

Płucne i oskrzelowe powikłania grypy

Pulmonary complications of influenza

WOJCIECH J. PIOTROWSKI, PAWEŁ GÓRSKI

Klinika Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

Wirusy grypy wywołują ostre objawy oddechowe, które w okresie epidemii mogą występować aż u 20% populacji. Mimo, że w większości przypadków obserwujemy tendencję do samowyleczenia, to zdarzają się również ciężkie powikłania, nierzadko prowadzące do zgonu. Większe ryzyko powikłań występuje u małych dzieci, osób starszych, pensjonariuszy domów opieki, chorych na przewlekłe schorzenia układu oddechowego i krążenia oraz inne choroby upośledzające odporność. W artykule omówiono najczęściej występujące płucne i oskrzelowe powikłania grypy, takie jak pierwotne i wtórne zapalenie płuc, zwłóknienie, zarostowe zapalenie oskrzelików, a także wpływ infekcji grypowej na przebieg astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Specjalną uwagę poświęcono znaczeniu szczepień przeciw-grypowych w profilaktyce.

Alergia Astma Immunologia, 2002, 7(1), 27-31

Słowa kluczowe: grypa, powikłania, astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików

Influenza viruses usually cause acute respiratory symptoms, and may affect up to 20% of population during epidemic. Although in the majority of cases the disease subsides without treatment, severe complications and deaths may also occur. At higher risk are: infants, elderly persons, residents of nursing homes, patients suffering from chronic respiratory and circulatory disorders, and other diseases leading to impaired immune response. The present paper describes the most common respiratory complications of influenza, such as primary and secondary pneumonia, lung fibrosis, bronchiolitis obliterans, and also the impact of influenza on asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Special regard was paid to prophylactic anti-influenza vaccinations.

Alergia Astma Immunologia, 2002, 7(1), 27-31

Key words: influenza, complications, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, bronchiolitis obliterans

Grypa jest ostrą chorobą gorączkową wywołaną przez wirusy z rodziny *Orthomyxoviridae*. Na obraz chorobowy składają się objawy infekcji górnych lub dolnych dróg oddechowych, a z objawów ogólnych, poza gorączką, bóle głowy, bóle mięśniowe i ogólne osłabienie. Część pacjentów zgłasza objawy ze strony przewodu pokarmowego. Na podstawie zmienności antygenowej nukleoproteiny (NP) i białka M (*matrix*) wyróżnia się typ A, B i C wirusa. Wirus typu A cechuje znaczna zmienność w zakresie antygenów powierzchniowych: hemaglutyniny (H_1 , H_2 , H_3 ...) i neuraminidazy (N_1 , N_2). Przeciwciała anti-H i anti-N warunkują wytworzenie odporności. Duża możliwość kombinacji (np. H_1N_1 , H_3N_2 , itd.) powoduje, że odporność po przechorowaniu grypy nie ma trwałego charakteru. Zmienność tych antygenów w wirusach typu B i C ma mniejsze znaczenie kliniczne. Zachorowania wywołane przez wirusa typu A mają cięższy przebieg kliniczny i zwykle właśnie wirus A odpowiedzialny jest za występowanie epidemii i pandemii. Zachorowania występują z różną intensywnością zwykle co 1–3 lata. Co 30–40 lat występują pandemie, obejmujące w ciągu kilku lat całe kontynenty.

