

Danuta Zwolińska

Received: 11.09.2017

Accepted: 18.09.2017

Published: 29.09.2017

Probiotyki w profilaktyce nawracających zakażeń układu moczowego u dzieci

Probiotics in the prophylaxis of recurrent urinary tract infections in children

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska, Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, e-mail: danuta.zwolinska@umed.wroc.pl

Department of Paediatric Nephrology, Medical University of Wrocław, Wrocław, Poland

Correspondence: Professor Danuta Zwolińska, MD, PhD, Department of Paediatric Nephrology, Medical University of Wrocław, Borowska 213, 50-556 Wrocław, Poland, e-mail: danuta.zwolinska@umed.wroc.pl

Streszczenie

Nawracające zakażenia układu moczowego stanowią istotny problem kliniczny zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Powtarzające się gorączkowe epizody zakażenia układu moczowego mogą skutkować tworzeniem się zmian bliznowatych w nerkach i rozwojem przewlekłej choroby nerek. Historycznie profilaktykę antybiotykową wdrażano już po pierwszym zakażeniu gorączkowym. Obecnie wskazania do jej stosowania uległy zawężeniu do przypadków nawracających zakażeń układu moczowego oraz zaburzeń, które są istotnymi czynnikami ryzyka ich wystąpienia. W dobie powszechnego stosowania antybiotyków obserwuje się narastającą lekooporność bakterii, co jest powodem poszukiwania innych sposobów leczenia profilaktycznego. Probiotyki z wielu powodów wydają się doskonałą alternatywą dla antybiotyków. W skład mikrobiomu przewodu pokarmowego oraz układu moczowo-płciowego wchodzi wiele dobroczynnych bakterii probiotycznych, spośród których szczególną rolę przypisuje się szczepom *Lactobacillus*. Wykazano istotny związek pomiędzy zakażeniami układu moczowo-płciowego a obniżonym stężeniem pałeczek kwasu mlekowego. Ich działanie antybakteryjne wiąże się z wydzielaniem licznych substancji hamujących wzrost bakterii chorobotwórczych, tworzeniem biofilmu zapobiegającego adhezji uropatogenów do nabłonka dróg moczowo-płciowych oraz – pośrednio – z działaniem immunomodulującym układ odpornościowy. W niniejszej pracy przedstawiono dowody skuteczności działania probiotyków w profilaktyce nawracających zakażeń układu moczowego, ze szczególnym uwzględnieniem populacji pediatrycznej. Probiotyki stanowią dobrą i bezpieczną alternatywę dla tradycyjnej profilaktycznej antybiotykoterapii.

Słowa kluczowe: nawracające zakażenia układu moczowego, profilaktyka, probiotyki, dzieci

Abstract

Recurrent urinary tract infections are a serious clinical problem both in adults and children. Febrile episodes of recurrent urinary tract infections may lead to the formation of renal scars and development of chronic kidney disease. Traditionally, management involved antibiotic prophylaxis introduced after a first febrile episode. Recently, however, the indications for antibiotic therapy have been narrowed down to treat cases of recurrent urinary tract infections and disorders which pose a significant risk for their development. In the current era of the ubiquitous use of antibiotics, bacterial resistance is an increasingly alarming problem, hence the recent search for alternative methods of prophylactic treatment. For many reasons, probiotics appear to be an excellent alternative. The microbiome of the human gastrointestinal tract and urogenital tract consists of a multitude of helpful probiotic bacteria, including the especially beneficial *Lactobacillus* strain. A significant relationship has been confirmed to exist between infections of the urinary tract and a decreased number of lactobacilli. Their antibacterial properties include their ability to secrete numerous substances inhibiting the growth of pathogenic microorganisms and to form a biofilm preventing the adhesion of uropathogens to the epithelium of the urinary tract as well as, indirectly, their immunomodulatory potential. This study is aimed at discussing the existing evidence supporting the effectiveness of probiotics in the prophylaxis of recurrent urinary tract infections, with special emphasis on the paediatric population. Probiotics make an excellent and safe alternative for the traditional prophylactic antibiotic therapy.

Keywords: recurrent urinary tract infection, prophylaxis, probiotics, children

WPROWADZENIE

Zakażenie układu moczowego (ZUM) należy do najczęstszych zakażeń bakteryjnych u dzieci. Obraz kliniczny ZUM może być różnorodny i zależy m.in. od wieku dziecka, lokalizacji zakażenia, wirulencji bakterii, stanu odporności gospodarza i współistniejących wad w układzie moczowym. Najcięższą postacią ZUM jest ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek (OOZN), w którego przebiegu dochodzi do zajęcia mięszu nerkowego. Jeśli jest to jeden epizod, rokowanie jest pomyślne. Jednak przy nawracających zakażeniach u części pacjentów może się rozwinąć nadciśnienie tętnicze, białkomocz, a nawet przewlekła choroba nerek, która w stadium terminalnym wymaga leczenia nerkozastępczego⁽¹⁾. Już w latach 80. ubiegłego wieku udowodniono, że prawdopodobieństwo tworzenia się blizn w nerkach wzrasta wraz z liczbą nawrotów gorączkowych ZUM⁽²⁾. Nawrotowość u dzieci jest bardzo duża; szacuje się, że w ciągu roku od pierwszego incydentu u 30% pacjentów dojdzie do kolejnego epizodu ZUM. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) nawracające ZUM rozpoznaje się, gdy wystąpią:

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

Szczególną grupę ryzyka stanowią niemowlęta i małe dzieci z wadami utrudniającymi swobodny spływ moczu do pęcherza, spośród których do najczęstszych należy wysoki odpływ pęcherzowo-moczowodowy (OPM)⁽⁴⁾. Do innych czynników ryzyka nawrotu ZUM zalicza się: młodszy wiek dziecka, cewnikowanie pęcherza moczowego, zaburzenia czynnościowe dolnego odcinka dróg moczowych, obciążony wywiad rodzinny w tym kierunku, przyjmowanie nieadekwatnej ilości płynów oraz zaparcia. Szczególnie często do nawrotów dochodzi w sytuacji, gdy zaburzeniom mikcji towarzyszą zaburzenia wydalania stolca, co określa się mianem zespołu zaburzeń wydalania (*bladder and bowel dysfunction*, BBD)⁽⁵⁾. U nastoletnich dziewcząt czynnikiem ryzyka może być również aktywność seksualna.

