjentów, do których w większości należą dziewczęta (136, 137). W 2014 r. przeprowadzono duże badanie kliniczne na grupie ponad 600 dzieci w wieku 2 – 24 m.ż. ze stwierdzoną wadą układu moczowego pod postacią OPM I – V stopnia, w którym wykazano dwukrotnie mniejsze ryzyko nawrotu zakażenia o przebiegu gorączkowym u pacjentów stosujących profilaktykę przeciwbakteryjną w porównaniu do placebo. Ponadto stwierdzono narastanie lekooporności u dzieci przyjmujących chemioprophylaktykę oraz brak wpływu na ochronę mięszu nerek przed jego bliznowaceniem (138).

Zastosowanie, choć niewielkie z uwagi na brak randomizowanych badań w populacji pediatrycznej, mają również alternatywne metody profilaktyki. Jedną z nich jest stosowanie preparatów immunostymulujących, np. Uro – Vaxom (liofilizowany lizat *E. coli*). Istnieją nieliczne badania, które wykazały jego potencjalny korzystny efekt na redukcję nawrotów zakażeń oraz wzrost stężenia wydalanej IgA z moczem (139). Inną grupą leków stosowaną w profilaktyce są probiotyki, które powszechnie kojarzą się z odbudową fizjologicznej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego. Wykazano, że środki te zmniejszają ryzyko nawrotów infekcji u dzieci z OPM. Ponadto są bardziej skuteczne niż środki zakwaszające mocz (żurawina, witamina C) (140, 141). Często stosowanym środkiem mającym zmniejszyć ryzyko ZUM jest sok z żurawiny. Na podstawie 13 badań przeprowadzono metaanalizę, w której wykazano brak istotnych statystycznie efektów z jego stosowania (142). Natomiast witamina C, mimo korzystnego efektu zakwaszającego mocz, nie jest zalecana z uwagi na nasilanie tendencji do tworzenia się złogów szczawianu wapnia (143).

## 4. Leczenie zakażeń układu moczowego.

Zakażenia układu moczowego oprócz powikłań w postaci uogólnienia infekcji, mogą skutkować bliznowaceniem miąższu nerek, co w konsekwencji przyczynia się do rozwoju nadciśnienia nerkopochodnego oraz przewlekłej choroby nerek. Dlatego istotne jest wczesne włączenie skutecznej antybiotykoterapii. W zależności od wieku dziecka, a także lokalizacji i nasilenia infekcji leczenie można prowadzić ambulatoryjnie, bądź konieczna może okazać się hospitalizacja i terapia dożylna. Pacjenci do 3 m.ż. obciążeni są dużym ryzykiem uogólnienia się infekcji, często mają trudności w przyjmowaniu doustnych leków, dodatkowo w tej grupie wiekowej w przebiegu ZUM zazwyczaj występują objawy z przewodu pokarmowego w postaci wymiotów, osłabionego apetytu, co uniemożliwia dojelitową podaż antybiotyku (144). Z tego względu niemowlęta < 3 m.ż. wymagają hospitalizacji i parenteralnej antybiotykoterapii. Przeciwwskazaniami do leczenia ambulatoryjnego dzieci > 3 m.ż. (oprócz wymienionych powyżej) są: ciężki przebieg infekcji, zaburzenia odporności, brak poprawy po wstępnym postępowaniu ambulatoryjnym, oporność na dostępne preparaty doustne. W większości przypadków można zastosować tzw. terapię sekwencyjną – początkowo antybiotykoterapia dożylna, a następnie kontynuacja w formie doustnej (136, 145). Rodzaj leczenia jest dobierany empirycznie, ewentualna weryfikacja następuje po uzyskaniu wyniku posiewu moczu lub braku poprawy klinicznej.

W leczeniu OOZN najczęściej stosuje się cefalosporyny II generacji. Inne grupy leków stosowane w terapii ZUM to cefalosporyny III generacji, penicyliny z inhibitorami  $\beta$  – laktamaz, fluorochinolony<sup>1</sup>. U noworodków standardowo stosuje się ampicylinę z aminoglikozydem lub cefalosporynę III generacji. Antybiotykoterapia w OOZN standardowo powinna trwać 7 – 10 dni (w przypadkach powikłanych nawet do 14 dni) i mieć formę doustną, dożylną lub sekwencyjną.

Terapia w przebiegu zakażenia dolnego odcinka układu moczowego trwa zazwyczaj 3 – 5 dni i prowadzona jest w formie doustnej. Najczęściej wykorzystuje się pochodne nitrofuranu (w Polsce jest to furazydyna), trimetoprim z sulfametoksazolem, fosfomycynę. Możliwe do wykorzystania są także antybiotyki

---

<sup>1</sup> U dzieci tylko, jeśli korzyści ze stosowania tej grupy antybiotyków są większe niż ewentualne działania niepożądane.

z grupy cefalosporyn I, II i III generacji, penicyliny z inhibitorami  $\beta$  – laktamaz oraz fluorochinolony<sup>1</sup>.

W przypadku stwierdzenia bezobjawowej bakteriurii u dotychczas zdrowego pacjenta należy odstąpić od wdrożenia leczenia. W przeprowadzonej metaanalizie 3 randomizowanych badań nie wykazano istotnych statystycznie korzyści z wprowadzonego leczenia (146). Bezobjawowa bakteriuria powinna być natomiast leczona u pacjentów z zaburzeniami odporności, przed instrumentacją dróg moczowych (badania diagnostyczne, zabiegi chirurgiczne w obrębie układu moczowego) oraz u ciężarnych nastolatek (147).

## 5. Wrażliwość czynników etiologicznych ZUM na antybiotyki.

Z uwagi na duże ryzyko powikłań, jakie niesie ze sobą nieprawidłowe leczenie ZUM, istotną sprawą jest bieżąca ocena lekowrażliwości drobnoustrojów. W 2004 r. Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach przeprowadził badanie retrospektywne oceniające wrażliwość uropatogenów na stosowane antybiotyki (148). Przeanalizowano 710 próbek moczu ze znamiennej bakteriurią, pobranych od pacjentów pediatrycznych leczonych ambulatoryjnie oraz stacjonarnie w latach 1999 – 2001. Analizie poddano szczepy bakterii najczęściej wywołujące ZUM. W przypadku *Escherichia coli* stwierdzono wysoką wrażliwość na gentamycynę (97,7%) i amikacynę (96%) oraz znaczącą oporność na ampicylinę (ok. 70%), piperacylinę (ok. 40%) i tetracykliny (ok. 45%). Uzyskano podobne wyniki, jeżeli chodzi o lekowrażliwość *Klebsiella pneumoniae*, natomiast oporność tej bakterii na ampicylinę była zdecydowanie większa (ok. 95%). W przypadku obu bakterii nie wykazano wysokiej oporności na amoksycylinę z kwasem klawulanowym (< 10%).

Innym ośrodkiem, który przeprowadził badanie lekowrażliwości uropatogenów była Klinika Nefrologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (2009 – 2013 r.) (149). Analizie poddano 452 wyniki posiewu moczu 251 pacjentów hospitalizowanych w ww. oddziale. Wykazano istotny statystycznie wzrost oporności *Escherichia coli* na cefuroksym i ciprofloksacynę. W przypadku *Klebsiella spp.* wykazano spadek wrażliwości na trimetoprim/sulfametoksazol oraz amoksycylinę z kwasem klawulanowym. Opracowanie wyników badań dotyczących *Proteus spp.* ujawniło wzrost oporności na nitrofurantoinę i trimetoprim z sulfametoksazolem. Ponadto w latach objętych badaniem obserwowano spadek wrażliwości *Pseudomonas aeruginosa* na ceftazydim oraz ciprofloksacynę.

## 6. Postępowanie w ZUM u dzieci w świetle najnowszych zaleceń.

W drugiej połowie 2021 r. ukazały się nowe zalecenia dotyczące postępowania w ZUM u pacjentów pediatrycznych, opracowane przez Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej. W bieżącym rozdziale zostaną one pokrótce omówione. Dotychczasowe wytyczne mówiły o rozważeniu ZUM u każdego dziecka < 24 m.ż. gorączkującego bez uchwytnej przyczyny. Aktualnie zakres wiekowy został poszerzony i dotyczy pacjentów do 5 r.ż. Ponadto w zaleceniu tym zwrócono uwagę na pacjentów prezentujących objawy ze strony układu moczowego oraz dzieci z czynnikami ryzyka wystąpienia ZUM. Kolejnym elementem, który podkreślono, jest badanie okolicy zewnętrznych narządów płciowych. Prawdłowo przeprowadzone pozwala na uniknięcie rozpoznania ZUM w przypadku leukocyturii wywołanej stanem zapalnym okolicy krocza (srom, napletek) oraz stwierdzenie nieprawidłowości anatomicznych predysponujących do wystąpienia ZUM (np. stulejka, sklejanie warg sromowych). Następne zalecenie dotyczy stosowania testów paskowych w diagnostyce infekcji dróg moczowych. Dotychczas użycie tej metody nie było zalecane u dzieci < 2 r.ż. Aktualnie dopuszczalne jest jej stosowanie jako badanie skriningowe u dzieci w każdym wieku. W przypadku uzyskania dodatniego lub wątpliwego wyniku należy go zweryfikować badaniem ogólnym moczu (metoda mikroskopowa). W kolejnym zaleceniu zaznaczono konieczność dokładnej toalety okolicy krocza i czystego pobierania moczu do badań, zwłaszcza do badania mikrobiologicznego, co ma na celu zmniejszyć ryzyko uzyskania fałszywie dodatnich wyników, zarówno badania mikroskopowego, jak i posiewu moczu. W przypadku badań mikrobiologicznych zostały ujednolicone wartości graniczne CFU/mL niezbędne do rozpoznania ZUM –  $10^4$  CFU/mL w przypadku pobrania moczu przez cewnikowanie pęcherza moczowego,  $10^3$  CFU/mL w próbce moczu pobranej przez nakłucie nadłonowe oraz  $10^5$  CFU/mL w przypadku uzyskania moczu ze środkowego strumienia. Jedną z istotnych rzeczy jest zachowanie prawidłowej kolejności wykonywanych czynności podczas włączania leczenia – mocz do badania mikrobiologicznego należy pobrać przed podaniem pierwszej dawki antybiotyku. Pozwala to uniknąć uzyskania fałszywie ujemnego wyniku posiewu. W najnowszych zaleceniach uwzględniono

coraz częstszą grupę pacjentów, jaką są ciężarne nastolatki – leczeniem I rzutu w przypadku OOZN jest doustna podaż cefaleksyny (przy braku możliwości terapii doustnej lub w razie ciężkiego przebiegu OOZN w leczeniu należy zastosować cefuroksym w formie terapii sekwencyjnej), natomiast w zapaleniu pęcherza moczowego zastosowanie ma nitrofurantoina lub furazydyna<sup>2</sup>, amoksycylina (tylko, gdy znany jest wynik posiewu moczu), cefaleksyna i cefuroksym. W zaleceniach dotyczących leczenia infekcji dolnych dróg moczowych u pacjentów pediatrycznych zostały wyszczególnione trzy chemioterapeutyki I rzutu: nitrofurantoina lub furazydyna<sup>2</sup>, trimetoprim lub trimetoprim z sulfametoksazolem (przy niskim ryzyku oporności) oraz fosfomycyna. W przygotowaniu do potencjalnie traumatyzującej instrumentacji dróg moczowych należy wykonać badanie mikrobiologiczne moczu, a w razie uzyskania dodatniego wyniku posiewu (bezobjawowa bakteriuria), należy podać 2 dawki antybiotyku (zgodnie z uzyskanym antybiogramem) – przed i po zabiegu. Aktualnie nie zaleca się stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej przy cewnikowaniu pęcherza moczowego (poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi). Z uwagi na rosnącą częstość kolonizacji układu moczowego *Pseudomonas aeruginosa* i idącą za tym narastającą oporność spowodowaną próbą eradykacji zdecydowano o niestosowaniu antybiotykoterapii u nosicieli tej bakterii (o ile nie występują objawy kliniczne ZUM), także w przypadku ropomoczu. Leczenie u tych pacjentów należy przeprowadzić przed planowaną instrumentacją dróg moczowych lub zabiegiem chirurgicznym. U pacjentów z czynnikami ryzyka ZUM (nawracające infekcje, wady układu moczowego), biorąc pod uwagę wzrost oporności na powszechnie stosowane antybiotyki, nie należy stosować profilaktyki przeciwbakteryjnej. Powinna być ona włączana w szczególnych sytuacjach przez nefrologa dziecięcego i weryfikowana w 6 – miesięcznych odstępach. Wskazaniem, w którym zaleca się zastosowanie profilaktyki farmakologicznej jest odpływ pęcherzowo – moczowodowy III – V st.

---

<sup>2</sup> przy eGFR > 45 mL/min; nie należy stosować w I trymestrze ciąży



## II. HIPOTEZA BADAWCZA I CEL PRACY.

Skuteczne leczenie ZUM jest bardzo ważne, ponieważ w około 30% przypadków są one przyczyną urosepsy (12, 13). Ponadto niekorzystnym następstwem nawracających ZUM oraz współtowarzyszących wad układu moczowego jest tworzenie blizn w tkance śródmiąższowej rdzenia i kory nerki, z uszkodzeniem cewek nerkowych i rozwojem przewlekłej choroby nerek. Stąd istotna jest ocena wrażliwości rozpoznanych patogenów na stosowane rutynowo antybiotyki i chemioterapeutyki (14). W obecnym czasie w Polsce obserwuje się niepokojący wzrost oporności drobnoustrojów na antybiotyki, które są największą i najbardziej zróżnicowaną grupą leków stosowaną do leczenia różnych rodzajów zakażeń. Głównym czynnikiem sprzyjającym procesowi nabywania oporności na stosowane leczenie jest stosowanie nieracjonalnej antybiotykoterapii. Niestety, ze względu na częste i nieuzasadnione stosowanie antybiotyków patogeny wykształciły mechanizmy oporności na antybiotyki oraz chemioterapeutyki. Liczne doniesienia dotyczące narastającej lekooporności różnych szczepów bakteryjnych, powodujących zakażenia układu moczowego, pochodzące z USA, Kanady oraz z różnych krajów Europy (3, 4), uzasadniają konieczność oceny ich wrażliwości w ostatnich latach w Polsce.

Celem pracy jest retrospektywna ocena wrażliwości na antybiotyki i chemioterapeutyki oraz częstości występowania szczepów bakteryjnych, izolowanych z próbek moczu pobranego u dzieci i młodzieży hospitalizowanych z powodu ZUM w Klinice Pediatrii i Nefrologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego (UDSK) w Białymstoku w latach 2010 – 2017.

Do szczegółowych celów pracy należą:

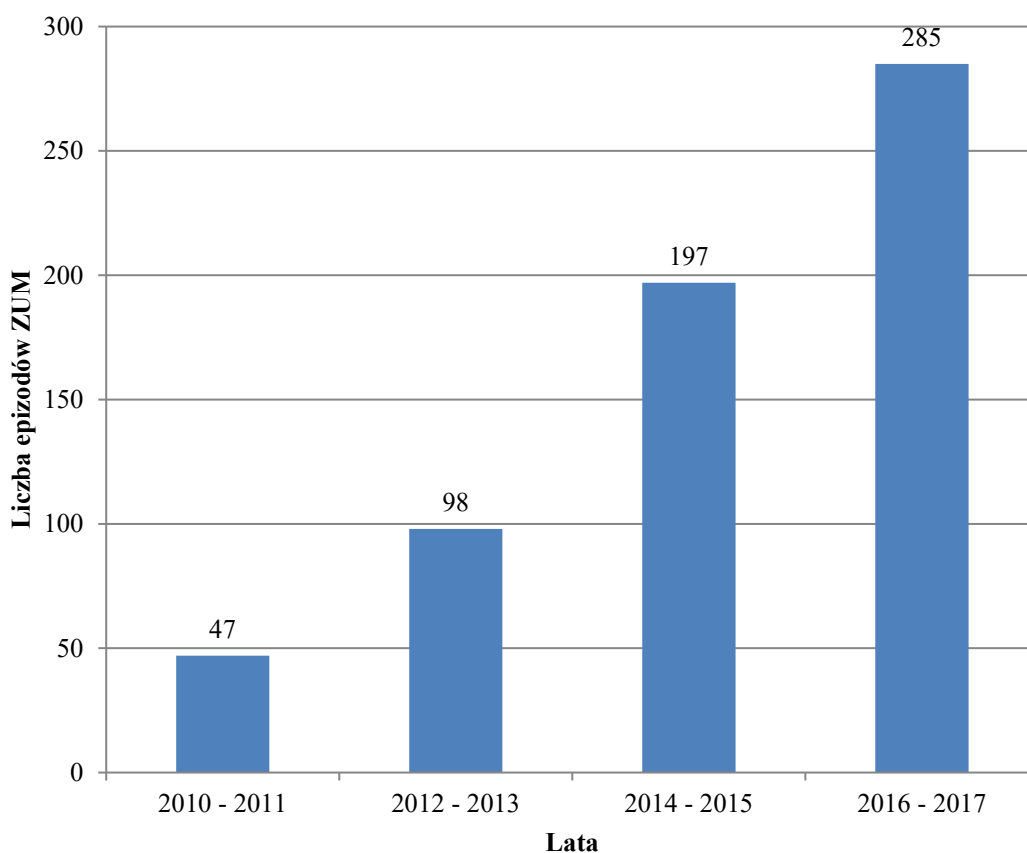
- 1) Analiza statystyczna parametrów antropometrycznych, osobniczych, socjalnych i biochemicznych grupy pacjentów objętych badaniem.
- 2) Ocena częstości występowania uropatogenów w badaniach mikrobiologicznych moczu.
- 3) Ocena wrażliwości drobnoustrojów na najczęściej stosowane antybiotyki i chemioterapeutyki.
- 4) Ocena tendencji wzrostowej/spadkowej wrażliwości drobnoustrojów na antybiotyki na przestrzeni lat objętych badaniem.

- 5) Ocena zależności wrażliwości bakterii na antybiotyki od wartości wskaźników stanu zapalnego.

### III. PACJENCI I METODY.

#### 1. Grupa badana.

Badaniem objęto 525 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Pediatrii i Nefrologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego (UDSK) w Białymstoku w latach 2010 – 2017, u których ogółem zaobserwowano 627 epizodów ZUM.



**Ryc. 1. Rozkład epizodów ZUM w latach 2010 – 2017 w Klinice Pediatrii i Nefrologii UDSK w Białymstoku**

Grupa badana została podzielona na 4 podgrupy: I – hospitalizowani w latach 2010 – 2011, II – hospitalizowani w latach 2012 – 2013, III – hospitalizowani w latach 2014 – 2015, IV – hospitalizowani w latach 2016 – 2017 (Ryc. 1).

Kryterium włączenia do grupy badanej był dodatni posiew moczu z towarzyszącymi objawami klinicznymi (dopuszczalny był ujemny wynik badania

mikrobiologicznego w przypadku informacji o zastosowaniu antybiotykoterapii ambulatoryjnie przed pobraniem moczu na posiew). Natomiast kryterium wyłączenia była bakteriuria nieznamienna, leukocyturia przy ujemnym posiewie moczu (z wyjątkiem przypadków, wobec których zastosowano wcześniej ambulatoryjną antybiotykoterapię). Spośród wykonanych badań mikrobiologicznych uzyskano znamienny wzrost drobnoustrojów w 594 przypadkach.

Wstępną analizą początkowo objęto 711 przypadków ZUM. Po wykluczeniu przypadków, które nie spełniały kryteriów włączenia, bądź też nie kwalifikowały się do badania z uwagi na kryteria wyłączenia, do ostatecznej analizy zakwalifikowano 627 epizodów ZUM. Wśród przypadków wyłączonych z badania znalazło się 29 epizodów bezobjawowej bakteriurii. Podziału zakażeń na OOZN i zapalenie dolnych dróg moczowych dokonano na podstawie zaleceń Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej.

Badanie zostało przeprowadzone po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (Uchwała nr: R-I-002/104/2018).

## **2. Metody badań.**

### **2.1. Pomiary antropometryczne.**

Oceny parametrów antropometrycznych dokonywano przy przyjęciu pacjenta do Kliniki. Pomiar masy ciała wykonywany był przy zastosowaniu wagi elektronicznej i oceniany z dokładnością do 0,01 kg w przypadku pacjentów do ukończenia 1 r.ż., natomiast u dzieci z starszych – z dokładnością do 0,1 kg. Wzrost oraz BMI (ang. *body mass index*) były oceniane u pacjentów > 2 r.ż. z dokładnością odpowiednio do 1 cm i 0,01 kg/m<sup>2</sup>. W przypadku masy ciała i BMI zastosowano siatki centylowe celem obiektywnej oceny parametrów rozwoju fizycznego na tle danej populacji. Do oceny przedziału percentyli masy ciała u dzieci < 3 r.ż. użyto siatek centylowych WHO (ang. *World Health Organization*), natomiast w przypadku pacjentów w wieku 3 – 18 lat zastosowano siatki centylowe według badań projektu OLA i OLAF. W przypadku BMI także użyto siatek centylowych ww. projektu.

### **2.2. Badania biochemiczne i mikrobiologiczne.**

Badania laboratoryjne krwi i moczu były pobierane w dniu przyjęcia dziecka do Kliniki (tryb dyżurowy) oraz wykonywane w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej UDSK w Białymstoku. W przypadku niemal każdego pacjenta oceniano podstawowe parametry morfologii krwi obwodowej (liczba leukocytów, stężenie hemoglobiny oraz liczba trombocytów we krwi; w trybie ostrodyżurowym nie było możliwości oceny rozmazu krwi obwodowej), stężenie białka C – reaktywnego oraz kreatyniny w surowicy. Ponadto w części przypadków oznaczono stężenie prokalcytoniny. Analizy morfologiczne krwi wykonane były przy użyciu analizatora Sysmex XT – 4000i, natomiast badania biochemiczne – za pomocą analizatora Cobas 6000 (moduł c501). W celu zdiagnozowania ZUM pobierano próbki moczu do badania ogólnego i bakteriologicznego.

U pacjentów objętych badaniem stosowane były dwie metody pobierania próbek moczu do badań laboratoryjnych i mikrobiologicznych – ze środkowego strumienia oraz cewnikowaniem pęcherza moczowego. Obydwa sposoby są zgodne

z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej.

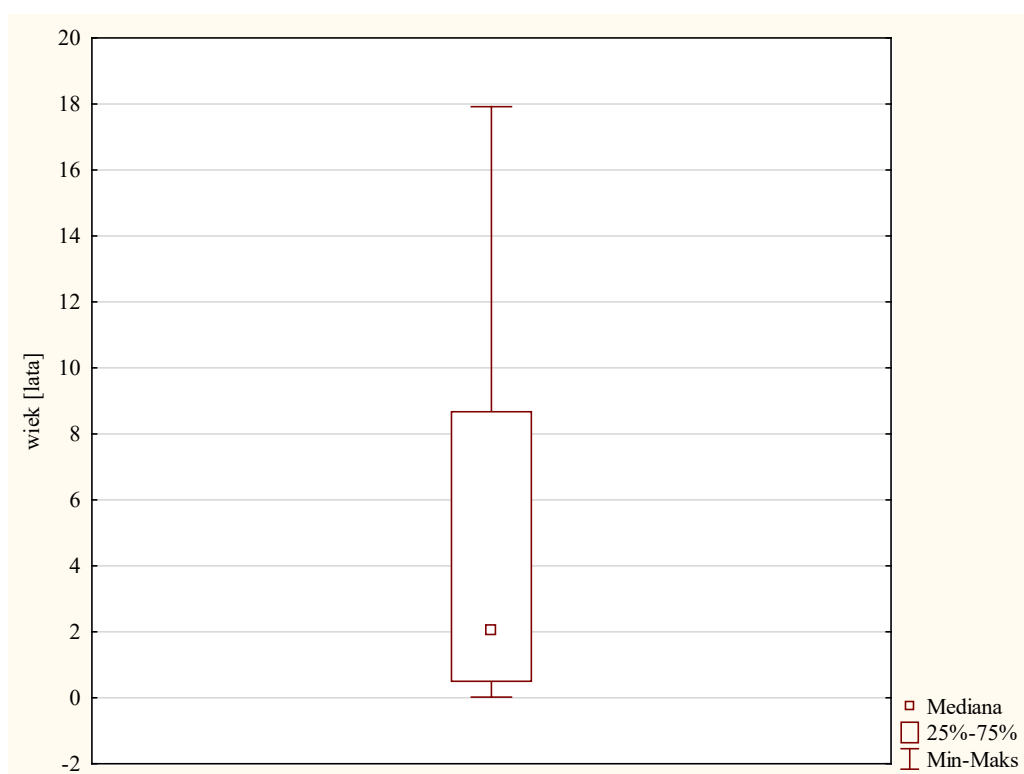
### **2.3. Metody statystyczne.**

Zgromadzone dane poddano analizie statystycznej wykorzystując pakiet Statistica 13.3 (StatSoft, TIBCO Software Inc.). Za istotne statystycznie uznano wyniki na poziomie  $p < 0,05$ . Do oceny zależności pomiędzy cechami kategorycznymi zastosowano nieparametryczny test Chi kwadrat Pearsona, a gdy wymagała tego analizowana sytuacja, również Chi kwadrat Pearsona z poprawką Yatesa. Ocena normalności rozkładu cech liczbowych została przeprowadzona z wykorzystaniem testu Shapiro – Wilka. W przypadku, gdy obie analizowane grupy posiadały rozkład normalny badanej cechy, do ich porównania stosowano test t – Studenta dla prób niezależnych. W przeciwnym przypadku, gdy choć jedna z badanych grup charakteryzowała się innym niż normalny rozkładem analizowanej zmiennej, porównywano je nieparametrycznym testem U Manna – Whitneya. Porównania więcej niż 2 grup pod względem cechy liczbowej, wobec braku normalności rozkładu, dokonano nieparametrycznym testem Kruskala – Wallisa. Klasyfikator pozwalający na modelowanie przydziału przypadków do rozpatrywanych grup (wrażliwych i opornych na wybrane antybiotyki) w zależności od wartości wskaźników stanu zapalnego przygotowano wykorzystując jedną z metod z grupy Data Mining – Classification and Regression Trees (CART).

## IV. WYNIKI

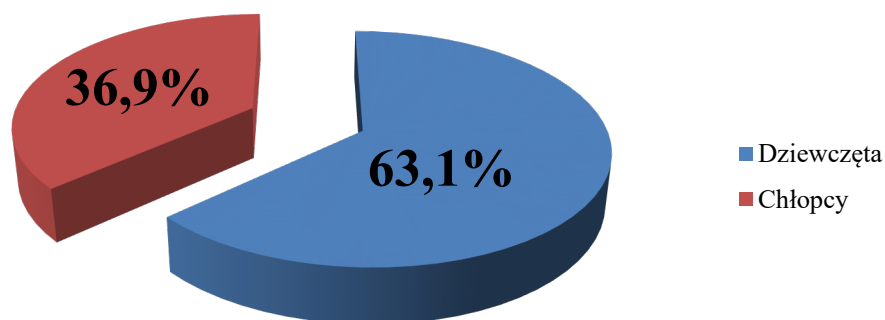
### 1. Charakterystyka kliniczna grupy badanej.

Do badania włączono łącznie 525 dzieci hospitalizowanych w Klinice Pediatrii i Nefrologii UDSK w Białymstoku z powodu zakażenia układu moczowego w latach 2010 – 2017.



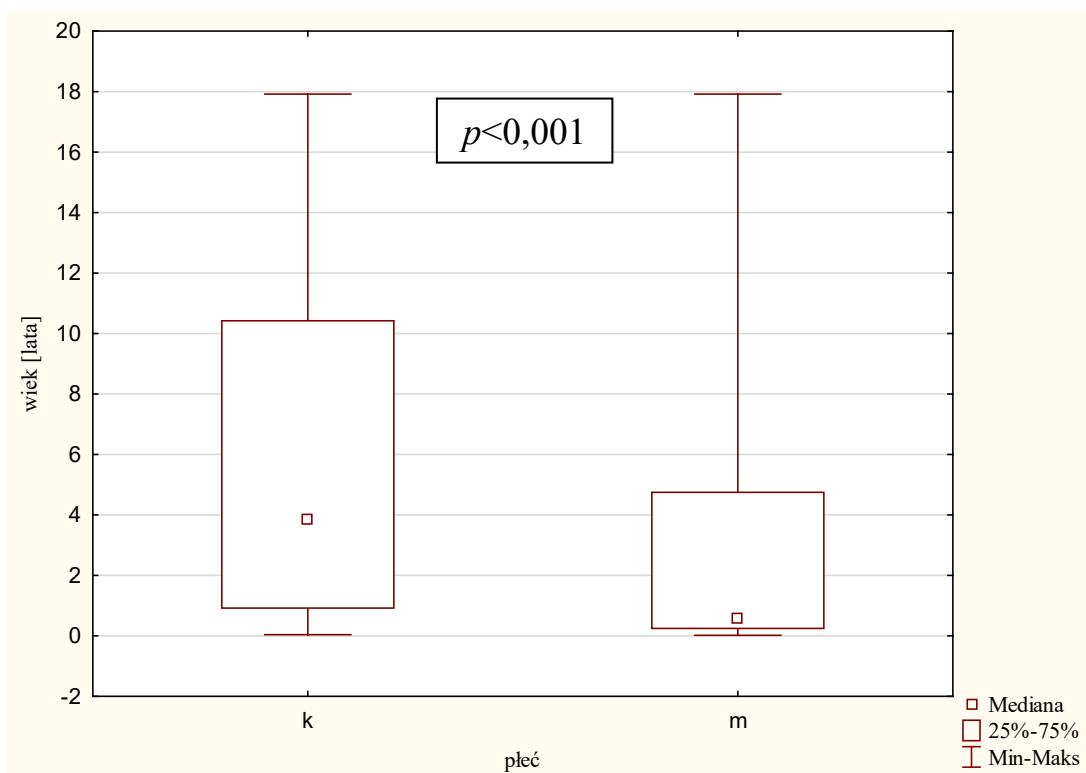
**Ryc. 2. Rozkład wieku pacjentów w grupie badanej.**

Najmłodszy pacjent rozwinął ZUM w 1 t.ż., natomiast najstarszy miał 17 lat i 11 miesięcy. Mediana wieku wyniosła 2,08 roku (Ryc. 2).



Ryc. 3. Rozkład płci pacjentów w grupie badanej.

Spośród wszystkich 525 pacjentów objętych badaniem dziewczęta stanowiły 63,1% (331 osób), natomiast chłopcy – 36,9% (194 osób) (Ryc. 3). Zaobserwowane 627 incydentów ZUM w 63,5% (398) dotyczyły dziewcząt, a 36,5% (229) z nich miało miejsce u chłopców.



Ryc. 4. Rozkład wieku w grupie badanej w zależności od płci (k – dziewczęta, m – chłopcy).



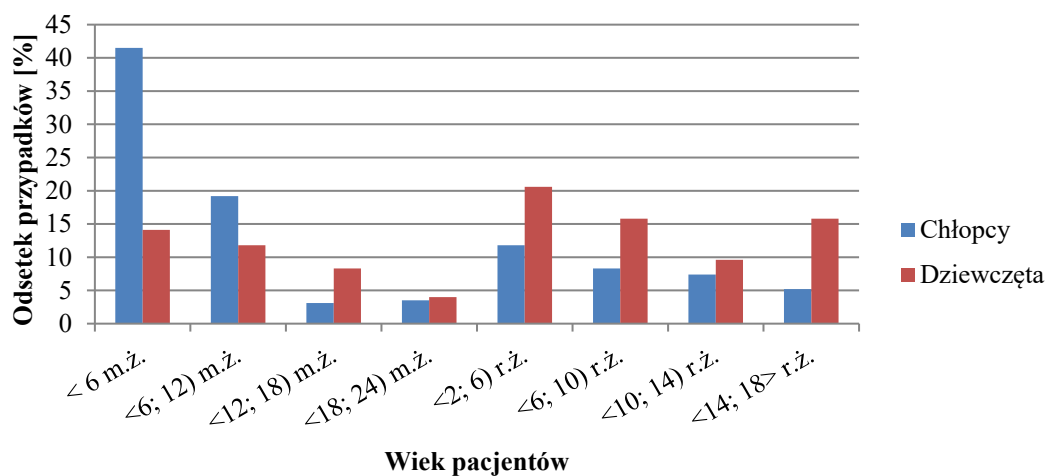
Stwierdza się istotne statystycznie różnice w wieku dziewcząt i chłopców z ZUM ( $p < 0,001$ ) (Ryc. 4). Incydenty ZUM pojawiały się u przeciętnie starszych dziewcząt w porównaniu do chłopców (mediana wieku w przypadku dziewcząt i chłopców wynosiła odpowiednio 3,875 roku i 0,58 roku).

**Tab. 1. Liczba epizodów ZUM w grupie chłopców i w grupie dziewcząt w zależności od wieku pacjenta.**

Wiek	CHŁOPCY ( $n = 229$ )		DZIEWCZĘTA ( $n = 398$ )	
	Liczba przypadków	Odsetek procentowy	Liczba przypadków	Odsetek procentowy
< 6 m.ż.	95	41,5%	56	14,1%
<6; 12) m.ż. <sup>a</sup>	44	19,2%	47	11,8%
<12; 18) m.ż.	7	3,1%	33	8,3%
<18; 24) m.ż.	8	3,5%	16	4,0%
<2; 6) r.ż.	27	11,8%	82	20,6%
<6; 10) r.ż.	19	8,3%	63	15,8%
<10; 14) r.ż.	17	7,4%	38	9,6%
<14; 18) r.ż.	12	5,2%	63	15,8%

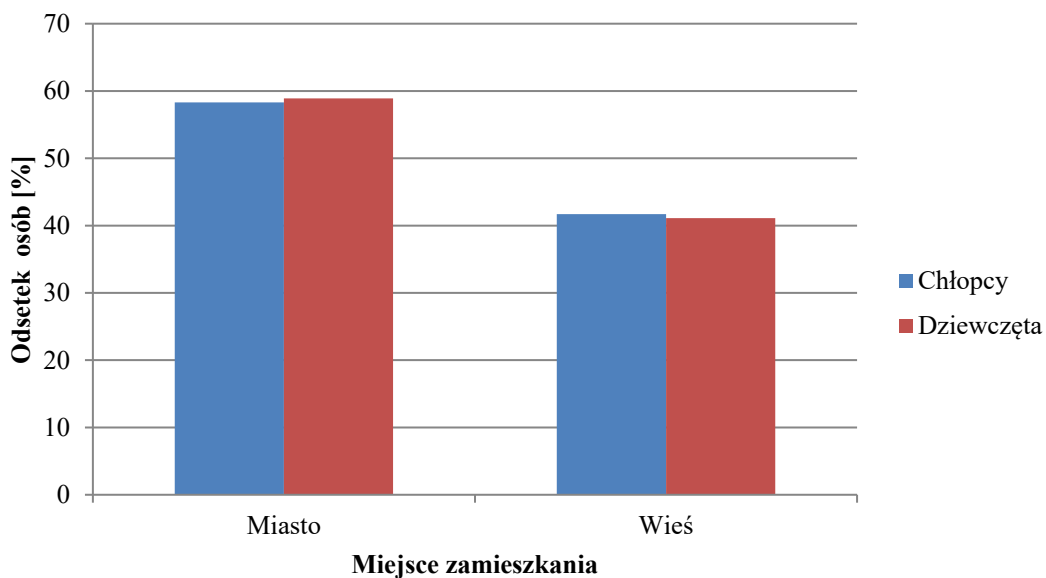
<sup>a</sup><6; 12) m.ż. – przedział wiekowy zawierający pacjentów  $\geq 6$  m.ż. i  $< 12$  m.ż.

Wykazano, że płeć ma istotny statystycznie wpływ na przedział wiekowy, w którym zaobserwowano zakażenie ( $p < 0,001$ ) (Tab. 1).



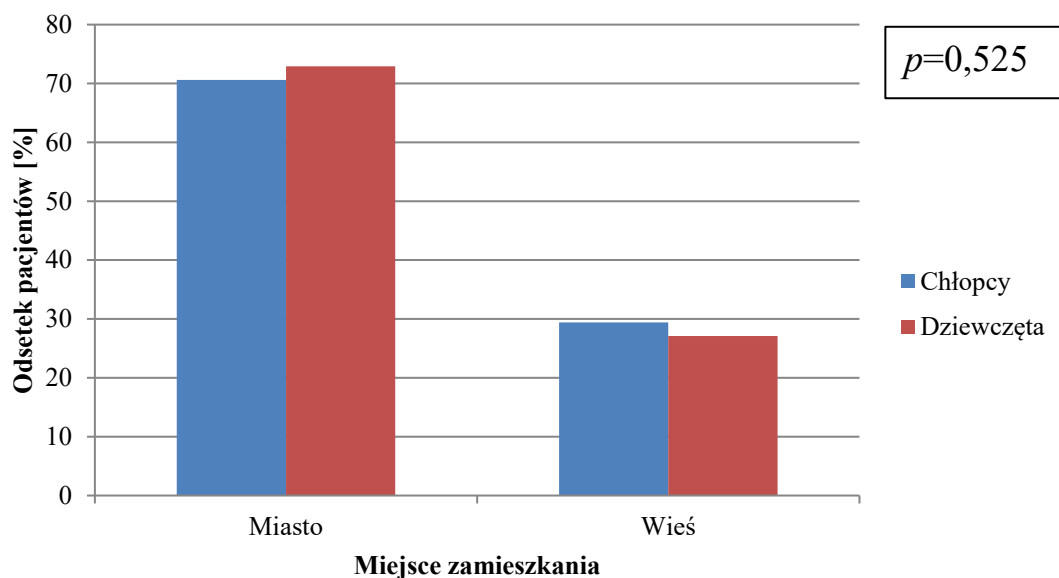
**Ryc. 5. Odsetek przypadków ZUM w zależności od wieku i płci pacjentów w grupie badanej.**

U chłopców ZUM diagnozowano głównie w 1r.ż. (z przewagą zakażeń < 6 m.ż.). U dziewcząt natomiast rozkład incydentów zakażenia w poszczególnych przedziałach wieku był dużo bardziej równomierny, z dominacją zakażeń zdiagnozowanych po 2 r.ż. (Ryc. 5).



**Ryc. 6. Odsetek mieszkańców miast i wsi w woj. podlaskim poniżej 18 r.ż. w zależności od płci w latach 2010 – 2017.**

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego uśredniona liczba mieszkańców w wieku 0 – 18 lat w województwie podlaskim w latach 2010 – 2017 wynosiła 213,633 tys., z czego średnio 125,165 tys. osób to mieszkańcy miast (58,6%), a 88,468 tys. – wsi (41,4%) (Ryc. 6).



**Ryc. 7. Odsetek pacjentów w grupie badanej mieszkających w mieście lub wsi w zależności od płci.**

Spośród 525 pacjentów objętych badaniem 72,2% stanowią mieszkańcy miast, a 27,8% – mieszkańcy wsi (Ryc. 7). W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie zależności między miejscem zamieszkania a płcią pacjentów ( $p=0,525$ ).

## 2. Analiza badanych parametrów antropometrycznych, klinicznych i laboratoryjnych w grupie badanej.

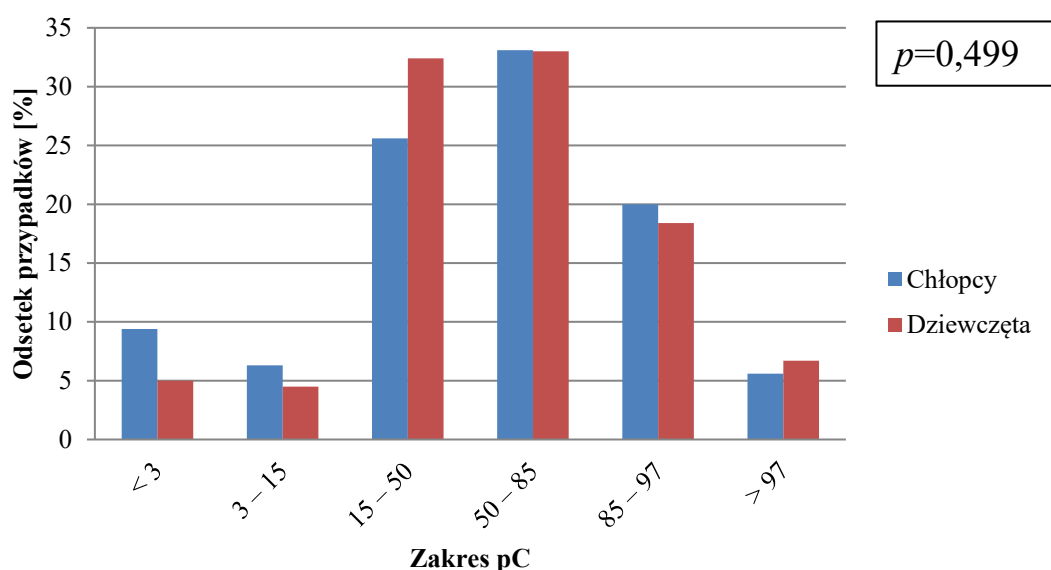
W niniejszej pracy analizie statystycznej poddano masę ciała oraz BMI pacjentów.

Tab. 2. Liczba epizodów ZUM u pacjentów w grupie badanej w zależności od percentyla masy ciała.

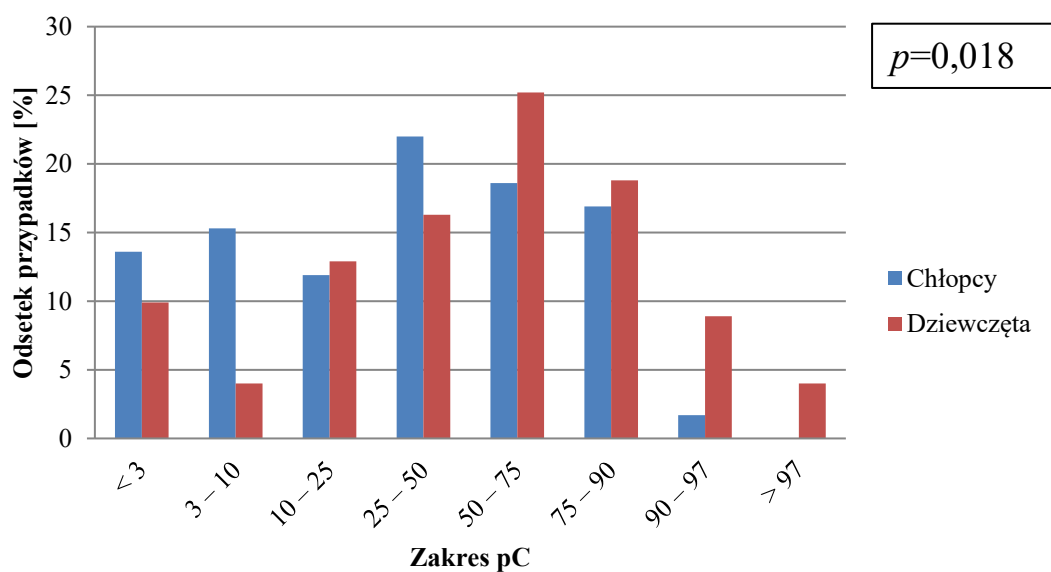
pC masy ciała	WIEK < 3 r.ż. (n = 339)	
	Liczba przypadków	Odsetek procentowy
< 3	24	7,1%
3 – 15	18	5,3%
15 – 50	99	29,2%
50 – 85	112	33,0%
85 – 97	65	19,2%
> 97	21	6,2%
	WIEK 3 – 18 LAT (n = 261)	
< 3	28	10,7%
3 – 10	17	6,5%
10 – 25	33	12,6%
25 – 50	46	17,6%
50 – 75	62	23,8%
75 – 90	48	18,4%
90 – 97	19	7,3%
> 97	8	3,1%

W przypadku dzieci do 3 r.ż. wartości masy ciała zawierające się między 15 a 85 pC stanowiły 62,2%. Natomiast u pacjentów w wieku 3 – 18 lat w zakresie między 10 a 90 pC znalazło się 72,4% wyników (Tab. 2). Pomiary masy ciała dostępne były w przypadku 600 badanych epizodów ZUM (27 przypadków to braki danych).

### Pacjenci < 3 r.ż.



### Pacjenci od 3 do 18 r.ż.



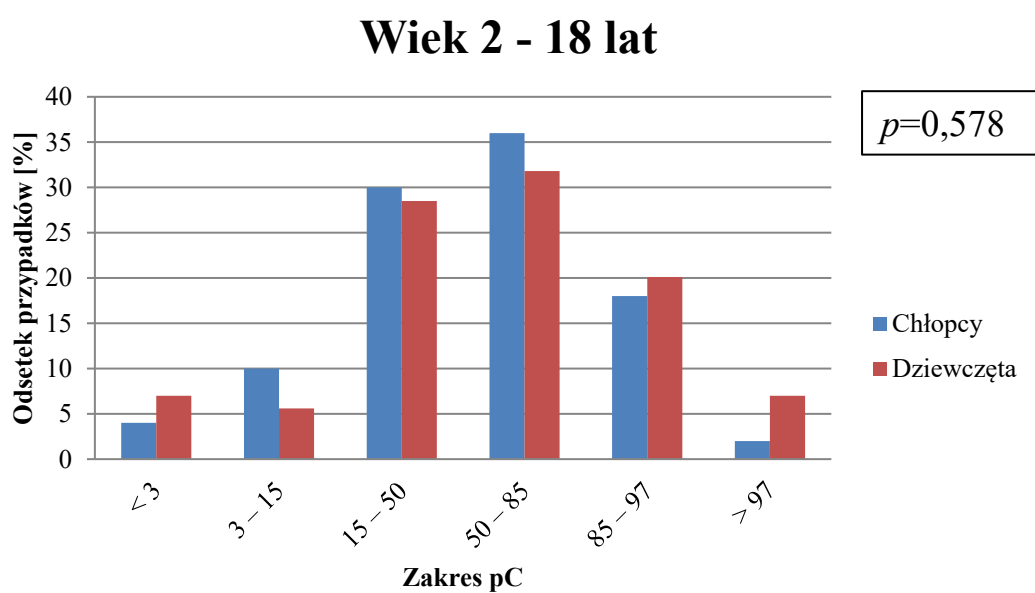
Ryc. 8. Odsetek przypadków ZUM u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od percentyla masy ciała.

Wśród dzieci poniżej 3 r.ż. przynależność do poszczególnych zakresów percentyli masy ciała nie wykazywała istotnych statystycznie różnic pomiędzy dziewczętami i chłopcami ( $p=0,499$ ). Takie różnice obserwowane są wśród dzieci powyżej 3 r.ż. ( $p=0,018$ ) (Ryc. 8). Epizody ZUM występowały częściej u chłopców z niską masą ciała oraz u dziewcząt z nadmierną masą ciała.

**Tab. 3. Liczba epizodów ZUM u pacjentów w grupie badanej w zależności od percentyla BMI.**

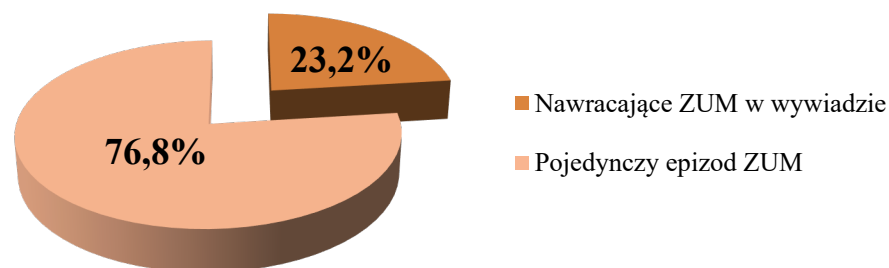
pC BMI	WIEK 2 – 18 LAT	
	Liczba przypadków	Odsetek procentowy
< 3	17	6,4%
3 – 15	17	6,4%
15 – 50	76	28,8%
50 – 85	86	32,6%
85 – 97	52	19,7%
> 97	16	6,1%

Biorąc pod uwagę ocenę BMI, 61,4% wartości znalazło się między 15 a 85 pC. 25,8% pomiarów znalazło się powyżej 85 pC w siatkach centylowych (z czego 6% powyżej 97 pC) (Tab. 3). Dane dotyczące BMI dostępne były w przypadku 264 badanych epizodów ZUM (brak danych w 57 przypadkach).

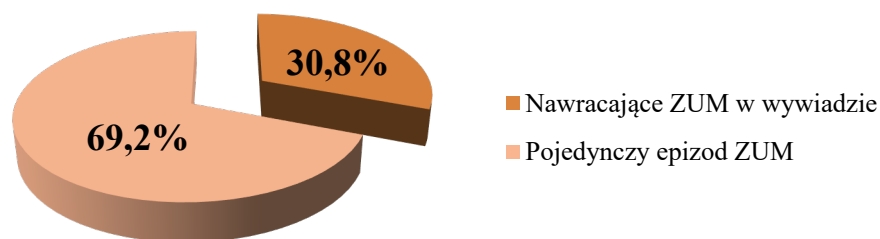


**Ryc. 9. Odsetek przypadków ZUM u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od percentyla BMI.**

Wykazano, że nie ma istotnej statystycznie zależności pomiędzy płcią a rozkładem pacjentów na klasy z poszczególnymi zakresami percentylowymi BMI ( $p=0,578$ ) (Ryc. 9).

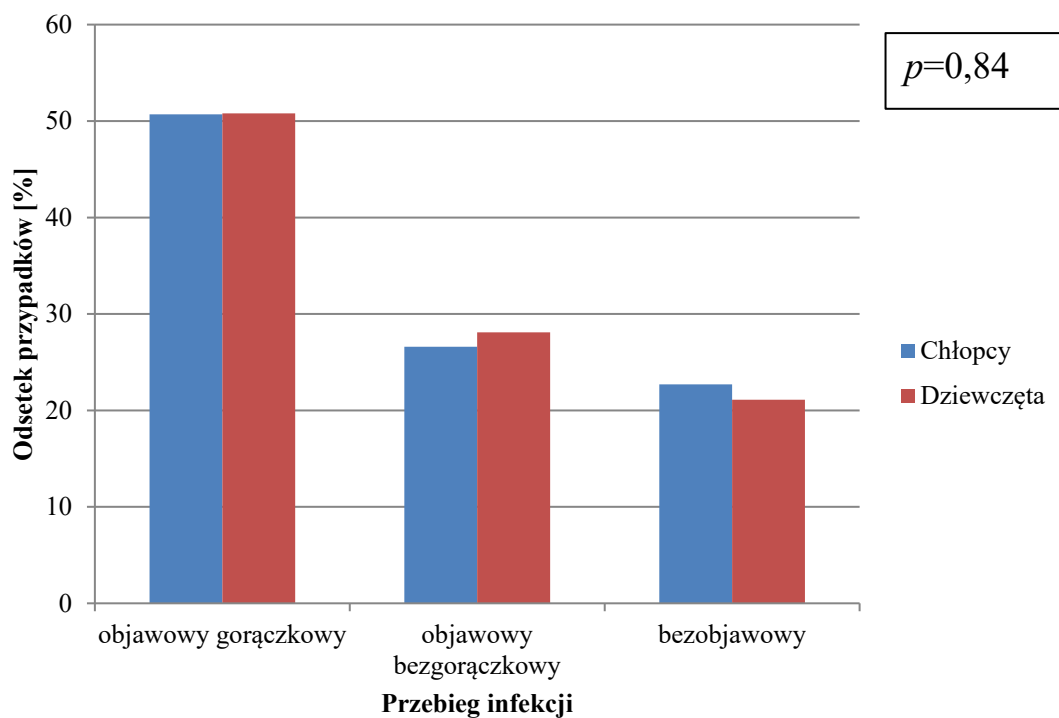


**Ryc. 10. Odsetek chłopców w grupie badanej w zależności od obciążenia wywiadu osobniczego nawracającymi zakażeniami układu moczowego.**



**Ryc. 11. Odsetek dziewcząt w grupie badanej w zależności od obciążenia wywiadu osobniczego nawracającymi zakażeniami układu moczowego.**

U pacjentów z czynnikami ryzyka ZUM często dochodzi do nawracających infekcji (definicja została podana w rozdz. I pkt 2). W przypadku grupy badanej 147 pacjentów miało w wywiadzie nawrotowe ZUM (28%), z czego 69,4% stanowiły dziewczęta (102 osoby), a 30,6% dotyczyło chłopców (45 osób). Nie wykazano jednak istotnego statystycznie wpływu płci na występowanie nawracających ZUM ( $p=0,06$ ) (Ryc. 10 – 11).



**Ryc. 12. Odsetek przypadków ZUM u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od przebiegu infekcji.**

Spośród 627 epizodów ZUM w 491 przypadkach były obecne objawy infekcji układu moczowego (co stanowi 78,3% epizodów zakażeń), z czego 64,8% miało przebieg gorączkowy (318 epizodów). 136 przypadków ZUM przebiegało bez manifestacji klinicznej w badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Płeć badanych nie wykazywała istotnego statystycznie wpływu na rodzaj przebiegu ZUM ( $p=0,84$ ) (Ryc. 12).



**Tab. 4. Liczba i odsetek epizodów ZUM u chłopców w grupie badanej z podziałem na wiek i przebieg infekcji.**

Wiek		CHŁOPCY ( $n = 229$ )		
		Przebieg objawowy gorączkowy	Przebieg objawowy bezgorączkowy	Przebieg bezobjawowy
< 6 m.ż.	<i>n</i>	45	31	19
	[%]	47,4	32,6	20,0
⟨6; 12⟩ m.ż. <sup>a</sup>	<i>n</i>	28	6	10
	[%]	63,6	13,6	22,8
⟨12; 24⟩ m.ż.	<i>n</i>	10	2	3
	[%]	66,7	13,3	20,0
⟨2; 6⟩ r.ż.	<i>n</i>	14	9	4
	[%]	51,9	33,3	14,8
⟨6; 10⟩ r.ż.	<i>n</i>	8	9	2
	[%]	42,1	47,4	10,5
⟨10; 18⟩ r.ż.	<i>n</i>	11	4	14
	[%]	37,9	13,8	48,3

<sup>a</sup>⟨6; 12⟩ m.ż. – przedział wiekowy zawierający pacjentów  $\geq 6$  m.ż. i  $< 12$  m.ż.

