



Immunomodulacyjne działanie nieswoistych standardowych szczepionek bakteryjnych

w nawracających infekcjach dróg oddechowych i chorobach alergicznych

Immunomodulatory effect of non specific standard bacterial vaccines in recurrent respiratory infections and allergic diseases



Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek
ORCID
0000-0002-6763-8012

Collegium Witelona
Uczelnia Państwowa
Legnica

S U M M A R Y

Historically, immunomodulatory agents are derived from adjuvants, including non specific standard bacterial vaccines in the form of bacterial lysates containing inactivated bacteria or their organelles that most often cause respiratory infections. Statistically, 50-60% of outpatient consultations are provided annually to patients suffering from respiratory infections. Respiratory infections are often recurrent. Bacterial lysates stimulate non-specific mechanisms of innate immunity through TLRs (toll-like receptors), causing the activation of a number of immunocompetent cells in parallel with the increase in specific humoral immunity. As a result, they also have antiviral properties and prevent recurrent infections. The standard bacterial vaccines available in Poland differ in the content of protein immunostimulants obtained by chemical or mechanical processing of the dominant strains of bacteria causing infections of the respiratory tract and lung tissue.

Historycznie środki immunomodulacyjne wywodzą się z adiuwantów, a wśród nich znajdują się nieswoiste standardowe szczepionki bakteryjne występujące w postaci lizatów bakteryjnych, zawierających inaktywowane bakterie, lub ich organelle, które najczęściej wywołują infekcje dróg oddechowych. Statystycznie 50-60% porad ambulatoryjnych rocznie udziela się chorym z powodu zakażenia układu oddechowego. Często infekcje dróg oddechowych mają charakter nawracający. Lizaty bakteryjne stymulują nieswoiste mechanizmy odporności wrodzonej poprzez receptory TLR (toll like receptors), powodując aktywację szeregu komórek immunokompetentnych równolegle ze wzrostem swoistej odporności humoralnej. W efekcie wykazują również działanie przeciwwirusowe i zapobiegają zakażeniom nawracającym. Dostępne w Polsce standardowe szczepionki bakteryjne różnią się pomiędzy sobą zawartością immunostymulantów białkowych otrzymanych metodą obróbki chemicznej lub mechanicznej dominujących szczepów bakterii powodujących infekcje dróg oddechowych i tkanki płucnej.

Panaszek B: Immunomodulacyjne działanie nieswoistych standardowych szczepionek bakteryjnych w nawracających infekcjach dróg oddechowych i chorobach alergicznych. *Alergia*, 2024, 1; 25-28

Immunomodulacyjny mechanizm działania nieswoistych standardowych szczepionek bakteryjnych

Immunomodulacja jest to postępowanie terapeutyczne z użyciem środków (immunostymulatory) wpływających na funkcje odpornościowe organizmu za pomocą właściwości regulujących zjawiska immunologiczne, również celem sprawniejszej obrony ustroju przed patogenami. Mechanizm immunologiczny uzyskania amplifikacji odporności za pomocą standaryzowanego natywnego antygeny podawanego podjęzykowo, donosowo lub doustnie nie jest do końca poznany [1]. Immunostymulatory bakteryjne występują w postaci

lizatów bakteryjnych, zawierających inaktywowane bakterie, lub ich organelle, które najczęściej wywołują infekcje dróg oddechowych. W grupie tych drobnoustrojów znajdują się takie patogeny jak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* (kilka serotypów), *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae* [2]. Skuteczność terapii zależy od składu preparatu i schematu dawkowania, ale także od indywidualnej reaktywności immunologicznej pacjenta i naturalnej immunostymulacji związanej z powtarzającymi się zakażeniami i kontaktu z drobnoustrojami. Lizaty bakteryjne stymulują nieswoiste mechanizmy

Słowa kluczowe:
immunomodulacja, lizaty bakteryjne, nawracające zakażenia dróg oddechowych, profilaktyka, alergia

Key words:
immunomodulation, bacterial lysates, recurrent respiratory tract infections, prevention, allergy

odporności poprzez receptory TLR (toll like receptors), powodując aktywację szeregu komórek immunokompetentnych [3].