Możliwe są również zachorowania sporadyczne. W okresach epidemicznych choruje aż 20% populacji. Śmiertelność z powodu grypy jest niska (0,1%). Ze względu jednak na znaczną zapadalność w okresach epidemii, liczba ofiar śmiertelnych może być duża. W czasie pandemii w 1918 roku (tzw. hiszpanka) wywołanej wirusem grypy A (H_1N_1) chorowało 550 milionów, a zmarło 20 milionów ludzi. Zgon w przebiegu grypy może być wynikiem jej powikłań, głównie zapalenia płuc lub zaostrzenia choroby przewlekłej układu oddechowego, choroby serca lub rzadko powikłań neurologicznych. Tak zwana liczba dodatkowych zgonów (*excess deaths*) bezpośrednio lub pośrednio związanych z zachorowaniem na grype, wyliczona dla epidemii w latach 1847–48 w Londynie, wyniosła około 5000 zgonów, z tego około 40% osób zmarło z powodu astmy, zapalenia oskrzeli lub zapalenia płuc [1]. Inne badania wykazały, że grypa jest główną przyczyną zjawiska nadmiernej śmiertelności, a zjawisko to obserwuje się również w okresach między-epidemicznych [2]. W Stanach Zjednoczonych rocznie z powodu grypy umiera 10 000–40 000 ludzi, a ponad 150 000 wymaga leczenia szpitalnego [3].

Choroba może mieć szczególnie ciężki przebieg u osób starszych, małych dzieci, chorych na przewlekłe schorzenia układu oddechowego i krążenia, a także inne choroby obniżające odporność. Według badaczy holenderskich wskaźnik śmiertelności spowodowanej grypą wynosi 0,71/100 000 w grupie wiekowej 0-59 lat, 58,19/100 000 dla osób w wieku 70-79 i aż 207,57/100 000 u osób powyżej 80 roku życia. Grypa była pierwotną przyczyną 26% zgonów, natomiast u 34% osób przyczyną zgonu było zaostrzenie choroby serca, a u 17% – zaostrzenie chorób układu oddechowego w przebiegu grypy [4].

Zaostrzenie astmy oskrzelowej i POChP w przebiegu grypy

Zakażenie wirusem grypy powoduje zniszczenie nabłonka oskrzelowego, jego złuszczenie i obnażenie błony podstawnej. U osoby zdrowej, bez objawów przewlekłej choroby oskrzeli, dochodzi do stopniowej regeneracji nabłonka i przywrócenia jego normalnej funkcji. Jednak nawet u ludzi zdrowych proces odnowy może trwać długo, czego klinicznym objawem bywa poinfekcyjny kaszel i wzrost nieswoistej nadreaktywności oskrzeli. W przypadku, gdy zmiany te nakładają się na już istniejący obraz zniszczenia, spowodowany przewlekłym zapaleniem alergicznym (złuszczające eozynofilowe zapalenie błony śluzowej oskrzeli w astmie) lub niealergicznym, dochodzi do spotęgowania zmian i utrudnionej lub niepełnowartościowej regeneracji. Konsekwencją uszkodzenia nabłonka jest dalszy wzrost nadreaktywności oskrzeli. Badania płwociny indukowanej przeprowadzone u astmatyków z objawami infekcji wirusowej wykazały neutrofilowy odczyn zapalny w dolnych drogach oddechowych (wzrost liczby neutrofilów, IL-8). Jego nasilenie było większe u chorych na astmę w porównaniu do zdrowych z objawami ostrej infekcji. Ponadto, w płwocinie astmatyków stwierdzono większe stężenie eozynofilowego białka kationowego (ECP) i fibrynogenu. Nasilenie odczynu zapalnego u astmatyków było tym większe, im większa była eozynofilia w płwocinie, a także, gdy infekcja wywołana była wirusem grypy [5].

U dzieci infekcje wirusowe odpowiedzialne są za 26-42% zaostrzeń [6], a w okresie epidemicznym nawet 85% [7]. Natomiast w populacji osób dorosłych udział wirusów w wywoływaniu zaostrzeń astmy jest prawdopodobnie znacznie niższy. W badaniu przeprowadzonym przez Nicholsona i wsp. na dużej grupie osób chorych na astmę oskrzelową wykazano, że w 89% przypadków tzw. przebiegów występowały objawy zaostrzenia astmy, ale tylko w 44% epizodów związanych ze spadkiem PEF \geq 50 l/min udało się potwierdzić infekcję wirusową (głównie rhinowirus) lub wywołaną *Chlamydia pneumoniae* [8]. Beasley i wsp. donosi, że częstość etiologii wirusowej zwiększa się u osób z ciężkimi zaostrzeniami. Autorzy ci wykazali infekcję wirusową u 36% pacjentów z objawami ostrej infekcji i wartością FEV₁ \leq 60% lub PEF \leq

