ЧЕСТОТА И ОСОБЕНОСТИ НА ИНФЕКЦИИТЕ НА ПИКОЧНИТЕ ПЪТИЩА СРЕД ФЕБРИЛНИ ДЕЦА В РАННА ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Радица Алексовска^{1,2}, Ивелина Христова^{1,2}, Магдалена Близнакова²,
Ваня Александрова^{1,2}, Женья Русева², Валентина Маджова²

¹Общопрактикуващ лекар и докторант

²Катедра по обща медицина, Медицински факултет,
Медицински университет – Варна

INCIDENCE AND CHARACTERISTICS OF URINARY TRACT INFECTIONS AMONG FEBRILE CHILDREN IN EARLY CHILDHOOD

Raditsa Aleksovska^{1,2}, Ivelina Hristova^{1,2}, Magdalena Bliznakova²,
Vanya Alexandrova^{1,2}, Jenya Ruseva², Valentina Madjova²

¹General Practitioner and PhD Student

²Department of General Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Увод: Високата температура е най-честата причина за тревога на родителите и повод за търсене на помощ от личния лекар или в спешните центрове. В повечето случаи при децата тя е кратковременна и е защитна реакция, която спира или забавя развитието на много микроорганизми, стимулира имунния отговор, осигурява покой на болното дете. Негативни ефекти са дехидратация, хиповолемия, хипертермични гърчове в детска възраст, хипотензия до колапс. Инфекцията на пикочните пътища може да протича само с повишена температура или с температура и неспецифични симптоми като ненаддаване на тегло, повръщане, болка в корема, жълтеница. Лечението с антибиотици при фебрилитет без доказана причина може да маскира налична инфекция на пикочните пътища.

Цел: Обзор на научната литература за период от 40 години относно честотата на инфекциите на пикочните пътища в кърмаческа и ранна детска възраст при деца с фебрилитет.

Методи: Анализ на български и чужди литературни източници според базите данни PubMed и Google Scholar за период от 40 години.

Резултати: Анализът на данните от научната литература показва, че честотата на инфекциите на пикочните пътища варира в зависимост от пола и възрастта. В повечето проучвания при фебрилни деца на възраст под 24 месеца и от двата пола, със или без допълнителни симптоми тя се среща между 5% и 15%. При момчетата разпространението ѝ е най-високо през първите 3 месеца от живота и след това показва тенденция на спад, докато при момичетата разпространението ѝ е най-високо през първите 12 месеца от живота. В литературата се срещат данни, че високата температура (ректална температура $\geq 39^{\circ}\text{C}$) и необразеният статус са свързани с по-голяма вероятност за инфекции на пикочните пътища при момчетата. *E. coli* е най-честата бактериална инфекция в ранна детска възраст и е основна причина за инфекциите на пикочните пътища в тази група.

Заклучение: Общопрактикуващият лекар е необходимо да полага усилия за обучаване на родителите относно диагностицирането, последиците и подходящото лечение на неясното фебрилно състояние, като трябва да се изключи и инфекции на пикочните пътища. Необходимо е да се обърне внимание на метода на измерване на температурата, разликите в стойностите в различните места на измерване. В този аспект ОПЛ трябва да направи задълбочен анализ с цел ранна диагностика на ИПП при всички момчета на възраст под 12 месеца и момичета на възраст под 24 месеца с необяснима треска, температура над $\geq 38^{\circ}\text{C}$, измерена ректално в продължение на 3 минути.

Ключови думи: инфекция на пикочните пътища (ИПП), треска, кърмачета, ранна детска възраст, общопрактикуващ лекар

ABSTRACT

Introduction: Fever is the most common cause for concern for parents and a reason to seek help from a GP or emergency centers. The high temperature in children in most cases is short-lived and is a protective reaction that stops or slows down the development of many microorganisms, stimulates the immune response, and provides rest to the sick child. Negative effects are dehydration, hypovolemia, hyperthermic seizures in childhood, hypotension to collapse. Urinary tract infections (UTIs) can occur only with fever or with fever and non-specific symptoms such as malaise, vomiting, abdominal pain, and jaundice. Antibiotic treatment for fever without a proven cause may mask an existing urinary tract infection.