Zapewne ekstrakt antygenowy szczepionki podlega degradacji przez komórki prezentujące antygen (DC – dendritic cells), znajdujące się w błonie śluzowej, które przekazują sygnał poprzez immunogeny peptyd – MHCII do tkanki limfoidalnej związanej z błoną śluzową - MALT (mucosa associated lymphoid tissue) obecną w śluzówce układu oddechowego (NALT – nasal associated lymphoid tissue, BALT – bronchial associated lymphoid tissue) i przewodu pokarmowego GALT (gut-associated lymphoid tissue) [4].

Równolegle skutecznie i szybko aktywowane są inne nieswoiste mechanizmy obronne, w tym komórki nabłonkowe, makrofagi, komórki tuczne, które stymulują lokalną gotowość immunologiczną błon śluzowych i zwiększają aktywność cytotoksyczną fagocytów [5]. Częsteczki pochodzenia bakteryjnego działają zarówno w zestawie wzorcowym PAMP (Pathogen associated molecular pattern) na struktury drobnoustrojów chorobotwórczych, stymulując odporność wrodzoną oraz wpływając, jako antygeny na odporność nabytą [6].

Nieswoiste standardowe szczepionki bakteryjne

Historycznie, środki immunomodulacyjne wywodzą się z adiuwantów, można je podzielić na bakteryjne, chemiczne i biologiczne, a wśród bakteryjnych należy wymienić autoszczepionki oraz szczepionki bakteryjne. W definicji tej mieszczą się nieswoiste standardowe szczepionki bakteryjne, które wpływają na zmianę odpowiedzi immunologicznej i mogą być wykorzystywane w terapii zakażeń infekcyjnych. Immunostymulujące działanie tych leków powinno wzmacniać funkcje odpornościowe układu immunologicznego i zapobiegać nawracającym infekcjom dróg oddechowych [4]. Lek immunostymulujący intensyfikuje w sposób przejściowy odpowiedź immunologiczną przeciw czynnikom patogennym takim jak bakterie, wirusy, grzyby i pasożyty, reagując z receptorami rozpoznającymi wzorce chorobotwórcze PAMP to jest PRR (pattern recognition receptors) i innymi receptorami antygeny na komórkach efektorowych i strukturalnych układu odpornościowego, aktywuje zarówno odporność wrodzoną oraz nabytą [7].

Od około pół wieku do dyspozycji terapeutycznej pozostaje cała gama standardowych szczepionek bakteryjnych, które mogą być wykorzystane w zapobieganiu zakażeniom układu oddechowego, a w połączeniu z antybiotykiem zapobiegają jego niekorzystnemu działaniu na układ immunologiczny i przyspieszają czas eliminacji czynnika zakaźnego [8]. Dostępne w Polsce standardowe szczepionki bakteryjne różnią się pomiędzy sobą zawartością immunostymulantów białkowych otrzymanych metodą obróbki chemicznej lub mechanicznej dominujących szczepów bakterii powodujących

infekcje dróg oddechowych i tkanki płucnej. Otrzymuje się w ten sposób lizaty bakteryjne oraz frakcje rybosomalne i składniki błon komórkowych, stanowiące immunogenne frakcje bakterii podawane w formie kapsułek, tabletek podjęzykowych, roztworów podjęzykowych i aerozoli donosowych [9]. Do standardowych szczepionek bakteryjnych stosowanych obecnie w leczeniu immunomodulacyjnym należy, między innymi, Broncho-Vaxom, Ismigen, IRS-19, Luivac i Ribomunyl. Zawierają one immunogenne frakcje bakterii najczęściej wywołujących infekcje dróg oddechowych. W skład Broncho-Vaxomu wchodzi 8 szczepów bakteryjnych (H. influenzae, S. pneumoniae, N. catarrhalis, K. pneumoniae, K. ozaenae, Str. pyogenes, S. viridans, S. aureus), które poddawane są intensywnej fizyko-chemicznej obróbce [4]. Końcowy produkt zawiera frakcje immunostymulujące o małej masie cząsteczkowej pozbawione toksycznych lipopolisacharydów związanych z cukrami i lipidami. Uzasadnienie stosowania lizatów bakteryjnych w profilaktyce zakażeń dróg oddechowych opiera się na hipotezie o ich zdolności do naśladowania naturalnego narażenia na patogeny, promowania dojrzewania i reorganizacji nie tylko mikrobioty jelit, ale także płucnej oraz sprzyjania homeostazie immunologicznej. [10].

