

www.magazynorl.pl

ISSN 1643-0050

magazyn

OTORINO- LARYNGOLOGICZNY

WYDANIE SPECJALNE • marzec 2009

ROLA DROBNOUSTROJÓW ATYPOWYCH W SCHORZENIACH DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

dr med. Katarzyna Krenke

dr med. Rafał Krenke



ROLA DROBNOUSTROJÓW ATYPOWYCH W SCHORZENIACH DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

dr med. Katarzyna Krenke¹
dr med. Rafał Krenke²

THE ROLE OF ATYPICAL PATHOGENS IN THE LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASES

Atypical pathogens play an important role in both, acute and chronic lung diseases. While *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* and *L. pneumophila* are well known etiological factors of pneumonias, the role of these organisms in the pathogenesis of asthma and chronic obstructive lung disease (COPD) exacerbations is still under discussion. The clinical course of the majority of atypical infections is mild and self-limiting, however, in some patients it may be severe and even life-threatening. This review summarizes the recent data on pathogenesis, diagnosis, and treatment of lower respiratory tract infections caused by atypical pathogens. The role of *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* in the pathogenesis of asthma and COPD is also discussed.

Key words:

Atypical pathogens, atypical bacteria, lower respiratory tract infections, asthma, chronic obstructive lung disease, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydo-
phila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*

PRACA RECENZOWANA

¹Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Marek Kulus
ul. Działdowska 1, 01-184 Warszawa

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Ryszarda Chazan
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Drobnoustroje atypowe stanowią niejednorodną grupę bakterii. Zaliczane są do niej organizmy z rodzajów *Chlamydia*, *Chlamydophila*, *Legionella*, *Mycoplasma* i *Coxiella*. Wyodrębnienie takiej grupy uzasadniają liczne wspólne cechy wymienionych drobnoustrojów. Należą do nich: małe rozmiary komórki, zakażenie drogą wziewną, epidemiczny charakter zachorowań, brak ściany komórkowej lub pewnych jej składników i w związku z tym nieskuteczność leczenia za pomocą antybiotyków beta-laktamowych (Lieberman i Lieberman 1997).

Bakterie atypowe odgrywają ważną rolę w chorobach układu oddechowego. W niniejszym artykule zostaną omówione najważniejsze kliniczne postaci zakażeń dolnych dróg oddechowych (zapalenia oskrzeli i zapalenia płuc) wywoływane przez *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* i *L. pneumophila*. Wybór tych trzech drobnoustrojów jest podyktowany częstością i znaczeniem klinicznym powodowanych przez nie zakażeń. W dalszej części opracowania przedstawiony będzie udział bakterii atypowych w patogenezie obturacyjnych chorób dolnych dróg oddechowych, astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), na koniec zaś zostaną opisane najważniejsze metody diagnostyki zakażeń atypowych.

ZAKAŻENIA DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

Kliniczne postaci atypowych zakażeń dróg oddechowych są ściśle skorelowane z wiekiem pacjenta. U dzieci do 5. roku życia dominują

zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie oskrzeli, często objawiające się świszczącym oddechem. Zapalenie płuc najczęściej zdarza się w przedziale wieku 5–15 lat. U osób dorosłych infekcje wywoływane przez patogeny atypowe przebiegają zwykle bezobjawowo lub skąpoobjawowo, a zapalenie płuc rozwija się jedynie u 3–10% pacjentów (Guthrie 2001, Waiters i Talkington 2004).

ZAPALENIE OSKRZELI

Podstawowymi czynnikami etiologicznymi zapaleń oskrzeli we wszystkich grupach wiekowych są wirusy. Jednak u niektórych chorych ostre zapalenie oskrzeli może być wywołane zakażeniem bakteryjnym – w tym przede wszystkim bakteriami atypowymi. Odsetek ostrych zapaleń oskrzeli, których przyczyną są *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae*, wynosi według różnych źródeł od jednego do kilkunastu procent (Gonzales i Sande 2000, Macfarlane i in. 2001). Zachorowania są rejestrowane w ciągu całego roku, jednak najczęściej dochodzi do nich jesienią i zimą. Epidemie występują co 3–5 lat (Rastawicki i in. 1998).

Zakażenie przenosi się drogą kropelkową i szczególnie łatwo rozprzestrzenia się w dużych skupiskach ludzkich (koszary, szpitale, szkoły, internaty). Okres inkubacji wynosi ok. 7–21 dni. Zapaleniu oskrzeli może towarzyszyć zakażenie górnych dróg oddechowych. Objawy zwykle narastają powoli w ciągu kilku dni. Do podstawowych należy suchy, zwykle bardzo męczący kaszel. U części chorych przypomina on kaszel typowy dla krztuśca, a jego konsekwencją mogą być bóle w klatce piersiowej. W późniejszym okresie choroby kaszel zmienia się w produktywny, ale ilości odkrztuszanej wydzieliny są zwykle niewielkie. Często występują także złe samopoczucie, stany podgorączkowe, bóle głowy, objawy zapalenia gardła, uszu i błony śluzowej nosa. W badaniu przedmiotowym płuc można niejednokrotnie stwierdzić nieprawidłowe objawy osłuchowe w postaci świstów i furczeń. Przebieg zapalenia oskrzeli wywołanego przez bakterie atypowe jest zwykle łagodny i kończy się wyleczeniem nawet w przypadkach, w których nie stosuje się leczenia przyczynowego (antybiotyki).

Szczególną postacią zapalenia dolnych dróg oddechowych, występującą głównie u niemowląt, jest zapalenie oskrzelików. Zmiany patologiczne dotyczą najbardziej dystalnie położonych dróg oddechowych. Przebieg kliniczny może być bardzo zróżnicowany: od łagodnego do skrajnie ciężkich postaci wymagających leczenia w oddziałach intensywnej terapii. Podstawowym objawem jest duszność wydechowa z bardzo znacznym przyspieszeniem czynności oddechowej. W badaniu przedmiotowym słyszalne są obustronnie świsty i trzeszczenia. Badanie radiologiczne klatki piersiowej poza cechami rozdęcia zwykle nie wykazuje zmian, widoczna może być niedodma płatkowa. Zapalenie oskrzelików najczęściej wywoływane jest przez wirusy, w tym przede wszystkim wirusy RS, jednak należy pamiętać, że za ok. 5% przypadków odpowiedzialna jest *M. pneumoniae* (Waiters i Talkington 2004, American Academy of Pediatrics 2006).