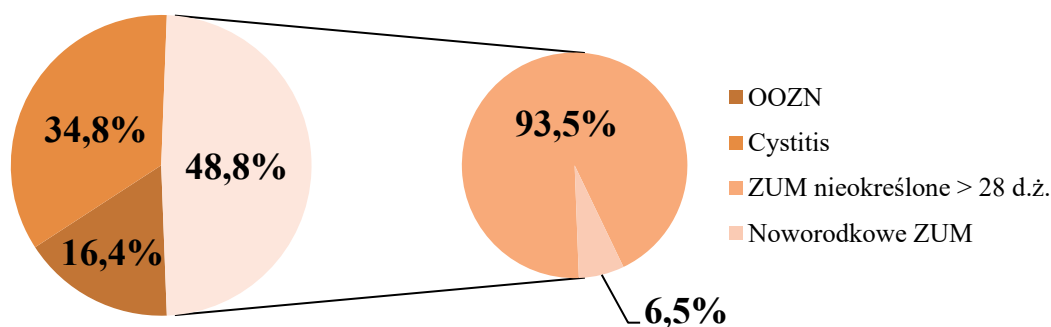
Stwierdzono, że przebieg ZUM u chłopców zależy istotnie statystycznie od grupy wiekowej ( $p=0,006$ ) (Tab. 4). Najczęściej przebieg bezobjawowy miał miejsce wśród chłopców między 10 a 18 r.ż. (48,3%), zaś przebieg objawowy bezgorączkowy najczęściej występował wśród chłopców między 6 a 10 r.ż. (47,4%). Zakażenia przebiegające z gorączką dominowały u chłopców w 2 r.ż. (66,7%).

**Tab. 5. Liczba i odsetek epizodów ZUM u dziewcząt w grupie badanej z podziałem na wiek i przebieg infekcji.**

Wiek		DZIEWCZĘTA ( $n = 398$ )		
		Przebieg objawowy gorączkowy	Przebieg objawowy bezgorączkowy	Przebieg bezobjawowy
< 6 m.ż.	<i>n</i>	32	19	5
	[%]	57,2	33,9	8,9
⟨6; 12) m.ż. <sup>a</sup>	<i>n</i>	39	6	2
	[%]	83,0	12,8	4,2
⟨12; 24) m.ż.	<i>n</i>	39	5	5
	[%]	79,6	10,2	10,2
⟨2; 6) r.ż.	<i>n</i>	47	18	17
	[%]	57,3	22,0	20,7
⟨6; 10) r.ż.	<i>n</i>	20	16	27
	[%]	31,7	25,4	42,9
⟨10; 18) r.ż.	<i>n</i>	25	48	28
	[%]	24,8	47,5	27,7

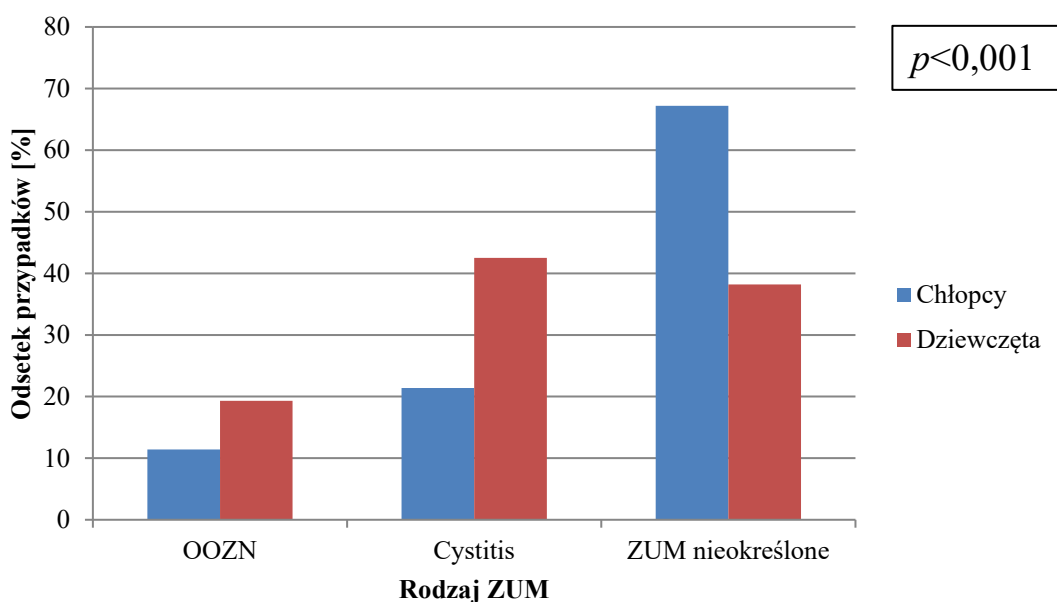
<sup>a</sup>⟨6; 12) m.ż. – przedział wiekowy zawierający pacjentów  $\geq 6$  m.ż. i  $< 12$  m.ż.

Wykazano, że przebieg ZUM u dziewcząt również zależy istotnie statystycznie od grupy wiekowej ( $p < 0,001$ ) (Tab. 5). Zakażenia bezobjawowe najczęściej występowały między 6 a 10 r.ż. (42,9%), objawowe bezgorączkowe między 10 a 18 r.ż. (47,5%), zaś zakażenia o przebiegu gorączkowym – między 6 a 12 m.ż. (83,0%).



**Ryc. 13. Odsetek epizodów ZUM u pacjentów w grupie badanej w zależności od rodzaju infekcji.**

W grupie badanych pacjentów przypadki ZUM zostały podzielone na 3 grupy: OOZN, zapalenie pęcherza moczowego oraz nieokreślone ZUM (dotyczy dzieci < 2 r.ż., u których niemożliwe jest obiektywne zróżnicowanie umiejscowienia infekcji). OOZN wystąpiło u 103 pacjentów, natomiast *cystitis* w 221 przypadkach. 303 epizody ZUM miało miejsce u dzieci < 2 r.ż., z czego 20 dotyczyło noworodków (Ryc. 13).



**Ryc. 14. Odsetek przypadków ZUM u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od rodzaju infekcji.**

Stwierdzono, że rodzaj infekcji zależy istotnie statystycznie od płci dzieci ( $p < 0,001$ ) (Ryc. 14). U chłopców dominują przypadki ZUM nieokreślonego, czyli zakażenia występujące w ciągu pierwszych 2 lat życia (67,2% wszystkich epizodów ZUM u chłopców). U dziewcząt nieznacznie przeważają zakażenia dotyczące dolnych dróg moczowych (42,5%).

**Tab. 6. Liczba epizodów ZUM u pacjentów < 2 r.ż. w grupie badanej w zależności od płci i wieku.**

Wiek	Liczba przypadków	Odsetek procentowy
	NIEOKREŚLONE ZUM U CHŁOPCÓW ( $n = 154$ )	
< 6 m.ż.	83 (+12 <sup>3</sup> )	53,9% (+7,8% <sup>3</sup> )
<6; 12> m.ż.	44	28,6%
<12; 18> m.ż.	7	4,5%
<18; 24> m.ż.	8	5,2%
NIEOKREŚLONE ZUM U DZIEWCZĄT ( $n = 152$ )		
< 6 m.ż.	48 (+8 <sup>3</sup> )	31,6% (+5,3% <sup>3</sup> )
<6; 12> m.ż. <sup>a</sup>	47	30,9%
<12; 18> m.ż.	33	21,7%
<18; 24> m.ż.	16	10,5%

<sup>a</sup><6; 12> m.ż. – przedział wiekowy zawierający pacjentów  $\geq 6$  m.ż. i  $< 12$  m.ż.

Wśród przypadków ZUM < 2 r.ż. zaobserwowano istotną statystycznie zależność przedziału wiekowego, w którym wystąpił epizod zakażenia, od płci ( $p < 0,001$ ) (Tab. 6). U dziewcząt znacznie częściej miały miejsce przypadki ZUM w wieku między 12 a 18 m.ż. (21,7%) czy między 18 a 24 m.ż. (10,5%) niż to zaobserwowano wśród chłopców (odpowiednio 4,5% oraz 5,2%).

<sup>3</sup> Noworodkowe ZUM

**Tab. 7. Liczba epizodów OOZN u pacjentów w grupie badanej w zależności od płci i wieku.**

Wiek	Liczba przypadków	Odsetek procentowy
	OOZN U CHŁOPCÓW ( <i>n</i> = 26)	
<2; 6> r.ż. <sup>a</sup>	9	34,6%
<6; 10> r.ż.	7	26,9%
<10; 18> r.ż.	10	38,5%
OOZN U DZIEWCZĄT ( <i>n</i> = 77)		
<2; 6> r.ż.	38	49,3%
<6; 10> r.ż.	16	20,8%
<10; 18> r.ż.	23	29,9%

<sup>a</sup><2; 6> r.ż. – przedział wiekowy zawierający pacjentów  $\geq 2$ r.ż. i  $< 6$  r.ż.

**Tab. 8. Liczba epizodów zapalenia pęcherza moczowego u pacjentów w grupie badanej w zależności od płci i wieku.**

Wiek	Liczba przypadków	Odsetek procentowy
	CYSTITIS U CHŁOPCÓW ( <i>n</i> = 49)	
<2; 6> r.ż. <sup>a</sup>	18	36,7%
<6; 10> r.ż.	12	24,5%
<10; 14> r.ż.	8	16,3%
<14; 18> r.ż.	11	22,5%
CYSTITIS U DZIEWCZĄT ( <i>n</i> = 169)		
<2; 6> r.ż.	44	26,1%
<6; 10> r.ż.	47	27,8%
<10; 14> r.ż.	33	19,5%
<14; 18> r.ż.	45	26,6%

<sup>a</sup><2; 6> r.ż. – przedział wiekowy zawierający pacjentów  $\geq 2$ r.ż. i  $< 6$  r.ż.

Wśród pacjentów z OOZN nie stwierdzono, aby płeć miała istotny statystycznie wpływ na wiek wystąpienia epizodu ZUM ( $p=0,43$ ) (Tab. 7). W grupie pacjentów z zapaleniem pęcherza moczowego również nie stwierdzono takiej zależności ( $p=0,54$ ) (Tab. 8).

**Tab. 9. Liczba pacjentów z wadą anatomiczną w grupie badanej z podziałem na płeć.**

Rodzaj wady anatomicznej <sup>a</sup>		Chłopcy (n = 194)	Dziewczęta (n = 331)	Razem (n = 525)
Zdwojenie układu kielichowo – miedniczkowego	n	8	12	20
	[%]	4,12%	3,63%	3,81%
Zwężenie połączenia miedniczkowo – moczowodowego	n	6	8	14
	[%]	3,09%	2,42%	2,67%
Zwężenie połączenia pęcherzowo – moczowodowego	n	5	4	9
	[%]	2,58%	1,21%	1,71%
Odpływ pęcherzowo – moczowodowy	n	31	61	92
	[%]	15,98%	18,43%	17,52%
Zastawki cewki tylnej	n	18	–	–
	[%]	9,28%	–	–

<sup>a</sup> Niektórzy pacjenci mieli więcej niż 1 rodzaj wady.

Jednym z czynników ryzyka wystąpienia ZUM są nieprawidłowości anatomiczne i czynnościowe w obrębie układu moczowego. W grupie badanej 171 pacjentów miało zdiagnozowaną wadę układu moczowego lub prezentowało zaburzenia mikcji. W przypadku wady anatomicznej zdecydowanie najczęstszym rozpoznaniem był OPM (Tab. 9).

**Tab. 10. Liczba pacjentów z odpływem pęcherzowo – moczowodowym w grupie badanej z podziałem na płeć.**

OPM		Chłopcy	Dziewczęta	Razem	
OPM I – III°	n	16	47	63	<i>p</i> =0,013
	[%]	51,6%	75,4%	68,5%	
OPM IV – V°	n	15	14	29	
	[%]	48,4%	24,6%	31,5%	
Razem	n	61	31	9	

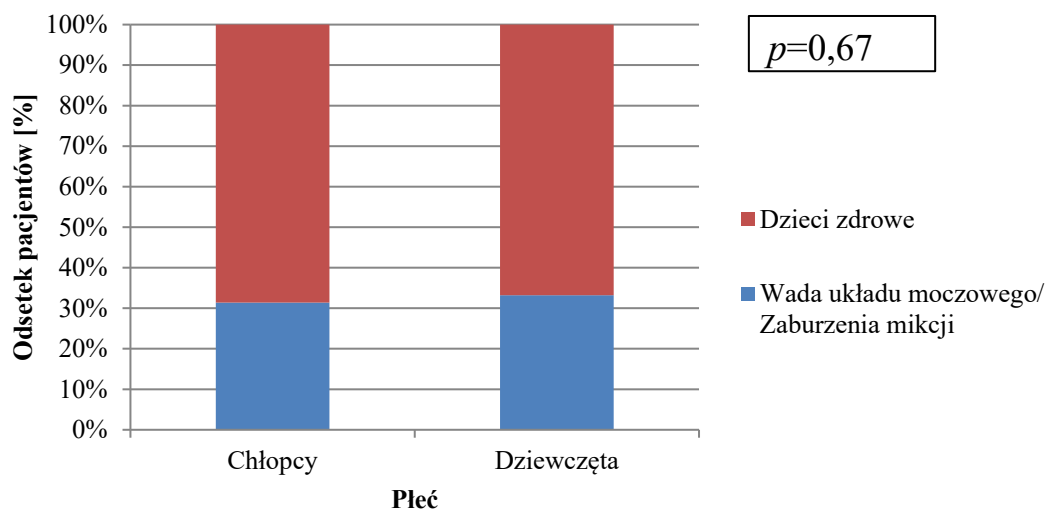
Przeprowadzona analiza wykazała, że płeć dziecka ma istotny statystycznie wpływ na stopień OPM (*p*=0,013) (Tab. 10). U chłopców znacznie częściej obserwowano wysoki stopień OPM (48,4%), niż to miało miejsce u dziewczynek (24,6%).

**Tab. 11. Liczba pacjentów z zaburzeniami mikcji i zaburzeniami czynnościowymi dolnych dróg moczowych w grupie badanej z podziałem na płeć.**

	DZIEWCZĘTA	CHŁOPCY	RAZEM
<b>Zaburzenia czynnościowe dolnych dróg moczowych<sup>a</sup>:</b>	<b>61</b>	<b>26</b>	<b>87</b>
a) pęcherz neurogeny	19	13	32
b) pęcherz naczynny	21	8	29
c) nadczynność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego	8	4	12
d) zaburzenia korelacji zwieracz – wypieracz	33	8	41
<b>Zaburzenia mikcji:</b>	<b>31</b>	<b>4</b>	<b>35</b>
a) moczenie nocne	4	1	5
b) popuszczanie moczu w ciągu dnia	7	2	9
c) przetrzymywanie moczu w pęcherzu moczowym	4	1	5
d) częstomocz	3	0	3
e) zaburzenia mieszane	13	0	13

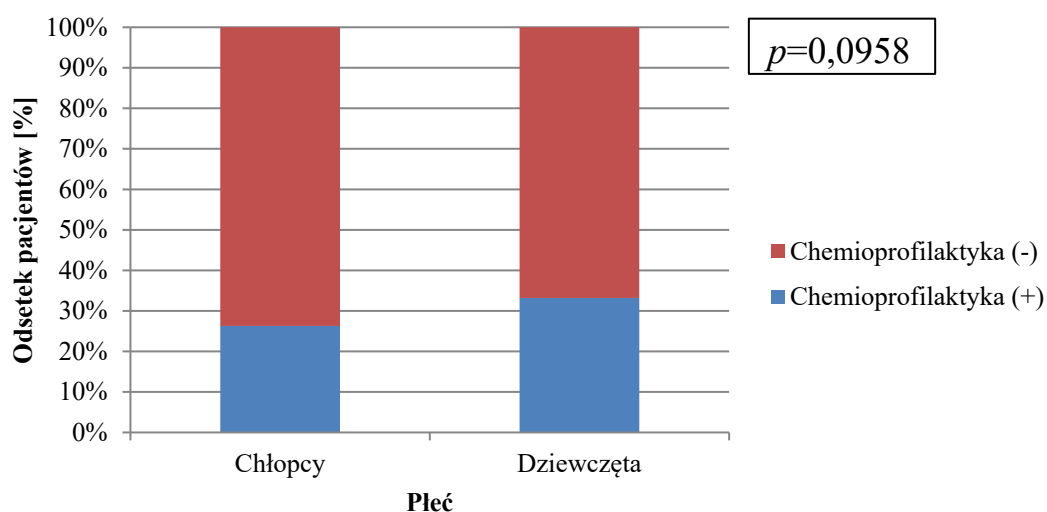
<sup>a</sup> Niektórzy pacjenci mieli więcej niż 1 rodzaj zaburzenia.

W grupie badanej u 61 dziewcząt (18,4%) i u 26 chłopców (13,4%) obserwowano zaburzenia czynnościowe w obrębie dolnych dróg moczowych, natomiast zaburzenia mikcji u 31 dziewcząt (9,4%) i 4 chłopców (2,1%) (Tab. 11).



**Ryc. 15. Odsetek pacjentów z wadą układu moczowego lub zaburzeniami mikcji w grupie badanej z podziałem na płeć.**

W analizie statystycznej nie wykazano, aby płeć miała istotny statystycznie wpływ na występowanie wady czy zaburzeń czynnościowych w obrębie układu moczowego ( $p=0,67$ ) (Ryc. 15).



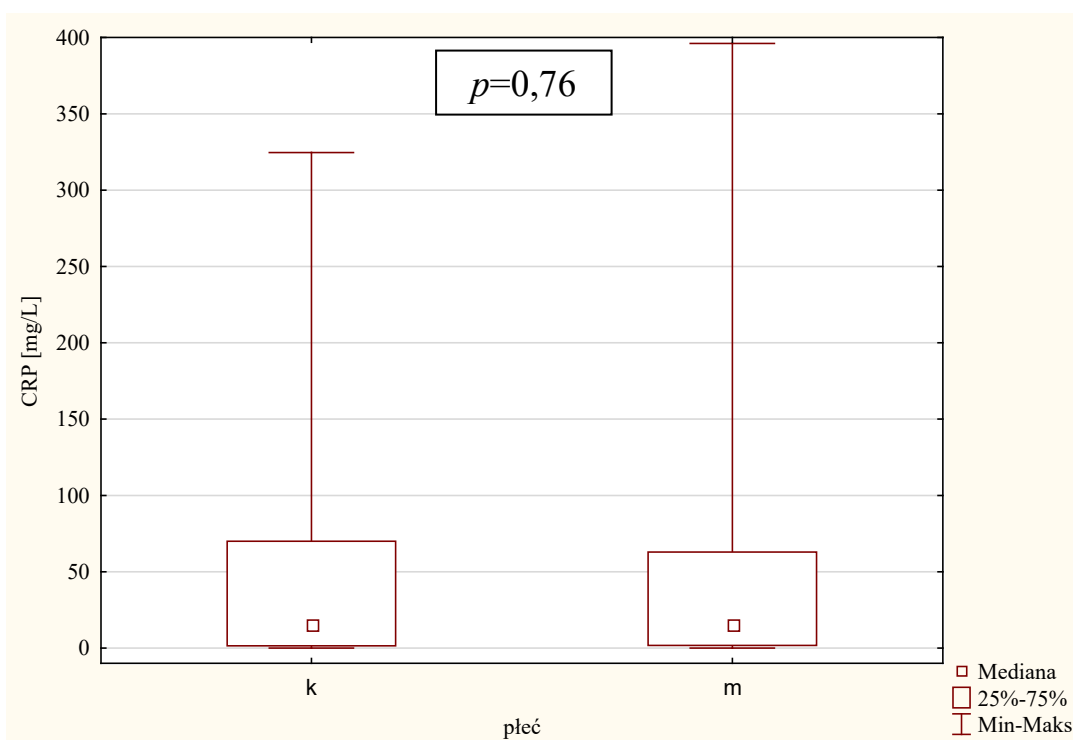
**Ryc. 16. Odsetek pacjentów grupy badanej stosujących chemioprophylaktykę z podziałem na płeć.**

Pacjenci obciążeni wywiadem nawrotowych ZUM oraz wadą układu moczowego pod postacią OPM IV – V stopnia stosowali chemioprophylaktykę (110 dziewcząt i 51 chłopców) (Ryc. 16). Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu płci na stosowanie chemioprophylaktyki ( $p=0,0958$ ).



U 51 pacjentów wykonano scyntyografię statyczną. W 31,4% przypadków (16 pacjentów, w tym 11 chłopców i 5 dziewcząt) stwierdzono cechy nefropatii, rozumiane jako hipofunkcja nerki określana przez ERPF < 30% (*ang. effective renal plasma flow*; efektywny przepływ osocza przez nerki), natomiast w 19,6% (10 dzieci – 3 chłopców i 7 dziewcząt) wykazano zmiany pozapalne w postaci bliznowacenia.

W diagnostyce ZUM u pacjentów w grupie badanej zostały wykonane badania laboratoryjne, wśród których znalazły się wskaźniki stanu zapalnego. Należą do nich stężenie białka C – reaktywnego (CRP) i prokalcytoniny (PCT) w surowicy oraz liczba leukocytów we krwi (WBC). Mediana stężenia CRP w grupie badanej wyniosła 14,93 mg/L, PCT – 0,65 ng/mL, natomiast WBC – 12,6 tys./ $\mu$ L. Natomiast w przypadku pacjentów z wadą układu moczowego w wywiadzie wartości mediany prezentowały się następująco: CRP – 8,1 mg/L, PCT – 0,54 ng/mL, WBC – 11,55 tys./ $\mu$ L.



**Ryc. 17. Rozkład wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć (k – dziewczęta, m – chłopcy).**

W analizie nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wartościach stężenia CRP między dziewczętami a chłopcami ( $p=0,76$ ). Wynik CRP był dostępny w 622 przypadkach, 5 przypadków to braki danych (Ryc. 17).

**Tab. 12. Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.**

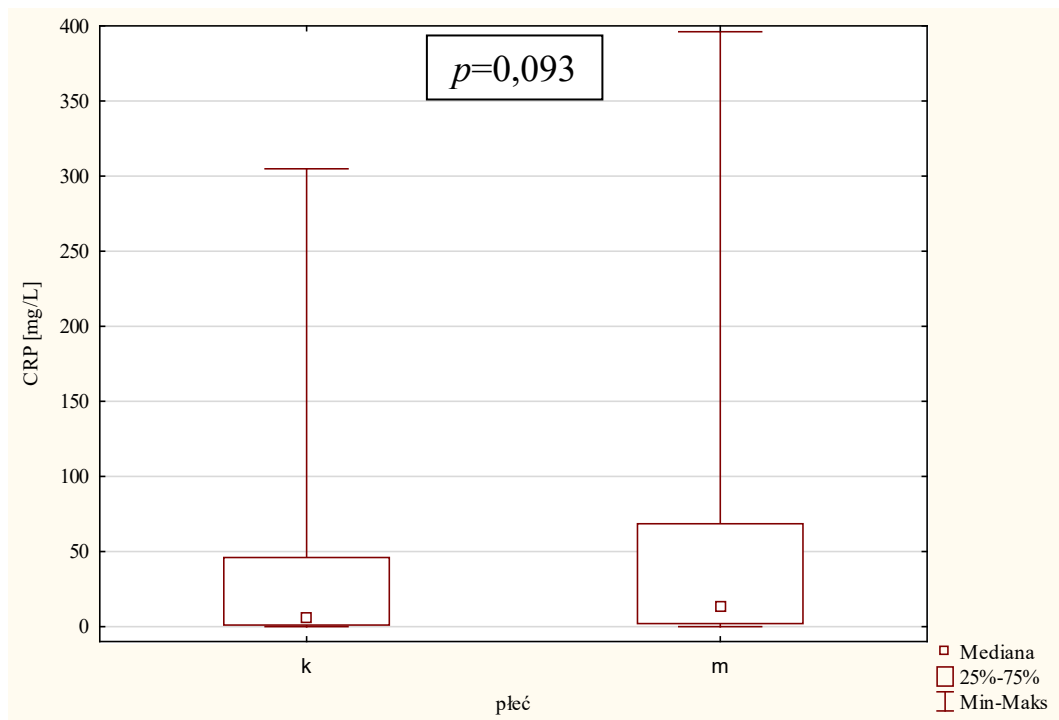
CRP [mg/L]	N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<b>Ogółem</b>	622	14,93	0,00	396,12	1,56	66,38	
<b>a) ZUM 2. – 24. m.ż. (I)</b>	285	32,21	0,00	283,47	2,60	78,76	I-II 1,000 I-III <0,001
<b>b) Noworodkowe ZUM (II)</b>	20	14,97	0,04	161,61	0,72	74,48	I-IV <0,001
<b>c) OOZN (III)</b>	102	83,15	1,00	396,12	53,30	140,24	II-III <0,001
<b>d) Cystitis (IV)</b>	215	2,30	0,00	69,00	0,48	8,51	II-IV 0,045 III-IV <0,001

W badanej grupie pacjentów wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu CRP w surowicy w przypadku ZUM między 2. a 24. m.ż. i OOZN (wyższe wartości obserwowano u dzieci z OOZN;  $p < 0,001$ ) oraz zapaleniem pęcherza moczowego (niższe wartości w przypadku pacjentów z infekcją dolnych dróg moczowych;  $p < 0,001$ ). Ponadto różnice takie stwierdzono między noworodkowym ZUM i OOZN (wyższe stężenie CRP u dzieci powyżej 2 r.ż. z infekcją górnych dróg moczowych;  $p < 0,001$ ) oraz *cystitis* (wyższe wartości u pacjentów w okresie noworodkowym;  $p = 0,045$ ), a także między OOZN i zapaleniem pęcherza moczowego (zdecydowanie większe stężenie CRP w przypadku OOZN;  $p < 0,001$ ) (Tab. 12).

**Tab. 13. Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.**

CRP [mg/L]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	<b>Chłopcy</b>	229	14,95	0,00	396,12	1,78	62,90	0,759
	<b>Dziewczęta</b>	393	14,90	0,00	324,66	1,52	70,00	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	<b>Chłopcy</b>	142	18,85	0,00	283,47	2,00	64,20	<b>0,007</b>
	<b>Dziewczęta</b>	143	43,14	0,00	256,00	7,40	86,00	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Chłopcy</b>	12	14,97	0,13	117,88	0,72	62,08	0,969
	<b>Dziewczęta</b>	8	27,83	0,04	161,61	0,61	74,48	
<i>OOZN</i>	<b>Chłopcy</b>	26	75,52	1,00	396,12	40,20	115,10	0,411
	<b>Dziewczęta</b>	76	87,34	5,57	324,66	57,08	141,87	
<i>Cystitis</i>	<b>Chłopcy</b>	49	4,10	0,00	58,23	0,52	11,00	0,107
	<b>Dziewczęta</b>	166	2,09	0,00	69,00	0,40	7,01	

W grupie pacjentów z rozpoznaniem zakażeniem między 2. a 24 m.ż. stwierdzono istotne statystycznie różnice w stężeniu CRP w surowicy w zależności od płci – wyższe wartości stwierdzano u dziewcząt ( $p=0,007$ ) (Tab. 13).



**Ryc. 18. Rozkład wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć (k – dziewczęta, m – chłopcy).**

U pacjentów z wadą układu moczowego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartości CRP między chłopcami a dziewczętami ( $p=0,093$ ) (Ryc. 18). Badanie to wykonano w 251 przypadkach (brak danych dotyczących 2 epizodów).

**Tab. 14. Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.**

CRP [mg/L]	N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<b>Ogółem</b>	251	8,10	0,00	396,12	1,4	52,00	
<b>a) ZUM 2. – 24. m.ż. (I)</b>	90	13,09	0,00	283,47	1,98	58,31	I-II 1,000 I-III <0,001
<b>b) Noworodkowe ZUM (II)</b>	6	38,01	0,80	88,06	0,91	87,92	I-IV <0,001
<b>c) OOZN (III)</b>	42	97,95	10,37	396,12	68,90	187,50	II-III 1,000
<b>d) Cystitis (IV)</b>	113	2,40	0,00	43,30	0,40	7,20	II-IV 1,000 III-IV <0,001

**Tab. 15. Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.**

CRP [mg/L]	N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	<b>Chłopcy</b>	96	13,32	0,00	396,12	1,99	0,093
	<b>Dziewczęta</b>	155	6,23	0,00	304,86	1,06	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	<b>Chłopcy</b>	51	12,68	0,00	283,47	1,66	0,711
	<b>Dziewczęta</b>	39	13,50	0,04	256,00	2,10	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Chłopcy</b>	3	14,99	0,80	88,06	0,80	1,000
	<b>Dziewczęta</b>	3	61,03	0,91	87,92	0,91	
<i>OOZN</i>	<b>Chłopcy</b>	15	82,90	27,10	396,12	53,52	0,512
	<b>Dziewczęta</b>	27	120,24	10,37	304,86	72,10	
<i>Cystitis</i>	<b>Chłopcy</b>	27	5,17	0,00	38,40	0,50	0,064
	<b>Dziewczęta</b>	86	2,00	0,00	43,30	0,30	

W grupie dzieci obciążonych nieprawidłowościami w obrębie układu moczowego wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenie CRP w przypadku ZUM między 2. a 24 m.ż. niż u pacjentów z OOZN i zapaleniem pęcherza moczowego (w obydwu przypadkach  $p < 0,001$ ). Ponadto odnotowano istotną statystycznie różnicę w wartościach tego parametru między pacjentami z OOZN i *cystitis* – wyższe stężenie CRP występowało u dzieci z zakażeniem górnych dróg moczowych ( $p < 0,001$ ) (Tab. 14). Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic między chłopcami i dziewczętami w zakresie stężenia CRP w grupie pacjentów z wadą układu moczowego w zależności od rodzaju ZUM (Tab. 15).

**Tab. 16. Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u pacjentów grupy badanej nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.**

CRP [mg/L]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	251	8,10	0,00	396,12	1,40	52,00	<b>0,006</b>
	<b>Pacjenci bez wady</b>	371	25,30	0,00	324,66	2,00	72,80	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	90	13,09	0,00	283,47	1,98	58,31	<b>0,014</b>
	<b>Pacjenci bez wady</b>	195	41,51	0,00	218,40	3,44	83,38	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	6	38,01	0,80	88,06	0,91	87,92	0,483
	<b>Pacjenci bez wady</b>	14	11,73	0,04	161,61	0,43	47,16	
<i>OOZN</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	42	97,95	10,37	396,12	68,90	187,50	<b>0,017</b>
	<b>Pacjenci bez wady</b>	60	73,09	1,00	324,66	49,06	115,32	
<i>Cystitis</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	113	2,40	0,00	43,30	0,40	7,20	0,906
	<b>Pacjenci bez wady</b>	102	2,21	0,00	69,00	0,50	9,00	

W przeprowadzonej analizie stwierdzono istotne statystycznie różnice w stężeniu CRP pomiędzy pacjentami z oraz bez wady układu moczowego w przypadku ogółu epizodów ( $p=0,006$ ), ZUM między 2. a 24. m.ż. ( $p=0,014$ ) oraz OOZN ( $p=0,017$ ). W pierwszych dwóch przypadkach wartości wyższe

odnotowano u dzieci bez wady układu moczowego, natomiast w OOZN – u chorych obciążonych wadą (Tab. 16).

**Tab. 17. Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u chłopców nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.**

CRP [mg/L]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	96	13,32	0,00	396,12	1,99	68,45	0,963
	<b>Pacjenci bez wady</b>	133	15,70	0,00	214,26	1,60	62,42	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	51	12,68	0,00	283,47	166	81,60	0,500
	<b>Pacjenci bez wady</b>	91	27,70	0,00	210,90	2,27	64,20	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	3	14,99	0,80	88,06	0,80	88,06	0,864
	<b>Pacjenci bez wady</b>	9	14,95	0,13	117,88	0,64	36,10	
<i>OOZN</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	15	82,99	27,10	396,12	53,52	200,56	0,177
	<b>Pacjenci bez wady</b>	11	74,68	1,00	214,26	23,70	102,11	
<i>Cystitis</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	27	5,17	0,00	38,40	0,50	12,93	0,491
	<b>Pacjenci bez wady</b>	22	2,48	0,10	58,23	0,52	10,40	

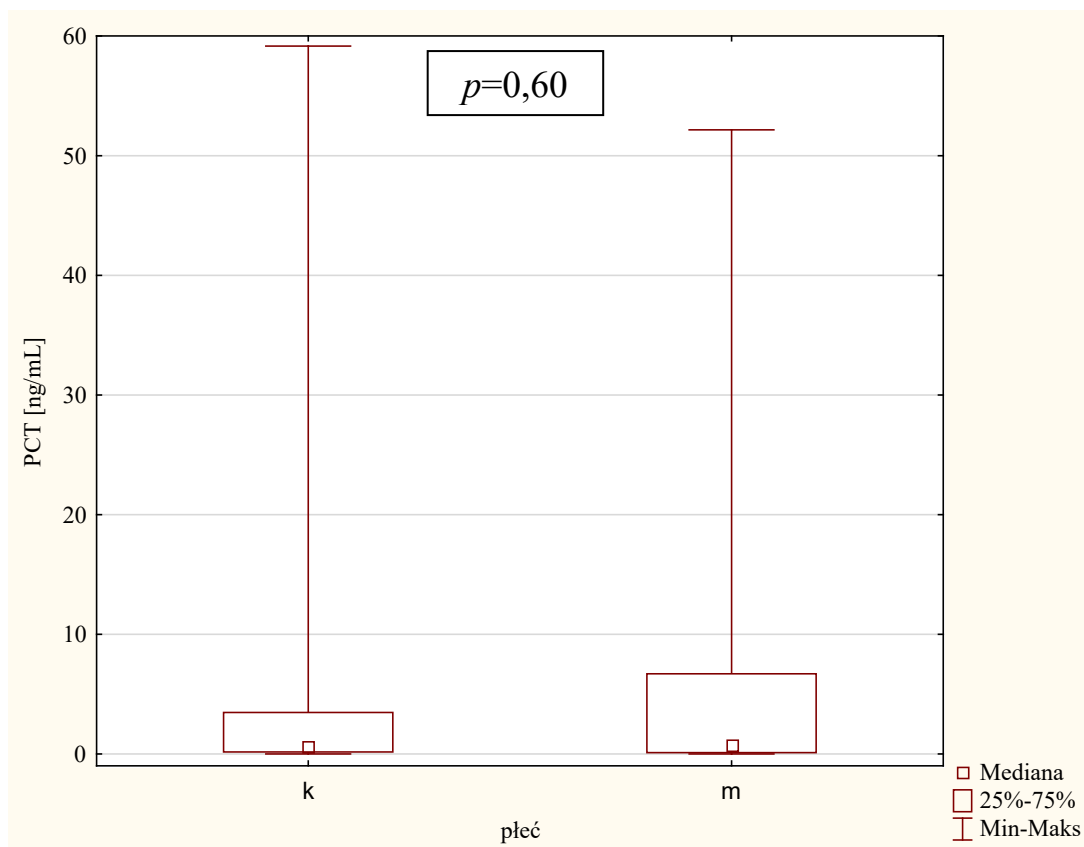
Wśród chłopców uwzględnionych w badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic między dziećmi bez lub z wadą układu moczowego w żadnym rodzaju ZUM (Tab. 17).

**Tab. 18. Statystyka opisowa wartości stężenia CRP w surowicy u dziewcząt nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.**

CRP [mg/L]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	155	6,23	0,00	304,86	1,06	46,00	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Pacjenci bez wady</b>	238	31,35	0,00	324,66	2,10	79,00	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	39	13,50	0,04	256,00	2,10	58,31	<b>0,006</b>
	<b>Pacjenci bez wady</b>	104	53,78	0,00	218,40	20,40	89,68	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	3	61,03	0,91	87,92	0,91	87,92	0,551
	<b>Pacjenci bez wady</b>	5	8,50	0,04	161,61	0,30	47,16	
<i>OOZN</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	27	120,24	10,3 7	304,86	72,10	187,50	<b>0,032</b>
	<b>Pacjenci bez wady</b>	49	71,50	5,57	324,66	51,70	118,58	
<i>Cystitis</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	86	2,00	0,00	43,30	0,40	6,40	0,547
	<b>Pacjenci bez wady</b>	80	2,12	0,00	69,00	0,46	8,87	

W przypadku dziewcząt odnotowano istotnie statystycznie wyższe wartości stężenia CRP u pacjentów bez wady układu moczowego biorąc pod uwagę wszystkie epizody ZUM ( $p < 0,001$ ). Podobna sytuacja miała miejsce w grupie dzieci w wieku 2 – 24 m.ż. ( $p = 0,006$ ). Natomiast u dziewcząt z rozpoznaniem OOZN statystycznie wyższe wartości stężenia białka C – reaktywnego wykazano u pacjentów obciążonych wadą ( $p = 0,032$ ) (Tab. 18).





**Ryc. 19. Rozkład wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć (k – dziewczęta, m – chłopcy).**

Analiza statystyczna nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w stężeniu PCT między chłopcami i dziewczynkami ( $p=0,60$ ). Badanie to zostało wykonane w 228 przypadkach ZUM (Ryc. 19).

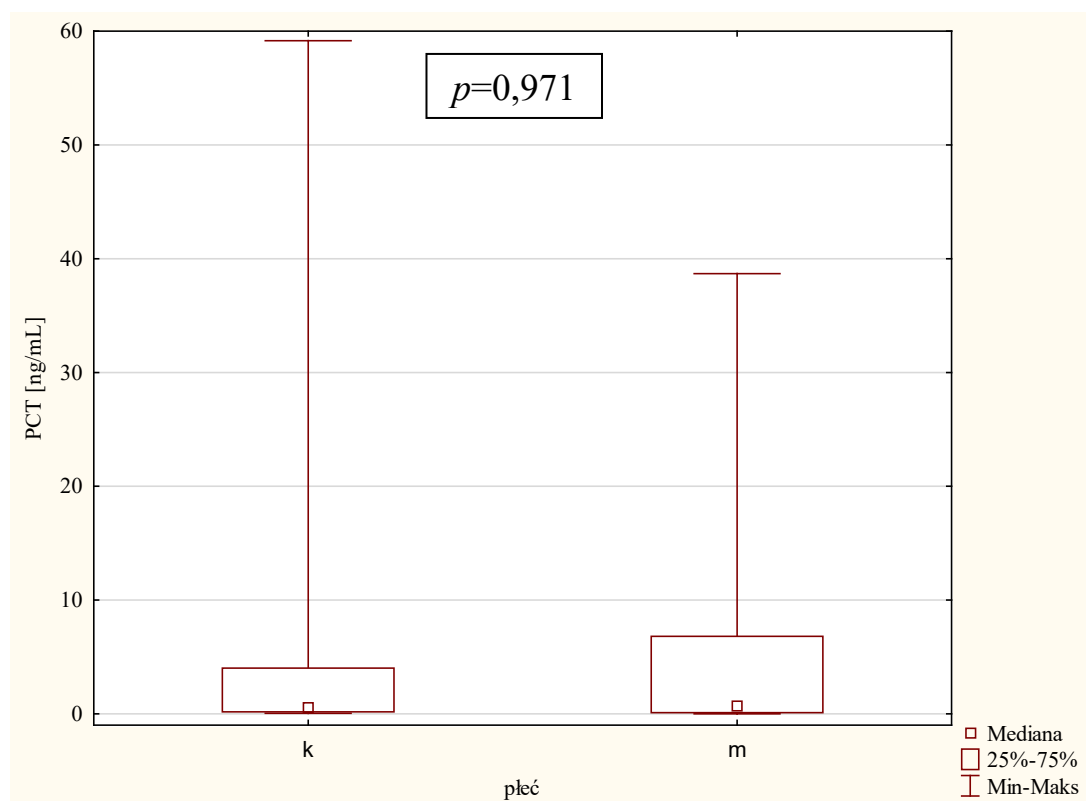
**Tab. 19. Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.**

PCT [ng/mL]	N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<b>Ogółem</b>	228	0,65	0,00	59,16	0,15	4,16	
<b>a) ZUM 2. – 24. m.ż. (I)</b>	140	0,74	0,04	39,75	0,16	4,30	I-II 1,000 I-III 0,06
<b>b) Noworodkowe ZUM (II)</b>	17	0,66	0,03	59,16	0,08	29,54	I-IV <0,001
<b>c) OOZN (III)</b>	48	2,00	0,05	52,16	0,51	6,22	II-III 1,000
<b>d) Cystitis (IV)</b>	23	0,05	0,00	0,53	0,05	0,16	II-IV <0,001 III-IV <0,001

**Tab. 20. Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.**

PCT [ng/mL]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	<b>Chłopcy</b>	95	0,75	0,00	52,16	0,11	6,70	0,605
	<b>Dziewczęta</b>	133	0,60	0,00	59,16	0,16	3,46	
<i>ZUM2. – 24. m.ż.</i>	<b>Chłopcy</b>	63	0,74	0,05	39,37	0,15	4,47	0,922
	<b>Dziewczęta</b>	77	0,69	0,04	39,75	0,20	4,02	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Chłopcy</b>	10	0,42	0,03	45,24	0,07	29,54	0,526
	<b>Dziewczęta</b>	7	2,81	0,05	59,16	0,09	43,77	
<i>OOZN</i>	<b>Chłopcy</b>	16	5,43	0,10	52,16	1,33	16,18	<b>0,040</b>
	<b>Dziewczęta</b>	32	1,74	0,05	14,61	0,48	3,74	
<i>Cystitis</i>	<b>Chłopcy</b>	6	0,05	0,00	0,07	0,05	0,06	0,154
	<b>Dziewczęta</b>	17	0,05	0,00	0,53	0,05	0,18	

W przeprowadzonej analizie statystycznej odnotowano niższe stężenie PCT w surowicy u pacjentów z zapaleniem pęcherza moczowego niż u pacjentów z pozostałymi rodzajami ZUM ( $p < 0,001$ ) (Tab. 19). U chłopców z rozpoznaniem OOZN wykazano statystycznie wyższe stężenie PCT niż u dziewcząt ( $p = 0,040$ ) (Tab. 20).



**Ryc. 20. Rozkład wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć (k – dziewczęta, m – chłopcy).**

W przypadku pacjentów z wadą układu moczowego, podobnie jak w całej grupie badanej, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między chłopcami i dziewczętami w stężeniu PCT w surowicy ( $p = 0,971$ ) (Ryc. 20). Parametr ten został oceniony w 83 badanych epizodach ZUM.

**Tab. 21. Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.**

PCT [ng/mL]	N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<b>Ogółem</b>	83	0,54	0,00	59,16	0,10	4,89	
<b>a) ZUM 2. – 24. m.ż. (I)</b>	41	0,50	0,05	38,69	0,16	4,56	I-II 1,000 I-III 1,000
<b>b) Noworodkowe ZUM (II)</b>	5	10,78	0,03	59,16	0,66	29,54	I-IV <b>0,002</b>
<b>c) OOZN (III)</b>	22	3,16	0,10	35,86	1,80	11,73	II-III 1,000
<b>d) Cystitis (IV)</b>	15	0,05	0,00	0,53	0,05	0,18	II-IV <b>0,008</b> III-IV <b>&lt;0,001</b>

**Tab. 22. Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.**

PCT [ng/mL]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	<b>Chłopcy</b>	41	0,75	0,00	38,69	0,10	6,81	0,971
	<b>Dziewczęta</b>	42	0,53	0,05	59,16	0,18	4,02	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	<b>Chłopcy</b>	25	0,50	0,05	38,69	0,15	4,89	0,831
	<b>Dziewczęta</b>	16	0,46	0,05	17,85	0,18	4,16	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Chłopcy</b>	2	14,79	0,03	29,54	0,03	29,54	0,773
	<b>Dziewczęta</b>	3	10,78	0,66	59,16	0,66	59,16	
<i>OOZN</i>	<b>Chłopcy</b>	9	3,86	0,10	35,86	1,91	16,16	0,317
	<b>Dziewczęta</b>	13	2,30	0,37	14,61	1,80	4,95	
<i>Cystitis</i>	<b>Chłopcy</b>	5	0,05	0,00	0,07	0,05	0,05	0,097
	<b>Dziewczęta</b>	10	0,05	0,05	0,53	0,05	0,39	

W analizie odnotowano istotnie statystycznie niższe wartości PCT w przypadku dzieci z zapaleniem pęcherza moczowego niż u noworodków ( $p=0,008$ ), pacjentów z ZUM między 2. a 24 m.ż. ( $p=0,002$ ) oraz pacjentów z OOZN ( $p<0,001$ ) (Tab. 21). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu PCT między grupą dziewcząt i chłopców z wadą układu moczowego w przypadku żadnego rodzaju ZUM (Tab. 22).

**Tab. 23. Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u pacjentów grupy badanej nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.**

PCT [ng/mL]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	Pacjenci z wadą	83	0,54	0,00	59,16	0,10	4,89	0,985
	Pacjenci bez wady	145	0,69	0,00	52,16	0,15	3,46	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	Pacjenci z wadą	41	0,50	0,05	38,69	0,16	4,56	0,874
	Pacjenci bez wady	99	0,74	0,04	39,75	0,16	3,46	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	Pacjenci z wadą	5	10,78	0,03	59,16	0,66	29,54	0,562
	Pacjenci bez wady	12	0,42	0,05	45,24	0,08	33,11	
<i>OOZN</i>	Pacjenci z wadą	22	3,16	0,10	35,86	1,80	11,73	0,080
	Pacjenci bez wady	26	1,39	0,05	52,16	0,43	5,23	
<i>Cystitis</i>	Pacjenci z wadą	15	0,05	0,00	0,53	0,05	0,18	0,686
	Pacjenci bez wady	8	0,06	0,00	0,36	0,05	0,16	

W zakresie wartości PCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pacjentami z wadą lub bez w żadnym rodzaju ZUM (Tab. 23).

**Tab. 24. Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u chłopców nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.**

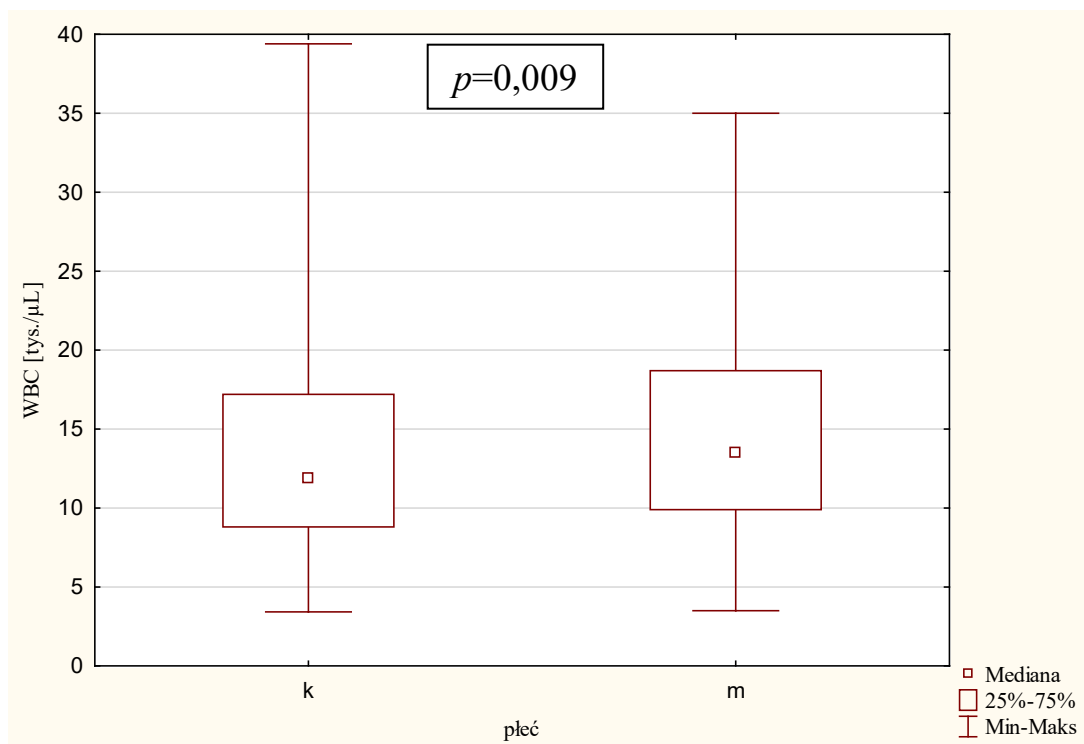
PCT [ng/mL]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	41	0,75	0,00	38,69	0,10	6,81	0,685
	<b>Pacjenci bez wady</b>	54	0,81	0,05	52,16	0,13	5,22	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	25	0,50	0,05	38,69	0,15	4,89	0,955
	<b>Pacjenci bez wady</b>	38	0,81	0,05	39,37	0,15	3,08	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	2	14,79	0,03	29,54	0,03	29,54	0,695
	<b>Pacjenci bez wady</b>	8	0,42	0,06	45,24	0,08	33,11	
<i>OOZN</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	9	3,86	0,10	35,86	1,91	16,16	0,916
	<b>Pacjenci bez wady</b>	7	6,99	0,13	52,16	0,14	18,17	
<i>Cystitis</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	5	0,05	0,00	0,07	0,05	0,05	1,000
	<b>Pacjenci bez wady</b>	1	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	

W grupie chłopców również nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w stężeniu PCT w zależności od obciążenia wadą w żadnym rodzaju ZUM (Tab. 24).

**Tab. 25. Statystyka opisowa wartości stężenia PCT w surowicy u dziewcząt nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.**

PCT [ng/mL]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	42	0,54	0,05	59,16	0,18	4,02	0,762
	<b>Pacjenci bez wady</b>	91	0,64	0,00	43,77	0,16	3,06	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	16	0,46	0,05	17,85	0,18	4,16	0,768
	<b>Pacjenci bez wady</b>	61	0,74	0,04	39,75	0,23	3,75	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	3	10,78	0,66	59,16	0,66	59,16	0,377
	<b>Pacjenci bez wady</b>	4	1,45	0,05	43,77	0,07	23,29	
<i>OOZN</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	13	2,30	0,37	14,61	1,80	4,95	0,074
	<b>Pacjenci bez wady</b>	19	1,14	0,05	12,65	0,43	2,77	
<i>Cystitis</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	10	0,05	0,05	0,53	0,05	0,39	0,718
	<b>Pacjenci bez wady</b>	7	0,06	0,00	0,36	0,05	0,16	

Podobno sytuacja miała w miejsce w grupie dziewcząt – brak istotnych statystycznie zależności w żadnym rodzaju ZUM (Tab. 25).



**Ryc. 21. Rozkład wartości WBC we krwi u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć (k – dziewczęta, m – chłopcy).**

Na podstawie zebranych danych wykazano istotną statystycznie różnicę w liczbie WBC we krwi w zależności od płci – u chłopców wartości te były wyższe niż u dziewcząt ( $p=0,009$ ) (Ryc. 21). Wynik ten był dostępny w przypadku 624 epizodów ZUM.



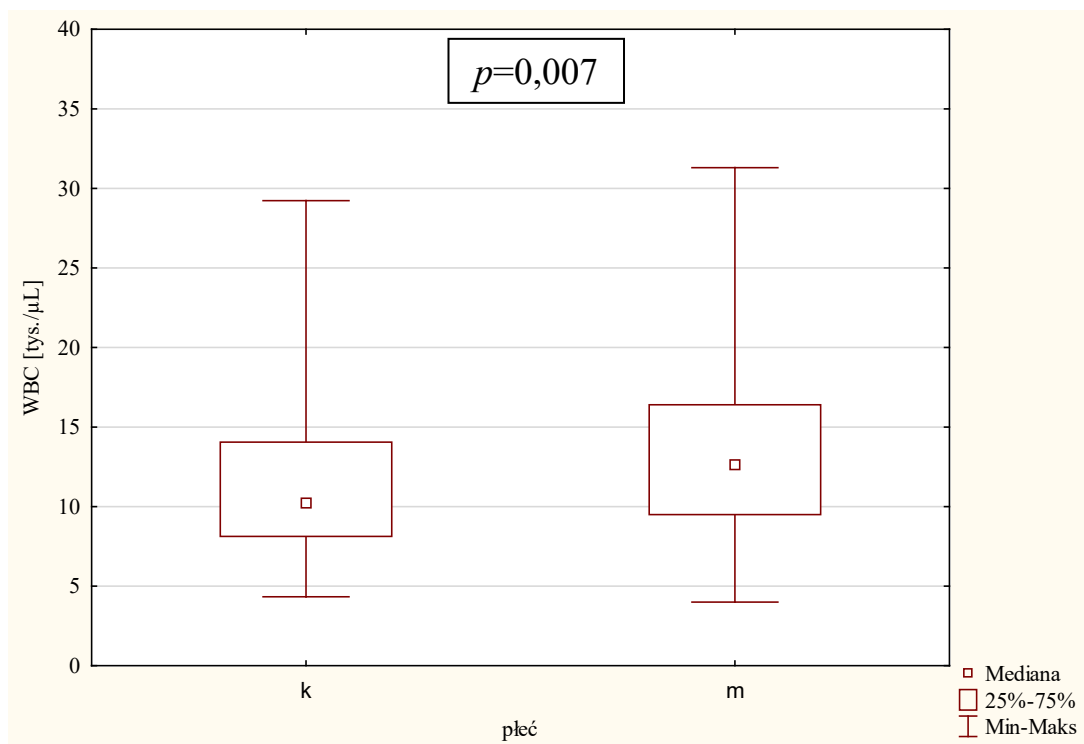
**Tab. 26. Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u pacjentów w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.**

WBC [tys./ $\mu$ L]	N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<b>Ogółem</b>	624	12,60	3,42	39,40	9,10	17,70	
<b>a) ZUM2. – 24. m.ż. (I)</b>	285	16,10	3,60	39,40	12,00	20,50	I-II 1,000 I-III <b>0,009</b>
<b>b) Noworodkowe ZUM (II)</b>	20	13,55	5,70	25,00	9,98	19,64	I-IV <b>&lt;0,001</b>
<b>c) OOZN (III)</b>	101	13,10	4,00	31,30	10,40	16,20	II-III 1,000
<b>d) Cystitis (IV)</b>	218	8,99	3,42	32,50	6,60	12,36	II-IV <b>0,005</b> III-IV <b>&lt;0,001</b>

**Tab. 27. Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.**

WBC [tys./ $\mu$ L]	N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	<b>Chłopcy</b>	229	13,59	3,50	35,00	9,90	<b>0,009</b>
	<b>Dziewczęta</b>	395	11,90	3,42	39,40	8,80	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	<b>Chłopcy</b>	142	14,30	3,60	35,00	11,38	<b>0,005</b>
	<b>Dziewczęta</b>	143	17,40	4,70	39,40	13,20	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Chłopcy</b>	12	14,15	5,70	25,00	9,03	0,969
	<b>Dziewczęta</b>	8	13,55	7,24	21,20	10,48	
<i>OOZN</i>	<b>Chłopcy</b>	26	15,43	4,00	31,3	12,50	<b>0,045</b>
	<b>Dziewczęta</b>	75	12,30	6,53	28,70	10,30	
<i>Cystitis</i>	<b>Chłopcy</b>	49	9,69	3,50	29,00	6,40	0,314
	<b>Dziewczęta</b>	169	8,85	3,42	32,50	6,80	

W badanej grupie pacjentów stwierdzono istotnie wyższą liczbę leukocytów we krwi w przypadku ZUM między 2. a 24 m.ż. w porównaniu do OOZN i *cystitis* (odpowiednio  $p=0,009$  i  $p<0,001$ ). Ponadto u dzieci z zapaleniem pęcherza moczowego liczba WBC była istotnie niższa niż u noworodków ( $p=0,005$ ) i pacjentów z OOZN ( $p<0,001$ ) (Tab. 26). Wykazano istotną statystycznie różnicę między chłopcami i dziewczynkami w zakresie wartości WBC w przypadku dzieci z ZUM między 2. a 24. m.ż. ( $p=0,005$ ) oraz pacjentów z OOZN ( $p=0,045$ ) (Tab. 27).



