

ISSN 1643-0050

magazyn OTORYNO-
LARYNGOLOGICZNY

WYDANIE SPECJALNE • grudzień 2006

**Zakażenia górnych dróg oddechowych
– wywołane przez drobnoustroje atypowe**

dr med. Rafał Krenke



Zakażenia górných dróg oddechowych – wywołane przez drobnoustroje atypowe

dr med. Rafał Krenke

Bakterie atypowe stanowią ważną grupę czynników etiologicznych zakażeń dolnych dróg oddechowych. Wprowadzenie określenia „atypowe” w odniesieniu do niektórych drobnoustrojów ma swoje uzasadnienie historyczne. W początkach „ery antybiotykowej” zauważono, że w niektórych przypadkach zapaleń płuc nie udaje się wykazać w materiałach pobranych od chorego obecności drobnoustrojów odpowiedzialnych za zakażenie, a leczenie penicyliną nie przynosi oczekiwanego skutku. Wtedy to zrodziło się określenie atypowego zapalenia płuc (ang. *atypical pneumonia syndrome*). Dziś określenie to uważa się za mało precyzyjne i nie zaleca się jego stosowania, dopuszczając jednak używanie terminu atypowe w odniesieniu do grupy drobnoustrojów lub bakterii (BTS 2001). Do bakterii tych należą: *Chlamydia*, *Chlamydophila*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Coxiella*, a także inne, które znacznie rzadziej powodują zakażenia układu oddechowego u ludzi. Wspólne cechy tych drobnoustrojów, które jednocześnie różnią je od innych bakterii, to małe rozmiary komórki, szerzenie zakażeń drogą wziewną, często epidemiczny charakter zachorowań, wewnątrzkomórkowa lokalizacja i rozwój, brak ściany komórkowej lub pewnych jej składników i, co za tym idzie, nieskuteczność leczenia za pomocą antybiotyków β -laktamowych.

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Pneumonologii i Alergologii AM w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Ryszard Chazan
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Znacząca rola drobnoustrojów atypowych w zakażeniach dolnych dróg oddechowych jest dziś sprawą bezsporną. Są one nie tylko czynnikiem etiologicznym zapaleń płuc, ale także ostrych zapaleń oskrzeli oraz zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli. Niektóre z nich odgrywają istotną rolę także w innych chorobach dróg oddechowych, takich jak astma, a nawet w schorzeniach ogólnoustrojowych (np. miażdżyca). Mniej wiadomo na temat udziału tej grupy drobnoustrojów w zakażeniach górnych dróg oddechowych. Wydaje się, że najważniejsze znaczenie mają bakterie należące do rodzajów *Chlamydia* i *Mycoplasma*. Zadaniem artykułu jest omówienie biologii tych drobnoustrojów oraz zwrócenie uwagi na ich znaczenie w zakażeniach górnych dróg oddechowych.

Zakażenia dróg oddechowych wywołane przez chlamydie

Chlamydie są małymi bakteriami, które dla swego rozmnażania i rozwoju wymagają środowiska wewnątrzkomórkowego. Cechują się dość ograniczonymi zdolnościami metabolicznymi. Nie potrafią np. syntetyzować ATP, a na własne potrzeby wykorzystują ATP zakażonych komórek. Ich komórki zawierają m. in. rybosomy, które uczestniczą w wytwarzaniu białek bakteryjnych. Jednym ze składników ściany komórkowej chlamydii jest lipopolisacharyd (LPS), nie zawiera ona natomiast peptydoglikanu. Komórki chlamydii mają małe rozmiary i przechodzą dość skomplikowany cykl życiowy (patrz dalej). Według obecnej klasyfikacji