40% wartości należnej [9], podczas, gdy etiologię wirusową można było udokumentować tylko u 10% pacjentów z zaostrzeniem nie spełniającym tych kryteriów ciężkości [9,10]. Z kolei Sokhandan i wsp. analizując 35 przypadków ciężkich zaostrzeń astmy wymagających leczenia szpitalnego nie wykazał dowodów infekcji wirusowej (wirusy grypy A, B, paragrypy 1, 2, 3, wirus RS, adenowirus, rhinowirus) w żadnym z przypadków, mimo iż 56% pacjentów miało typowe objawy infekcji wirusowej [11]. Należy przypuszczać, że sytuacja ulega diametralnej zmianie w okresie epidemii grypy. Badania wykonane w okresie obejmującym epidemię grypy wykazały infekcję wirusem typu A w 62,5% przypadków [12]. Należy przypuszczać, że podobną rolę odgrywają infekcje wirusowe, w tym grypa, wśród chorych na POChP. Rothbarth i wsp. podają, że w okresie epidemii grypy około 20% przyjęć do szpitala z powodu jej powikłań spowodowanych jest zaostrzeniem przewlekłej choroby oskrzeli [2].

Postępowanie w zaostrzeniach astmy i POChP wywołanych przez wirusa grypy nie różni się od standardowego postępowania mającego na celu zmniejszenie obturacji oraz zapewnienie prawidłowych warunków wymiany gazowej. Rzadko istnieje konieczność potwierdzenia laboratoryjnego infekcji grypowej i leczenia przeciwwirusowego.

Zapalenie płuc

Jest to najczęstsze powikłanie grypy. Najcięższy przebieg ma pierwotne grypowe zapalenie płuc. Należy je podejrzewać, gdy objawy ostrej infekcji mają szczególnie ciężki przebieg, nie obserwuje się tendencji do ich ustępowania, a wręcz progresję. Produkcja wydzieliny jest skąpa, ale może wystąpić krwioplucie. Często występuje znaczna duszność i sinica. Hipoksemia często nie poddaje się leczeniu tlenem. Objawy fizykalne początkowo mogą być skąpe, w późniejszym okresie słyszalne są rżężenia i trzeszczenia. Zdjęcie klatki piersiowej pozwala wykryć rozlane zmiany śródmiąższowe, mogą wystąpić obustronne lite nacieki, z predylekcją do zajmowania dolnych pól płucnych. Zarówno u dzieci, jak i u dorosłych przebieg choroby może być powikłany ostrą niewydolnością oddechową (ARDS), co znacznie pogarsza rokowanie [13,14]. Współczesne metody diagnostyczne oparte na wykrywaniu antygenów wirusa w wydzielinie z dróg oddechowych za pomocą mikroimmunofluorescencji lub wykorzystujące metody molekularne (PCR) dają możliwość identyfikacji wirusa nawet w ciągu kilku godzin [5,11]. Niestety nie są one w Polsce powszechnie stosowane. Zarówno hodowla wirusa (nadal złoty standard diagnostyki wirusologicznej), jak i stwierdzenie serokonwersji poziomu przeciwciał w surowicy wymagają czasu, co dyskwalifikuje te metody we wczesnej diagnostyce. Tak więc ustalenie etiologii grypowej może być bardzo trudne, szczególnie w przypadku zachorowań sporadycznych. W badaniach pośmiertnych zwraca uwagę znacznie nasilonny odczyn zapalny

w przestrzeni międzypęcherzykowej, z obrzękiem i naciekiem złożonym z limfocytów, makrofagów i neutrofilów. W naczyniach włosowatych stwierdza się obecność zakrzepów, w pęcherzykach płucnych kwasochłonne błony szkliste. Opisywano również obrazy odpowiadające *broncholitis obliterans organizing pneumonia* (BOOP) [15].