PROFILAKTYKA NAWRACAJĄCYCH ZAKAŻEŃ UKŁADU MOCZOWEGO

Nawiązując do maksymy, zgodnie z którą lepiej zapobiegać niż leczyć, od lat 40. XX wieku, przez cztery dekady, stosowano obligatoryjnie profilaktyczną antybiotykoterapię już po pierwszym gorączkowym epizodzie ZUM. Uzasadnieniem takiego postępowania było przekonanie, że gorączkowe ZUM, zwłaszcza przy współistniejącym OPM, prowadzi do powstania zmian bliznowatych w nerkach. Wątpliwości pojawiły się wraz z opublikowaniem wyników badań randomizowanych, w których wykazano, że profilaktyka antybiotykowa nie miała wpływu

INTRODUCTION

Urinary tract infections (UTI) are among the most prevalent bacterial infections in children. Their clinical presentation varies, depending on many factors, such as the child's age, the infection's location, virulence, the host organism's immune status, and concomitant urinary tract anomalies. The most severe form of UTI is acute pyelonephritis which involves renal parenchyma. In the case of an isolated episode, the prognosis is favourable. However, recurrent urinary tract infections in some patients may lead to the occurrence of hypertension, proteinuria and even chronic kidney disease, which in its final stage requires renal replacement therapy⁽¹⁾. Already back in the 1980s, the likelihood of the formation of renal scars was linked to the number of febrile UTI episodes in a given patient⁽²⁾. The recurrence rate in children is very high. It is estimated that 30% of patients experience a subsequent episode of UTI within the first year from their initial UTI episode. According to the guidelines developed by the Polish Society for Paediatric Nephrology, the following cases warrant a diagnosis of recurrent UTI:

- 2 or more episodes of upper urinary tract infections;
- 1 episode of upper urinary tract infection and 1 or more lower tract infection;
- 3 or more episodes of lower urinary tract infections⁽³⁾.

A special group at higher risk for UTI are infants and young children with defects preventing normal free flow of urine into the bladder, with high-grade vesicoureteral reflux (VUR) being the most common problematic entity⁽⁴⁾. Other risk factors for recurrent UTI include young age, catheterisation of the urinary bladder, function disorders of the lower urinary tract, a positive family history, inadequate fluid intake and frequent constipation. The recurrence rate is particularly high when urination disorders are accompanied by functional defecation disorders, jointly referred to as bladder and bowel dysfunction (BBD)⁽⁵⁾. In teenage girls, being sexually active may also account for a risk factor.

PROPHYLAXIS OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS

Since the 1940s, for four decades antibiotic therapy was obligatorily implemented already following a first febrile UTI episode in a given patient, on the general assumption that "prevention is better than cure." This was grounded in the belief that febrile UTI, especially with concomitant VUR leads to the formation of renal scars. The approach was, however, seriously challenged by the publication of the results of randomised studies demonstrating that whilst antibiotic prophylactic therapy did not decrease the frequency of UTI or prevent renal scarring, it was a risk factor for the development of antibiotic resistance^(4,6). These unequivocal results, however, concerned patients with lower-grade VUR. Garin et al. found more frequent, if not statistically significant, febrile episodes of UTI in children with grade III VUR⁽⁶⁾. Similarly, Conway et al. in their extensive

na spadek częstości nawrotów ZUM oraz tworzenie się blizn, była natomiast czynnikiem ryzyka rozwoju lekooporności bakterii^(4,6). Te jednoznaczne rezultaty dotyczyły jednak pacjentów z niższymi stopniami OPM. Garin i wsp. stwierdzili bowiem częstsze, choć nieistotne statystycznie, nawroty gorączkowych ZUM u dzieci z OPM III stopnia⁽⁶⁾. Podobnie Conway i wsp. wykazali w szeroko zakrojonej metaanalizie, że czynnikiem ryzyka nawrotu ZUM jest wysoki OPM (IV–V stopnia) i wnioskowali o objęcie tej grupy chorych profilaktyką antybiotykową⁽⁴⁾. Do podobnych wniosków doszli autorzy największego prospektywnego badania (Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux, RIVUR), które objęło ponad 600 dzieci z OPM I–IV stopnia po przebytych gorączkowym epizodzie ZUM. Badanie to wykazało również, że korzyści z profilaktyki antybiotykowej mogą odnieść pacjenci z gorączkowym ZUM i BBD⁽⁷⁾. Nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy powinno się stosować profilaktykę antybiotykową u dzieci z innymi wadami utrudniającymi swobodny spływ moczu do pęcherza. Zgodnie ze współczesnymi rekomendacjami, w tym zaleceniami PTNFD: **profilaktyka przeciwbakteryjna nie powinna być rutynowo stosowana u dzieci po pierwszym epizodzie ZUM, u których w badaniu ultrasonograficznym nie stwierdza się nieprawidłowości w obrazie układu moczowego, należy ją natomiast rozważyć u dzieci z wadą układu moczowego oraz nawracającymi ZUM. Siła rekomendacji: 1 C⁽³⁾**.

Wieloletnie doświadczenie wskazuje, że grupa pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia profilaktycznego, jest bardzo liczna. Jednocześnie należy mieć świadomość, że przewlekła antybiotykoterapia wiąże się nie tylko z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, ale również – a może przede wszystkim – z ryzykiem rozwoju antybiotykooporności i wystąpienia objawowych ZUM. Udowodniono to w wielu badaniach randomizowanych obejmujących dzieci z nawracającymi ZUM^(6,8). To groźne zjawisko, które w przyszłości może skutkować całkowitą bezradnością medycyny wobec oportunistycznych bakterii, zwiększyło zainteresowanie metodami alternatywnymi, takimi jak immunoterapia, fitoterapia oraz stosowanie probiotyków.

W ostatnich latach szczególnie wiele uwagi poświęca się probiotykom, przybywa bowiem dowodów świadczących o ich skuteczności w zapobieganiu nawracającym ZUM, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

CO TO SĄ PROBIOTYKI?

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia probiotyki (z greckiego *pro bios* – „dla życia”) to żywe drobnoustroje, które podane w odpowiedniej ilości wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza⁽⁹⁾.