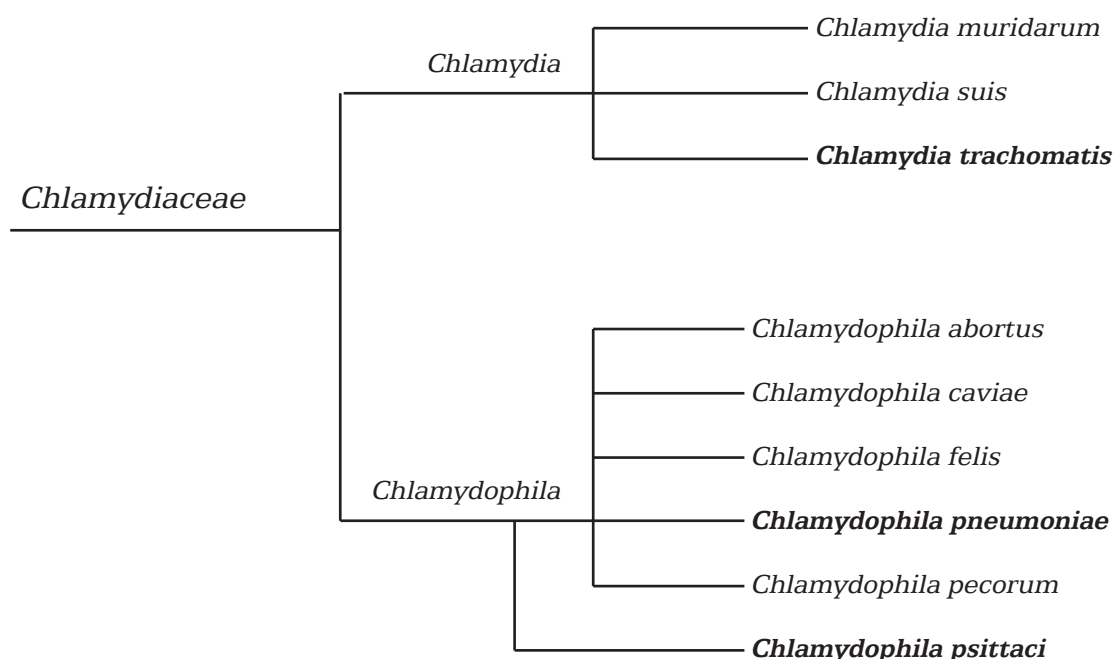
mikrobiologicznej wszystkie chlamydie należą do rzędu *Chlamydiales*, który zawiera jedną rodzinę *Chlamydiaceae*. Do niedawna w obrębie rodziny *Chlamydiaceae* wyróżniano tylko jeden rodzaj – *Chlamydia*. Zaliczano do niego cztery znane gatunki chlamydii: *C. trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *C. pecorum*. W 1999 roku zaproponowano nową klasyfikację rodziny *Chlamydiaceae* (Ossewaarde 2002). Uzasadnienie stanowiły wyniki badań genetycznych poszczególnych gatunków (szczególnie genów 16S i 23S). Wyróżniono w niej nowy rodzaj: *Chlamydophila*, w skład którego weszły *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydophila pneumoniae* oraz inne gatunki, nie mające istotnego znaczenia w patogenezie zakażeń u ludzi (np. *C. pecorum*). Opisane zmiany w systematyce chlamydii wydają się przydatne także z klinicznego punktu widzenia, ponieważ dwa chorobotwórcze dla ludzi gatunki, wywołujące zakażenia układu oddechowego, tj. *Chlamydophila psittaci* i *Chlamydophila pneumoniae*, znalazły się w obrębie jednego rodzaju (*Chlamydophila*). Trzeci chorobotwórczy gatunek, powodujący zakażenia układu moczowo-płciowego (*C. trachomatis*), należy do innego rodzaju. Propozycje aktualnej systematyki chlamydii przedstawiono na **rycinie 1**. Ze względu na przyzwyczajenia klinicystów i pewne zastrzeżenia mikrobiologów klasyfikacja ta nie jest jednak powszechnie stosowana.

Charakterystyka gatunku *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*

Historia odkrycia i opisanie patogennej roli *C. pneumoniae* przypada na ostatnie 40 lat. W 1965 r. na Tajwanie wyizolowano od dziecka chorego na jaglicę nowy drobnoustrój, który oznaczono symbolem TW-183. Początkowo przypuszczano, że jest to nowy szczep *Chlamydia trachomatis*. Jednakże w roku 1983 Grayston i in. wykryli podobne drobnoustroje w materiałach pochodzących od chorego na zapalenie płuc (oznaczone symbolem AR-39). Izolacja z dróg oddechowych, a także inne cechy drobnoustroju przekonały badaczy, że nie jest on szczepem *Chlamydia trachomatis*, lecz należy do gatunku *Chlamydia psittaci*. Nadano mu nazwę TWAR, utworzoną z pierwszych liter stosowanych wcześniej określeń drobnoustroju (Nelson 2002). Przewiedzone w kolejnych latach badania morfologii, właściwości biochemicznych, składu DNA wykazały tak wiele różnic pomiędzy szczepem TWAR a drobnoustrojami z gatunku *C. psittaci*, że uznano go za zupełnie nowy gatunek, nadając mu nazwę *Chlamydia pneumoniae*. Po kolejnych zmianach taksonomicznych drobnoustrój ten jest dziś nazywany *Chlamydophila pneumoniae*.

Jak wszystkie drobnoustroje z rodziny *Chlamydiaceae* także *C. pneumoniae* wykazuje złożony

Rycina 1. Systematyka chlamydii (1999) zmodyfikowana wg Ossewaarde (2002).



cykl życiowy (Nalepa 1998, Zaremba i Borowski 2001). Zakaźną, zewnątrzkomórkową postacią drobnoustroju jest tzw. ciałko elementarne (ang. *elementary body* – EB). Ciałka elementarne są nieaktywne metabolicznie, nie dzielą się i potrafią przetrwać w środowisku zewnętrznym aż do znalezienia możliwych do zakażenia komórek. W niskich temperaturach (od -50 do -70°C) cząstki elementarne drobnoustroju potrafią zachować zakaźność przez wiele lat. W temperaturze $+37^{\circ}\text{C}$ giną po kilku godzinach (3–12 h), natomiast $+60^{\circ}\text{C}$ – po około 10 min (Nalepa 1998, Zaremba i Borowski 2001).