Pojawia się szczególna komunikacja pomiędzy mikrobiotą jelit oraz układem immunologicznym na osi jelitowo – płucnej. Obustronna migracja stymulowanych komórek immunokompetentnych między układami GALT i BALT prowadzi do wzrostu stężenia IgA i innych swoistych przeciwciał neutralizujących IgM, IgG w układzie oddechowym, która stanowi barierę ochronną przed infekcjami bakteryjnymi i wirusowymi [5].

Badania ostatnich lat przemawiają za koniecznością zweryfikowania paradygmatu dychotomicznego podziału układu immunologicznego na segment odporności wrodzonej i humoralnej ponieważ na ich pograniczu funkcjonują komórki B strefy brzeżnej oraz nowo opisane komórki limfoidalne (iLC- innate lymphoid cells), które wykazują właściwości podobne do wrodzonych, takie jak internalizacja antygeny, aktywność regulatorowa i klasyczna aktywacja układu dopełniacza [11]. Mechanizmy te korzystnie wpływają na odporność i homeostazę szczególnie u dzieci, możliwe że pod wpływem szczepionek bakteryjnych, działających na styku wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej w ramach reakcji konstytutywnych oraz humoralnych [12]. Produkty te mogą oddziaływać na skład mikroflory jelitowej i pośrednio wykazywać funkcje immunomodulacyjne, zapewniając skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych.

Tymczasem wiadomo, że lizaty bakteryjne zwiększają aktywność cytokin przeciwbakteryjnych takich jak IL-1, IL-6, TNF- α i stymulują wydzielanie cytokin przeciwwirusowych IFN- α , IFN- γ . Ponadto, aktywacja specyficznych mechanizmów segmentu nabytego układu odpornościowego charakteryzuje się zwiększonym stężeniem przeciwciał IgA i IgG, zwiększoną aktywnością limfocytów T i zdolnością



do aktywacji limfocytów B, jak również zwiększoną aktywnością regulatorowych limfocytów T CD4+, CD25+, Foxp3+ [13].

Nawracające infekcje dróg oddechowych

Nadal użyteczny klinicznie, topograficzny podział zakażeń układu oddechowego wyróżnia zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych. Zakażenia górnych dróg oddechowych (URTI – upper respiratory tract infections) manifestują się klinicznie w postaci zapalenia nosa i gardła (choroba przeziębieniowa), zapalenia migdałków podniebiennych i gardła, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie ucha środkowego, zapalenie nagłośni, zapalenie krtani [2]. Infekcje dolnych dróg oddechowych (LRTI – lower respiratory tract infections) obejmują zmiany zapalne, występujące w zakresie oskrzeli (bronchitis), oskrzelików (bronchiolitis) oraz tkanki płucnej (pneumonia) [14]. Przebieg kliniczny tych zakażeń może mieć charakter ostry, nawracający, lub przewlekły. Zakażenia układu oddechowego, spowodowane kolonizacją bakterii, wirusów oraz grzybów odnoszą się do bardzo szerokiego zakresu problemów, dotyczących etiologii, podziału, rozpoznania, leczenia, zapobiegania oraz powikłań spowodowanych tymi zakażeniami [4]. Skalę epidemiologiczną, socjoekonomiczną i medyczną problemów infekcji dróg oddechowych podkreśla dobitnie fakt, że 50-60% porad ambulatoryjnych rocznie udziela się chorym z powodu zakażenia układu oddechowego. Szczególnie uciążliwe są nawracające infekcje dróg oddechowych, które pojawiają się 3-4 razy w ciągu 6 miesięcy, ponieważ często przechodzą w zapalenia przewlekłe, często komplikując przebieg chorób alergicznych takich jak alergiczne zapalenie nosa i zatok obocznych, czy astma oskrzelowa oraz innych chorób przewlekłych [1].