Pierwotne grypowe zapalenie płuc może rozwinąć się u młodej dotychczas zdrowej osoby, jednakże częściej dochodzi do tego powikłania u osób obciążonych przewlekłymi chorobami układu krążenia, w szczególności wadą zastawki dwudzielnej oraz przewlekłymi chorobami układu oddechowego. Być może, również ciąży wiąże się z większym ryzykiem pierwotnego wirusowego zapalenia płuc w okresach epidemicznych.

Większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego powikłania występuje u osób z obniżoną odpornością, a szczególnie grupę wysokiego ryzyka stanowią biorcy przeszczepów szpiku i organów wewnętrznych, np. płuc. Obraz kliniczny może być w tych przypadkach odmienny. Obserwacja prospektywna biorców szpiku w czasie dwóch sezonów zimowych wykazała, że wirus grypy jest przyczyną infekcji w 6%, ale aż u 75% pacjentów dochodzi do rozwoju pierwotnego zapalenia płuc, które doprowadza do zgonu u 33% chorych [16]. Szczególną grupę stanowią pacjenci po przeszczepie płuc. Prawdopodobnie przebycie przez nich grypowego zapalenia płuc zwiększa ryzyko wystąpienia zarostowego zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis obliterans*), będącego wyrazem późnego odrzucenia przeszczepu [17].

Innym powikłaniem jest wtórne bakteryjne zapalenie płuc, rozwijające się u osoby, która przebyła ostrą grypę (ale u której nie doszło do rozwoju wirusowego zapalenia płuc). Po przebyciu ostrej infekcji wirusowej i przejściowej 2-3 dniowej poprawie pojawiają się objawy typowe dla infekcji bakteryjnej – nawrót gorączki, kaszel z odkrztuszaniem ropnej płwociny, zmiany radiologiczne typowe dla odoskrzelowego zapalenia płuc. Drobnoustrojami odpowiedzialnymi za to powikłanie są bakterie kolonizujące górne drogi oddechowe (najczęściej *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*), których inwazję ułatwiają zmiany patologiczne w drogach oddechowych wywołanych ostrą infekcją wirusową, doprowadzające do upośledzenia lokalnych mechanizmów obronnych.

W okresach epidemii najczęściej dochodzi do powstania zapalenia płuc o mieszanej etiologii. W tych przypadkach występują cechy zarówno wirusowego, jak i bakteryjnego zapalenia płuc. Rozmiar zniszczeń w płucach jest jednak zwykle mniejszy, a przebieg kliniczny łagodniejszy niż w przypadku pierwotnego wirusowego zapalenia płuc. Do powikłań grypy pod postacią bakteryjnego zapalenia, jak i pneumonii o etiologii mieszanej dochodzi częściej u osób starszych i chorych na przewlekłe choroby układu krążenia i układu oddechowego. W przypadkach bakteryjnego i mieszanego zapalenia płuc skuteczne są zwykle

antybiotyki obejmujące swoim spektrum bakterie najczęściej wywołujące te powikłania. Rzadko zachodzi konieczność stosowania leków przeciwwirusowych.

Inne powikłania płucne

Stosunkowo rzadkim powikłaniem infekcji wirusowych jest zarostowe zapalenie oskrzelików (*broncholitis obliterans* – BO). Polega ono na rozlanym zapaleniu i włóknieniu ścian oskrzeli błoniastych i oskrzelików oddechowych oraz otaczających tkanek. Występuje przede wszystkim u małych dzieci, najczęściej jest powikłaniem infekcji wirusem RS (*respiratory syncytial virus* – RSV), wirusem paragrypy, ale także wirusami grypy [18,19]. Rzadko może wikać infekcję wirusem grypy u dorosłych [20]. Istnieje hipoteza, że przebycie *bronchiolitis obliterans* we wczesnym dzieciństwie predestynuje do zachorowania na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w wieku późniejszym. Dawniej powikłanie to obarczone było dość znaczną śmiertelnością, obecnie, prawdopodobnie ze względu na doskonalsze metody diagnostyczne i lecznicze, rokowanie uległo poprawie, choć ciężkie postaci BO mogą wymagać transplantacji płuc [21]. Diagnostyka oparta jest na badaniach obrazowych (HRCT - *high resolution computed tomography*), stwierdzeniu nieodwracalnego upośledzenia drożności drobnych oskrzeli w badaniach czynnościowych i stwierdzeniu cech BO w badaniu histopatologicznym w materiale pobranym w drodze biopsji przezoskrzelowej [22].