Przebieg zakażenia i cykl rozwojowy *Chlamydomphila pneumoniae*

Chlamydomphila pneumoniae wywołuje zakażenia wyłącznie u ludzi. Nie stwierdzono dotąd zwierzęcych rezerwuarów tego zarazka. W warunkach naturalnych zakażenie przenosi się z człowieka na człowieka drogą kropelkową. Formami zakażającymi są ciałka elementarne. *Chlamydomphila pneumoniae* wykazuje wyraźne powinowactwo do komórek nabłonka dróg oddechowych (Andersen 1998). Niewielkie rozmiary ciałek elementarnych (ich średnica waha się pomiędzy $0,2$ a $0,5\ \mu\text{m}$) oraz zdolność przylegania do powierzchni komórek docelowych ułatwiają penetrację do wnętrza komórek, która następuje przez endocytozę.

Nieznane mechanizmy hamują fuzję lizosomu z pęcherzykiem zawierającym ciałko elementarne. W jego wnętrzu ciałka elementarne przekształcają się w większe ciałka retikulocytarne (siateczkowate), przechodzą wielokrotne podziały i dają początek nowym ciałkom elementarnym. Wydostają się one do przestrzeni pozakomórkowej, czemu najczęściej towarzyszy śmierć zakażonej komórki. Uwolnione ciałka elementarne mogą zakażać kolejne komórki. W warunkach *in vitro* pełny cykl rozwojowy trwa około 72 godzin. Powstające nowe cząstki elementarne mogą zakażać kolejne komórki nabłonkowe, ale także przedostawać się do wnętrza innych, jak np. monocytów krwi obwodowej. Te ostatnie stanowią dla drobnoustrojów rodzaj układu transportującego, umożliwiającego penetrację do innych narządów. Uważa się, że lokalizacja wewnątrz monocytów ułatwia przenikanie chlamydii do ośrodkowego układu nerwowego. Charakterystyczną cechą gatunku *C. pneumoniae*

jest zdolność mnożenia się w różnych rodzajach komórek. Proces ten może odbywać się np. w makrofagach czy komórkach mięśni gładkich ścian naczyń (Andersen 1998). W niektórych przypadkach ciałka elementarne mogą we wnętrzu komórki przekształcać się w znacznie od nich większe ciałka przetrwałe. Te ostatnie cechują się zdolnością długotrwałego przebywania w komórce gospodarza i prawdopodobnie są odpowiedzialne za przypadki zakażeń przewlekłych.

Czynniki decydujące o powstawaniu ciałek przetrwałych nie zostały dotychczas poznane. Przewlekłe zakażenia bakteriami *Chlamydomphila pneumoniae* odgrywają prawdopodobnie rolę w patogenezie schorzeń przewlekłych, rozwijających się w różnych narządach i układach. Należą do nich: miażdżyca naczyń, astma oskrzelowa, choroby nowotworowe (Krenke 2002, Laurila i in. 1997).

Rozpowszechnienie zakażeń *Chlamydomphila pneumoniae*

Znaczna część zakażeń wywołanych przez *Chlamydomphila pneumoniae* przebiega ze skąpyimi objawami lub wręcz bezobjawowo (Miyashita i in. 2001, Nelson 2002). Jawne klinicznie zakażenia tym drobnoustrojem nie wywołują charakterystycznych objawów, które pozwalałyby rozpoznać etiologię zakażenia (patrz dalej). W tej sytuacji rozpowszechnienie *C. pneumoniae* w środowisku ludzkim można oceniać tylko na podstawie badań dodatkowych, wykrywających cały drobnoustrój, jego fragmenty lub też odpowiedź serologiczną na jego obecność. W związku z odmienną metodyką badań ich wyniki niekiedy znacząco różnią się od siebie (Hammerschlag 2001).

Nie ulega wątpliwości, że ryzyko zakażenia i kontaktu z drobnoustrojem zwiększa się wraz z wiekiem. Przeprowadzone w Słowenii badania serologiczne wykazały, że odsetek osób z przeciwciałami klasy IgG przeciwko *C. pneumoniae* w grupie dzieci pomiędzy 1. a 4. r.ż. wynosi około 5%. U dzieci w wieku szkolnym wzrasta do 26%, u dorosłych poniżej 50. r.ż. wynosi około 45%, natomiast w grupie osób powyżej 50 r.ż. sięga powyżej 64% (Kese i in. 1994). W całej populacji Słowenii odsetek osób z dodatnim mianem przeciwciał IgG przeciwko *C. pneumoniae* wynosił 41,6%. Podobne wyniki uzyskano także w innych badaniach (Miyashita i in. 2001).

