

Możliwości immunomodulacji a częstość zakażeń dróg oddechowych u dzieci

Immunomodulation options and frequency of respiratory infections in children

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Agata Tomaszewska, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: awawrzyniak@wim.mil.pl

Streszczenie

Częste infekcje dróg oddechowych w populacji pediatrycznej związane są głównie z niedojrzałością układu immunologicznego. Dziecko do 5. roku życia może przebyć do 8 zakażeń dróg oddechowych w ciągu roku. Modułacja układu immunologicznego poprzez eliminację wpływu negatywnych czynników środowiskowych w populacji pediatrycznej ma ograniczoną skuteczność. Dlatego też w niektórych przypadkach istnieje potrzeba farmakologicznej stymulacji mechanizmów odpowiedzi immunologicznej w celu ograniczenia liczby zakażeń. Modulatorami mogą być środki farmakologiczne, witaminy i mikroelementy, probiotyki, preparaty roślinne. Niestety dane naukowe potwierdzające skuteczność wielu spośród tych preparatów są niewystarczające. Wyjątek stanowią preparaty lizatów bakteryjnych, których efekt działania został potwierdzony w dobrze zaprojektowanych badaniach. Lizaty bakteryjne to zabite komórki bakterii lub fragmenty ich organelli. Zawierają w swoim składzie antygeny drobnoustrojów najczęściej spotykanych w patologii dróg oddechowych u ludzi. Efektywność działania lizatu bakteryjnego jest wypadkową dwóch składowych: osobniczej (indywidualna reaktywność immunologiczna pacjenta) oraz zależnej od preparatu (skład, schemat dawkowania). Nie ma dotychczas wiarygodnych badań porównujących skuteczność poszczególnych preparatów. Jednym z najlepiej przebadanych jest preparat zawierający liofilizat OM-85 (BV, Broncho-Vaxom®).

Słowa kluczowe: immunomodulatory, liofilizaty bakteryjne, probiotyki, nawracające zakażenia układu oddechowego

Abstract

Frequent respiratory tract infections in the paediatric population are associated mainly with immune system immaturity. A child aged up to 5 years can have up to 8 respiratory infections in a year. Immunomodulation through the elimination of negative environmental factors is of limited efficacy in the paediatric population. For this reason, in certain cases there is a need for pharmacological stimulation of immune response mechanisms in order to limit the number of infections. Modulators include medication, vitamins and trace elements, probiotics and plant formulations. Unfortunately, there are insufficient scientific data which confirm the efficacy of many such agents. Bacterial lysates are an exception: their effects have been confirmed in well-designed studies. Such formulations consist of killed bacterial cells or fragments of their organelles. Bacterial lysates contain antigens of the most common human respiratory pathogens. The efficacy of a bacterial lysate is the resultant of two components: patient-specific (individual immune reactivity) and formulation-specific (composition, dosing regime). To date, no reliable studies comparing the efficacy of different formulations have been conducted. One of the most thoroughly studied products is the one containing OM-85 lyophilisate (BV, Broncho-Vaxom®).

Keywords: immunomodulators, bacterial lyophilisates, probiotics, recurrent respiratory infections

WPROWADZENIE

Częste infekcje dróg oddechowych w populacji pediatrycznej związane są głównie z niedojrzałością układu immunologicznego. Badania potwierdziły, że dopiero w wieku 12 lat układ odpornościowy osiąga pełną dojrzałość w zakresie zdolności obronnych⁽¹⁾. U noworodka dominuje **odporność wrodzona**, stanowiąca pierwszą linię obrony przeciw patogenom. Jest ona uwarunkowana genetycznie, a tym samym naturalna i nieswoista. Głównymi komórkami związanymi z odpornością wrodzoną są komórki fagocytykujące (m.in. makrofagi, neutrofile, monocyty) oraz układ dopełniacza. Reakcja odpornościowa rozpoczyna się bardzo szybko i nie wymaga wstępnej aktywacji. Jednak w odróżnieniu od odporności nabytej nie przyczynia się do powstawania pamięci immunologicznej.