Wiedzieli o tym już starożytni, wskazując na dobroczynny wpływ na zdrowie człowieka bakterii zawartych w fermentującym mleku. Jednak dopiero w początkach XX wieku rosyjski noblista, mikrobiolog i immunolog Ilja Miecznikow w swoim dziele *The Prolongation of Life. Optimistic Studies*,

meta-analysis showed a high-grade (IV–V) VUR to be a risk for UTI recurrence, postulating the need for covering this group of patients with antibiotic therapy⁽⁴⁾. Similar conclusions were reached by the authors of the largest prospective study to date (Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux, RIVUR), which covered over 600 children with I–IV grade VUR and a history of at least one febrile episode of UTI. The study also demonstrated that patients with febrile UTI and concomitant BBD may benefit from antibiotic therapy⁽⁷⁾. It remains controversial whether antibiotic prophylaxis should be used in children with other anomalies preventing normal flow of urine into the bladder. According to the current recommendations, including these by the Polish Society for Paediatric Nephrology, **antibacterial prophylaxis should not be routinely used in children after a first episode of UTI in whom ultrasound examination does not reveal defects of the urinary tract, it should, however, be considered in children with an anomaly of the urinary tract and a history of recurrent urinary tract infections. Strength of recommendation: 1 C⁽³⁾**.

Many years' experience indicates that the group of patients eligible for prophylactic treatment is very large. At the same time, it should be considered that the risks associated with chronic antibiotic therapy include adverse effects, and, even more alarmingly, development of antibiotic resistance and symptomatic UTI, as proven by multiple randomised studies including children with recurrent UTI^(6,8). This dangerous phenomenon, potentially rendering medicine helpless in the future fight against opportunistic bacteria, has prompted increasing interest in alternative methods of treatment, such as immunotherapy and use of probiotics. Especially probiotics have over the recent years attracted much well-deserved attention, as a growing body of evidence supports their efficiency in preventing recurrent UTI both in adult and paediatric patients.

WHAT ARE THE PROBIOTICS?

The World Health Organization defines probiotics (derived from Greek *pro bios* – “for life”) as live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host⁽⁹⁾.

This fact was already known in ancient times, as indicated by people's appreciation for the positive effect of the bacteria present in fermented milk on human health. Nonetheless, it was only in the early 1900s that a Russian microbiologist, immunologist, and Nobel Prize winner, Ilya Metchnikoff in his work *The Prolongation of Life. Optimistic Studies*, published in 1908, promoted the idea of the medical use of some bacterial strains. He was able to prove the beneficial impact of the bacteria present in yoghurt and kephir on human health. He especially emphasised the role of lactobacilli, believing that if consumed in adequately high concentration they may replace the pathogenic bacteria within the human body. For many years, the idea remained virtually ignored, dimmed by the golden age of antibiotics and vaccination⁽¹⁰⁾.

opublikowanym w 1908 roku, rozpowszechnił koncepcję leczniczego wykorzystania niektórych szczepów bakteryjnych. Udowodnił, że spożywanie jogurtów i kefirów, dzięki zawartym w nich bakteriom, korzystnie wpływa na organizm człowieka. Szczególną rolę przypisywał szczepom *Lactobacillus*, uważał bowiem, że w odpowiednio wysokim stężeniu mogą być one stosowane jako metoda bakteryjnej terapii zastępczej. Przez długie lata koncepcja ta nie była właściwie wykorzystywana, ponieważ przyćmiła ją złota era antybiotyków i szczepień⁽¹⁰⁾. Obecnie wraca do łask wraz z narastającym zjawiskiem wielolekowej oporności bakteryjnej.

Dobry probiotyk powinien cechować się odpornością na niskie pH żołądka i działanie enzymów oraz kwasów żółciowych, a także zdolnością przylegania do komórek nabłonka jelitowego i możliwością kolonizacji przewodu pokarmowego⁽¹¹⁾. Do drobnoustrojów probiotycznych zalicza się przede wszystkim bakterie kwasu mlekowego, z rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Należą do nich również pałeczki *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, niektóre szczepy *Escherichia coli*, a zwłaszcza obchodząca 100. rocznicę „urodzin” *E. coli* Nissle 1917⁽¹²⁾. Wśród drożdżaków cechy probiotyków wykazuje *Saccharomyces boulardii*.

MIKROBIOM UKŁADU MOCZOWEGO W WARUNKACH ZDROWIA I CHOROBY

Przez długi czas sądzono, że fizjologicznie drogi moczowe człowieka są sterylne i tylko końcowy odcinek cewki moczowej zasiedlają bakterie. W ostatnich latach pogląd ten został zweryfikowany, m.in. dzięki wynikom badań z użyciem narzędzi biologii molekularnej. Wykazały one, że układ moczowy ludzi zdrowych, u których w klasycznym badaniu bakteriologicznym moczu nie stwierdza się obecności drobnoustrojów, nie jest jednak jałowy. Spośród różnych wyizolowanych bakterii najliczniej reprezentowane są szczepy *Lactobacillus*^(13,14). Stwierdzono ponadto, że skład tego mikrobiomu jest zmienny i zależy m.in. od wieku i gospodarki hormonalnej (u kobiet)⁽¹³⁾.

Poważne zaburzenia fizjologicznej flory bakteryjnej stwierdzono w różnych stanach chorobowych układu moczowo-płciowego, m.in. u kobiet z zaburzeniami czynności dolnych dróg moczowych⁽¹⁵⁾ oraz u pacjentów przewlekle cewnikowanych z powodu pęcherza neurogenego⁽¹⁶⁾. Podobne obserwacje poczyniono w grupie kobiet z nawracającymi ZUM; kolonizacja pochwy wykazywała u nich istotnie mniejsze stężenia szczepów *Lactobacillus* w porównaniu z kobietami zdrowymi⁽¹⁷⁾. Potwierdzeniem tej obserwacji było stwierdzenie ujemnej korelacji pomiędzy ilością nadtlenu wodoru produkowanego przez bakterie *Lactobacillus* a stężeniem bakterii uropatogennych w pochwie pacjentek z nawracającymi ZUM⁽¹⁸⁾. Z kolei Lee i wsp. w pierwszym prospektywnym badaniu dotyczącym dzieci z ZUM stwierdzili, że zawartość pałeczek kwasu mlekowego w moczu, kale oraz wydzielinie pochwy i cewki

Currently, the focus is shifting to probiotics, as we witness the dramatic rise of multiple drug resistance.