U dzieci najczęstszy kontakt z drobnoustrojem ma miejsce powyżej 5.–7. roku życia. Badacze szwedzcy wykazali, że częstość występowania przeciwciał przeciw *C. pneumoniae* w grupie dzieci poniżej 2. r.ż. jest bardzo mała, rośnie dość wolno w okresie między 2. a 5. r.ż. i wykazuje bardzo dużą tendencję wzrostową wśród dzieci starszych niż 5-letnie (Normann i in. 1998a). Przytoczone wyniki badań świadczą o tym, że zarówno w populacji dziecięcej, jak i młodych osób dorosłych zakażenia *C. pneumoniae* występuje dość powszechnie. Należy przy tym zaznaczyć, że podstawą do oceny częstości jego występowania były w większości badań wskaźniki serologiczne.

Wprowadzenie nowych, bardziej czułych metod diagnostycznych (PCR) pozwoliło wykazać, że zarówno w populacji osób zdrowych, jak i chorych z zakażeniami dróg oddechowych rzeczywisty odsetek osób zakażonych *C. pneumoniae* może być wyższy niż oceniany na podstawie dodatnich wyników badań serologicznych (Normann i in. 1998a, Falck i in. 1997). Za możliwą przyczynę tych rozbieżności uważa się zmienną odpowiedź immunologiczną na zakażenie. U niektórych chorych jest ona prawdopodobnie zbyt słaba, aby mogła zostać wykazana w badaniach (brak istotnego wzrostu miana przeciwciał pomimo przebytego zakażenia). Zakażenia *C. pneumoniae* występują na całym świecie i w ciągu całego roku (brak sezonowości). Według niektórych autorów odsetek zakażeń może być wyższy w krajach południowych niż w krajach strefy umiarkowanej i krajach północnych.

Kliniczne postaci zakażeń *Chlamydomphila pneumoniae*

Ocenia się, że około 70% zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Chlamydomphila pneumoniae* przebiega bezobjawowo lub z minimalnym objawami, które nie skłaniają chorych do szukania pomocy lekarskiej. Z pozostałych 30% zakażeń około 20% to objawowe zakażenia górnych dróg oddechowych, a pozostałe 10% – zapalenia płuc. Być może istnieje także bezobjawowe nosicielstwo *C. pneumoniae*. Za taką możliwością przemawiają wyniki niektórych badań, dowodzące, że u pojedynczych zdrowych osób można wykryć drobnoustroj lub jego fragmenty przy jednoczesnym braku serologicznych wskaźników ostrego zakażenia (Miyashita i in. 2001). Interpretacja cytowanych

wyników nie jest jednak jednoznaczna – niektórzy autorzy uważają, że przyczyną takiej sytuacji może być zbyt mała czułość badań serologicznych (zbyt rygorystyczne kryteria rozpoznania odpowiedzi immunologicznej na ostre zakażenie) (Hammer-schlag 2001).

Zakażenia górnych dróg oddechowych

Jak wspomniano, tylko około 15–20% zakażeń wywołanych przez *C. pneumoniae* przebiega pod postacią zapaleń górnych dróg oddechowych, z objawami o różnej lokalizacji. Już we wczesnych latach 90. ub. wieku na podstawie kryteriów serologicznych wykazano, że *C. pneumoniae* była czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za: 10,5% wszystkich przypadków ostrego zapalenia zatok, 18,2% przypadków ostrego zapalenia krtani, 19,2% przypadków ostrego zapalenia migdałków, 23,5% przypadków ostrego zapalenia ucha środkowego i taki sam odsetek przypadków ostrego zapalenia oskrzeli (Hashiguchi i in. 1992). Późniejsze badania przeprowadzone wśród dzieci z objawami ostrych zakażeń górnych dróg oddechowych wykazały, że największy odsetek zakażeń wywołanych przez *C. pneumoniae* dotyczył najstarszej grupy wiekowej (pomiędzy 5.–16. rokiem życia) i wynosił 35% u dzieci z objawami zapalenia gardła i błony śluzowej nosa i aż 57% u dzieci z ostrym zapaleniem migdałków (Normann i in. 1998b).

Stosując metody genetyczne (badanie swoistych dla *C. pneumoniae* fragmentów DNA), badacze chińscy wykazali, że *C. pneumoniae* może być odpowiedzialna nawet za 28% ostrych zakażeń górnych dróg oddechowych (zapalenie błony śluzowej nosa, gardła, krtani i/lub migdałków) (Zhang i in. 2000). Pamiętając o możliwości bezobjawowego nosicielstwa *C. pneumoniae*, które może sięgać od 1,4 do 16,7%, można wysunąć tezę, że zastosowanie w diagnostyce metod genetycznych, wykrywających nie tylko zakażenia objawowe, ale także nosicielstwo, może zawyżać rzeczywistą liczbę ostrych zakażeń wywołanych przez ten patogen (Principi i Esposito 2001). Przeciw tej tezie świadczą jednak inne wyniki pochodzące z cytowanej pracy Zhanga i in., oceniające częstość ostrych zakażeń górnych dróg oddechowych wywołanych przez *C. pneumoniae* na podstawie kryteriów serologicznych. Zgodnie z tymi kryteriami częstość tych zakażeń wyniosła 25,7%, co pozostaje w dużej zgodności z 28%

wykazanymi na podstawie badań z zastosowaniem PCR (Zhang i in. 2000).

