

# Szczepionki bakteryjne w zapobieganiu infekcyjnym zaostrzeniom astmy – ujęcie historyczne

## Bacterial vaccines in prevention of infectious exacerbation of asthma – historic outline

JÓZEF HAŁASA<sup>1</sup>, MACIEJ HAŁASA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> emeryt, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>2</sup> Zakład Patologii Ogólnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

### Streszczenie

Szczepionki bakteryjne były przez kilka dziesięcioleci, począwszy od lat trzydziestych ubiegłego wieku, stosowane w leczeniu pewnej postaci astmy. Uzasadnieniem takiego leczenia były zaostrzenia objawów, którym towarzyszyła śluzowo-ropna wydzielina z dróg oddechowych i podniesienie ciepłoty ciała. Taką postać objęto nazwą astmy infekcyjnej. Jedni autorzy uzyskiwali pozytywne wyniki leczenia, inni nie dostrzegali korzystnego oddziaływania szczepionek bakteryjnych. Pod koniec ubiegłego wieku opiniotwórcze gremia uznały, że bakterie nie mają istotnego wpływu na powstawanie i rozwój astmy, choć opinia ta wydaje się nie mieć pełnego uzasadnienia naukowego. W efekcie zaniechano stosowania szczepionek bakteryjnych w astmie. Ostatnie doniesienia wskazują na powrót zainteresowania wpływem bakterii na astmę.

**Słowa kluczowe:** *astma, szczepionki bakteryjne*

### Summary

For several decades, starting back in the thirties of the twentieth century, bacterial vaccines have been used for treatment of one particular form of asthma. This type of treatment was motivated by the exacerbation of asthma symptoms accompanied by the production of muco-purulent exudate in the respiratory tract and fever. Such form of the disease was named "the infectious asthma". Some authors reported on the positive results of bacterial vaccination treatment, others did not record any of its benefits. By the end of the last century experts in the field concluded that there was no influence of typical bacteria on pathogenesis and the course of asthma. However, this opinion did not seem to be fully substantiated. As a result, the use of bacterial vaccines in asthma was abandoned. Latest literature indicates that the return in the role of bacteria in asthma has revived.

**Keywords:** *asthma, bacterial vaccines*

© Alergia Astma Immunologia 2012, 17 (1): 22-26

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 20.10.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr Maciej Hałasa

Zakład Patologii Ogólnej PUM

Al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

e-mail: maciupam@op.pl

Współczesne poglądy wyrażane w oficjalnych dokumentach, stanowiących zalecenia postępowania terapeutycznego w astmie, bagatelizują udział bakterii w zaostrzeniach astmy [1]. Jednak nie wszyscy lekarze przyjęli te poglądy bez zastrzeżeń. Niektórzy dostrzegają koniczność uwzględnienia roli bakterii w zaostrzeniach szczególnego typu. Zwłaszcza w tych zaostrzeniach, w których dochodzi do częstych nawrotów z odkształcaniem ropnej wydzieliny i z towarzyszeniem podniesienia ciepłoty ciała. W takich przypadkach lekarze ci stosują antybiotyki, a w ich zapobieganiu – szczepionki bakteryjne.

Prekursorem leczenia przy użyciu szczepionki bakteryjnej był brytyjski lekarz wojskowy Wright [2]. W roku 1901 opisał skuteczną metodę leczenia czyrączności przy zastosowaniu szczepionki sporządzonej z gronkowców, występujących w czyraku pacjenta. Taką indywidualną szczepionkę, zawierającą antygeny identyczne z czynnikiem patogennym, nazwał autoszczepionką. Skuteczność kli-

niczną uzasadniał tym, że u pacjenta w trakcie szczepienia narastało miano przeciwciał i wzrastał indeks fagocytarny. Uznał, że przeciwciała opsonizują („usmaczniają”) bakterie, czyniąc je łatwiejszymi do pochłaniania i zniszczenia przez komórki fagocytykujące. Godził tym samym dwie konkurujące w owym czasie teorie. Jedną, reprezentowaną przez Behringa, która głosiła, że za odporność odpowiadają przeciwciała i drugą, głoszoną przez Miecznikowa, że odporność zapewniają komórki fagocytykujące [3].

