

**Т.В. Маргиева^{1, 2}, О.В. Комарова¹, И.С. Костюшина¹, Г.Т. Яхяева¹, А.М. Мазо¹, Т.В. Вашурина¹,
О.А. Зробок¹**

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Инфекция мочевыводящих путей у детей

Контактная информация:

Маргиева Теа Валиковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НИИ ПП и ВЛ Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-43, e-mail: tea@nczd.ru

Статья поступила: 07.05.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

В настоящее время продолжают активные дебаты ученых и практикующих педиатров по вопросам диагностики, лечения инфекции мочевыводящих путей, а также о ее роли в формировании почечного повреждения. В статье приводятся последние данные об этиологических факторах, патогенезе, клинических проявлениях данной инфекции. Представлены рекомендации по диагностике и ведению пациентов в зависимости от возраста. Обсуждаются вопросы длительности курса антибактериальной терапии, а также показания к проведению противорецидивного лечения. Показано, что у новорожденных при фебрильной лихорадке необходимо безотлагательное начало антибактериальной терапии внутривенно, у детей старшего возраста эмпирическая антибактериальная терапия проводится сразу после подтверждения диагноза инфекции мочевыводящих путей с последующей коррекцией лечения в зависимости от результатов бактериологического исследования, чувствительности к антибактериальным препаратам и эффективности уже назначенного антибиотика. При рецидивирующем течении инфекции мочевыводящих путей наряду с нормализацией ритма мочеиспусканий и питьевого режима возможно проведение антибактериальной профилактики в случае ее эффективности.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лейкоцитурия, бактериурия, сбор мочи, лечение, антибактериальная терапия, профилактика, прогноз, новорожденные, младенцы, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 124–128)

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) — ведущая причина тяжелых бактериальных инфекций у младенцев; наблюдаются у 7% детей младше 6 мес жизни и у 5% в возрасте от 6 до 24 мес [1]. ИМВП в период детства переносят в среднем до 10% девочек и 3% мальчиков. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) выявляют после эпизода ИМВП, особенно у новорожденных и младенцев (в 36–49% случаев). В возрасте до 6 мес не наблюдается различий в частоте встречаемости ПМР

у мальчиков и девочек [2, 3]. ИМВП делят на осложненные, протекающие с лихорадкой (чаще всего пиелонефрит), и неосложненные — без лихорадки (чаще инфекция нижних мочевыводящих путей).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Среди возбудителей инфекций мочевыводящих путей у детей преобладает грамотрицательная флора, при этом около 90% приходится на инфицирование бактериями *Escherichia coli*. Грамположительные

T.V. Margiyeva^{1, 2}, O.V. Komarova¹, I.S. Kostyushina¹, G.T. Yakhayeva¹, A.M. Mazo¹, T.V. Vashurina¹, O.A. Zrobok¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Urinary Tract Infection in Children

The issues of diagnosing and treating urinary tract infections and their role in development of renal injury are being actively discussed by scientists and practicing pediatricians. The article presents the most recent data on etiological factors, pathogenesis and clinical manifestations of this disease. It provides recommendations on diagnosis and management of patients depending on their age. The article presents a discussion of antibacterial therapy course duration and indications for anti-relapse treatment. The study demonstrates that intravenous antibacterial therapy must be launched immediately in neonates in the event of pyretic fever; empirical antibacterial therapy must be launched immediately in older children after diagnosis of the urinary tract infection has been confirmed; subsequently, treatment ought to be corrected depending on the results of a bacteriological trial, sensitivity to antibiotics and effectiveness of the prescribed antibiotic. Along with normalization of urination rhythm and water intake schedule, antibacterial preventive therapy might be considered, if effective, in the event of recurrent nature of the urinary tract infection.

Key words: urinary tract infection, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, leukocyturia, bacteriuria, urine sampling, treatment, antibacterial therapy, prevention, prognosis, neonates, infants, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 124–128)

микроорганизмы представлены в основном энтерококками и стафилококками (5–7%). Кроме того, выделяют внутрибольничные инфекции штаммами *Klebsiella*, *Serratia* и *Pseudomonas spp.* У новорожденных причиной инфекций мочевыводящих путей могут быть стрептококки групп А и В. У иммунокомпрометированных детей, у пациентов с аномалиями развития мочевыводящих путей инфекцию могут вызывать менее вирулентные микроорганизмы, такие как *Staphylococcus aureus*, *Candida*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* [3, 4].