Z badań epidemiologicznych wynika, że ostre i nawracające infekcje dróg oddechowych mają sezonowy przebieg, a ich liczba znacznie wzrasta jesienią i zimą, przy czym zjawisko to dotyczy przede wszystkim infekcji wirusowych, które czasami wikłane są zakażeniami bakteryjnymi [15]. Badania molekularne in vitro i eksperymentalne na modelach zwierzęcych potwierdzają antywirusową aktywność nieswoistych szczepionek bakteryjnych. Mianowicie, w hodowlach monocytów krwi i makrofagów pochodzących ze szpiku kostnego, jeden z lizatów bakteryjnych zwiększał uwalnianie IL-1, IL-2 i TNF- α oraz wytwarzanie wolnych rodników tlenowych, aby zabić cele wrażliwe na TNF- α [16]. TNF- α to cytokina wytwarzana przez aktywowane makrofagi i posiadająca silne działanie przeciwwirusowe przeciwko ludzkim wirusom grypy [17]. U myszy podanie lizatu bakteryjnego indukowało poliklonalną aktywację komórek B z produkcją IgA i IgG swoistych dla wirusa grypy i wirusa syncytialnego układu oddechowego (RSV) w surowicy i popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) zwierząt, które nie były wcześniej narażone na te wirusy. Te specyficzne dla wirusa IgA i IgG były funkcjonalnie aktywne i znacząco hamowały replikację zarówno wirusów grypy, jak i RSV oraz rinowirusów in vitro [18].

Patogeny odpowiedzialne za infekcje dróg oddechowych należą do bakterii zewnątrzkomórkowych (typowych), bakterii wewnątrzkomórkowych (atypowych), wirusów, riketsji oraz grzybów, które powodują nieswoiste zapalenia układu oddechowego [2]. Zakażenia grzybicze zdarzają się bardzo rzadko u osób zdrowych, jako powikłanie antybiotykoterapii (*Candida albicans*), znacznie częściej spotyka się te infekcje na oddziałach szpitalnych. Mogą też występować u pacjentów z obniżoną odpornością, spowodowaną wieloma innymi czynnikami m.in. lekami immunosupresyjnymi, podobnie jak zakażenia oportunistyczne wywołane przez *Pneumocystis carini* i *Toxoplasma gondii*. Odrębnym zagadnieniem etiologicznym i klinicznym są zakażenia wywołane bakteriami z grupy *Mycobacterium*, które powodują swoiste zapalenia dróg oddechowych, tkanki płucnej oraz opłucnej, najczęściej w postaci gruźlicy układu oddechowego [19].

Skuteczność kliniczna nieswoistych standardowych szczepionek bakteryjnych

Znaczenie i skuteczność szczepionek bakteryjnych w profilaktyce nawracających infekcji bakteryjnych zostały potwierdzone w licznych badaniach klinicznych., które szczególnie podkreślają ograniczenia stosowania antybiotyków w nawracających infekcjach dróg oddechowych, zwłaszcza w grupie dzieci [7]. Niektóre metaanalizy wyników badań kontrolowanych placebo wykazały, że lizaty bakteryjne stosowane profilaktycznie mogą zmniejszyć odsetek nawracających infekcji dróg oddechowych o ponad 40% [20]. Ponadto standardowe szczepionki bakteryjne zmieniają pozytywnie przebieg infekcji dróg oddechowych, skracając czas występowania objawów oraz ich intensywność [21]. Obserwacje powyższe odnoszą się nie tylko do ostrych zakażeń dróg oddechowych, ale w równym stopniu do schorzeń przewlekłych, w których infekcja bakteryjna, czy wirusowa ma duży wpływ na naturalny przebieg choroby. Widoczne efekty kliniczne lizatów bakteryjnych w chorobach przewlekłych potwierdzają prace nad jedną z najczęstszych chorób związanych ze stosowaniem antybiotyków, jaką jest przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP). Wiadomo, że infekcja drzewa oskrzelowego jest jedną z najczęstszych przyczyn zaostrzeń POChP zależnej w połowie przypadków od zakażenia bakteryjnego [14]. Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność jednej ze szczepionek bakteryjnych (OM-85 BV) z placebo wykazała, że leczenie OM-85 BV powoduje istotne statystycznie zmniejszenie średniej liczby zaostrzeń POChP w okresie obserwacji, a także istotne statystycznie skrócenie dni antybiotykoterapii [21].

Interesujące są doniesienia, że dodanie lizatu bakteryjnego do standardowego leczenia sezonowego lub całorocznego alergicznego nieżytu nosa zmniejsza nasilenie objawów choroby oraz konieczność stosowania doustnych i miejscowych leków przeciwhistaminowych oraz kortykosteroidów donosowych zarówno u dzieci, jak i dorosłych [9].