**Ryc. 22. Rozkład wartości WBC we krwi u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć (k – dziewczęta, m – chłopcy).**

W badanej grupie pacjentów z wadą układu moczowego wykazano istotnie statystycznie wyższą liczbę WBC we krwi u chłopców niż u dziewcząt ( $p=0,007$ ) (Ryc. 22). Badanie to zostało wykonane w 252 przypadkach.

**Tab. 28. Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.**

WBC [tys./ $\mu$ L]	N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<b>Ogółem</b>	252	11,55	4,00	31,30	8,41	15,30	
<b>a) ZUM 2. – 24. m.ż. (I)</b>	90	14,20	7,10	29,23	11,78	18,80	I-II 1,000 I-III 1,000
<b>b) Noworodkowe ZUM (II)</b>	6	16,60	7,24	22,80	11,10	21,20	I-IV <0,001
<b>c) OOZN (III)</b>	41	13,30	4,00	31,30	10,70	16,10	II-III 1,000
<b>d) Cystitis (IV)</b>	115	8,36	4,14	23,90	6,32	11,10	II-IV 0,014 III-IV <0,001

**Tab. 29. Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.**

WBC [tys./ $\mu$ L]	N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	<b>Chłopcy</b>	96	12,60	4,00	31,30	9,50	0,007
	<b>Dziewczęta</b>	156	10,20	4,33	29,23	8,13	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	<b>Chłopcy</b>	51	13,40	7,10	27,40	12,00	0,121
	<b>Dziewczęta</b>	39	16,50	8,06	29,23	11,70	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Chłopcy</b>	3	19,50	11,10	22,80	11,10	0,663
	<b>Dziewczęta</b>	3	13,70	7,24	21,20	7,24	
<i>OOZN</i>	<b>Chłopcy</b>	15	14,80	4,00	31,30	10,66	0,465
	<b>Dziewczęta</b>	26	12,70	8,93	27,70	10,70	
<i>Cystitis</i>	<b>Chłopcy</b>	27	8,26	4,14	23,90	6,01	0,797
	<b>Dziewczęta</b>	88	8,56	4,33	21,98	6,45	

U chorych z wadą układu moczowego objętych badaniem odnotowano istotnie statystycznie niższe wartości WBC w przypadku dzieci z zapaleniem pęcherza moczowego niż u noworodków ( $p=0,014$ ), pacjentów z ZUM między 2. a 24 m.ż. ( $p<0,001$ ) oraz pacjentów z OOZN ( $p<0,001$ ) (Tab. 28). Biorąc pod uwagę rodzaj ZUM nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między płcią chłopcami i dziewczynkami w zakresie WBC w przypadku dzieci z wadami układu (Tab. 29).

**Tab. 30. Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u pacjentów grupy badanej nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.**

WBC [tys./ $\mu$ L]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	Pacjenci z wadą	252	11,55	4,00	31,30	8,41	15,30	<b>&lt;0,001</b>
	Pacjenci bez wady	372	14,00	3,42	39,40	10,09	18,83	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	Pacjenci z wadą	90	14,20	7,10	29,23	11,78	18,80	<b>0,047</b>
	Pacjenci bez wady	195	16,60	3,60	39,40	12,07	21,80	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	Pacjenci z wadą	6	16,60	7,24	22,80	11,10	21,20	0,386
	Pacjenci bez wady	14	13,00	5,70	25,00	9,80	18,60	
<i>OOZN</i>	Pacjenci z wadą	41	13,30	4,00	31,30	10,70	16,10	0,399
	Pacjenci bez wady	60	12,70	4,84	28,70	10,35	16,20	
<i>Cystitis</i>	Pacjenci z wadą	115	8,36	4,14	23,90	6,32	11,10	<b>0,001</b>
	Pacjenci bez wady	103	10,20	3,42	32,50	7,18	15,40	

W przeprowadzonej analizie stwierdzono istotne statystycznie różnice w wartości WBC pomiędzy pacjentami z oraz bez wady układu moczowego w przypadku ogółu epizodów ( $p<0,001$ ), ZUM między 2. a 24. m.ż. ( $p=0,047$ ) oraz *cystitis* ( $p=0,001$ ). We wszystkich powyższych przypadkach odnotowano wyższe wartości u dzieci bez wady układu moczowego (Tab. 30).

**Tab. 31. Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u chłopców nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.**

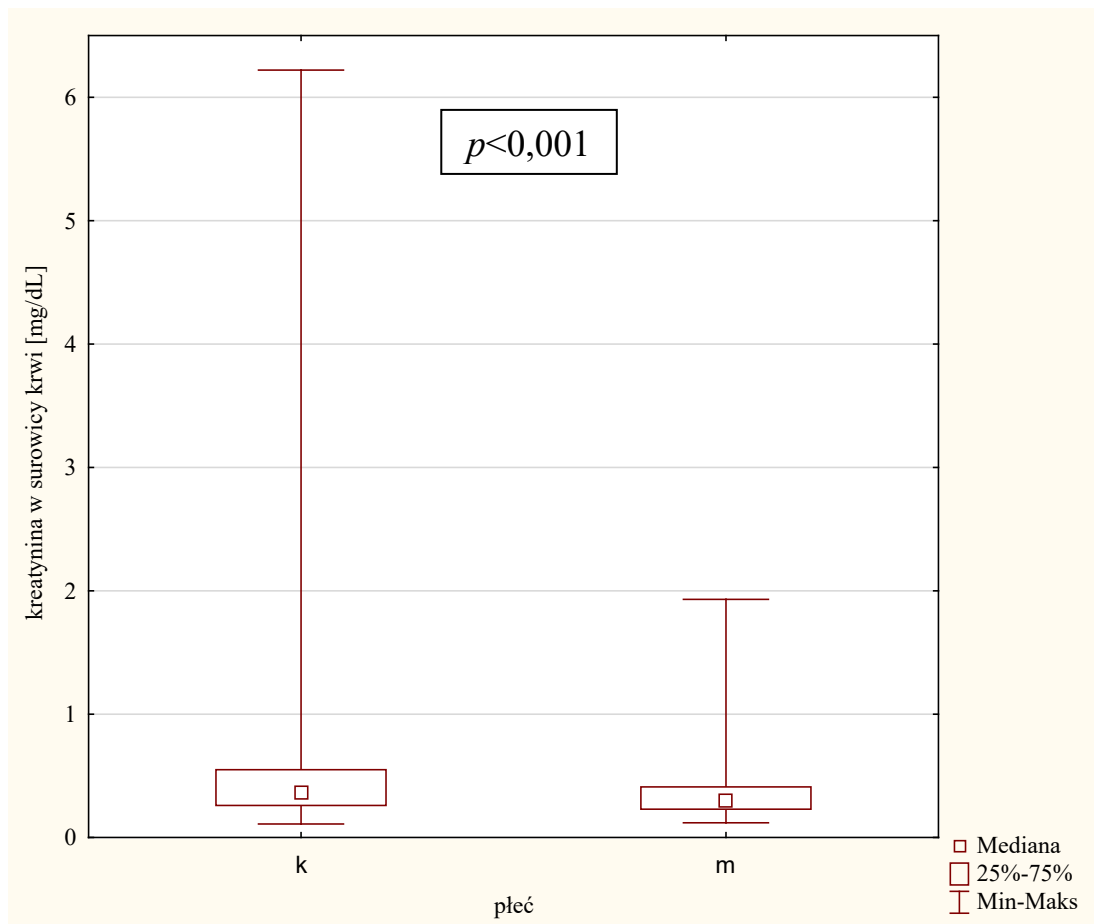
WBC [tys./ $\mu$ L]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	96	12,60	4,00	31,30	9,50	16,40	<b>0,021</b>
	<b>Pacjenci bez wady</b>	133	14,90	3,50	35,00	10,10	20,00	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	51	13,40	7,10	27,40	12,00	17,62	0,321
	<b>Pacjenci bez wady</b>	91	15,60	3,60	35,00	10,90	20,50	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	3	19,50	11,10	22,80	11,10	22,80	0,355
	<b>Pacjenci bez wady</b>	9	12,60	5,70	25,00	8,26	16,10	
<i>OOZN</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	15	14,80	4,00	31,30	10,66	17,20	0,500
	<b>Pacjenci bez wady</b>	11	16,52	4,84	27,70	12,50	20,38	
<i>Cystitis</i>	<b>Pacjenci z wadą</b>	27	8,26	4,14	23,90	6,01	12,10	<b>0,016</b>
	<b>Pacjenci bez wady</b>	22	12,32	3,50	29,00	8,42	17,90	

W przeprowadzonej analizie statystycznej stwierdzono istotną statystycznie zależność u chłopców między liczbą WBC a obecnością wady układu moczowego w przypadku ogółu pacjentów ( $p=0,021$ ) oraz w grupie dzieci z zapaleniem pęcherza moczowego ( $p=0,016$ ) (Tab. 31).

**Tab. 32. Statystyka opisowa wartości WBC we krwi u dziewcząt nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.**

WBC [tys./ $\mu$ L]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	Pacjenci z wadą	156	10,20	4,33	29,23	8,13	14,05	<b>&lt;0,001</b>
	Pacjenci bez wady	239	13,70	3,42	39,40	9,90	18,10	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	Pacjenci z wadą	39	16,50	8,06	29,23	11,70	20,50	0,225
	Pacjenci bez wady	104	17,45	4,70	39,40	13,53	22,35	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	Pacjenci z wadą	3	13,70	7,24	21,20	7,24	21,20	1,000
	Pacjenci bez wady	5	13,40	10,16	19,78	10,80	18,60	
<i>OOZN</i>	Pacjenci z wadą	26	12,70	8,93	27,70	10,70	16,10	0,355
	Pacjenci bez wady	49	11,80	6,53	28,70	10,30	15,50	
<i>Cystitis</i>	Pacjenci z wadą	88	8,56	4,33	21,98	6,45	10,05	<b>0,019</b>
	Pacjenci bez wady	81	9,77	3,42	32,50	6,90	14,50	

Taką samą zależność odnotowano w grupie dziewcząt – wyższą liczbę WBC wykazano wśród pacjentek bez wady układu moczowego w przypadku ogółu epizodów ZUM ( $p<0,001$ ) oraz u dziewcząt z zapaleniem pęcherza moczowego ( $p=0,019$ ) (Tab. 32).



**Ryc. 23. Rozkład wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć (k – dziewczęta, m – chłopcy).**

Do oceny funkcji nerek wykorzystano pomiar stężenia kreatyniny w surowicy. W przypadku całej grupy badanej mediana wyniosła 0,34 mg/dL, natomiast u dzieci obciążonych wadą – 0,38 mg/dL. W grupie badanej stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie kreatyniny w surowicy u dziewcząt niż u chłopców ( $p < 0,001$ ) (Ryc. 23). Badanie to wykonano w 607 przypadkach ZUM.

**Tab. 33. Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.**

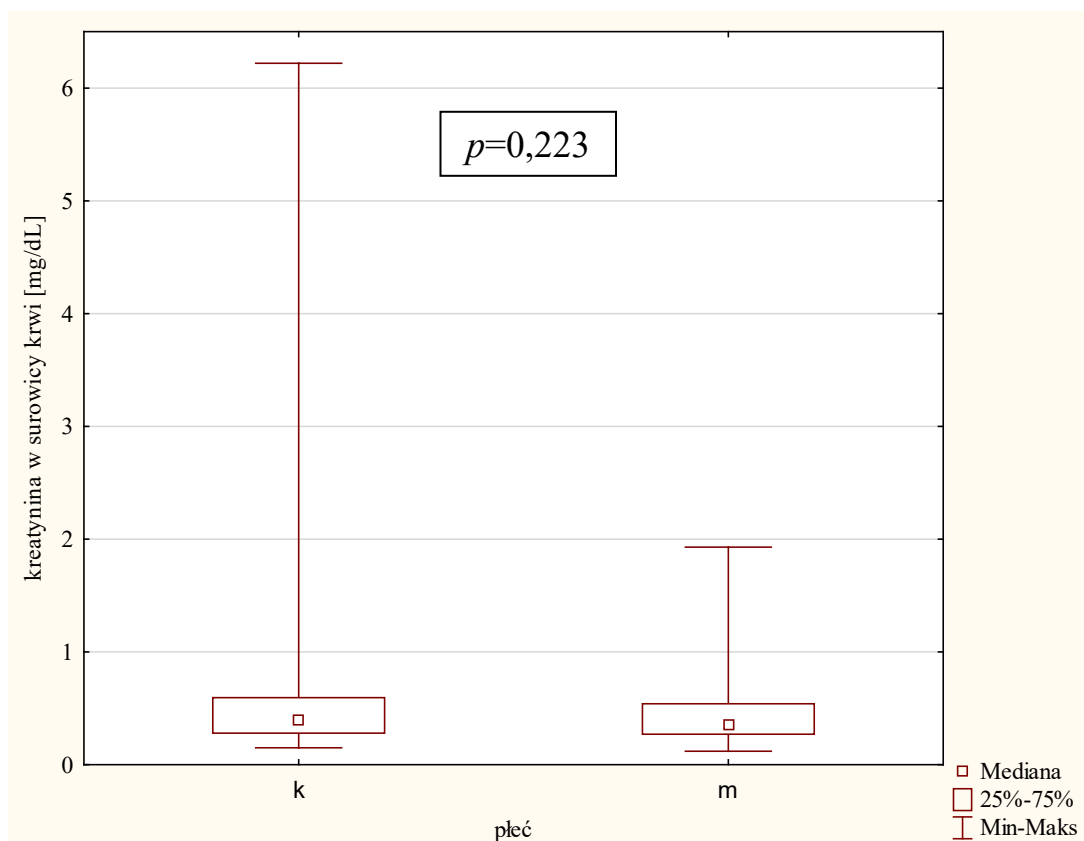
Kreatynina w surowicy [mg/dL]	N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<b>Ogółem</b>	607	0,34	0,11	6,22	0,25	0,51	
<b>a) ZUM 2. – 24. m.ż. (I)</b>	280	0,25	0,11	1,93	0,21	0,31	I-II 1,000 I-III <0,001
<b>b) Noworodkowe ZUM (II)</b>	20	0,32	0,16	2,12	0,25	0,38	I-IV <0,001
<b>c) OOZN (III)</b>	98	0,51	0,15	3,38	0,33	0,65	II-III 1,000
<b>d) Cystitis (IV)</b>	209	0,47	0,16	6,22	0,36	0,63	II-IV 1,000 III-IV 1,000

**Tab. 34. Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.**

Kreatynina w surowicy [mg/dL]	N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>	
<i>Ogółem</i>	<b>Chłopcy</b>	225	0,30	0,12	1,93	0,23	0,41	<0,001
	<b>Dziewczęta</b>	382	0,37	0,11	6,22	0,26	0,55	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	<b>Chłopcy</b>	140	0,25	0,12	1,93	0,21	0,32	0,121
	<b>Dziewczęta</b>	140	0,25	0,11	0,93	0,21	0,31	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Chłopcy</b>	12	0,28	0,16	0,39	0,22	0,33	0,663
	<b>Dziewczęta</b>	8	0,38	0,21	2,12	0,32	0,64	
<i>OOZN</i>	<b>Chłopcy</b>	26	0,48	0,21	1,29	0,37	0,66	0,465
	<b>Dziewczęta</b>	72	0,51	0,15	3,38	0,32	0,65	
<i>Cystitis</i>	<b>Chłopcy</b>	47	0,43	0,20	1,03	0,34	0,55	0,797
	<b>Dziewczęta</b>	162	0,48	0,16	6,22	0,36	0,64	



Wśród pacjentów poddanych analizie stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości kreatyniny w surowicy u dzieci z ZUM między 2. a 24. m.ż. niż u dzieci z OOZN czy zapaleniem pęcherza moczowego (w obydwu przypadkach  $p < 0,001$ ) (Tab. 33). W badanej grupie nie wykazano istotnych statystycznie różnic między chłopcami i dziewczętami w stężeniu kreatyniny w zależności od rodzaju ZUM (Tab. 34).



**Ryc. 24. Rozkład wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć (k – dziewczęta, m – chłopcy).**

U dzieci i młodzieży z wadą układu moczowego nie wykazano różnic istotnych statystycznie między płciami w zakresie stężenia kreatyniny w surowicy (Ryc. 24). Analizie poddano 247 wyników (brak danych w 6 przypadkach).

**Tab. 35. Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na rodzaj ZUM.**

Kreatynina w surowicy [mg/dL]	N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<b>Ogółem</b>	247	0,38	0,12	6,22	0,27	0,59	
<b>a) ZUM 2. – 24. m.ż. (I)</b>	88	0,26	0,12	1,93	0,21	0,35	I-II 1,000
<b>b) Noworodkowe ZUM (II)</b>	6	0,33	0,21	2,12	0,27	0,40	I-III <0,001 I-IV <0,001
<b>c) OOZN (III)</b>	40	0,53	0,24	3,38	0,32	0,70	II-III 1,000 II-IV 1,000
<b>d) Cystitis (IV)</b>	113	0,45	0,16	6,22	0,34	0,63	III-IV 1,000

**Tab. 36. Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć i rodzaj ZUM.**

Kreatynina w surowicy [mg/dL]	N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>	
<i>Ogółem</i>	<b>Chłopcy</b>	95	0,35	0,12	1,93	0,27	0,54	0,223
	<b>Dziewczęta</b>	152	0,40	0,15	6,22	0,28	0,60	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	<b>Chłopcy</b>	50	0,28	0,12	1,93	0,22	0,40	<b>0,044</b>
	<b>Dziewczęta</b>	38	0,24	0,15	0,62	0,21	0,31	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	<b>Chłopcy</b>	3	0,27	0,21	0,29	0,21	0,29	0,081
	<b>Dziewczęta</b>	3	0,40	0,36	2,12	0,36	2,12	
<i>OOZN</i>	<b>Chłopcy</b>	15	0,46	0,27	1,29	0,41	0,72	0,933
	<b>Dziewczęta</b>	25	0,53	0,24	3,38	0,31	0,67	
<i>Cystitis</i>	<b>Chłopcy</b>	27	0,45	0,20	1,03	0,32	0,60	0,749
	<b>Dziewczęta</b>	86	0,46	0,16	6,22	0,34	0,63	

U pacjentów z wadą układu moczowego, podobnie jak w całej grupie badanej, odnotowano istotnie statystycznie wyższe wartości kreatyniny w surowicy u chorych z ZUM między 2. a 24. m.ż. aniżeli u tych z OOZN czy *cystitis* (w obu przypadkach  $p<0,001$ ) (Tab. 35). Istotną statystycznie różnicę między płciami w stężeniu kreatyniny w surowicy wykazano u pacjentów z wadą układu moczowego chorujących na ZUM między 2.a 24. m.ż. – wartości wyższe odnotowano w grupie chłopców ( $p=0,044$ ) (Tab. 36).

**Tab. 37. Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów grupy badanej nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.**

Kreatynina w surowicy [mg/dL]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	Pacjenci z wadą	247	0,38	0,12	6,22	0,27	0,59	<0,001
	Pacjenci bez wady	360	0,31	0,11	1,01	0,24	0,48	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	Pacjenci z wadą	88	0,26	0,12	1,93	0,21	0,35	0,120
	Pacjenci bez wady	192	0,25	0,11	0,93	0,21	0,30	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	Pacjenci z wadą	6	0,33	0,21	2,12	0,27	0,40	0,536
	Pacjenci bez wady	14	0,32	0,16	0,83	0,23	0,35	
<i>OOZN</i>	Pacjenci z wadą	40	0,53	0,24	3,38	0,32	0,70	0,505
	Pacjenci bez wady	58	0,50	0,15	0,96	0,34	0,64	
<i>Cystitis</i>	Pacjenci z wadą	113	0,45	0,16	6,22	0,34	0,63	0,579
	Pacjenci bez wady	96	0,49	0,20	1,01	0,37	0,60	

W przypadku ogółu epizodów ZUM odnotowano istotną statystycznie różnicę wartości kreatyniny w surowicy między pacjentami nieobciążonymi a pacjentami z wadą układu moczowego – stężenia wyższe obserwowano u dzieci z wadą ( $p<0,001$ ) (Tab. 37).

**Tab. 38. Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u chłopców nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.**

Kreatynina w surowicy [mg/dL]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	Pacjenci z wadą	95	0,35	0,12	1,93	0,27	0,54	<b>&lt;0,001</b>
	Pacjenci bez wady	130	0,27	0,16	1,01	0,22	0,36	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	Pacjenci z wadą	50	0,28	0,12	1,93	0,22	0,40	<b>0,004</b>
	Pacjenci bez wady	90	0,24	0,17	0,50	0,21	0,28	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	Pacjenci z wadą	3	0,27	0,21	0,29	0,21	0,29	0,517
	Pacjenci bez wady	9	0,31	0,16	0,39	0,23	0,33	
<i>OOZN</i>	Pacjenci z wadą	15	0,46	0,27	1,29	0,41	0,72	0,979
	Pacjenci bez wady	11	0,49	0,21	0,96	0,35	0,66	
<i>Cystitis</i>	Pacjenci z wadą	27	0,45	0,20	1,03	0,32	0,60	0,747
	Pacjenci bez wady	20	0,41	0,26	1,01	0,36	0,50	

W grupie chłopców stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości stężenia kreatyniny u pacjentów z wadą układu moczowego w przypadku ogółu epizodów ZUM ( $p<0,001$ ) oraz u dzieci z ZUM między 2. a 24. m.ż. ( $p=0,004$ ) (Tab. 38).

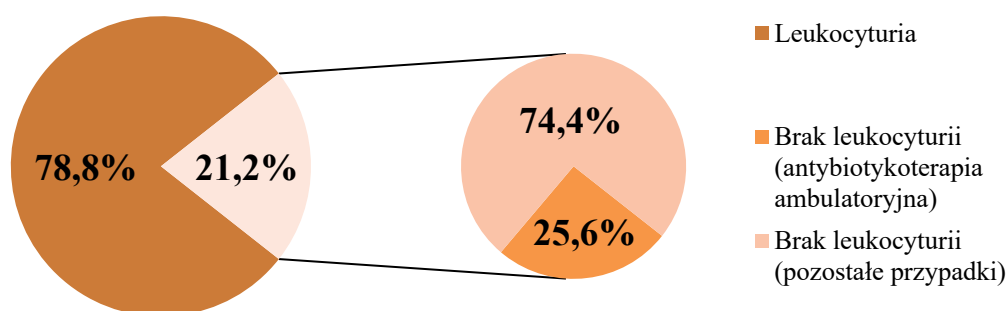
**Tab. 39. Statystyka opisowa wartości stężenia kreatyniny w surowicy u dziewcząt nieobciążonych oraz z wadą układu moczowego z podziałem na rodzaj ZUM.**

Kreatynina w surowicy [mg/dL]		N ważnych	Mediana	Min.	Maks.	Q1	Q3	<i>p-value</i>
<i>Ogółem</i>	Pacjenci z wadą	152	0,40	0,15	6,22	0,28	0,60	<b>0,044</b>
	Pacjenci bez wady	230	0,35	0,11	0,93	0,25	0,54	
<i>ZUM 2. – 24. m.ż.</i>	Pacjenci z wadą	38	0,24	0,15	0,62	0,21	0,31	0,409
	Pacjenci bez wady	102	0,26	0,11	0,93	0,22	0,31	
<i>Noworodkowe ZUM</i>	Pacjenci z wadą	3	0,40	0,36	2,12	0,36	2,12	0,371
	Pacjenci bez wady	5	0,35	0,21	0,83	0,28	0,44	
<i>OOZN</i>	Pacjenci z wadą	25	0,53	0,24	3,38	0,31	0,67	0,428
	Pacjenci bez wady	47	0,50	0,15	0,88	0,32	0,63	
<i>Cystitis</i>	Pacjenci z wadą	86	0,46	0,16	6,22	0,34	0,63	0,428
	Pacjenci bez wady	76	0,53	0,20	0,82	0,40	0,64	

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała istotną statystycznie zależność wśród dziewcząt objętych badaniem między stężeniem kreatyniny w surowicy a obecnością wady układu moczowego w przypadku ogółu epizodów ZUM ( $p=0,044$ ) (Tab. 39).

### 3. Analiza badań mikrobiologicznych w grupie badanej.

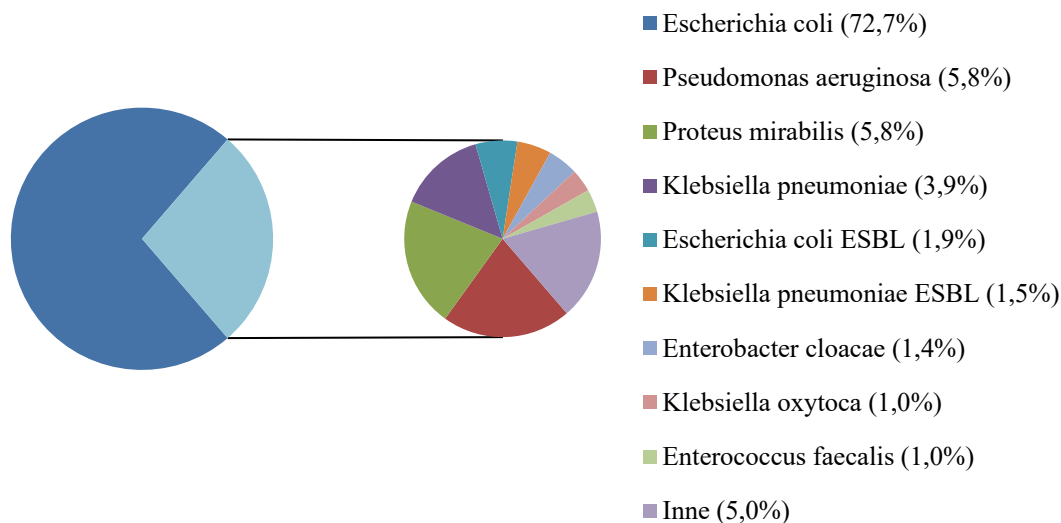
Aby rozpoznać ZUM niezbędna jest analiza bakteriologiczna posiewu moczu oraz ocena osadu w badaniu ogólnym. Do grupy badanej włączono dzieci z dodatnim wynikiem posiewu moczu (wyjątkiem byli pacjenci z ujemnym wynikiem, którzy rozpoczęli antybiotykoterapię przed pobraniem moczu do badania bakteriologicznego – 33 przypadki).



Ryc. 25. Odsetek stwierdzanej leukocyturii w próbkach moczu grupy badanej.

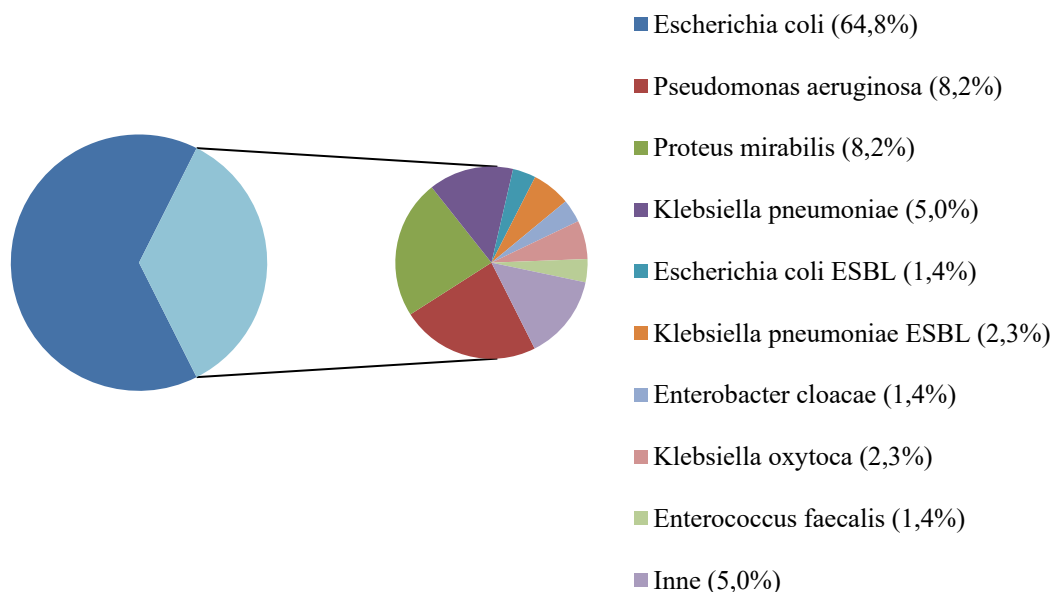
W 78,8% wyników badania ogólnego moczu wykazano ropomocz. Spośród 133 próbek badania ogólnego moczu, w których nie stwierdzono leukocyturii, w 34 przypadkach antybiotykoterapię rozpoczęto w warunkach ambulatoryjnych (Ryc. 25).

Dominującym szczepem bakteryjnym izolowanym z próbek moczu w grupie badanej była *Escherichia coli*. Innymi drobnoustrojami wykrywanymi w badaniu bakteriologicznym były m.in. *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *Escherichia coli ESBL*. W 42 przypadkach nie udało się uzyskać danych na temat wyizolowanego szczepu bakterii.



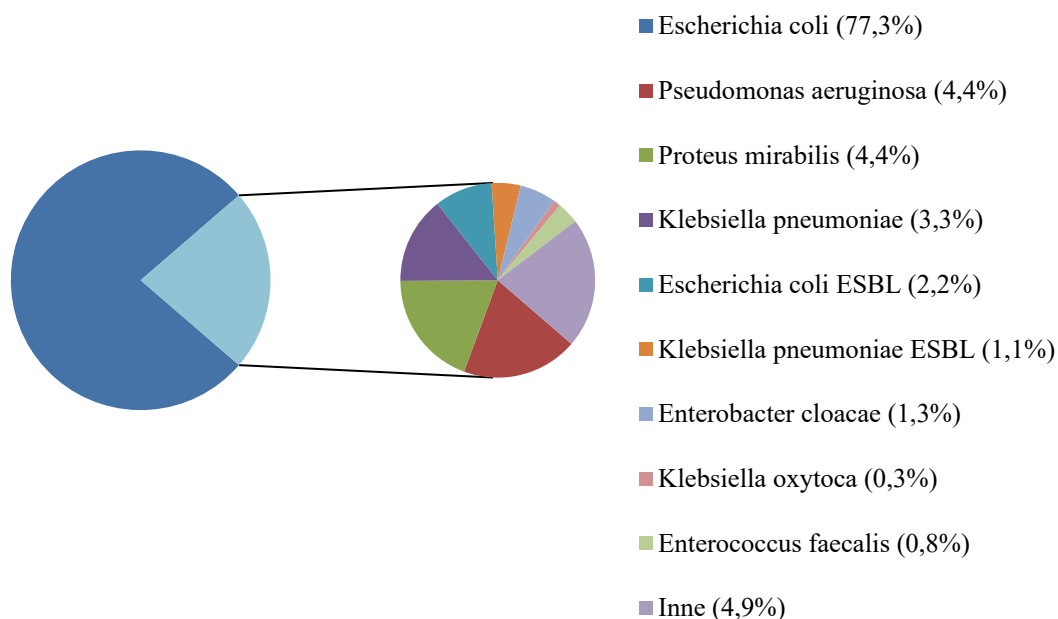
**Ryc. 26. Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu pacjentów grupy badanej.**

W całej grupie badanej *Escherichia coli* stanowiła 72,7% drobnoustrojów hodowanych w badaniach mikrobiologicznych. W 5,8% próbek izolowano *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Proteus mirabilis* (Ryc. 26).



**Ryc. 27. Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu chłopców w grupie badanej.**

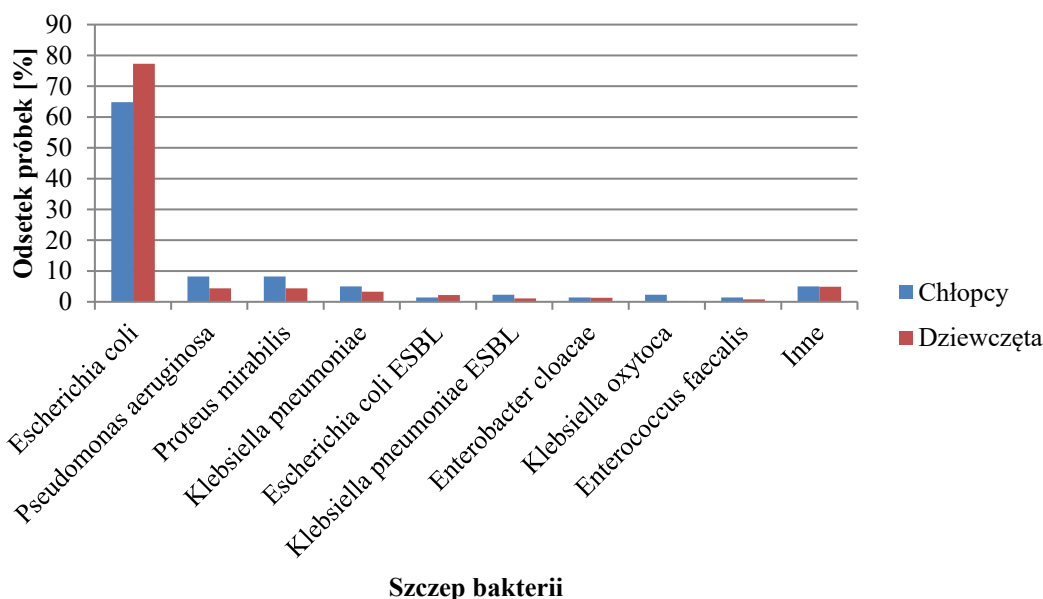
U chłopców, podobnie jak w całej grupie badanej, dominującym szczepem była pałeczka okrężnicy (64,8%). W 8,2% próbek wyhodowano *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Proteus mirabilis* (Ryc. 27).



**Ryc. 28. Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu dziewcząt w grupie badanej.**

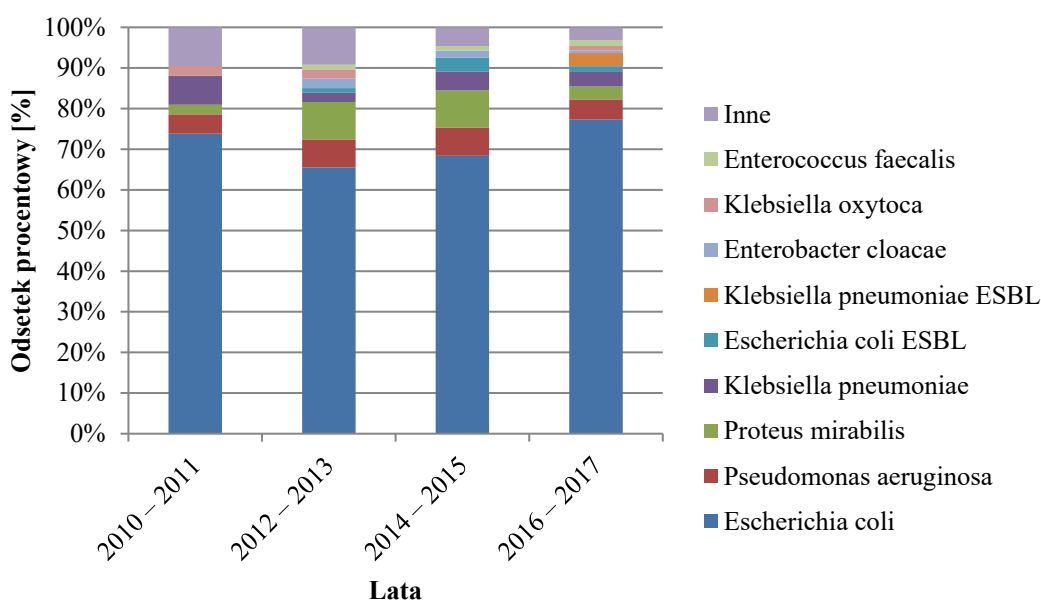
W przypadku dziewcząt również przeważały wyniki, w których odnotowano znamienne bakterie o etiologii *Escherichia coli* (77,3%), natomiast w porównaniu do grupy chłopców obserwowano niemal dwukrotnie mniejszy odsetek szczepów *Pseudomonas aeruginosa* (4,4%) i *Proteus mirabilis* (4,4%) (Ryc. 28).



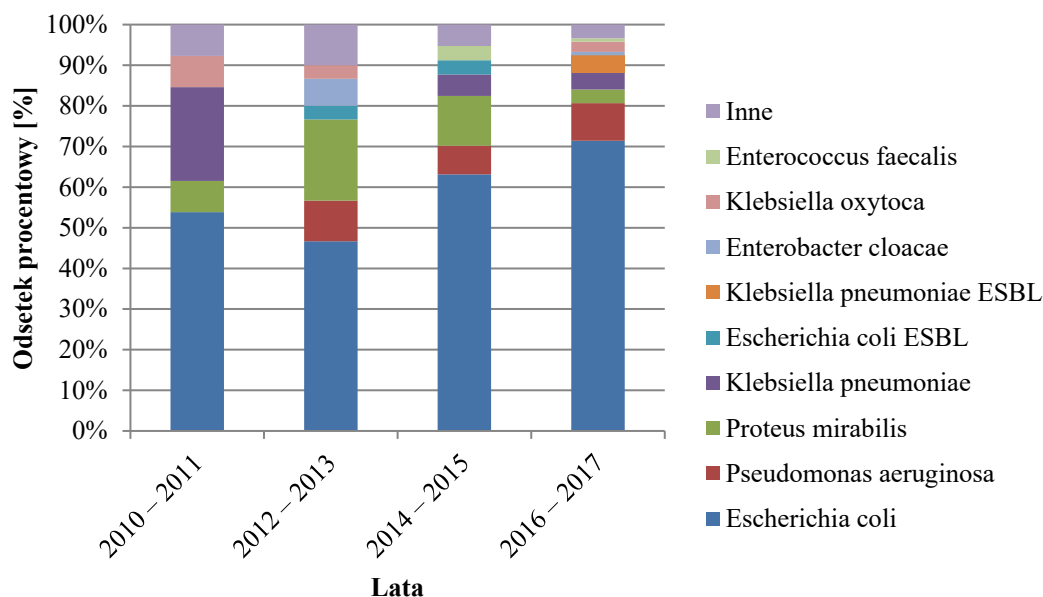


**Ryc. 29. Odsetek posiewów moczu pacjentów grupy badanej z podziałem na płeć w zależności od wyhodowanego szczepu bakteryjnego.**

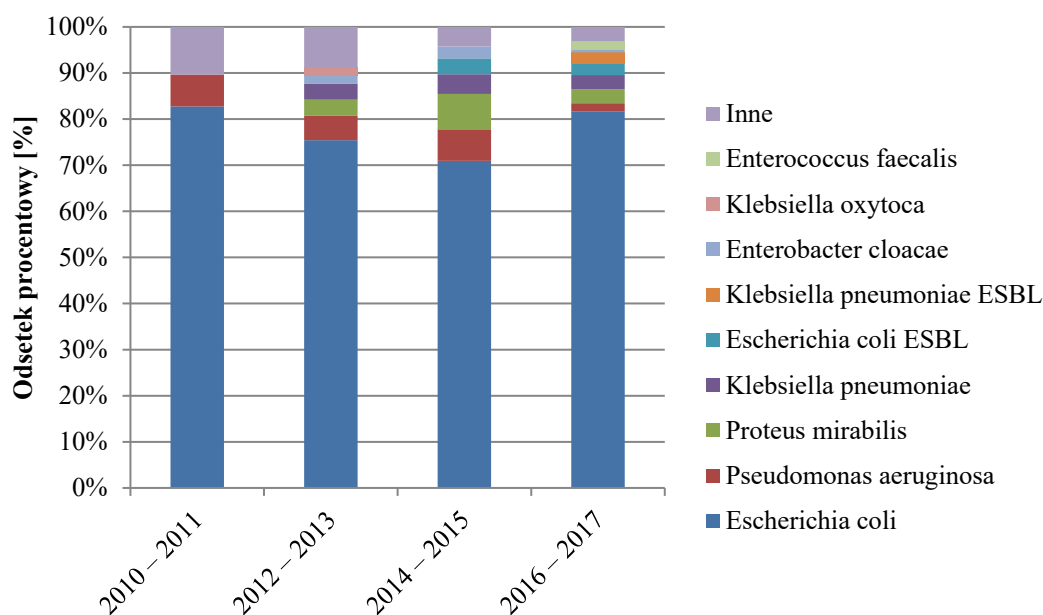
W analizie porównawczej odnotowano mniejszy odsetek próbek moczu z wyhodowaną pałeczką okrężnicy w przypadku chłopców niż dziewcząt (64,8% vs 77,3%;  $p=0,001$ ), podobnie jak w przypadku szczepu ESBL tej bakterii (1,4% vs 2,2%), natomiast inne drobnoustroje stanowiły większy odsetek procentowy u chłopców niż u dziewcząt (Ryc. 29).



**Ryc. 30. Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u pacjentów w grupie badanej w latach 2010 – 2017.**

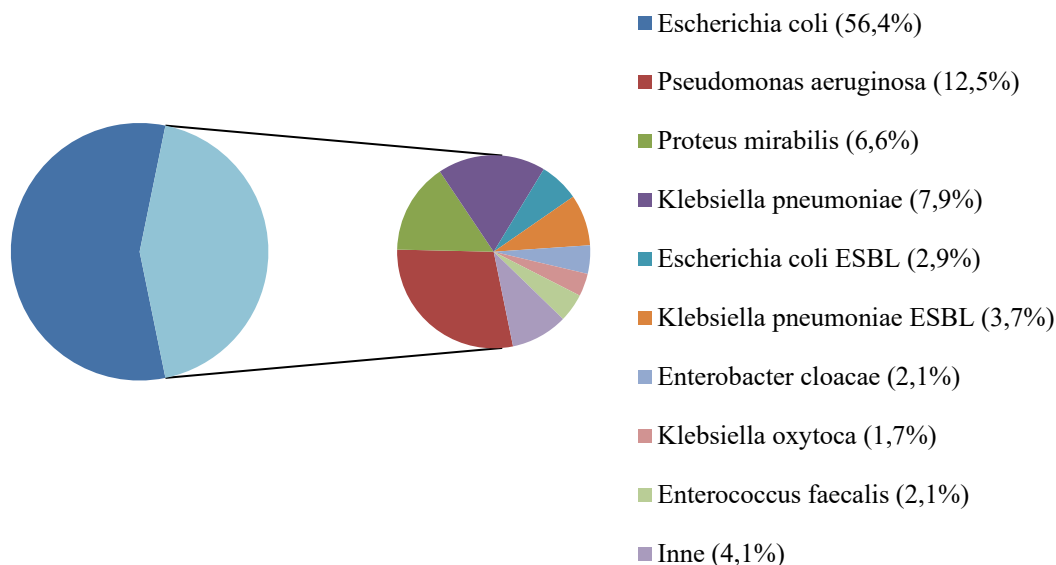


**Ryc. 31. Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u chłopców w grupie badanej w latach 2010 – 2017.**



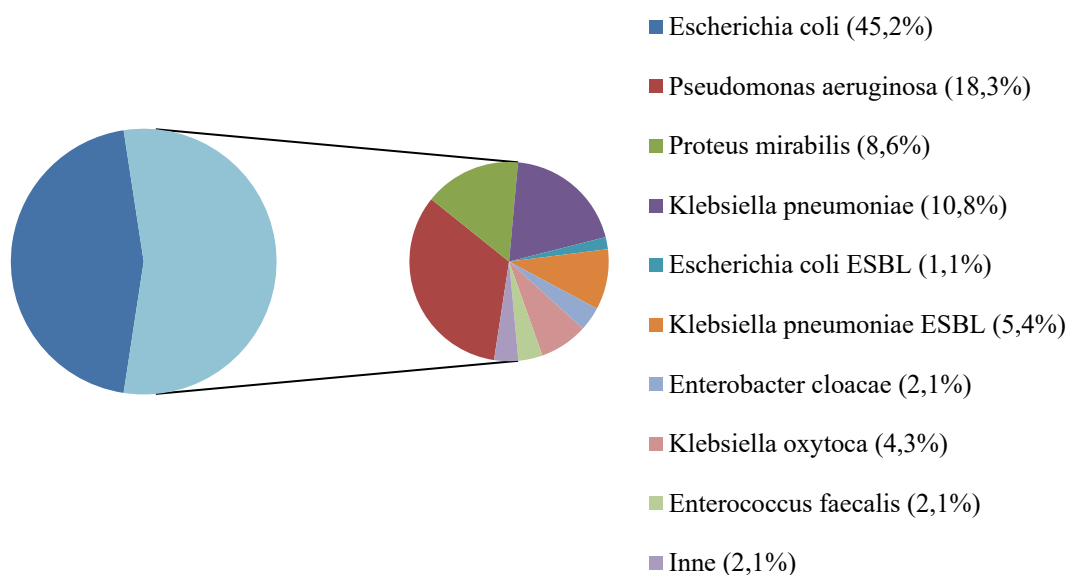
**Ryc. 32. Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u dziewcząt w grupie badanej w latach 2010 – 2017.**

Na powyższych rycinach została zobrazowana zmienność odsetków procentowych szczepów bakteryjnych izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej na przestrzeni lat objętych analizą z podziałem na ich płeć (Ryc. 30 – 32).



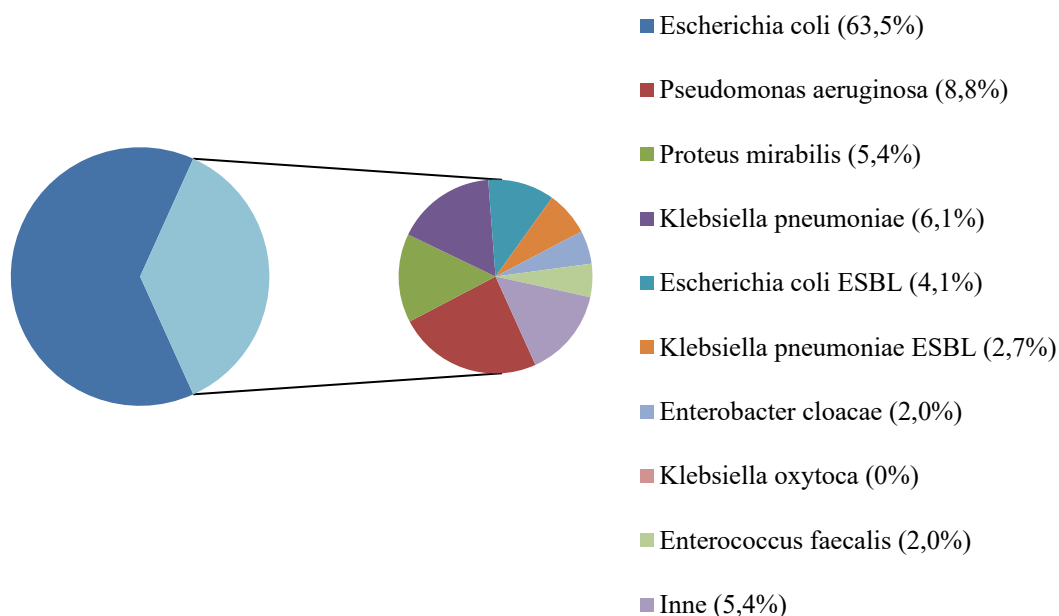
**Ryc. 33. Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej.**

Wśród pacjentów z wadą układu moczowego, podobnie jak w całej grupie badanej, dominującym szczepem bakteryjnym była *Escherichia coli*, aczkolwiek odsetek ten był zdecydowanie mniejszy (56,4%). Ponad dwukrotnie częściej w posiewach moczu stwierdzano wzrost pałeczki ropy błękitnej (12,5%) (Ryc. 33).



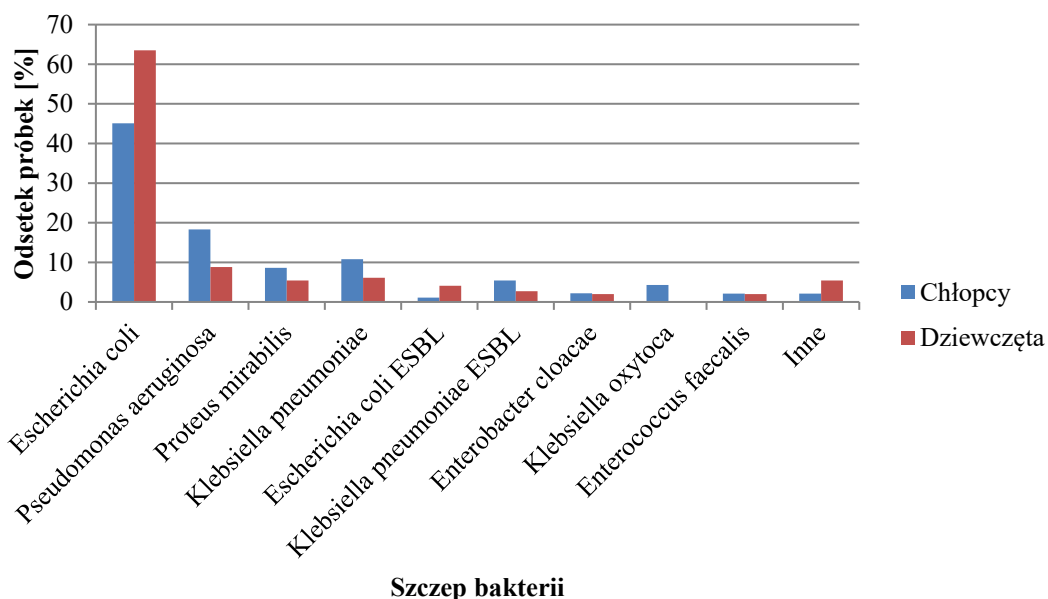
**Ryc. 34. Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu chłopców z wadą układu moczowego w grupie badanej.**

W grupie chłopców z wadą układu moczowego *Escherichia coli* była izolowana w 45,2% próbek moczu poddanych badaniu mikrobiologicznemu. W analizie odnotowano zdecydowanie wyższy odsetek posiewów moczu z wyizolowanym szczepem *Pseudomonas aeruginosa* (18,3%) (Ryc. 34).



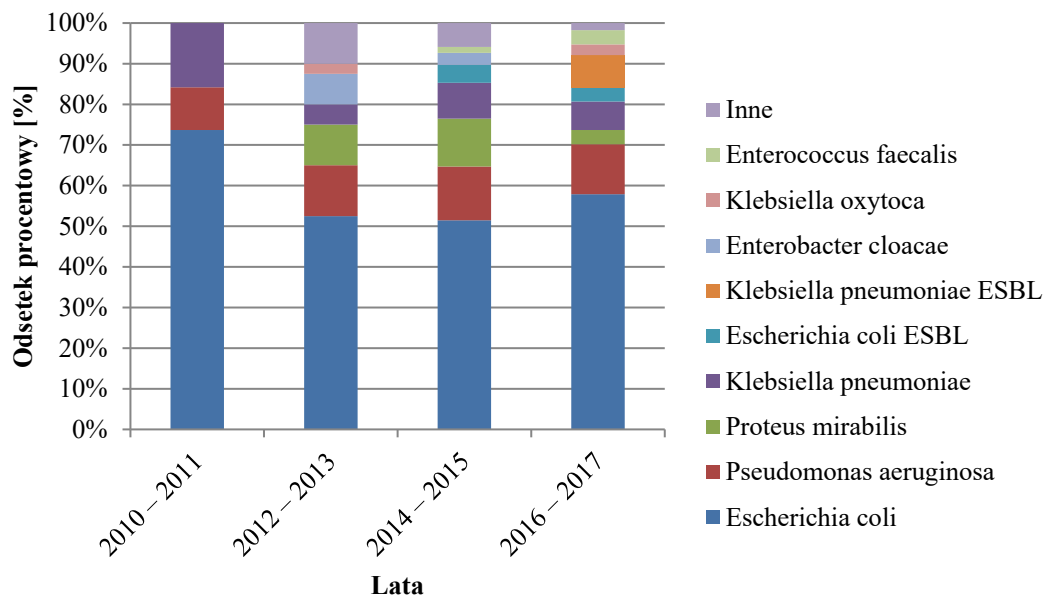
**Ryc. 35. Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu dziewcząt z wadą układu moczowego w grupie badanej.**

Pałeczka okrężnicy była obecna w 63,5% próbek moczu analizowanych bakteriologicznie w grupie dziewcząt z wadą układu moczowego. Dwukrotnie częściej niż wśród ogółu badanych dziewcząt izolowano *Pseudomonas aeruginosa* (8,8%) (Ryc. 35).