Odporność swoista nabywana jest w ciągu całego życia – czynnie lub biernie. Odporność swoista czynna wytwarzana jest po kontakcie z antygenem – w wyniku przechorowania (naturalna) bądź dzięki szczepieniom ochronnym (sztuczna). Natomiast odporność swoista bierna wiąże się z przekazywaniem przeciwciał odpornościowych dziecku wraz z mlekiem matki (naturalna) lub też poprzez podawanie surowic odpornościowych (sztuczna).

ZAKAŻENIA WIRUSOWE DRÓG ODDECHOWYCH U DZIECI

Zakażenia układu oddechowego to niezwykle istotny problem kliniczny w populacji pediatrycznej. Stanowią one około 50–60% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych oraz są najczęstszą przyczyną gorączki u niemowląt i młodszych dzieci⁽²⁾. Zdecydowana większość ma etiologię wirusową (70–85%)⁽³⁾. Aktywność infekcyjna wirusów jest największa w sezonie jesienno-zimowym (ryc. 1)⁽⁴⁾.

Problemem istotnym zarówno dla lekarza, jak i dla pacjenta jest nawrotowość zakażeń dróg oddechowych. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych problem ten dotyczy nawet 25% dzieci poniżej 12. miesiąca życia i 18% dzieci w wieku 1–4 lat⁽⁵⁾. Dziecko do 5. roku życia może przeżyć do 8 zakażeń dróg oddechowych w ciągu roku⁽⁶⁾. W przypadku obecności czynników ryzyka (tab. 1) liczba ta może wzrosnąć nawet do 10–12 infekcji rocznie.

WPŁYW CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH NA NAWROTOWOŚĆ ZAKAŻEŃ DRÓG ODDECHOWYCH

Zapewnienie odpowiednich warunków środowiskowych wywiera pozytywny wpływ na kształtowanie odporności dziecka. Do czynników osłabiających funkcję układu immunologicznego należą: stres, nieprawidłowe nawyki żywieniowe, narażenie na dym tytoniowy, nieodpowiednia higiena snu oraz mała aktywność fizyczna.

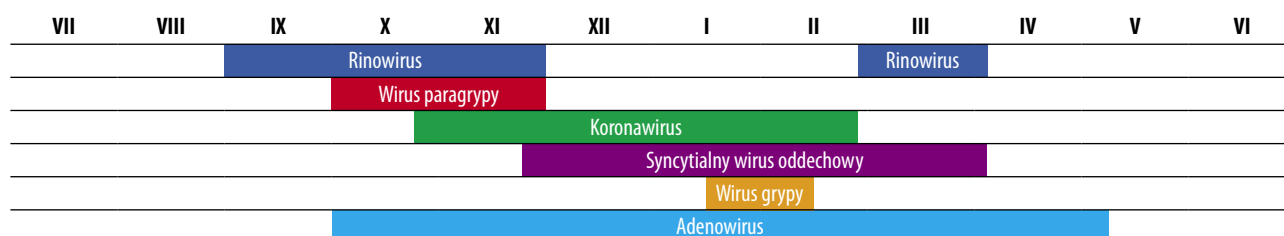
Cohen i wsp.⁽⁷⁾ wykazali, że skrócony czas snu (<7–8 godzin) wiąże się z niemal trzykrotnie wyższym ryzykiem rozwoju infekcji dróg oddechowych. Dobrze udokumentowany jest również wpływ aktywności fizycznej na kształtowanie odporności u dziecka. Jedrychowski i wsp.⁽⁸⁾ w prospektywnym badaniu, obejmującym kohortę 1028 dzieci w wieku szkolnym, dowiedli, że umiarkowany, regularny wysiłek fizyczny istotnie zmniejszał liczbę zakażeń dróg oddechowych.

Niedożywienie jest kolejnym czynnikiem upośledzającym odporność, jednak w przypadku dzieci zamieszkujących kraje europejskie nie ma istotnego znaczenia. Przeciwnie, istotny klinicznie problem stanowi u nich otyłość. Badania wśród otyłych dzieci wykazują wzrost stężenia zarówno monocytów CD14, jak i ich aktywowanych fenotypów⁽⁹⁾. W obrębie tkanki tłuszczowej monocyty różnicują się w makrofagi, co przyczynia się do rozwoju ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Wyższe ryzyko infekcji dróg oddechowych u pacjentów otyłych wynika również z osłabienia komórek NK (*natural killers*), będących naturalnymi komórkami cytotoksycznymi, zaangażowanymi w walkę z zakażeniami wirusowymi.