Doświadczenia badaczy włoskich wskazują, że wśród wszystkich przypadków ostrego zapalenia gardła u dzieci prawie 25% przypadków może być wywołanych przez *C. pneumoniae* (Principi i Esposito 2001). Ciekawe wyniki badań przedstawiła ostatnio Esposito i in. Badano częstość zakażeń bakteriami atypowymi u dzieci (w wieku 6 mies. –14 lat) z objawami ostrego zapalenia gardła i migdałków oraz wpływ leczenia makrolidami na przebieg zakażenia i częstość nawrotów zakażeń (patrz także: Leczenie zakażeń *C. pneumoniae*). Wykazano, że 40,6% zakażeń było spowodowanych drobnoustrojami atypowymi: *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae*. Stosunek zakażeń wywołanych przez te dwa drobnoustroje wynosił ok. 3,5:1, tak więc *C. pneumoniae* była odpowiedzialna za ok. 9% wszystkich zakażeń (Esposito i in. 2006). Po porównaniu roli tych dwóch drobnoustrojów w patogenezie ostrego zapalenia gardła i migdałków, wydaje się, że *M. pneumoniae* znacznie częściej jest pojedynczym czynnikiem odpowiedzialnym za wywołanie objawów, podczas gdy zakażenia *C. pneumoniae* są rzadsze i najczęściej towarzyszy im zakażenie innym drobnoustrojem (Esposito i in. 2004).

Jeśli chodzi o rolę *C. pneumoniae* w ostrym zapaleniu zatok przynosowych, to jest ona trudna do oceny z powodu braku dostatecznej liczby badań. Chociaż objawy ostrego zapalenia zatok stosunkowo często towarzyszą zapaleniu płuc wywołanym przez *C. pneumoniae*, to tylko w jednej publikacji stwierdzono obecność tego drobnoustroju w płynie z zatoki szczękowej u chorego z objawami ostrego zapalenia zatok (Hammerschlag 2000). Jest prawdopodobne, że również niewielką rolę odgrywają zakażenia tym drobnoustrojem w patogenezie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Spośród 20 dzieci, które przebyły różne rodzaje zabiegów operacyjnych z powodu przewlekłego zapalenia zatok, obecność *C. pneumoniae* (stosowano metody hodowlane) w materiałach pobranych podczas zabiegów (wymazy, popłuczyny, fragmenty tkankowe) stwierdzono tylko u 1 osoby (Cultrara i in. 2003). Za pomocą metod genetycznych nie udało się wykazać obecności *C. pneumoniae* w żadnym z materiałów tkankowych pobranych od 11 osób dorosłych z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (Lee i in. 2005).

Kontrowersyjne dane dotyczą udziału *C. pneumoniae* w etiologii ostrego zapalenia ucha środkowego. Wyniki niektórych badań świadczą o tym, że odsetek zakażeń wywołanych przez ten patogen może być znaczący, podczas gdy wyniki innych badań nie potwierdzają tego stanowiska (Falck i in. 1998, Rosenblut i in. 2001). Za niewielkim klinicznym znaczeniem chlamydowych zakażeń ucha środkowego mogą przemawiać obserwacje, zgodnie z którymi proces leczenia chorych ze stwierdzoną obecnością tego patogenu w płynie z ucha środkowego przebiegał w większości przypadków prawidłowo, pomimo że w leczeniu nie stosowano antybiotyków wykazujących aktywność przeciwko *C. pneumoniae*, a jedynie leki objawowe (Hammerschlag 2001).

Niewyjaśnionych pozostaje wiele zagadnień związanych z zakażeniami mieszanymi, np. *C. pneumoniae* + wirusy, *C. pneumoniae* + *Streptococcus pneumoniae* i innych. Według różnych danych aż w 30–50% zakażeń z udziałem *C. pneumoniae* można odnotować koinfekcję innym drobnoustrojem. Nie jest znany patomechanizm takich zakażeń (zakażenie jednoczesne czy sekwencyjne), a także różnice w ich klinicznym przebiegu (czy zakażenie mieszane prowadzi do cięższych objawów).

Przytoczone dane świadczą o tym, że *C. pneumoniae* powinna być brana pod uwagę w rozważaniach nad etiologią różnych klinicznych postaci zakażeń dróg oddechowych. Jakkolwiek większość zakażeń górnych dróg oddechowych cechuje się łagodnymi objawami klinicznymi i nie dochodzi do szerzenia się zakażenia do dolnych dróg oddechowych, to jednak w niektórych przypadkach zakażenie może mieć przebieg dwufazowy i w dalszej kolejności pojawiają się objawy zapalenia płuc: suchy kaszel, a wyjątkowo także duszność (Marrie 1998).