ZAPALENIA PŁUC

Zapalenia płuc wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae*

Patogeneza. Zakażenie szerzy się drogą kropelkową, a źródłem infekcji jest chory człowiek. Po przedostaniu się do układu oddechowego komórki bakteryjne łączą się za pomocą adhezyny P1 (strukturalny i czynnościowy składnik komórki bakteryjnej) z glikoproteinami komórek nabłonka rzęskowego. Uwalniane przez nie reaktywne metabolity tlenu oraz inne substancje doprowadzają do unieruchomienia rzęsek, a ostatecznie także do zniszczenia komórek nabłonkowych, co zaburza prawidłowy klirens śluzowo-rzęskowy. W odróżnieniu od innych drobnoustrojów atypowych *M. pneumoniae* lokalizuje się u podstawy rzęsek, nie penetrując do wnętrza komórek gospodarza.

W kolejnej fazie infekcji pod wpływem antygenów bakteryjnych dochodzi do uwalniania wielu cytokin prozapalnych, takich jak TNF alfa, IL-1, a następnie IL-6. W ścianie dróg oddechowych pojawiają się nacieki z komórek zapalnych, które odgrywają ważną rolę w eliminacji drobnoustrojów (Andersen 1998).

Objawy kliniczne. Podobnie jak w przypadku zapaleń oskrzeli, zachorowania pojawiają się w ciągu całego roku, jednak najczęściej dochodzi do nich jesienią i zimą. W okresach epidemicznych

i w zamkniętych skupiskach ludzi, którzy są narażeni na długotrwały kontakt z patogenem, odsetek zapaleń płuc, wśród wszystkich postaci zakażeń wywołanych przez *M. pneumoniae*, może osiągać nawet 30–50%.

Rozwój objawów zapalenia płuc następuje stopniowo: pojawia się narastająca gorączka, bóle głowy, złe samopoczucie, a następnie kaszel suchy lub ze skąpym wykrztuszaniem. Kaszel jest dominującym objawem mykoplazmatycznego zapalenia płuc. Objawy ze strony górnych dróg oddechowych (wymieniane często jako charakterystyczne dla mykoplazmatycznego zapalenia płuc) pojawiają się ze zmienną częstością. I tak zapalenie gardła może wystąpić u 6–59% chorych, zapalenie błony śluzowej nosa/zatok u 2–40%, a zapalenie ucha u 2–35% chorych. Jeśli zapaleniu płuc towarzyszą wymienione objawy, to należy bardzo poważnie rozważyć mykoplazmatyczną etiologię zakażenia (Marrie 1998). Choć większość zapaleń płuc wywołanych przez *M. pneumoniae* przebiega w postaci łagodnej, to jednak mogą zdarzyć się przypadki o ciężkim przebiegu, prowadzące do niewydolności oddechowej. Dotyczy to przede wszystkim osób w wieku podeszłym. W klinicznym przebiegu zapalenia płuc o etiologii *M. pneumoniae* zwraca uwagę dysproporcja pomiędzy nasileniem odczuwanych przez chorych objawów a wynikami badania przedmiotowego i badań dodatkowych (nasilenie objawów podmiotowych jest nieproporcjonalnie duże). Nierzadko objawom ze strony układu oddechowego towarzyszy biegunka, a także dokuczliwe bóle mięśniowe. Zmiany radiologiczne są zlokalizowane zwykle w obszarze okołowołnowym lub w dolnych polach płuc, rzadziej dotyczą pól górnych. Najczęściej stwierdza się:

- zacienienia o typie odoskrzelowego zapalenia płuc,
- zmiany w śródmiąższu płuc, często o charakterze drobnoguzkowym,
- niedodmę płtkową,
- powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia i/lub wnęk płucnych.

W rzadkich przypadkach nacieki zapalne obejmują cały płat płuca, wyjątkowo również pojawia się płyn w jamie opłucnej. Zmiany radiologiczne ustępują stopniowo w okresie kilku tygodni.

Zakażeniom wywołanym przez *M. pneumoniae*, a szczególnie zapaleniu płuc, może towarzyszyć wiele różnorodnych objawów i powikłań pozapłucnych. Ich przyczyną nie jest rozsiew zakażenia, lecz mechanizmy immunologiczne. Błona komórkowa *M. pneumoniae* zawiera liczne glikolipidy, które wykazują znaczne podobieństwo do składników komórek gospodarza. Powstające w organizmie ludzkim przeciwciała skierowane przeciw glikolipidom komórek bakteryjnych mogą więc reagować krzyżowo ze składnikami komórek wielu różnorodnych narządów. Na przykład ich wiązanie z glikolipidami komórek OUN może prowadzić do objawów aseptycznego zapalenia opon mózgowo rdzeniowych, ataksji, neuropatii obwodowej czy porażenia nerwów czaszkowych. Podobna jest patogenezą zmian w obrębie innych narządów i układów. Najczęściej są spotykane: objawy skórne w postaci rumienia wielopostaciowego, wysypki plamistej, pęcherzykowej, zespołu Stevensa-Johnsona, bóle stawowe, niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, nieswoiste zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit oraz, rzadziej, zapalenie wątroby, zapalenie trzustki, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia, objawy niewydolności serca czy zapalenia kłębuszków nerkowych (Johnson i Cunha 1993).

Leczenie. Lekami z wyboru są antybiotyki makrolidowe, które powinny być podawane przez 10–14 dni (z wyjątkiem azytromycyny 3–5 dni). Inne aktywne przeciwko *M. pneumoniae* leki to tetracykliny, fluorochinolony i ketolidy (Mandell i in. 2007, Woodhead i in. 2005).