W populacji pediatrycznej modulacja układu immunologicznego poprzez eliminację wpływu negatywnych czynników środowiskowych ma ograniczoną skuteczność. Nawracające zakażenia często prowadzą do nadreaktywności oskrzeli oraz sprzyjają rozwojowi alergii. Mogą się także przekształcić w przewlekły proces chorobowy. Dlatego też w niektórych przypadkach istnieje potrzeba farmakologicznej stymulacji mechanizmów odpowiedzi immunologicznej w celu ograniczenia liczby zakażeń.

IMMUNOMODULACJA

Mianem immunomodulacji określa się ingerencję czynników zewnętrznych wywołujących zmiany w układzie immunologicznym. Modulatorami mogą być środki



Ryc. 1. Aktywność infekcyjna wirusów w zależności od pory roku (opracowanie własne na podstawie: Hendley, 2000⁽⁴⁾)

farmakologiczne, witaminy i mikroelementy, probiotyki, preparaty roślinne. Niestety dane naukowe potwierdzające skuteczność wielu spośród tych preparatów są niewystarczające⁽¹⁰⁾. Wyjątkiem są preparaty lizatów bakteryjnych, których efekt działania został potwierdzony w dobrze zaprojektowanych badaniach.

Tran

Tran jest mieszaniną związków aktywnych biologicznie, spośród których najważniejsze są wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Od wielu lat przypisuje się mu pozytywny wpływ na funkcję układu immunologicznego. Dzięki wysokiej zawartości kwasu dokozaheksaenowego (DHA) tran może zmniejszać ryzyko epizodów infekcyjnych u dzieci^(11,12).

Preparaty roślinne

Działanie immunostymulujące przypisywane jest preparatom jeżówki. *Echinacea* stanowi jeden z najchętniej kupowanych preparatów wspomagających odporność. Zegan i wsp.⁽¹³⁾ w swoich badaniach pilotażowych stwierdzili, że najczęściej kupowanymi suplementami mającymi na celu zmniejszenie liczby zakażeń dróg oddechowych były preparaty z witaminą C oraz zawierające w swoim składzie jeżówkę.

Przeprowadzono liczne dobrze zaprojektowane badania oceniające skuteczność preparatów jeżówki jako środka stymulującego odporność^(14,15). Sugeruje się ostrożność w stosowaniu *Echinacea* jako immunomodulatora u dzieci⁽¹⁶⁾. Nie bez znaczenia pozostaje również fakt braku standaryzacji zawartości składników w poszczególnych preparatach. Dlatego też ocena ich działania jest trudna, co dodatkowo podważa wiarygodność ich stosowania.

Polisacharydy i peptydy izolowane z grzybów

Czynnikami aktywującymi układ odpornościowy wyodrębnionymi z grzybów są beta-glukany. Ich efekt immunostymulujący skupia się na aktywacji limfocytów T oraz pobudzeniu aktywności fagocytarnej komórek żernych⁽¹⁷⁾. Niestety jak dotąd liczba badań oceniających immunologiczne właściwości beta-glukanów u ludzi jest niewielka. Jesenak i wsp.⁽¹⁸⁾ w przeprowadzonym badaniu klinicznym zaobserwowali statystycznie istotną różnicę w liczbie infekcji dróg oddechowych u dzieci przyjmujących preparaty beta-glukanów w porównaniu z dziećmi przyjmującymi placebo. Istnieją jednak badania niepotwierdzające jednoznacznie immunomodulujących właściwości tego związku w przewlekłej stymulacji odporności⁽¹⁹⁾.

Mała liczba badań i ich słaba jakość sprawiają, że obecnie brakuje rzetelnych dowodów naukowych, które pozwalałyby na zalecanie tych preparatów u pacjentów z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych.