Nowa metoda leczenia znalazła wkrótce zastosowanie w innych zarówno przewlekłych bądź nawracających zakażeniach bakteryjnych, jak w przewlekłym zapaleniu kości [4], pęcherza moczowego, a przede wszystkim w zapaleniu górnych dróg oddechowych [5].

Zapotrzebowanie na autoszczepionki znacznie przekraczało możliwości ich wytworzenia przez nieliczne pracownie bakteriologiczne, wymagające odpowiedniego wyposażenia i technicznej obsługi. Rozwiązanie tego pro-

blemu zaproponował przemysł farmaceutyczny. Ustalono, które szczepy bakterii występują najczęściej w określonych zakażeniach i użyto ich do produkcji szczepionek. Najwięcej tak powstających szczepionek standardowych wyprodukowano do stosowania w przewlekłych i nawracających zakażeniach układu oddechowego. W samych tylko Stanach Zjednoczonych zarejestrowano pomiędzy rokiem 1915 a 1950 kilkanaście takich szczepionek [6]. Stosowano je także w leczeniu astmy. W Europie do najbardziej znanych szczepionek, stosowanych w leczeniu bakteryjnych zapaleń dróg oddechowych, należą obecnie: Broncho-Vaxom, IRS 19, Luivac i Ribomunyl, a w Polsce także Poliwakcyna. Ostatnio pojawiła się technicznie zmodyfikowana odmiana Broncho-Vaxomu pod nazwą Ismigen.

W astmie szczepionki fabryczne stosował najczęściej hiszpański alergolog Oehling [7,8]. Również w Polsce prowadzono wieloosrodkowe badania nad zastosowaniem Broncho-Vaxomu w astmie [9].

Szczepionki fabryczne, zwane standardowymi lub nieswoistymi, mają wiele zalet. Są łatwiej dostępne niż autoszczepionki, lepiej kontrolowane i tańsze. Ich wadą jest natomiast skład antygenowy. Z jednej strony posiadają zbyt wiele niekoniecznie potrzebnych pacjentowi antygenów, a z drugiej mogą nie zawierać tych identycznych z antygenami drobnoustrojów wywołujących zakażenie. Jednakże każdy szczep bakterii, mimo znacznego zróżnicowania antygenowego w obrębie gatunku, posiada wiele antygenów i niektóre z tych obecnych w szczepionce, mogą być wspólne z bakteriami występującymi u pacjenta. Te wspólne lub identyczne antygeny nadają w określonych przypadkach szczepionce fabrycznej cechy „swoiste”, zbliżając ją tym samym do autoszczepionki. Należy dodać, że nie bez znaczenia dla immunomodulacji jest ponadto nieswoiście stymulujące oddziaływanie szczepionki bakteryjnej. Dla przykładu, obrazującego zróżnicowanie antygenowe bakterii określonego „gatunku”, warto podać, że szczepionka pneumokokowa zawiera 23 różne antygenowo szczepy, najczęściej występujące w zakażeniach tymi bakteriami.

Kliniczne obserwacje pewnych postaci (fenotypów) zaostrzeń astmy już w pierwszych dekadach XX wieku zachęciły lekarzy do zastosowania w tej chorobie metody Wrighta [10-12]. Początkowo stosowano autoszczepionki. W doborze bakterii uwzględniano szczepy o uznanych cechach toksyczności, występujące u pacjenta w drogach oddechowych. Najczęściej były to: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, a także pozbawione właściwości toksycznych szczepy, które w testach skórnych wywoływały odczyny wczesne i późne [13]. Należały tu m.in.: *Streptococcus viridans* i *Neisseria catarrhalis*.