The properties of a good probiotic should include resistance to the low gastrointestinal pH, enzymes and bile acids, good adherence to intestinal epithelium, and the potential to colonise the gastrointestinal tract⁽¹¹⁾. Probiotic microorganisms primarily include lactic acid bacteria of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species. However, the group comprises also *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium* and some *Escherichia coli* strains, especially *E. coli* Nissle 1917 (which is “turning 100” this year)⁽¹²⁾. *Saccharomyces boulardii* is a natural yeast strain also known for its probiotic qualities.

THE MICROBIOME OF THE URINARY TRACT UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

For a long time, it was generally assumed that a healthy urinary tract is sterile, with only the distal end of the urethra colonised by bacteria. This concept has recently been challenged, e.g. by results of molecular studies. It has been shown that the urinary tract of healthy individuals, is not, in fact, sterile, even though no microbial presence is detected in a conventional urine culture test. Among the diverse successfully isolated bacteria, *Lactobacillus* strains were most prominently present^(13,14). It was also determined that the actual microbiome is affected by different factors, such as a person's age and hormonal changes (in women)⁽¹³⁾.

The normal bacterial flora was found to be seriously compromised in various conditions involving the urogenital tract, e.g. in women with a dysfunction of the lower urinary tract⁽¹⁵⁾ and in patients with chronic catheterisation due to neurogenic bladder⁽¹⁶⁾. Similar findings were made in a group of women afflicted by recurrent UTI. The vaginal bacterial colonies in these patients showed a significantly decreased concentration of lactobacilli compared with healthy women⁽¹⁷⁾. This observation was further confirmed by the inverse correlation found between the amount of hydrogen peroxide produced by *Lactobacillus* strains and the concentration of pathogenic bacteria present in the vagina of women suffering from recurrent UTI⁽¹⁸⁾. Lee et al., in the first ever prospective study of children with UTI found the count of lactic acid bacteria in urine, faeces, vaginal and urethral secretion to be significantly lower in these children ($p < 0.05$) than in their healthy peers⁽¹⁹⁾. These findings prove the protective significance of probiotic bacteria, and warrant probiotic supplementation for the prophylaxis of UTI.

HOW DO PROBIOTICS WORK?

The rationale of probiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections

The mechanism of action of probiotic bacteria is multidirectional. Lactic acid bacteria, which are the most prolific, have

moczowej jest u nich istotnie mniejsza ($p < 0,05$) niż u ich zdrowych rówieśników⁽¹⁹⁾. Powyższe fakty dowodzą istotnej roli ochronnej bakterii probiotycznych i są uzasadnieniem ich suplementacji w profilaktyce ZUM.

JAK DZIAŁAJĄ PROBIOTYKI?

Przesłanki do profilaktycznego leczenia nawracających zakażeń układu moczowego

Mechanizm działania bakterii probiotycznych jest wielokierunkowy. Najliczniej występujące pałeczki bakterii kwasu mlekowego korzystnie wpływają na mikroflorę układu moczowo-płciowego. Hamują one namnażanie i przyleganie bakterii uropatogennych oraz drożdżaków z rodzaju *Candida* do nabłonka dróg moczowych i pochwy. Dzieje się tak dzięki produkcji mucyny i silnej adhezji bakterii probiotycznych do nabłonka przewodu pokarmowego i dróg moczowo-płciowych^(10,11). Tak powstały biofilm nie dopuszcza do kontaktu z drobnoustrojami chorobotwórczymi, które zostają wyparte. Wykazano to m.in. w badaniach *in vitro* z zastosowaniem szczepów *Lactobacillus plantarum* i *Lactobacillus rhamnosus* w odniesieniu do bakterii *E. coli*, będącej najczęstszym czynnikiem etiologicznym ZUM⁽²⁰⁾. Ponadto liczne rodzaje pałeczek *Lactobacillus* produkują wiele aktywnych substancji (kwas organiczne, substancje hamujące podobne do bakteriocyn, nadtlenek wodoru), które nie tylko korzystnie zmieniają pH dróg moczowo-płciowych, ale także hamują wzrost większości bakterii chorobotwórczych⁽¹¹⁾. Taki efekt potwierdzono m.in. w stosunku do bakterii *E. coli* (ESBL-dodatnich i ESBL-ujemnych), *Proteus vulgaris* czy *Enterococcus faecalis*^(21,22). Dodatkowo probiotyki wykazują działanie immunomodulujące układ odpornościowy. Poprzez receptory *toll-like* (TLR) stymulują odpowiedź komórkową i humoralną, prowadząc do syntezy różnych cytokin^(11,23). Wymienione właściwości bakterii probiotycznych wzmacniają sugestię, że mogą być one właściwym narzędziem w walce z nawracającymi ZUM. Warto również w tym miejscu przypomnieć, że liczne bakterie fizjologicznie kolonizujące przewód pokarmowy – w szczególności szczepy *Lactobacillus* – cechują się zdolnością przemieszczania się wzdłuż jelit do odbytu, skąd migrują do cewki moczowej. Coraz częściej zwraca się uwagę na wykorzystywanie rodzimych bakterii kwasu mlekowego w preparatach probiotycznych. Zdaniem ekspertów takie postępowanie wpływa korzystnie na efektywność działania wśród chorych danej narodowości⁽²⁴⁾. Dobrym przykładem może być zastosowanie szczepów *Lactobacillus rhamnosus* PL1 u polskich pacjentów z objawami chorób zapalnych jelita grubego⁽²⁵⁾.