Witaminy

Witaminy są związkami niezbędnymi do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Szczególne zainteresowanie jako potencjalny immunostymulator wzbudza witamina D. Za pośrednictwem receptora wpływa ona na proliferację, różnicowanie i funkcję komórek układu odpornościowego. W opublikowanej w 2013 roku metaanalizie badań klinicznych wykazano pozytywny wpływ suplementacji witaminy D na zmniejszenie liczby infekcji dróg oddechowych. Efekt ten zaobserwowano zarówno w populacji pediatrycznej, jak i wśród osób dorosłych⁽²⁰⁾.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi wszystkie dzieci w ramach profilaktyki przeciwrzywczej powinny mieć zapewnioną odpowiednią suplementację witaminy D w dawce 400 IU/dobę (u dzieci otyłych – 800 IU/dobę). Wątpliwość budzi, czy taka dawka wykazuje również efekt immunomodulujący. Na łamach czasopisma „JAMA” w lipcu 2017 roku ukazała się praca przedstawiająca wyniki badania oceniającego wpływ różnych dawek witaminy D, podawanej w postaci suplementu diety, na zapadalność na wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych u małych dzieci⁽²¹⁾. Ocenie poddano zapadalność na infekcje dróg oddechowych w grupie otrzymującej wysoką dawkę witaminy D (2000 IU/dobę) i w grupie przyjmującej standardową dawkę 400 IU/dobę. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Dlatego też autorzy publikacji nie rekomendują podażi zwiększonych dawek witaminy D w celu ograniczenia zapadalności na infekcje dróg oddechowych.

Z uwagi na brak wystarczającej liczby dowodów naukowych obecnie nie można potwierdzić lub odrzucić stosowania witaminy D w celu zapobiegania infekcjom dróg oddechowych.

Pranobeks inozyny

Pranobeks inozyny normalizuje niedostateczne lub wadliwe mechanizmy odporności komórkowej poprzez wywoływanie odpowiedzi typu Th1, co prowadzi do dojrzewania i różnicowania limfocytów T. Niestety w dotychczasowych badaniach mających na celu wykazanie skuteczności izoprinozyny w zapobieganiu nawracającym infekcjom układu oddechowego u zdrowych dzieci i ich leczeniu nie wykazano zauważalnego i istotnego efektu klinicznego⁽²²⁾.

Lizaty bakteryjne

Lizaty bakteryjne (LB) to zabite komórki bakterii lub fragmenty ich organelli. Zawierają w swoim składzie antygeny drobnoustrojów najczęściej spotykanych w patologii dróg oddechowych u ludzi: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*. Ich działanie oparte jest głównie na stymulacji odpowiedzi wrodzonej, aczkolwiek mogą również pobudzać produkcję swoistych przeciwciał.

Czynniki ryzyka nawracających zakażeń dróg oddechowych
Uczęszczanie do żłobka/przedszkola
Atopia
Rodzeństwo w wieku szkolnym
Wcześnieactwo
Mała masa urodzeniowa
Ograniczone karmienie piersią
Narażenie na dym tytoniowy
Anatomiczna lub czynnościowa wada dróg oddechowych
Refluks żołądkowo-przełykowy
Płeć męska
Złe warunki socjalno-ekonomiczne

Tab. 1. Czynniki ryzyka, które predysponują do zwiększonej liczby nawracających zakażeń dróg oddechowych⁽⁶⁾

Mieszaninę LB otrzymuje się na drodze:

- chemicznej (*polyvalent chemical bacterial lysates*, PCBL) – zawierają makrocząsteczki antygenowe, które uległy uszkodzeniom strukturalnym;
- mechanicznej (*polyvalent mechanical bacterial lysates*, PMBL) – są pozbawione zanieczyszczeń chemicznych. Cechują się lepszą immunogennością niż preparaty PCBL⁽²³⁾.