Среди факторов, обуславливающих развитие инфекции мочевыводящих путей, ведущее значение имеют биологические свойства микроорганизмов, колонизирующих почечную ткань, и нарушения уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструкции мочевых путей, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря).

Наиболее частым путем распространения инфекции считается восходящий. Резервуаром уропатогенных бактерий являются прямая кишка, промежность, нижние отделы мочевыводящих путей [4].

Анатомические особенности женских мочевыводящих путей (короткая широкая уретра, близость аноректальной области) обуславливают большую частоту встречаемости и рецидивирования ИМВП у девочек и девушек.

Гематогенный путь развития инфекции мочевых путей встречается крайне редко, характерен преимущественно для периода новорожденности при развитии септицемии, также встречается при инфицировании *Actinomyces species*, *Bruceella spp.*, *Mycobacterium tuberculosis* [5–7].

Бактериальные патогенные факторы

Фимбрии грамотрицательных бактерий прикрепляются к рецепторам слизистой оболочки мочевых путей, способствуя микробной колонизации и проникновению внутрь клеток. Адгезии фимбрий препятствует смывающее действие нормального тока мочи [8]. Фимбрии уропатогенной кишечной палочки выделяют токсины, в частности цитотоксический некротизирующий фактор 1 и альфа-гемолизин. От степени их секреции зависит степень выраженности клинических проявлений ИМВП [9]. Уропатогенная кишечная палочка может размножаться внутри уроэпителия, формируя внутриклеточные бактериальные колонии в целях защиты от антибиотиков и, возможно, иммунной системы хозяина, обуславливая рецидивирующее течение инфекции [10].

Защитные механизмы уротелия и воспалительная реакция

Нормальный мочевой пузырь может очистить себя от бактерий в течение 2–3 дней благодаря антибактериальным свойствам мочи, защитным механизмам, присущим слизистой оболочке, и элиминации при мочеиспускании [4]. Локально продуцируемые белки (например, муцин и белок Tamm-Horsfall) могут препятствовать адгезии и размножению микробов [11]. Очищение нарушается неадекватным мочеиспусканием, наличием остаточной мочи, повышением давления в мочевом пузыре, воспалением слизистой оболочки мочевого пузыря или наличием камней. При проникновении бактерий в уроэпителий и взаимодействии с Toll-подобными рецепто-

рами запускается производство антимикробных белков (дефензинов), хемокинов и цитокинов, в том числе интерлейкина (IL) 1, фактора некроза опухоли альфа, IL 6 и IL 8, что приводит к привлечению в очаг воспалительных клеток и развитию повреждения почечной ткани. При проникновении микробов в почки (пиелонефрит) развивается острая, чаще фокальная, инфильтрация воспалительными клетками слизистой оболочки лоханки (пиелит) и почечного интерстиция (нефрит), сопровождающаяся отеком, повреждением канальцевых клеток и иногда некрозом [4, 12]. Генетическая вариабельность антибактериального ответа определяет разнообразие клинических проявлений болезни и склонность к склерозированию [13, 14]. Необходимо отметить, что антибиотики значительно снижают уровни IL 1 β , IL 6 и IL 8 в моче в течение 12–24 ч от начала лечения при фебрильной ИМВП. Этот факт говорит в пользу мнения, что раннее начало терапии (в течение 72 ч) очень важно для предупреждения склерозирования почечной ткани [13].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

У новорожденных и детей грудного возраста симптомы неспецифичны: рвота, диарея, потеря массы тела, субфебрилитет. У детей более старшего возраста к основным симптомам ИМВП следует отнести подъемы температуры (чаще до фебрильных цифр) без катаральных явлений, рвоту, диарею, боли в животе и/или области поясницы, резкий запах мочи, дизурические явления (учащенное и/или болезненное мочеиспускание, дневное и ночное недержание мочи, императивные позывы на мочеиспускание) [14].