Zapalenia płuc wywołane przez *Chlamydomphila pneumoniae*

Patogeneza. Chlamydie są pasożytami wewnątrzkomórkowymi, które nie potrafią rozwijać się poza organizmem gospodarza. Średnica kulistej formy zakażającej *C. pneumoniae* waha się od 0,2 do 0,6 μm . Ściana komórkowa zawiera lipopolisacharydy, ale jest pozbawiona proteoglikanów. Chlamydie nie potrafią syntetyzować ATP, a dla własnych potrzeb wykorzystują ATP zakażonej komórki. Komórka bakteryjna ma rybosomy, które m.in. umożliwiają syntezę własnych białek. Chlamydie wykazują dość

złożony cykl życiowy (Nalepa 1998). Zakaźną, zewnątrzkomórkową postacią drobnoustroju jest tzw. ciało elementarne (ang. *elementary body*, EB). Po przeniknięciu do komórek gospodarza ciała elementarne przekształcają się w ciała retikulocytarne (siateczkowate), które następnie zaczynają się dzielić. Po wielokrotnych podziałach dochodzi do przekształcenia ciałek retikulocytarnych w ciała elementarne, które wydostają się z komórek gospodarza, czemu najczęściej towarzyszy śmierć zakażonej komórki. W niektórych przypadkach ciała elementarne mogą przekształcać się we wnętrzu komórki w znacznie od nich większe ciała przetrwałe. Te ostatnie cechują się zdolnością długotrwałego przebywania w komórce gospodarza i prawdopodobnie są odpowiedzialne za przypadki zakażeń przewlekłych (Laurila i in. 1997).

Epidemiologia i objawy kliniczne. *C. pneumoniae* wywołuje zakażenia wyłącznie u ludzi. Nie stwierdzono jej zwierzęcych rezerwuarów. Infekcja przenosi się z człowieka na człowieka drogą kropelkową. Drobnoustrój wykazuje zdolność namnażania się nie tylko w komórkach nabłonka dróg oddechowych, ale także w makrofażach czy komórkach mięśni gładkich naczyń.

Zakażenia występują na całym świecie i w ciągu całego roku (brak sezonowości). Najczęściej dochodzi do nich pomiędzy 5. a 14. rokiem życia. Badania serologiczne wykazały, że odsetek osób z obecnością przeciwciał klasy IgG przeciwko *C. pneumoniae* wynosi w grupie dzieci pomiędzy 1. a 4. rokiem życia 5%, natomiast w grupie osób powyżej 50. r.ż. przekracza 64% (Kese i in. 1994).

Drobnoustrój wywołuje różne postaci kliniczne zapaleń górnych i dolnych dróg oddechowych. Ocenia się, że ok. 10% z nich przebiega jako zapalenie płuc. *C. pneumoniae* jest czynnikiem etiologicznym 2,2–8,1% pozaszpitalnych zapaleń płuc (Ewig i Torres 2003, Marrie i in. 2003).

Okres wylegania choroby wynosi zwykle 1–2 tygodnie. Początkowo dominują objawy ogólne, takie jak złe samopoczucie, gorączka czy bóle mięśniowe, oraz objawy ze strony górnych dróg oddechowych. W dalszej kolejności pojawia się suchy, męczący kaszel, a wyjątkowo także duszność. Zapalenie płuc może się rozwinąć bez wstępnych objawów ze strony górnych dróg oddechowych.

Gorączka często występuje od początku choroby. Zwykle stan ogólny chorych jest dobry, a przebieg kliniczny łagodny, ale zdarzają się także przypadki wymagające leczenia w oddziale intensywnej terapii (Nalepa i in. 1997, Marrie 1998, Woodhead 2002). Zapaleniu płuc o etiologii *C. pneumoniae* dość często towarzyszy chrypka i objawy zapalenia krtani lub zapalenie zatok przynosowych (w odróżnieniu od mykoplazmatycznych zapaleń płuc, które przebiegają raczej z zapaleniem gardła i uszu). W przypadku zapaleń płuc wywołanych przez chlamydie znacznie częściej niż przy mykoplazmatycznych stwierdza się nad zajęтым obszarem płuc zmiany osłuchowe. Badanie radiologiczne wykazuje obecność nieregularnych lub segmentowych plamistych nacieków zapalnych albo zagęszczeń o charakterze śródmiąższowym. Przeważa lokalizacja w płatach środkowych lub dolnych. Częściej niż przy zakażeniach *M. pneumoniae* występuje płyn w jamie opłucnej (Marrie i in. 2003).

Leczenie. Jako leki pierwszego rzutu najczęściej stosuje się makrolidy (Mandell i in. 2007).

Okres leczenia jest długi i powinien wynosić 14 dni (Woodhead i in. 2005). Nowe generacje makrolidów z uwagi na ich lepszą tolerancję wykazują przewagę nad erytromycyną (Carbon i Pole 1999). Zbyt krótkie leczenie może doprowadzić do nawrotu objawów lub ich przewleknięcia się, co może skutkować wielomiesięcznym kaszlem. Alternatywę dla makrolidów stanowią fluorochinolony i tetracykliny (Guthrie 2001).

Zapalenia płuc wywołane przez pałeczki *Legionella*

Wykrycie drobnoustroju nazwanego *Legionella pneumophila* łączy się z serią zachorowań na zapalenie płuc wśród żołnierzy – weteranów Legionu Amerykańskiego – przebywających w 1976 r. na konwencji w hotelu Bellevue Stratford w Filadelfii. Nieznany wówczas patogen spowodował zachorowanie u 182 osób, a zgon 29. Identyfikacja drobnoustroju miała miejsce dopiero kilka miesięcy później. Okazało się, że wyizolowana bakteria wywoływała zakażenia u ludzi już znacznie wcześniej, m.in. w przypadkach epidemicznych zachorowań w 1965 r. (epidemia szpitalnego zapalenia płuc – zmarło 14 osób) i 1968 r. (epidemia zakażeń dróg oddechowych w mieście Pontiac w stanie Michigan – znana jako gorączka Pontiac).