Zakażenia dolnych dróg oddechowych

Chlamydophila pneumoniae odgrywa ważną rolę w następujących schorzeniach dolnych dróg oddechowych: zapalenie płuc, astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Szersze omówienie roli zakażeń *Chlamydophila pneumoniae* w tych schorzeniach zawierają osobne opracowania (Gupta i Sarosi 2001, Hahn i in. 2002, Kraft 2000, Krenke 2006, Laurila i in. 1997).

Tabela 1. Podstawowe informacje o metodach diagnostyki zakażeń górnych dróg oddechowych wywołanych przez *C. pneumoniae* (wg Principi i Esposito 2001).

Metoda	Materiał diagnostyczny	Uwagi
Hodowla	wymazy z gardła, nosa, płyn wysiękowy z ucha	niedostępna w rutynowej diagnostyce klinicznej, stosunkowo długi czas wzrostu na pożywkach
Badania genetyczne (PCR)	wymazy z gardła, nosa, płyn wysiękowy z ucha	użyteczne w szybkiej diagnostyce, dostępne w laboratoriach referencyjnych i ośrodkach naukowych
Badania serologiczne	osocze	zalecane badanie dwóch próbek pobranych w kilkutygodniowym odstępie czasu, przydatne w ocenie retrospektywnej

Rola zakażeń *Chlamydiophila pneumoniae* w innych schorzeniach przewlekłych

Oprócz astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc znaczenie zakażeń *C. pneumoniae* dostrzega się także w innych chorobach przewlekłych. Należą do nich: rak płuca, sarkoidoza, reumatoidalne zapalenie stawów, miażdżyca. (Stratton 2000). Duże zainteresowanie budzi w ostatnich latach rola zakażeń *C. pneumoniae* w patogenezie miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań nie pozostawiają wątpliwości, że drobnoustrój ten jest obecny w ogniskach miażdżycowych. Jednak określenie jego prawdziwego znaczenia w patogenezie przewlekłego procesu prowadzącego do rozwoju blaszek miażdżycowych wymaga dalszych badań.

Podobnie ważne znaczenie może mieć zakażenie *C. pneumoniae* w patogenezie ostrych incydentów wieńcowych. Zagadnienia związane z rolą *C. pneumoniae* w patogenezie miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca stanowią przedmiot osobnych opracowań (Stratton 2000, Wong i in. 1999).

Rozpoznanie zakażeń *Chlamydiophila pneumoniae*

Diagnostyka laboratoryjna zakażeń *C. pneumoniae* obejmuje metody hodowlane, techniki molekularne wykrywające swoiste sekwencje kwasów nukleinowych, badania serologiczne oraz metody wykrywania antygenów drobnoustraju. Nie

opracowano jak dotąd standardu postępowania diagnostycznego w zakażeniach wywołanych przez *C. pneumoniae*. Jest to duże utrudnienie, zwłaszcza że rozpoznanie musi uwzględniać trzy możliwe stany zakażenia: ostry, przewlekły oraz przebyte zakażenie ostre (Ossewaarde 2002). Brak standardu diagnostycznego utrudnia także porównawczą ocenę wyników różnych badań. Podstawowe informacje dotyczące metod diagnostyki zakażeń *C. pneumoniae* zamieszczono w **tabeli 1**.

Materiały do identyfikacji drobnoustraju to: wymazy z gardła, nosa lub krtani, wysiękowy płyn z ucha środkowego, a w zakażeniach dolnych dróg oddechowych – popłuczyny oskrzelowe lub płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF) (Zhang i in. 2000).

Badania hodowlane wymagają stosowania hodowli komórkowych, którymi dysponują tylko wyspecjalizowane laboratoria. Jest to metoda droga, a ponadto czas- i pracochłonna. Wymaga transportu materiałów w odpowiednich podłożach i jak najszybszego dostarczenia ich do laboratorium. Najczęściej wykorzystywane do hodowli *chlamydii* linie komórkowe to He-La 229 i Hep-2. Identyfikację gatunku w dodatknych hodowlach (po ok. 72 h) wykonuje się za pomocą gatunkowo swoistych przeciwciał (metoda immunofluorescencji bezpośredniej lub metoda immunoenzymatyczna) (Nalepa 1998, Ossewaarde 2002, Zaremba i Borowski 2001).

Coraz powszechniej w diagnostyce zakażeń *C. pneumoniae* stosuje się metody genetyczne, wykorzystujące technikę powielania fragmentów kwasów nukleinowych. Praktyczne zastosowanie znalazła technika polimerazowej reakcji łańcu-

chowej (PCR), w której powielanym odcinkiem jest np. gen dla głównego białka ściany komórkowej lub też gen dla 16S rRNA. Czułość metod hodowlanych i PCR jest porównywalna, a ze względu na ograniczenia dotyczące hodowli chlamydii, metody wykrywania materiału genetycznego stały się uznany sposobem diagnostyki ostrych zakażeń (Ossewaarde 2002, Zhang i in. 2000). Niewątpliwą zaletą metod genetycznych jest możliwość badania materiałów nie nadających się do hodowli (np. płwocina wykazuje często toksyczne działanie na hodowle komórkowe).