Początkowe entuzjastyczne opinie o skuteczności zapobiegania zaostrzeniom astmy zaczęto poddawać krytyce. Publikowano prace, także kontrolowane z użyciem autoszczepionki, w których nie uzyskano efektu leczniczego [13]. Polemiczną odpowiedzią na te krytyczne oceny była praca Muellera i Lanza, opublikowana w 1969 r. Autorzy powołują się w niej między innymi na wcześniejsze prace dowodzące, że czynniki infekcyjne wywołują nadwrażliwość

wczesną i późną [14]. Przede wszystkim jednak autorzy uściślają pojęcie astmy infekcyjnej. Według nich jest to taka postać choroby, w której napady astmatyczne występują tylko w czasie infekcji bakteryjnej. W czasie napadu duszności wzrasta poziom leukocytów wielojądrowych, ale nie eozynofiliów. Testy skórne z użyciem alergenów wziewnych są ujemne. Według tych autorów, w astmie infekcyjnej antybiotyki przerywają napady duszności, a bronhodilatatory są mniej skuteczne niż w innych postaciach astmy.

Wspomniani autorzy odnoszą się krytycznie do prac negujących wartość szczepionek bakteryjnych w leczeniu astmy. Uważają, że autorzy prac kontrolowanych podwójnie ślepią próbą nie zastosowali właściwych kryteriów doboru pacjentów, a także nie uwzględnili w leczeniu najwyższych tolerowanych dawek szczepionki. Tym samym, mimo pozornie dobrze kontrolowanych badań, tworzyli fałszywą opinię o nieskuteczności leczenia astmy szczepionkami bakteryjnymi. Mueller i Lanz opierali swoją pozytywną opinię o skuteczności takiego leczenia astmy infekcyjnej na własnej, wieloletniej praktyce i kontrolowanych badaniach na dzieciach w układzie podwójnie ślepej próby.

Warto odnotować, że Mueller i Lanz dostrzegali rolę czynnika infekcyjnego w trzech postaciach astmy:

- astmie wewnątrzpochodnej i tę określali mianem astmy infekcyjnej, wywołanej przez bakterie u 25% chorych;
- astmie zewnątrzpochodnej, zaostrzanej przez infekcje różnego pochodzenia, występującej u 75% chorych;
- pewnych, nielicznych przypadkach astmy, w których dochodzi do uczestniczenia obu postaci infekcji.

Według wspomnianych autorów, ta ostatnia odmiana astmy sprawia największe trudności diagnostyczne i lecznicze [14].

W tym roku przypada setna rocznica wprowadzenia szczepionek do leczenia chorób alergicznych, w tym astmy [15]. Szczepionki stosowane do swoistej immunoterapii (SIT) były ciągle ulepszone, doskonalono także metody ich użycia i kryteria doboru pacjentów. Szczepionki bakteryjne, które naszym zdaniem winny być stosowane w pewnych fenotypach astmy, a jeszcze szerzej w POChP, nie znajdują obecnie należytego zainteresowania. Wynika to przede wszystkim z dominującego poglądu, że bakterie (typowe) nie odgrywają roli w przebiegu, w powstawaniu ani w zaostrzeniach astmy [1]. Sprzeciwia się temu Oehling, który – jak pisze – przez ponad 40 lat każdego dnia obserwował istotny wpływ bakterii na astmę [16]. W roku 1999 swój sprzeciw wyraził następująco: „**to jest alarmujące, że nawet konsensusy międzynarodowe nie dostrzegają roli bakterii w astmie**” [16]. Dla poparcia swego poglądu Oehling przytacza prace, w których dowiedziono, że bakterie znajdujące się w drogach oddechowych u pacjentów z astmą mogą in vitro prowokować uwalnianie histaminy z bazofilów oraz, że u pacjentów z astmą można wykryć IgE przeciw bakteriom [16].