Według obecnej taksonomii rodzina *Legionellaceae* zawiera tylko jeden rodzaj: *Legionella*. W jego obrębie znane są 42 gatunki, z których 20 jest chorobotwórczych dla człowieka. Najważniejsze z nich to: *L. pneumophila*, *L. micdadei*, *L. bozemani*, *L. longbeachae*. Za ponad 85% zakażeń u ludzi jest odpowiedzialna *L. pneumophila*. Spośród jej 15 serotypów większość zakażeń wywołuje typ 1.

Patogeneza i źródła zakażenia. *L. pneumophila* jest urzęsioną tlenową pałeczką Gram-ujemną, której hodowla jest możliwa na specjalnych podłożach. Drobnoustrój wytwarza beta-laktamazy. W warunkach naturalnych bytuje w środowisku wodnym lub wilgotnym. Jego rozwojowi sprzyja wyższa temperatura wody (40–45°C) i zawartość soli żelaza. Naturalnym rezerwuarem są ameby i inne pierwotniaki, w których drobnoustrój się rozmnaża. Źródłem zarazków mogą być: gleba, systemy klimatyzacyjne, domowe instalacje wodne, woda pitna, nawilżacze, nebulizatory, płuczki itp.

Pojedyncze zachorowania występują przez cały rok, natomiast największą ich liczbę stwierdza się w okresie późnego lata i jesieni. Do zakażenia dochodzi przez inhalację mikroaerozolu lub mikroaspirację. Pomimo że zakażenie powoduje ostrą reakcję zapalną w pęcherzykach płucnych, to jednak patogeneza zakażeń *L. pneumophila* różni się znacznie od zapaleń płuc wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*. Drobnoustroje *L. pneumophila* lokalizują się wewnątrzkomórkowo (makrofagi), wykazując przy tym zdolność do hamowania fuzji lizosomu bakteryjnego z fagosomem, co umożliwia im przeżycie wewnątrz komórek (Andersen 1998). Komórka bakteryjna wytwarza także proteazy, hemolizyny i inne substancje działające cytotoksycznie.

Epidemiologia i objawy kliniczne. Zakażenia układu oddechowego wywołane przez *L. pneumophila* mogą przebiegać w postaci zapaleń płuc (choroba legionistów) oraz gorączki Pontiac (zakażenie dróg oddechowych o łagodnym przebiegu, objawiające się podwyższeniem temperatury ciała, dreszczami, bólami mięśniowymi, bólami głowy i złym samopoczuciem).

L. pneumophila jest odpowiedzialna za 1–8% pozaszpitalnych zapaleń płuc (Helbig i in. 2003, BTS 2001). Odsetek ten jest znacznie wyższy

w grupie pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc o ciężkim przebiegu (sięga 10–15%) Szczególnie często do rozwoju zakażenia dochodzi u osób z chorobami przewlekłymi oraz zaburzeniami odporności. Do grup ryzyka legionellowego zapalenia płuc należą (BTS 2001, Chazan 1998):

- mężczyźni > 50. roku życia,
- palacze tytoniu,
- osoby z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- alkoholicy,
- pacjenci z zaburzeniami odporności, np. po przeszczepach narządów, leczeni steroidami, chorzy na AIDS,
- chorzy z niewydolnością nerek, leczeni dializami,
- pacjenci z chorobami przewlekłymi, np. cukrzycą.

Okres wylegania choroby wynosi 7–14 dni. Początkowo dominują: złe samopoczucie, bóle mięśniowe, bóle głowy, gorączka (39–40°C lub wyższa), dreszcze. Następnie dołączają się objawy ze strony układu oddechowego: kaszel (90%), ból w klatce piersiowej, krwioplucie, duszność. Stosunkowo często obserwuje się u chorych z legionellowym zapaleniem płuc nudności, wymioty, bóle brzucha i biegunkę (BTS 2001, Helbig i in. 2003). Choroba może przebiegać z objawami posocznicy z zajęciem serca, osierdzia, nerek, wątroby i OUN. W tym ostatnim przypadku mogą pojawić się splątanie i zaburzenia świadomości. W przebiegu choroby może rozwinąć się zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i/lub zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (Helbig i in. 2003). Do objawów stwierdzanych w badaniu przedmiotowym należą:

- względna bradykardia (dysproporcja w stosunku do temperatury ciała),
- trzeszczenia, objawy konsolidacji,
- powiększenie wątroby, śledziony, węzłów chłonnych,
- wysypka skórna,
- zaburzenia świadomości, neuropatie.

W badaniach dodatkowych najczęściej stwierdzane zmiany to:

- leukocytoza, trombocytopenia,
- zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej,
- zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny,

- hipofosfatemia, hiponatremia,
- objawy wskazujące na DIC,
- objawy rabdomiolizy i/lub niewydolności nerek.

W badaniu radiologicznym wykonanym co najmniej 3 dni od początku choroby zmiany występują u wszystkich chorych. Najczęściej są to plamiste zagęszczenia w jednym płacie, ulegające stopniowej konsolidacji. Rzadziej widuje się rozsiane nacieki śródmiąższowe. Częstym objawem jest płyn w jamie opłucnej.

U chorych z zaburzeniami odporności mogą być obecne okrągłe podopłucnowo zlokalizowane nacieki, przypominające guz, w którym widoczne są cechy rozpadu. Poprawa radiologiczna jest znacznie opóźniona w stosunku do klinicznej. Okres do ustąpienia zmian może wynosić nawet wiele tygodni.

Leczenie. Lekami z wyboru u chorych z legionellowym zapaleniem płuc są antybiotyki makrolidowe. W przypadkach o ciężkim przebiegu zaleca się ich łączenie z rifampicyną (600 mg co 12 godz. *p.o.* lub *i.v.*). Alternatywę dla makrolidów stanowią fluorochinolony (Mandelli i in. 2007, Woodhead i in. 2005, BTS 2001, Roig i Rello 2003). Opóźnione rozpoczęcie skutecznego leczenia powoduje wyraźny wzrost śmiertelności, dlatego antybiotyki makrolidowe powinny być uwzględnione w każdym schemacie leczenia ciężkiego zapalenia płuc (BTS 2001). Długotrwałość terapii zależy od przebiegu zakażenia, stanu odporności i szybkości ustępowania zmian. Leczenie powinno trwać co najmniej 14 dni, a w niektórych wypadkach zaleca się kontynuowanie terapii nawet przez 21 dni (Woodhead i in. 2005).