Mając na uwadze względy praktyczne, 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). Metody genetyczne znajdują zastosowanie zarówno w diagnostyce zakażeń ostrych, jak i przewlekłych (Ossewaarde 2002).

Wśród metod serologicznych najczęściej stosuje się metodę mikroimmunofluorescencji (uznaną za złoty standard) i metodę immunoenzymatyczną (Nalepa 1998, Ossewaarde 2002, Zaremba i Borowski 2001). Odczyn wiązania dopełniacza cechuje się małą swoistością. Pierwsza z wymienionych metod, choć wysoce swoista (wykrywa antygeny głównych białek błony), niesie ze sobą pewne niedogodności: jest trudna do standaryzacji, stwarza możliwość subiektywnego odczytu, stosowane są różne kryteria interpretacji (Ossewaarde 2002). Dlatego wiele laboratoriów korzysta z metod immunoenzymatycznych (dostępne są trzy typy zawierające różne rodzaje antygenów). Stosując badania serologiczne, należy pamiętać o utrzymującym się dodatnim mianie IgG u znacznego odsetka zdrowej populacji. Wobec tego pojedyncze badanie przeciwciał w klasie IgG może świadczyć o świeżym zakażeniu tylko w przypadku bardzo wysokiego miana ($>1:512$) (Nalepa 1998, Ossewaarde 2002, Zaremba i Borowski 2001). Większe znaczenie ma wykazanie czterokrotnego wzrostu miana przeciwciał w dwóch kolejnych oznaczeniach (w klasach IgG lub IgA). Rozpoznanie

ostrego zakażenia potwierdza także stwierdzenie w pojedynczym badaniu wysokiego miana IgM ($>1:16$) (Esposito i in. 2004). Metody serologiczne znajdują zastosowanie w diagnostyce ostrych zakażeń, zakażeń przewlekłych oraz rozpoznawaniu przebytego zakażenia (Ossewaarde 2002).

Antygeny lub kwasy nukleinowe *C. pneumoniae* mogą być wykrywane w materiałach tkankowych dzięki zastosowaniu badań immunocytochemicznych lub technik hybrydyzacji *in situ*. Badania te prowadzą tylko wyspecjalizowane laboratoria, a ich zaletą jest możliwość potwierdzenia obecności fragmentów *C. pneumoniae* w chorych tkankach. Wykazanie obecności swoistego białka ściany komórkowej *C. pneumoniae* bądź jej lipopolisacharydu (LPS) nie jest jednak równoznaczne z obecnością żywych drobnoustrojów. Do oceny tej ich cechy konieczne są dodatkowe badania (Ossewaarde 2002).

Leczenie

Brak w ścianie komórkowej peptydoglikanów sprawia, że *C. pneumoniae* wykazuje oporność na antybiotyki β -laktamowe (penicyliny i cefalosporyny). Drugim ważnym czynnikiem decydującym o skuteczności leczenia jest wewnątrzkomórkowa lokalizacja drobnoustrojów. W tej sytuacji zrozumiała jest konieczność stosowania leków o innych niż błonowy mechanizm działania oraz cechujących się dobrą penetracją do wnętrza komórek. Do takich antybiotyków należą makrolidy, tetracykliny i chinolony.

Wiele zaleceń wskazuje na makrolidy jako leki pierwszego wyboru w leczeniu zakażeń wywołanych przez *C. pneumoniae* (BTS 2001, Chazan 2005, Woodhead i in. 2005). Większość antybiotyków z grupy makrolidów wykazuje takie samo lub bardzo podobne MIC w stosunku do drobnoustrojów z gatunku *C. pneumoniae*. Wobec dość długiego zalecanego okresu leczenia (14–21 dni) nowe generacje makrolidów wykazują przewagę nad erytromycyną, co wynika z lepszej ich tolerancji (Carbon i Pole 1999). Najbardziej aktywnym makrolidem wydaje się klarytromycyna (Allegra i Blasi 2001, Roblin i in. 1999).

Choć większość zakażeń ma łagodny i samoograniczający się charakter, a objawy ustępują także bez leczenia przyczynowego (leki przeciwbakteryjne), to jednak wiele argumentów przemawia za ich stosowaniem. Zbyt krótkie leczenie

może doprowadzić do nawrotu objawów lub ich przewleknięcia się, co objawia się wielomiesięcznym kaszlem. Niedawno opublikowane wyniki badań Esposito i in. dowodzą, że choć wczesne wyniki leczenia ostrego zapalenia gardła i migdałków spowodowanego przez zakażenie *C. pneumoniae* były podobne w grupach dzieci leczonych azytromycyną i leczonych tylko objawowo, to jednak późne efekty różniły się istotnie. W okresie sześciomiesięcznej obserwacji w grupie dzieci leczonych makrolidem wykazano znamienne mniejszą liczbę nawrotów zakażeń niż w grupie dzieci, które nie otrzymywały antybiotyku. Dotyczyło to nie tylko zakażeń górnych, ale także i dolnych dróg oddechowych (Esposito i in. 2006).