У детей до 6-месячного возраста болезнь часто проявляется только фебрильной лихорадкой (> 38 °С); иногда отмечаются раздражительность, рвота, вялость, отказ от кормления. У младенцев младше 3 мес повышен риск бактериемии и выше вероятность не диагностированных ранее врожденных пороков развития мочевыводящих путей [15]. У детей старшего возраста, как правило, наблюдаются более четкие симптомы воспаления мочевого пузыря и/или боли в боку.

В недавно проведенном метаанализе [16] оценили диагностическую точность признаков и симптомов ИМВП у младенцев 3–24 мес с лихорадкой (> 38°С) и детей старше 24 мес. У младенцев для постановки диагноза ИМВП наиболее достоверным оказалось наличие 2 или более следующих признаков: наличие в анамнезе эпизода ИМВП, лихорадка длительностью более 24 ч или выше 40°С, отсутствие циркумцизии у мальчиков и болезненность в надлобковой области. При этом комбинация признаков повышала вероятность ИМВП. Для более старших детей самыми надежными были следующие симптомы: боли в животе с лихорадкой более 38°С, боли в спине, дебют недержания мочи, дизурия. Плохой запах мочи не был прогностическим признаком начала ИМВП [16].

ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Наиболее достоверным методом диагностики является анализ мочи — клинический и на посев (бакте-

риологическое исследование). Для младенцев и детей, не владеющих туалетными навыками, наиболее надежен сбор мочи путем надлобковой пункции мочевого пузыря, однако вследствие инвазивности процедуры применяется крайне редко. Катетеризация мочевого пузыря или сбор при свободном мочеиспускании средней порции мочи являются наиболее реальной альтернативой [17]. Обученные туалетным навыкам дети могут собрать среднюю порцию мочи для анализа после гигиены наружных половых органов [17–19].

Диагноз инфекции мочевыводящих путей наиболее вероятен при выявлении лейкоцитурии более 25 в 1 мкл, более 10 в поле зрения, более 50 бактерий в поле зрения в клиническом анализе и бактериурии более 100 000 микробных ед./мл при посеве мочи на стерильность. Изолированная пиурия, бактериурия или положительный нитратный тест у детей до 6 мес не являются достоверными признаками инфекции мочевыводящих путей [20–26].

Данные клинического анализа крови: лейкоцитоз более $10-12 \times 10^9/\text{л}$ и повышение С-реактивного белка, прокальцитонина и скорости оседания эритроцитов более 10–15 мм/ч указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции почечной локализации.

Дифференциально-диагностические критерии острого цистита и острого пиелонефрита приведены в табл.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ультразвуковое исследование является неинвазивным скрининговым методом, который позволяет дать оценку размерам почек, состоянию чашечно-лоханочной системы, объему и состоянию стенки мочевого пузыря; заподозрить наличие аномалий строения мочевыводящих путей (расширение чашечно-лоханочной системы, стеноз мочеточника и др.), камней. Для выявления вышеуказанных причин необходимо проводить ультразвуковые обследования при наполненном мочевом пузыре, а также после микции.

Микционная цистография выполняется в стадию ремиссии инфекции для выявления ПМР и определения его степени, а также для выявления уретероцеле, дивертикула, клапана задней уретры. Цистографию проводят всем детям до 2 лет после фебрильного эпизода ИМВП в стадию ремиссии, при рецидивирующем течении ИМВП, дилатации чашечно-лоханочной системы (по данным УЗИ почек).

Динамическая нефросцинтиграфия с микционной пробой — изотопное исследование, позволяющее оценить уродинамику и исключить пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Статическая нефросцинтиграфия димеркаптосукциновой кислотой проводится для выявления очагов нефросклероза не ранее чем через 6 мес после острого эпизода ИМВП.

Экскреторная урография, магнитно-резонансная урография служат в качестве вспомогательных методик для выявления обструкции, аномалии развития органов мочевой системы (после исключения ПМР).