Wydaje się że korzystny efekt kliniczny uzyskuje się w tej grupie chorych ze względu na większe zagrożenie nawracającymi infekcjami górnych dróg oddechowych z nabłonkiem uszkodzonym przez zapalenie alergiczne z udziałem IL-4 oraz IgE.

Immunomodulacja w nadkażeniach bakteryjnych infekcji wirusowych

Wirusowa infekcja dróg oddechowych może predysponować do wtórnej koinfekcji bakteryjnej, promuje kolonizację bakterii poprzez uszkodzenia nabłonka oddechowego oraz funkcji zarówno wrodzonej, jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej [22]. W przypadkach grypy najbardziej narażone na wtórne bakteryjne zapalenie płuc są dzieci poniżej 1. roku życia, dorośli powyżej 65. roku życia, kobiety w ciąży oraz osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi [23].

Ostatnie postępy w badaniach nad mikroorganizmami i znaczeniem biofilmów bakteryjnych wykazały, że infekcja wirusowa ułatwia kolonizację bakterii poprzez modyfikację lokalnych mechanizmów obronnych dróg oddechowych i ułatwienie adhezji komórek bakteryjnych do nabłonka [24].

Liczne dodatkowe infekcje dróg oddechowych są spowodowane nadkażeniem bakteryjnym, które następuje po lub jednocześnie z trwającą infekcją wirusową górnych dróg oddechowych, wywołaną wirusem grypy A i B, RSV, RV, ludzkim koronawirusem, wirusem paragrypy i adenowirusem (AV). Wirusowa choroba przeziębieniowa predysponuje do bakteryjnego zapalenia nosa, zatok i ucha środkowego zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. W niektórych badaniach prospektywnych u dzieci wykazano, że 8% wirusowych zakażeń górnych dróg oddechowych było powikłanych ostrym bakteryjnym zapaleniem nosa i zatok [25].

Z drugiej strony bakterie sprzyjają infekcjom wirusowym poprzez proteolityczną degradację hemagglutyniny, co powoduje interakcję typową dla błędnego koła, które może blokować szczepionka bakteryjna [5]. Przeciwwirusową aktywność wykazują również, należące do segmentu odporności wrodzonej, plazmocytoidalne komórki dendrytyczne oraz komórki NK po stymulacji lizatami bakteryjnymi [8].

Środki ostrożności

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania nieswoistych szczepionek bakteryjnych wydaje się dobrze udokumentowane.

Metaanalizy badań klinicznych nie sygnalizują statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami otrzymującymi lizat bakteryjny i placebo.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były skórne (osutki polekowe) i pokarmowe objawy nietolerancji leków takie jak wymioty, nudności, ból brzucha i biegunka [26]. Nie zaobserwowano żadnych poważnych, zagrażających życiu działań niepożądanych ani związku między stosowaniem lizatów bakteryjnych a występowaniem chorób autoimmunologicznych [9].

Immunostymulacja lizatami bakteryjnymi cechuje się względnymi ograniczeniami sugerującymi ostrożne stosowanie leków u dzieci przed 12. rokiem życia z nieukształtowanym układem odpornościowym. Tym niemniej, próby stosowania tych preparatów u noworodków celem profilaktyki chorób alergicznych (nieżyty nosa, astmy, atopowego zapalenia skóry) nie wykazały niepokojących objawów ubocznych w tej grupie pacjentów [22]. Dostosowana do wieku, stanu immunologicznego i fenotypu klinicznego zakażenia dróg oddechowych szczepionka bakteryjna nie powoduje nadmiernej immunosupresji. Leczenie immunostymulujące najczęściej prowadzi się, zalecając odpowiednie przerwy w leczeniu, zwykle podaje się 1 tabl leku 1 raz dziennie przez 10 dni każdego z 3 kolejnych miesięcy (10 dni lek około 20 dni przerwy w każdym miesiącu), przeznaczając 30 tabletek na całą kurację (3 miesiące) celem sekwencyjnej regeneracji układu immunologicznego [9].

Przed rozpoczęciem terapii wskazana jest ocena ilościowa i funkcjonalna układu odpornościowego, a leczenie powinno być monitorowane za pomocą obserwacji klinicznej i badań immunodiagnostycznych. Empirycznie, zwykle nie zaleca się jakiegokolwiek immunoterapii w ostrych zakażeniach dróg oddechowych, chorobach zakaźnych, niedoborach odporności, chorobach autoimmunologicznych i czynnej gruźlicy [25].