Aim: The aim of this article is to review the scientific literature for a period of 40 years on the incidence of UTIs in infancy and early childhood in children with fever.

Methods: Analysis of Bulgarian and foreign literature sources according to the PubMed and Google Scholar databases for a period of 40 years has been conducted.

Results: The analysis of the data from the scientific literature showed that the frequency of UTI varies depending on gender and age. In most studies, the incidence of UTI in febrile children under 24 months of age, both sexes, with or without additional symptoms of UTI, was between 5% and 15%. In boys, the prevalence is highest in the first 3 months of life and then shows a declining trend, while in girls the prevalence is highest in the first 12 months of life. There is evidence in the literature that fever (rectal temperature $\geq 39^{\circ}\text{C}$) and uncircumcised status are more likely to be linked to UTI in boys. *E. coli* is the most common bacterial infection in early childhood and is the leading cause of UTI in this age group.

Conclusion: The GP needs to make efforts to educate parents on the diagnosis, consequences and appropriate treatment of obscure febrile conditions, and UTI should be excluded. It is necessary to pay attention to the method of measuring the temperature, the differences in the values in the different measuring points. In this aspect, the GP should perform an in-depth analysis for early diagnosis of UTI in all boys under 12 months of age and girls under 24 months of age with unexplained fever, temperature above $\geq 38^{\circ}\text{C}$ measured rectally for 3 minutes.

Keywords: urinary tract infection (UTI), fever, infants, early childhood, general practitioner

ВЪВЕДЕНИЕ

Новородените, кърмачетата и малките деца имат несъвършена терморегулация в резултат на общата незрялост на организма (1,7). Най-често фебрилитетът е признак на инфекциозен или имунно-медиран възпалителен процес в организма, но с фебрилитет могат да протичат и редица злокачествени заболявания (7). Високата температура не е специфичен признак и съответно не е показание за антибиотично лечение.

ИПП са на второ място по честота след инфекциите на дихателната система в детска възраст, протичащи с фебрилитет. Децата с веднъж доказана ИПП изискват специални грижи и наблюдение във времето. Повечето фебрилни малки пациенти с ИПП впоследствие имат бъбречно паренхимно засягане. Това може да доведе до дългосрочни здравословни проблеми, включително хипертония и намалена бъбречна функция.

Рискът от бъбречно увреждане е по-голям при кърмачета и диагнозата може да бъде предизвикателство за лекаря.

Признаците и симптомите на ИПП често са неспецифични и окончателната диагноза из-

исква изследване на стерилна проба от урина, събрана чрез катетеризация или надпубисна аспирация (16). Съществува неоправдан страх и агресивно лечение на неясното фебрилно състояние от страна на родителите (1).

Масовото и прибързано използване на антибиотици крие риск от маскиране на епизодите на ИПП и повишаване на резистентността на бактериите.

ДЕФИНИЦИЯ

Треска без ясен източник се определя като остро фебрилно състояние, протичащо с температура $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, измерена аксиларно или ректално, у дома или в кабинет на лекар, при липса на настинка или други респираторни симптоми (като тахипнея) или диария при кърмачета с нормален физикален статус (16).

Повечето проучвания, използвани за стратифициране на риска от сериозна бактериална инфекция при новородени, приемат треска при измерена ректална температура $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ за бебета <3 месеца и $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ за по-големи деца (9). ИПП при треска се доказва, ако има установена положителна проба от анализ на урината за левкоцитна естераза и/или нитрити

Таблица 1. Разпространение на ИПП по възраст и пол

Възраст в месеци	момчета		момичета		P
	n	ИПП	n	ИПП	
0–3	60	26 43.3% (31.5–55.9)	35	8 22.8% (11.8–39.2)	0.07
3–6	128	36 28.1% (21–36.4)	94	20 21.2% (14.1–30.6)	0.31
6–12	401	31 7.7% (5.4–10.7)	404	75 18.5% (15–22.6)	<.001
12–18	–	–	331	37 11.1% (8.1–15)	–
18–24	–	–	222	27 12.1% (8.4–17.1)	–