Skuteczność probiotyków w nawracających zakażeniach układu moczowego u dorosłych

Pierwszym doniesieniem dotyczącym skuteczności probiotyków w ZUM była praca z 1915 roku, wskazująca na dobry efekt leczenia zapalenia pęcherza moczowego miejscowymi wstrzyknięciami pałeczek *Lactobacillus*⁽²⁶⁾. Jednak znaczenie

a beneficial impact on the urogenital bacterial microflora. They inhibit the proliferation of uropathogenic bacteria and *Candida* yeasts and their adherence to the epithelium of the urinary tract and vagina. This is due to the production of mucin and the strong adhesive ability of probiotic bacteria which line gastrointestinal and urogenital epithelium, producing a special biofilm^(10,11). It prevents the tissue's direct contact with pathogenic bacteria which are then passed out. This has been demonstrated by *in vitro* studies using *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus rhamnosus* strains against *E. coli* bacteria as the most common aetiologic agent in UTI⁽²⁰⁾. Moreover, numerous *Lactobacillus* strains produce multiple active substances, including organic acids, bacteriocin-like inhibitory substances and hydrogen peroxide, which not only have a beneficial effect on urogenital pH, but also counteract the growth of most pathogenic bacteria⁽¹¹⁾. Such effect was confirmed towards e.g. *E. coli* (ESBL-positive and ESBL-negative), *Proteus vulgaris* or *Enterococcus faecalis* bacteria^(21,22). Additionally, through toll-like receptors, probiotics show an immunomodulatory impact on the immune system, stimulating cellular and humoral response and leading to the synthesis of various cytokines^(11,23). These qualities of probiotic bacteria make them all the more appealing as a tool for combating recurrent UTI. It is also noteworthy that many bacteria (*Lactobacillus* strains in particular) colonising the gastrointestinal tract in normal conditions are able to travel down the intestinal route into the anus, from where they migrate to the urethra. It is increasingly common to use indigenous lactic acid bacteria in probiotic medications, as in many experts' view this improves the efficiency in patients from a given nationality⁽²⁴⁾. A good example is the use of *Lactobacillus rhamnosus* PL1 to treat Polish patients suffering from inflammatory bowel diseases⁽²⁵⁾.

The effectiveness of probiotics in the treatment of recurrent urinary tract infections in adults

The first report indicating the effectiveness of probiotics in combating UTI was a study published in 1915, suggesting the efficiency of treating bladder inflammation with localised injections of *Lactobacillus* bacteria⁽²⁶⁾. However, the significance of this report was largely overlooked in the rising era of antibiotic therapy. It was only in 2003 that results of a large Finnish study were released, assessing the effect of the consumption of fermented milk products on the recurrence of UTI. The study covered 139 women with recurrent UTI and their 189 healthy peers, and demonstrated that intake of such products 3 or more times a day significantly reduced the risk for UTI compared with once-daily consumption (odds ratio, OR: 0.21, 95% confidence interval, CI: 0.06, 0.66)⁽²⁷⁾.

Similarly encouraging results were obtained by Reid and Bruce in a group of 100 young women with recurrent UTI who were given intravaginal suppository

tego doniesienia w nadchodzącej erze antybiotykoterapii zostało zignorowane. Dopiero w 2003 roku opublikowano wyniki dużego fińskiego badania, w którym oceniano wpływ diety zawierającej produkty fermentacji mleka na nawrotowość ZUM. Badaniem objęto 139 kobiet z nawracającymi ZUM oraz 189 ich zdrowych rówieśniczek, wykazując, że 3-krotna lub częstsza podaż takich produktów w ciągu doby istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia ZUM w porównaniu z 1-krotnym ich spożyciem w ciągu dnia – iloraz szans (*odds ratio*, OR): 0,21 [95% przedział ufności (*confidence interval*, CI): 0,06, 0,66]⁽²⁷⁾.

Podobnie dobre efekty uzyskali Reid i Bruce u 100 młodych kobiet z nawracającymi ZUM, którym douchowo podawano czopki zawierające szczepy *Lactobacillus* (15% vs 27% w grupie otrzymującej placebo). Badacze ci stwierdzili ponadto dodatnią korelację pomiędzy kolonizacją pochwy tymi bakteriami a redukcją nawracających ZUM⁽²⁸⁾. W metaanalizie dwóch szeroko zakrojonych badań z użyciem probiotyków zawierających szczepy *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 i *Lactobacillus fermentum* B-54 udowodniono ich skuteczność u kobiet w starszym wieku z nawracającymi ZUM⁽²⁹⁾. Choć wciąż przybywa danych wskazujących na korzystny efekt i bezpieczeństwo stosowania probiotyków u chorych z nawracającymi ZUM w różnych grupach wiekowych, to zdaniem autorów metaanalizy z 2015 roku nie są one wystarczające do „twardych” rekomendacji. Podkreślają oni jednak, że z metodologicznego punktu widzenia badania wchodzące w skład tej metaanalizy różniły się od siebie znacząco, co mogło mieć wpływ na końcowe wnioski⁽³⁰⁾.

Probiotyki w profilaktyce zakażeń układu moczowego u dzieci

Od dawna wiadomo, że mleko kobiece jest źródłem bakterii probiotycznych i jego dobroczynny wpływ na organizm również wiąże się z ich obecnością. Opierając się na spostrzeżeniu, że niemowlęta krócej karmione piersią zapadają na OONZ częściej niż dzieci karmione dłużej⁽³¹⁾, szwedzcy badacze przeprowadzili prospektywne badanie w celu udowodnienia protekcyjnego wpływu mleka kobiecego na ZUM⁽³²⁾. Analiza ta objęła 200 dzieci z pierwszym gorączkowym epizodem ZUM w wieku 0–6 lat oraz 336 zdrowych rówieśników. Wykazano, że dłuższe karmienie piersią znacząco zmniejszyło ryzyko zachorowania po jego zaprzestaniu. Silniejszy efekt obserwowano w pierwszych 7 miesiącach życia. Zdaniem autorów do czynników korzystnie wpływających na to zjawisko należała kolonizacja przewodu pokarmowego i nabłonka końcowych odcinków układu moczowego⁽³²⁾. W dużym badaniu włoskim, obejmującym 505 noworodków urodzonych poniżej 33. tygodnia ciąży lub z masą ciała poniżej 1500 g, przeprowadzono randomizację do dwóch grup: jedna z nich otrzymywała preparat zawierający *Lactobacillus* GG [(6 × 10⁹ jednostek tworzących kolonię (*colony-forming unit*, CFU)] raz dziennie z porannym posiłkiem przez 7 dni, a druga – placebo. Celem badania było określenie skuteczności probiotyku w redukcji epizodów ZUM. Wykazano, że u noworodków poddanych

Lactobacillus-based probiotics (15% vs. 27% in the group receiving a placebo). The researchers also found a positive correlation between the number of *Lactobacillus* colonies in the vagina and the decrease in the number of UTI episodes⁽²⁸⁾. A meta-analysis of two extensive studies investigating the use of probiotics containing *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus fermentum* B-54 confirmed their effectiveness for the treatment of older women with recurrent UTI⁽²⁹⁾. Despite the growing body of data supporting the efficiency and safety of the use of probiotics in patients with recurrent UTI in different age groups, according to the authors of the meta-analysis of 2015, more research is necessary before definitive recommendations can be made in this respect. The authors stress, however, that the methodology of the studies included in the meta-analysis differed considerably, possibly affecting the final conclusions⁽³⁰⁾.