Zejsściem pierwotnego grypowego zapalenia płuc może być rozlane zwłóknienie. Jest to rzadkie powikłanie i dotyczy zwykle zapalenia płuc o ciężkim przebiegu, częściej przypadków przebiegających z objawami rozległego zniszczenia pęcherzyków płucnych, powikłanych ARDS. W materiale ocenionym przez Winterbauera i wsp. spośród jedenastu pacjentów z ciężkim pierwotnym grypowym zapaleniem płuc z niewydolnością oddechową, którzy wymagali mechanicznej wentylacji i tlenoterapii, przeżyło pięciu, a u czterech z nich po roku stwierdzono cechy zaawansowanego włóknienia [23]. Badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały, że fibrogenne działanie wirusa grypy A ulega znacznemu nasileniu przy równoczesnym działaniu dodatkowego czynnika uszkadzającego, na przykład pyłu krzemionki lub ozonu [24,25]. Można domniemywać, że w tych przypadkach ważną rolę odgrywa stres oksydacyjny [26]. Istnieją doniesienia o korzystnym wpływie terapii kortykosteroidami w pogrypowym zwłóknieniu płuc [27].

Leczenie przeciwwirusowe

W niepowikłanych i łagodnie przebiegających przypadkach infekcji grypowej wystarczające jest leczenie spoczynkiem i stosowanie leków przeciwgorączkowych. U dzieci lekiem z wyboru jest paracetamol. Kwas acetylosalicylowy jest przeciwwskazany u dzieci ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Rey'a. W przypadkach

o ciężkim przebiegu, z objawami pierwotnego wirusowego zapalenia płuc, a także u osób obarczonych ryzykiem powikłanego przebiegu infekcji i zgonu należy rozważyć wdrożenie leczenia przeciwwirusowego. Lekiem z wyboru jest amantadyna (200 mg/dobę u dorosłych) stosowana przez 5 dni lub do 48 godzin po ustąpieniu objawów. Amantadyna wykazuje aktywność w stosunku do wirusa A. Lekiem nowszej generacji jest jej pochodna, rimantadyna, którą cechuje podobny profil aktywności, ale jest lepiej tolerowana. Ribawiryne, analog nukleozydowy, jest aktywna zarówno w stosunku do wirusa A, jak i B. Amantadynę i rimantadynę można stosować również w profilaktyce zakażenia wirusem grypy A. Wskazania do takiego postępowania pojawiają się w okresie epidemii u osób z grup ryzyka, którzy nie byli poddani szczepieniu przeciwgrypowemu [28]. Postępowanie takie, chociaż skuteczne, jest jednak zbyt drogie, aby stosować je na szerszą skalę.

Profilaktyka

Sprawdzoną i stosowaną z powodzeniem od lat metodą profilaktyki przeciwgrypowej są szczepienia. Szczepionki przygotowywane są z inaktywowanych lub żywych szczepów wirusa grypy A i B, które zostały wyselekcjonowane ze szczepów powodujących zachorowania w poprzednim sezonie jesienno-zimowym. Ich skuteczność sięga 80%. Szczególne wskazania do szczepienia występują u osób po 65 roku życia, z przewlekłymi chorobami serca, układu oddechowego, chorobami ogólnoustrojowymi, które mogą upośledzać odporność, jak np. cukrzyca, choroby wątroby, choroby nerek, schorzenia hematologiczne, a także niedobory immunologiczne. Pierwsze doniesienia o wysokiej skuteczności szczepionki przeciwgrypowej pochodzą ze środowiska ludzi starszych,