Заб.: Данните са изразени в абсолютни честоти (n) и проценти (%) с техните 95% доверителни интервали
Източник: Gonzalez M et al. Prevalence of urinary tract infection in infants with high fever in the emergency department. *Anales de Pediatría*, 2019

в тест лентите. ИПП се приема при растеж на единичен известен патоген в урокултура, събрана чрез супрапубична аспирация, или повече от 10 000 образуващи колонии единици (CFU)/mL урокултура от проба, събрана чрез катетеризация на уретрата или растеж на повече от 100 000 CFU/mL в урокултура от проби, събрана чрез методи за чист улов или среден поток, комбинирани с аномални резултати от урината (16).

ЧЕСТОТА

Повече проучвания съобщават за честота около 5% на ИПП при бебета, които са имали температура без ясен първоизточник при нормален физикален статус (3,10,22).

Shaik и съавт. установяват разпространение на ИПП около 7% (5.5–8.4%) при фебрилни деца на възраст под 24 месеца и от двата пола, със или без допълнителни симптоми на ИПП (21). При момчетата разпространението е най-високо през първите 3 месеца от жи-

вота и след това показва тенденция на спад, докато при момичетата разпространението е най-високо през първите 12 месеца от живота (19,21,16). Проучвания на Bachur и Zorc показват, че високата температура (ректална температура >39°C) и необрязаният статус са свързани с по-голяма вероятност за ИПП при момченца през първата година (5). Статусът на необрязване е идентифициран като важен рисков фактор за ИПП и изглежда има по-голямо въздействие върху по-малките деца (5,13,24,17,18,25).

María Gonzalez и съавт., 2019, провеждат многоцентрово проспективно проучване на момчета под 12 месеца и момичета под 24 месеца с неясно фебрилно състояние $\geq 39^\circ\text{C}$. В проучването са включени деца с висока температура и е установена по-висока честота на ИПП (15,5%) в сравнение с честотата на ИПП, съобщавана в предишни проучвания (16). Разпространението по възраст, пол, признаци, симптоми на ИПП и най-често изолираните бактерии в урина или кръвна култура са по-

Таблица 2. Разпространение на инфекция на пикочните пътища при фебрилни деца, стратифицирани по продължителност на фебрилитета

години	<24 h с температура		>24 h с температура		P
	n	UTI	n	UTI	
Всички деца	751	98 13% (10.8–15.6)	924	162 17.5% (15.2–20.1)	0.014
<12 месеца	523	84 16% (13.1–19.4)	599	112 18.6% (15.7–22)	0.27
>12 месеца	228	14 6.1% (3.6–10.1)	325	50 15.3% (11.8–19.7)	0.001

Заб.: Данните са изразени като абсолютни честоти (n) и проценти (%) с техните 95% доверителни интервали

добни на тези, докладвани по-рано при кърмачета и малки деца с диагноза ИПП (16).

ЕТИОЛОГИЯ

Бактериите, считани за патогенни по отношение на ИПП, са: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, продуциращ β -лактамаза (ESBL) с разширен спектър на действие, *Klebsiella*, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus*, *Pseudomonas* (16). Повечето ИПП при деца са причинени от грам-отрицателни аеробни бацили. *E. coli* е най-често срещаният изолиран организъм, който до 80% от случаите на ИПП е причинител на инфекцията (4,8,12). Най-често изолиран патоген при деца под 2-годишна възраст е *Escherichia coli* (91%) (1). *E. coli* е и най-честият причинител на бактериална инфекция в кърмаческа и ранна детска възраст при *неясно фебрилно състояние* (6,23). Други изолирани патогени са: *Enterococcus species* (8; 3%), *Klebsiella pneumoniae* (6; 2%), *Proteus mirabilis* (4; 1,4%), *Citrobacter species* (2; 1%), *Enterobacter species* (2; 1%) и Вид *Pseudomonas* (2; 1%) (16).