Probiotics in the prophylaxis of urinary tract infections in children

Female milk has long been known to be a source of probiotic bacteria, with its beneficial health effect also linked to their presence. Based on the observation that infants who were breastfed shorter developed acute pyelonephritis more frequently than babies breastfed for a longer time⁽³¹⁾, Swedish researchers conducted a prospective study aimed at verifying the protective influence of female milk on the occurrence of UTI⁽³²⁾. The analysis covered 200 children with their first febrile episode of UTI, aged 0–6 years old, and their 336 healthy peers. It was found that longer breastfeeding significantly reduced the risk for UTI after the child had been weaned. A stronger effect was observed in the first 7 months of life. According to the authors, the contributing factors included the colonisation of the gastrointestinal tract and the epithelium of the distal end of the urinary tract⁽³²⁾. In a large Italian study, covering 505 neonates born under 33 weeks of gestational age or with body weight <1500 g, the patients were randomised into two groups: one of them received a formula containing *Lactobacillus* GG (6 × 10⁹ colony-forming units, CFU) once daily with their morning meal for 7 days, and the other one received a placebo. The study was geared towards determining the effectiveness of the probiotic in reducing the number of episodes of UTI. The neonates whose diet was supplemented with the probiotic had a lower infection rate, even though the difference was statistically non-significant⁽³³⁾. An unequivocally beneficial impact of probiotics in an older child with recurrent UTI was for the first time reported by Gerasimov, who documented a decreased number of UTI episodes in a 6-year-old girl due to the use of capsules containing *Lactobacillus acidophilus* DDS-1, taken once daily⁽³⁴⁾.

When preventive antibiotic therapy of recurrent UTI was originally introduced, VUR was one of the primary indications for the use of therapy, regardless of the condition's severity (grade). The current state of knowledge warrants this

suplementacji rzadziej dochodziło do zakażenia, choć różnica nie była istotna statystycznie⁽³³⁾. Zdecydowanie korzystny efekt stosowania probiotyku u starszego dziecka z nawracającymi ZUM opisał po raz pierwszy Gerasimov, który udokumentował, że zastosowanie raz dziennie kapsulek zawierających bakterie *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 istotnie zmniejszyło liczbę nawrotów ZUM u 6-letniej dziewczynki⁽³⁴⁾. Po wprowadzeniu prewencyjnej antybiotykoterapii w nawracających ZUM jednym z głównych wskazań do jej wdrożenia był OPM, niezależnie od stopnia zaawansowania wady. W świetle obecnej wiedzy ten rodzaj profilaktyki należy stosować tylko u dzieci z wysokimi OPM. Jednak nawet przy uwzględnieniu powyższego ograniczenia wciąż jest to duża grupa dzieci potencjalnie narażonych na wystąpienie działań niepożądanych oraz rozwój antybiooporności.

Poszukując nowych rozwiązań, przeprowadzono badanie obejmujące grupę 120 dzieci powyżej 1. roku życia z pierwotnymi OPM o różnym stopniu zaawansowania i nawracającymi ZUM, po rocznej profilaktyce antybiotykowej. Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej probiotyk (*Lactobacillus acidophilus*) lub do grupy leczonej małą dawką trimetoprimu z sulfametoksazolem (TMP/SMX), podawaną raz dziennie, wieczorem. W rocznej obserwacji wykazano, że probiotyk był równie skuteczny w redukcji nawrotów ZUM jak profilaktyka antybiotykowa⁽³⁵⁾. Współczynnik nawrotów wynosił 0,18/pacjentorok i był niższy niż raportowany wcześniej u dziewczynek nieleczonych profilaktycznie (0,6/pacjentorok)⁽³⁶⁾. Nawet po uwzględnieniu takich czynników, jak: wiek, stopień OPM, płeć, zaburzenia w oddawaniu moczu i blizny w nerkach, wartość tego współczynnika się nie zmieniła. Nie stwierdzono także różnic w odniesieniu do nowych zmian bliznowatych w mięszu nerek⁽³⁵⁾. Kilka lat później ten sam zespół badawczy poddał podobnej analizie młodszą grupę wiekową (0–12 miesięcy). Obserwacja dotyczyła 1. roku po ostrym epizodzie ZUM, czyli okresu, w którym najczęściej dochodzi do nawrotów zakażenia. Wyniki badań były podobne: częstość nawrotów była nieznacznie niższa w grupie dzieci otrzymującej probiotyk, ale różnica nie była istotna statystycznie. Jednocześnie wykazano, że choć bakterie będące czynnikiem sprawczym nawracających ZUM w obu grupach były podobne, to w grupie poddanej antybiotykoterapii zaobserwowano istotnie większą oporność na TMP/SMX i gentamycynę⁽³⁷⁾.

Skuteczność probiotyków w zapobieganiu nawrotom ZUM była również przedmiotem badań obejmujących 191 dzieci po przebyciu OON, u których nie wykazano wady w drogach moczowych. W tym prospektywnym badaniu randomizowanym pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy: pierwsza przyjmowała probiotyk (*Lactobacillus species*), druga była leczona TMP/SMX, a trzecia otrzymywała placebo. W 6-miesięcznej obserwacji stwierdzono, że profilaktyka probiotykowa była skuteczniejsza w porównaniu z grupą placebo i nie gorsza od profilaktyki antybiotykowej. Co ciekawsze, więcej nawrotów obserwowano wśród dzieci leczonych antybiotykem niż probiotykiem, ale różnica nie była istotna statystycznie (10,0% vs 8,2%). Najczęstszym czynnikiem

type of prophylaxis only in children with high-grade VUR. Still, a large group of children are at risk for adverse events and development of antibiotic resistance.