ЛЕЧЕНИЕ

Основные принципы лечения при ИМВП:

- безотлагательное назначение антибактериальных препаратов;
- ориентация на чувствительность микроорганизмов;
- своевременное выявление и коррекция нарушений уродинамики;
- длительная антимикробная профилактика при ПМР и рецидивирующей ИМВП;
- контроль за функциональной способностью кишечника;
- коррекция дозы антибактериального препарата в зависимости от азотовыделительной функции почек.

Дети младше 3 мес

Всем новорожденным при фебрильной лихорадке показано лечение антибиотиком внутривенно, не дожидаясь результатов исследования мочи, крови и спинномозговой жидкости. Детям от 1 до 3 мес с предпо-

Таблица. Дифференциально-диагностические критерии острого цистита и острого пиелонефрита

Симптом	Цистит	Пиелонефрит
Повышение температуры > 38°C	Не характерно	Характерно
Интоксикация	Редко (у детей раннего возраста)	Характерна
Дизурия	Характерна	Не характерна
Боли в животе/пояснице	Не характерны	Характерны
Лейкоцитоз (нейтрофильный)	Не характерен	Характерен
Скорость оседания эритроцитов	Не изменена	Увеличена
Протеинурия	Нет	Небольшая
Гематурия, %	40–50	20–30
Макрогематурия, %	20–25	Нет
Лейкоцитурия	Характерна	Характерна
Концентрационная функция почек	Сохранена	Снижена
Увеличение размеров почек (УЗИ)	Нет	Возможно
Утолщение стенки мочевого пузыря (УЗИ)	Возможно	Нет

ложительной или подтвержденной ИМВП внутривенное введение антибиотика показано после получения результатов анализов крови, мочи и, по показаниям, спинно-мозговой жидкости [27].

Пиелонефрит. Младенцы старше 3 мес и дети

В 2007 г. данные Кохрейновского обзора показали, что 10- и 14-дневное пероральное лечение цефиксимом или амоксициллин/клавулановой кислотой так же эффективно, как 2- или 4-дневное введение антибактериального препарата с последующим переходом на пероральный прием. Кроме того, были показаны схожие результаты при однократном и трехкратном (каждые 8 ч) введении аминогликозида [28]. Учитывая высокую вариабельность чувствительности микроорганизмов к антибиотикам в зависимости от географического региона и особенностей организма ребенка, знание локальных данных важно для эмпирической терапии. Окончательный выбор препарата должен быть основан на данных микробиологического исследования и чувствительности антибиотика. Недавно опубликованные в Северной Америке и Европе данные демонстрируют высокую частоту резистентности кишечной палочки к таким антибиотикам, как ампициллин (38–65%), амоксициллин/клавулановая кислота (7–43%), котримоксазол (8–35%) [5, 7, 29]. Устойчивость *Klebsiella* и *Proteus* так же высока, хотя их чувствительность к цефиксиму, цефтриаксону и аминогликозидам сохраняется [30].

Большинство исследований по пероральному применению антибиотиков исключают пациентов с серьезной урологической патологией и не стратифицируют больных с ПМР, поэтому их результаты не могут быть приняты во внимание.

Инфекция нижних мочевыводящих путей.

Младенцы старше 3 мес и дети

В Кохрейновском обзоре было показано, что большинство исследований, сравнивающих эффективность короткого и стандартного курсов антибактериальной терапии при инфекции нижних мочевыводящих путей, низкого качества [31, 32]. Тем не менее, консенсусное мнение таково: короткий курс (2–4 дня) допустим только для неосложненного цистита.

Рецидивирующая ИМВП

Рецидивирующее течение ИМВП развивается в среднем у 75% пациентов, у которых первый эпизод инфекции отмечался в возрасте до одного года; у 40% девочек и 30% мальчиков при манифестации после одного года жизни [33]. Факторами риска для рецидивирования являются ПМР, семейная история по ИМВП, редкие мочеиспускания и недостаточный прием внутрь жидкости. Соответственно, мерами профилактики рецидивирования являются нормализация ритма мочеиспусканий, достаточный питьевой режим. Значение антибактериальной профилактики рецидивов широко изучается, однако данных, основанных на доказательности, пока не получено.