Prace nadesłano
17.02.2024
Zaakceptowano do
druku 03.04.2024

Adres do korespondencji:
Bernard Panaszek
Gabinet Internistyczny -
Alergologiczny
50-434 Wrocław,
ul. Generała Ignacego
Prądzyńskiego 14/1A
e-mail:
bernard.panaszek@gmail.com

Nie zgłaszam konfliktu interesów

Piśmiennictwo: 1. Bankvall M, Östberg AK, Jontell M, et al. The engagement of oral-associated lymphoid tissues during oral versus gastric antigen administration. *Immunology*. 2016;149:98-110. 2. Panaszek B. Postępowanie w zakażeniach układu oddechowego Lek. Wojsk. 2007;83:25-28 3. Rossi GA, Pohunek P, Feleszko W, et al. Viral infections and wheezing-asthma inception in childhood: is there a role for immunomodulation by oral bacterial lysates? *Clin Transl Allergy*. 2020 Jun 3;10:17. 4. Panaszek B. Mechanizmy zapobiegania nawracającym zakażeniom dróg oddechowych -Broncho-Vaxom w nawracających infekcjach dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową atopową. W: postępy w rozpoznawaniu i leczeniu przewlekłych zapaleń układu oddechowego. (Red. J. Halasa) Medpress, Warszawa 1999. 5. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72:1-8. 6. Super M, Doherty EJ, Cartwright MJ, et al. Biomaterial vaccines capturing pathogen-associated molecular patterns protect against bacterial infections and septic shock. *Nat Biomed Eng*. 2022 ;6:8-18. 7. Ballarini S, Arduoso L, Ortega Martell JA, et al. Can bacterial lysates be useful in prevention of viral respiratory infections in childhood? The results of experimental OM-85 studies. *Front Pediatr*. 2022 Nov 21 8. Lanzilli G, Falchetti R, Cottarelli A, i et al.. In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B lymphocytes. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006;19:551-9. 9. Janeczek K, Kaczyńska A, Emeryk A, et al. Perspectives for the Use of Bacterial Lysates for the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *J Asthma Allergy*. 2022;15:839-850. 10. Brook I. Acute sinusitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:409-24. 11. Hillion S, Arleevskaia MI, Blanco P, et al. The innate part of the adaptive immune system. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58:151-154 12. Ivanova DL, Denton SL, Fettel KD, et al. Innate Lymphoid Cells in Protection, Pathology, and Adaptive Immunity During Apicomplexan Infection. *Front Immunol*. 2019;10:196. 13. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W.: Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 364-369. 14. Panaszek B. Zapalenie płuc w praktyce podstawowej opieki zdrowotnej. *Medycyna po Dyplomie* 2020;12:45-55 15. Proud D, Chow CW. Role of viral infections in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006 ;35:513-8. 16. Mauël J. Macrophage activation by OM-85 BV. *Respiration*. 1992;59(Suppl 3):14-8. 17. Huber M, Mossmann H, Bessler WG. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV. *Eur J Med Res*. 2005;10:209-17 18. Pasquali C, Salami O, Taneja M, et al. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract. *Front Med (Lausanne)*. (2014) 1:41 19. Kim HJ, Lee HJ, Kwon SY, i wsp. The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. *Chest*. 2006;129:1253-8. 20. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa R.F., Flenady V. et al.: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: 629-717. 21. Troiano G, Messina G, Nante N. Bacterial lysates (OM-85 BV): a cost-effective proposal in order to contrast antibiotic resistance. *J Prev Med Hyg*. 2021;62 (2) 22. Cazzola M, Anapurapu S, Page CPPolyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25:62-8. 23. Roßberg S, Keller T, Icke K, et al. Orally applied bacterial lysate in infants at risk for atopy does not prevent atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma or allergic sensitization at school age: follow-up of a randomized trial. *Allergy*. 2020;75:2020-25. 24. Bakaletz LO. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol* 2017;35:30-35. 25. Rothberg M.B., Haessler S.D., Brown R.B. Complications of viral influenza. *Am J Med*. 2008;121:258-264. 26. Huang Y, Pei Y, Qian Y, et al. A Meta-Analysis on the Efficacy and Safety of Bacterial Lysates in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022 ;9:877124