In search of alternative solutions, a study was conducted that covered a group of 120 children aged over 1 year old suffering from primary VUR of various severity and recurrent UTI with a history of 1-year prophylactic antibiotic therapy. The patients were randomised into two groups. One group received a probiotic (*Lactobacillus acidophilus*) and the other received a low-dose trimethoprim and sulfamethoxazole therapy (TMP/SMX), administered once daily in the evening. In the course of 1-year observation, it was demonstrated that the probiotic was equally effective to the antibiotic therapy in reducing the recurrence rate of UTI⁽³⁵⁾. The recurrence rate was 0.18 per patient-year, and it was lower than the one reported earlier in girls not given any prophylactic treatment (0.6/patient-year)⁽³⁶⁾. The indicator's value was not affected even by factors such as the patients' age, VUR grade, sex, urination disorders and renal scars. Also, no differences were found in terms of fresh scar lesions in the renal parenchyma⁽³⁵⁾. Several years later, the same research team analysed a group of younger patients (0–12 months old). The observation spanned 1 year's time following an acute UTI episode, i.e. the period of when the recurrence rate of UTI is the highest. Similar results were obtained, with the recurrence rate being slightly lower in the group of children who received a probiotic, but the difference was statistically non-significant. At the same time, the study demonstrated that even though similar pathogens caused recurrent UTI in both groups, resistance to TMP/SMX and gentamicin was significantly higher in the group who received antibiotic therapy⁽³⁷⁾.

The effectiveness of probiotics for preventing recurrent UTI was also investigated by a study covering 191 children with a history of pyelonephritis, not diagnosed with any defect of the urinary tract. In this prospective randomised study, patients were divided into three groups. The first one received a probiotic (*Lactobacillus species*), the second was treated with TPM/SMX, whilst the third one received a placebo. In a 6-month observation period, the probiotic therapy was found to be more effective than the placebo, and not inferior to antibiotic therapy. Even more interestingly, the recurrence rate in the group of children given antibiotic therapy was higher than in the group receiving the probiotic, yet the difference was statistically non-significant (10.0% vs. 8.2%). The most common agent causing recurrent infection turned out to be *E. coli* resistant to TMP/SMX in 100% children previously treated with the drug. A significantly lower rate of antibiotic resistance was registered in the group which received the probiotic compared to the antibiotic therapy or the placebo⁽³⁸⁾.

Also, the effectiveness of combination probiotic/antibiotic therapy was evaluated compared with conventional antibiotic therapy in children with recurrent UTI and unilateral VUR. The first group, comprising 41 children, received nitrofurantoin (1 mg/kg/day) in one evening dose

etiologicznym nawracającego zakażenia okazała się *E. coli* oporna na TMP/SMX w 100% u dzieci uprzednio leczonych tym lekiem. Istotnie niższy wskaźnik lekooporności odnotowano w grupie przyjmującej probiotyk w porównaniu zarówno z grupą leczoną antybiotykiem, jak i otrzymującą placebo⁽³⁸⁾. Oceniano również skuteczność probiotyku w skojarzeniu z antybiotykiem w porównaniu z konwencjonalną antybiotykoterapią u dzieci z nawracającymi ZUM i jednostronnym OPM. Pierwsza grupa, obejmująca 41 dzieci, otrzymywała nitrofurantoinę (1 mg/kg/dobę) w jednej dawce wieczornej oraz preparat zawierający *Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium lactis* 3 razy dziennie; druga grupa, do której włączono 44 dzieci – samą nitrofurantoinę. W czasie 2-letniej obserwacji wykazano, że choć w obu grupach częstość nawrotów ZUM – zarówno gorączkowych, jak i bezgorączkowych – zmniejszyła się przy podobnym wskaźniku nawrotowości, to jednak znacząco mniej epizodów gorączkowych odnotowano w ostatnim roku obserwacji w grupie otrzymującej probiotyk⁽³⁹⁾. To istotne spostrzeżenie, zważywszy na fakt, że incydenty gorączkowe są najczęściej związane z OON, które może prowadzić do rozwoju blizn w nerkach. Madden-Fuentes i wsp. również wykazali korzystny wpływ skojarzonej terapii profilaktycznej (probiotyk z fluorochinolonom) na zmniejszenie epizodów ZUM u 10 dzieci z bardzo częstymi nawrotami mimo prawidłowej struktury układu moczowego. Odnotowali także wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi epizodami zakażenia⁽⁴⁰⁾. Przytoczone wyniki badań wskazują na skuteczne i bezpieczne działanie probiotyków w zapobieganiu ZUM, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. W dobie narastającej lekooporności ten rodzaj terapii wydaje się doskonałą alternatywą, wzbudzającą coraz większe zainteresowanie badaczy, o czym świadczy wzrastająca z roku na rok liczba publikacji na ten temat.

PODSUMOWANIE

Nawracające ZUM są poważnym problemem klinicznym. Jeśli mają charakter gorączkowy, mogą prowadzić do tworzenia się blizn w nerkach i przewlekłej choroby nerek. W takich przypadkach, jak również u pacjentów z obecnością wad układu moczowego, znacznie utrudniających spływ moczu do pęcherza, należy zastosować leczenie profilaktyczne. W dobie narastającej antybiotykkooporności probiotyki stanowią jedną z zachęcających i bezpiecznych opcji terapeutycznych. Otwarte pozostaje pytanie, jaki rodzaj bakterii probiotycznych powinno się zastosować i jak długo prowadzić taką terapię. Wydaje się, że najlepszym rozwiązaniem jest probiotyk zawierający szczepy pałeczek kwasu mlekowego, które stanowią znaczący odsetek mikrobiomu przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

and a *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* formula administered 3 times a day. The other group, made up of 44 children, received a standalone nitrofurantoin therapy. In the period of 2 years' observation it was shown that even though the incidence of UTI episodes (febrile or not) decreased in both groups, significantly fewer febrile episodes were noted in the last year of the observation in the group receiving the probiotic⁽³⁹⁾. This is an important finding, since febrile episodes are most commonly associated with pyelonephritis which may result with renal scarring. Madden-Fuentes et al. also documented the beneficial effect of combination prophylactic therapy (a probiotic combined with fluoroquinolone) on the reduction of the number of UTI episodes in 10 children with very frequent episodes of recurrent UTI despite the normal anatomy of the urinary tract. They also noted longer periods between subsequent episodes⁽⁴⁰⁾.