Działanie LB opiera się na założeniu, że antygeny bakteryjne po kontakcie ze śluzówką jelit pobudzają komórki układu immunologicznego, prowadząc do uogólnionej odpowiedzi mechanizmów obronnych w całym organizmie. Podane doustnie preparaty LB, zawierające konkretne antygeny bakteryjne, są prezentowane przez tkankę limfatyczną jelit limfocytom, co skutkuje zwiększoną produkcją wydzielniczej immunoglobuliny A (IgA)⁽²⁴⁾. Powstałe przeciwciała są skierowane przeciwko składnikom bakteryjnym lizatu. Z kolei efekt przeciwwirusowy szerepków doustnych związany jest z mechanizmem receptorów *toll-like* (*toll-like-receptors*, TLR), odgrywających kluczową rolę w odporności nieswoistej. Zawarta w LB cząstka drobnoustroju stymuluje nieswoiście układ odpornościowy, co prowadzi do zwiększonej ekspresji TLR. Dlatego też wielokrotna stymulacja układu immunologicznego poprzez kolejne aplikacje lizatu skutkuje zwiększoną aktywnością komórek żernych również przeciwko wirusom⁽²⁵⁾. Efekt ten został potwierdzony w badaniach klinicznych. Przeprowadzona w 2012 roku metaanaliza danych pochodzących z 15 dobrze zaprojektowanych badań klinicznych potwierdza pozytywny wpływ stosowania LB na zmniejszenie liczby zakażeń dróg oddechowych – zarówno w populacji dziecięcej, jak i u dorosłych⁽²⁶⁾. Skuteczność prewencji była tym wyższa, im większa była wyjściowo liczba zakażeń⁽²⁷⁾. Potwierdzono też bezpieczeństwo lizatów, a liczba działań niepożądanych w ciągu 8–12 miesięcy obserwacji była podobna jak w grupie placebo.

Efektywność działania LB jest wypadkową dwóch składników: osobniczej (indywidualna reaktywność immunologiczna pacjenta) oraz zależnej od preparatu (skład, schemat dawkowania). Nie ma dotychczas wiarygodnych badań porównujących skuteczność poszczególnych preparatów.

Na polskim rynku dostępnych jest kilka rodzajów preparatów LB. Jeden z najlepiej przebadanych to preparat zawierający liofilizat OM-85 (BV, Broncho-Vaxom®). W randomizowanym, podwójnie zaślepionym i kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, obejmującym 232 dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych, wykazano istotnie statystyczną redukcję liczby infekcji (średnio o 40%) w grupie dzieci przyjmujących BV⁽²⁸⁾. Zbliżone wyniki otrzymali Esposito i wsp.⁽²⁹⁾. W klinicznym badaniu IV fazy, do którego zakwalifikowano 288 dzieci w wieku 1–6 lat, zaobserwowano mniejszą liczbę zakażeń dróg oddechowych u dzieci leczonych BV w porównaniu z dziećmi przyjmującymi placebo.

Istnieją doniesienia, że BV nie tylko zmniejsza liczbę infekcji, ale może także wpływać na czas ich trwania oraz konieczność zastosowania antybiotykoterapii. Gutiérrez-Tarango i Berber⁽³⁰⁾ w prospektywnym badaniu randomizowanym wykazali skrócenie sumarycznego czasu trwania zakażeń oraz mniejsze zużycie antybiotyków w grupie dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych leczonych BV w porównaniu z dziećmi otrzymującymi placebo. Z kolei Paupe⁽³¹⁾ zaobserwował, że efekt ten może się utrzymywać nawet po zaprzestaniu stosowania leku. U 39,5% dzieci otrzymujących BV nie obserwowano infekcji nawet 180 dni po zaprzestaniu podawania liofilizatu.

Skuteczność BV w zakresie redukcji zakażeń dróg oddechowych potwierdzono również u dzieci z niedoborami podklas IgG⁽³²⁾ oraz u dzieci ze świstami wczesnodziecięcymi⁽³³⁾. Wyniki metaanalizy danych pochodzących z badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pediatrycznej wskazują, że u dzieci leczonych BV istotnie skrócił się czas antybiotykoterapii, gorączki, kaszlu i świstów. Ponadto odnotowano wzrost stężenia immunoglobulin IgG, IgA, IgM oraz limfocytów T (CD3+, CD4+ i CD8+)⁽³⁴⁾.

Reasumując, można stwierdzić, że wyniki te sugerują możliwość uzyskania znacznych korzyści ze stosowania LB u dzieci z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych.

PODSUMOWANIE

Ograniczenie liczby zakażeń dróg oddechowych bądź skrócenie czasu ich trwania poprzez stosowanie odpowiedniej profilaktyki pozwala poprawić jakość życia pacjentów pediatrycznych oraz ich opiekunów. Immunostymulacja przy pomocy LB jest skuteczną metodą zapobiegania zakażeniom dróg oddechowych, a bezpieczeństwo ich stosowania zostało potwierdzone w wielu badaniach.