В проспективно проучване на Khalid Ismaili, MD, PhD сред деца на средна възраст 10 месеца, диагностицирани клинично с първи епизод на ИПП в спешно отделение и проследявани поне 1 година, се установява, че при деца с фебрилитет съмнение за ИПП има при наличие на най-малко комбинация от 2 от следните критерии: C-реактивен протеин $\geq 4,0$ mg/dL, левкоцитоза $\geq 15,000/\text{mm}^3$, признаци на системна инфекция с влошено здравословно състояние; повръщане и лошо хранене при кърмачета и болки в гърба и втрисане при по-големи деца (14).

Проучване на Haddon RA сред градски австралийски деца на възраст 3-36 месеца, постъпващи в педиатрично спешно отделение с температура $>$ или $= 39^\circ\text{C}$ без клиничен фокус установява (25%) неспецифични вирусни инфекции, (24%) инфекции на горните дихателни пътища, (10%) отит на средното ухо, (9%) гастроентерит, (7%) пневмония и (5%) инфекция на пикочните пътища. При бактериемия само при 18 от 534 изследвани пациенти (3,4%) най-често изолирани патогени са *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Klebsiella*

pneumoniae (9). Нито клиничните характеристики, нито високият брой на левкоцити идентифицират надеждно тези пациенти. Тъй като емпиричните антибиотици могат да допринесат за повишаване на антибиотичната резистентност и не е доказано, че предотвратяват от усложнение на менингита, наблюдението и редовни прегледи на тези пациенти са за предпочитане пред емпиричната антибиотична терапия (10).

Проучване на Y. Strohmeier и съавт. установява, че децата с остър пиелонефрит могат да бъдат лекувани ефективно с перорални антибиотици (цефиксим, цефтибутен и амоксицилин/клавуланова киселина) или с кратки курсове (2 до 4 дни) на IV терапия, последвана от орална терапия. Ако е избрана IV терапия, еднократното ежедневно дозиране с аминогликозиди е безопасно и ефективно. Необходими са проучвания, за да се определи оптималната обща продължителност на терапията (26).

ПАТОГЕНЕЗА НА ТРЕСКАТА

Треска възниква в отговор на патогенните вируси или бактерии, циркулиращите моноцити и лимфоцити и тъканните макрофаги, които освобождават съединения, наречени цитокини, които действат като ендогенни пирогени (интерлевкин-1 (IL-1), интерлевкин-6 (IL-6), тумор некротичен фактор (TNF) и интерферон). Тези медиатори стимулират образуването на простагландин E2 от предния хипоталамус, което води до повишаване на равновесната точка на температурата по пътя на разнообразни физиологични механизми (1).

Треската протича в три стадия. Stadium incrementi повишено топлообразуване, дължащо се на метаболитна и мускулна термогенеза и намалено топлоотдаване, кожна вазоконстрикция, ограничаваща радиацията и конвекцията на топлина. Stadium fastigium асиметрично изравняване на повишеното топлообразуване и повишеното топлоотдаване. Stadium decrementi намалена концентрация на ендогенни пирогени и усилено топлоотделяне (изпотяване) (2).

Треската играе неразделна роля в борбата с инфекцията и въпреки че често причинява неудобство и тревога у родителите, не изисква лечение при иначе здраво дете (7). Изследванията показват, че понижаването на температурата може да удължи някои заболявания (7). Пози-

тивните ефекти на треската при инфекциозни болести са: потискането на размножаване на патогени, повишаване чувствителността към антибиотици и химиотерапевтици. Пирогените, освободени при треска, повишават антитялообразуването, левкоцитозата, фагоцитарната активност. Негативни ефекти са обременяване на сърдечно-съдовата система, нарушение на водно-солевия баланс (дехидратация, хиповолемия), хипертермични гърчове в детска възраст, артериална хипотензия до колапс (1,2).