CHOROBY OBTURACYJNE

Związki pomiędzy zakażeniami układu oddechowego a chorobami obturacyjnymi są dwukierunkowe, tzn. z jednej strony zakażenia układu oddechowego wpływają na ujawnienie się i zapoczątkowanie obturacji, jak również mają udział w podtrzymywaniu i okresowym nasilaniu zapalenia dróg oddechowych toczącego się w przebiegu chorób obturacyjnych, a z drugiej strony przewlekły proces zapalny leżący u podstaw chorób obturacyjnych (m.in. przez upośledzenie funkcjonowania naturalnych

mechanizmów obronnych) sprzyja zakażeniom układu oddechowego.

Udział zakażeń atypowych w patogenezie astmy oskrzelowej

Spośród patogenów bakteryjnych największe znaczenie w patogenezie astmy oskrzelowej mają prawdopodobnie *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae* (Kraft 2000). Istnieje wiele obserwacji klinicznych wiążących początek objawów astmy z zakażeniem *M. pneumoniae*. Zakażenie i następujący po nim rozwój objawów obturacyjnych może mieć miejsce w dzieciństwie (podobnie jak w przypadku zakażeń wirusowych), ale także w wieku dorosłym. *M. pneumoniae* ma zdolność wywoływania reakcji immunologicznej, w której uczestniczą przeciwciała klasy IgE. U części pacjentów z astmą wykazano obecność swoistych przeciwciał przeciwko *M. pneumoniae*, należących właśnie do tej klasy. Stwierdzono również, że w porównaniu z zakażeniami innymi drobnoustrojami infekcje mykoplazmatyczne wywołują największe obturacyjne zaburzenia czynności układu oddechowego. W badaniach przeprowadzonych u dzieci wykazano, że zmiany obturacyjne były obecne u 40% pacjentów z ostrym zakażeniem *M. pneumoniae*. Dzieci te były uważane dotychczas za zdrowe i nigdy nie stwierdzano u nich objawów astmy. Dalsze obserwacje poczynione w omawianej grupie dowiodły, że w porównaniu z grupą kontrolną czynność układu oddechowego była gorsza nawet po 3 latach od przebycia zakażenia. W innym badaniu wśród dzieci, które przebyły ostre zakażenie *M. pneumoniae*, zanotowano znamienne ograniczenie przepływu powietrza w obwodowych oskrzelach (mierzone jako FEF50), które utrzymywało się nawet 9,5 roku od chwili zakażenia.

Przytoczone fakty przemawiają za tym, że zakażenie *M. pneumoniae* może powodować długotrwałe upośledzenie czynności układu oddechowego, wywołane prawdopodobnie zmianami strukturalnymi. Bowden i współpracownicy wykazali, że przewlekłe zakażenie *M. pneumoniae* powoduje w oskrzelach zmiany, które bardzo przypominają remodeling spotykany w astmie i na które składają się nacieki komórkowe, pogrubienie błony śluzowej i angiogeneza. W pracy tej wykazano również podobny efekt w postaci niemal całkowitego ustąpienia zmian

po zastosowaniu antybiotyku o aktywności przeciw *M. pneumoniae* lub steroidu (Bowden i in. 1994).

Związek patogenetyczny pomiędzy zakażeniem *C. pneumoniae* a pojawieniem się objawów astmy opisano po raz pierwszy w 1991 r. W następnych latach opublikowano kolejne prace dokumentujące znaczenie zakażenia tym patogenem w rozwoju astmy zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Mechanizmy wiążące zakażenie *C. pneumoniae* z pojawieniem się objawów astmy wydają się podobne do opisanych dla *M. pneumoniae*. *C. pneumoniae* ma bowiem także zdolność do stymulowania wytwarzania przeciwciał klasy IgE. Emre i współpracownicy wykazali obecność przeciwciał klasy IgE skierowanych przeciwko antygenom *C. pneumoniae* aż u 85,7% osób z astmą i dodatnimi wynikami posiewów w kierunku tego drobnoustroju (Emre i in. 1995). Jest prawdopodobne, że obecność swoistych, skierowanych przeciwko *C. pneumoniae* przeciwciał klasy IgE może podtrzymywać przewlekłe zapalenie i prowadzić do remodelingu dróg oddechowych. Hahn i McDonald wykazali obecność *C. pneumoniae* w drogach oddechowych (na podstawie posiewu i/lub badań serologicznych) u 12% pacjentów leczonych z powodu pierwszego w życiu napadu duszności bronchospastycznej lub zaostrzenia świeżo rozpoznanej astmy. U połowy z nich był to pierwszy epizod obturacji w życiu, przy czym w czasie dalszej obserwacji u 50% chorych rozwinęły się typowe objawy astmy oskrzelowej (Hahn i McDonald 1998). Opierając się na tej obserwacji, autorzy polecają leczenie antybiotykami wykazującymi aktywność przeciw *C. pneumoniae* u wszystkich osób z pierwszym w życiu napadem duszności bronchospastycznej.

Udział bakterii atypowych w zaostrzeniach astmy oskrzelowej

Podobnie jak w rozwoju choroby, tak również w patogenezie jej zaostrzeń najważniejszą rolę wśród drobnoustrojów atypowych odgrywiają *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae*. Dodatnie wyniki badań serologicznych, świadczące o ostrym zakażeniu *M. pneumoniae*, stwierdzono u 5–20% pacjentów z zaostrzeniem astmy oskrzelowej (Kraft 2000). W zaostrzeniach astmy dziecięcej obecność tego drobnoustroju w aspiratach

wydzieliny z nosa udało się wykazać jedynie w < 1% przypadków. Dane doświadczalne z badań na zwierzętach dowodzą, że *M. pneumoniae* może utrzymywać się w drogach oddechowych nawet przez 3 miesiące. W tym czasie może powodować nasilenie zapalenia i zmiany strukturalne w ścianie dróg oddechowych.