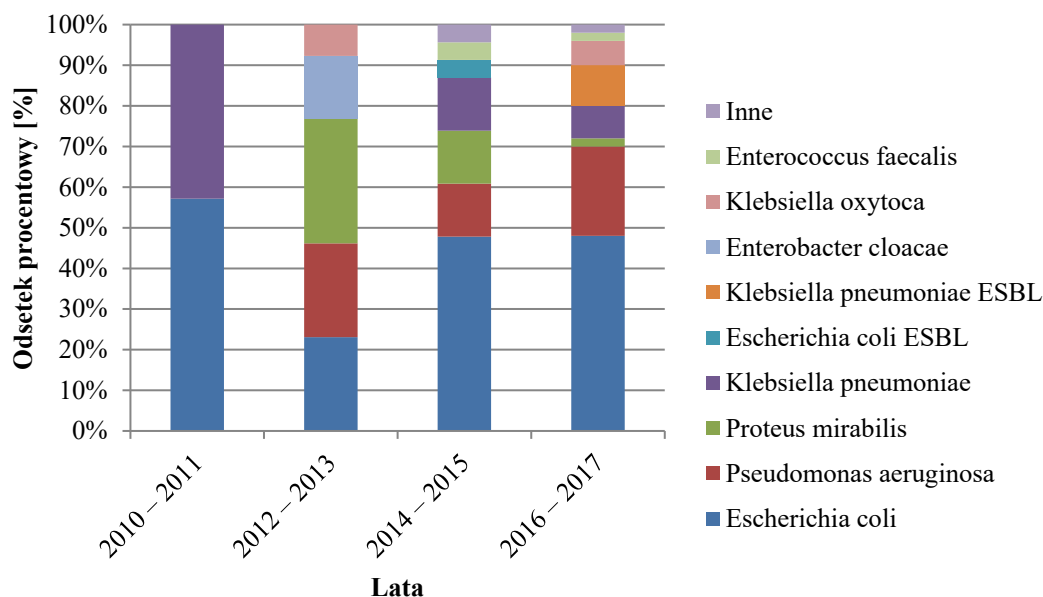


**Ryc. 36. Odsetek posiewów moczu pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od wyhodowanego szczepu bakteryjnego.**

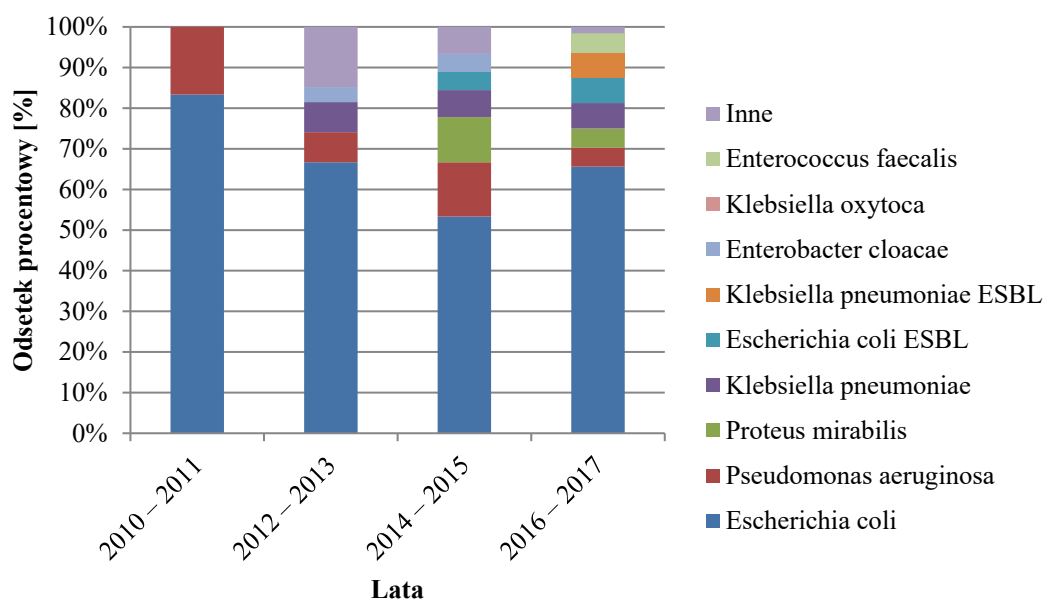
Wśród pacjentów z wadą układu moczowego *Escherichia coli* oraz jej wielolekooporny szczep (ESBL) częściej były przyczyną ZUM u dziewcząt niż chłopców (odpowiednio 63,5% vs 45,2% ( $p=0,005$ ) oraz 1,1 vs 4,1%). Pozostałe drobnoustroje częściej izolowano u chłopców (Ryc. 36).



**Ryc. 37. Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u pacjentów z wadą układu moczowego w grupie badanej w latach 2010 – 2017.**

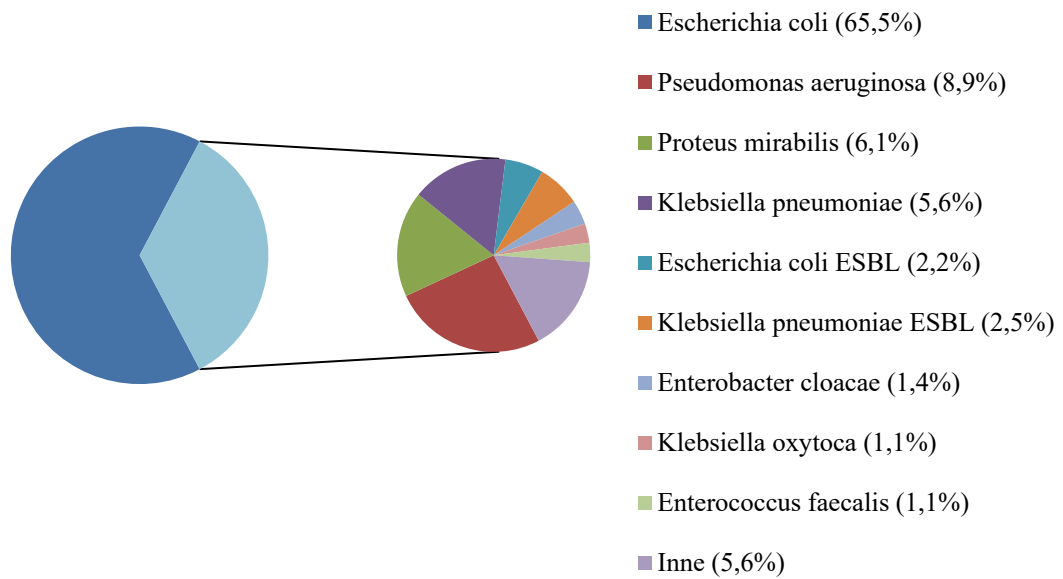


**Ryc. 38. Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u chłopców z wadą układu moczowego w grupie badanej w latach 2010 – 2017.**



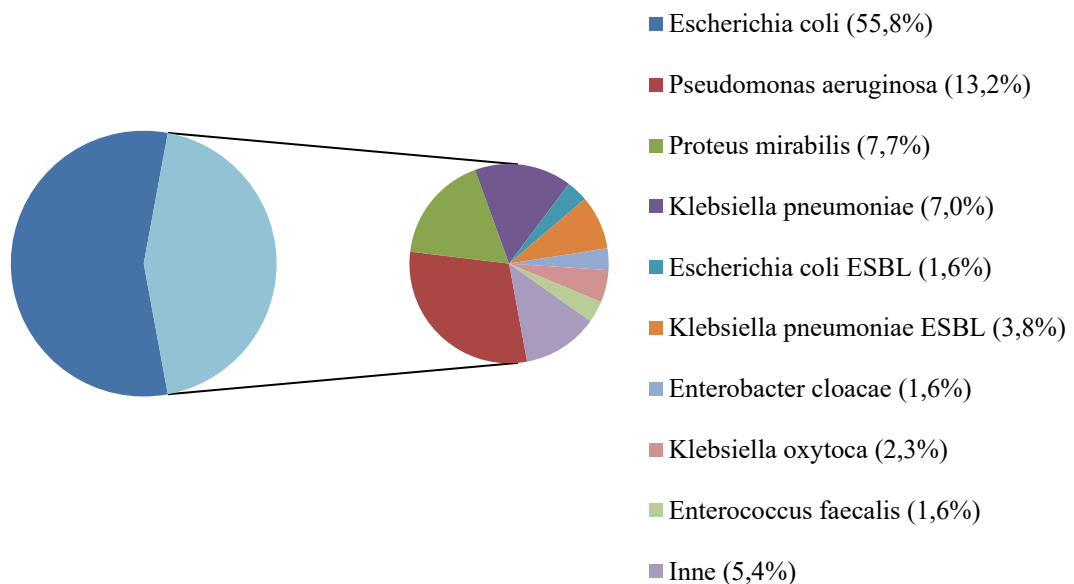
**Ryc. 39. Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u dziewcząt z wadą układu moczowego w grupie badanej w latach 2010 – 2017.**

Na powyższych rycinach został zobrazowany procentowy udział szczepów drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów obciążonych wadą układu moczowego (z podziałem na ich płeć) w ciągu lat objętych badaniem (Ryc. 37 – 39).



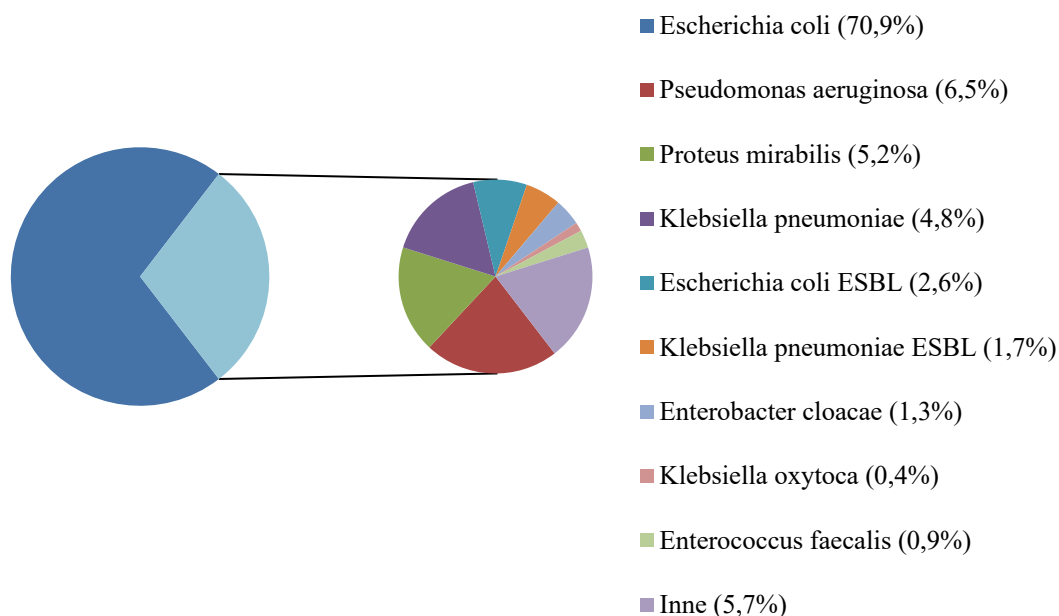
**Ryc. 40. Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu pacjentów w grupie badanej stosujących chemioprophylaktykę ZUM.**

Podobnie jak w powyższych analizach, także i u pacjentów stosujących chemioprophylaktykę ZUM najczęstszym patogenem wywołującym ZUM była *Escherichia coli* (65,5%) (Ryc. 40).



**Ryc. 41. Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu chłopców w grupie badanej stosujących chemioprophylaktykę ZUM.**

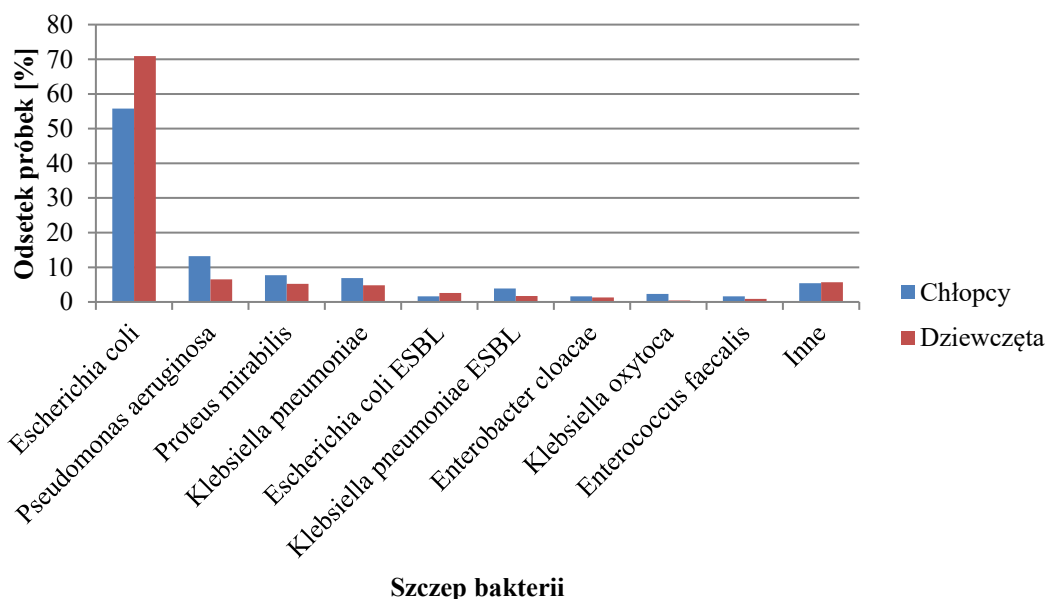
Wśród chłopców poddawanych chemioprophylaktyce *Escherichia coli* wyizolowano z 55,8% posiewów moczu poddanych badaniu mikrobiologicznemu. Podobnie jak u chłopców z wadą układu moczowego odsetek próbek moczu z *Pseudomonas aeruginosa* był wysoki i wyniósł 13,2% (Ryc. 41).



**Ryc. 42. Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu dziewcząt w grupie badanej stosującej chemioprophylaktykę ZUM.**

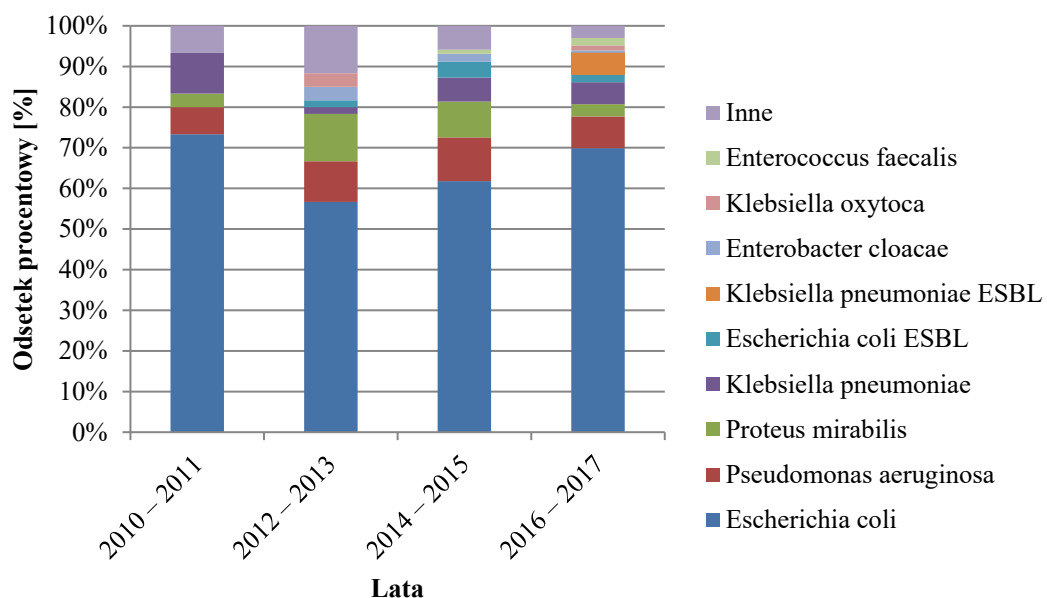
U dziewcząt stosujących chemioprophylaktykę *Escherichia coli* była izolowana częściej niż u chłopców (70,9%). *Pseudomonas aeruginosa* stwierdzano ponad dwukrotnie rzadziej niż u chłopców (6,5%) (Ryc. 42).



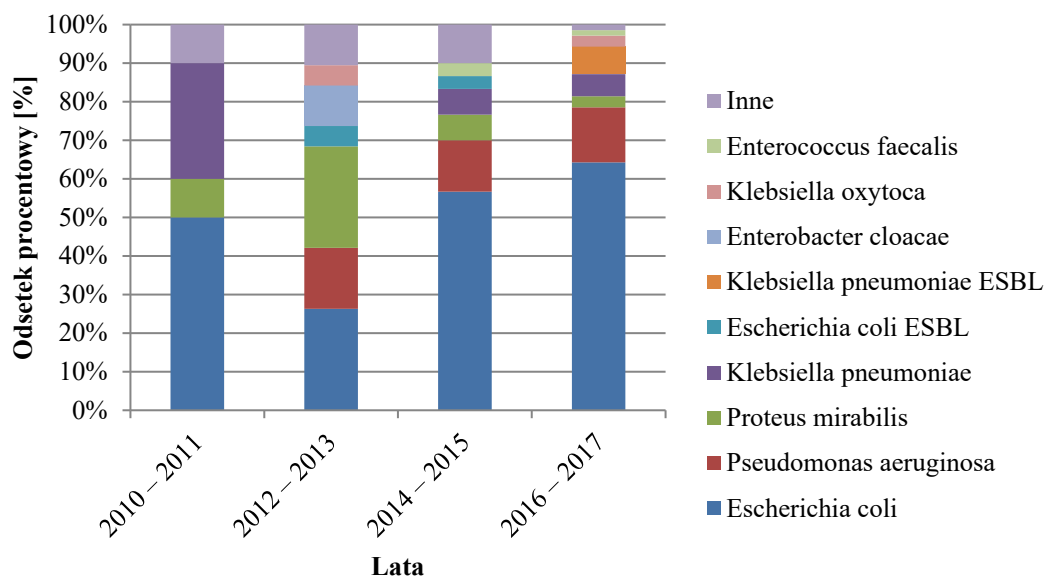


Ryc. 43. Odsetek posiewów moczu pacjentów stosujących chemioprophylaktykę w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od wyhodowanego szczepu bakteryjnego.

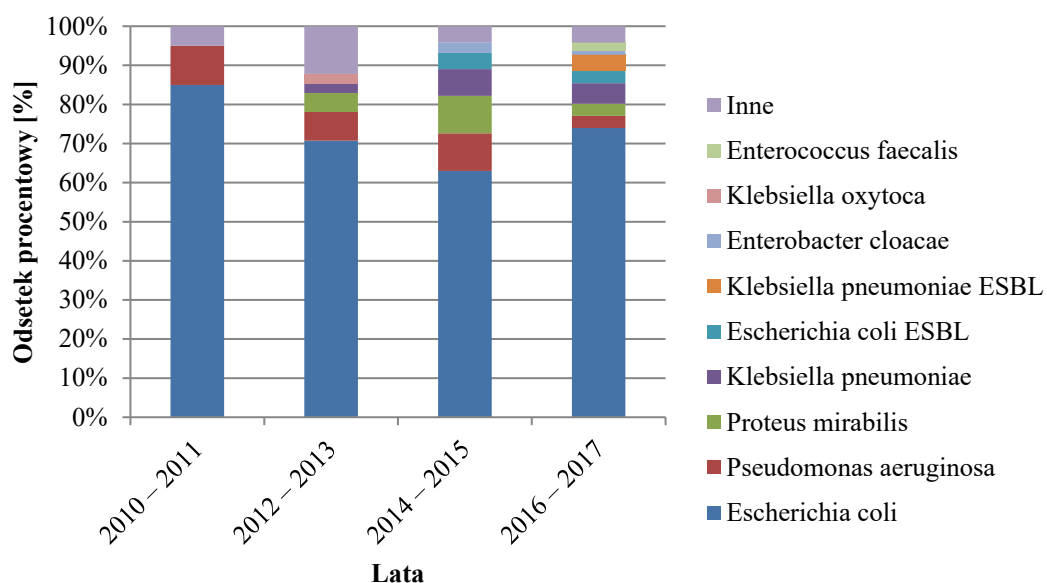
Jak w każdej z analizowanych grup *Escherichia coli* i *Escherichia coli ESBL* częściej izolowano od dziewcząt stosujących chemioprophylaktykę niż chłopców (odpowiednio 70,9% vs 55,8% ( $p=0,004$ ) oraz 2,6 vs 1,6%) (Ryc. 43).



Ryc. 44. Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u pacjentów stosujących chemioprophylaktykę w grupie badanej w latach 2010 – 2017.

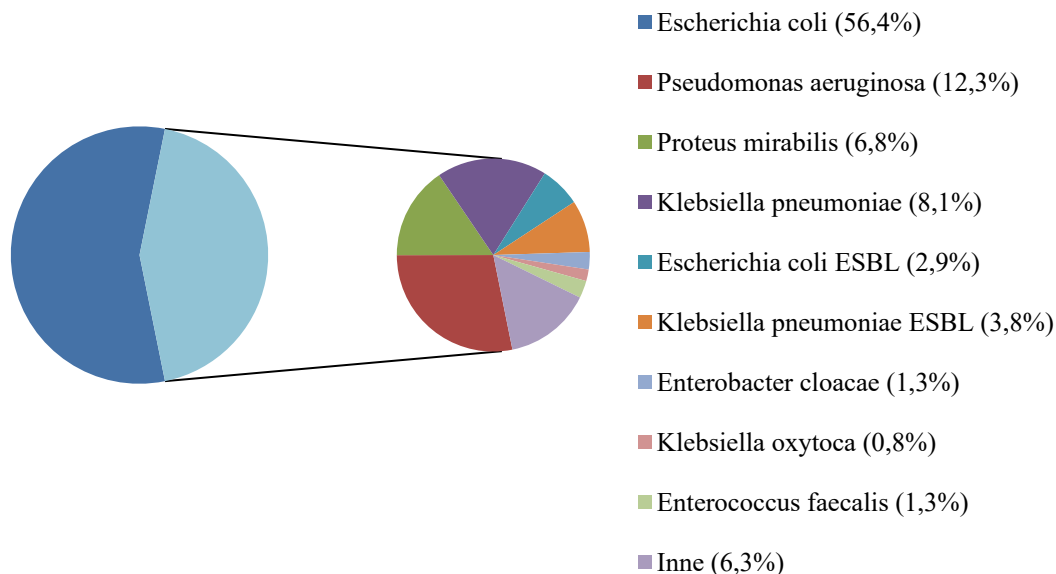


**Ryc. 45. Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u chłopców stosujących chemioprophylaktykę w grupie badanej w latach 2010 – 2017.**



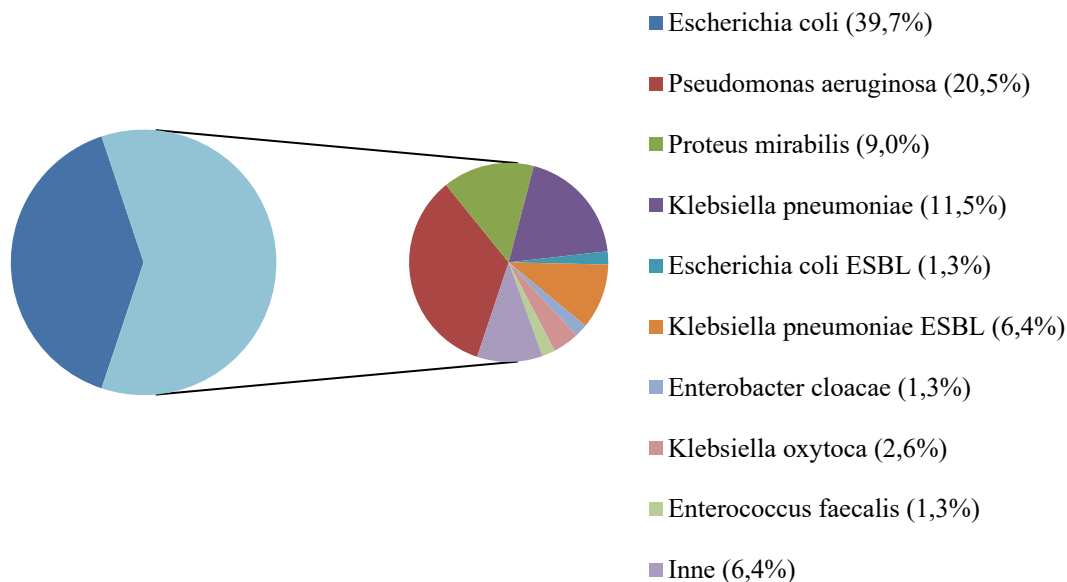
**Ryc. 46. Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u dziewcząt stosujących chemioprophylaktykę w grupie badanej w latach 2010 – 2017.**

Procentowe odsetki szczepów bakterii izolowanych z próbek moczu dzieci stosujących chemioprophylaktykę (z podziałem na ich płeć) w ciągu lat objętych badaniem zostały pokazane na Ryc. 44 – 46.



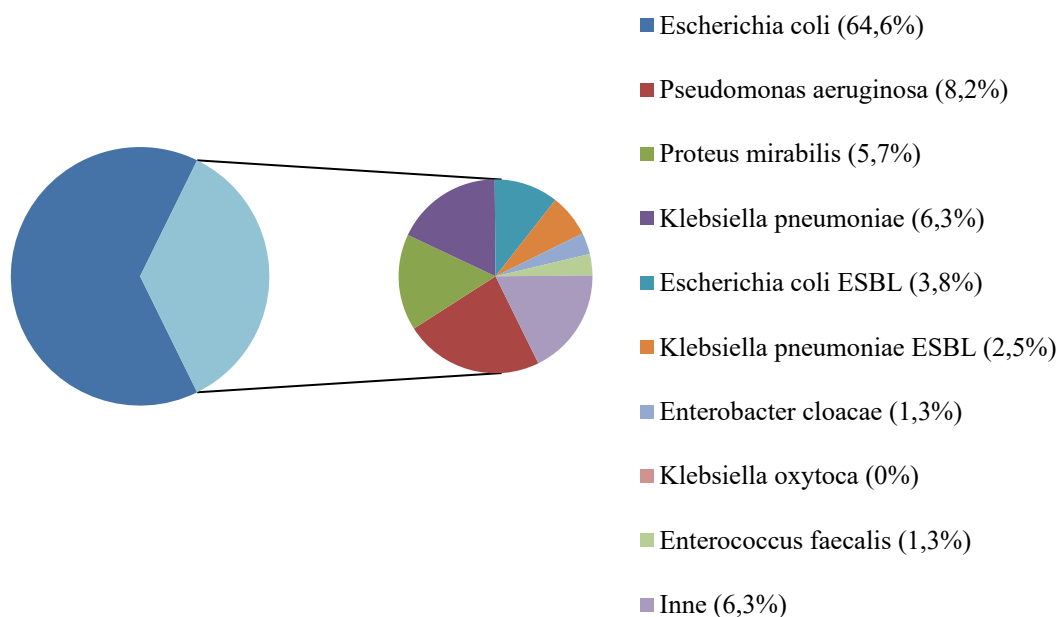
**Ryc. 47. Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu pacjentów z nawrotami ZUM w grupie badanej.**

W przypadku dzieci z nawrotami ZUM odsetki drobnoustrojów hodowanych z posiewów moczu były niemal identyczne jak w grupie pacjentów z wadami układu moczowego. Dominującą bakterią była również *Escherichia coli* (56,4%) (Ryc. 47).



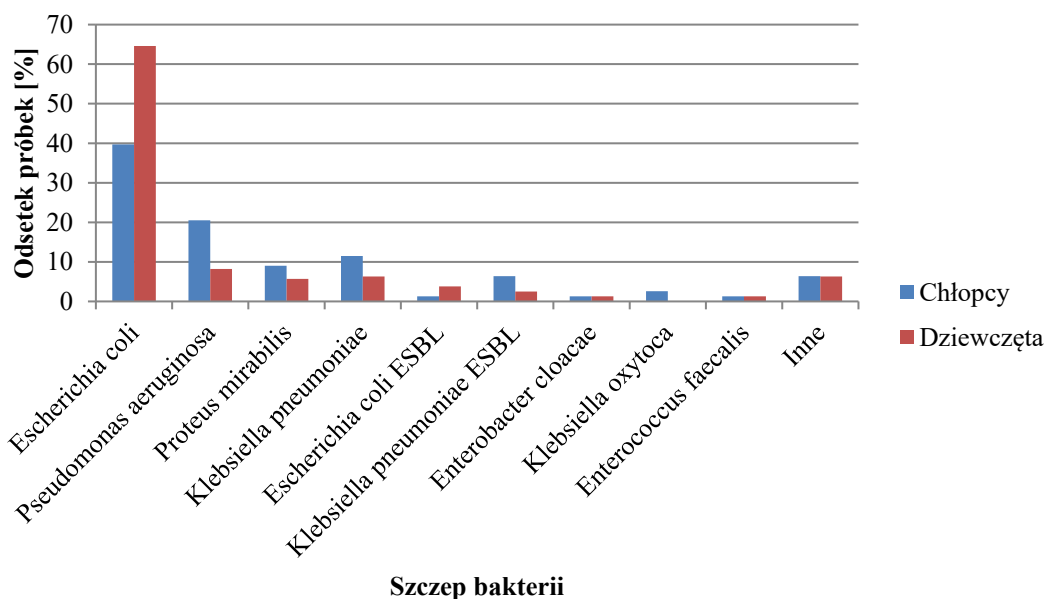
**Ryc. 48. Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu chłopców z nawrotami ZUM w grupie badanej.**

Wśród chłopców z nawrotami ZUM objętych badaniem zdecydowanie rzadziej w posiewach moczu stwierdzano obecność *E. coli* (39,7%), natomiast *Pseudomonas aeruginosa* wykryto w ponad 1/5 przypadków (20,5%) (Ryc. 48).



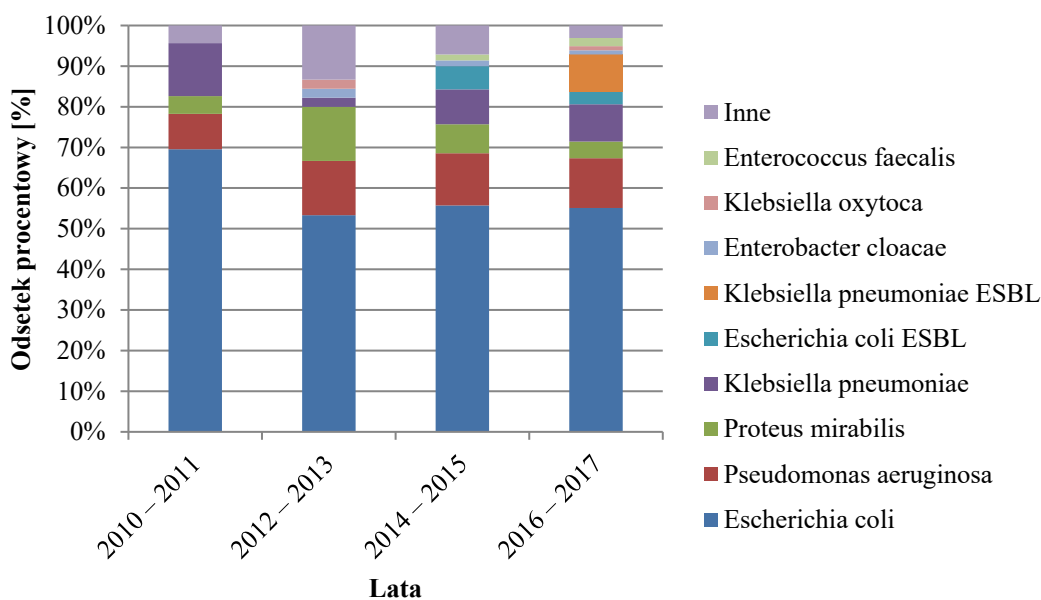
**Ryc. 49. Procentowy udział szczepów bakteryjnych w posiewach moczu dziewcząt z nawrotami ZUM w grupie badanej.**

W grupie dziewcząt, podobnie jak całej grupie badanej, najczęściej izolowaną bakterią była *E. coli* (64,6%). Odsetek *P. aeruginosa* był porównywalny z tym stwierdzanym wśród pacjentek z wadą układu moczowego i wyniósł 8,2% (Ryc. 49).

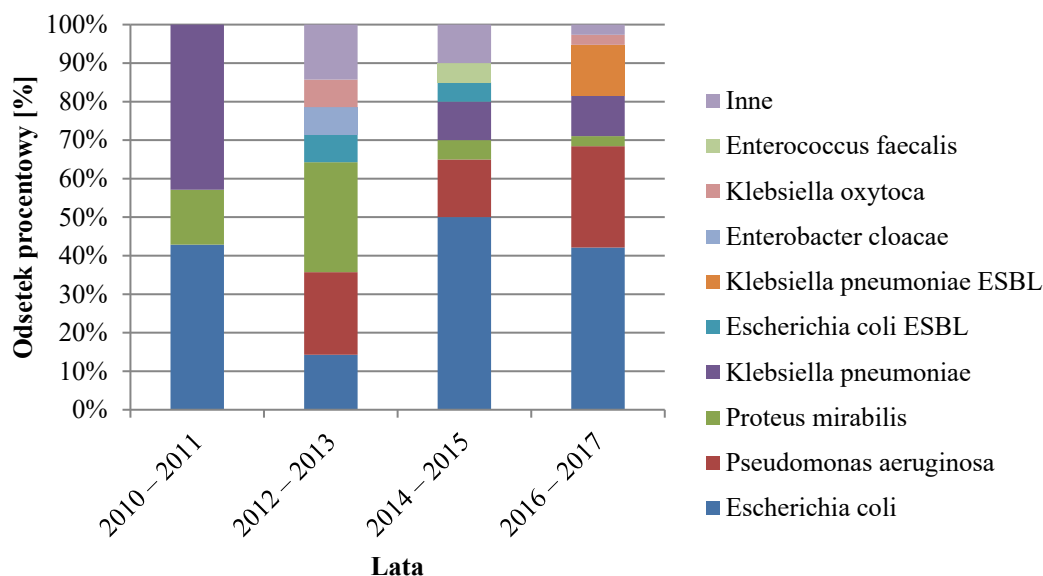


**Ryc. 50. Odsetek posiewów moczu pacjentów z nawrotami ZUM w grupie badanej z podziałem na płeć w zależności od wyhodowanego szczepu bakteryjnego.**

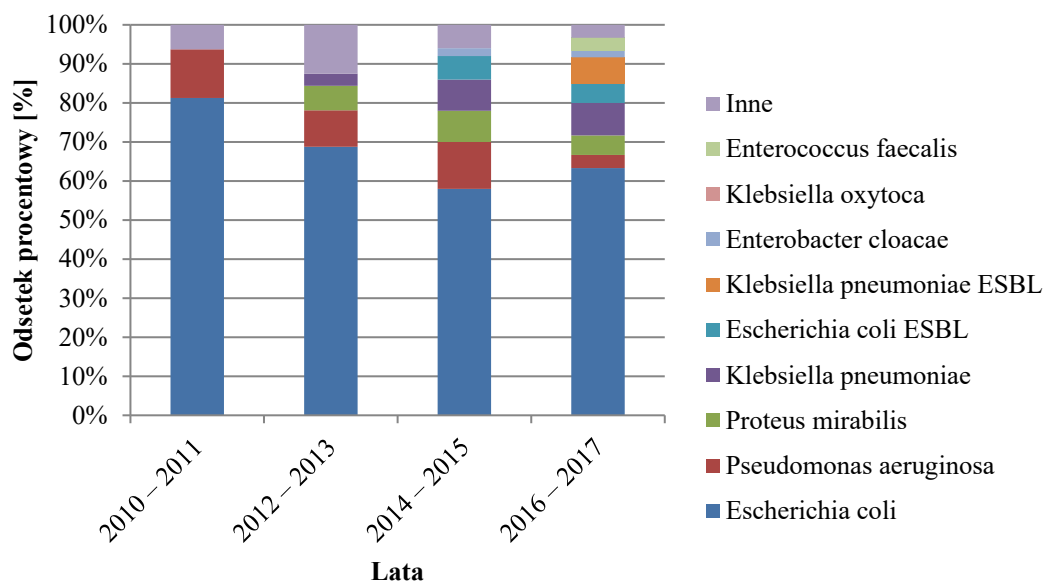
Podobnie jak w wyżej analizowanych grupach *Escherichia coli* i *Escherichia coli ESBL* częściej stwierdzano wśród dziewcząt z nawrotami ZUM niż wśród chłopców (odpowiednio 64,6% vs 39,7% ( $p=0,0003$ ) oraz 3,8% vs 1,3%) (Ryc. 50).



**Ryc. 51. Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u pacjentów z nawrotami ZUM w grupie badanej w latach 2010 – 2017.**



**Ryc. 52. Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u chłopców z nawrotami ZUM w grupie badanej w latach 2010 – 2017.**



**Ryc. 53. Procentowy udział szczepów bakteryjnych izolowanych z posiewu moczu u dziewcząt z nawrotami ZUM w grupie badanej w latach 2010 – 2017.**

Powyżej zilustrowane zostały odsetki wyizolowanych szczepów bakteryjnych z próbek moczu dzieci z nawrotami ZUM w ciągu lat objętych analizą (Ryc. 51 – 53).

**Tab. 40. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej w zależności od obecności wady układu moczowego.**

Ogółem		Escherichia coli	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Pacjenci z wadą układu moczowego</i>	<i>n</i>	136	105	<b>&lt;0,001</b>
	[%]	56,4%	43,6%	
<i>Pacjenci bez wady układu moczowego</i>	<i>n</i>	289	55	
	[%]	84,0%	16,0%	

W analizie statystycznej stwierdzono istotną statystycznie zależność między wyizolowanym drobnoustrojem a obecnością wady układu moczowego – *Escherichia coli* była hodowana rzadziej u pacjentów z wadą niż u pacjentów nieobciążonych ( $p < 0,001$ ) (Tab. 40).

**Tab. 41. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu chłopców w grupie badanej w zależności od obecności wady układu moczowego.**

Chłopcy		Escherichia coli	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Pacjenci z wadą układu moczowego</i>	<i>n</i>	42	51	<b>&lt;0,001</b>
	[%]	45,2%	54,8%	
<i>Pacjenci bez wady układu moczowego</i>	<i>n</i>	100	26	
	[%]	79,4%	20,6%	

Wykazano istotną statystycznie zależność wśród chłopców między stwierdzanym w posiewie moczu szczepem bakteryjnym a obciążeniem osobniczym w postaci wady układu moczowego – podobnie jak w całej badanej grupie *Escherichia coli* była izolowana częściej u pacjentów nieobciążonych ( $p < 0,001$ ) (Tab. 41).

**Tab. 42. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu dziewcząt w grupie badanej w zależności od obecności wady układu moczowego.**

Dziewczęta		Escherichia coli	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Pacjenci z wadą układu moczowego</i>	<i>n</i>	94	54	<b>&lt;0,001</b>
	[%]	63,5%	36,5%	
<i>Pacjenci bez wady układu moczowego</i>	<i>n</i>	189	29	
	[%]	75,4%	24,6%	

W przypadku dziewczynek również stwierdzono opisywaną wyżej zależność. U pacjentek z wadą układu moczowego istotnie rzadziej izolowano pałeczkę okrężnicy niż u dziewcząt nieobciążonych wadą ( $p < 0,001$ ) (Tab. 42).

**Tab. 43. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej z wadą układu moczowego w zależności od płci.**

Pacjenci z wadą układu moczowego		Escherichia coli	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Chłopcy</i>	<i>n</i>	42	51	<b>0,005</b>
	[%]	45,2%	54,8%	
<i>Dziewczęta</i>	<i>n</i>	94	54	
	[%]	63,5%	36,5%	

W przeprowadzonej analizie statystycznej wykazano istotną statystycznie różnicę między chłopcami i dziewczętami z wadą układu moczowego w odsetku próbek moczu, w których wyizolowano szczep *Escherichia coli* ( $p = 0,005$ ). Bakteria ta była stwierdzana częściej u dziewczynek niż u chłopców (Tab. 43).



**Tab. 44. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej bez wady układu moczowego w zależności od płci.**

Pacjenci bez wady układu moczowego		<i>Escherichia coli</i>	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Chłopcy</i>	<i>n</i>	100	26	0,07
	[%]	79,4%	20,6%	
<i>Dziewczęta</i>	<i>n</i>	189	29	
	[%]	75,4%	24,6%	

Wśród pacjentów nieobciążonych wadą układu moczowego nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między płciami w odsetku zakażeń wywołanych przez *Escherichia coli* ( $p=0,07$ ) (Tab. 44).

**Tab. 45. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej w zależności od stosowania chemioprophylaktyki.**

Ogółem		<i>Escherichia coli</i>	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Pacjenci stosujący chemioprophylaktykę</i>	<i>n</i>	235	124	$p<0,001$
	[%]	65,5%	34,5%	
<i>Pacjenci bez chemioprophylaktyki</i>	<i>n</i>	190	36	
	[%]	84,1%	15,9%	

Porównując pacjentów pod kątem stosowania chemioprophylaktyki stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie izolowanego patogenu. U dzieci na chemioprophylaktyce istotnie rzadziej izolowano *E. coli* niż u pozostałych osób objętych badaniem ( $p<0,001$ ) (Tab. 45).

**Tab. 46. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu chłopców w grupie badanej w zależności od stosowania chemioprophylaktyki.**

Chłopcy		<i>Escherichia coli</i>	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Pacjenci stosujący chemioprophylaktykę</i>	<i>n</i>	72	57	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
	[%]	55,8%	44,2%	
<i>Pacjenci bez chemioprophylaktyki</i>	<i>n</i>	70	20	
	[%]	77,8%	22,2%	

**Tab. 47. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu dziewcząt w grupie badanej w zależności od stosowania chemioprophylaktyki.**

Dziewczęta		<i>Escherichia coli</i>	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Pacjenci stosujący chemioprophylaktykę</i>	<i>n</i>	163	67	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
	[%]	70,9%	29,1%	
<i>Pacjenci bez chemioprophylaktyki</i>	<i>n</i>	120	16	
	[%]	88,2%	11,8%	

Podobną zależność wykazano po podziale grupy na chłopców i dziewczęta – zarówno w pierwszej, jak i drugiej grupie *E. coli* częściej izolowano od pacjentów bez chemioprophylaktyki ( $p < 0,001$ ) (Tab. 46 – 47).

**Tab. 48. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej stosujących chemioprophylaktykę w zależności od płci.**

Pacjenci stosujący chemioprophylaktykę		<i>Escherichia coli</i>	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Chłopcy</i>	<i>n</i>	72	57	<b><i>p=0,004</i></b>
	[%]	55,8%	44,2%	
<i>Dziewczęta</i>	<i>n</i>	163	67	
	[%]	70,9%	29,1%	

W analizie statystycznej pacjentów stosujących chemioprophylaktykę wykazano, że *Escherichia coli* była stwierdzana istotnie częściej w próbkach moczu pobieranych od dziewcząt ( $p=0,004$ ) (Tab.48).

**Tab. 49. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej bez chemioprophylaktyki w zależności od płci.**

Pacjenci bez chemioprophylaktyki		<i>Escherichia coli</i>	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Chłopcy</i>	<i>n</i>	70	20	<b><i>p=0,035</i></b>
	[%]	77,8%	22,2%	
<i>Dziewczęta</i>	<i>n</i>	120	16	
	[%]	88,2%	11,8%	

Porównywalne wyniki uzyskano w grupie dzieci bez chemioprophylaktyki ZUM, natomiast wartość *p - value* była nieco wyższa, choć wciąż istotna statystycznie ( $p=0,035$ ) (Tab. 49).

**Tab. 50. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej w zależności od wywiadu w kierunku nawrotowych ZUM.**

Ogółem		Escherichia coli	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Pacjenci z nawrotami ZUM</i>	<b>n</b>	133	103	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
	<b>[%]</b>	56,4%	43,6%	
<i>Pacjenci bez nawrotów ZUM</i>	<b>n</b>	292	57	
	<b>[%]</b>	83,7%	16,3%	

Biorąc pod uwagę wywiad w kierunku nawrotów ZUM stwierdzono istotnie częstsze izolowanie *E. coli* w porównaniu do innych drobnoustrojów u dzieci bez nawrotów niż u tych z nawrotami ZUM ( $p<0,001$ ) (Tab. 50).

**Tab. 51. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu chłopców w grupie badanej w zależności od wywiadu w kierunku nawrotowych ZUM.**

Chłopcy		Escherichia coli	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Pacjenci z nawrotami ZUM</i>	<b>n</b>	31	47	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
	<b>[%]</b>	39,7%	60,3%	
<i>Pacjenci bez nawrotów ZUM</i>	<b>n</b>	111	30	
	<b>[%]</b>	78,7%	21,3%	

Także w grupie chłopców odnotowano podobną zależność – istotnie wyższy odsetek *E. coli* wśród pacjentów bez nawrotów ZUM ( $p<0,001$ ) (Tab. 51).

**Tab. 52. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu dziewcząt w grupie badanej w zależności od wywiadu w kierunku nawrotowych ZUM.**

Dziewczęta		Escherichia coli	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Pacjenci z nawrotami ZUM</i>	<b>n</b>	102	56	<b><i>p</i>&lt;0,001</b>
	<b>[%]</b>	64,6%	35,4%	
<i>Pacjenci bez nawrotów ZUM</i>	<b>n</b>	181	27	
	<b>[%]</b>	87,0%	13,0%	

Wśród dziewcząt, podobnie jak w grupie chłopców, *E. coli* izolowana była istotnie częściej w grupie pacjentów bez nawrotów ZUM ( $p<0,001$ ) (Tab. 52).

**Tab. 53. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej z nawrotami ZUM w zależności od płci.**

Pacjenci z nawrotami ZUM		Escherichia coli	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Chłopcy</i>	<b>n</b>	31	47	<b><i>p</i>=0,0003</b>
	<b>[%]</b>	39,7%	60,3%	
<i>Dziewczęta</i>	<b>n</b>	102	56	
	<b>[%]</b>	64,6%	35,4%	

Porównując chłopców i dziewczęta w grupie dzieci z nawrotami ZUM odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek *E. coli* niż innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu dziewcząt ( $p=0,0003$ ) (Tab. 53).

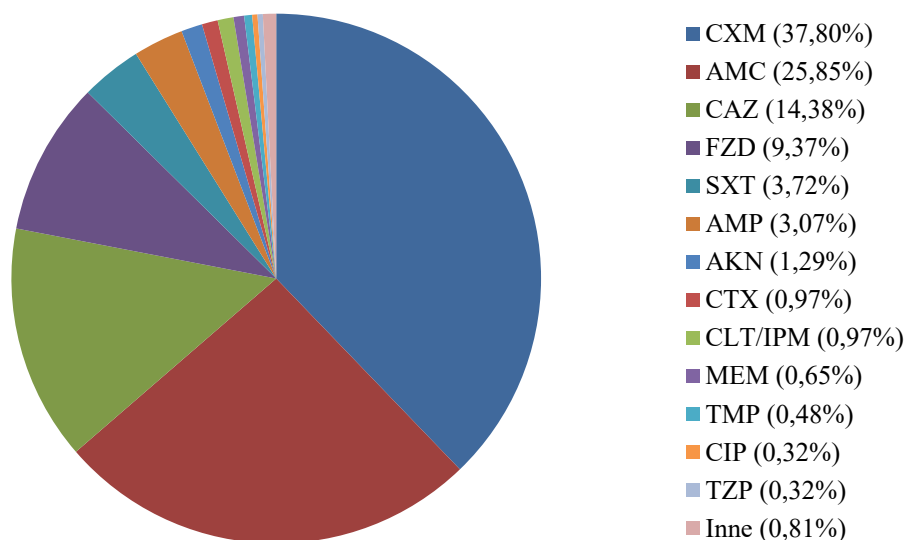
**Tab. 54. Analiza porównawcza odsetków procentowych *Escherichia coli* i innych drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów grupy badanej bez nawrotów ZUM w zależności od płci.**

Pacjenci bez nawrotów ZUM		<i>Escherichia coli</i>	Inne drobnoustroje	<i>p-value</i>
<i>Chłopcy</i>	<b>n</b>	111	30	<b><i>p=0,040</i></b>
	<b>[%]</b>	78,7%	21,3%	
<i>Dziewczęta</i>	<b>n</b>	181	27	
	<b>[%]</b>	87,0%	13,0%	

Istotność statystyczną stwierdzono także w grupie dzieci bez nawrotów ZUM, gdzie również u dziewcząt częściej izolowano *E. coli*, choć w tym przypadku *p-value* oscylowało na granicy istotności ( $p=0,040$ ) (Tab. 54).

#### 4. Leki stosowane w terapii ZUM u pacjentów grupy badanej.

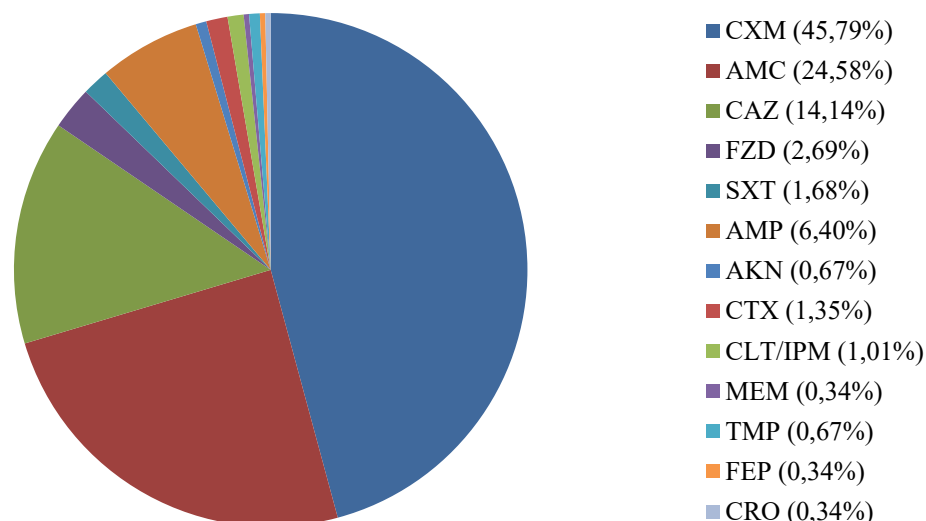
W leczeniu ZUM u pacjentów w grupie badanej stosowano antybiotyki oraz chemioterapeutyki przynależące do różnych grup. Należą do nich m.in. penicyliny (np. ampicylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym), cefalosporyny (np. cefuroksym, ceftriakson, cefotaksym, ceftazydym), karbapenemy (np. meropenem, cylastatyna z imipenemem), aminoglikozydy (np. amikacyna, gentamycyna), fluorochinolony (np. ciprofloksacyna), glikopeptydy (np. wankomycyna) i inne (np. furazydyna, trimetoprim z sulfametoksazolem, fosfomycyna).



**Ryc. 54. Procentowy udział stosowanych antybiotyków i chemioterapeutyków w leczeniu ZUM u pacjentów w grupie badanej<sup>4</sup>.**

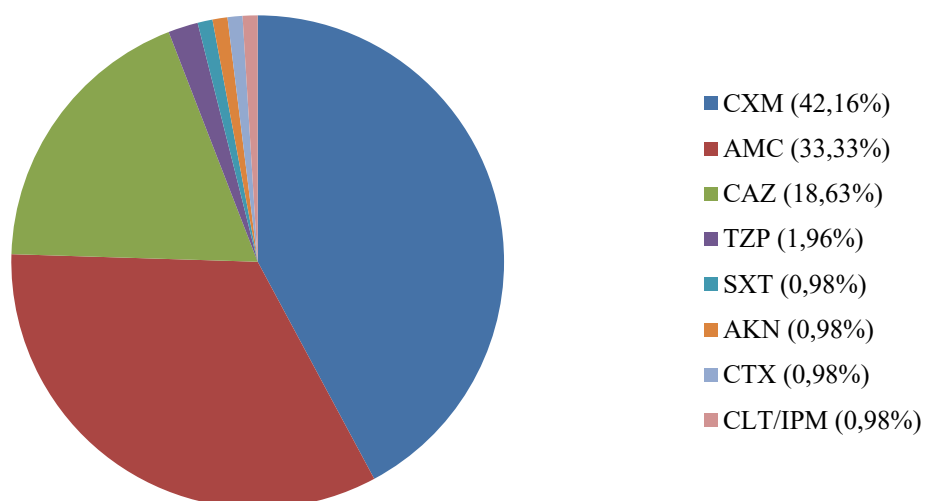
Biorąc pod uwagę całą grupę badaną w I rzucie do leczenia najczęściej włączano cefuroksym (37,80%), amoksycylinę z kwasem klawulanowym (25,85%), ceftazydym (14,38%) i furazydynę (9,37%) (Ryc. 54).

<sup>4</sup> CXM – cefuroksym, AMC – amoksycylina z kwasem klawulanowym, CAZ – ceftazydym, FZD – furazydyna, SXT – trimetoprim z sulfametoksazolem, AMP – ampicylina, AKN – amikacyna, CTX – cefotaksym, CLT/IPM – cisplatyna z imipenemem, MEM – meropenem, TMP – trimetoprim, CIP – ciprofloksacyna, TZP – piperacylina z tazobaktamem, FEP – cefepim, CRO – ceftriakson, CFM – cefiksym, GEN – gentamycyna, FOS - fosfomycyna



**Ryc. 55. Procentowy udział stosowanych antybiotyków i chemioterapeutyków w leczeniu ZUM u pacjentów < 2 r.ż. w grupie badanej<sup>4</sup>.**

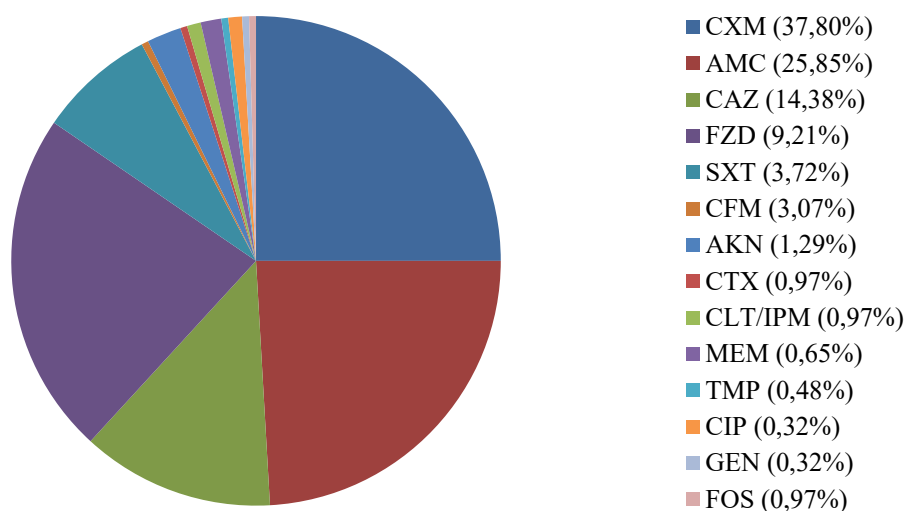
W przypadku dzieci < 2 r.ż. cefuroksym jako antybiotyk pierwszego wyboru był stosowany nieco częściej (45,79%). Amoksycyлина z kwasem klawulanowym oraz ceftazydym były używane w podobnym odsetku epizodów ZUM, co cała grupa badana (odpowiednio 24,58% i 14,14%). Natomiast z furazydyny korzystano niemal 3,5 – krotnie rzadziej (2,69%) (Ryc. 55).