Dwa szeroko znane dokumenty, wytyczające postępowanie w astmie, mają decydujący wpływ na aktualne poglądy. Dotyczą one m.in. roli bakterii w astmie, a tym samym celowości podawania chorym antybiotyków – w leczeniu zaostrzeń i szczepionek bakteryjnych – w zapobieganiu.

Pierwszy z nich został opublikowany w 1997 r. jako: *WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases* [17]. Jest to dokument obszerny, rzeczowy, z wyjątkiem nieuzasadnionego odniesienia do bakterii, które wynika z przyjęcia tezy o nieskuteczności szczepionek bakteryjnych w leczeniu nieżyty nosa i astmy.

W uzasadnieniu tej opinii powołano się na raport amerykańskich ekspertów z lat 1977 i 1979, oceniających szczepionki bakteryjne zarejestrowane w USA [18,19]. Jednak cytowanie publikacji, mającej tak znaczący wpływ na kształtowanie poglądów o możliwości leczenia niektórych postaci astmy szczepionkami bakteryjnymi, zasługiwałoby na większą staranność. Tymczasem autorzy przytoczyli ją z dwoma błędami, tj. ze zmienionym tytułem i powołaniem dwóch różnych publikacji z różnych dat jako jednej.

Oryginalne publikacje:

1. Bacterial vaccines and bacterial antigens with no U.S. Standard of Potency. Proposed rules. Federal Register, Vol.42 No 215,1977;
2. Bacterial vaccines and bacterial antigens with "No U.S. Standard of Potency". Rules and Regulations. Federal Register Vol. 44 No 4,1979.

Publikacja zacytowana w *Position Paper*:

Allergenic extracts made from bacteria. Federal Register, 42 FR58266,44 FR 1544, 1979.

Eksperti amerykańscy, stosując rygorystyczne kryteria oceny szczepionek bakteryjnych, uznali, że żadna ze szczepionek zarejestrowanych w USA nie spełnia wszystkich stawianych przez nich wymogów. Odnośnie szczepionek stosowanych w astmie, zarzucali im najczęściej brak badań kontrolowanych w układzie podwójnie ślepej próby. Dwie opisane w raporcie szczepionki bakteryjne, stosowane w astmie u dorosłych i u dzieci, poddano kontrolowanym badaniom tego typu. Jednak w opinii ekspertów badania te posiadały pewne wady umniejszające ich wiarygodność. Jedno z tych badań przedstawiano w omawianej tutaj pracy Muellera i Lanza.

Reasumując, zawarta w *Position Paper* opinia o braku skuteczności leczenia astmy szczepionkami bakteryjnymi winna być poddana ponownej analizie.

Drugim dokumentem negującym rolę bakterii w astmie jest GINA 2002 [1] i jej dalsze edycje. Dla poparcia swych wniosków autorzy tego dokumentu powołują się na publikację Moniki Kraft z 2000 r. [20]. W podtytule *Respiratory infection* piszą, powołując się na badania epidemiologiczne, że mikroorganizmami towarzyszącymi wzrostowi objawów astmy są często wirusy, rzadko bakterie. W podrozdziale *Prevention of asthma symptoms and exacerbations* autorzy piszą: „zaostżenia astmy mogą być wywoływane przez różne czynniki, niekiedy określane jako *triggers*, takie jak: alergeny, infekcje wirusowe, zanieczyszczenia powietrza i leki”. Nie wymieniono jednak bakterii. Tymczasem M. Kraft pisze w streszczeniu: „bakterie są istotnym czynnikiem zaostżenia astmy, lecz poświęca się im mniej uwagi niż wirusom w tym procesie. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* są związane

z zaostżeniami astmy, szczególnie przy obecności zapalenia zatok. W konsekwencji, jeśli podejrzewa się przyczynę bakteryjną, leczenie winno być skierowane na te organizmy”. Zatem budowanie przez GINA opinii o nieistotnej roli bakterii w zaostżeniach astmy, na bazie publikacji M. Kraft, jest całkowicie nieuzasadnione.