Opublikowano także wiele doniesień, na podstawie których można doszukiwać się związku patogenetycznego pomiędzy zaostrzeniem astmy oskrzelowej a ostrym zakażeniem dróg oddechowych, wywołanym przez *C. pneumoniae*. W badaniach populacyjnych stwierdzono, że w każdej z badanych grup wiekowych wzrost odsetka osób z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia *C. pneumoniae* wiąże się nieodłącznie ze zwiększeniem częstości występowania zaostrzeń astmy. Obecność *C. pneumoniae* wykazano w drogach oddechowych u 11% dzieci trafiających do szpitala z powodu zaostrzenia astmy (dla porównania w grupie kontrolnej 4,9% u dzieci nie chorujących na astmę) (Kraft 2000). Dwutygodniowe leczenie klarytromycyną pozwoliło na eliminację drobnoustroju u wszystkich, co prawdopodobnie miało pozytywny wpływ na dalszy przebieg choroby. Po leczeniu eradykacyjnym u 64% chorych astma została sklasyfikowana jako lekka lub umiarkowana, przy czym większość pacjentów z tej grupy nie miała żadnych objawów choroby w okresie 6–12 miesięcy po zakończeniu leczenia. U pozostałych astmę klasyfikowano co prawda jako ciężką, ale u 75% pacjentów zmniejszyło się zapotrzebowanie na leki oraz ograniczeniu uległa częstość zaostrzeń. Związki pomiędzy zakażeniem *C. pneumoniae* a zaostrzeniem astmy oskrzelowej wykazano także u osób dorosłych. Miyashita i współpracownicy badając grupę 168 osób z zaostrzeniem astmy oskrzelowej, wykazali serologiczne wskaźniki ostrego zakażenia *C. pneumoniae* u 8,9% z nich. W grupie kontrolnej bez astmy serologiczne wskaźniki ostrego zakażenia tym drobnoustrojem stwierdzono u 2,8% pacjentów (Miyashita i in. 1998).

Ciekawe obserwacje nad rolą zakażenia *C. pneumoniae* u osób z ciężką, steroidozależną astmą poczynili Hahn i współpracownicy. Ich znaczenie ogranicza fakt, że dotyczyły bardzo nielicznej grupy chorych. U trzech osób z astmą,

przewlekłe leczonych steroidami *p.o.* w dawce od 10 do 40 mg/dobę, u których wykazano serologiczne objawy aktualnego lub niedawno przebytego zakażenia *C. pneumoniae*, zastosowano leczenie eradykacyjne antybiotykami makrolidowymi (klarytromycyna i erytromycyna) przez 6–16 tygodni. Po tym okresie stwierdzono znamienne poprawę w zakresie czynności układu oddechowego, mierzoną przyrostem FEV1, i co szczególnie jest warte podkreślenia, u wszystkich osób zaprzestano stosowania steroidów systemowych (Hahn i in. 1998). Poważnego rozważenia wymaga zatem wniosek stawiany przez autorów pracy, aby u każdego chorego z ciężką steroidozależną astmą przeprowadzić badania serologiczne w kierunku *C. pneumoniae* z zamiarem ewentualnego leczenia eradykacyjnego. Dodatnią korelację pomiędzy stopniem ciężkości astmy a zakażeniem *C. pneumoniae* potwierdzili także inni badacze (Black i in. 2000).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Rola bakterii atypowych w POChP jest mniejsza niż w przypadku astmy oskrzelowej, niemniej jednak nie pozostaje bez znaczenia. W wielu publikacjach podjęto próby wykazania związku zaostrzeń POChP z zakażeniem *M. pneumoniae* czy *C. pneumoniae*, uzyskując zróżnicowane wyniki badań. Infekcję wywołaną przez *M. pneumoniae* stwierdzono u 0–14%, a *C. pneumoniae* u 4–16% pacjentów z zaostrzeniem POChP (Lieberman i in. 2001, Mogulkoc i in. 1999, Soler i in. 1998, Blasi i in. 1993). Von Hertzen i współpracownicy badali obecność przewlekłego zakażenia *C. pneumoniae* u chorych z POChP i w grupie kontrolnej, którą stanowiły osoby z pozaszpitalnym zapaleniem płuc. Przewlekłe zakażenie wykazano u 71% osób z ciężką postacią POChP, u 46% osób z umiarkowaną lub łagodną POChP, natomiast nie stwierdzono go u żadnego chorego z grupy kontrolnej (von Hertzen i in. 1997). W pracy z roku 2007 Diederer i współpracownicy wykazali, że bakterie atypowe nie odgrywają znaczącej roli w przebiegu POChP, gdyż za pomocą metody PCR w płwocinie pacjentów w stabilnym okresie choroby nie stwierdzono obecności *M. pneumoniae* ani *C. pneumoniae*, a *L. pneumophila* obecna była u 1 ze 122 pacjentów. W zaostrzeniach sytuacja była podobna (*M. pneumoniae* – 0, *C. pneumoniae* – 0,

a *L. pneumophila* potwierdzona w płwocinie u 1 ze 126 pacjentów). Rozbieżności z wynikami wcześniejszych badań autorzy tłumaczą różnymi metodami diagnostycznymi. Wykorzystanie badań serologicznych bez potwierdzenia zakażenia hodowlą lub metodą PCR może być źródłem wyników fałszywie dodatnich (przebyte wcześniej infekcje) (Diederer i in. 2007).

DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ ATYPOWYCH

Diagnostyka laboratoryjna zakażeń układu oddechowego opiera się na: hodowli drobnoustrojów, wykrywaniu antygenów bakteryjnych, badaniach serologicznych oraz technikach molekularnych. Materiałem do badań diagnostycznych w przypadku zakażeń układu oddechowego mogą być wymazy z nosogardła, płwocina, popłuczyny oskrzelowe, płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (Zhang i in. 2000) (hodowla, metody genetyczne), mocz (oznaczenie antygenów bakteryjnych) i surowica (badania serologiczne).