pensjonariuszy domów opieki społecznej [29,30]. Wykazano znaczący spadek hospitalizacji i zgonów z powodu grypy (odpowiednio o 72% i 87%) w porównaniu z osobami nieszczepionymi. Względne ryzyko zachorowania na grypę w grupie osób nieszczepionych jest o 2,6 razy, a zgonu z powodu grypy aż 5,6 razy większe, niż w grupie osób szczepionych. Badania skuteczności szczepień przeciwgrypowych u chorych na astmę i POChP również dostarczają argumentów za powszechnym szczepieniem tych chorych. U dzieci w wieku 6-16 lat chorych na astmę szczepionych przeciw grypie znacznie rzadziej występowały objawy infekcji grypowej, rzadziej też pacjenci wymagali leczenia szpitalnego [31]. Podobne wyniki uzyskano w populacji osób starszych z przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego (głównie POChP) [32]. Istnieją doniesienia o wzroście nadreaktywności oskrzeli u astmatyków, utrzymującej się do kilku dni po szczepieniu [33]. Badanie randomizowane, kontrolowane placebo dotyczące bezpieczeństwa szczepienia przeciwwirusowego przeprowadzone w grupie ponad 250 astmatyków wykazało możliwość wystąpienia niewielkiego pogorszenia wartości PEF w pierwszej dobie po szczepieniu, bez nasilenia objawów astmy [34]. Należy uznać, że korzyści szczepienia chorych na astmę przewyższają ewentualne powikłania. Międzynarodowy konsensus dotyczący postępowania w astmie oskrzelowej (*Global Initiative for Asthma – GINA guidelines*) zaleca coroczne szczepienie przeciwgrypowe u pacjentów chorych na astmę [35]. Podobne zalecenia zawarte są w standardach Światowej Inicjatywy Dotyczącej Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) [36].

Piśmiennictwo

- Langmuir AD, Farr W. Founder of modern concepts of surveillance. *Int J Epidemiol* 1976; 5: 13-18.
- Rothbarth PH, Kempen BM, Sprenger MJW. Sense and nonsense of influenza vaccination in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1682-1686.
- Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-1978. *Am J Public Health* 1986; 76: 761-765.
- Sprenger MJW, Beyer WEP, Kempen BM i wsp. Risk factors for influenza mortality. w: *Options for the control of influenza*, Vol. II. Wyd. C. Hannoun i wsp., Amsterdam. Excerpta Medica, Amsterdam Elsevier Science Publishers, 1993: 15-25.
- Pizzichini MMM, Pizzichini E, Efthimiadis A i wsp. Asthma and natural colds. Inflammatory indices in induced sputum: A feasibility study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1178-1184.
- Minor TE, Dick EC, DeMeo AN i wsp. Viruses and precipitants of attacks in children. *JAMA* 1974; 227: 292-298.
- McIntosh K, Ellis EF, Hoffman LS i wsp. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J Pediatr* 1983; 82: 578-590.
- Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307: 982-986.
- Beasley R, Coleman ED, Hermon Y i wsp. Viral respiratory tract infection and exacerbation of asthma in adults patients. *Thorax* 1988; 43: 679-683.
- Allegra L, Blasi F, Centanni S i wsp. Acute exacerbation of asthma in adults: role of Chlamydia Pneumoniae infection. *Eur Respir J* 1994; 7: 2165-2168.
- Sokhandan M, McFadden R, Huang YT i wsp. The contribution of respiratory viruses to severe exacerbations of asthma in adults. *Chest* 1995; 107: 1570-1575.
- Miguères J, Sallerin F, Didier J. Viral and nonbacterial respiratory infections associated with exacerbation of asthma in the asthmatic adult [abstract]. *Respiration* 1984; 46: 35-36.
- Ku AS, Chan LT. The first case of H5N1 avian influenza infection in a human with complications of adult respiratory distress syndrome and Reye's syndrome. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 207-209.
- Griffith D, Idell S. Approach to adult respiratory distress syndrome and respiratory failure in elderly patients. *Clin Chest Med* 1993; 14: 571-582.