Konflikt interesów

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

Piśmiennictwo

1. Zeman K, Banasik M, Maroszyńska I: Odrębności układu odpornościowego noworodka. In: Zeman K (ed.): Zaburzenia odporności u dzieci. PZWL, Warszawa 2002: 40–49.
2. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A (eds.): Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2016. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2016.
3. Monto AS: Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 Suppl 1: S58–S64.
4. Hendley JO: The common cold. In: Cecil RL, Bennett JC, Goldman L (eds.): Cecil Textbook of Medicine. 21st ed., WB Saunders, Philadelphia 2000: 1790–1793.
5. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W: Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 364–369.
6. Grüber C, Keil T, Kulig M et al.; MAS-90 Study Group: History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 505–512.
7. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM et al.: Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med* 2009; 169: 62–67.
8. Jedrychowski W, Maugeri U, Flak E et al.: Cohort study on low physical activity level and recurrent acute respiratory infections in schoolchildren. *Cent Eur J Public Health* 2001; 9: 126–129.
9. Breslin WL, Johnston CA, Strohacker K et al.: Obese Mexican American children have elevated MCP-1, TNF- α , monocyte concentration, and dyslipidemia. *Pediatrics* 2012; 129: 1180–1186.
10. Feleszko W, Ruszczyński M, Zalewski BM: Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15: 200–206.
11. Imhoff-Kunsch B, Stein AD, Martorell R et al.: Prenatal docosahexaenoic acid supplementation and infant morbidity: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011; 128: 505–512.
12. Birch EE, Khoury JC, Berseth CL et al.: The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children. *J Pediatr* 2010; 156: 902–906.
13. Zegan M, Michota-Katulska E, Gałązka M et al.: Suplementy diety i żywność stosowana w celu wspomaganie odporności – badania pilotażowe. *Probl Hig Epidemiol* 2013; 94: 910–914.
14. Turner RB, Bauer R, Woelkart K et al.: An evaluation of *Echinacea angustifolia* in experimental rhinovirus infections. *N Engl J Med* 2005; 353: 341–348.
15. Linde K, Barrett B, Woelkart K et al.: *Echinacea* for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD000530.
16. Karsch-Völkl M, Barrett B, Kiefer D et al.: *Echinacea* for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD000530.
17. Lull C, Wichers HJ, Savelkoul HFJ: Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediators Inflamm* 2005; 2005: 63–80.
18. Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z et al.: Immunomodulatory effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Int Immunopharmacol* 2013; 15: 395–399.
19. Nieman DC, Henson DA, McMahon M et al.: Beta-glucan, immune function, and upper respiratory tract infections in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 1463–1471.
20. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L et al.: Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e65835.
21. Aglipay M, Birken CS, Parkin PC et al.; TARGeT Kids! Collaboration: Effect of high-dose vs standard-dose wintertime vitamin D supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children. *JAMA* 2017; 318: 245–254.
22. Litzman J, Lokaj J, Krejčí M et al.: Isoprinolone does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 32–37.
23. Szamborski R: Immunostymulacja szczepionkami doustnymi w prewencji i leczeniu nieżytów dróg oddechowych. *Pediatr Med Rodz* 2016; 12: 42–53.
24. Holmgren J, Czerkinsky C: Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med* 2005; 11 Suppl 4: S45–S53.
25. Wong JP, Christopher ME, Viswanathan S et al.: Antiviral role of toll-like receptor-3 agonists against seasonal and avian influenza viruses. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1269–1274.
26. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP: Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25: 62–68.
27. Del-Río-Navarro BE, Espinosa-Rosales F, Flenady V et al.: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Evid Based Child Health* 2012; 7: 629–717.
28. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H; BV-Child Study Group: Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest* 2002; 122: 2042–2049.
29. Esposito S, Bianchini S, Bosis S et al.: A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. *J Transl Med* 2019; 17: 284.
30. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A: Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest* 2001; 119: 1742–1748.
31. Paupe J: Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for upper respiratory infections. *Respiration* 1991; 58: 150–154.
32. Del-Río-Navarro BE, Luis Sienna-Monge JJ, Berber A et al.: Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31: 7–13.
33. Razi CH, Harmancı K, Abacı A et al.: The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 763–769.
34. Yin J, Xu B, Zeng X et al.: Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 198–209.