В то же время необходимо отметить, что, по рекомендациям Американской академии педиатрии, антибакте-

риальную профилактику можно проводить в случае ее эффективности.

В отечественном исследовании, проведенном в НЦЗД (Москва) Т.С. Вознесенской и соавт., была показана эффективность применения фитопрепарата Канефрон Н (Бионорика СЕ, Германия) для профилактики рецидивов неосложненных ИМВП [34].

Длительность антибактериальной профилактики избирается индивидуально, обычно не менее 6 мес.

ПРОГНОЗ

Около 70% младенцев и детей в качестве первого эпизода фебрильной ИМВП имеют пиелонефрит, и почечные рубцы (т.е. очаги склероза в почечной ткани) выявляются в дальнейшем у 15–30% из них [35–38]. При своевременном адекватном лечении у большинства младенцев и детей быстро наступает выздоровление без серьезных долгосрочных последствий, но небольшая часть пациентов все-таки подвержена риску рецидивирования, прогрессирующего почечного повреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные знания об ИМВП, споры о степени значимости данной патологии в прогрессировании почечного повреждения вызывают большой интерес у клиницистов, а также у исследователей. Только дальнейшие проспективные рандомизированные, предпочтительно слепые плацебоконтролируемые, исследования способны подтвердить или опровергнуть результаты последствий позднего/раннего начала лечения острой ИМВП с лихорадкой, уместность консервативного ведения, хирургической коррекции или отсутствия вмешательства при различных стадиях ПМР.

В настоящее время основными положениями являются следующие.