**Ryc. 56. Procentowy udział stosowanych antybiotyków i chemioterapeutyków u pacjentów z OOZN w grupie badanej<sup>4</sup>.**



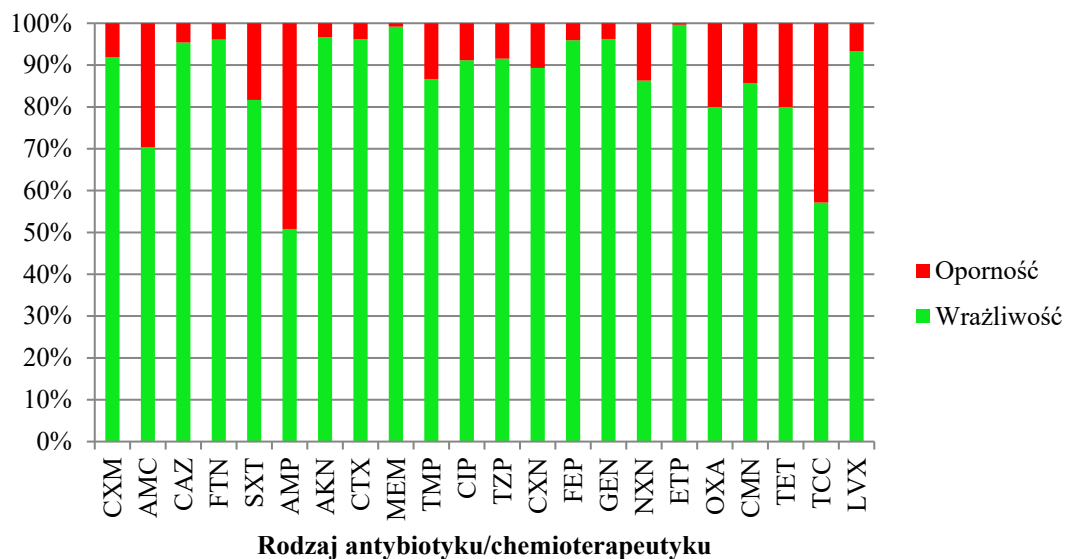
U pacjentów z OOZN w 42,16% lekiem I rzutu był cefuroksym. Drugim najczęściej wybieranym antybiotykiem była amoksycylina z kwasem klawulanowym (13,33%). Cefalosporynę III generacji w postaci ceftazydymu zastosowano w 18,63% epizodów ZUM. Furazydyna nie była używana w leczeniu tego rodzaju ZUM (Ryc. 56).



**Ryc. 57. Procentowy udział stosowanych antybiotyków i chemioterapeutyków u pacjentów z zapaleniem pęcherza moczowego w grupie badanej<sup>4</sup>.**

Pacjenci z zapaleniem pęcherza moczowego mieli włączone leczenie w oparciu o cefuroksym (37,80%), amoksycylinę z kwasem klawulanowym (25,85%), ceftazydym (14,38%) lub furazydynę (9,21%) (Ryc. 57).

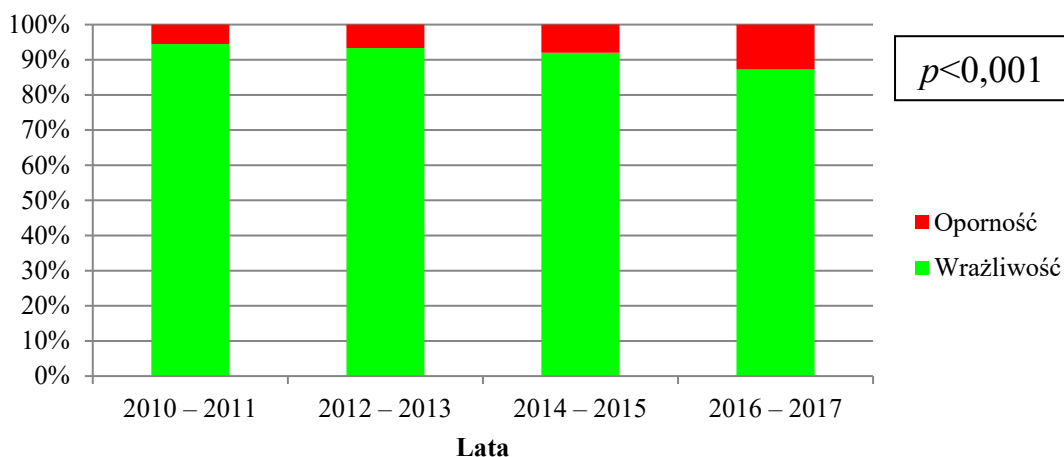
## 4.1. Lekowrażliwość i lekooporność



**Ryc. 58. Lekowrażliwość i lekooporność bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki u pacjentów w grupie badanej (bez podziału na drobnoustroje)<sup>5</sup>.**

W ciągu ostatnich lat obserwuje się narastającą oporność drobnoustrojów na stosowane leczenie. Na powyższej rycinie przedstawiono wrażliwość i oporność bakterii na antybiotyki oraz chemioterapeutyki wykorzystywane w terapii ZUM. Najwyższy odsetek oporności uzyskano w przypadku ampicyliny (49,19%) oraz amoksycyliny z kwasem klawulanowym (29,60%). Wykazano także ok. 43% oporność bakterii w stosunku do tikarcyliny z kwasem klawulanowym, natomiast oceny dokonano na podstawie tylko 7 dostępnych wyników posiewu. W dostępnych wynikach posiewu moczu nie stwierdzono oporności na imipenem, linezolid, teikoplaninę, wankomycynę, tigecyklinę, tobramycynę, kolistynę, netylmycynę (min. 5 dostępnych wyników) (Ryc. 58).

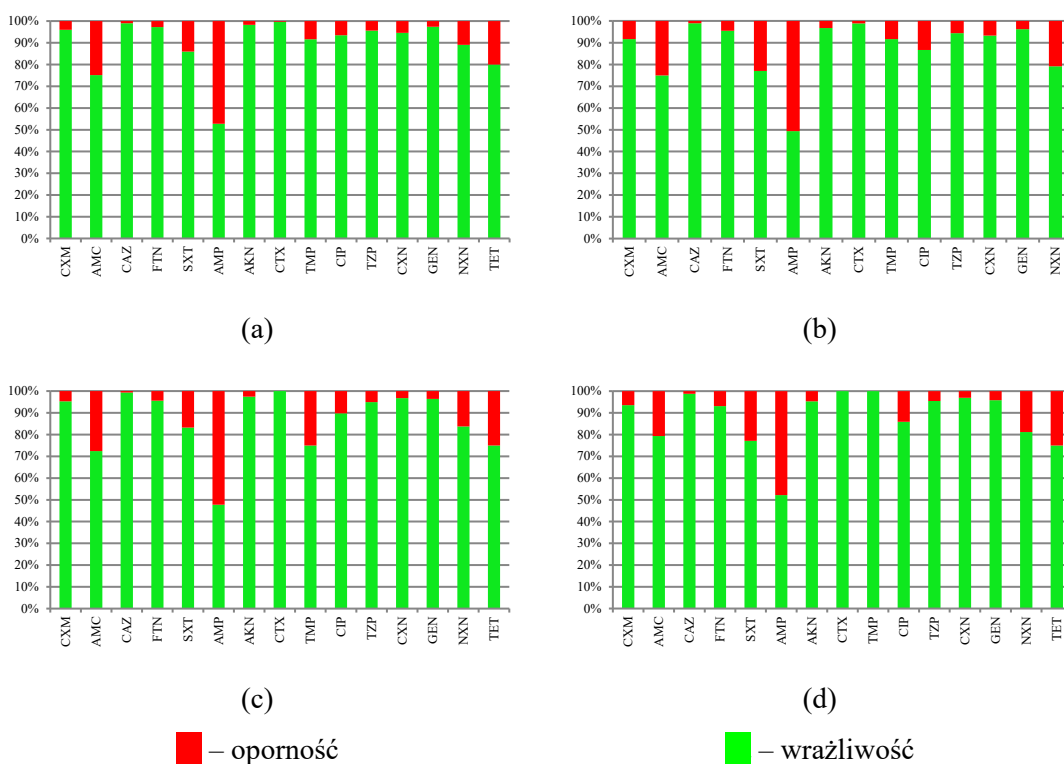
<sup>5</sup> CXM – cefuroksym, AMC – amoksycyлина z kwasem klawulanowym, CAZ – ceftazydym, FTN – nitrofurantoina, SXT – trimetoprim z sulfametoksazolem, AMP – ampicylina, AKN – amikacyna, CTX – cefotaksym, MEM – meropenem, TMP – trimetoprim, CIP – ciprofloksacyna, TZP – piperacylina z tazobaktamem, CXN – cefaleksyna, FEP – cefepim, GEN – gentamycyna, NXN – norfloksacyna, ETP – ertapenem, OXA – oksacylina, CMN – klindamycyna, TET – tetracyklina, TCC – tikarcyлина z kwasem klawulanowym, LVX – lewofloksacyna



**Ryc. 59. Wrażliwość i oporność bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki u pacjentów w grupie badanej w latach 2010 – 2017.**

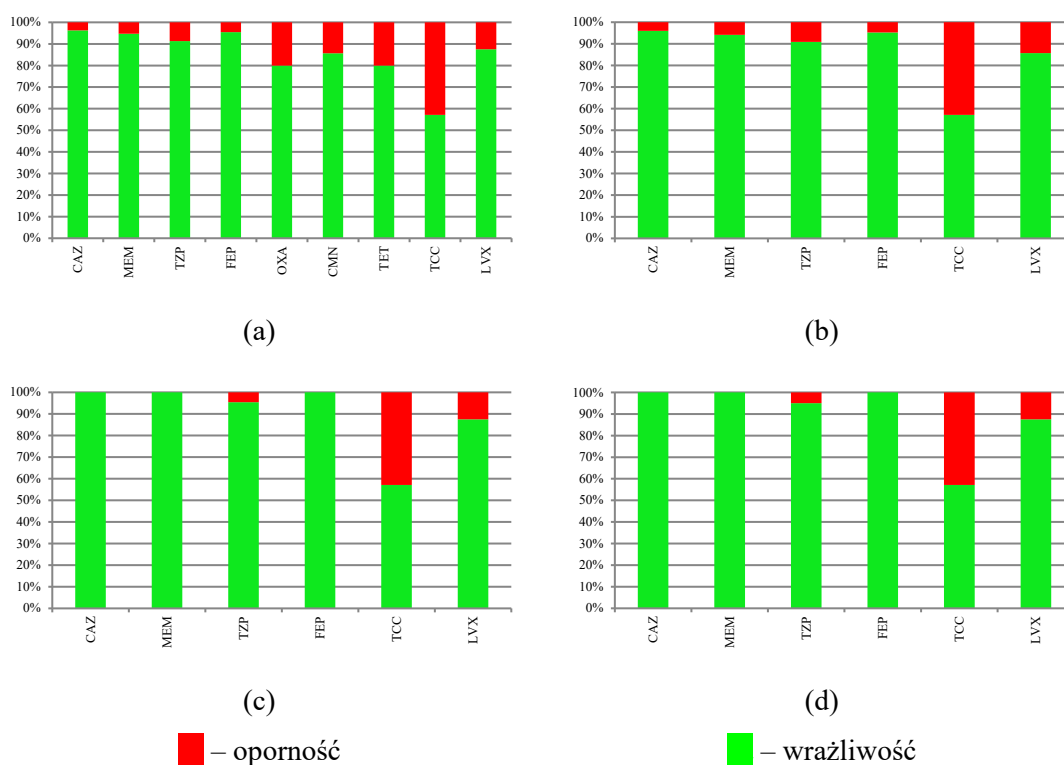
W analizie statystycznej wykazano istotną statystycznie zależność odsetka opornych na antybiotyki i chemioterapeutyki drobnoustrojów od roku badania – odsetek szczepów opornych rośnie w czasie ( $p < 0,001$ ) (Ryc. 59).

Na poniższych rycinach przedstawiono wrażliwość najczęściej stwierdzanych w posiewach moczu drobnoustrojów na antybiotyki i chemioterapeutyki.



**Ryc. 60. Lekowrażliwość i lekooporność *Escherichia coli* na antybiotyki i chemioterapeutyki u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM<sup>5</sup>.**

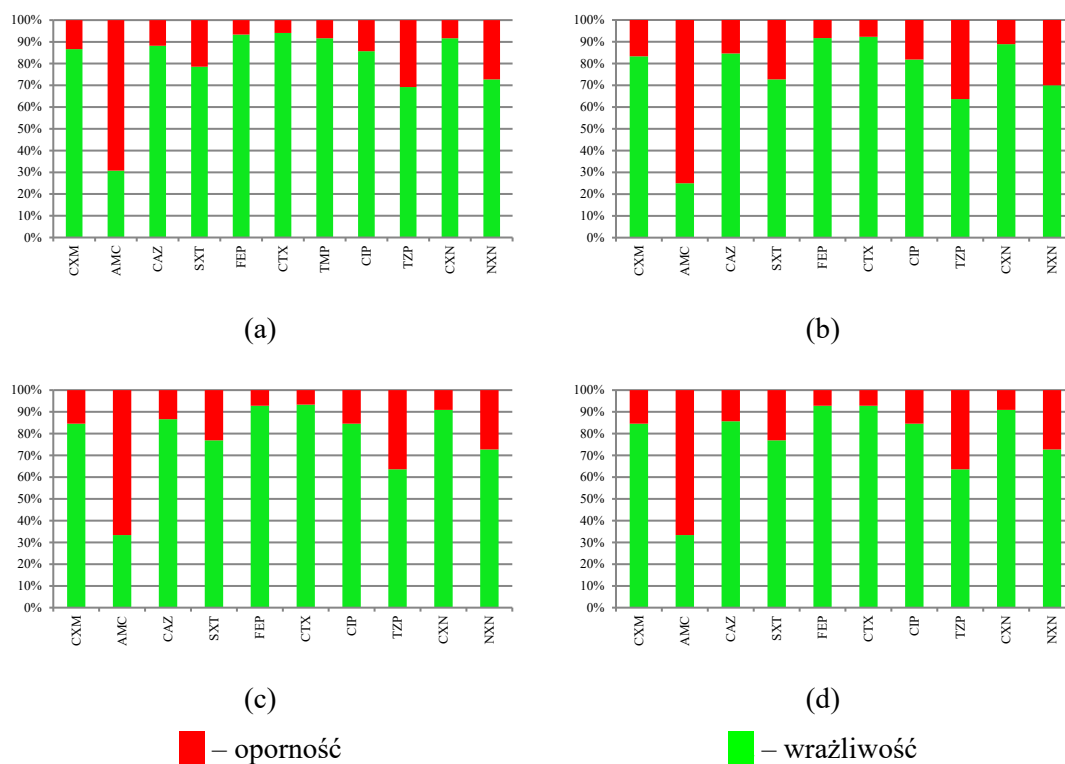
W przypadku najpowszechniejszej bakterii w próbkach moczu, jaką jest *Escherichia coli*, nie stwierdzono oporności na meropenem, ertapenem oraz cefepim. Najwyższy odsetek oporności odnotowano w przypadku ampicyliny (47,2%) oraz amoksycyliny z kwasem klawulanowym (24,8%). U pacjentów z wadą układu moczowego odsetek opornych na ampicylinę szczepów był wyższy – wyniósł 50,6%, natomiast w przypadku amoksycyliny z kwasem klawulanowym odnotowano wzrost opornych szczepów w 25% epizodów ZUM. Wśród pacjentów stosujących chemioprophylaktykę *Escherichia coli* w najwyższym odsetku także była oporna wobec ampicyliny (52,3%) i amoksycyliny z kwasem klawulanowym (27,6%). W grupie dzieci z nawrotami ZUM odsetki szczepów opornych na ampicylinę i amoksycylinę z kwasem klawulanowym wyniosły odpowiednio 47,8% i 20,6% (Ryc. 60).



**Ryc. 61. Lekowrażliwość i lekooporność *Pseudomonas aeruginosa* na antybiotyki i chemioterapeutyki u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM<sup>5</sup>.**

*Pseudomonas aeruginosa* to bakteria, którą charakteryzuje naturalna oporność na niektóre grupy chemioterapeutyków, m.in. penicyliny oraz część cefalosporyn niższych generacji. Spośród aktywnych wobec niej antybiotyków nie stwierdzono oporności na imipenem, kolistynę, tobramycynę, amikacynę,

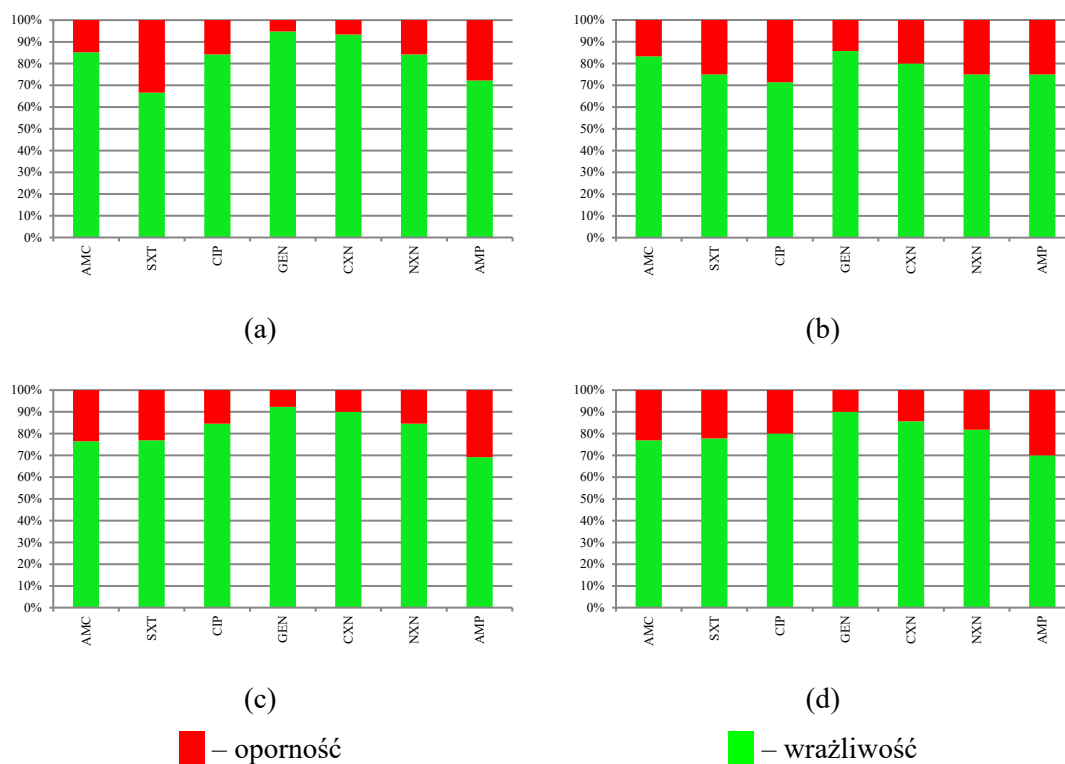
gentamycynę oraz ciprofloksacynę. W całej grupie badanej najwyższą oporność odnotowano w stosunku do tikarcyliny z kwasem klawulanowym (42,9%), należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że oceny dokonano na podstawie tylko 7 wyników posiewu moczu. W przypadku pacjentów z wadą układu moczowego, stosujących chemioprophylaktykę i z wywiadem nawrotowych ZUM odsetek szczepów *Pseudomonas aeruginosa* opornych na tikarcylinę z kwasem klawulanowym był taki sam, jak w całej grupie badanej – wszystkie 7 wyników badań pochodziło od dzieci obciążonych wadą będących na chemioprophylaktyce ZUM oraz z nawracającymi zakażeniami. Co ciekawe, w grupie dzieci stosujących chemioprophylaktykę i u pacjentów z nawrotami ZUM nie odnotowano przypadków opornych na ceftazydym, meropenem i cefepim (Ryc. 61).



**Ryc. 62. Lekowrażliwość i lekooporność *Klebsiella pneumoniae* na antybiotyki i chemioterapeutyki u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM<sup>5</sup>.**

*Klebsiella pneumoniae* posiada naturalną oporność na penicyliny i ich pochodne w związku z wytwarzaną przez siebie penicylinazą, która jest aktywna także wobec niektórych  $\beta$  – laktamów. Część szczepów wytwarza również enzym warunkujący oporność na cefalosporyny (ESBL). W badanych próbkach nie wykazano oporności wobec meropenemu, ertapenemu, amikacyny, gentamycyny

oraz imipenemu. W całej grupie badanej najwyższy odsetek oporności odnotowano w stosunku do amoksycyliny z kwasem klawulanowym (69,2%), piperacyliny z tazobaktamem (30,8%) oraz norfloksacyny (27,3%). W grupie pacjentów z wadą układu moczowego odsetek oporności w stosunku do wspomnianych wyżej antybiotyków był większy i wyniósł odpowiednio 75,0%, 36,4% oraz 30%. Szczepy *Klebsiella pneumoniae* izolowane od pacjentów będących na chemioprophylaktyce ZUM również charakteryzowały się wysoką opornością wobec amoksycyliny z kwasem klawulanowym (66,7%), piperacyliny z tazobaktamem (36,4%) i norfloksacyny (27,3%). W przypadku dzieci z nawrotami ZUM odsetki szczepów opornych pokrywały się z tymi obserwowanymi wśród pacjentów stosujących chemioprophylaktykę (Ryc. 62).



**Ryc. 63. Lekowrażliwość i lekooporność *Proteus mirabilis* na antybiotyki i chemioterapeutyki u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM<sup>5</sup>.**

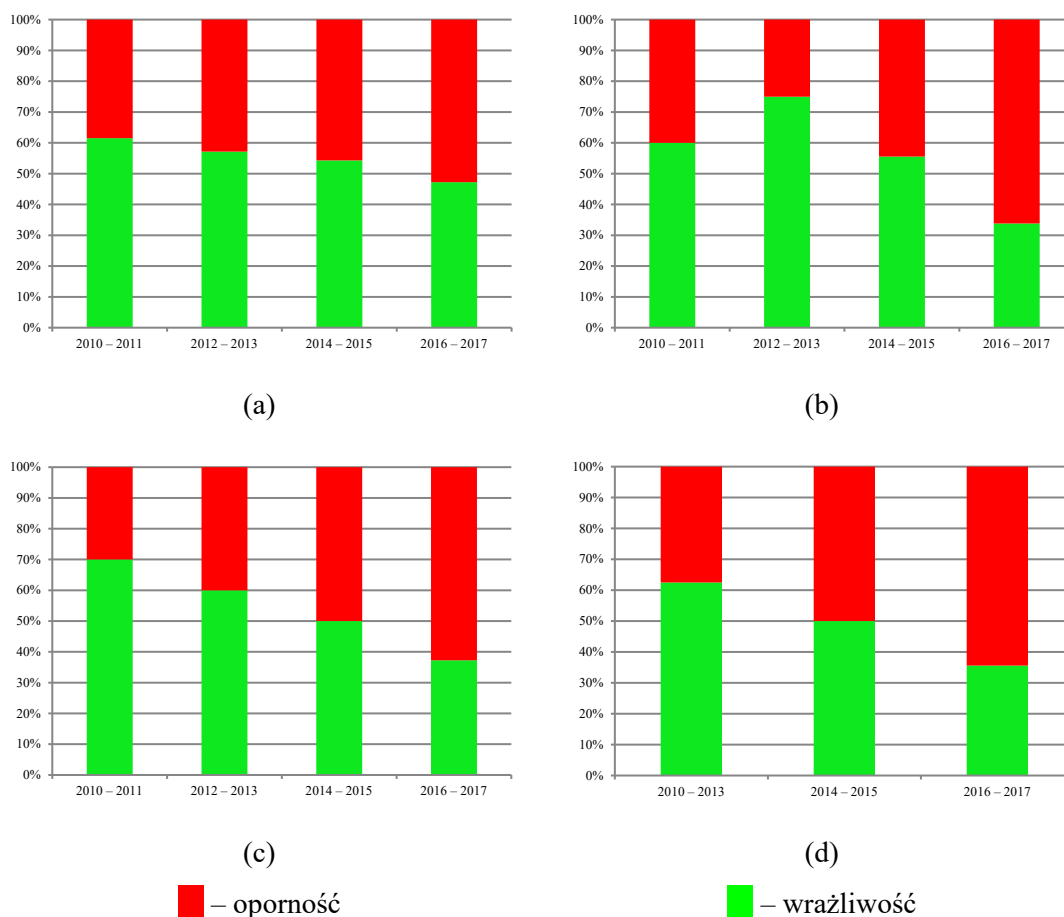
*Proteus mirabilis* to drobnoustrój często bytujący pod napletkiem. Z tego względu częściej wywołuje ZUM u chłopców w populacji pediatrycznej. W analizowanych posiewach moczu stwierdzono całkowitą wrażliwość na piperacylinę z tazobaktamem, cefalosporyny II i III generacji, meropenem, ertapenem, amikacynę i imipenem. W całej grupie badanej najwyższy odsetek

oporności tej bakterii odnotowano wobec trimetoprimu z sulfametoksazolem (33,3%) oraz ampicyliny (27,8%). Wśród pacjentów obciążonych wadą układu moczowego *Proteus mirabilis* wykazywał największą oporność w stosunku do ciprofloksacyny (28,6%), trimetoprimu z sulfametoksazolem (25,0%), norfloksacyny (25,0%) oraz ampicyliny (25,0%). Należy wziąć pod uwagę fakt, że w tym przypadku oceny dokonano na podstawie tylko kilku wyników posiewu moczu. W grupie dzieci stosujących chemioprophylaktykę dominowała oporność wobec ampicyliny (30,8%), amoksycyliny z kwasem klawulanowym (23,5%) i trimetoprimu z sulfametoksazolem (23,1%). Porównywalne wyniki otrzymano także wśród dzieci z nawrotami ZUM: oporność wobec ampicyliny wyniosła 30,0%, w stosunku do amoksycyliny z kwasem klawulanowym – 23,1%, a w przypadku trimetoprimu z sulfametoksazolem – 22,2% (Ryc. 63).

**Tab. 55. Antybiotyki i chemioterapeutyki z pojedynczymi przypadkami stwierdzonej lekooporności w posiewach moczu w grupie badanej w latach 2010 – 2017.**

	<b>Liczba przypadków ze stwierdzoną opornością</b>	<b>Przedział czasowy [lata]</b>
<b>Ertapenem</b>	1	2016 – 2017
<b>Klindamycyna</b>	1	2016 – 2017
<b>Lewofloksacyna</b>	1	2014 – 2015
<b>Meropenem</b>	2	2016 – 2017
<b>Oksacylina</b>	1	2012 – 2013
<b>Tetracyklina</b>	1	2010 – 2011
	1	2012 – 2013
<b>Tikarcylina/ kwas klawulanowy</b>	1	2012 – 2013
	1	2014 – 2015
	1	2016 – 2017
<b>Trimetoprim</b>	2	2012 – 2013

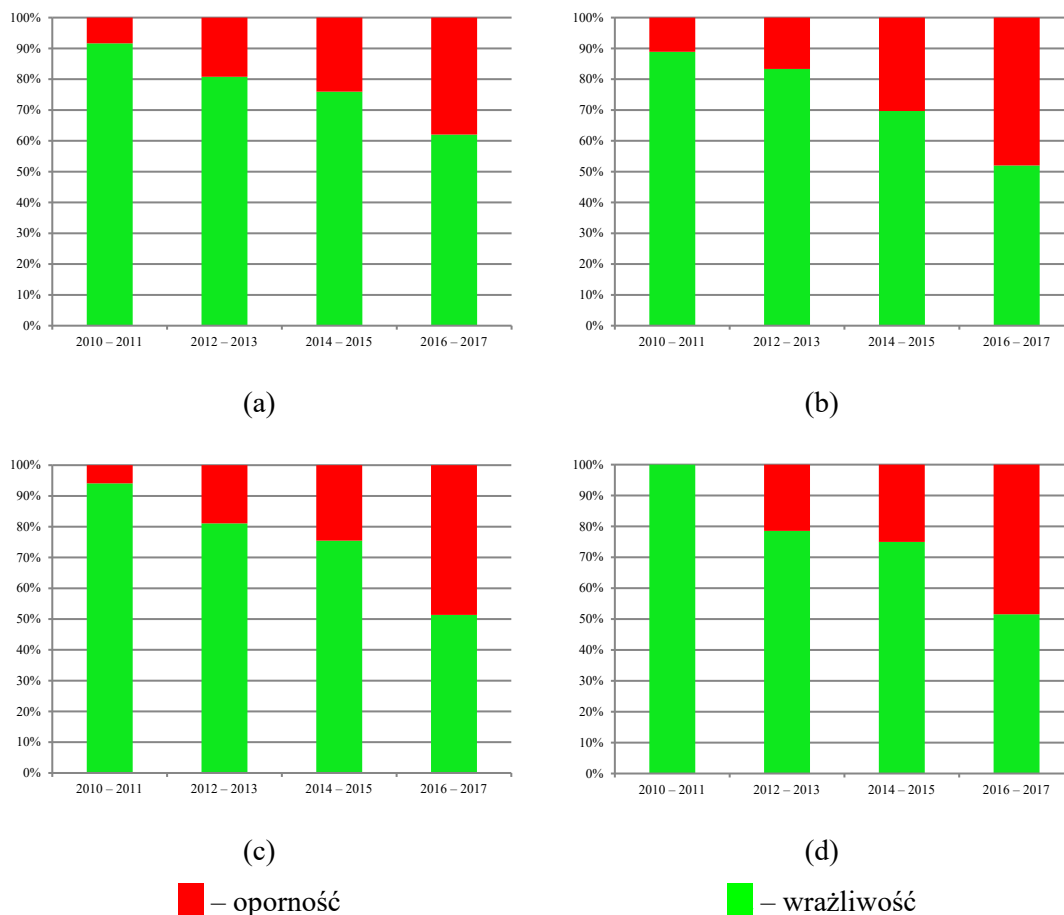
Na poniższych rycinach przedstawiono odsetek procentowy wykazanej oporności na dane antybiotyki i chemioterapeutyki w zależności od lat, w których badane były próbki. W niektórych wynikach posiewu stwierdzano pojedyncze przypadki oporności w danym przedziale czasowym (Tab. 55).



**Ryc. 64. Wrażliwość i oporność bakterii na ampicylinę w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

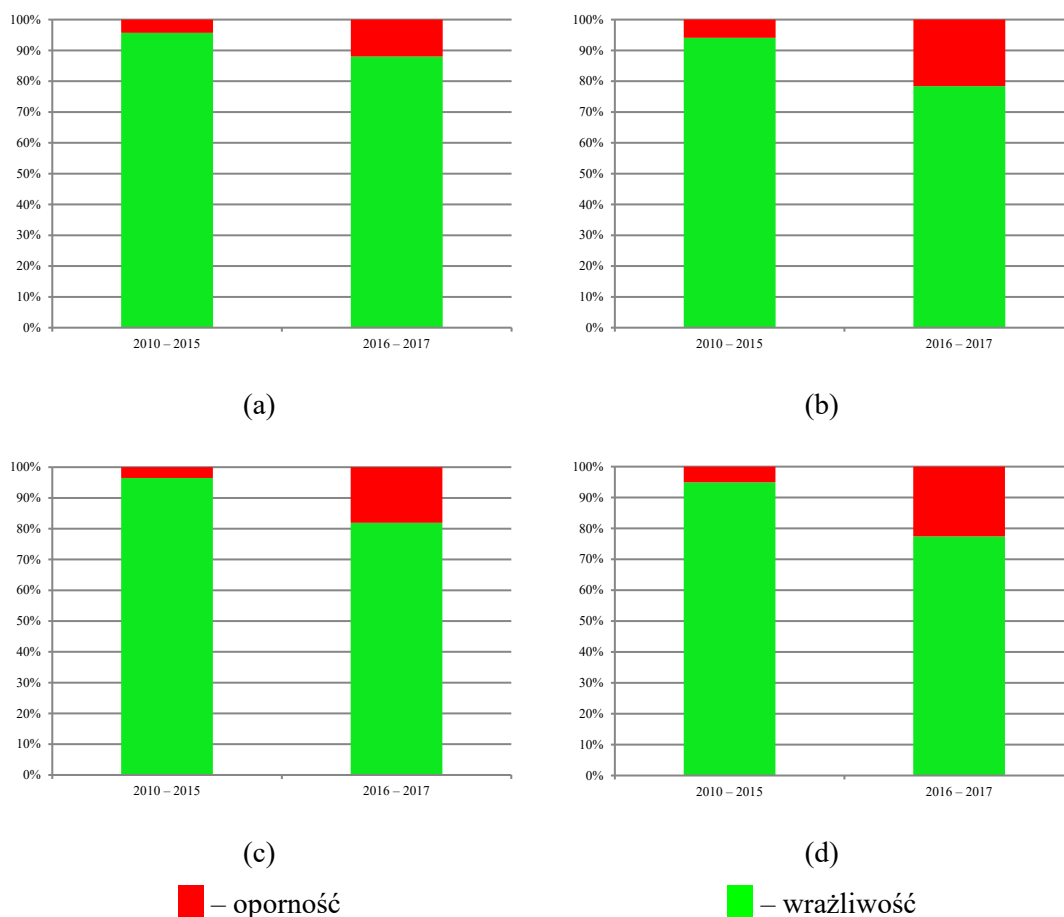
W przeprowadzonej analizie statystycznej całej grupy badanej oraz pacjentów z nawrotami ZUM nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu oporności bakterii na ampicylinę (odpowiednio  $p=0,48$  i  $p=0,070$ ). W grupie pacjentów z wadą układu moczowego i stosujących chemioprophylaktykę wykazano istotną statystycznie zależność oporności drobnoustrojów na ampicylinę od przedziału czasu objętego badaniem (odpowiednio  $p=0,022$  i  $p=0,054$ ) (Ryc. 64).





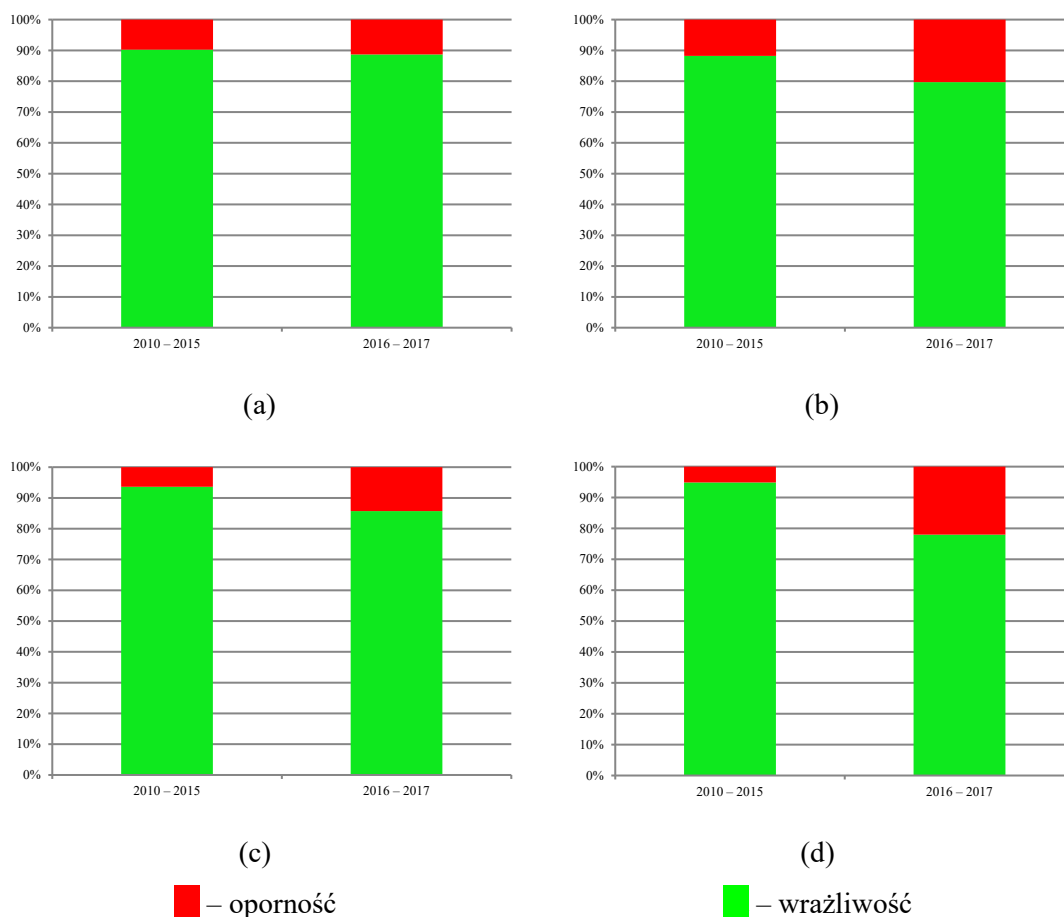
**Ryc. 65. Wrażliwość i oporność bakterii na amoksycylinę z kwasem klawulanowym w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

W przypadku amoksycyliny z kwasem klawulanowym odnotowano istotnie statystycznie narastającą oporność bakterii w czasie u pacjentów całej grupy badanej ( $p=0,001$ ), dzieci z wadą układu moczowego ( $p=0,016$ ), stosujących chemioprophylaktykę ( $p<0,001$ ) oraz u dzieci z nawrotami ZUM ( $p=0,002$ ) (Ryc. 65).



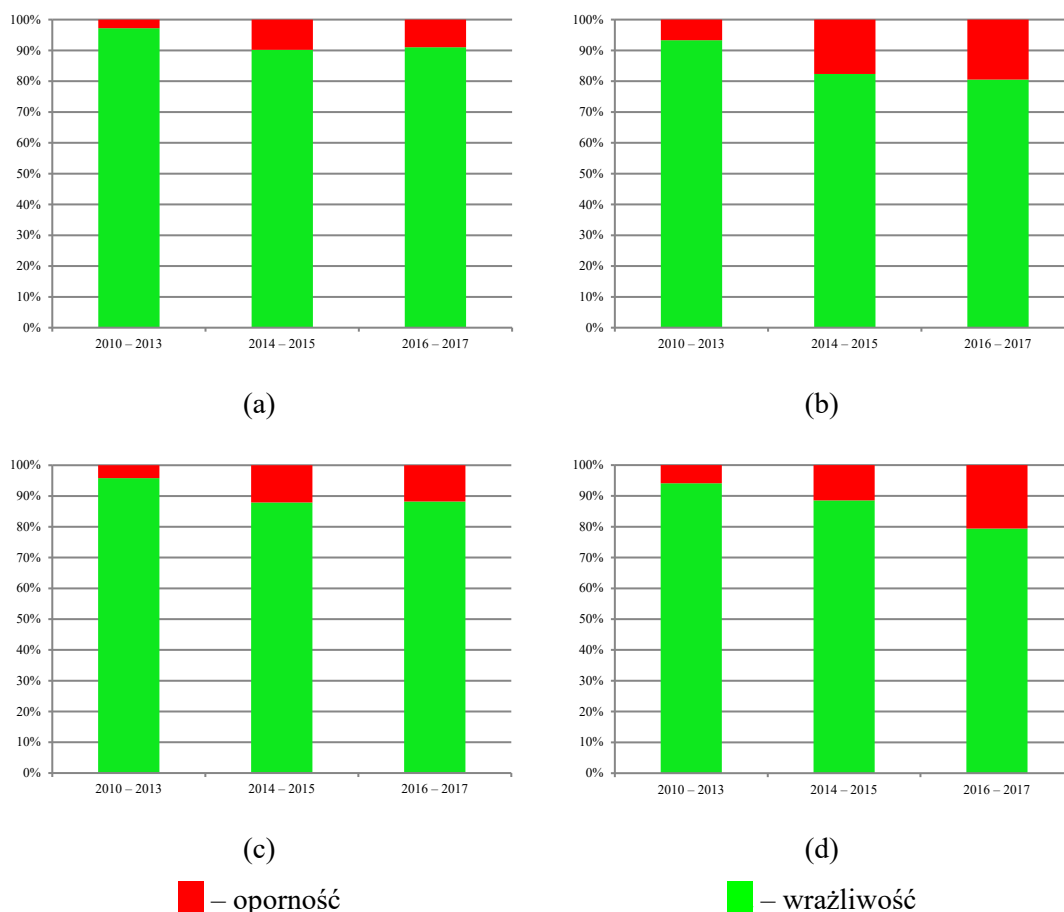
**Ryc. 66. Wrażliwość i oporność bakterii na piperacylinę z tazobaktamem w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

Stwierdzono istotny statystycznie spadek wrażliwości drobnoustrojów na piperacylinę z tazobaktamem w czasie wśród pacjentów objętych badaniem ( $p=0,016$ ). Podobnie jak w całej grupie badanej także w przypadku dzieci obciążonych wadą układu moczowego, stosujących chemioprophylaktykę i z wywiadem nawrotowych ZUM odnotowano istotne statystycznie narastanie oporności bakterii na ten antybiotyk (odpowiednio  $p=0,016$ ,  $p=0,002$  i  $p=0,006$ ) (Ryc. 66).



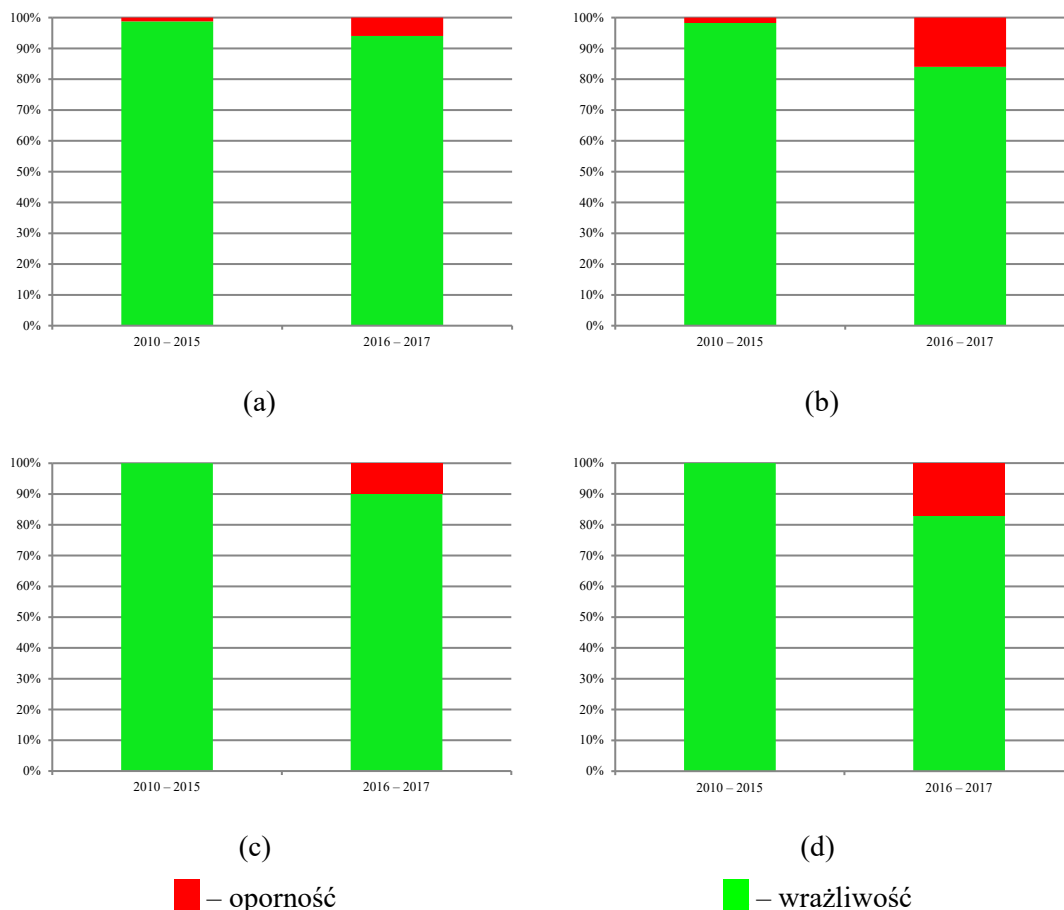
**Ryc. 67. Wrażliwość i oporność bakterii na cefaleksynę w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

W badanej grupie pacjentów nie wykazano istotnej statystycznie zależności wrażliwości bakterii wobec cefalosporyny I generacji, jaką jest cefaleksyna, od roku badania ( $p=0,67$ ). W wynikach posiewu moczu zarówno dzieci z wadą układu moczowego, jak i tych stosujących chemioprophylaktykę także nie stwierdzono takich zależności (odpowiednio  $p=0,28$  i  $p=0,12$ ). Natomiast w grupie dzieci z nawrotami ZUM odnotowano istotny statystycznie wzrost oporności na ten antybiotyk ( $p=0,023$ ) (Ryc. 67).



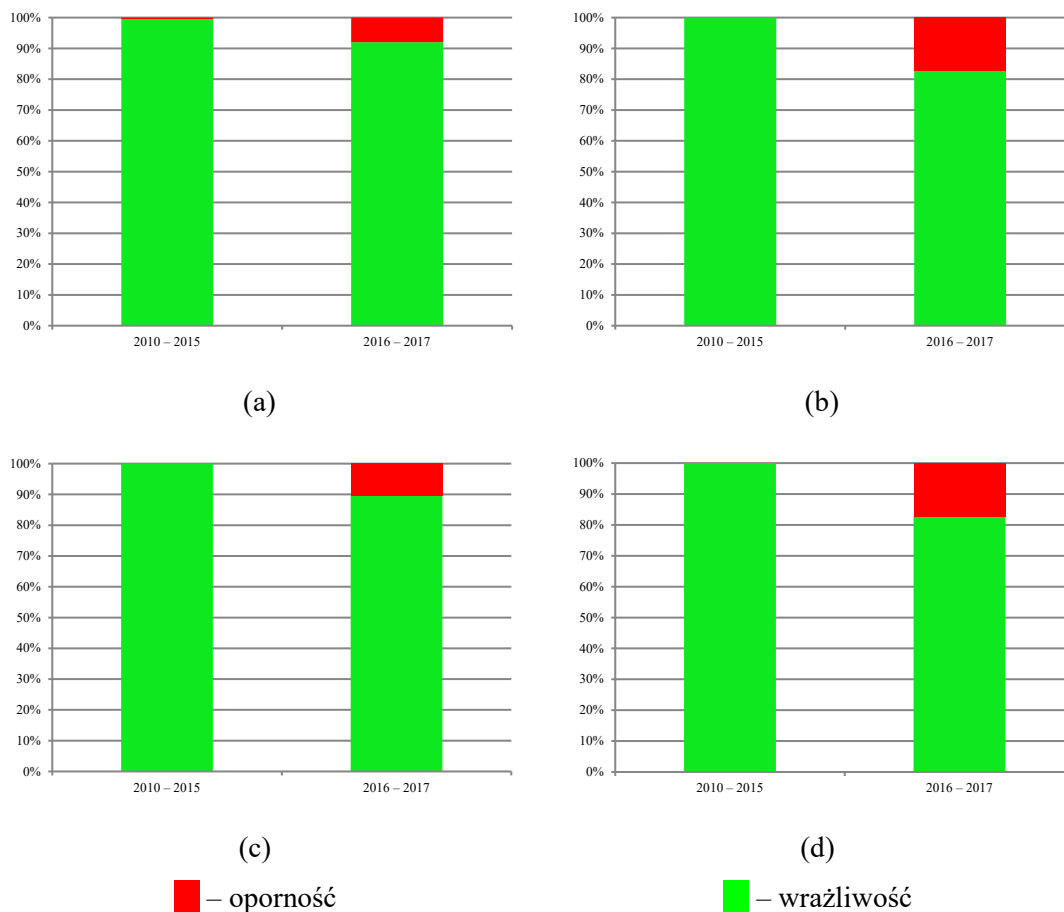
**Ryc. 68. Wrażliwość i oporność bakterii na cefuroksym w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

Podobnie jak w przypadku cefalosporyny I generacji, tak i wobec II generacji (cefuroksym), w całej grupie badanej wrażliwość nie zależała istotnie statystycznie od roku badania ( $p=0,18$ ). Taki sam wynik analizy statystycznej uzyskano wśród dzieci z wadą układu moczowego, stosujących chemioprophylaktykę i obciążonych nawrotami ZUM – brak istotnej statystycznie zależności wrażliwości bakterii wobec cefuroksymu od roku badania (odpowiednio  $p=0,27$ ,  $p=0,29$  i  $p=0,116$ ) (Ryc. 68).



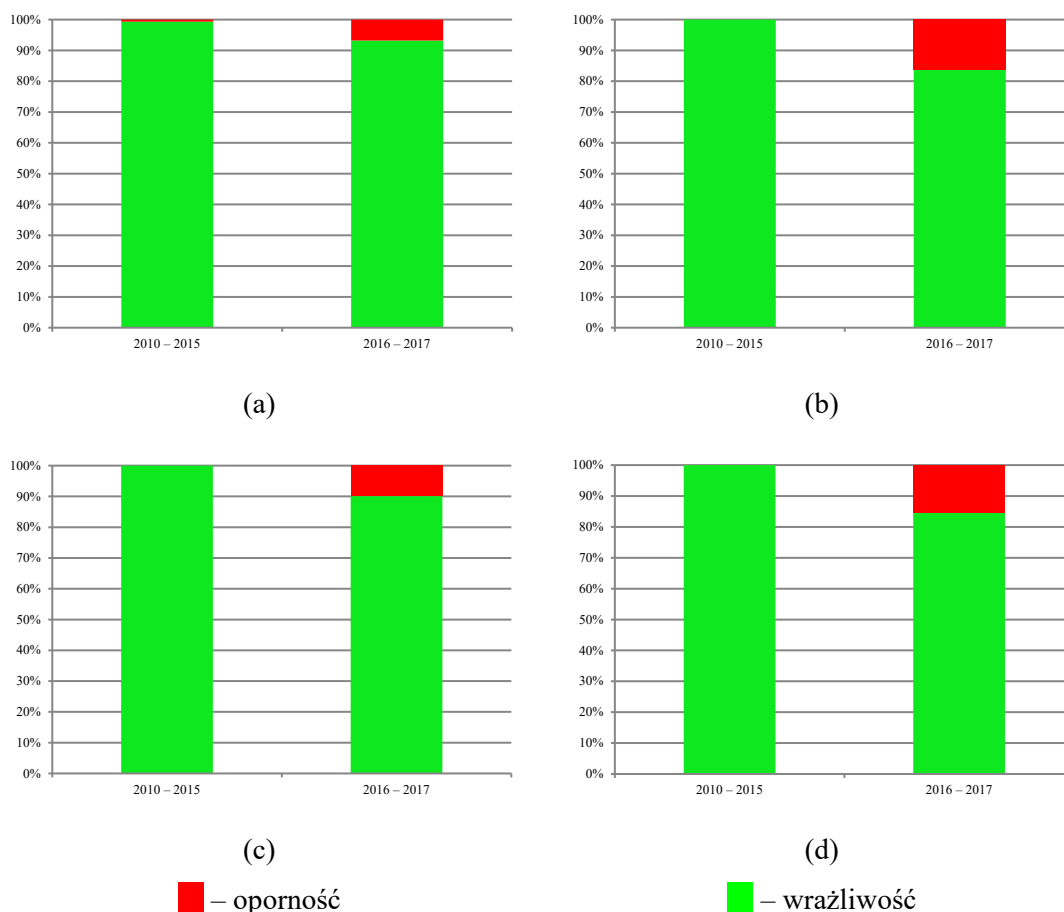
**Ryc. 69. Wrażliwość i oporność bakterii na cefotaksym w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

W stosunku do cefotaksymu stwierdzono istotny statystycznie wzrost oporności drobnoustrojów w czasie objętym badaniem zarówno w całej grupie pacjentów ( $p=0,020$ ), jak i u dzieci obciążonych wadą ( $p=0,007$ ), pacjentów na chemioprophylaktyce ( $p=0,005$ ) oraz dzieci z nawrotami ZUM ( $p=0,001$ ) (Ryc. 69).



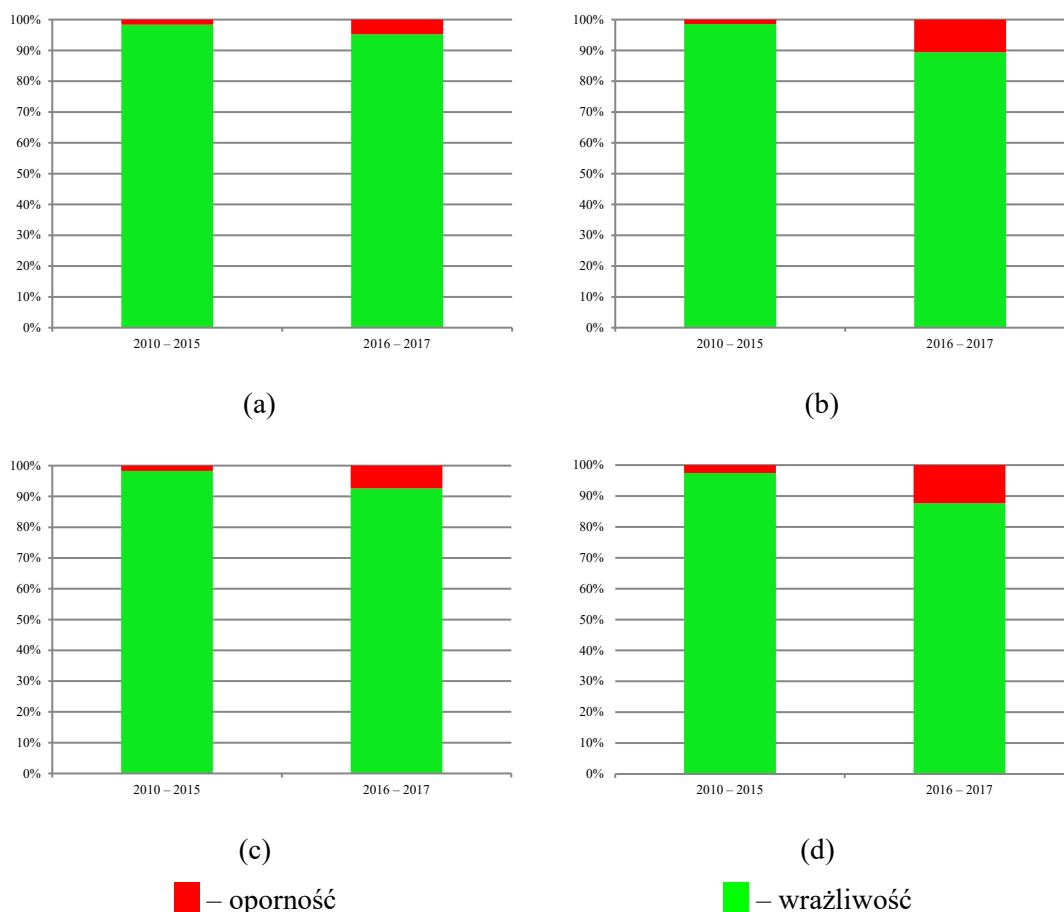
**Ryc. 70. Wrażliwość i oporność bakterii na ceftazydym w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

W przypadku innej cefalosporyny III generacji, jaką jest ceftazydym, także odnotowano istotne statystycznie narastanie oporności bakterii w każdej z analizowanych grup pacjentów (odpowiednio  $p=0,0005$ ,  $p=0,0002$ ,  $p=0,0004$ ,  $p=0,0002$ ) (Ryc. 70).