Przytoczone opinie zawarte w *WHO Position Paper* i w wytycznych GINA, dodatkowo poparte artykułem Mallinga „Bacterial vaccines: anything but placebo” [21], zamknęły drogę starań o rzetelne wyjaśnienie roli bakterii w patogenezie astmy. Z zestawów testujących alergię usunięto bakterie, choć nie wykluczone, że ich przydatność diagnostyczna była niewielka, ze względu na źle dobrane stężenia antygenów [22], a także ogromne zróżnicowanie antygenów bakterii w obrębie „gatunków”. W ślad za *WHO Position Paper* narodowe Towarzystwa Alergologiczne, w tym polskie, również nie zalecają stosowania bakterii w formie szczepionki w leczeniu astmy [23].

Istnieją poważne przesłanki naukowe i praktyczne pozwalające poddawać w wątpliwość argument, zarzucający szczepionkom bakteryjnym, w tym autoszczepionkom, brak standaryzacji. Nasz ośrodek od blisko 40 lat stosuje autoszczepionki w obturacyjnej chorobie płuc, zarówno w astmie jak i POChP. Osiągamy pozytywne efekty lecznicze, o czym pisaliśmy [24]. Stosowaną przez nas metodę propagowaliśmy w licznych publikacjach [25-31], a także, organizując poświęcone tym problemom sympozja w Zakopanem i Międzyzdrojach. Ostatnie sympozjum, organizowane w Międzyzdrojach w 2004 r. było poświęcone przygotowaniu dokumentu, który nosi nazwę: „Stanowisko Grupy Ekspertów do spraw ustalenia roli infekcji w chorobach obturacyjnych płuc ze szczególnym uwzględnieniem roli bakterii typowych”. Stanowisko podpisane przez 13 profesorów zostało opublikowane w 2007 r. w czasopiśmie *Alergia Astma Immunologia* (tom 12, nr 1 marzec 2007).

Głównym celem tego dokumentu było wskazanie, jak eliminować zapalenie i jak zapobiegać infekcji. W eliminacji zapalenia wskazano na racjonalną antybiotykoterapię, zaś w zapobieganiu zaostżeniom – użycie szczepionek. Ważnym rozdziałem tego dokumentu, było ustalenie udziału bakteryjnego czynnika infekcyjnego w zaostżeniu choroby obturacyjnej dróg oddechowych.

Warto przytoczyć istotną część tego ustalenia: „Zaostżenia zarówno w astmie, jak i POChP, a także w obturacyjnym zapaleniu oskrzeli u dzieci, kierują podejrzenie o infekcję bakteryjną jeżeli:

- nasila się kaszel i duszność,
- zwiększa się znacznie produkcja wydzieliny oskrzelowej i/lub w jamie nosa,
- występuje ponowny wzrost temperatury, osłabienie i potliwość,
- zaostżenie ma charakter długotrwały,
- wydzielina staje się ropno-śluzowa z obecnością neutrofilów,
- w preparacie z ropno-śluzowej wydzieliny stwierdza się w neutrofilach sfagocytowane bakterie.”

Omawiane wcześniej dokumenty WHO Position Paper i GINA prezentują postawę ucieczki od bardzo skomplikowanego problemu, jakim jest rola bakterii w patogenezie astmy. Nasze stanowisko wskazuje na możliwość racjonalnego podejścia do tego problemu i celowość dalszych badań w tym kierunku.

Kuluarowe rozmowy z lekarzami praktykami, częste na konferencjach alergologicznych, dowodzą, że w zaostrzeniach infekcyjnych astmy stosowane są antybiotyki. Rzadko mówi się o tym oficjalnie, chyba że w celu przestrzegania przed ich stosowaniem. Lekarze alergolodzy stosują też szczepionki standardowe w zapobieganiu zaostrzeniom astmy.