The presented results clearly show the safety and effectiveness of probiotics in the prevention of UTI both in adults and children. In an era of rapidly increasing antibiotic resistance, probiotic therapy seems an excellent alternative to conventional treatment, warranting the steadily increasing interest of the research community, reflected by the year-over-year increase in the number of publications on this topic.

CONCLUSION

Recurrent UTI are a serious clinical problem. Febrile episodes may lead to the formation of renal scars and chronic kidney disease. In such cases, as well as in patients with anatomical defects preventing normal flow of urine into the bladder, prophylactic therapy is required. In the current era of the rapidly increasing antibiotic resistance, probiotics seem to be a promising and safe treatment option. However, it still remains to be resolved which type of probiotic bacteria should be used, and for how long should such therapy be continued. Currently, probiotics based on lactic acid bacteria, which account for a considerable percentage of the natural gastrointestinal and urogenital microbiota, seem to be the optimal choice.

Conflict of interest

The author does not declare any financial or personal links to persons or organisations that could adversely affect the contents of this publication or claim rights thereto.

Piśmiennictwo / References

- Zwolińska D: Leczenie zakażeń układu moczowego u dzieci. *Pediatr Med Rodz* 2016; 12: 264–275.
- Jodal U: The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 713–729.
- Grupa Ekspertów PTNFD: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dziećmi z zakażeniem układu moczowego. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2016; 10: 159–178.
- Conway PH, Cnaan A, Zautis T et al.: Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007; 298: 179–186.
- Shaikh N, Hoberman A, Keren R et al.: Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction. *Pediatrics* 2016; 137. DOI: 10.1542/peds.2015-2982.
- Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V et al.: Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; 117: 626–632.
- RIVUR Trial Investigators; Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK et al.: Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014; 370: 2367–2376.
- Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M et al.: The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol* 2010; 184: 286–291.
- Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario 2002.
- Hsieh MH, Versalovic J: The human microbiome and probiotics: implications for pediatrics. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008; 38: 309–327.
- Mojka K: Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki – charakterystyka i funkcje. *Probl Hig Epidemiol* 2014; 95: 541–549.
- Chen Q, Zhu Z, Wang J et al.: Probiotic *E. coli* Nissle 1917 biofilms on silicone substrates for bacterial interference against pathogen colonization. *Acta Biomater* 2017; 50: 353–360.
- Whiteside SA, Razvi H, Dave S et al.: The microbiome of the urinary tract – a role beyond infection. *Nat Rev Urol* 2015; 12: 81–90.
- Thomas-White K, Brady M, Wolfe AJ et al.: The bladder is not sterile: history and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2016; 11: 18–24.
- Karstens L, Asquith M, Davin S et al.: Does the urinary microbiome play a role in urgency urinary incontinence and its severity? *Front Cell Infect Microbiol* 2016; 6: 78.
- Bossa L, Kline K, McDougald D et al.: Urinary catheter-associated microbiota change in accordance with treatment and infection status. *PLoS One* 2017; 12: e0177633.
- Bruce AW, Chadwick P, Hassan A et al.: Recurrent urethritis in women. *Can Med Assoc J* 1973; 108: 973–976.
- Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM et al.: Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1998; 178: 446–450.
- Lee JW, Shim YH, Lee SJ: Lactobacillus colonization status in infants with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 135–139.
- Mack DR, Michail S, Wei S et al.: Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; 276: G941–G950.
- Shim YH, Lee SJ, Lee JW: Antimicrobial activity of lactobacillus strains against uropathogens. *Pediatr Int* 2016; 58: 1009–1013.
- Cadieux PA, Burton J, Devillard E et al.: Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 6: 13–18.
- Amdekar S, Singh V, Singh DD: Probiotic therapy: immunomodulating approach toward urinary tract infection. *Curr Microbiol* 2011; 63: 484–490.
- Szachta P, Gałęcka M, Bartnicka A: Bioróżnorodność mikroflory pochwy. Rola probiotyków ginekologicznych w utrzymaniu równowagi ekosystemu pochwy. *Forum Zakażeń* 2015; 6: 139–143.
- Borycka-Kiciak K, Strus M, Pietrzak P et al.: Aspekty kliniczne i mikrobiologiczne zastosowania szczepów *Lactobacillus rhamnosus PL1* u pacjentów z objawami zapalenia odbytnicy w przebiegu chorób dystalnego odcinka jelita grubego. *Pol Przegl Chir* 2017; 89: 16–22.
- Newman D: The treatment of cystitis by intravesical injections of lactic bacillus cultures. *Lancet* 1915; 186: 330–332.
- Kontiokari T, Laitinen J, Järvi L et al.: Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 600–604.
- Reid G, Bruce AW: Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World J Urol* 2006; 24: 28–32.
- Grin PM, Kowalewska PM, Alhazzan WE et al.: Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *Can J Urol* 2013; 20: 6607–6614.
- Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS: Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Sys Rev* 2015; (12): CD008772.
- Máirild S, Jodal U, Mangelus L: Medical histories of children with acute pyelonephritis compared with controls. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 511–515.
- Máirild S, Hansson S, Jodal U et al.: Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr* 2004; 93: 164–168.
- Dani C, Biadaioli R, Bertini G et al.: Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002; 82: 103–108.
- Gerasimov SV: Probiotic prophylaxis in pediatric recurrent urinary tract infections. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43: 95–98.
- Lee SJ, Shim YH, Cho SJ et al.: Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1315–1320.
- Lohr JA, Nunley DH, Howards SS et al.: Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. *Pediatrics* 1977; 59: 562–565.
- Lee SJ, Lee JW: Probiotics prophylaxis in infants with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 609–613.
- Lee SJ, Cha J, Lee JW: Probiotics prophylaxis in pyelonephritis infants with normal urinary tracts. *World J Pediatr* 2016; 12: 425–429.
- Mohseni MJ, Aryan Z, Emamzadeh-Fard S et al.: Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Iran J Pediatr* 2013; 23: 430–438.
- Madden-Fuentes RJ, Arshad M, Ross SS et al.: Efficacy of fluoroquinolone/probiotic combination therapy for recurrent urinary tract infection in children: a retrospective analysis. *Clin Ther* 2015; 37: 2143–2147.