**Ryc. 71. Wrażliwość i oporność bakterii na cefepim w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

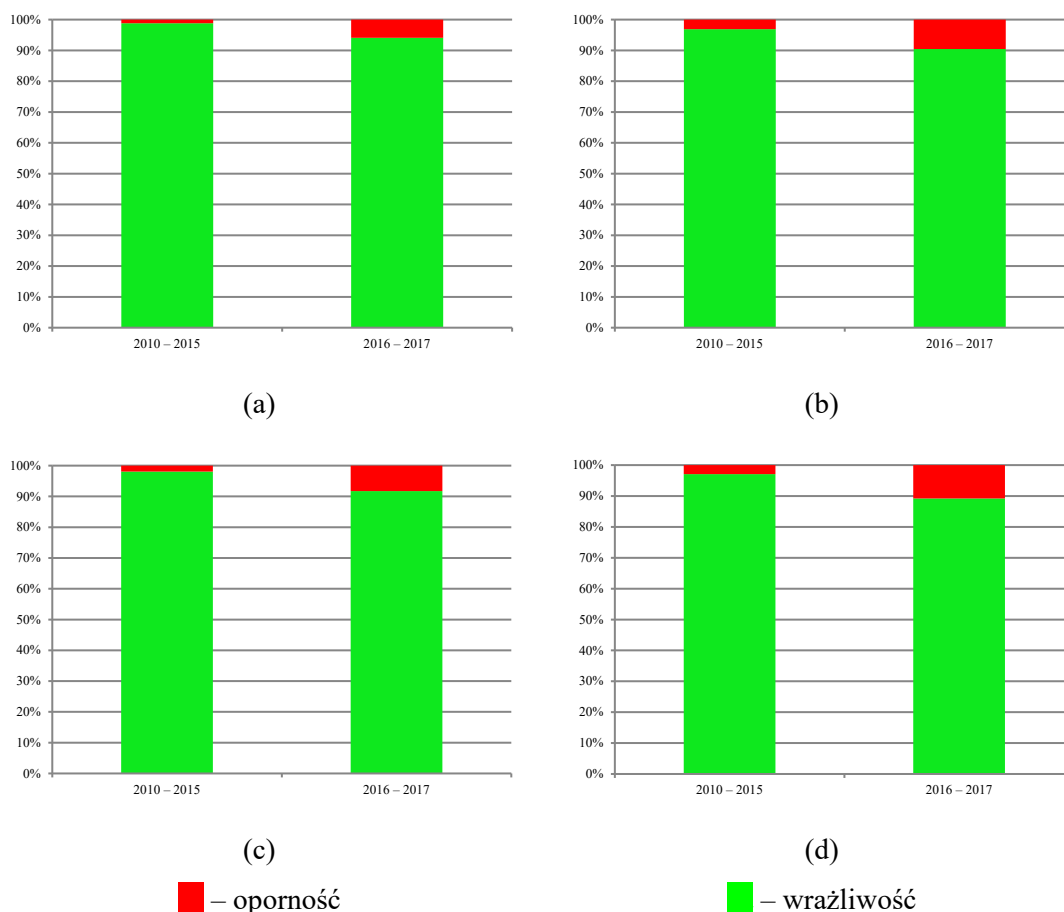
W stosunku do cefepimu (cefalosporyny IV generacji) wykazano istotny statystycznie wzrost oporności w całej grupie pacjentów objętych badaniem na przestrzeni lat 2010 – 2017 ( $p=0,004$ ). Istotnie statystycznie narastanie oporności wobec cefepimu wykazano również wśród dzieci obciążonych wadą ( $p=0,001$ ), stosujących chemioprophylaktykę ( $p=0,002$ ) i z dodatnim wywiadem w kierunku nawrotowych ZUM ( $p=0,0009$ ) (Ryc. 71).



**Ryc. 72. Wrażliwość i oporność bakterii na amikacynę w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

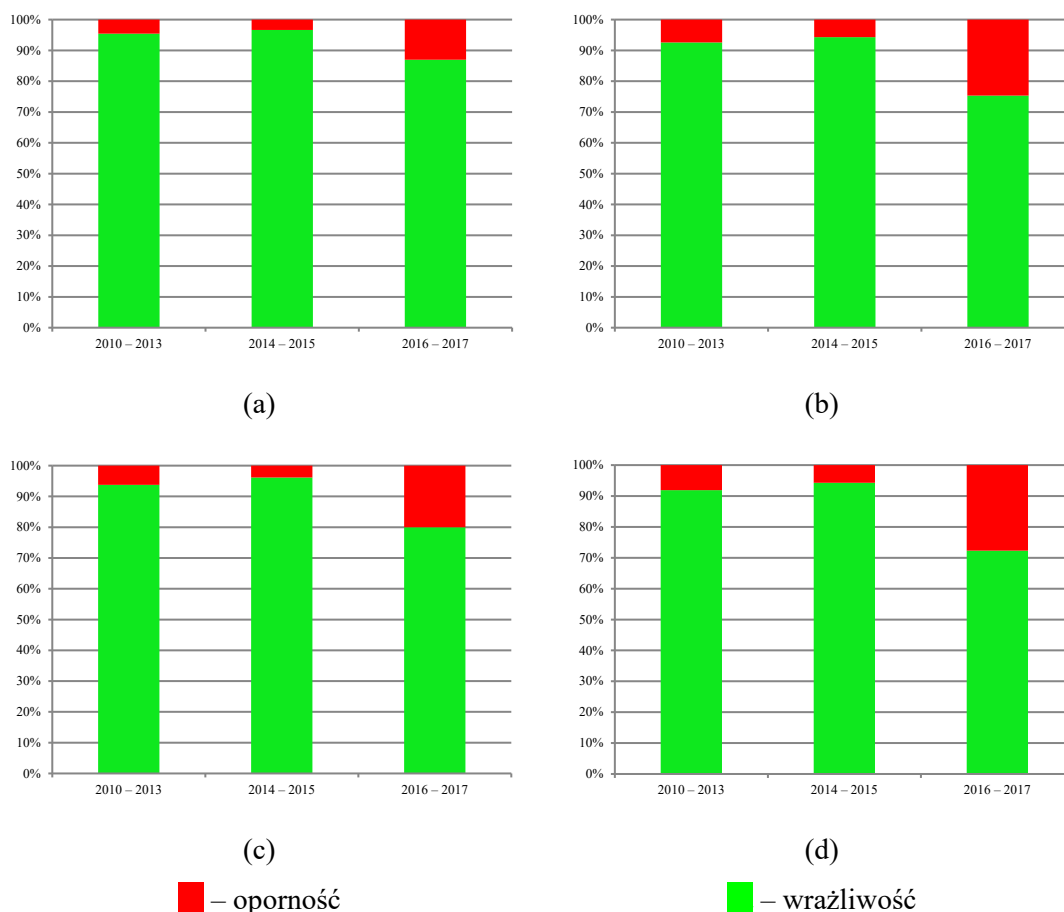
Biorąc pod uwagę całą badaną grupę dzieci i młodzieży wrażliwość bakterii na amikacynę nie zależała istotnie statystycznie od roku badania ( $p=0,083$ ). Natomiast w przypadku pacjentów z dodatnim wywiadem osobniczym w kierunku wady układu moczowego, dzieci objętych chemioprophylaktyką ZUM i z nawrotami ZUM wykazano istotny statystycznie wzrost oporności w ciągu lat objętych badaniem (odpowiednio  $p=0,048$ ,  $p=0,039$  i  $p=0,021$ ) (Ryc. 72).





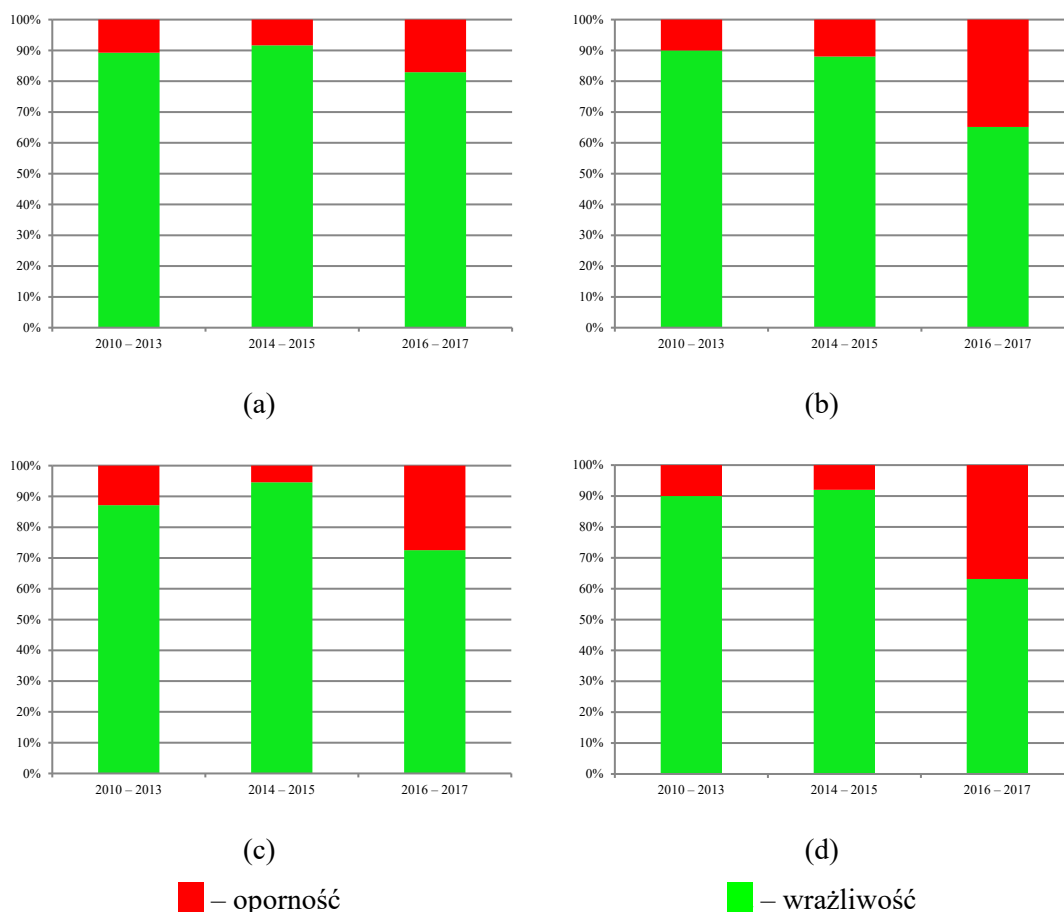
**Ryc. 73. Wrażliwość i oporność bakterii na gentamycynę w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

W posiewach moczu dzieci zakwalifikowanych do badania wykazano istotny statystycznie wzrost oporności bakterii wobec gentamycyny w latach 2010 – 2017 ( $p=0,017$ ). Podobną zależność odnotowano w grupie pacjentów na chemioprophylaktyce ZUM ( $p=0,035$ ). Natomiast wśród dzieci z wadą układu moczowego i pacjentów z wywiadem nawrotowych ZUM wykazano, że wrażliwość drobnoustrojów na gentamycynę nie zależała istotnie statystycznie od roku badania (odpowiednio  $p=0,228$  i  $p=0,067$ ) (Ryc. 73).



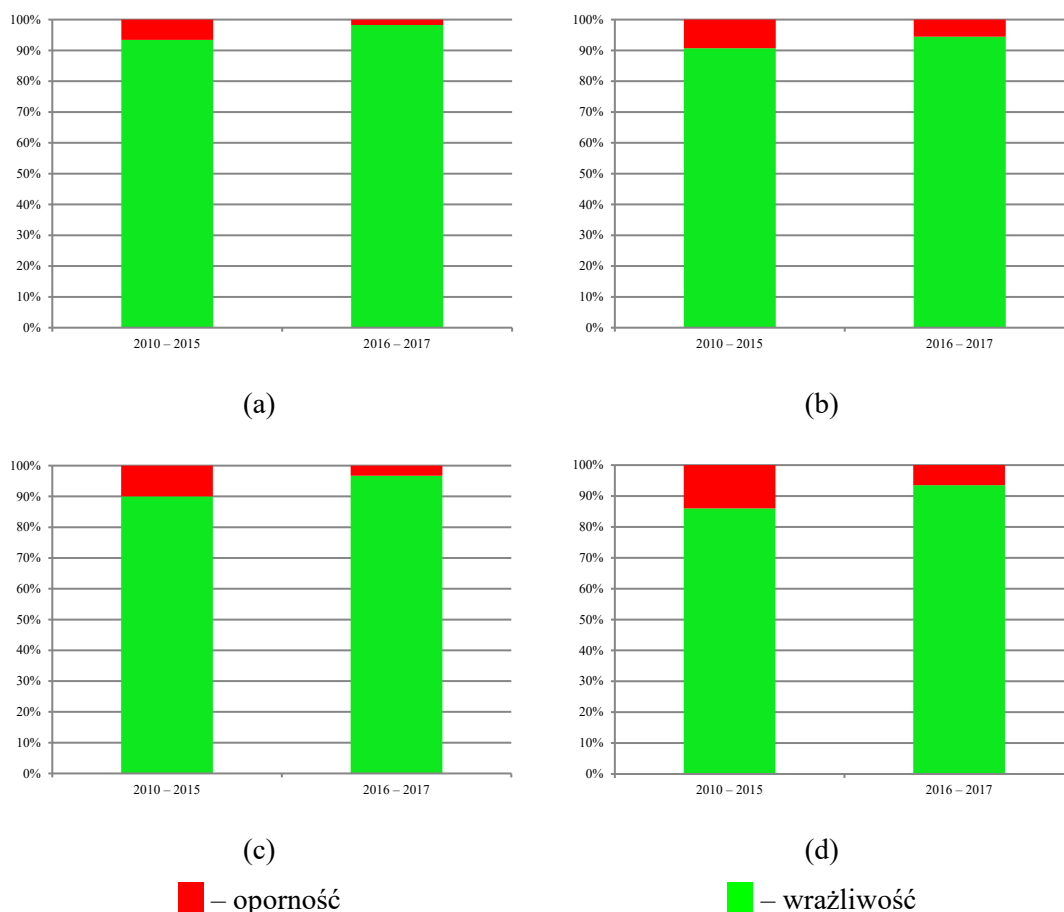
**Ryc. 74. Wrażliwość i oporność bakterii na ciprofloksacynę w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

Wśród pacjentów objętych badaniem odnotowano istotny statystycznie wzrost oporności drobnoustrojów na ciprofloksacynę w latach 2010 – 2017 ( $p=0,012$ ). Podobna sytuacja miała w miejsce w grupie dzieci obciążonych wadą ( $p=0,016$ ), objętych chemioprophylaktyką ZUM ( $p=0,005$ ) oraz u pacjentów z nawrotowymi ZUM ( $p=0,005$ ) – oporność bakterii na ciprofloksacynę istotnie statystycznie zmieniała się w czasie (Ryc. 74).



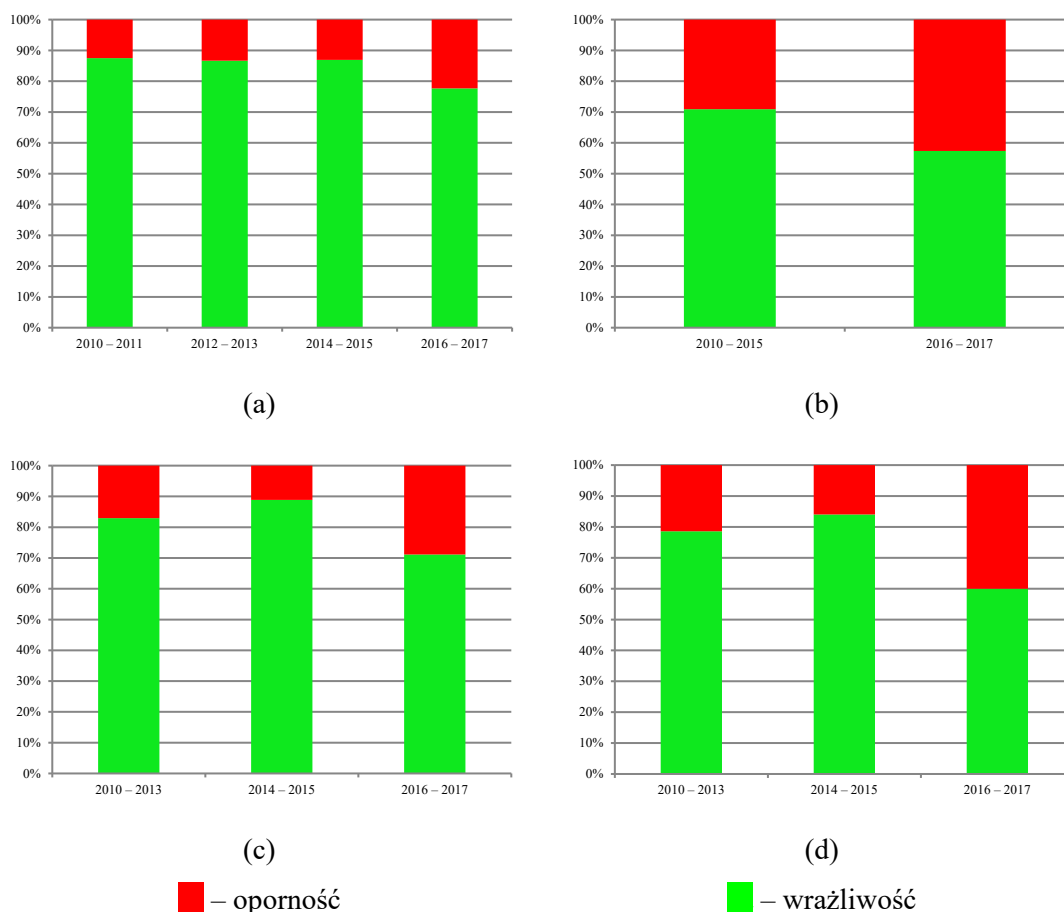
**Ryc. 75. Wrażliwość i oporność bakterii na norfloksacynę w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

W stosunku do norfloksacyny nie wykazano istotnej statystycznie zależności wrażliwości bakterii od roku badania w całej grupie badanych pacjentów ( $p=0,15$ ). Natomiast w grupie dzieci z wadą układu moczowego, stosujących chemioprophylaktykę i obciążonych nawrotami ZUM stwierdzono narastanie oporności na norfloksacynę wraz z biegiem lat (odpowiednio  $p=0,018$ ,  $p=0,008$  i  $p=0,002$ ) (Ryc. 75).



**Ryc. 76. Wrażliwość i oporność bakterii na nitrofurantoinę w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

Wobec nitrofurantoiny wykazano istotny statystycznie wzrost wrażliwości bakterii w latach 2010 – 2017 w grupie dzieci objętych analizą ( $p=0,032$ ). W przeciwieństwie do całej grupy badanej wśród pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku wady stwierdzono brak zależności wrażliwości drobnoustrojów na nitrofurantoinę od roku badania ( $p=0,75$ ). Także wśród pacjentów stosujących chemioprophylaktykę ZUM i dzieci obciążonych nawrotami ZUM odnotowano wzrost wrażliwości szczepów bakterii wobec nitrofurantoiny, ale nie była to zależność istotna statystycznie (odpowiednio  $p=0,075$  i  $p=0,388$ ) (Ryc. 76).



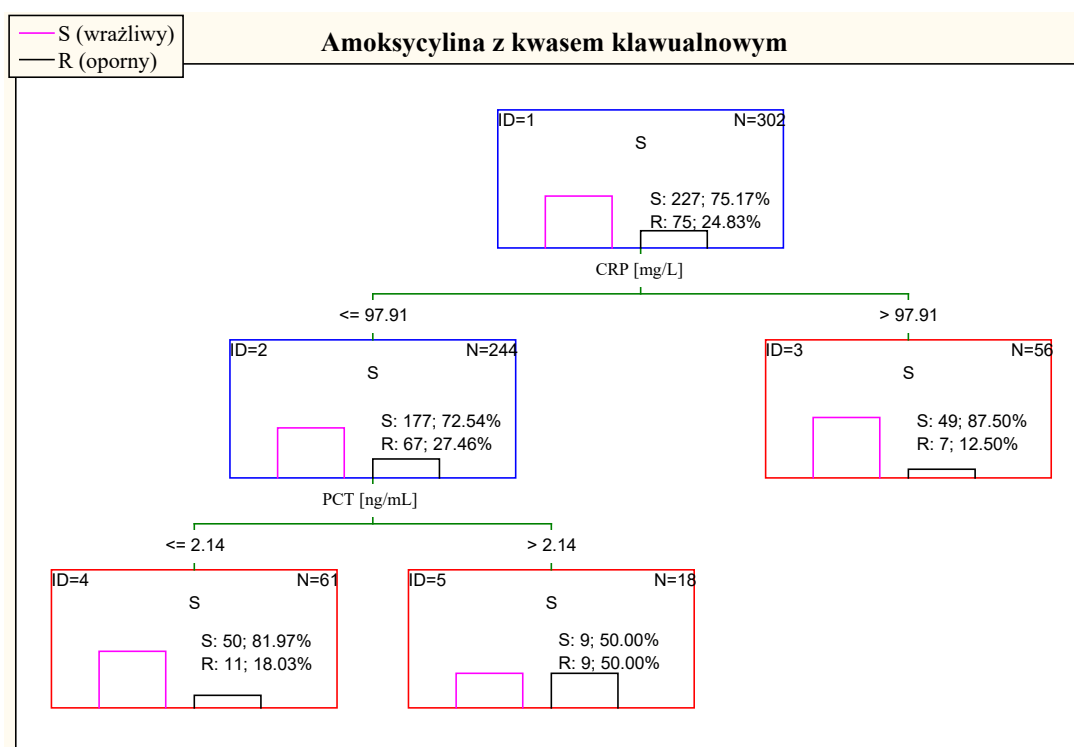
**Ryc. 77. Wrażliwość i oporność bakterii na trimetoprim z sulfametoksazolem w latach 2010 – 2017 u pacjentów: (a) w całej grupie badanej; (b) z wadą układu moczowego; (c) stosujących chemioprophylaktykę; (d) z nawrotami ZUM.**

W grupie dzieci i młodzieży objętych badaniem nie wykazano istotnej statystycznie zależności wrażliwości bakterii na trimetoprim z sulfametoksazolem od roku badania ( $p=0,20$ ). Podobne wyniki uzyskano wśród pacjentów obciążonych wadą układu moczowego – nie odnotowano istotnego statystycznie wzrostu oporności drobnoustrojów wobec trimetoprimu z sulfametoksazolem ( $p=0,12$ ). Natomiast w grupie dzieci i młodzieży stosujących chemioprophylaktykę ZUM i dzieci z nawrotami ZUM obserwowano istotną statystycznie zmienność odsetka opornych szczepów bakteryjnych wobec trimetoprimu z sulfametoksazolem (odpowiednio  $p=0,039$  i  $p=0,046$ ) (Ryc. 77).

**Tab. 56. Analiza statystyczna różnic w wartościach wskaźników stanu zapalnego u pacjentów z *E. coli* oporną/wrażliwą na powszechnie stosowane antybiotyki.**

		<i>n</i>	Min.	Median	Q1	Q3	Maks.	<i>p-value</i>
<b>Ampicylina</b>								
CRP [mg/L]	oporny	118	0,00	28,20	3,95	79,00	265,00	NS
	wrażliwy	133	0,00	32,21	4,00	90,70	324,66	
PCT [ng/mL]	oporny	45	0,03	1,20	0,16	6,00	59,16	NS
	wrażliwy	57	0,05	1,19	0,29	4,63	43,77	
WBC [tys./ $\mu$ L]	oporny	119	4,00	13,10	9,73	19,20	32,20	<b>0,04</b>
	wrażliwy	133	4,33	16,00	11,20	20,00	31,38	
<b>Amoksycylina z kwasem klawulanowym</b>								
CRP [mg/L]	oporny	74	0,00	32,75	4,47	78,76	210,00	NS
	wrażliwy	226	0,00	24,43	2,40	82,99	324,66	
PCT [ng/mL]	oporny	26	0,05	2,38	0,14	6,81	39,37	NS
	wrażliwy	98	0,03	0,82	0,23	3,75	59,16	
WBC [tys./ $\mu$ L]	oporny	75	4,00	13,50	9,70	19,50	39,40	NS
	wrażliwy	226	3,42	14,55	9,80	19,00	32,50	
<b>Cefuroksym</b>								
CRP [mg/L]	oporny	13	0,00	5,50	0,13	40,38	140,00	<b>0,045</b>
	wrażliwy	306	0,00	32,81	3,61	82,00	324,66	
PCT [ng/mL]	oporny	2	6,99	18,27	6,99	29,54	29,54	NS
	wrażliwy	134	0,03	1,02	0,20	4,63	59,16	
WBC [tys./ $\mu$ L]	oporny	13	7,60	9,80	9,22	12,15	19,50	<b>0,007</b>
	wrażliwy	307	3,42	14,80	10,63	20,10	39,40	
<b>Gentamycyna</b>								
CRP [mg/L]	oporny	7	1,06	6,41	1,68	58,31	64,45	NS
	wrażliwy	261	0,00	29,20	3,75	86,00	324,66	
PCT [ng/mL]	oporny	2	0,21	0,34	0,21	0,47	0,47	NS
	wrażliwy	111	0,03	1,28	0,23	5,23	59,16	
WBC [tys./ $\mu$ L]	oporny	7	5,31	7,79	6,40	23,40	24,60	NS
	wrażliwy	262	3,42	14,25	10,60	19,18	39,40	
<b>Trimetoprim/sulfametoksazol</b>								
CRP [mg/L]	oporny	36	0,20	28,20	4,21	71,61	216,27	NS
	wrażliwy	225	0,00	32,11	2,40	82,00	324,66	
PCT [ng/mL]	oporny	18	0,05	1,36	0,26	6,81	59,16	NS
	wrażliwy	91	0,03	0,94	0,20	4,63	43,77	
WBC [tys./ $\mu$ L]	oporny	37	5,31	13,55	9,42	19,50	32,20	NS
	wrażliwy	225	3,42	15,00	10,45	19,40	39,40	
<b>Nitrofurantoina</b>								
CRP [mg/L]	oporny	8	0,00	0,25	0,05	33,74	140,00	<b>0,02</b>
	wrażliwy	277	0,00	32,11	3,86	84,85	324,66	
PCT [ng/mL]	oporny	0	–	–	–	–	–	–
	wrażliwy	118	0,05	1,12	0,23	4,63	59,16	
WBC [tys./ $\mu$ L]	oporny	8	4,78	9,41	7,17	11,41	12,15	<b>0,0045</b>
	wrażliwy	278	3,42	14,74	10,40	19,80	39,40	

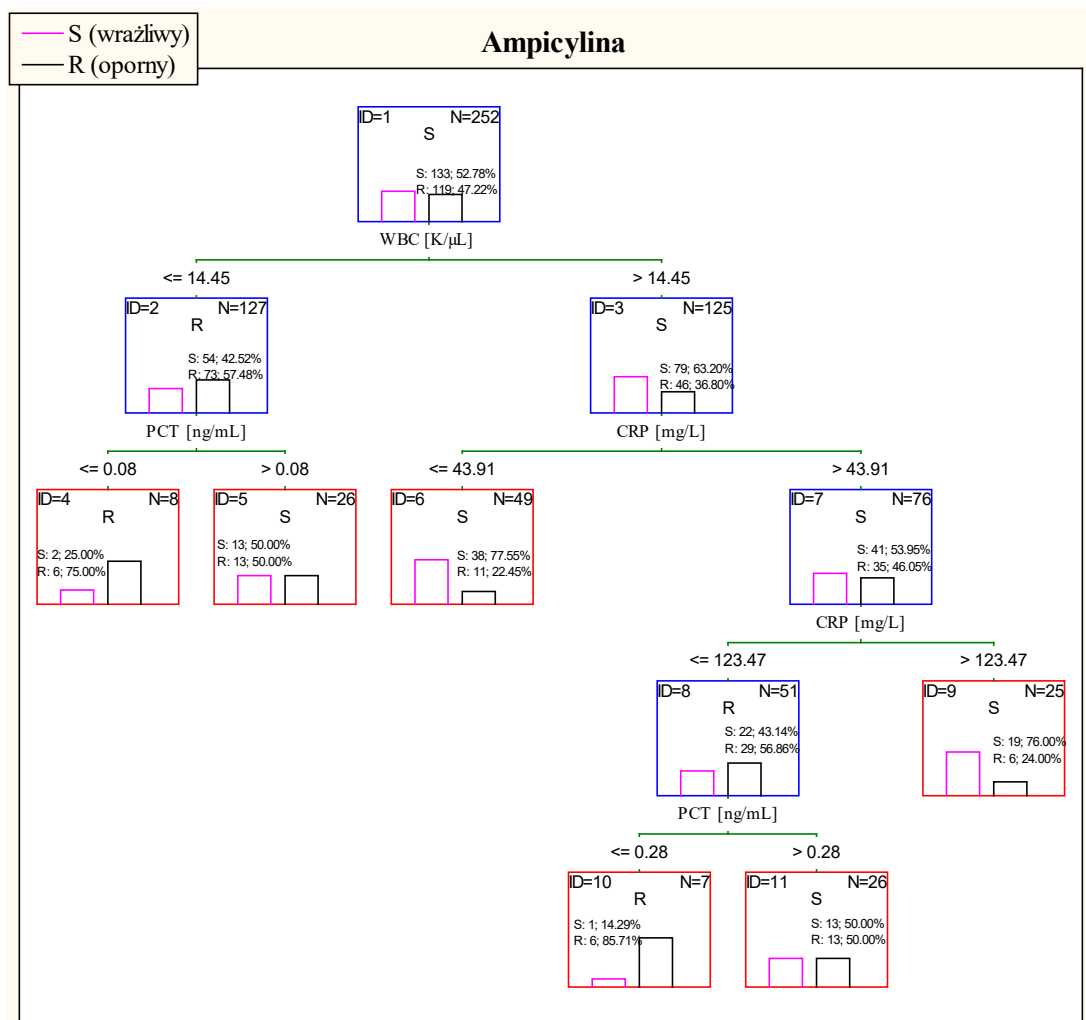
Biorąc pod uwagę dominujący czynnik etiologiczny, jakim jest *Escherichia coli*, przeprowadzono dalsze badania mające na celu zidentyfikowanie różnic w wartościach parametrów stanu zapalnego między szczepami opornymi a wrażliwymi na powszechnie stosowane antybiotyki. Wyniki przedstawiono w Tabeli 56. W analizie stwierdzono istotnie niższe wartości WBC u pacjentów z *E. coli* oporną na ampicylinę ( $p=0,04$ ), cefuroksym ( $p=0,007$ ) i nitrofurantoinę ( $p=0,0045$ ). W przypadku CRP wyższe stężenia obserwowano u dzieci z pałeczką okrężnicy wrażliwą na cefuroksym ( $p=0,045$ ) i nitrofurantoinę ( $p=0,02$ ). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w analizowanych wartościach PCT w przypadku żadnego antybiotyku (nie było możliwości oceny istotności statystycznej dla PCT w przypadku nitrofurantoiny ze względu na brak wyników tego parametru u pacjentów z *E. coli* oporną na ten chemioterapeutyk). Nie przeprowadzono analizy statystycznej dla ceftazydymu z uwagi na zbyt małą liczbę próbek z oporną *E. coli* na ten antybiotyk.



**Ryc. 78. Drzewo klasyfikacji i regresji (CART) oporności/wrażliwości *E. coli* na amoksyliny z kwasem klawulanowym na podstawie wartości parametrów stanu zapalnego.**

Analizując oporność na amoksyliny z kwasem klawulanowym, za pomocą metody z użyciem drzewa CART, wykazano różnice w stężeniach CRP i PCT

(Ryc. 78). U dzieci z CRP > 97,91 mg/L obserwowano większy odsetek przypadków wrażliwych na ten antybiotyk (87,5%), niż przy CRP ≤ 97,91 mg/L (72,54%). Uwzględniając w analizie stężenie PCT u dzieci z CRP ≤ 97,91 mg/L stwierdzono większy odsetek przypadków wrażliwych przy wartościach ≤ 2,14 ng/mL (81,97%) niż przy PCT > 2,14 ng/mL (50,0%).

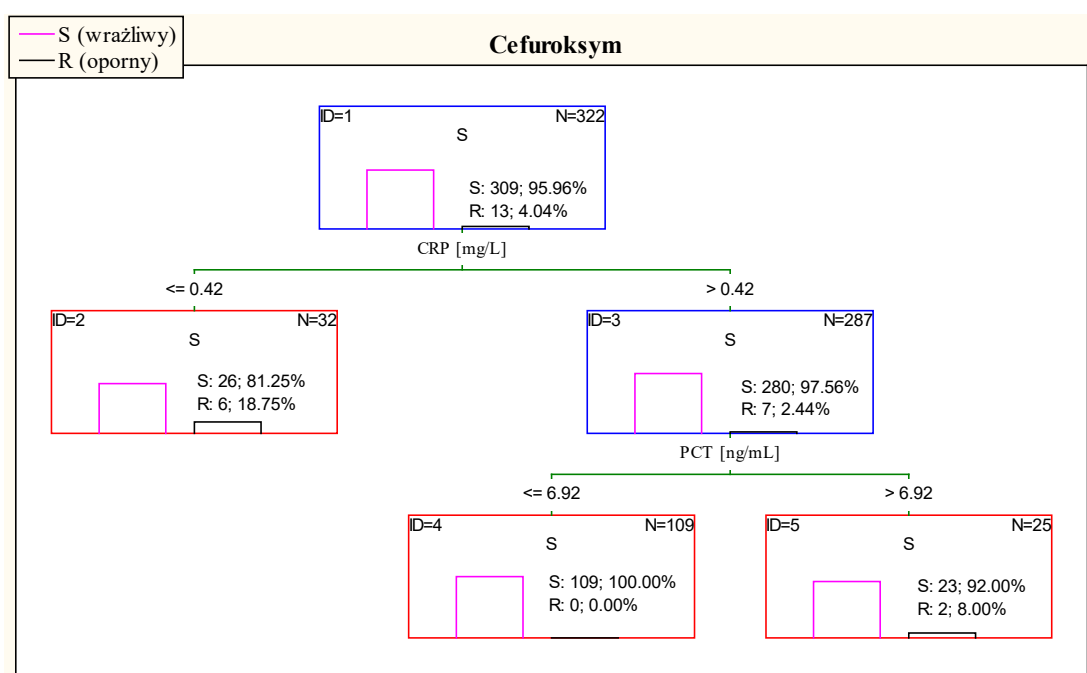


**Ryc. 79. Drzewo klasyfikacji i regresji (CART) oporności/wrażliwości *E. coli* na ampicylinę na podstawie wartości parametrów stanu zapalnego.**

Na Ryc. 79 możemy zobaczyć, że najbardziej optymalny punkt odcięcia WBC w przypadku ampicyliny w pierwszym węźle drzewa wyniósł 14,45 tys./ $\mu$ L. U 63,20% dzieci z WBC powyżej tej wartości w posiewie moczu stwierdzono *E. coli* wrażliwą na ampicylinę. W analizie uwzględniono także stężenie CRP. W grupie pacjentów z WBC > 14,45 tys./ $\mu$ L, dzieci z CRP w zakresie 43,91 – 123,47 mg/L miały wyższe ryzyko oporności na ampicylinę niż przy CRP > 123,47 mg/L.

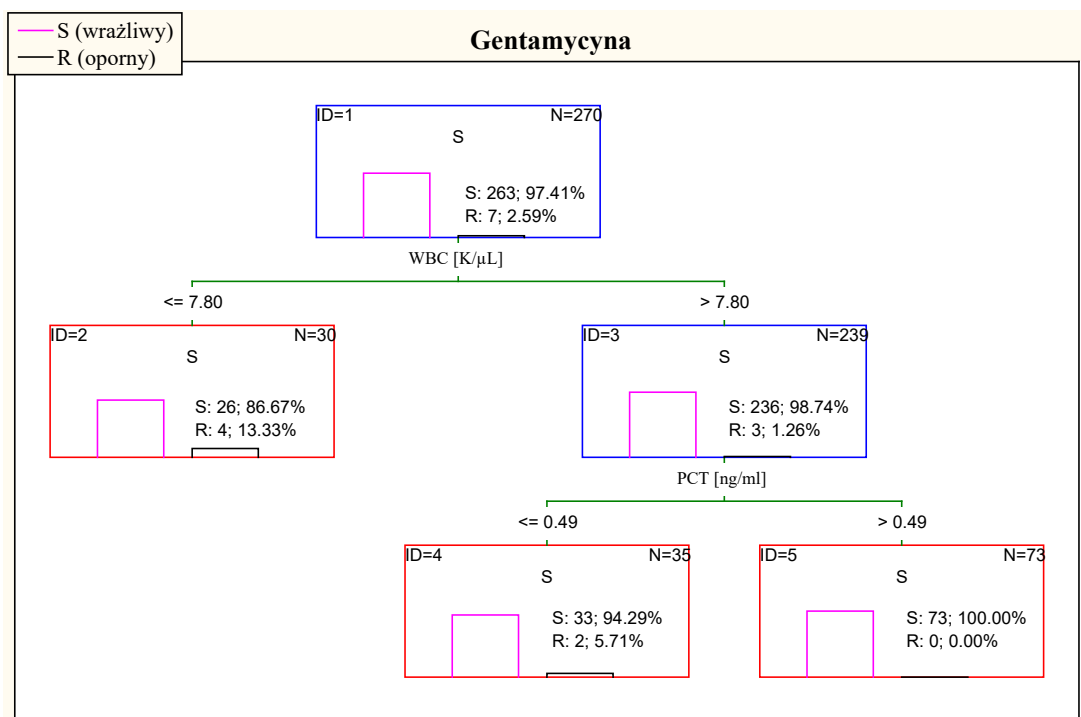


W tym samym drzewie CART dla pacjentów z  $WBC \leq 14,45$  tys./ $\mu L$  ustalono punkt odcięcia w stężeniu PCT, który wyniósł 0,08 ng/mL. W 75,0% przypadków dzieci z  $WBC \leq 14,45$  tys./ $\mu L$  i  $PCT \leq 0,08$  ng/mL stwierdzono oporność *E. coli* na ampicylinę. Należy jednak zauważyć, że w analizowanym węźle drzewa było tylko 8 przypadków. Podobna sytuacja miała miejsce u dzieci z  $CRP 43,91 - 123,47$  mg/L, gdzie pacjenci ze stężeniem  $PCT \leq 0,28$  ng/mL byli bardziej narażeni na oporność na ampicylinę (85,71%). Jednak w tym węźle również analizowano niewielką liczbę przypadków.



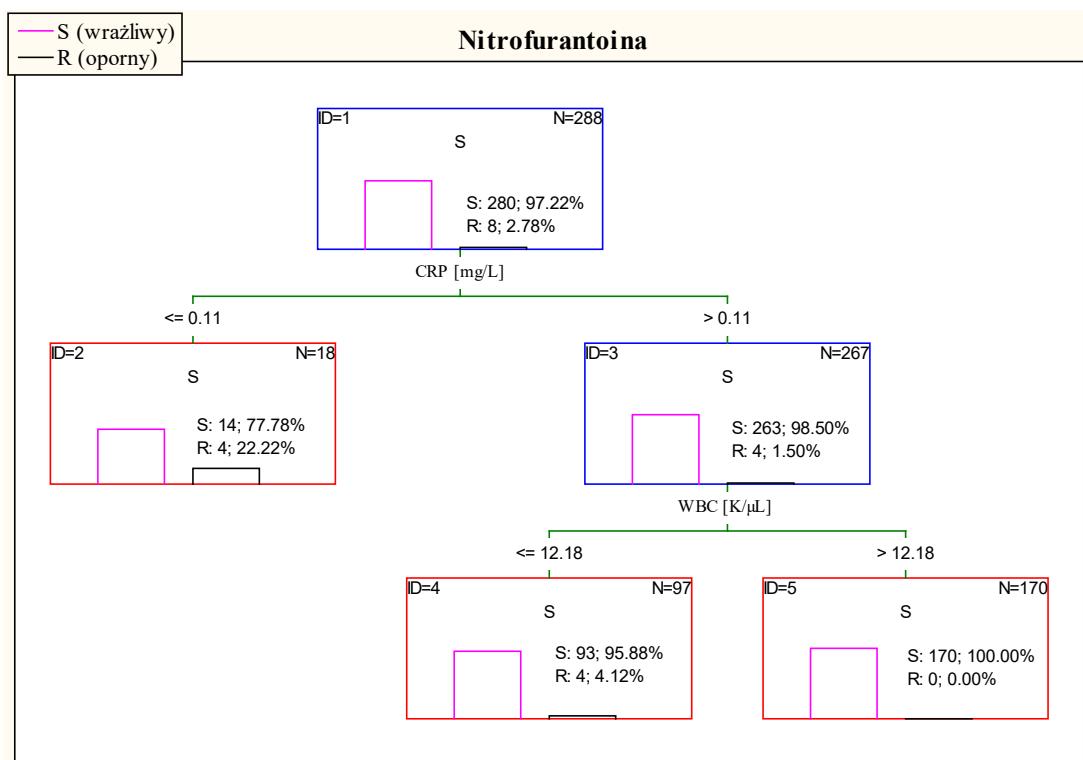
**Ryc. 80. Drzewo klasyfikacji i regresji (CART) oporności/wrażliwości *E. coli* na cefuroksym na podstawie wartości parametrów stanu zapalnego.**

Szacując ryzyko oporności *E. coli*, również w przypadku cefuroksymu wykazano optymalne punkty odcięcia wartości CRP i PCT. 100% dzieci z  $CRP > 0,42$  mg/L i  $PCT \leq 6,92$  ng/mL miało potwierdzoną wrażliwość na ten antybiotyk (Ryc. 80).



**Ryc. 81. Drzewo klasyfikacji i regresji (CART) oporności/wrażliwości *E. coli* na gentamycynę na podstawie wartości parametrów stanu zapalnego.**

Dla wartości WBC na poziomie 7,80 tys./ $\mu\text{L}$  wyznaczono punkt odcięcia w przypadku szacowania oporności *E. coli* na gentamycynę (Ryc. 81). Stwierdzono również, że 100% *E. coli* izolowanych z próbek moczu u pacjentów z WBC > 7,80 tys./ $\mu\text{L}$  i PCT > 0,49 ng/mL było wrażliwych na ten antybiotyk.



**Ryc. 82. Drzewo klasyfikacji i regresji (CART) oporności/wrażliwości *E. coli* na nitrofurantoinę na podstawie wartości parametrów stanu zapalnego.**

W analizie drzewa CART wykazano, że 100% pacjentów z ZUM o etiologii *E. coli* wrażliwą na nitrofurantoinę miało CRP > 0,11 mg/L i WBC > 12,18 tys./μL (Ryc. 82).

## V. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

- 1) Mediana wieku wystąpienia ZUM w grupie badanej wyniosła 2,08 roku. Epizody zakażeń występowały częściej u starszych dziewcząt w porównaniu do chłopców, gdzie największą częstotliwość ZUM obserwowano w 1 r.ż. ( $p < 0,001$ ).
- 2) W toku analizy statystycznej parametrów antropometrycznych wykazano istotnie częstsze incydenty ZUM u chłopców z niską masą ciała i dziewcząt z nadwagą ( $p < 0,05$ ).
- 3) Stwierdzono, że 28% pacjentów badanej grupy miało nawrotowe ZUM w wywiadzie osobniczym, bez istotnego statystycznie wpływu płci ( $p > 0,05$ ).
- 4) W przypadku chłopców wykazano, że przebieg ZUM zależy istotnie statystycznie od grupy wiekowej ( $p < 0,01$ ): przebieg gorączkowy dominował w 2 r.ż., bezobjawowy między 10 a 18 r.ż., natomiast objawowy bezgorączkowy między 6 a 10 r.ż. Podobną zależność obserwowano u dziewcząt ( $p < 0,001$ ): ZUM z gorączką przeważały w II półroczu życia, bezobjawowe między 6 a 10 r.ż., a ZUM objawowe bezgorączkowe między 10 a 18 r.ż.
- 5) U chłopców przeważały epizody ZUM nieokreślonego ( $< 2$  r.ż.), natomiast u dziewcząt dominowały zakażenia dolnego odcinka układu moczowego ( $p < 0,001$ ).
- 6) Najczęstszą wadą anatomiczną układu moczowego obserwowaną w grupie badanej był OPM (17,5% pacjentów). Wykazano, że w przypadku chłopców statystycznie częściej występuje OPM wysokiego stopnia ( $p < 0,05$ ).
- 7) Podczas analizy statystycznej zależności wartości wskaźników stanu zapalnego od płci pacjentów w przypadku ogółu zakażeń nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniach CRP i PCT ( $p > 0,05$ ), odnotowano natomiast wyższe wartości WBC u chłopców niż u dziewcząt ( $p < 0,01$ ). Porównując stężenia wykładników infekcji między pacjentami z wadą układu moczowego a pacjentami nieobciążonymi odnotowano istotnie statystycznie wyższe wartości CRP ( $p < 0,01$ ) i WBC ( $p < 0,001$ ) u dzieci bez wady; nie wykazano istotności statystycznej w przypadku PCT ( $p > 0,05$ ).

- 8) Analizując stężenie kreatyniny stwierdzono istotnie wyższe wartości w grupie dziewcząt niż u chłopców ( $p < 0,001$ ) oraz w grupie dzieci z wadą układu moczowego ( $p < 0,001$ ).
- 9) W niniejszym badaniu wykazano dominację *Escherichia coli* wśród szczepów bakteryjnych izolowanych z próbek moczu (72,7%). Ponadto odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek tej bakterii u dziewcząt niż chłopców ( $p = 0,001$ ) oraz u pacjentów bez wady układu moczowego niż u dzieci obciążonych ( $p < 0,001$ ). U pacjentów z wadą układu moczowego i z nawrotami ZUM ponad dwa razy częściej stwierdzano obecność *Pseudomonas aeruginosa* niż u dzieci zdrowych (12,5% i 12,3% vs 5,8%).
- 10) Najczęściej stosowanym antybiotykiem w I rzucie leczenia był cefuroksym (37,8%), amoksycylina z kwasem klawulanowym (25,85%) oraz ceftazydym (14,38%).
- 11) Na przestrzeni lat objętych badaniem stwierdzono istotny statystycznie wzrost oporności bakterii wobec antybiotyków ( $p < 0,001$ ). W toku analizy wrażliwości bakterii na stosowane antybiotyki odnotowano wysoki odsetek oporności wobec ampicyliny (49,19%) oraz amoksycyliny z kwasem klawulanowym (29,60%). Oporność na wymienione wyżej antybiotyki dominowała również po wyszczególnieniu *Escherichia coli* (odpowiednio 47,2% i 24,8%).
- 12) Wśród pacjentów grupy badanej wykazano istotny statystycznie wzrost oporności bakterii wobec amoksycyliny z kwasem klawulanowym ( $p < 0,05$ ), piperacyliny z tazobaktamem ( $p < 0,05$ ), cefotaksymu ( $p < 0,05$ ), ceftazydymu ( $p < 0,001$ ), cefepimu ( $p < 0,005$ ), gentamycyny ( $p < 0,05$ ), ciprofloksacyny ( $p < 0,05$ ). W przypadku nitrofurantoiny odnotowano wzrost wrażliwości ( $p < 0,05$ ). U pacjentów z wadą układu moczowego stwierdzono istotne statystycznie narastanie oporności w czasie w stosunku do ampicyliny ( $p < 0,05$ ), amoksycyliny z kwasem klawulanowym ( $p < 0,05$ ), piperacyliny z tazobaktamem ( $p < 0,05$ ), cefotaksymu ( $p < 0,01$ ), ceftazydymu ( $p < 0,001$ ), cefepimu ( $p = 0,001$ ), amikacyny ( $p < 0,05$ ), ciprofloksacyny ( $p < 0,05$ ), norfloksacyny ( $p < 0,05$ ). W grupie dzieci i młodzieży stosującej chemioprophylaktykę ZUM odnotowano narastanie oporności szczepów bakteryjnych wobec amoksycyliny z kwasem klawulanowym ( $p < 0,001$ ), piperacyliny z tazobaktamem ( $p < 0,005$ ), cefotaksymu ( $p = 0,005$ ),

ceftazydymu ( $p<0,001$ ), cefepimu ( $p<0,005$ ), amikacyny ( $p<0,05$ ), gentamycyny ( $p<0,05$ ), ciprofloksacyny ( $p=0,005$ ), norfloksacyny ( $p<0,01$ ) oraz trimetoprimu z sulfametoksazolem ( $p<0,05$ ). Wśród pacjentów z nawrotami ZUM wykazano istotny statystycznie wzrost oporności w stosunku do amoksycyliny z kwasem klawulanowym ( $p<0,005$ ), piperacyliny z tazobaktamem ( $p<0,01$ ), cefaleksyny ( $p<0,05$ ), cefotaksymu ( $p=0,001$ ), ceftazydymu ( $p<0,001$ ), cefepimu ( $p<0,001$ ), amikacyny ( $p<0,05$ ), ciprofloksacyny ( $p=0,005$ ), norfloksacyny ( $p<0,005$ ) oraz trimetoprimu z sulfametoksazolem ( $p<0,05$ )

- 13) Na drodze przeprowadzonej analizy stwierdzono istotne statystycznie różnice w wartościach wskaźników stanu zapalnego a statusem wrażliwości *Escherichia coli*. U pacjentów z wyizolowaną pałeczką okrężnicy oporną na ampicylinę, cefuroksym i nitrofurantoinę obserwowano niższe wartości WBC niż w przypadku szczepów wrażliwych (odpowiednio  $p<0,05$ ,  $p<0,01$  i  $p<0,005$ ). Ponadto odnotowano wyższe stężenia CRP u pacjentów z *Escherichia coli* wrażliwą na cefuroksym ( $p<0,05$ ) i nitrofurantoinę ( $p<0,05$ ).
- 14) W przypadku *Escherichia coli* przy użyciu metody CART oszacowano wartości wskaźników stanu zapalnego mogące sugerować wrażliwość tej bakterii przed uzyskaniem wyniku badania bakteriologicznego. U pacjentów z CRP > 97,91 mg/L odnotowano wysoki odsetek przypadków wrażliwych na amoksycylinę z kwasem klawulanowym (87,5%). Liczba WBC > 14,45 tys./ $\mu$ L wiązała się z częstszą izolacją *E. coli* wrażliwą na ampicylinę (63,2%). 100% pacjentów z wartością CRP > 0,42 mg/L i PCT  $\leq$  6,92 ng/mL miało potwierdzoną wrażliwość na cefuroksym. W przypadku gentamycyny najbardziej optymalnym punktem odcięcia uzyskania wrażliwych szczepów *E. coli* była wartość WBC > 7,80 tys./ $\mu$ L (98,74%), natomiast w odniesieniu do nitrofurantoiny była to wartość CRP > 0,11 mg/L (98,5%).

## VI. DYSKUSJA

Zakażenia układu moczowego u dzieci mają duże znaczenie w epidemiologii oraz praktyce klinicznej. Prawidłowe ich rozpoznawanie i leczenie ma wpływ na zmniejszenie częstotliwości obserwowanych powikłań takich jak PChN czy nadciśnienie tętnicze. Racjonalnie prowadzona antybiotykoterapia pozwala także zahamować narastającą oporność bakterii na stosowane leki. W niniejszym badaniu podjęłam się oceny epidemiologii i antybiooporności drobnoustrojów. Badaniem objęto 525 pacjentów w wieku od 1 tygodnia do 18 lat, u których zaobserwowano 627 epizodów ZUM (63,5% u dziewcząt i 36,5% u chłopców).

ZUM stanowią duży odsetek wszystkich infekcji bakteryjnych w populacji pediatrycznej. W badaniu własnym wykazano systematyczny wzrost liczby pacjentów hospitalizowanych z powodu ZUM na przestrzeni lat objętych badaniem. Co ciekawe, podobne wyniki uzyskali w swoich badaniach Winberg i wsp. (150) oraz Sood i wsp. (151). Prawdopodobnie jest to związane ze wzrostem występowania chorób cywilizacyjnych, do których należą m.in. otyłość, zespół metaboliczny czy cukrzyca, oraz z większą świadomością populacji na temat ZUM.

Na początku badania zostały przeanalizowane parametry osobnicze, w tym wiek i płeć dzieci. Wykazano, że epizody ZUM występowały u przeciętnie starszych dziewcząt w porównaniu do chłopców ( $p < 0,001$ ). W badaniach naukowych prowadzonych w grupie pacjentów pediatrycznych u ponad 75% dzieci poniżej 5 roku życia z ZUM o przebiegu gorączkowym w badaniu renoscyntygraficznym wykazano cechy OOZN (152, 153), które w 27 – 64% przypadków doprowadziło do bliznowacenia nerek (154, 155). Winberg i wsp. (150) w swoim badaniu oszacowali, że do rozpoczęcia pokwitania ZUM jest rozpoznawane u 1% chłopców i 3% dziewcząt, natomiast badanie z 1997 r. przeprowadzone przez Starka (156) wykazało wyższy odsetek ZUM u dziewcząt przed pokwitaniem, który wyniósł 8%. Według NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 1/10 dziewcząt i 1/30 chłopców rozwinię ZUM do ukończenia 16 r.ż. (14). W badaniu Milas i wsp. (157) przeprowadzonym na grupie 1200 noworodków ZUM rozpoznano w przypadku 4,5% pacjentów. Dane z piśmiennictwa wskazują na największy odsetek zakażeń wśród dzieci  $< 1$  r.ż. stanowiący ok. 50% (158, 159). Według pracy badawczej Hanna – Wakim i wsp. (160) mediana wieku wyniosła 16 miesięcy. Badania naukowe dotyczące wpływu płci na występowanie ZUM zgodnie wskazują

na przewagę rozpoznań u chłopców w pierwszych 2 – 3 miesiącach życia oraz wzrost odsetka zachorowań w grupie dziewcząt po 1 r.ż., co związane jest z częściej stwierdzanymi wadami układu moczowego u niemowląt płci męskiej (130, 161 – 164). W badaniu własnym oceniane były tylko dzieci hospitalizowane w Klinice Pediatrii i Nefrologii UDSK w Białymstoku, w związku z czym niemożliwe było oszacowanie całościowego odsetka zachorowań na ZUM w populacji pediatrycznej. Wykazano, że 38,6% epizodów ZUM miało miejsce u pacjentów < 1 r.ż., natomiast zakażenia u dzieci do ukończenia 2 r.ż. stanowiły łącznie 48,8% wszystkich ZUM. Mediana wieku wystąpienia infekcji dróg moczowych wyniosła 25 miesięcy, będąc nieco wyższą niż w badaniu Hanna – Wakim i wsp. (160). W badaniu stwierdzono istotną statystycznie zależność między płcią a przedziałem wiekowym, w którym rozpoznano ZUM, potwierdzając tym samym opisywaną w literaturze przewagę epizodów zakażeń u chłopców < 6 m.ż. oraz wzrost częstości występowania ZUM u dziewcząt po 2 r.ż.