Z pewną satysfakcją odnotowaliśmy w materiałach Polskiej Akademii Nauk z roku 2008, pt. „Zakażenia układu oddechowego”, obecność wzmianki o autoszczepionkach [32]. Warte przytoczenia są dwa zdania: „W niektórych ośrod-

kach podejmowane jest leczenie szczepionkami bakteryjnymi przygotowywanymi z materiału biologicznego, pochodzącego bezpośrednio od chorego, tzw. autoszczepionkami. Korzystny wpływ stosowania autoszczepionki na wskaźniki immunologiczne u chorych na astmę oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, wykazali polscy badacze pod koniec lat 90-tych ubiegłego wieku.”

Czeka nas długa i żmudna droga odzyskiwania i budowania prawdy o roli bakterii w astmie. Pewne nadzieje budzą obserwowane tendencje powrotu do ustalenia roli bakterii w astmie, jakie pojawiły się po roku 2000. Przyczyniły się do tego w pewnej mierze założenia tak zwanej „hipotezy higienicznej”. Według niej niedostateczny kontakt z bakteriami we wczesnym dzieciństwie może skutkować rozwojem alergii, w tym astmy [38]. Badania nad rolą bakterii w astmie mogą w przyszłości zaowocować uzupełnieniem leczenia i zapobiegania pewnych fenotypów astmy.

## Piśmiennictwo

- National Heart, Lung and Blood Institute; Global Initiative for Asthma: global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No 02-3659, Bethesda, 2002.
- Wright AE, Douglas SR. On the action exerted upon the Staphylococcus pyogenes by human blood fluids and on the elaboration of protective elements in the human organism in response to inoculations of a staphylococcus vaccine. Proc Roy Soc Lond. 1904; 74: 147.
- Silverstein AM. The history of immunology. In Paul William E. ed Fundamental Immunology Raven Press. New York 1984: 23-43.
- Hałasa J, Podkowińska I, Giedrys-Galant S. Autoszczepionka w leczeniu przewlekłych zapaleń kości i tkanek wokółkostnych. Polski Przegląd Chirurgiczny 1990; 9: 704-709.
- Chylak J. Autovaccines as protection against successive acute pharyngitis and tonsillitis in children. Int Rev Allergol Clin Immunol. 2000; 6: 25-31.
- Federal Register, Vol. 42, NO215-Tuesday, November 8, 1977.
- Oehling A, Baena-Cagnani CE, Neffen H. Bacterial immunotherapy of childhood bronchial asthma. Allergol et Immunopathol, 1980; VIII: 177-183.
- Oehling A. Bacterial immunotherapy in bronchial asthma. 1997; 7: 14-19.
- Małolepszy J. i wsp. Multicenter clinical trial of Broncho-Vaxom in chronic bronchitis and asthma. Acta Therap. 1991; 17: 273.
- Hampton SF, Jonson CM, Galakatos E. Studies of Bacterial Hypersensitivity in asthma. J Allerg 1963; 34: 63-95.
- Swinefore O, Holmam J. Studies in Bacterial Allergy; III. Results of 3,860 Cutaneous Tests With 34 Crude Polysaccharide and Nucleoprotein Fractions of 14 Different Bacteria. J. Allerg. 1949; 20: 420-427.
- Tuft L, Ermilio F. Intracutaneous Asthma Vaccine Therapy in Children: Its Application and Clinical Value. J. Pediat 1956; 48: 569-580.
- Frankland AW., Hughes W. Autogenous Bacterial Vaccine in the Treatment of Asthma. Brit. Med. J. 1955; 141: 941-944.
- Mueller HL, Lanz M. Hyposensitization With Bacterial Vaccine in Infectious Asthma. A double-blind study and a Longitudinal Study. JAMA. 1969; 208: 1379-1383.
- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911; 1: 1572-1573.
- Oehling AK. Bacterial infection as an important triggering factor in bronchial asthma. Invest Allergol Clin immunol. 1999; 9(1): 6-13.
- Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy. 1998; 53 suppl. 44: 1-42.
- Federal Register. 1977; 42: 58266-58280
- Federal Register. 1979; 44: 1544-1549
- Kraft M. The role of bacterial infection in asthma. Clin Chest Med. 2000; 21: 301-313.
- Malling HJ. Bacterial vaccines: anything but placebo. Allergy. 2000; 55: 214-218.
- Hałasa J, Giedrys-Galant S, Podkowińska I, Mikłaszewicz A. Skin Reactivity to Staphylococcal Vaccines In Young Healthy Volunteers. Jeliaszewicz/Ciborowski (red). The Staphylococci Zbl. Bact. Suppl. 21. Gustaw Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1991.
- Kruszewski J, Kowalski KL. Standardy w Alergologii. Stanowiska Panelów Ekspertkich Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Kraków 2010.
- Hałasa J, Hałasa M, Wojciechowska W i wsp. Ocena efektów leczenia autoszczepionką astmy nieatopowej infekcyjnej i POChP – badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z placebo. Alergia Astma Immunologia 2001; 6: 109-113.
- Hałasa J. Immunoterapia przewlekłych zapalnych i zapalno-alergicznym schorzeń dróg oddechowych – problem aktualnie dyskutowany. 1981; Polski Tygodnik Lekarski. T. XXXVI; Nr 15: 535-536.
- Pietrzak-Nowacka M, Podkowińska I, Hałasa J. Problemy Terapeutyczne Przewlekłych Zapalnych i Zapalno-Alergicznych Chorób Dróg Oddechowych. Wiad. Lek. 1981; XXXIV; 14: 1181-1184.
- Hałasa J, Giedrys-Galant S, Podkowińska I. Krytyczne uwagi na temat leczenia astmy zakaźnej. Polski Tygodnik Lekarski. 1988. T. XLIII; Nr 42-43: 1383-1384.
- Hałasa J, Hałasa M. Znaczenie immunoterapii w leczeniu astmy oskrzelowej. Pol. Merk. Lek. 2002. XI; 68: 140-142.
- Hałasa J, Hałasa M. The role of bacteria In asthma and COPD. Int. Rev Allergol. Clin. Immunol. 2003; 9: 119-125.