Hodowla drobnoustrojów atypowych jest trudna, czasochłonna i droga, bakterie wymagają niestandardowych podłoży wzrostowych. Dlatego też nie znajduje miejsca w codziennej praktyce. Zgodnie ze stanowiskiem American Thoracic Society (ATS), należy dążyć do ustalenia etiologii zewnątrzszpitalnego zapalenia płuc jedynie w tych przypadkach, gdy podejrzewamy zakażenie patogenem wymagającym leczenia innego niż standardowe. Dlatego w odniesieniu do bakterii atypowych hodowla materiałów z dróg oddechowych jest wskazana jedynie w razie podejrzenia zakażenia *L. pneumophila* (Mandell i in. 2007).

Bardzo przydatne w diagnostyce zakażeń jest wykrywanie antygenów bakteryjnych. Zaletami tych badań są m.in. dostępność, stosunkowo niska cena i krótki czas oczekiwania na wynik. Powszechnie używany jest test wykrywający antygen *L. pneumophila* serogrupy I, zaaprobowany przez Food and Drug Administration (FDA). Serogrupa I jest odpowiedzialna za większość przypadków choroby legionistów (w Ameryce Północnej 80–95%) (Helbig i Uldum 2001, Murdoch 2003). Czułość tego testu wynosi 70–90%, a specyficzność 99%. Bardzo ważne z punktu widzenia klinicznego jest to, że test ten wypada dodatnio już w pierwszym dniu choroby, a jego

pozytywny wynik utrzymuje się przez kilka tygodni (Helbig i Uldum 2001).

Ze względu na trudności w hodowli bakterii atypowych ważną rolę w diagnostyce odgrywają badania serologiczne (mimo ich stosunkowo niskiej czułości, mieszczącej się w granicach 50–70%). W diagnostyce zakażeń wywołanych przez *M. pneumoniae* preferowane są metody immunoenzymatyczne (ELISA). Podwyższony poziom IgM lub czterokrotny wzrost miana przeciwciał IgG w odstępie kilkutygodniowym świadczy o świeżej infekcji. Po przebyciu zakażenia przeciwciała klasy IgM utrzymują się 6–12 miesięcy (Powell 2007). W przypadku zakażenia wywołanego przez *C. pneumoniae* The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zaleca wykonywanie badań serologicznych za pomocą odczynu mikroimmunofluorescencji (MIF). O ostrej infekcji świadczy czterokrotny wzrost miana przeciwciał klasy IgG oznaczanych w odstępach kilkutygodniowych lub miano IgM 1:16 albo wyższe (Dowell i in. 2001). Podczas interpretacji wyników badań serologicznych należy pamiętać, że przeciwciała pojawiają się z pewnym opóźnieniem od początku choroby. Przy zakażeniu *M. pneumoniae* przeciwciała klasy IgM można stwierdzić 7–14 dni po zakażeniu, a w przypadku infekcji wywołanych przez *C. pneumoniae* czy *L. pneumophila* po 14–21 dniach. Nie zaleca się stawiania rozpoznania na podstawie jednorazowego oznaczenia poziomu przeciwciał klasy IgG, jednak bardzo wysokie miana (*C. pneumoniae* > 1:512),

(*L. pneumophila* > 1:128), *M. pneumoniae* (> 1:32) mogą sugerować świeże zakażenie (Kuś 2005).

Omawiając diagnostykę laboratoryjną zakażeń *M. pneumoniae*, należy wspomnieć o oznaczaniu zimnych aglutynin we krwi chorego. U 34–68% chorych powstają przeciwciała, które w niskiej temperaturze powodują aglutynację własnych krwinek chorego. Jest oczywiste, że czułość i swoistość takich badań jest ograniczona, ale przy charakterystycznym obrazie klinicznym mogą one mieć pewne znaczenie.

W diagnostyce zakażeń atypowych coraz częściej używa się testów opartych na technikach molekularnych, takich jak np. polimerazowa reakcja łańcuchowa (PCR) (Falck i in. 1997). Badania te charakteryzują się dużą czułością i swoistością, ale należy podkreślić, że żaden z wielu dostępnych komercyjnie testów nie został jeszcze zaakceptowany przez FDA (Mandell i in. 2007, Waiters i Talkington 2004). Ze względów praktycznych w ostatnim czasie opracowano techniki genetyczne umożliwiające jednoczesną identyfikację materiału genetycznego różnych drobnoustrojów (multiplex PCR). W przypadkach schorzeń wywołanych przez drobnoustroje atypowe jedno badanie z zastosowaniem techniki multiplex PCR pozwala na identyfikację *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* i *L. pneumophila*. Pierwsze wyniki badań nad czułością i swoistością tej metody wskazują, że są one porównywalne z klasycznymi technikami PCR (Miyashita i in. 2004). ●