15. Staud R, Ramos LG. Influenza A-associated bronchiolitis obliterans organizing pneumonia mimicking Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int* 2001; 20: 125-128.
16. Whimbley E, Champlin RE, Couch RB i wsp. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 778-782.
17. Garantziotis S, Howell DN, McAdams HP i wsp. Influenza pneumonia in lung transplant recipients. *Chest* 2001; 119: 1277-1280.
18. Sung RY, Chan RC, Tam JS i wsp. Epidemiology and etiology of acute bronchiolitis in Hong Kong infants. *Epidemiol Infect* 1992; 108: 147-154.
19. Laraya-Cuasay LR, DeForest A, Huff D i wsp. Chronic pulmonary complications of early influenza virus infection in children. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 617-625.
20. Schlesinger C, Veeraghavan S, Koss MN. Constructive (obliterative) bronchiolitis. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 288-293.
21. Kim CK, Kim SW, Kim JS i wsp. Bronchiolitis obliterans in the 1990's in Korea and the United States. *Chest* 2001; 120: 1101-1106.
22. Yeldani AV, Colby TV. Pathologic features of lung biopsy specimens from influenza pneumonia cases. *Hum Pathol* 1994; 25: 47-53.
23. Winterbauer RH, Ludwig WR, Hammar SP. Clinical course, management, and long-term sequelae of respiratory failure due to influenza viral pneumonia. *John Hopkins Med J.* 1977; 141: 148-155.
24. Jakab GJ, Hemenway DR. Experimental influenza virus infection, silicon dioxide polymorphs, and pulmonary fibrogenesis. *J Toxicol Environ Health* 1992; 37: 11-24.
25. Jakab GJ, Bassett DJ. Influenza virus infection, ozone exposure, and fibrogenesis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1307-1315.
26. Choi AMK, Knobil K, Otterbein SL i wsp. Oxidant stress responses in influenza virus pneumonia: gene expression and transcription factor activation. *Am J Physiol* 1996; 271: 383-391.
27. Greaves IA, Colebatch HJ, Torda TA. A possible role for corticosteroids in the treatment of influenzal pneumonia. *Aust N Z J Med* 1981; 11: 271-276.
28. Dolin R. Influenza. w: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, wyd. K.J. Isselbacher, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, New York: McGraw-Hill, Inc 1994: 814-819.
29. Barker WH, Mullooly JP. Influenza vaccination of elderly persons: reduction in pneumonia and influenza hospitalizations and deaths. *JAMA* 1980; 244: 2547-2549.
30. Patriarca PA, Weber JA, Parker WN i wsp. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA* 1985; 253: 1136-1139.
31. Bell TD, Chai H, Berlow B i wsp. Immunization with killed influenza virus in children with asthma. *Chest* 1987; 73: 140-145.
32. Paul WS, Coen J, Jackson GG. Acute respiratory illness among immunized and non-immunized patients with high-risk factors during a split season of influenza A and B. *J Infect Dis* 1988; 157: 633-639.
33. Oullette JJ, Reed CE. Increased response of asthmatic subjects to methacholine after influenza vaccine. *J Allergy* 1968; 42: 187-192.
34. Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS, Ahmed A i wsp. Randomized placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet* 1998; 351: 326-331.
35. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report*. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute, Publication Number 95-3659, 1995.
36. Światowa Inicjatywa Dotycząca Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD). *Światowa Strategia Diagnostyki, Leczenia i Zapobiegania Przewlekłej Obturacyjnej Chorobie Płuc*. Raport z warsztatów roboczych NHLBI/WHO. Podsumowanie Zespołu Wykonawczego. *Pol Arch Med Wewn* 2001; CV, suplement.