ИЗМЕРВАНЕ НА ТЕМПЕРАТУРАТА ПРИ МАЛКИ ДЕЦА

Температура може да бъде измерена в уста (орално), анус (ректално), подмишница (аксиларно) или ухо (тимпанично). Независимо от използвания метод, термометърът трябва да бъде в непосредствен контакт с телесната повърхност на детето за не по-малко от 3 (три) минути. Важно е да се вземе предвид, че стойността на температурата варира в зависимост от техниката и мястото на измерване. За да се определи дали детето има треска, нужно е да се направи приравняване на стойностите (3,20).

Средната нормална орална температура е 37°C (98,6°F).

Таблица 3. Техника за употреба на дигитални термометри според годините

Години	техника
Новородени до 3 месеца	Ректално
3 месеца до 3 години	Ректално, аксиларно, тимпанично
4-5 години	Ректално, орално, аксиларно, тимпанично
Над 5 години	Орално, аксиларно, тимпанично

В клиничната практика е възприета следната класификация на повишената телесна температура: леко повишена (субфебрилна) – от 37 градуса до 37,9 градуса (°C), умерена (фебрилна) – от 38 градуса до 38,9 градуса (°C), висока – от 39 градуса до 39,9 градуса (°C), много висока (хипертермия, хиперпирексия) – над 40 градуса (°C). Телесната температура, както и много други биологични процеси има т.нар. циркаден ритъм (изменение в течение на денонощието) (1). Телесната температура спада през нощта с максимум към 3 часа след полунощ и постепенно достига най-висока стойност около 17-18 часа следобед. Разликата между най-ниската и най-високата температура се движи в границите от 0.27 до 0.82 градуса (°C) или почти цял градус. Циркадният ритъм отсъства при новородени и деца до 2-годишна възраст (1).

Много родители изпитват страх от висока температура, поради което, често провеждат ненужно и агресивно самолечение. Пример е използването на неефективни и физикални методи които причиняват дискомфорт на децата. Започването на незабавна терапия при повишена температура при деца се свързва с успокояването на родителите/настойниците и няма клинични основания. Необходимо е спокойно поведение, както от страна на родителите, така и от ОПЛ, с цел точна оценка на състоянието на детето (1).

В проучване на Kramer MS, са анкетирани родители относно техните нагласи и страхове за треската и нейното лечение. Проучването установява, че родителите изпитват неоправдан страх. Предприемат прекалено агресивно самолечение и тази тенденция е разпространена и сред високообразованите родители на бебета и малки деца. Необходими са значителни усилия от страна на лекарите на първа линия включително и общопрактикува-

Таблица 4. Сравнение на температурата според локализацията на измерване

Място на измерване	Нормални стойности	Треска
ректално	36.6°C-38°C	≥ 38°C
орално	35.5°C-37.5°C	≥ 37.5°C
аксиларно	34.7°C-37.4°C	≥ 37.2°C
тимпанично	35.7°C-37.8°C	≥ 37.8°C
темпорално	36.6°C-37.8°C	≥ 38.1°C 0-2 месеца ≥ 37.9°C 3-47 месеца ≥ 37.8°C деца над 4 години

щите лекари, за да бъдат запознати родителите относно реалните последици и подходящото лечение на висока температура (15).

Нормалната телесна температура варира, както от човек на човек, така и през денонощието. Няколко проучвания са установили, че пиковата температура обикновено е следобед и често може да бъде по-висока от нормалната в предучилищна възраст, най-често в периода от 18 до 24 месеца. Треската се определя основно след измерена температура ректално $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ за бебета < 3 месеца и $\geq 39^{\circ}\text{C}$ за по-големи деца (7,9). Значимостта на треската зависи от клиничното протичане, а не единствено от градусите на температурата (7). Леки заболявания причиняват висока температура, докато някои сериозни заболявания могат да причинят само леко повишаване на температурата (7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Честотата на ИПП сред децата варира в зависимост от пола и възрастта. Важно е ОПЛ и родителите да мислят за ИПП, когато кърмачето повишава температура без или със други белези на възпаление (зачервено гърло, кашлица, отит, разстройство, хрема, повръщане). Дори единствен белег като ненаддаване на тегло може да бъде проява на скрита пикочна инфекция.

При всяко неясно фебрилно състояние у малко дете е уместно да се изследва: кръвна картина, С-реактивен протеин и стерилна урина, чрез което ще се подпомогне диагностичния и лечебен процес.