- У новорожденных при фебрильной лихорадке показано безотлагательное начало антибактериальной терапии внутривенно.
- У детей старшего возраста эмпирическая антибактериальная терапия должна быть начата сразу после подтверждения лейкоцитурии и бактериурии, не дожидаясь результатов посева, с последующей коррекцией лечения в зависимости от результатов бактериологического исследования, чувствительности к антибиотикам и эффективности уже назначенного препарата.
- При рецидивирующем течении ИМВП возможно проведение антибактериальной профилактики в случае ее эффективности наряду с нормализацией ритма мочеиспусканий и питьевого режима.
- С целью профилактики рецидивов возможно применение фитопрепарата Канефрон Н.
- С целью скрининга и своевременного выявления ИМВП необходимо при всех эпизодах лихорадки контролировать анализы мочи и крови, а также хотя бы один раз на первом году жизни выполнить УЗИ почек для исключения аномалии развития мочевыводящих путей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shaikh N., Morone N.E., Bost J.E., Farrell M.H. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 302–8.
2. Chen J.J., Pugach J., West D., Naseer S., Steinhart G.F. Infant vesicoureteral reflux: a comparison between patients presenting with a prenatal diagnosis and those presenting with a urinary tract infection. *Urology.* 2003; 61: 442–6.
3. Chand D.H., Rhoades T., Poe S.A., Kraus S., Strife C.F. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol.* 2003; 170: 1548–50.
4. Детская нефрология. Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М.: Литтерра. 2010. 400 с.
5. Gokce I., Alpay H., Biyikli N., Ozdemir N. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 1327–8.
6. Prelog M., Schiefecker D., Fille M., Wurzner R., Brunner A., Zimmerhackl L.B. Febrile urinary tract infection in children: ampicillin and trimethoprim insufficient as empirical mono-therapy. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 597–602.
7. Zhanel G.G., Hisanaga T.L., Laing N.M., DeCorby M.R., Nichol K.A., Palatnick L.P. et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 26: 380–8.
8. Johnson J.R. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2003; 17: 261–78.
9. Wiles T.J., Kulesus R.R., Mulvey M.A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol.* 2008; 85: 11–9.
10. Rosen D.A., Hooton T.M., Stamm W.E., Humphrey P.A., Hultgren S.J. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med/Public Library of Science.* 2007 [cited 2008 November 10]; 4: e329. Available from: <http://www.plos.org/journals/>
11. Chowdhury P., Sacks S.H., Sheerin N.S. Minireview: functions of the renal tract epithelium in coordinating the innate immune response to infection. *Kidney Int.* 2004; 66: 1334–44.
12. Weiss M., Liapis H., Tomaszewski J.E., Arend L.J. Pyelonephritis and other infections, reflux nephropathy, hydronephrosis, and nephrolithiasis. In: Jennette C.J., Olson J.L., Schwartz M.M., Silva F.G., editors. *Hepinstall's pathology of the kidney. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.* 2007. P. 991–1081.
13. Jahnukainen T., Chen M., Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1043–53.
14. Lundstedt A.C., McCarthy S., Gustafsson M.C.U., Godaly G., Jodal U., Karpman D. et al. A genetic basis of susceptibility to acute pyelonephritis. *PLoS ONE.* 2007 [cited 2008 November 10]; 2: e825. Available from: <http://www.plos.org/journals/>
15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Feverish illness in children — assessment and initial management in children younger than 5 years. In: Welsh A., editor. CG47. National Institute for Health and Clinical Excellence: clinical guidelines. London, RCOG Press. 2007. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG47Guidance.pdf> [accessed June 23, 2009].
16. Shaikh N., Morone N.E., Lopez J., Chianese J., Sangvai S., D'Amico F. et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA.* 2007; 298: 2895–904.
17. McGillivray D., Mok E., Mulrooney E., Kramer M.S. A head-to-head comparison: «clean-void» bag versus catheter urinalysis in the diagnosis of urinary tract infection in young children. *J Pediatrics.* 2005; 147: 451–6.
18. Vaillancourt S., McGillivray D., Zhang X., Kramer M.S. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics.* 2007; 119: e1288–e1293.
19. Larcombe J. Cleaning of the perineal/genital area before urine collection from toilet-trained children prevented sample contamination. *Evid Based Med.* 2007; 12: 178.
20. Gorelick M.H., Shaw K.N. Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 1999; 104: e54.
21. Whiting P., Westwood M., Watt I., Cooper J., Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatrics.* 2005; 5: 4.
22. Zorc J.J., Kiddoo D.A., Shaw K.N. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18: 417–22.
23. Hellerstein S. Evolving concepts in the evaluation of the child with a urinary tract infection. *J Pediatrics.* 1994; 124: 589–92.
24. Hellerstein S. Recurrent urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis.* 1982; 1: 271–81.
25. Hoberman A., Wald E.R., Reynolds E.A., Penchansky L., Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatrics.* 1994; 124: 513–9.
26. Zorc J.J., Levine D.A., Platt S.L., Dayan P.S., Macias C.G., Krief W. et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics.* 2005; 116: 644–8.
27. Ishimine P. The evolving approach to the young child who has fever and no obvious source. *Emerg Med Clin North Am.* 2007; 25: 1087–115.
28. Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 17: CD003772.
29. Neuhaus T., Berger C., Buechner K., Parvex P., Bischoff G., Goetschel P. et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. *Eur J Pediatrics.* 2008; 167: 1037–47.
30. Marild S., Jodal U., Sandberg T. Cefibuten versus trimethoprim-sulfamethoxazole for oral treatment of febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 521–6.
31. Dogan D., Sifas K., Mavrikou M., Issaris G., Martirosova A., Perperidis G. et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics.* 2007 [cited 2008 November 10]; 120: e922–e928.
32. Michael M., Hodson E.M., Craig J.C., Martin S., Moyer V.A. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 1: CD003966.
33. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection: diagnosis, treatment and long-term management of urinary tract infection in children. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2007; CG54: i–136.
34. Вознесенская Т.С., Кулафина Е.К. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2007; 4 (5): 38–40.
35. Williams G.J., Wei L., Lee A., Craig J.C. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 4: CD001534.
36. Benador D., Benador N., Slosman D.O., Nussl D., Mermillod B., Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr.* 1994; 124: 17–20.
37. Lin K.Y., Chiu N.T., Chen M.J., Lai C.H., Huang J.J., Wang Y.T. et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 362–5.
38. Hoberman A., Wald E.R., Hickey R.W., Baskin M., Charron M., Majd M. et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics.* 1999; 104: 79–86.