Kolejnym czynnikiem osobniczym ocenionym w niniejszej pracy było miejsce zamieszkania pacjentów. Odnotowano, że niemal 3/4 badanej grupy stanowili mieszkańcy miast. Możliwe, że ma to związek z większą świadomością dotyczącą rozwoju infekcji oraz łatwiejszym dostępem do instytucji ochrony zdrowia. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie zależności między miejscem zamieszkania a płcią dzieci. W dostępnym piśmiennictwie nie znalazłam danych dotyczących przeprowadzenia takich statystyk.

Wiadomym jest, że nadwaga, otyłość czy niedowaga mogą wpływać na wzrost częstotliwości występowania chorób infekcyjnych. Dane z piśmiennictwa dowodzą, że w grupie tych chorób znajdują się także zakażenia układu moczowego. Biorąc pod uwagę tą zależność w niniejszym badaniu analizą objęto pomiary antropometryczne pacjentów. Hsu i Chen (165) przeprowadzili retrospektywne badanie na grupie 472 pacjentów < 2 r.ż., z czego 212 miało ZUM o przebiegu gorączkowym (139 chłopców i 73 dziewczęta), natomiast 260 dzieci stanowiło grupę odniesienia (bez ZUM). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z nadwagą ( $p < 0,005$ ) i otyłością ( $p < 0,00,1$ ) między grupą z ZUM a grupą odniesienia w przypadku obu płci. W narodowym badaniu przeprowadzonym w Korei na dużej grupie pacjentów wyizolowano ponad 120 tysięcy dzieci < 6 r.ż. z ZUM, wśród których wykazano wysokie ryzyko zachorowania na ZUM (w tym OOZN) u chłopców z niedoborem masy ciała oraz u dziewcząt z nadwagą i otyłością



(2 – 6 r.ż.). Podobną zależność stwierdzono u dzieci < 2 r.ż., natomiast współczynniki hazardu były w tym wypadku niższe (166). Porównywalne wyniki odnotowano w badaniu własnym u dzieci w wieku 3 – 18 r.ż. stwierdzając częstsze epizody ZUM u chłopców z niską masą ciała oraz u dziewcząt z nadmierną masą ciała ( $p<0,05$ ). Co ciekawe, nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w grupie dzieci < 3 r.ż. W badaniu z 2016 r. odnotowano wyższe o 45% ryzyko ZUM u otyłych dziewcząt oraz wzrost ryzyka o 10% u otyłych chłopców (167). U dziewcząt było to ryzyko istotne statystycznie ( $p<0,01$ ). Byun i wsp. (168) w 2017 r. zbadali zależność między nadwagą i otyłością a wiekiem rozpoznania OPM, stopniem bliznowacenia nerek oraz stężeniem wskaźników stanu zapalnego we krwi w przebiegu ZUM. OPM był rozpoznawany wcześniej u pacjentów z nadwagą i otyłych (średnia wieku odpowiednio: 13,2 m.ż. i 10,7 m.ż.) w porównaniu do dzieci szczupłych (7,0 m.ż.); różnice te były istotne statystycznie ( $p<0,05$ ). W przypadku pacjentów z nadwagą i otyłych w badaniu renoscyntygraficznym uwidoczono bardziej nasilone bliznowacenie nerek w przebiegu ZUM ( $p=0,006$ ). Ponadto w grupie dzieci z nadmierną masą ciała stwierdzono wyższe wartości WBC, CRP oraz OB (wskaźnik opadania erytrocytów) w porównaniu z dziećmi szczupłymi ( $p<0,001$  w przypadku każdego ww. badania laboratoryjnego). W badaniu wykonanym na grupie dzieci koreańskich < 3 r.ż. wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z nadwagą i otyłych w grupie z ZUM niż w grupie referencyjnej ( $p<0,05$ ) (169). Wśród otyłych chłopców iloraz szans wystąpienia OOZN wyniósł 2,74 (95% CI: 1,11 – 6,77) w porównaniu do chłopców szczupłych. W grupie dziewcząt z nadwagą iloraz ten wyniósł 2,48 (95% CI: 1,05 – 5,83). Ponadto w grupie otyłych pacjentów z ZUM stwierdzono dłuższy czas trwania gorączki i większą częstotliwość epizodów OOZN, a w grupie dzieci z nadwagą częstsze rozpoznawanie wodonercza ( $p<0,05$ ). W badaniu dotyczącym niemowląt < 5 m.ż. wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci z otyłością wśród pacjentów z ZUM (26,4%) niż w grupie kontrolnej (13,0%) ( $p=0,021$ ) (170). Stwierdzono, że dzieci otyłe mają 3,76 raza wyższe ryzyko zachorowania na ZUM niż dzieci szczupłe (95% CI 1,419 – 9,98). Nikbakhsh i wsp. (171) wykazali istotną statystycznie zależność między niską wartością BMI (< 5 pC) a wystąpieniem znaczącego uszkodzenia kory nerki w badaniu renoscyntygraficznym w przebiegu ZUM. W badaniu własnym potwierdzono duży odsetek pacjentów z nadwagą i otyłością – dzieci z BMI w zakresie 85 – 97 pC

stanowiły 19,7%, a  $> 97$  pC – 6,1%, co łącznie stanowi ponad 1/4 ocenionych wartości BMI. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic między płciami dotyczących zależności epizodu zakażenia od wartości BMI.

Kolejnym czynnikiem, który został poddany analizie były nawroty zakażeń w wywiadzie. Nawrotowość ZUM jest jednym z najczęstszych czynników ryzyka wystąpienia zakażenia. Dane z piśmiennictwa mówią, że 13 – 33% pacjentów ma nawrotowe ZUM (36, 132, 155, 172). Panaretto i wsp. (173) w swoim badaniu wykazali, że nawroty występowały częściej u dziewcząt, natomiast nie była to różnica istotna statystycznie. W badaniu własnym odnotowano, że wśród pacjentów objętych analizą nawroty ZUM występowały u ok. 1/3 dziewcząt i 23% chłopców, co potwierdza przytoczone dane z literatury.

ZUM w zdecydowanej większości przebiegają z towarzyszącymi odchyleniami w badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Najczęściej obserwowanym objawem u dzieci jest gorączka. W analizie statystycznej infekcje układu moczowego podzielono na trzy grupy: przebieg bezobjawowy (136 epizodów), przebieg objawowy bezgorączkowy (173 epizody) i przebieg objawowy gorączkowy (318 epizody). Smellie i wsp. (174) odnotowali, że gorączka jako objaw ZUM wystąpiła u 40% pacjentów grupy badanej (w największym odsetku były to dzieci między 2. a 5. r.ż.), natomiast w badaniu Ginsburga i wsp. (164) dzieci gorączkujące stanowiły 63% pacjentów z ZUM (badaniem objęto dzieci między 5 d.ż. a 8 m.ż.). W analizie przeprowadzonej w 1972 r. przez Bergströma i wsp. (175) na grupie 88 pacjentów z ZUM w wieku 1 – 18 lat gorączka była dominującym objawem u 55,7% dzieci, z czego niemal 2/3 stanowiły dziewczęta ( $p < 0,01$ ). W badaniu Winberga i wsp. (159) obejmującym 523 pacjentów w największym odsetku procentowym gorączkowały niemowlęta, a częstotliwość epizodów gorączki malała wraz z wiekiem. W 1998 r. Mårild i wsp. (176) retrospektywnie zbadali grupę mieszkańców Göteborgu  $< 6$  r.ż. hospitalizowanych z powodu pierwszego epizodu ZUM w latach 1978 – 1981 (231 dziewcząt oraz 68 chłopców). ZUM o przebiegu gorączkowym stwierdzono u 47,5% pacjentów (u 43,7% dziewczynek i u 60,3% chłopców). W badaniu własnym pacjenci gorączkujący stanowili ponad 1/2 wszystkich osób objętych badaniem, z czego niemal 2/3 to dziewczęta. Odnotowano istotną statystycznie zależność rodzaju przebiegu ZUM od grupy wiekowej, zarówno w przypadku dziewcząt, jak i chłopców ( $p < 0,001$ ). Przebieg gorączkowy dominował w wieku niemowlęcym,

co potwierdzają przytoczone dane z piśmiennictwa. Nie wykazano natomiast istotnego statystycznie wpływu płci na rodzaj przebiegu ZUM ( $p>0,05$ ).

Kolejnym etapem badania była analiza epizodów ZUM pod względem lokalizacji infekcji, które dzielimy na infekcję górnych dróg moczowych (OOZN) i zapalenie pęcherza moczowego. Zgodnie z zaleceniami PTNfD zakażenia u dzieci < 24 m.ż., z uwagi na brak możliwości obiektywnej lokalizacji infekcji, klinicznie traktowane są jako zakażenie górnych dróg moczowych, a w badaniu własnym zostały opisane jako „ZUM nieokreślone”. Shaikh i wsp. (177) opisali grupę 61 dzieci od 1 m.ż. do 10 r.ż., w której 36% pacjentów miało OOZN (100% stanowiły dziewczęta), a 64% zakażenie dolnych dróg moczowych (33 pacjentów to dziewczęta, 6 – chłopcy). Z kolei w analizie przeprowadzonej przez Nikfara i wsp. (178) na grupie 100 dzieci w wieku 1 m.ż. – 14 r.ż. pacjenci z OOZN stanowili 63%, natomiast rozpoznanie zapalenia pęcherza moczowego postawiono w 37% przypadków. Identyczne wyniki uzyskał Gervaix i wsp. (179), choć analizę przeprowadzono na niemal dwukrotnie mniejszej grupie pacjentów – wśród 54 epizodów ZUM w 63% rozpoznano OOZN, natomiast pozostałe 37% zakażeń było ograniczone do dolnych dróg moczowych. Co ciekawe, odmienne wyniki odnotowano w badaniu z 2007 r. przeprowadzonym na grupie 590 pacjentów, gdzie ZUM w obrębie górnego odcinka układu moczowego rozpoznano w 40,2% przypadków, a w obrębie dolnego odcinka – w 59,8% (180). W pracy naukowej Garina i wsp. (181) dotyczącej dzieci < 24 m.ż. odsetki OOZN oraz *cystitis* były porównywalne i wyniosły odpowiednio 50,9% i 49,1%. Zakażenie górnych dróg moczowych najczęściej stwierdzano u chłopców < 6 m.ż. i u dziewczynek między 6 a 18 m.ż. W Polsce rutynowo nie wykonuje się statycznego badania scyntygraficznego nerek, które pomogłoby zróżnicować zakażenie górnych i dolnych dróg moczowych, zwłaszcza w grupie najmłodszych pacjentów. W badaniu własnym OOZN rozpoznano w 16,4% przypadkach ZUM, natomiast zapalenie pęcherza moczowego – w 36,2% (pacjenci w wieku 2 – 18 lat); 48,3% ZUM dotyczyło dzieci < 24 m.ż. Gdybyśmy u pacjentów < 2 r.ż. („ZUM nieokreślone”) jako OOZN potraktowali tylko ZUM przebiegające z gorączką, to wówczas odsetki procentowe typów zakażenia w całej grupie badanej prezentowałyby się następująco: OOZN – 47,2%, *cystitis* – 52,8%, co dałoby wyniki porównywalne do danych dostępnych w piśmiennictwie. W omawianej analizie statystycznej wykazano, że rodzaj ZUM zależy od płci pacjenta ( $p<0,001$ ), stwierdzając przewagę zakażeń dolnych dróg

moczowych u dziewcząt. Biorąc pod uwagę dzieci < 2 r.ż. odnotowano, że u dziewcząt epizody ZUM w wieku 12 – 18 m.ż. i 18 – 24 m.ż. występowały częściej niż u chłopców ( $p < 0,001$ ).

Wady anatomiczne i zaburzenia czynnościowe układu moczowego są jednym z czynników ryzyka wystąpienia ZUM. W przypadku najbardziej nasilonych dysfunkcji zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej. Jedną z najczęściej występujących nieprawidłowości w obrębie dróg moczowych jest OPM, którego częstość występowania u pacjentów z ZUM została przeanalizowana w niniejszej pracy. Obecność OPM została stwierdzona u 92 pacjentów, co stanowi 17,5% badanych. W badaniu przeprowadzonym przez Orellana i wsp. (182) wśród 269 pacjentów populacji pediatrycznej ze zdiagnozowanym 1 lub więcej epizodem ZUM u 150 dzieci (55,8%) rozpoznano OPM (w obrębie 234 układów kielichowo – miedniczkowych (UKM)), z czego w przypadku 101 UKM był to OPM wyższego stopnia (III – V). Bliznowacenie nerek uwidoczniło u 72% pacjentów z OPM oraz u 52% dzieci bez rozpoznanego OPM ( $p = 0,0007$ ). Wada ta występowała częściej u chłopców oraz u dzieci < 1 r.ż. ( $p = 0,001$ ). W badaniu tym wykazano również większy odsetek zmian bliznowatych w nerkach u pacjentów z nawrotami ZUM niż u tych z pojedynczym epizodem ( $p = 0,004$ ) oraz w przypadku ZUM o etiologii innej niż *E. coli* ( $p < 0,0001$ ). W analizie z 2006 r. (183) uszkodzenie mięszu nerek uwidoczniło u 40% dzieci z OPM oraz u 6% bez zdiagnozowanego OPM. Wśród 83 pacjentów z OPM dzieci < 1 r.ż. stanowiły 25%, a < 3 r.ż. – 65,1%. Odsetek dziewcząt z OPM wynosił 74,1%, natomiast chłopców – 69,5%. W innej pracy badawczej również wykazano istotną statystycznie korelację między obecnością OPM i bliznowaceniem nerek ( $p = 0,001$ ), które stwierdzono u 38% pacjentów ze średnim stopniem OPM oraz u 73% pacjentów z wysokim OPM (184). Grupę pacjentów z ZUM biorących udział w badaniu podzielono na 3 grupy: dzieci z ZUM o przebiegu bezgorączkowym (gr. 1), dzieci z pierwszym epizodem ZUM z gorączką (gr. 2) oraz dzieci z nawrotowymi ZUM (gr. 3). W grupie 1 pacjenci z OPM stanowili 17%, w grupie 2 – 39%, natomiast w grupie 3 – 62%. Z uwagi na wspomniany już wcześniej brak rutynowej oceny bliznowacenia nerek w badaniach scyntygraficznych niemożliwe było oszacowanie wpływu OPM na opisywane powikłanie. W analizie własnej wykazano, że problem OPM dotyczył 18,4% dziewcząt oraz 16,0% chłopców, co stanowi dużo niższe odsetki niż w przytoczonych badaniach z dostępnego

piśmiennictwa. Wynikać to może z niedostatecznie poszerzanej diagnostyki oraz braku kontynuacji badań diagnostycznych (np. niezgłaszanie się rodziców z dzieckiem na zaplanowane badania). Ponadto w analizie odnotowano zależność stopnia OPM od płci dziecka – u chłopców statystycznie częściej stwierdzano wysoki stopień OPM niż u dziewcząt ( $p < 0,05$ ).

Kolejnym aspektem niniejszej pracy była ocena parametrów laboratoryjnych badanej grupy pacjentów. W zakresie diagnostyki i oceny nasilenia infekcji układu moczowego (i nie tylko) znaczącą rolę odgrywają wskaźniki stanu zapalnego we krwi, do których należą m. in. CRP, PCT i stężenie białych krwinek we krwi obwodowej (WBC). Stężenie CRP zostało ocenione w 622 przypadkach, PCT – w 228, natomiast wartość WBC – 624. Białko C – reaktywne jest niespecyficznym markerem infekcji. Jego produkcja zaczyna się około 4 – 6 godzin po zainicjowaniu procesu zapalnego, a maksymalne stężenie osiąga po 36 – 48 godzinach (185 – 187). Mimo powszechnego stosowania tego badania nie jest ono na tyle czułe, aby mogło z dużą pewnością różnicować infekcje bakteryjne od wirusowych. W polskim badaniu z 2008 r. przeprowadzonym w Klinice Pediatrii IP – CZD w Warszawie stwierdzono małą przydatność CRP w różnicowaniu etiologii infekcji z powodu małej swoistości przy wartościach progowych stężenia tego białka i małej czułości przy wyższych jego wartościach (188). Ayazi i wsp. (189) nie odnotowali istotnej statystycznie różnicy wartości CRP pomiędzy pacjentami z OOZN a tymi z zapaleniem pęcherza moczowego ( $p = 0,7$ ). Z kolei praca badawcza Xu i wsp. (190) wykazała istotnie statystycznie wyższe wartości CRP w przypadku infekcji górnych dróg moczowych (dolne drogi moczowe –  $21,39 \pm 14,92$  mg/L, górne –  $68,17 \pm 39,42$  mg/L;  $p < 0,01$ ). W polskim badaniu przeprowadzonym w Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie porównano wartości CRP w przebiegu ZUM między dziećmi z wadami układu moczowego (w tym OPM) a dziećmi zdrowymi nie wykazując istotnych statystycznie różnic (badanie dotyczyło pacjentów  $< 1$  r.ż.) (191). W analizie statystycznej z 2003 r. dotyczącej wartości wskaźników stanu zapalnego u dzieci z podejrzeniem sepsy nie wykazano istotnych różnic w stężeniu tych parametrów w zależności od płci pacjenta, natomiast odnotowano istotność statystyczną w zakresie wieku dzieci dotyczącą wartości CRP i liczby neutrofilii (192). W badaniu własnym nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wartościach CRP między płciami w całej grupie badanej ( $p > 0,05$ ). Wykazano natomiast istotnie wyższe

wartości tego białka wśród dziewcząt w grupie dzieci z ZUM między 2. a 24. m.ż. ( $p<0,01$ ). Co ciekawe, w przeciwieństwie do wyników z Wojskowego Instytutu Medycznego (191) odnotowano wyższe wartości CRP u dzieci bez wady układu moczowego niż u dzieci obciążonych w przypadku całej grupy badanej ( $p<0,01$ ) i w grupie dzieci w wieku 2 – 24 m.ż. ( $p<0,05$ ), natomiast niższe niż w przypadku OOZN ( $p<0,05$ ). Taką samą zależność uzyskano po wyodrębnieniu dziewcząt (odpowiednio  $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ). Podobnie jak w badaniu Xu i wsp. (190) w niniejszej pracy wykazano istotnie różne stężenia białka C – reaktywnego z zależności od umiejscowienia infekcji ( $p<0,001$ ).

Innym wskaźnikiem stanu zapalnego, którego stężenie w surowicy wzrasta po kontakcie z endotoksynami bakteryjnymi, a którego wartości zostały przeanalizowane w pracy własnej, jest prokalcytonina. Stanowi ona marker bardziej specyficzny niż CRP, którego stężenie wzrasta w przypadku sepsy oraz wstrząsu septycznego, kiedy dochodzi do dysfunkcji narządów. PCT jest wykrywana ok. 2 – 4 godzin od inicjacji procesu septycznego, natomiast maksymalne stężenie wykrywane jest po 12 – 24 godzinach (193). Dane z piśmiennictwa mówią, że w przypadku ZUM podwyższone wartości PCT korelują z wysokim ryzykiem bliznowacenia nerek ( $p=0,003$ ) (194). Ponadto wykazano, że PCT charakteryzuje się wyższą swoistością niż CRP czy WBC w identyfikacji pacjentów, u których może dojść do uszkodzenia nerek w przebiegu ZUM ( $p<0,001$ ). Podobne wyniki odnotowano we wspomnianej wyżej pracy Xu i wsp. (190) – stężenia PCT u dzieci z poważnym uszkodzeniem nerek były istotnie wyższe niż u tych z łagodnym lub umiarkowanym ( $p<0,01$ ). Wykazano także istotną statystycznie różnicę w wartościach PCT między ZUM z zajęciem miąższu nerek a ZUM ograniczonym do dolnych dróg moczowych ( $3,90\pm 3,51$  ng/mL vs  $0,48\pm 0,49$  ng/mL;  $p<0,01$ ). Z kolei w innym badaniu stwierdzono brak istotnej korelacji między stężeniem PCT a zajęciem nerek (189). W swojej pracy badawczej Sun i wsp. (195) podjęli się oceny, czy istnieje związek między stężeniem PCT a obecnością OPM – wykazano, że wartość PCT jest wyższa u dzieci z OPM niż u dzieci bez tej wady ( $p<0,001$ ). W badaniu własnym biorąc pod uwagę całą grupę badaną, a także analizując osobno grupę dzieci z wadą układu moczowego, nie stwierdzono różnic w wartościach PCT między chłopcami i dziewczętami ( $p>0,05$ ). Co ciekawe, w przypadku OOZN wykazano wyższe stężenia tego wskaźnika u chłopców w odniesieniu do wszystkich pacjentów ( $p<0,05$ ). W kolejnym kroku potwierdzono dane z literatury mówiące



o występowaniu niższych stężeń PCT w przypadku zapalenia pęcherza moczowego niż w OOZN i ZUM u dzieci < 2 r.ż., także u dzieci obciążonych wadą ( $p < 0,01$ ). W przeciwieństwie do stężenia białka C – reaktywnego nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między stężeniem PCT a obecnością wady układu moczowego w przypadku wszystkich epizodów ZUM oraz po podziale na rodzaj infekcji ( $p > 0,05$ ). Z uwagi na małą liczbę wykonanych badań scyntygraficznych nie oceniano zależności obecności zmian pozapalnych w nerkach od wartości PCT ocenianych podczas epizodu ZUM.

WBC, czyli liczba białych krwinek, jest kolejnym ocenionym w niniejszej pracy wykładnikiem stanu zapalnego, stosowanym w ocenie nasilenia infekcji, choć mniej swoistym niż CRP czy PCT. W pracy naukowej Ayazi i wsp. (196) wykazali istotną statystycznie różnicę w liczbie białych krwinek w we krwi obwodowej między pacjentami z OOZN a tymi z zapaleniem pęcherza moczowego (14,29 tys./ $\mu$ L vs 11,99 tys./ $\mu$ L;  $p = 0,027$ ). W tym samym badaniu oceniono czułość tego wskaźnika w identyfikacji uszkodzenia nerek na 81,5%, natomiast swoistość na jedynie 42,9% (WBC > 10 tys./ $\mu$ L). Objęte oceną były dzieci między 2 m.ż. a 12 r.ż. Dar – Shong i wsp. (197) w swojej pracy odnotowali brak istotności statystycznej w związku ZUM z podwyższoną > 15 tys./ $\mu$ L leukocytozą ( $p > 0,05$ ). Uzyskali także niemal odwrotne wyniki dotyczące czułości i swoistości tego parametru w diagnostyce ZUM (odpowiednio 36% i 80%). Należy jednak wspomnieć, że badanie to było przeprowadzone w grupie dzieci < 8 t.ż. Peltola i wsp. (198) przeprowadzili badanie, w którym oceniano związek między podwyższonymi wartościami WBC i CRP a infekcjami bakteryjnymi i wirusowymi (z podziałem na wybrane konkretne drobnoustroje, w tym *E. coli*). Stwierdzono, że wartości WBC były istotnie statystycznie wyższe w infekcjach bakteryjnych niż wirusowych (18,6 tys./ $\mu$ L vs 9,5 tys./ $\mu$ L;  $p < 0,001$ ). Ponadto odnotowano podwyższone wartości WBC (> 15 tys./ $\mu$ L) i/lub CRP (> 80 mg/L) w 83% infekcji wywołanych przez *E. coli* (najczęstszy czynnik etiologiczny ZUM). Przy punkcie odcięcia CRP > 40 mg/L odsetek ten wyniósł 95%. Inne badanie, przeprowadzone przez Birat Medical College Teaching Hospital (Nepal), wykazało podwyższoną wartość WBC (> 12 tys./ $\mu$ L) w 66% przypadków ZUM ( $p < 0,001$ ) (199). Czułość tego parametru wyniosła 56%, a swoistość – 87%. Praca badawcza dotyczyła pacjentów między 2 m.ż. a 12 r.ż. W badaniu własnym stwierdzono wyższe wartości WBC u chłopców niż dziewcząt w całej grupie badanej, a także po wyodrębnieniu

pacjentów z wadą układu moczowego ( $p < 0,01$ ). Warto podkreślić, że WBC jest jedynym z ocenianych wskaźników stanu zapalnego, w przypadku którego odnotowano taką zależność. Biorąc pod uwagę rodzaj ZUM odnotowano wyższą liczbę WBC u dzieci w wieku między 2. a 24 m.ż. niż u pacjentów z OOZN i zapaleniem pęcherza moczowego ( $p < 0,01$ ) oraz niższe u dzieci z *cystitis* niż z OOZN oraz pacjentów w okresie noworodkowym ( $p < 0,01$ ), co potwierdza dane z piśmiennictwa. Ponadto w całej grupie badanej wykazano różnicę w wartości leukocytozy między chłopcami i dziewczętami w przypadku ZUM w wieku 2 – 24 m.ż. oraz OOZN ( $p < 0,05$ ). Takich różnic nie stwierdzono w grupie dzieci obciążonych wadą układu moczowego. Biorąc pod uwagę rodzaj ZUM odnotowano niższe wartości WBC u pacjentów z wadą układu moczowego w przypadku ZUM w wieku 2 – 24 m.ż. oraz zapalenia pęcherza moczowego, a także w przypadku ogółu epizodów ZUM ( $p < 0,05$ ). Po podziale grupy badanej na chłopców i dziewczęta uzyskano podobną zależność w przypadku obu płci, poza ZUM u dzieci w wieku 2 – 24 m.ż.

Kreatynina jest związkami organicznym stanowiącym jeden z markerów funkcji nerek. Wzrost jego wartości wiąże się z upośledzeniem czynności kłębuszków nerkowych (najczęściej w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek). W pracy dotyczącej gorączkujących dzieci do 2 r.ż. wykazano, że stężenie kreatyniny w przebiegu ZUM jest niższe niż w przypadku innych infekcji bakteryjnych (0,2 mg/dL vs 0,3 mg/dL;  $p < 0,001$ ), jednak z uwagi na niską czułość (46,5%) i swoistość (45,6%) nie ma dużej wartości predykcyjnej w rozpoznawaniu ZUM (200). Odmienne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym przez Jung i wsp. (201) dotyczącym gorączkujących dzieci  $< 3$  m.ż., gdzie stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy w wartościach kreatyniny w surowicy w ZUM i innych infekcjach ( $p = 0,458$ ). W innej pracy (oceniającej ryzyko bakteriemii w przebiegu ZUM) stwierdzono, iż podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy stanowi czynnik ryzyka, który może być pomocny we wczesnej identyfikacji pacjentów zagrożonych urosepsą ( $p < 0,001$ ) (202). Praca badawcza Hassana i wsp. (203) wykazała, że 20,5% pacjentów obciążonych wrodzoną wadą układu moczowego (CAKUT) miała podwyższone stężenie kreatyniny. W 2011 r. ukazała się praca dotycząca ryzyka rozwinięcia PChN na podłożu epizodu ZUM (204) – nie wykazano, aby pojedynczy epizod zakażenia u pacjentów nieobciążonych wadą układu moczowego przyczyniał się znacząco do rozwoju PChN. W pracy własnej



w pierwszej kolejności oceniono zależność stężenia kreatyniny od płci pacjentów w całej grupie badanej uzyskując istotnie statystycznie wyższe wartości u dziewcząt ( $p < 0,01$ ), nie odnotowano natomiast istotnych różnic w grupie pacjentów z wadą układu moczowego. Porównując stężenia kreatyniny między dziećmi z wadą układu moczowego a nieobciążonymi wykazano istotne statystycznie różnice (0,38 mg/dL vs 0,31 mg/dL;  $p < 0,001$ ), co najprawdopodobniej wynika z wcześniejszego upośledzenia funkcji nerek na podłożu choroby podstawowej. Ponadto podobne wyniki uzyskano w grupie chłopców z epizodem ZUM w wieku 2 – 24 m.ż., również odnotowując wyższe wartości kreatyniny u dzieci z wadą układu moczowego ( $p < 0,05$ ). Analizując stężenia kreatyniny w przebiegu różnych rodzajów ZUM wykazano wyższe wartości u dzieci z ZUM w wieku 2 – 24 m.ż. niż z zapaleniem pęcherza moczowego i z OOZN w całej grupie badanej oraz u pacjentów obciążonych wadą układu moczowego ( $p < 0,01$ ), co biorąc pod uwagę wyniki pracy Megged (202) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem urosepsy u najmłodszych pacjentów. Co ciekawe, w grupie niemowląt i dzieci w 2 r.ż. płci męskiej z wadą układu moczowego uzyskano istotnie wyższe wartości kreatyniny niż w przypadku dziewczynek ( $p < 0,05$ ).

Do rozpoznania ZUM niezbędny jest dodatni wynik badania bakteriologicznego moczu (bakteriuria znamienna) oraz obecność leukocyturii w badaniu ogólnym. W grupie badanej uwzględniono 627 epizodów ZUM, spośród których uzyskano znamienny wzrost drobnoustrojów w 594 przypadkach (94,7%). W badaniu ogólnym moczu leukocyturię stwierdzono w 494 próbkach, co stanowiło 78,8%. Spośród pozostałych 21,2% badań w 34 przypadkach została zastosowana ambulatoryjna antybiotykoterapia (5,4% wszystkich próbek). Większość pozostałych badań bez potwierdzonej leukocyturii dotyczyła dzieci  $< 2$  r.ż., które nie ukończyły jeszcze treningu pęcherza moczowego, a co za tym idzie – nie były w stanie przetrzymać moczu w pęcherzu moczowym na tyle długo, by można było stwierdzić leukocyturię w badaniu ogólnym. Kim i wsp. (205) przeprowadzili badanie mające na celu ocenę, czy brak leukocyturii może wykluczyć rozpoznanie ZUM u gorączkujących dzieci  $< 2$  r.ż. Zaobserwowano, że odsetki cech OOZN w badaniu renoscyntygraficznym w obu grupach pacjentów (dzieci ze spełnionymi kryteriami rozpoznania ZUM oraz dzieci z objawami klinicznymi ZUM, także niespecyficznymi) były porównywalne (47,8% vs 50,0%). Co więcej, Shaikh i wsp. (206) oszacowali, że ok. 12 dzieci z ZUM bez stwierdzonego ropomoczu

zostaje przeoczonych, aby uchronić 1 pacjenta z bezobjawową bakteriurią przed podażą antybiotyku. Biorąc pod uwagę powyższe dane oraz wyniki niniejszej pracy wydaje się zasadne diagnozowanie ZUM z uwzględnieniem całości obrazu klinicznego. W ostatnich latach wzrasta zmienność drobnoustrojów wykrywanych w posiewach moczu, choć wciąż dominującym szczepem pozostaje *Escherichia coli*, co potwierdzają dane z piśmiennictwa. Także w badaniu własnym najczęściej hodowanym drobnoustrojem była *Escherichia coli* (72,7%). Oprócz etiologii na podstawie badań mikrobiologicznych oceniana jest także wrażliwość bakterii na antybiotyki. W badaniu przeprowadzonym w szpitalu w Nepalu wśród pacjentów do 14 r.ż. wykazano obecność *E. coli* w 53% posiewów moczu (207). Mniejsze odsetki stwierdzono w przypadku *Enterococcus faecalis* (22%), *Klebsiella pneumoniae* (7%), *Staphylococcus aureus* (7%), *Proteus mirabilis* (3%) oraz *Pseudomonas aeruginosa* (2%). W antybiogramach dotyczących *E. coli* odnotowano wysoki odsetek szczepów opornych na ampicylinę (87%), a także ceftriakson i ofloksacynę (62%). W przypadku *E. faecalis* 93% wyników wskazywało na oporność na amikacynę, 68% – na ofloksacynę, a 69% – na piperacylinę. *K. pneumoniae* wykazała całkowity brak wrażliwości na amoksycylinę z kwasem klawulanowym oraz wysoką oporność na piperacylinę (58%), ceftriakson (40%) i trimetoprim z sulfametoksazolem (40%). Inne wyniki badań, opracowane przez Nanjing Medical University (Chiny) w 2018 r., wykazały dominację *Enterococcus spp.* (w tym *E. faecalis*, *E. avium*, *E. faecium*) – 35,15% (208). Na kolejnych miejscach znalazły się takie drobnoustroje jak *Escherichia coli* (22,32%), *Staphylococcus aureus* (7,73%) i bakterie z grupy *Streptococcus spp.* (7,51%). *Pseudomonas aeruginosa* wyhodowano w 4,40% posiewów. Bakterie z rodzaju *Enterococcus* były najbardziej odporne na erytromycynę (91,77%), penicylinę G (67,32%) i ampicylinę (65,23%). W przypadku *E. coli* najwyższy odsetek oporności stwierdzono wobec ampicyliny (93,23%), cefazoliny (82,21%), cefuroksymu (80,27%) i cefotaksymu (78,53%). W antybiogramach *S. aureus* najmniejszą wrażliwość odnotowano w stosunku do erytromycyny (8,38%), penicyliny G (11,18%) oraz cefazoliny i cefoksytyny (16,76%). Ok. 1/4 wyhodowanych szczepów *P. aeruginosa* była oporna wobec azytromycyny (26,92%). Wśród wszystkich ocenianych drobnoustrojów największą oporność odnotowano wobec erytromycyny (90,52%). W 2008 r. Chander i wsp. (209) na podstawie wyników badań mikrobiologicznych stwierdzili przewagę odsetkową

*E. coli* (56,29%) nad *Klebsiella spp.* (11,88%), *P. aeruginosa* (7,57%) i *Proteus spp.* (3,49%). Wśród bakterii Gram (-) z rodzaju *Enterobacteriaceae* (do których należy m. in. *E. coli*) najwyższą oporność wykazano wobec trimetoprimu z sulfametoksazolem (94%), amoksycyliny i ampicyliny (83%). W 2014 r. opublikowano pracę naukową, w której analizie statystycznej poddano wyniki badań mikrobiologicznych moczu dzieci hospitalizowanych w Szpitalu Dziecięcym w Bandar Abbas (Iran) (210). W opracowaniu wykazano wzrost *E. coli* u ponad połowy pacjentów (57,7%), a u ponad 1/3 – *K. pneumoniae* (36,2%). *P. aeruginosa* wyhodowano w 2,3% posiewów. W badaniu tym najwyższy odsetek oporności *E. coli* odnotowano wobec ampicyliny (83,5%) oraz trimetoprimu z sulfametoksazolem (75,4%). W przypadku ostatniego antybiotyku wykazano ponadto istotny statystycznie wzrost oporności na przestrzeni lat objętych badaniem ( $p < 0,001$ ). *P. aeruginosa* odznaczał się 25% opornością wobec ceftazydymu. Sorlózano – Puerto i wsp. (211) ocenili czynniki etiologiczne i antybiotykooporność drobnoustrojów wywołujących ZUM wśród pacjentów < 2 r.ż. w Grenadzie (Hiszpania). Dominującymi bakteriami była *E. coli* (60,3%), *E. faecalis* (22,4%) i *Klebsiella spp.* (6,5%). Oporność pałeczki okrężnicy wobec amoksycyliny z kwasem klawulanowym i trimetoprimu z sulfametoksazolem wahała się w zakresie 20 – 30% (w zależności od grupy pacjentów). W przypadku *E. faecalis* nie odnotowano wysokich odsetków oporności. W jednym z warszawskich oddziałów dziecięcych oceniono etiologię ZUM w latach 2004 – 2006 również uzyskując znaczną przewagę *E. coli* (70 – 74%) (212). W ciągu analizowanych lat stwierdzono także wzrost częstości występowania *K. pneumoniae* (z 6% do 10%) i spadek *P. mirabilis* (z 10% do 2%) w posiewach moczu. W analizie wykazano wzrost oporności bakterii Gram (-) wobec aminopenicylin (także tych z dodatkiem inhibitora  $\beta$  – laktamazy), jednak wzrost ten nie był istotny statystycznie ( $p = 0,2$ ). Wysoki odsetek *E. coli* w badaniach bakteriologicznych moczu odnotowano także w badaniu w Valdivii (Chile) u dzieci < 15 r.ż. (81,2%) (213). W pozostałych próbkach stwierdzano wzrost *Proteus spp.* (6,9%), *Staphylococcus spp.* (2,3%), *Enterococcus faecalis* (2%), *Serratia spp.* (1,7%) oraz *Klebsiella spp.* (0,6%). W przypadku 41,8% posiewów moczu ze wzrostem *E. coli* stwierdzono oporność wobec ampicyliny, natomiast w 36% badań – oporność w stosunku do cefalosporyn I generacji. W dostępnym piśmiennictwie nie ma zbyt wielu danych oceniających antybiotykooporność w grupie pacjentów obciążonych wadą układu moczowego.

W badaniu przeprowadzonym w 2021 roku na grupie pacjentów z CAKUT odnotowano wysoki odsetek oporności bakterii Gram ujemnych wobec amoksyliny z kwasem klawulanowym (38,5%), ampicyliny z sulbaktamem (48,1%) i ampicyliny (72,3%) (214). Ponadto wykazano istotny statystycznie wzrost odsetków oporności w przypadku cefalosporyn III i IV generacji: cefotaksymu ( $p=0,004$ ), ceftazydymu ( $p=0,029$ ), cefepimu ( $p<0,001$ ) i ceftriaksonu ( $p<0,001$ ). W innym badaniu porównującym epizody ZUM wywołane przez bakterie ESBL (+) i ESBL (-) nie stwierdzono, aby obecność wady układu moczowego miała istotny statystycznie wpływ na wystąpienie zakażenia wywołanego przez bakterię produkującą  $\beta$  – laktamazę o rozszerzonym spektrum ( $p=0,19$ ) (215). W pracy Cheng i wsp. (216) dotyczącej porównania etiologii i antybiotykooporności u pacjentów  $< 15$  r.ż. wykazano istotnie statystycznie wyższe odsetki oporności wobec ampicyliny ( $p<0,05$ ), cefazoliny ( $p<0,001$ ), cefuroksymu ( $p<0,001$ ), ceftriaksonu ( $p<0,001$ ), ceftazydymu ( $p<0,005$ ), gentamycyny ( $p<0,05$ ), amikacyny ( $p<0,01$ ), ciprofloksacyny ( $p<0,05$ ) oraz trimetoprimu z sulfametoksazolem ( $p<0,001$ ) u dzieci poddanych chemioprophilaktyce ZUM niż u dzieci bez profilaktyki. W badaniu z 2013 r. przeprowadzonym przez Bitsori i wsp. (217) także stwierdzono istotnie wyższe odsetki antybiotykoopornych uropatogenów izolowanych z próbek moczu pacjentów objętych chemioprophilaktyką ZUM. W przypadku ogółu analizowanych drobnoustrojów współczynniki istotności prezentowały się następująco: amoksylina z kwasem klawulanowym  $p=0,0005$ , cefuroksym  $p=0,0002$ , ceftriakson  $p<0,0001$ , ceftazydym  $p<0,0001$ , piperacylina z tazobaktamem  $p=0,0041$ , gentamycyna  $p=0,0001$ , amikacyna  $p=0,024$ , imipenem  $p=0,049$ , trimetoprim z sulfametoksazolem  $p<0,0001$ . Natomiast wśród pacjentów z wyizolowaną *Escherichia coli* istotną różnicę odsetków oporności w porównaniu do pacjentów nieobjętych profilaktyką ZUM obserwowano w przypadku cefuroksymu ( $p=0,06$ ), ceftriaksonu ( $p=0,06$ ), ceftazydymu ( $p=0,02$ ), gentamycyny ( $p=0,01$ ) oraz trimetoprimu z sulfametoksazolem ( $p=0,005$ ). Także w pracy Ilić i wsp. (218) wykazano istotnie statystycznie wyższe odsetki szczepów antybiotykoopornych w grupie dzieci objętych chemioprophilaktyką ZUM. Różnice te dotyczyły ampicyliny ( $p=0,05$ ), amoksyliny z kwasem klawulanowym ( $p=0,038$ ) oraz trimetoprimu z sulfametoksazolem ( $p<0,01$ ). W pracy Sakran i wsp. (219) podjęto się analizy porównawczej grupy pacjentów z pierwszym epizodem ZUM oraz z nawrotami infekcji układu moczowego. W posiewach moczu *E. coli*

była stwierdzana z porównywalną częstością (80,5% vs 74,5%), natomiast odnotowano istotnie wyższy odsetek zakażeń wywołanych przez *P. aeruginosa* u dzieci z nawrotami ZUM (1,5% vs 7,5%;  $p=0,002$ ). Ponadto u dzieci z kilkoma epizodami ZUM w wywiadzie w badaniach bakteriologicznych częściej uzyskiwano wzrost bakterii ESBL(+) (1,1% vs 6,6%;  $p=0,002$ ). Uzyskano istotnie statystycznie wyższe odsetki oporności wobec cefuroksymu ( $p=0,002$ ) i cefazoliny ( $p=0,048$ ) u dzieci z nawrotami ZUM. W badaniu z 2007 r. wykazano, że w przypadku pacjentów z wywiadem nawrotowych ZUM stosowanie chemioprophylaktyki nie zmniejszało ryzyka kolejnej infekcji (HR 1.01; 95% CI 0.50-2.0), natomiast zwiększało ryzyko narastania oporności bakterii (HR 7.50; 95% CI 1.60-35.17) (132). Biorąc pod uwagę dane z piśmiennictwa w badaniu własnym uzyskano wyższy niż w większości badań odsetek próbek ze znamioną bakteriurią *P. aeruginosa* (5,8%) oraz niższy z *K. pneumoniae* (3,9%). W przypadku pacjentów z wadą układu moczowego wzrost *P. aeruginosa* odnotowano w 12,5% posiewów moczu, a w grupie obciążonych chłopców – aż w 18,3% badań. Porównywalnie wysokie odsetki uzyskano w grupie dzieci z nawrotami ZUM (odpowiednio 12,3% i 20,5%). Co ciekawe, w grupie chłopców z wywiadem nawrotów zakażeń odsetek izolowanych *E. coli* wyniósł jedynie 39,7%. ZUM o etiologii *P. mirabilis* rozpoznawano w 5,8% przypadków, co stanowi wynik porównywalny do odnotowanego w pracy z Valdivii (213), natomiast biorąc pod uwagę płeć pacjentów drobnoustrój ten wykrywano w 8,2% próbek moczu chłopców (u dziewcząt odsetek ten był niemal dwukrotnie mniejszy i wyniósł 4,4%). Dość wysoki odsetek udziału bakterii z tego rodzaju wynika prawdopodobnie z braku tradycji obrzezania chłopców w naszym kraju, a co za tym idzie – z obecnością *P. mirabilis* pod napletkiem. W niniejszej pracy porównano odsetki próbek moczu z *E. coli* i innymi drobnoustrojami odnotowując istotnie statystycznie wyższy odsetek badań ze wzrostem *E. coli* u pacjentów bez wady w porównaniu do dzieci obciążonych wadą ( $p<0,01$ ), u dzieci bez chemioprophylaktyki w porównaniu do tych objętych profilaktyką ZUM ( $p<0,001$ ) oraz u pacjentów bez nawrotów ZUM niż u tych z dodatnim wywiadem w tym kierunku ( $p<0,001$ ). Podobne wyniki uzyskali w swojej pracy Cheng i wsp. (216) oraz Bitsori i wsp. (217) odnotowując istotność statystyczną na poziomie  $p<0,001$ . Ponadto wykazano istotnie częstsze epizody ZUM ze wzrostem *E. coli* w posiewach moczu u dziewcząt z wadą układu moczowego niż u chłopców ( $p<0,01$ ), co może być związane z innymi bakteriami

bytującymi w okolicy napletka u chłopców oraz z uwarunkowaniami anatomicznymi dziewcząt wpływającymi na ZUM o tej etiologii. Wśród dostępnego piśmiennictwa nie znaleziono badań porównujących te dane. Podobną zależność odnotowano w grupie dzieci stosujących chemioprophylaktykę ( $p=0,004$ ) oraz u tych bez profilaktyki ZUM ( $p=0,035$ ). W porównaniu do większości opisanych danych z piśmiennictwa odsetki szczepów opornych wobec antybiotyków w pracy własnej były niższe, wykazano natomiast istotny statystycznie wzrost tego parametru w czasie ( $p<0,01$ ). Najwyższą oporność bakterii stwierdzono wobec ampicyliny (49,19%) oraz amoksycyliny z kwasem klawulanowym (29,60%). W przypadku *E. coli* najwyższe odsetki oporności również dotyczyły wyżej wymienionych antybiotyków i stanowiły odpowiednio 47,2% i 24,8% w całej grupie badanej, u dzieci z wadą – 50,6% i 25,0%, a u pacjentów na chemioprophylaktyce – 52,3% oraz 27,6%, a wśród pacjentów z nawrotami ZUM – 47,8% i 20,6%. W przeprowadzonej analizie oporności wobec *P. aeruginosa* najwyższy jej odsetek stwierdzono wobec tikarcyliny z kwasem klawulanowym, który wyniósł 42,9%. Należy jednak wspomnieć, że nie jest to rutynowo stosowany antybiotyk, a oceny dokonano na podstawie jedynie 7 wyników posiewu moczu (wszystkie pochodziły od pacjentów obciążonych wadą układu moczowego, stosujących chemioprophylaktykę oraz z dodatnim wywiadem nawrotowych ZUM). Spośród antybiotyków stosowanych w pediatrycznej praktyce klinicznej leczenia ZUM najwyższy odsetek oporności stwierdzono wobec piperacyliny z tazobaktamem, który wyniósł 8,7% w całej grupie badanej, wśród dzieci obciążonych wadą – 9,1%, u pacjentów stosujących chemioprophylaktykę ZUM – 4,55%, a u dzieci z nawrotami zakażeń – 5,0%. W przypadku *K. pneumoniae* największą oporność wykazano wobec amoksycyliny z kwasem klawulanowym (69,2% w całej grupie badanej, 75,0% u pacjentów z wadą układu moczowego, 66,7% u dzieci na chemioprophylaktyce ZUM i z wywiadem nawrotów zakażeń) oraz piperacyliny z tazobaktamem (odpowiednio 30,8% i po 36,4% w pozostałych analizowanych grupach). W antybiogramach *P. mirabilis* wykazano wysoką oporność wobec trimetoprimu z sulfametoksazolem (cała grupa badana – 33,3%, pacjenci obciążeni wadą układu moczowego – 25,0%, dzieci na chemioprophylaktyce ZUM – 23,1%, pacjenci z nawrotami ZUM – 22,2%) i ampicyliny (odpowiednio 27,8%, 25,0%, 30,8% i 30,8%). Należy wspomnieć, iż analiza wrażliwości wobec powyższych antybiotyków wśród dzieci z analizowanych podgrup została dokonana na podstawie



tylko kilku antybiogramów. Istotny statystycznie wzrost oporności w grupie badanej w latach 2010 – 2017 wykazano w przypadku amoksycyliny z kwasem klawulanowym ( $p<0,01$ ), piperacyliny z tazobaktamem ( $p<0,05$ ), cefotaksymu ( $p<0,05$ ), ceftazydymu ( $p<0,01$ ), cefepimu ( $p<0,01$ ), gentamycyny ( $p<0,05$ ) oraz ciprofloksacyny ( $p<0,05$ ). Dodatkowo w grupie pacjentów z wadą układu moczowego odnotowano wzrastającą częstość występowania szczepów opornych wobec ampicyliny ( $p<0,05$ ), amikacyny ( $p<0,05$ ) oraz norfloksacyny ( $p<0,05$ ), natomiast nie obserwowano istotnego statystycznie wzrostu oporności wobec gentamycyny ( $p>0,05$ ). Wśród pacjentów stosujących chemioprophylaktykę ZUM obserwowano istotne statystycznie narastanie oporności w przypadku amoksycyliny z kwasem klawulanowym ( $p<0,001$ ), piperacyliny z tazobaktamem ( $p<0,005$ ), cefotaksymu ( $p=0,005$ ), ceftazydymu ( $p<0,001$ ), cefepimu ( $p<0,005$ ), amikacyny ( $p<0,05$ ), gentamycyny ( $p<0,05$ ), ciprofloksacyny ( $p=0,005$ ), norfloksacyny ( $p<0,01$ ) oraz trimetoprimu z sulfametoksazolem ( $p<0,05$ ). W grupie dzieci z dodatnim wywiadem w kierunku nawrotów ZUM stwierdzono dodatkowo istotny statystycznie wzrost oporności wobec cefaleksyny ( $p<0,05$ ), natomiast nie wykazano istotności statystycznej w przypadku gentamycyny ( $p>0,05$ ). Co ciekawe, w niniejszym badaniu w ocenie całej grupy badanej wykazano wzrost wrażliwości bakterii w stosunku do nitrofurantoiny ( $p<0,05$ ).

Zarówno praca własna, jak i opisywane wyżej badania potwierdzają niepokojący trend w postaci narastania oporności bakterii na antybiotyki. Ponadto, możemy zauważyć, że zjawisko to występuje także w przypadku antybiotyków stosowanych standardowo w ciężkich infekcjach, np. zapalenie opon mózgowo – rdzeniowych, co czyni ten problem jeszcze bardziej alarmującym. Warto wspomnieć, że narastająca oporność na amoksycylinę z kwasem klawulanowym może wynikać z powszechnego stosowania tego antybiotyku w łagodnych infekcjach układu oddechowego (także wirusowych). Z drugiej strony, obserwowana wzrastająca wrażliwość na nitrofurantoinę może wiązać się z częstym stosowaniem antybiotyków w niepowikłanych infekcjach układu moczowego pod postacią zapalenia dolnych dróg moczowych.

W badaniu własnym podjęto się oceny odsetków stosowanych antybiotyków w terapii ZUM. Jako lek I wyboru najczęściej stosowano cefuroksym (37,8%), amoksycylinę z kwasem klawulanowym (25,85%), ceftazydym (14,38%) oraz furazydynę (9,37%). W grupie pacjentów do 2 r.ż. również dominowało

zastosowanie cefuroksymu w I rzucie leczenia, choć w nieco większym odsetku (45,79%), natomiast dużo rzadziej do leczenia włączano furazydynę (2,69%). W porównywalnym do najmłodszych pacjentów procencie, w przypadku dzieci starszych z epizodem OOZN również stosowano cefuroksym (42,16%), natomiast częściej sięgano po ceftazydim (18,63%). Furazydyna nie była w tych przypadkach stosowana. W epizodach zapalenia pęcherza moczowego również najczęściej wybierano cefuroksym (37,80%) i amoksycylinę z kwasem klawulanowym (25,85%). Odsetek zastosowań furazydyny wyniósł w tym przypadku 9,21%. W danych dostępnych w piśmiennictwie procentowy udział stosowanych antybiotyków nieco się różni od uzyskanych w niniejszym badaniu wyników. Coop i wsp. (220) przeprowadzili analizę statystyczną przepisywanych antybiotyków i chemioterapeutyków w ambulatoriach w leczeniu ZUM u dzieci i młodzieży. Najczęstszym wyborem był trimetoprim z sulfametoksazolem (49%). Inne leki stosowano dużo rzadziej: cefalosporyny III generacji (17%), amoksycylina lub ampicylina (9%), nitrofurantoina (8%), amoksycylina z kwasem klawulanowym (6%), cefalosporyny II generacji (3%). W innym badaniu, również oceniającym stosowanie antybiotyków w terapii ZUM w ramach poradni lekarza pierwszego kontaktu, także dominującą terapią była ta w oparciu o trimetoprim z sulfametoksazolem (53%) (221). Niepokojący natomiast jest fakt, że w przypadku 63% nieprawidłowo postawionych rozpoznań ZUM zastosowana została cefalosporyna III generacji (cefdinir). W 2020 r. opublikowana została praca, w której oceniono odsetki stosowanych antybiotyków w oddziale pediatrycznym w 2017 r. w jednym ze szpitali w USA (222). Najczęściej do leczenia włączano cefprozil (cefalosporyna II generacji; 23%), amoksycylinę (18%) oraz cefdinir (17%). Nitrofurantoina i trimetoprim z sulfametoksazolem były zastosowane w 1% epizodów ZUM. Watson i wsp. (223) podjęli się analizy przepisywanych antybiotyków w przypadku rozpoznania ZUM w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym. W tym wypadku najczęstszym wyborem był cefdinir (59%), trimetoprim z sulfametoksazolem (23%) oraz ciprofloksacyna (13%) (badanie dotyczyło pacjentów < 21 r.ż.). Biorąc pod uwagę analizę wyników pracy własnej wydaje się niepokojące nadużywanie antybiotykoterapii w leczeniu infekcji dolnych dróg moczowych. Może być to spowodowane nieprawidłową analizą kliniczną i interpretacją objawów pacjenta, a co za tym idzie – kwalifikacją zakażenia jako infekcji górnych dróg moczowych. Zastosowanie w tym przypadku antybiotyku



zamiast chemioterapeutyku może wiązać się z obserwowanym w niniejszej pracy wzrostem wrażliwości na nitrofurantoinę.

W ostatniej części badania, biorąc pod uwagę najczęstszy czynnik etiologiczny ZUM, czyli *E. coli*, podjęto się próby znalezienia różnic w wartościach wskaźników stanu zapalnego w zależności od statusu oporności bakterii wobec powszechnie stosowanych antybiotyków w leczeniu ZUM u dzieci (amoksycylina z kwasem klawulanowym, ampicylina, cefuroksym, gentamycyna, nitrofurantoina), a następnie oszacowania punktów odcięcia umożliwiających zakwalifikowanie drobnoustroju do grupy szczepów opornych lub wrażliwych. W dostępnej literaturze nie znalazłam danych dotyczących tego tematu. W przypadku WBC odnotowano niższe wartości tego parametru u dzieci ze wzrostem w posiewie moczu *E. coli* odpornej wobec ampicyliny ( $p < 0,05$ ), cefuroksymu ( $p < 0,01$ ) oraz nitrofurantoiny ( $p < 0,01$ ). Wykazano wyższe stężenie białka C – reaktywnego u pacjentów z *E. coli* wrażliwą na cefuroksym ( $p < 0,05$ ) i nitrofurantoinę ( $p < 0,05$ ). Natomiast w przypadku PCT nie wykazano istotności statystycznej uwzględniając analizowane antybiotyki. Przy wykorzystaniu metody CART oszacowano punkty odcięcia stężeń wskaźników stanu zapalnego sugerujące prawdopodobieństwo wystąpienia oporności. Biorąc pod uwagę amoksycylinę z kwasem klawulanowym punkt ten określono przy użyciu CRP na poziomie 97,91 mg/L, powyżej którego obserwowano większy odsetek przypadków *E. coli* wrażliwych na powyższy antybiotyk. Wysoki odsetek procentowy szczepów opornych na ampicylinę obserwowano u dzieci z WBC  $\leq 14,45$  tys./ $\mu$ L i PCT  $\leq 0,08$  ng/mL. W przypadku wartości WBC powyżej punktu odcięcia ryzyko oporności wobec ampicyliny było wyższe, kiedy CRP mieściło się w zakresie 43,91 – 123,47 mg/L, a PCT było  $\leq 0,28$  ng/mL. Analizowane wyniki wykazały, że wszyscy pacjenci z wyhodowaną *E. coli* w posiewie moczu, ze stężeniem CRP  $> 0,42$  mg/L i PCT  $\leq 6,92$  ng/mL mieli potwierdzoną wrażliwość wobec cefuroksymu. Interesujące wyniki uzyskano także określając punkt odcięcia w przypadku gentamycyny – 100% szczepów *E. coli* wyizolowanych od dzieci z liczbą WBC  $> 7,80$  tys./ $\mu$ L i PCT  $> 0,49$  ng/mL było wrażliwych na ten antybiotyk. W wyniku analizy statystycznej stwierdzono, że wartości CRP powyżej 0,11 mg/L i WBC powyżej 12,18 tys./ $\mu$ L wiązały się ze 100% wrażliwością *E. coli* wobec nitrofurantoiny. Otrzymane dane wydają się być przydatne ze względu na długi czas oczekiwania na wynik posiewu moczu wraz z antybiogramem. Znając wartości wskaźników stanu zapalnego możliwa wydaje się wstępna ocena wrażliwości

szczepów bakterii na stosowany antybiotyk i planowanie empirycznego postępowania przeciwbakteryjnego do czasu uzyskania informacji o wyhodowanym drobnoustroju z oceną jego statusu oporności.