Емпиричните антибиотици могат да допринесат за повишаване на антибиотичната резистентност и не е доказано, че предотвратяват някои усложнения и повечето автори посочват, че наблюдението и редовните прегледи на малките пациенти с неясно фебрилно състояние са за предпочитане пред емпиричната антибиотична терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ръководство за поведение при деца с повишена телесна температура в извънболничната помощ, 2005 г.
2. Янев Е., Балуцов М. Илюстрирана патологична физиология, 2000
3. American Academy of Pediatrics, 2009. <https://www.aappublications.org/content/>

4. Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in JN Medical hospital Aligarh, India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007; 6: 4.3
5. Bachur R, Harper M. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children *Arch Pediatr Adolesc Med*, 155 (2001), pp. 60-65
6. Biondi E et al. Epidemiology of bacteremia in febrile infants in the United States *Pediatrics*. 2013 Dec; 132 (6): pp.990-996. Epub 2013 Nov 11. 5
7. Consolini D. Fever in Infants and Children. Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University. Jun 2020
8. Farrell D, Morrissey I, De Rubeis D et al. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. *J Infect.* 2003; 46: 94–100. 7
9. Fever without a source clinical guideline - October 25, 2017
10. Haddon R, Barnett P, Grimwood K et al. Bacteraemia in febrile children presenting to a paediatric emergency department. *Med J Aust*, 170 (1999), pp. 475-478
11. Hoberman A, Wald E, Reynolds E et al. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis J*, 15 (1996), pp. 304-309
12. Honkinen O, Lehtonen OP, Ruuskanen O et al. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. *BMJ.* 1999; 318: pp.770–771.
13. Zorc J, Levine D, Platt Sh et al. Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile lactantes. *Pediatrics*, 116 (2005), pp. 644-648
14. Ismaili K, Wissing K, Lolin K et al. Characteristics of First Urinary Tract Infection with Fever in Children. A Prospective Clinical and Imaging Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30 (5): pp.371-374.
15. Kramer M, Naimark L, Leduc D. Parental fever phobia and its correlates. *Paediatrics*, 1985, 73: pp.600 - 605.
16. Gonzalez M, Salmon A, Garcia S et al. On behalf of the Urine Infection Working Group of the Research Network of the Spanish Pediatric Emergency Society (RISEUP-SPERG). Prevalence of urinary tract infection in infants with high fever in the emergency department. *Anales de Pediatría*, Vol 91, Issue 6, December 2019; pp.386-393
17. Gorelick M, Hoberman A, Kearney D et al. Validation of a decision rule identifying febrile young girls at high risk for urinary tract infection. *Pediatr Emerg Care*, 19 (2003), pp.162-164
18. Gorelick M, Shaw K. Screening tests for urinary tract infection in children: a meta analysis. *Pediatrics*, 104 (1999), p. e5413
19. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr Scand*, 87 (1998), pp. 549-552

20. Terrie Y. Managing and Treating Fever: A Guide to Nonprescription Antipyretics. Pharmacy Times, February 2018 Infectious Disease, Volume 84, Issue 2 18.
21. Shaikh N, Morone N, Bost J et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 27 (2008), pp. 302-308.
22. Shaw K, Gorelick M, McGowan K et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics*, 102 (1998), p. e164
23. Sadow K et al. Bacterial infections in infants 60 days and younger: epidemiology, resistance, and implications for treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999; 153 (6):611
24. To T, Agha M, Dick P et al. Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary-tract infection. *Lancet*, 352 (1998), pp. 1813-1816
25. Wiswell T, Hachey W. Urinary tract infections and the uncircumcised state: an update. *Clin Pediatr (Phila)*, 32 (1993), pp. 130-134
26. Strohmeier Y, Hodson E, Willis N et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* (2014) last updated September 2017

Адрес за кореспонденция:

Д-р Радица Алексовска
ОПЛ

Докторант в Катедра „Обща медицина“
Медицински университет – Варна
e-mail: radica.aleksovska@yahoo.com