Komentarz do tego artykułu możesz przedstawić na stronie
www.magazynorl.pl

Piśmiennictwo

- Andersen P. (1998) Pathogenesis of lower respiratory tract infections due to Chlamydia, Mycoplasma, Legionella and viruses. *Thorax* 53, 302-307.
- Black P.N., Scicchitano R., Jenkins C.R. i in. (2000) Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to severity of asthma. *Eur. Respir. J.* 15, 254-259.
- Blasi F., Legnani D., Lombardo V.M. i in. (1993) Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.*, 6, 19-22.
- Bowden J., Schoeb T., Lindsey J.R., Mc Donald D.M. (1994) Dexamethasone and oxytetracycline reverse the potentiation of neurogenic inflammation in airways of rats with Mycoplasma pulmonis infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150, 1391-1401.
- British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. (2001) *Thorax* 56, (Suppl. IV).
- Carbon C., Pole M.D. (1999) The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infection. A review of experimental and clinical data. *J. Chemoth.* 11, 107-118.
- Chazan R. (red.) (1998) Zakażenia układu oddechowego. Alfa-medica press, Bielsko-Biała.
- Diederens B.M., van der Valk P.D., Kluytmans J.A. i in. (2007) The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 30, 240-244.
- Dowell S.F., Peeling R.W., Boman J. i in. (2001) Standardizing Chlamydia pneumoniae assays: Recommendations from the Center for Disease Control and Prevention (USA) and the laboratory Center for Disease Control (Canada). *Clin. Infect. Dis.* 3, 492-503.
- Emre U., Sokolovskaya N., Roblin P.M. i in. (1995) Detection of anti-Chlamydia pneumonia IgE in children with reactive airway disease. *J. Infect. Dis.* 172, 265-267.
- Ewig S., Torres A. (2003) Is Chlamydia pneumoniae an important pathogen in patients with community acquired pneumonia? *Eur. Respir. J.* 2, 741-742.
- Falck G., Gnärpe J., Gnärpe H. (1997) Prevalence of Chlamydia pneumoniae in healthy children and children with respiratory tract infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 16, 549-554.
- Gonzales R., Sande M. (2000) Uncomplicated acute bronchitis. *Ann. Intern. Med.* 133, 981-991.
- Guthrie R. (2001) Community-acquired lower respiratory tract infections: etiology and treatment. *Chest* 120, 2021-2034.
- Hahn D.L., Bukstein D., Luskin A., Zeitz H. (1998) Evidence for Chlamydia pneumoniae infection in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 80, 45-49.
- Hahn D.L., McDonald R. (1998) Can acute Chlamydia pneumoniae respiratory tract infection initiate chronic asthma? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 81, 339-344.
- Helbig J.H., Uldum S.A., Bernander S. i in. (2003) Clinical Utility of Urinary Antigen Detection for Diagnosis of Community-Acquired, Travel-Associated, and Nosocomial Legionnaires Disease. *J. Clin. Microbiol.* 4, 838-840.
- Helbig J.H., Uldum S.A. (2001) Detection of Legionella pneumophila antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assays and comparison with both Binax Legionella Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest Legionella Urin Antigen EIA. *J. Med. Microbiol.* 50, 509-516.
- Johnson D.H., Cunha B.A. (1993) Atypical pneumonias. Clinical and extrapulmonary features of Chlamydia, Mycoplasma, and Legionella infections. *Postgrad. Med.* 93, 69-82.
- Kese D., Hren-Vencelj H., Socan M. i in. (1994) Prevalence in antibodies to Chlamydia pneumoniae in Slovenia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Dis.* 13, 523-525.
- Kraft M. (2000) The role of bacterial infections in asthma. *Clin. Chest Med.* 21, 301-313.
- Kuś J. (2005) Zapalenia płuc wywołane przez drobnoustroje. W: *Choroby wewnętrzne. Red.: A. Szczeklik. Medycyna Praktyczna, Kraków.*
- Laurila A.L., Von Hertzen L., Saikku P. (1997) Chlamydia pneumoniae and chronic lung diseases. *Scand. J. Infect. Dis.* 104, 34-36.
- Lieberman D., Lieberman D., Ben-Yaakov M. i in. (2001) Serological evidence of Mycoplasma pneumoniae infection in acute exacerbation of COPD. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 44, 1-6.
- Lieberman D., Lieberman D. (1997) Atypical pathogen pneumonia. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 3, 111-115.
- Macfarlane J., Holmes W., Gard P. i in. (2001) Prospective study of the incidence, etiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in community. *Thorax* 56, 109-114.
- Mandell L., Wunderink R., Anzueto A. i in. (2007) Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 44, s27-72.
- Marrie T.J. (1998) Epidemiology of mild pneumonia. *Semin. Respir. Infect.* 13, 3-7.

-
- Marrie T.J., Peeling R.W., Reid T., De Carolis E. (2003) Chlamydia species as a cause of community acquired pneumonia in Canada. *Eur. Respir. J.* 21, 779-784.
 - Miyashita N., Kubota Y., Nakajima M. i in. (1998) Chlamydia pneumoniae and exacerbations of asthma in adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 80, 405-409.
 - Miyashita N., Saito A., Kohno S. i in. (2004) Multiplex PCR for the simultaneous detection of Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae and Legionella pneumophila in the community-acquired pneumonia. *Respir. Med.* 98, 542-550.
 - Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B. i in. (1999) Acute purulent exacerbation of chronic pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160, 349-353.
 - Murdoch D.R. (2003) Diagnosis of Legionella infection. *Clin. Infect. Dis.* 36, 64-69.
 - Nalepa P. (1998) Chlamydia pneumoniae jako czynnik etiologiczny zapalenia płuc. W: *Zapalenie płuc – aktualne problemy kliniczne*. Red.: T. Płusa. Medpress, Warszawa.
 - Nalepa P., Micherdzińska K., Kotucha W. (1997) Chlamydia pneumoniae jako czynnik etiologiczny ciężkich zapaleń płuc. *Pneum. Alerg. Pol.* 65, 374-379.
 - Powell D.A. (2007) Mycoplasma pneumoniae. W: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Saunders, Philadelphia.
 - Rastawicki W., Kałużewski S., Jagielski M., Gierczyński R. (1998) Epidemiology of Mycoplasma pneumoniae infections in Poland: 28 years of surveillance in Warsaw 1970-1997. *Eurosurveillance* 3, 99-100.
 - Roig J., Rello J. (2003) Legionnaires disease: a rational approach to therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 51, 1119-1129.
 - Soler N., Torres A., Ewig S. i in. (1998) Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 1498-1505.
 - Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis American Academy of Pediatrics. (2006) *Diagnosis and Management of Bronchiolitis*. *Pediatrics* 118, 1774-1793.
 - von Hertzen L., Alakarppa H., Koskinen R. i in. (1997) Chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Epidemiol. Infect.* 118, 155-164.
 - Waiters K., Talkington D. (2004) Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 17, 697-728.
 - Woodhead M., Blasi F., Ewig S. i in. (2005) Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 26, 1138-1180.
 - Woodhead M. (2002) Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur. Respir. J. Suppl.* 36, s20-27.
 - Zhang G., Ning B., Li Y. (2000) Detection of Chlamydia pneumoniae DNA in nasopharyngeal swab samples from patients with rhinitis and pharyngolaryngitis with polymerase chain reaction. *Chin. Med. J.* 113, 181-183.