Osiągnięte wyniki wskazują, że rosnąca oporność na antybiotyki jest ogromnym, bieżącym problemem. Nasze wstępne wyniki badań pokazują, że istnieją potencjalne czynniki, takie jak specyficzne poziomy CRP i WBC, które mogą pomóc w podjęciu decyzji o antybiotykoterapii empirycznej pierwszego rzutu. Jednak potrzebne są dalsze badania na większej grupie pacjentów, aby potwierdzić te dane.

## VII. WNIOSKI

- 1) Najczęstszym czynnikiem etiologicznym ZUM w dalszym ciągu pozostaje *Escherichia coli* odpowiadająca za niemal  $\frac{3}{4}$  zakażeń, natomiast jednocześnie odnotowano wzrost częstości występowania *Pseudomonas aeruginosa* w próbkach moczu.
- 2) W ostatnich latach obserwuje się niepokojący trend narastania oporności bakterii wobec antybiotyków.
- 3) Nieprawidłowa kwalifikacja zakażenia dolnych dróg moczowych jako OOZN i zastosowanie w tym wypadku antybiotyku zamiast chemioterapeutyku sprzyja narastającej oporności na antybiotyki, a także może wiązać się z obserwowanym wzrostem wrażliwości na nitrofurantoinę.
- 4) Alarmujący jest wzrost odsetka szczepów opornych na antybiotyki wyższych szczebli, np. cefalosporyn III i IV generacji.
- 5) Stężenia parametrów stanu zapalnego mogą służyć jako potencjalne wykładniki, dzięki którym można wstępnie ocenić wrażliwość bakterii na stosowany antybiotyk i zaplanować empiryczną antybiotykoterapię. Niezbędne są natomiast dalsze badania, aby potwierdzić otrzymane wyniki.

## VIII. OGRANICZENIA BADANIA

Niniejsze badanie ma pewne ograniczenia, które wynikają przede wszystkim z objęcia nim małej liczby uczestników z tylko jednego ośrodka. Ponadto było to badanie retrospektywne, w którym oceniano wcześniej uzyskane dane, a co za tym idzie – nie było możliwe szczegółowe rozplanowanie ich pozyskiwania. Praca była prowadzona na grupie pacjentów hospitalizowanych, co ogranicza użycie uzyskanych wyników wśród wszystkich dzieci z ZUM oraz skłania do przeprowadzenia analizy także w grupie pacjentów ambulatoryjnych. Badanie skupiało się na jednym konkretnym rodzaju infekcji (nie uwzględniając ewentualnych innych chorób towarzyszących), co mogło mieć wpływ na szacowaną czułość markerów stanu zapalnego. Dodatkowo nie wszystkie zmienne kliniczne wpływające na stężenia wskaźników infekcji zostały uwzględnione (np. anemia). Ponadto, u niektórych pacjentów mogły wystąpić kliniczne objawy ciężkiego zakażenia, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, a uzasadniałyby zastosowanie antybiotykoterapii.

## IX. PIŚMIENNICTWO

1. Postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego (<http://ptnfd.org/wp-content/uploads/2012/07/Zalecenia-PTND.pdf>).
2. Shaikh N., Morone N.E., Bost J.E. i in. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta – analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 302 – 308.
3. Boczek L.A., Rice E.W., Johnston B. i in. Occurrence of antibiotic – resistant uropathogenic *Escherichia coli* clonal group A in wastewater effluents. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73: 4180 – 4184.
4. Bean D.C., Krahe D., Wareham D.W. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London 2005 – 2006. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2008; 7: 13.
5. Wyszynska T. Choroby układu moczowego u dzieci. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1982: 156 – 177.
6. Bell L.E., Mattoo T.K. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin Nephrol.* 2009; 29: 349 – 359.
7. Szczapa J. (red.): Podstawy neonatologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 297 – 298.
8. Zies L., Ramirez J., Jannach J.R. Incidence of bacteriuria in the premature infant as determined by suprapubic aspiration. *J Fla Med Assoc.* 1968; 55: 452 – 454.
9. Keeton J.E., Hillis R.S. Urinary tract infections in black female children. *Urology.* 1975; 6 (1): 39 – 42.
10. Akram M., Shahid M., Khan A.U. Etiology and antibiotic resistance patterns of community acquired urinary tract infections in JNMC Hospital Aligarh. India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007; 6: 4.
11. Lutter S.A., Currie M.L., Mitz L.B. i in. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159: 924 – 928.
12. Dzierżanowska D., Kamińska W., Wieczynska J. Zakażenia układu moczowego w urologii – zapobieganie. *Przegl Urolog.* 2001; 1: 32 – 35.
13. Grzesiowski P. Szpitalne zakażenia układu moczowego u pacjentów cewnikowanych. *Przegl Urolog.* 2003; 3: 79 – 85.

14. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long – term Management. NICE Clinical Guidelines, No. 54. London: RCOG Press; 2007.
15. Sussman M., Gally D.L. The biology of cystitis: host and bacterial factors. *Annu Rev Med.* 1999; 50: 149 – 158.
16. Schwan W.R., Lee J.L., Lenard F.A. i in. Osmolarity and pH growth conditions regulate film gene transcription and type I pilus expression in uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 2002; 70: 1391 – 1402.
17. Svanborg C., Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997; 11 (3): 513 – 529.
18. Säeman M.D. i wsp. Tamm – Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35: 227 – 235.
19. Krzeska J., Ostojcka J., Dzierżanowska D. Rola przyczepności bakterii *E. Coli* w patogenezie i przebiegu klinicznym zakażeń dróg moczowych. *Pol Tyg Lek.* 1992; 47: 31 – 33.
20. Soman N.A., Jeoung – Sook S., Ravi M. Type 1 Fimbriated *Escherichia coli* – mast cell concentration in cystitis. *Jour Inf Dis.* 2001; 183 (Suppl 1): S51 – 55.
21. Dzierżanowska D. Zakażenia szpitalne. 2008; α – medicapress Bielsko – Biała.
22. Rasko D.A., Philips J.A., Li X. i in. Identification of DNA sequences from a second pathogenicity island of uropathogenic *Escherichia coli* CFT073: probes specific for uropathogenic populations. *J Infect Dis.* 2001; 184 (8): 1041 – 1049.
23. Mirecka A. Adhezja uropatogennych szczepów *Escherichia coli* do komórek nabłonka moczowego. *Przegł Urol.* 2011; 4: 68.
24. Mulvey M.A. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol.* 2002; 4 (5): 257 – 271.
25. Baka – Ostrowska M. Zakażenia układu moczowego u dzieci. *Przegł Urol.* 2006; 40: 31 – 32.

26. Watts R.E., Tan C.K., Ulett G.C. i in. *Escherichia coli* 83972 expressing a P fimbriae oligosaccharide receptor mimic impairs adhesion of uropathogenic *E. coli*. *J Infect Dis.* 2012; 206: 1242 – 1249.
27. Kallenius G., Mollby R., Svenson S.B. i in. Occurrence of P – fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Lancet.* 1981; 2: 1369.
28. Hryniewicz W., Sulikowska A. Pozaszpitalne zakażenia układu moczowego. *Przeg Urol.* 2001; 3: 7.
29. Hermann V., Palma P., Geo M.S., Lima R.S.B.C. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Related Conditions. *Int Urogynecol J.* 2002; 13: 210 – 213.
30. Ong C.L.Y., Ulett G.C., Mabbett A.N. i in. Identification of Type 3 Fimbriae In Uropathogenic *Escherichia coli* Reveals a Role In Biofilm Formation. *J Bacteriol.* 2008; 190 (3): 1054 – 1063.
31. Serwin A.L. Pathogenesis of Afa/Dr Diffusely Adhering *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews.* 2005; 18 (2): 264 – 292.
32. Ulett G.C., Valle J., Beloin C. i in. Functional Analysis of Antigen 43 in Uropathogenic *Escherichia coli* Reveals a Role in Long – Term Persistence in the Urinary Tract. *Infection and Immunity.* 2007; 75 (7): 3233 – 3244.
33. Rashid R.A., Tarr P.I., Mosely S.L. Expression of *Escherichia coli* IrgA homologue adhesin is regulated by the ferric uptake regulation protein. *Microb Pathog.* 2006; 41 (6): 207 – 217.
34. Fluit A.C., Schmitz F.J., Verhoef J. i in. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20: 188.
35. Kumon H. Management of Biofilm Infections in the Urinary Tract. *World J Surg.* 2000; 24: 1193.
36. Jakobsson B., Berg U., Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child.* 1994; 70: 111.
37. Haller M., Brandis M., Berner R. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 982.

38. Hayami H., Goto T., Kawahara M. i in. Activities of  $\beta$  – lactams, fluoroquinolones, amikacin and fosfomicin alone and combination against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from complicated urinary tract infections. *J Infect Chemother.* 1999; 5: 130.
39. Gillis R., Iglewski B. Azithromycin Retards *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation. *J Clin Microbiol.* 2004; 12: 5842.
40. Mitsuya Y., Kawai S., Kobayashi H. Influence of macrolides on guanosine diphospho – D – mannose dehydrogenase activity in *Pseudomonas* biofilm. *J Infect Chemoter.* 2000; 6: 45.
41. Mysorekar I.U., Mulvey M.A., Hultgren S.J. i in. Molecular regulation of urothelial renewal and host defenses during infection with uropathogenic *Escherichia coli*. *J Biol Chem.* 2002; 277: 7412 – 7419.
42. Hryniewicz W., Grzesiowski P., Mészáros J. i in. Zakażenia układu moczowego. Etiologia, rozpoznawanie, leczenie. Wyd. 2. Fundacja Centrum Mikrobiologii Klinicznej, Warszawa 2001.
43. Carlsson S., Wiklund N.P., Engstrand L. i in. Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide.* 2001; 5: 580 – 586.
44. Fair W.R., Couch J., Wehner N. Prostatic antibacterial factor. Identity and significance. *Urology.* 1976; 7: 169 – 177.
45. Kelleher S.L., McCormick N.H., Velasquez V. i in. Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate, and mammary gland. *Adv Nutr.* 2011; 2: 101 – 111.
46. Pak J., Pu Y., Zhang Z.T. i in. Tamm – Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakim Ia and Ib receptors. *J Biol Chem.* 2001; 276: 9924.
47. Rejnhart H.H., Sobel J.D. The role of Tamm – Horsfall protein in the pathogenesis of urinary tract infection. *Int Urogynecol J.* 1992; 3: 191 – 196.
48. Rejnhart H.H., Spencer J.R., Zaki N.F. i in. Quantitation of urinary Tamm – Horsfall protein in children with urinary tract infection. *Ped Urol* 1992; 22: 194 – 199.
49. Weichhart T., Haidinger M., Hörl W.H. i in. Current concepts of molecular defence mechanisms operative during urinary tract infection. *Eur J Clin Invest.* 2008; 38 (Suppl. 2): 29 – 38.



50. Radek K., Gallo R. Antimicrobial peptides natural effectors of the innate immune system. *Semin Immunopathol.* 2007; 29: 27 – 43.
51. Pastuszko A., Ziółko E. i wsp. Śluzówkowy układ odpornościowy w układzie moczowo – płciowym. *Urol Pol.* 2007; 60: 3.
52. Lach P.A., Elster A.B., Roghmann K.J. Sexual behavior and urinary tract infection. *Nurse Pract.* 1980; 5 (1): 27 – 32.
53. Szweda H., Józwik M. Urinary tract infections during pregnancy – an updated overview. *Dev Period Med.* 2016; 20 (4): 263 – 272.
54. Jacobson S.H., Hansson S., Jakobsson B. Vesicoureteric reflux: occurrence and long – term risks. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1999; 431: 22 – 30.
55. Mackie G.G., Awang H., Stephens F.D. The ureteric orifice: The embryologic key to radiologic status of duplex kidneys. *J Pediatr Surg.* 1975; 10: 473–481.
56. Noe H.N., Wyatt R.J., Peeden J.N. i in. The transmission of vesicoureteric reflux from parent to child. *J Urol.* 1992; 148: 1869 – 1871.
57. DeVargas A., Evans K., Ransley P. i in. A family study of vesicoureteric reflux. *J Med Genet.* 1978; 15: 85 – 92.
58. Hallowell J.G., Greenfield S.P. Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2002; 168: 2138 – 2141.
59. Kunin C.M., Deutscher R., Paquin A. Urinary tract infections in school children: An epidemiologic, clinical and laboratory study. *Medicine.* 1964; 43: 91 – 130.
60. Lopez Pereira P., Martinez Urrutia M.J., Jaureguizar E. Initial and long – term management of posterior urethral valves. *World J Urol.* 2004; 22: 418 – 424.
61. Ardissino G., Dacco V., Testa S. i in. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics.* 2003; 111: 382 – 387.
62. Hendren W.H. Posterior urethral valves in boys a broad clinical spectrum. *J Urol.* 1971; 106 (2): 298 – 307.
63. Dewan P.A., Zappala S.M., Ransley P.G. i in. Endoscopic reappraisal of the morphology of congenital obstruction of the posterior urethra. *Br J Urol.* 1992; 70 (4): 439 – 444.
64. Atwell J.D. Posterior urethral valves in the British Isles: a multicenter B.A.P.S review. *J Pediatr Surg.* 1983; 18 (1): 70 – 74.

65. Hayden S.A., Russ P.D., Pretorius D.H. i in. Posterior urethral obstruction: prenatal sonographic findings and clinical outcome in fourteen cases. *J Ultrasound Med.* 1988; 7: 371 – 375.
66. Hobbins J.C., Robero R., Grannum P. i in. Antenatal diagnosis of renal anomalies with ultrasound. I. Obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 148: 868 – 877.
67. Hawkins J.S., Dashe J.S., Twickler D.M. MRI diagnosis of severe fetal renal anomalies. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 328.e1 – 328.e5.
68. Reinberg Y., De Castano I., Gonzalez R. Prognosis for patients with prenatally diagnosed posterior urethral valves. *J Urol.* 1992; 148: 125 – 126.
69. Lopez Pereira P., Martinez Urrutia M.J., Espinosa L. i in. Long – term consequences of posterior urethral valves. *J Ped Urol.* 2013; 9: 590 – 596.
70. Larijani F.J., Moghtaderi M., Hajizadeh N. i in. Preventing kidney injury in children with neurogenic bladder dysfunction. *Int J Prev Med.* 2013; 4 (12): 1359 – 1364.
71. Filler G., Gharib M., Casier S. i in. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44: 817 – 827.
72. Yildiz Z.A., Candan C., Arga M. i in. Urinary tract infections in children with myelodysplasia in whom clean intermittent catheterization was administered. *Türk Ped Arş.* 2014; 49: 36 – 41.
73. Schlager T.A., Anderson S., Trudell J. i in. Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *J Pediatr.* 1998; 132: 704 – 708.
74. Abrams P., Cardozo L., Fall M. i in. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol. Urodynam.* 2002; 21: 167 – 178.
75. Wszyńska T. Moczzenie nocne. *Standardy Medyczne, Suplement Nefrologiczny.* 2001; 17.
76. Caldwell P.H., Edgar D., Hodson E. i in. Bedwetting and toileting problems in children. *Med J Aust.* 2005; 182 (4): 190 – 195.
77. Lottmann H.B., Alova I. Primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children and adolescents. *Int J Clin Pract Suppl.* 2007; 155: 8 – 16.

78. Nevéus T., von Gontard A., Hoebeke P. i in. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2006; 176: 314 – 324.
79. van Gool J.D., Bloom D.A., Butler R.J. i in. Conservative management in children. Definitions and terminology. W: Abrams P., Khoury S., Wein A. (red.). *Incontinence, 1st International Consultation on Incontinence.* Monaco 1998; 495 – 498.
80. Paruszkiewicz G. Diagnostyka i leczenie zaburzeń oddawania moczu u dzieci. Część III. Leczenie zaburzeń oddawania moczu u dzieci. *Med Rodzinna* 2001; 2: 92 – 101.
81. O'Regan S., Yazbeck S., Schick E. Constipation, bladder instability, urinary tract infection syndrome. *Clin Nephrol.* 1985; 23: 152 – 154.
82. Snopfner C.E. Urinary tract pathology associated with constipation. *Radiology.* 1968; 90: 865 – 877.
83. Anagnostopoulous J., Mavromihaus J., Markantonatos A. i in. Constipation: a cause of enuresis. *Pediatr Surg.* 1989; 4: 171 – 174.
84. Loening – Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics.* 1997; 100: 228 – 232.
85. Loening – Baucke V. Prevalence rate for constipation and faecal and urinary incontinence. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 486 – 489.
86. Hyman P.E., Fleisher D. Functional fecal retention. *Pract Gastroenterol.* 1992; 16: 29 – 37.
87. O'Regan S., Yazbaeck S. Constipation a cause of enuresis, urinary tract infection and vesicouretral reflux in children. *Med Hypotheses.* 1985; 17: 409 – 413.
88. Lewis G., Rudolph C.D. Practical approach to defecation disorder in children. *Pediatr Ann.* 1997; 26: 260 – 268.
89. Kasirga E., Akil I., Yilmaz O. i in. Evaluation of voiding dysfunction in children with chronic functional constipation. *Turk J Pediatr.* 2006; 48: 340 – 343.
90. O'Regan S., Yazbeck S., Hamberger B. i in. Constipation a commonly unrecognized cause of enuresis. *Am J Dis Child.* 1986; 140: 260 – 261.

91. Dohil R., Roberts E., Jones K.V. i in. Constipation and reversible urinary tract abnormalities. *Arch Dis Child*. 1994; 70: 56 – 57.
92. Romanczuk W., Korczawski R. Chronic constipation: a cause of recurrent urinary tract infections. *Turk J Pediatr*. 1993; 35: 181 – 188.
93. Milliner D.S., Murphy M.E. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68: 241 – 248.
94. Eberdt – Gołąbek B. Badania nad skutecznością leczenia kamicy układu moczowego u dzieci w zależności od jej etiologii. *Probl Med Wieku Rozw*. 1988; 15: 5 – 64.
95. Noe H.N., Stapleton F.B., Jerkins G.R. i in. Clinical experience with pediatric urolithiasis. *J Urol*. 1983; 129: 1166 – 1168.
96. Elliott D., Opas L.M. Consultation with the specialist: Renal stones. *Pediatr Rev*. 1999; 20: 280 – 282.
97. Griffith D.P., Musher D.M., Itin C. Urease, the primary cause of infection – induced urinary stones. *Invest Urol*. 1976; 13: 346 – 350.
98. Gleeson M.J., Griffith D.P. Struvite calculi. *Br J Urol*. 1993; 71: 503 – 511.
99. Hooton T.M., Bradley S.F., Cardenas D.D. i in. 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: 625 – 663.
100. Cohen A. A microbiological comparison of a povidone – iodine lubricating gel and a control as catheter lubricants. *J Hosp Infect*. 1985; 6 (Suppl A): 155 – 161.
101. Daifuku R., Stamm W.E. Bacterial adherence to bladder uroepithelial cells in catheter – associated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1208 – 1213.
102. Nicolle LE. Catheter – related urinary tract infection. *Drugs Aging* 2005; 22: 627 – 639.
103. Warren J.W., Tenney J.H., Hoopes J.M. i in. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis*. 1982; 146: 719 – 723.
104. Rainiene T. Immunosuppression in the past and today. *Acta Med Lituanica*. 2005; 12: 10 – 17.

105. Rathee P., Chaudhary H., Rathee S. i in. Immunosuppressants: a Review. *Pharma Innovation J.* 2012; 1: 90 – 101.
106. Radzikowska E. Zapalenia płuc w immunosupresji – ogólne problemy kliniczne. *Pneumonol Alergol Pol.* 2010; 78: 236 – 243.
107. Haubitz M. Acute and long – term toxicity of cyclophosphamide. *Transplantations Medizin.* 2007; 19: 26 – 31.
108. Oliveira V.D., Zankl H., Rath T. Mutagenic and cytotoxic effects of immunosuppressive drugs on human lymphocyte cultures. *Exp Clin Transplant.* 2004; 2: 273 – 279.
109. Ciliao H.L., Ribeiro D.L., Camargo – Godoy R.B. i in. Cytotoxic and genotoxic effects of high concentrations of the immunosuppressive drugs cyclosporine and tacrolimus in MRC – 5 cells. *Exp Toxicol Pathol.* 2015; 67: 179 – 187.
110. Schweingruber N., Haine A., Tiede K. i in. Liposomal encapsulation of glucocorticoids alters their mode of action in the treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2011; 187: 4310 – 4318.
111. Turan H., Serefhanoglu K., Torun A.N. i in. Frequency, risk factors and responsible microorganisms of asymptomatic bacteriuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ipj Infect Dis.* 2008; 61: 236 – 238.
112. Rayfield E.J., Ault M.J., Keusch G.T. i in. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med.* 1982; 72: 439 – 450.
113. Ghanim H., Mohanty P., Deopurkar R. i in. Acute modulation of toll – like receptors by insulin. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1827 – 1831.
114. Sejdiu I., Torffvit O. Decreased urinary concentration of Tamm – Horsfall protein is associated with development of renal failure and cardiovascular death within 20 years in type 1 but not in type 2 diabetic patients. *Scand J Urol Nephrol.* 2008; 42: 168 – 174.
115. Życińska K., Wardyn K. Zakażenia układu moczowego u dorosłych. *Nefrol Nadciśn Tętn.* 2005; 6: 8 – 29.
116. Holmquist P., Torffvit O., Jørgensen P.E. i in. Early urinary changes in Tamm – Horsfall protein and epidermal growth factor in diabetic children. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 488 – 492.
117. Cooke G.S., Hill A.V. Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nat Rev Genet.* 2001; 2: 967.

118. Hill A.V. The genomics and genetics of human infectious disease susceptibility. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001; 2: 373.
119. Scholes D., Hawn T.R., Roberts P.L. i in. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol.* 2010; 184: 564 – 569.
120. Kaufman J., Temple – Smith M., Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open.* 2019; 3 (1): e000487.
121. Duława J. Zakażenia układu moczowego. W: Myśliwiec M. (red.). *Nefrologia.* Wydawnictwo Medical Tribune Polska, Warszawa 2009; 344 – 345.
122. Whiting P., Westwood M., Watt I. i in. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2005; 5: 4.
123. Ramage I.J., Chapman J.P., Hollman A.S. i in. Accuracy of clean – catch urine collection in infancy. *J. Pediatr.* 1999; 135: 765 – 767.
124. Austin B.J., Bollard C., Gunn T.R. Is urethral catheterization a successful alternative to suprapubic aspiration in neonates? *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 34 – 36.
125. Wingerter S., Bachur R. Risk factors for contamination of catheterized urine specimens in febrile children. *Pediatr Emerg Care.* 2011; 27: 1 – 4.
126. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Urinary tract infection in children. [http:// guidance.nice.org.uk](http://guidance.nice.org.uk)
127. Finnell S.M., Carroll A.E., Downs S.M. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Technical report — diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics* 2011; 128: e749 – e770.
128. Leroy S., Gervaix A. Procalcitonin, a useful biomarker in pediatric urinary tract infection. *Arch Pediatr.* 2013; 20: 54 – 62.
129. Biggi A., Dardanelli L., Pomerio G. i in. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 733 – 738.
130. Wettergren B., Jodal U., Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year life. *Acta Paediatr Scan.* 1985; 74: 925.

131. Hoberman A., Wald E.R., Hickey R.W. i in. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*. 1999; 104: 79 – 86.
132. Conway P.H., Cnaan A., Zaoutis T. i in. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007; 298 (2): 179 – 186.
133. RIVUR Trial Investigators; Hoberman A., Greenfield S.P., Mattoo T.K. i in. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2367 – 2376.
134. Czerwionka – Szaflarska M., Pawłowska M. Evaluation of the effectiveness of Uro – Vaxom in recurrent urinary tract infections in children. *Pediatrics Polska*. 1996; 71: 599 – 604.
135. Lee S.J., Lee J.W. Probiotics prophylaxis in infants with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 609 – 613.
136. Mohseni M.J., Aryan Z., Emamzadeh – Fard S. i in. Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Iran Pediatr*. 2013; 23: 430 – 438.
137. Jepson R.G., Williams G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD001321.
138. Craig J.C., Simpson J.M., Williams G.J. i in. Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) Investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1748 – 1759.
139. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts K.B. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011; 128: 595 – 610.
140. Robinson J.L., Finlay J.C., Lang M.E. i in. Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee, Infectious Diseases and Immunization Committee. Urinary tract infections in infants and children: diagnosis and management. *Paediatr Child Health*. 2014; 19: 315 – 319.
141. Fitzgerald A., Mori R., Lakhanpaul M. Interventions for covert bacteriuria in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: CD006943.

142. El Amari E.B., Hadaya K., Bühler L i in. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 4109 – 4114.
143. Nowakowska M., Rogala – Zawada M., Wiechuła B. i in. Czynniki etiologiczne zakażeń układu moczowego u dzieci i ich wrażliwość na antybiotyki. *Wiad Lek*. 2004; 57 (9 – 10): 438 – 443.
144. Wojciechowska M., Zajączkowska M., Majewski M. i in. Lekowrażliwość bakterii wywołujących zakażenia układu moczowego u dzieci — obserwacje własne ośrodka. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2017; 11 (1): 21 – 25.
145. Vandecasteele S.J., De Vriese A.S. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int*. 2010; 77 (9): 760 – 764.
146. Verbist L., Verpooten G.A., Giuliano R.A. i in. Pharmacokinetics and tolerance after repeated doses of imipenem/cilastatin in patients with severe renal failure. *J Antimicrob Chemother*. 1986; 18 Suppl: e115 – e120.
147. Vos M.C., Vincent H.H., Yzerman E.P.F. i in. Drug clearance by continuous haemofiltration: results with the AN – 69 capillary haemofilter and recommended dose adjustments for seven antibiotics. *Drug Invest*. 1994; 7: 315 – 322.
148. Wallis S.C., Mullany D.V., Lipman J. i in. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno – venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 665 – 672.
149. McCarter Y., Burs E.M., Hall G.S. i in. Laboratory diagnosis of urinary tract infections. *Cumitech 2C, ASM 2009*.
150. Winberg J., Bergström T., Jacobsson B. Morbidity, age and sex distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. *Kidney Int Suppl*. 1975; 4: 101 – 106.
151. Sood A., Penna F. J., Eleswarapu S. i in. Incidence, admission rates and economic burden of pediatrics emergency department visits for urinary tract infection: Data from the nationwide emergency department sample, 2006 to 2011. *J Ped Urol*. 2015; 11 (5): 246.e1 – 246.e8.
152. Benador D., Benador N., Slosman D.O. i in. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr*. 1994; 124: 17 – 20.



153. Bjorgvinsson E., Majd M., Eggli K.D. Diagnosis of acute pyelonephritis in children: comparison of sonography and <sup>99m</sup>Tc – DMSA scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol.* 1991; 157 (3): 539 – 543.
154. Berg U.B. Long – term follow – up of renal morphology and function in children with recurrent pyelonephritis. *J Urol.* 1992; 148: 1715 – 1720.
155. Rushton H.G., Majd M., Jantusch B. i in. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with <sup>99m</sup> technetium – dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol.* 1992. 147 (5): 1327 – 1332.
156. Stark H. Urinary tract infections in girls: the cost – effectiveness of currently recommended investigative routines. *Pediatr Nephrol.* 1997; 11 (2): 174 – 177.
157. Milas V. Pušeljić S., Štimac M i in. Urinary tract infection (UTI) in newborns: risk factors, identification and prevention of consequences. *Coll. Antropol.* 2013; 37 (3): 871 – 876.
158. Ladomenou F., Bitsori M., Galanakis E. Incidence and morbidity of urinary tract infection in a prospective cohort of children. *Acta Paediatrica.* 2015; 104 (7): 324 – 329.
159. Winberg J., Andersen H.J., Bergström T. i in. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatrica.* 1964; 63 (252): 1 – 20.
160. Hanna – Wakim R.H., Ghanem S.T., Helou M.W. i in. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015; 5: 45.
161. Zorc J.J., Levine D.A., Platt S.L. i in. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics.* 2005; 116: 644 – 648.
162. Shaw K. N., Gorelick M., McGowan K. L. i in. Prevalence of Urinary Tract Infection in Febrile Young Children in the Emergency Department. *Pediatrics.* 1998; 102(2): e16.
163. Dar – Shong L., Shing – Huey H., Chun – Chun L. i in. Urinary Tract Infection in Febrile Infants Younger Than Eight Weeks of Age. *Pediatrics.* 2000; 105: e20.
164. Ginsburg C.M., McCracken G.H. Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics.* 1982; 69: 409 – 412.

- 165.Hsu P. – C., Chen S. – J. Obesity and risk of urinary tract infection in young children presenting with fever. *Medicine*. 2018; 97 (49): e13006.
- 166.Yim H.E., Han K.D., Kim B. i in. Impact of early – life weight status on urinary tract infections in children: a nationwide population – based study in Korea. *Epidemiol Health*. 2021; 43: e2021005.
- 167.Grier W.R., Kratimenos P., Singh S. i in. Obesity as Risk Factor for Urinary Tract Infection in Children. *Clinical Pediatrics*. 2016; 55 (10): 952 – 956.
- 168.Byun H.J., Ha J.Y., Jung W. i in. The impact of obesity on febrile urinary tract infection and renal scarring in children with vesicoureteral reflux. *Journal of Pediatr Urol*. 2017; 13 (1): 67.e1 – 67.e6.
- 169.Yang T.H., Yim H.E., Yoo K.H. Obesity and a Febrile Urinary Tract Infection: Dual Burden for Young Children?. *Urology*. 2014; 84 (2): 445 – 449.
- 170.Ko S.Y., Lee J.H., Rho Y. II. Relationship between Obesity and UTI in children Under 2 Years of Age Admitted with Fever. *Childhood Kidney Diseases*. 2018; 22 (2): 58 – 63.
- 171.Nikbakhsh A., Mahmoodzadeh H., Hejazi S. i in. Risk Factors of Acute Renal Cortical Lesions in Scintigraphy in Children with Urinary Tract Infection. *J Ped Nephrol*. 2015; 3 (4): 143 – 148.
- 172.Nuutinen M., Uhari M. Recurrence and follow – up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol*. 2001; 16: 69 – 72.
- 173.Panaretto K.S., Craig J.C., Knight J.F. i in. Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children. *J Paediatr Child Health*. 1999; 35: 454 – 459.
- 174.Smellie J.M., Hodson C.J., Edwards D. i in. Clinical and Radiological Features of Urinary Infection in Childhood. *Brit Med J*. 1964; 2: 1222 – 1226.
- 175.Berström T. Sex differences in childhood urinary tract infection. *Arch Dis Childh*. 1972; 47: 227 – 232.
- 176.Mårild S., Jodal U. Incidence rate of first – time symptomatic urinary tract infection in children. *Acta Paediatr*. 1998; 87: 549 – 552.
- 177.Shaikh N., Martin J.M., Hoberman A. i in. Host and bacterial Markers that Differ in Children with Cystitis and Pyelonephritis. *J Pediatr*. 2019; 209: 146 – 153.

178. Nikfar R., Khotae G., Ataee N. i in. Usefulness of procalcitonin rapid test for diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department. *Pediatrics International*. 2010; 52 (2): 196 – 198.
179. Gervaix A., Galetto – Lacour A., Gueron T. i in. Usefulness of procalcitonin and C – reactive protein rapid tests for management of children with urinary tract infection. *The Pediatric Infect Dis J*. 2001; 20 (5): 507 – 511.
180. Huang D.T., Huang F.Y., Tsai T.C. i in. Clinical differentiation of acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in children. *J Microbiol Immunol and Infect*. 2007; 40 (6): 513 – 517.
181. Garin E.H., Olavarria F., Araya C. i in. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1002 – 1006.
182. Orellana P., Baquedano P., Rangarajan V. i in. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring and vesicoureteral reflux. *Ped Nephrol*. 2004; 19: 1122 – 1126.
183. Polito C., Rambaldi P.F., Signoriello G. i in. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux. *Ped Nephrol*. 2006; 21: 521 – 526.
184. Yilmaz I., Peru H., Yilmaz F.H. i in. Association of vesicoureteral reflux and renal scarring in urinary tract infections. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116 (4): 542 – 547.
185. Steel D.M., Whitehead A.S. The major acute phase reactants: C – reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today*. 1994; 15: 81 – 88.
186. Gewurz H. Biology of C – reactive protein and the acute phase response. *Hosp Pract*. 1982; 17 (6): 67 – 81.
187. Vigushin D., Pepys M., Hawkins P. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C – reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*. 1993; 91 (4): 1351 – 1357.
188. Friedman – Gruszczyńska J. Ocena przydatności klinicznej oznaczania stężenia białka CRP w chorobach infekcyjnych u dzieci. *Pediatrics Polska*. 2008; 83 (1): 49 – 53.

189. Ayazi P., Mahyar A., Hashemi H.J. i in. Comparison of Procalcitonin and C – reactive Tests in Children with Urinary Tract Infection. *Iran J Pediatr.* 2009; 19 (4): 381 – 386.
190. Xu R.Y., Liu H. W., Liu J.L. i in. Procalcitonin and C – reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urol.* 2014; 14: 45.
191. Wachnicka – Bąk A., Nowak J., Szwejkowska M. i in. Zakażenie układu moczowego u dzieci w pierwszym roku życia w materiale Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego. *Pediatr Med Rodz.* 2016; 12 (1): 54 – 68.
192. Casado – Flores J., Blanco – Quirós A., Asensio J. i in. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C – reactive protein and neutrophil count. *Ped Critical Care Med.* 2003; 4 (2): 190 – 195.
193. Meisner M. Procalcitonin: erfahrungen mit einer neuen messgroesse fuer bakterielle infektionem und systemische inflammation. *J Lab Med.* 1999; 23: 263 – 272.
194. Prat C., Dominguez J., Rodrigo C. i in. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 438 – 442.
195. Sun H.L., Wu K.H., Chen S.M. i in. Role of Procalcitonin in Predicting Dilating Vesicoureteral Reflux in Young Children Hospitalized With a First Febrile Urinary Tract Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32 (9): 348 – 354.
196. Ayazi P., Mahyar A., Daneshi M.M. i in. Diagnostic Accuracy of the Quantitative C – reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate and White Blood Cell Count in Urinary Tract Infections among Infants and Children. *Malays J Med Sci.* 2013; 20 (5): 40 – 46.
197. Dar – Shong L., Shing – Huey H., Chun – Chun L. i in. Urinary Tract Infection in Febrile Infants Younger Than Eight Weeks of Age. *Pediatrics.* 2000; 105 (2): e20.
198. Peltola V., Mertsola J., Ruuskanen O. Comparison of Total White Blood Cell Count and Serum C – reactive Protein Levels in Confirmed Bacterial and Viral Infections. *J Pediatr.* 2006; 149: 721 – 724.

199. Rimal H.S., Walavalkar S. The Role of Quantitative C – reactive Protein, White Blood Cell Count and Pyuria in Predicting Urinary Tract Infection Among Febrile Infants and Children. *Birat Journal of Health Sciences*. 2018; 2 (3): 296 – 299.
200. Lee H.S., Kwak Y.H., Park J.W. i in. Performances of serum creatinine, C – reactive protein and white blood cell to predict urinary tract infection in febrile children younger than 24 months of age. *Pediatr Emerg Med J*. 2020; 7 (1): 28 – 34.
201. Jung N., Byun H.J., Park J.H. i in. Diagnostic accuracy of urinary biomarkers in infants younger than 3 months with urinary tract infection. *Korean J Pediatr*. 2018; 61 (1): 24 – 29.
202. Megged O. Bacteremic vs nonbacteremic urinary tract infection in children. *Am J Emerg Med*. 2017; 35 (1): 36 – 38.
203. Hassan F.O., Edan A.I., Al Ubaidy M.S. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract a single center study. *Karbala Journal of Medicine*. 2020; 13 (2): 2367 – 2376.
204. Salo J., Ikaheimo R., Tapiainen T. i in. Childhood Urinary Tract Infections as a Cause of Chronic Kidney Disease. *Pediatrics*. 2011; 128 (5): 840 – 847.
205. Kim S.H., Lyu S.Y., Kim H.Y. i in. Can absence of pyuria exclude urinary tract infection in febrile infants? About 2011 AAP guidelines on UTI. *Pediatr Int*. 2016; 58 (6): 472 – 475.
206. Shaikh N., Osio V.A., Wessel C.B. i in. Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria in Children: A Meta – Analysis. *J Pediatr*. 2020; 217: 110 – 117.
207. Shrestha L.B., Baral R., Poudel P. i in. Clinical, etiological and antimicrobial susceptibility profile of pediatric urinary tract infections in a tertiary care hospital of Nepal. *BMC Pediatrics*. 2019; 19: 36.
208. Wang J., He L., Sha J. i in. Etiology and antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection. *Pediatrics International*. 2018; 60 (5): 418 – 422.
209. Chander J., Singla N. Changing Etiology and Antibiogram of Urinary Tract Isolates from Pediatric Age Group. *Libyan Journal of Medicine*. 2008; 3 (3): 122 – 123.

210. Mirsoleymani S.R., Salimi M., Brojeni M.S. i in. Bacterial Pathogens and Antimicrobial Resistance Patterns in Pediatric Urinary Tract Infections: A Four – Year Surveillance Study (2009 – 2012). *International Journal of Pediatrics*. 2014; article ID 126142.
211. Sorlózano – Puerto A., Gómez – Luque J.M., Luna – del – Castillo J. de D. i in. Etiological and Resistance Profile of Bacteria Involved in Urinary Tract Infections in Young Children. *BioMed Research International*. 2017; article ID 4909452.
212. Jackowska T., Pawlik K., Załęska – Ponganis J. i in. Etiology of urinary tract infections and antimicrobial susceptibility: a study conducted on a population of children hospitalized in the Department of Pediatrics at Warsaw Bielany Hospital; 2004 – 2006. *Med Wieku Rozw.* 2008; 12 (2 Pt 2): 705 – 712.
213. Herrera C., Navarro D., Täger M. Etiology and antimicrobial resistance profile of urinary tract infection in children, Valdivia 2012. *Revista Chilena de Infectología: Organo Oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*. 2014; 31 (6): 757 – 758.
214. Isac R., Basaca D.G., Olariu I.C. in. Antibiotic Resistance Patterns of Uropathogens Causing Urinary Tract Infections in Children with Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract. *Children*. 2021; 8 (7): 585.
215. Vachvanichsanong P., McNeil E.B., Dissaneewate P. Extended – spectrum beta – lactamase E. coli and K. pneumoniae urinary tract infections. *Research Square*. 2020; doi: 10.21203/rs.3.rs-64451/v1.
216. Cheng C.–H., Tsai M.–H., Huang Y.–C. i in. Antibiotic Resistance Patterns of Community – Acquired Urinary Tract Infections in Children With Vesicoureteral Reflux Receiving Prophylactic Antibiotic Therapy. *Pediatrics*. 2008; 122 (6): 1212 – 1217.
217. Bitsori M., Maraki S., Galanakis E. Long – term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 1053 – 1058.
218. Ilić T., Gračan S., Arapović A. i in. Changes in bacterial resistance patterns in children with urinary tract infections on antimicrobial prophylaxis at University Hospital in Split. *Med Sci Monit*. 2011; 17 (7): CR355 – CR361.

219. Sakran W., Smolkin V., Odetalla A. i in. Community – Acquired Urinary Tract Infection in Hospitalized Children. *Clinical Pediatrics*. 2014; 54 (5): 479 – 483.
220. Coop H.L., Shapiro D.J., Hersh A.L. National Ambulatory Antibiotic Prescribing Patterns for Pediatric Urinary Tract Infection, 1988 – 2007. *Pediatrics*. 2011; 127 (6): 1027 – 1033.
221. Al – Sayyed B., Le J., Al – Tabbaa M.M. i in. Uncomplicated Urinary Tract Infection in Ambulatory Primary Care Pediatrics: Are We Using Antibiotics Appropriately? *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019; 24 (1): 39 – 44.
222. Fusco N.M., Islam S., Polischuk E. Optimal Antibiotics at Hospital Discharge for Children With Urinary Tract Infection. *Hospital Pediatrics*. 2020; 10: 438.
223. Watson J.R., Sánchez P.J., Spencer J.D. i in. Urinary Tract Infection and Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. *Pediatrics Emergency Care*. 2018; 34 (2): 93 – 95.

# STRESZCZENIE

Zakażenia układu moczowego (ZUM) to jedne z najpowszechniejszych schorzeń bakteryjnych wśród dzieci i młodzieży oraz częsta przyczyna hospitalizacji w tej grupie wiekowej. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym infekcji dróg moczowych jest *Escherichia coli*. Postępowanie zgodnie z aktualną wiedzą medyczną dotyczącą leczenia ZUM pozwala zapobiegać powikłaniom mogącym prowadzić do zaburzeń nefrologicznych oraz sercowo – naczyniowych. Z drugiej strony nieracjonalna i nadużywana antybiotykoterapia powoduje alarmujący wzrost odsetka szczepów bakteryjnych opornych na stosowane antybiotyki, w tym szczepów wielolekoopornych. W związku z tym uzasadniona wydaje się systematyczna analiza czynników etiologicznych ZUM oraz ich wrażliwości na antybiotyki.

Celem niniejszej pracy była retrospektywna ocena wrażliwości na antybiotyki i chemioterapeutyki oraz częstości występowania drobnoustrojów izolowanych z próbek moczu pacjentów hospitalizowanych z powodu ZUM w Klinice Pediatrii i Nefrologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego (UDSK) w Białymstoku w latach 2010 – 2017.

Do częściowych celów pracy należały następujące analizy:

- 1) Analiza statystyczna parametrów antropometrycznych, osobniczych, socjalnych i biochemicznych grupy pacjentów objętych badaniem.
- 2) Ocena częstości występowania uropatogenów w badaniach mikrobiologicznych moczu.
- 3) Ocena wrażliwości drobnoustrojów na najczęściej stosowane antybiotyki i chemioterapeutyki.
- 4) Ocena tendencji wzrostowej/spadkowej wrażliwości drobnoustrojów na antybiotyki na przestrzeni lat objętych badaniem.
- 5) Ocena zależności wrażliwości bakterii na antybiotyki od wartości wskaźników stanu zapalnego.

Do badania włączono grupę 525 dzieci, u których obserwowano łącznie 627 epizodów ZUM. U pacjentów objętych badaniem wykonano pomiary antropometryczne, badania laboratoryjne krwi (morfologia krwi, stężenia wskaźników stanu zapalnego i kreatyniny w surowicy) oraz badania ogólne i mikrobiologiczne moczu.



Na podstawie przeprowadzonych analiz statystycznych wykazano utrzymującą się dominację *Escherichia coli* wśród czynników etiologicznych ZUM (72,7%) z wyższą częstotliwością występowania u dziewcząt niż chłopców ( $p=0,001$ ). Ponadto odnotowano wysoki odsetek *Pseudomonas aeruginosa* u dzieci nieobciążonych (5,8%) oraz ponad dwukrotnie wyższy u pacjentów z wadą układu moczowego i nawrotami ZUM (odpowiednio 12,5% i 12,3%). W leczeniu I rzutu najczęściej stosowano antybiotykoterapię w oparciu o cefuroksym (37,8%), amoksycylinę z kwasem klawulanowym (25,85%) oraz ceftazydym (14,38%). Najwyższy odsetek oporności bakterii obserwowano w przypadku ampicyliny (49,19%) oraz amoksycyliny z kwasem klawulanowym (29,60%). W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano istotny statystycznie wzrost oporności drobnoustrojów wobec antybiotyków na przestrzeni lat objętych badaniem ( $p<0,001$ ). W całej grupie badanej odnotowano istotny statystycznie wzrost oporności bakterii wobec amoksycyliny z kwasem klawulanowym, piperacyliny z tazobaktamem, cefotaksymu, ceftazydymu, cefepimu, gentamycyny oraz ciprofloksacyny. W przypadku nitrofurantoiny obserwowano natomiast wzrost wrażliwości. U dzieci obciążonych wadą układu moczowego wykazano istotne statystycznie narastanie oporności w przypadku ampicyliny, amoksycyliny z kwasem klawulanowym, piperacyliny z tazobaktamem, cefotaksymu, ceftazydymu, cefepimu, amikacyny, ciprofloksacyny oraz norfloksacyny. Wśród pacjentów stosujących chemioprophylaktykę ZUM odnotowano narastanie wobec amoksycyliny z kwasem klawulanowym, piperacyliny z tazobaktamem, cefotaksymu, ceftazydymu, cefepimu, amikacyny, gentamycyny, ciprofloksacyny, norfloksacyny oraz trimetoprimu z sulfametoksazolem. Natomiast w grupie dzieci z wywiadem nawrotowych ZUM obserwowano istotny statystycznie wzrost oporności w stosunku do amoksycyliny z kwasem klawulanowym, piperacyliny z tazobaktamem, cefaleksyny, cefotaksymu, ceftazydymu, cefepimu, amikacyny, ciprofloksacyny, norfloksacyny oraz trimetoprimu z sulfametoksazolem. W niniejszej pracy podjęto się także analizy różnic wartości wskaźników stanu zapalnego w zależności od statusu wrażliwości najczęściej izolowanej bakterii, czyli *E. coli*. W przypadku potwierdzonej oporności wobec ampicyliny, cefuroksymu i nitrofurantoiny obserwowano istotnie statystycznie niższe wartości WBC niż w przypadku szczepów wrażliwych. Co więcej, obserwowano wyższe stężenia CRP u pacjentów z wyizolowaną pałeczką okrężnicy wrażliwą na cefuroksym i nitrofurantoinę. Przy użyciu metody CART

oszacowano wartości wskaźników stanu zapalnego mogące sugerować status wrażliwości *E. coli* przed uzyskaniem antybiogramu. U dzieci z CRP > 97,91 mg/L stwierdzono wysoki odsetek bakterii wrażliwych na amoksyliny z kwasem klawulanowym (87,5%). Liczba białych krwinek (WBC) > 14,45 tys./ $\mu$ L wiązała się z częstszą izolacją pałeczki okrężnicy wrażliwej na ampicylinę (63,2%). Ponadto 100% uczestników badania z wartością CRP > 0,42 mg/L i PCT  $\leq$  6,92 ng/mL miało stwierdzoną w antybiogramie wrażliwość na cefuroksym. W przypadku gentamycyny optymalny punkt odcięcia sugerujący uzyskanie wrażliwych szczepów *E. coli* określono na poziomie WBC > 7,80 tys./ $\mu$ L (98,74%), natomiast w odniesieniu do nitrofurantoiny była to wartość CRP > 0,11 mg/L (98,5%).

Na podstawie uzyskanych wyników wysunięto następujące wnioski:

- 1) Najczęstszym czynnikiem etiologicznym ZUM w dalszym ciągu pozostaje *Escherichia coli* odpowiadająca za niemal  $\frac{3}{4}$  zakażeń, natomiast jednocześnie odnotowano wzrost częstości występowania *Pseudomonas aeruginosa* w próbkach moczu.
- 2) W ostatnich latach obserwuje się niepokojący trend narastania oporności bakterii wobec antybiotyków.
- 3) Nieprawidłowa kwalifikacja zakażenia dolnych dróg moczowych jako OOZN i zastosowanie w tym wypadku antybiotyku zamiast chemioterapeutyku sprzyja narastającej oporności na antybiotyki, a także może wiązać się z obserwowanym wzrostem wrażliwości na nitrofurantoinę.
- 4) Alarmujący jest wzrost odsetka szczepów opornych na antybiotyki wyższych szczebli, np. cefalosporyn III i IV generacji.
- 5) Stężenia parametrów stanu zapalnego mogą służyć jako potencjalne wykładniki, dzięki którym można wstępnie ocenić wrażliwość bakterii na stosowany antybiotyk i zaplanować empiryczną antybiotykoterapię. Niezbędne są natomiast dalsze badania, aby potwierdzić otrzymane wyniki.

## SUMMARY

Urinary tract infections (UTI) are one of the most common bacterial diseases among children and adolescents and a frequent cause of hospitalization in this age group. *Escherichia coli* is the most common etiological factor of UTI. Proceeding in accordance with the current medical knowledge regarding the treatment of UTI allows to prevent complications that may lead to nephrological and cardiovascular disorders. On the other hand, irrational and overused antibiotic therapy causes an alarming increasing trend in the percentage of bacterial strains resistant to antibiotics, including multidrug – resistance. Therefore, systematic analysis of UTI etiological factors and their sensitivity to antibiotics seems justified.

The aim of the study was retrospective assessment of the antibiotic sensitivity and the incidence of microbes isolated from urine samples of patients hospitalized because of UTI in the Department of Paediatrics and Nephrology (Children's Clinical University Hospital, Białystok) in 2010-2017.

The following analyzes were among the partial goals of the study:

- 1) Statistical analysis of anthropometric, individual, social and biochemical parameters of the group of patients included in the study.
- 2) Evaluation of the frequency of uropathogens in urine cultures.
- 3) Evaluation of the sensitivity of microorganisms to the most commonly used antibiotics and chemotherapeutics.
- 4) Evaluation of the increasing/decreasing trend of the susceptibility of microorganisms to antibiotics over the years covered by the study.
- 5) Evaluation of the dependence of bacteria sensitivity to antibiotics on the value of inflammatory markers.

The study included a group of 525 children with a total of 627 episodes of UTI. Anthropometric measurements, blood laboratory tests (blood counts, levels of inflammatory markers and serum creatinine) and general and microbiological urine tests were performed in the patients.

On the basis of performed statistical analyzes, it was demonstrated that *Escherichia coli* is still the most frequent etiological factor of UTI (72.7%) with a higher incidence in girls than in boys ( $p=0.001$ ). In addition, the high percentage of *Pseudomonas aeruginosa* was reported in unburdened children (5.8%) and more than twice as high in patients with urinary tract defects (12.5%). The most

frequently used antibiotic therapy in the first – line treatment was based on cefuroxime (37.8%), amoxicillin with clavulanic acid (25.85%) and ceftazidime (14.38%). The highest percentage of bacterial resistance was observed in case of ampicillin (49.19%) and amoxicillin with clavulanic acid (29.60%). The analysis showed a statistically significant increase in microbial resistance to antibiotics over the years covered by the study ( $p < 0.001$ ). In the entire study group, a statistically significant increase in bacterial resistance to amoxicillin with clavulanic acid, piperacillin with tazobactam, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, gentamicin and ciprofloxacin was noted. In contrast, an increase in sensitivity was observed with nitrofurantoin. In children with urinary tract defects, a statistically significant increase in resistance was demonstrated for ampicillin, amoxicillin with clavulanic acid, piperacillin with tazobactam, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, amikacin, ciprofloxacin and norfloxacin. Among patients receiving chemoprophylaxis of UTI, an increasing antibiotic resistance in amoxicillin with clavulanic acid, piperacillin with tazobactam, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, amikacin, gentamicin, ciprofloxacin, norfloxacin and co – trimoxazole was reported. However, in the group of children with a history of recurrent UTIs, a statistically significant increase in resistance was observed in relation to amoxicillin with clavulanic acid, piperacillin with tazobactam, cefalexin, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, amikacin, ciprofloxacin, norfloxacin and co – trimoxazole. In this study, an analysis of the differences in the values of inflammatory markers depending on the sensitivity status of the most frequently isolated bacteria (*E. coli*) was also undertaken. In the case of confirmed resistance to ampicillin, cefuroxime and nitrofurantoin statistically significantly lower WBC values were observed than in the case of the sensitive strains. Moreover, higher levels of CRP were observed in patients with isolated cefuroxime and nitrofurantoin sensitive *E. coli*. According to the CART method we were managed to estimate C – reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and white blood cells (WBC) values, in which antibiotic sensitivity of *E. coli* was observed. In children with CRP > 97.91 mg/L, a high percentage of bacteria sensitive to amoxicillin with clavulanic acid was found (87.5%). A count of WBC > 14.45 K/ $\mu$ L was associated with more frequent isolation of bacteria sensitive to ampicillin (63.2%). In addition, 100% of study participants with CRP > 0.42 mg/L and PCT  $\leq$  6.92 ng/mL were susceptible to cefuroxime in the antibiograms. In the case of gentamicin, the optimal cut – off

point suggesting obtaining of susceptible strains of *E. coli* was determined at the level of WBC > 7.80 K/ $\mu$ L (98.74%), while for nitrofurantoin it was the value of CRP > 0.11 mg/L (98.5%).

On the basis of the obtained results, the following conclusions were made:

- 1) The most common etiological factor of UTI still remains *Escherichia coli*, responsible for almost  $\frac{3}{4}$  of all urinary infections, while at the same time an increase in the incidence of *Pseudomonas aeruginosa* in urine samples was noted.
- 2) In recent years, the unwanted trend of increasing bacterial resistance to antibiotics has been observed.
- 3) Incorrect classification of lower urinary tract infection as acute pyelonephritis and the use of an antibiotic instead of a chemotherapeutic in this case promotes increasing antibiotic resistance and may also be associated with the observed increase in sensitivity to nitrofurantoin.
- 4) The increasing percentage of strains resistant to higher generation antibiotics, e.g. III and IV generation cephalosporins, is alarming.
- 5) Knowing the values of inflammatory markers, there is a chance to initially assess whether the bacterium will be sensitive to used antibiotic and predict empiric antimicrobial treatment, until urine culture will be available. However, further studies are necessary to confirm the obtained results.