30. Hałasa J, Hałasa M. Skin reactivity to autologous bacteria isolated from respiratory tract in patients with obstructive pulmonary disease. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004;14: 149-153.
31. Hałasa M, Hałasa J. Zaostrzenia infekcyjne astmy. *Alergia Astma Immunologia*. 2008; 13: 75-80.
32. Zakażenia Układu Oddechowego. Polska Akademia Nauk. Stanowisko Komisji Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej Polskiej Akademii Nauk. Przewodnicząca Komisji: Prof. Ryszarda Chazan. 2008
33. Nagayama Y, Tsubaki T, Toba T i wsp. Analysis of sputum taken from wheezy and asthmatic infants and children, with special reference to respiratory infections. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 318-326.
34. Tillie I, Gosset P, Tonnel AB. Inflammatory events in severe acute asthma. *Allergy* 2005; 60: 23-29.
35. Nagayama Y, Tsubaki T, Nakayama S i wsp. Bacterial colonization In respiratory secretions from acute and recurrent wheezing infants and children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 110-117.
36. Lemanske RF Jr. Is asthma an infectious disease? *Chest*. 2003; 123(3suppl): 385-390.
37. Sly PD, Holt PG. Role of innate immunity in the development of allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 127-131.
38. Yoo I, Theurekdjian H, Lynch SV i wsp. Microbial manipulation of immune function for asthma prevention: inferences from clinical trials. *Pro Am Thorac Soc*. 2007; 4: 277-282.