Alternatywę dla makrolidów w leczeniu zakażeń wywołanych przez *C. pneumoniae* stanowią fluorochinolony i tetracykliny (Guthrie 2001, Woodhead i in. 2005). Te ostatnie wykazują tak samo niskie MIC dla *C. pneumoniae* jak makrolidy. Ich zastosowanie napotyka jednak na pewne ograniczenia, co ma szczególne znaczenie w grupie dzieci (przeciwwskazane z powodu odkładania się leku w zębach i kościach powodującego zaburzenia ich rozwoju). Leki z grupy chinolonów wykazują w warunkach *in vitro* wyższe wartości MIC niż makrolidy i tetracykliny. Praktyczne znaczenie tych obserwacji jest jednak niewielkie, ponieważ wiele badań *in vivo* wskazuje na dobrą skuteczność tych leków (Roblin i in. 1999). Także w przypadku fluorochinolonów należy pamiętać o zastrzeżeniach co do ich stosowania u dzieci i możliwych działaniach niepożądanych.

Prowadzone są prace nad szczepionką przeciwko *C. pneumoniae*. Jednak pomimo prób wykorzystania różnych antygenów (LPS, główne białko błony zewnętrznej, białko błony zewnętrznej bogate w cysteinę, a także białka szoku cieplnego 60) jej immunogenność, a przede wszystkim czas działania ochronnego są jak dotychczas niezadowalające.

Zakażenia dróg oddechowych wywołane przez mykoplazmy

Do rodzaju *Mycoplasma* należy ponad sto gatunków. Większość z nich to saprofity zwierząt i ludzi. Inne mają zdolność do wywoływania zakażeń układu moczowego (*M. hominis*, *M. genitalium*) lub układu oddechowego (*Mycoplasma pneumoniae*). Mykoplazmy należą do najmniej-

szych wolno żyjących drobnoustrojów, a *Mycoplasma pneumoniae* zarówno pod względem wielkości komórki, jak i wielkości genomu pretenduje do miana najmniejszego znanego wolno żyjącego organizmu (Waites i Talkington 2004). *M. pneumoniae* nie ma ściany komórkowej, co w praktyce oznacza, że drobnoustrój ten jest niewrażliwy na antybiotyki, których mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy tej struktury bakteryjnej (np. antybiotyki β -laktamowe). Błona komórkowa zawiera cholesterol, dlatego hodowla tego drobnoustroju wymaga obecności związków sterolowych w pożywkach. *M. pneumoniae* jest organizmem tlenowym. Na podłożach sztucznych rośnie dość wolno, tworząc bardzo małe (średnica <0,5 mm) kolonie porównywane do „sadzonego jajka”. Człowiek stanowi jedyny rezerwuuar tej bakterii.

Epidemiologia i patogeneza zakażeń

Zachorowania mogą pojawiać się w ciągu całego roku, najczęściej jednak występują jesienią i zimą. Duże epidemie mają miejsce co 3–5 lat (Rastawicki i in. 1998). Zakażenia dotyczą najczęściej dzieci i młodzieży (grupa wiekowa 5–19 lat). Przenoszą się drogą wziewną w postaci aerozolu zawierającego drobnoustroje. Szczególnie łatwo szerzą się w dużych skupiskach ludzkich (szkoły, internaty, koszary, szpitale). Okres inkubacji wynosi ok. 10–21 dni.

Większość dotychczas przeprowadzonych badań wskazuje, że w zakażonym organizmie *M. pneumoniae* lokalizuje się w przestrzeni pozakomórkowej. Choć nie można tego z całą pewnością wykluczyć, wydaje się, że drobnoustrój nie penetruje do wnętrza komórek gospodarza (Waites i Talkington 2004). Patogeneza zakażenia jest więc odmienna niż w przypadkach zakażeń *C. pneumoniae*. Na jednym z biegunów wydłużonej komórki bakteryjnej znajduje się specjalny region zawierający m. in. adhezynę P1 – najważniejsze białko odpowiedzialne za adhezję i interakcje komórki bakteryjnej z komórkami nabłonka rzęskowego organizmu gospodarza (Andersen 1998, Waites i Talkington 2004, Henderson i Jensen 2006). Drobnoustroje lokalizują się najczęściej u podstawy rzęsek. Reaktywne metabolity tlenu oraz inne wydzielane przez mykoplazmy substancje doprowadzają do unieruchomienia rzęsek, a ostatecznie także do zniszczenia komórek nabłonkowych, co zaburza prawidłowy klirens

śluzowo-rzęskowy (Andersen 1998). Zakażenie *M. pneumoniae* wywołuje zapalenie dróg oddechowych. Superantygen drobnoustroju powoduje uwalnianie TNF- β oraz IL-1, a następnie IL-6. W ścianie dróg oddechowych pojawiają się nacieki z komórek zapalnych. Odgrywają one ważną rolę w eliminacji drobnoustroju (Andersen 1998).

Kliniczne postaci zakażeń *Mycoplasma pneumoniae*

Zakażenia *M. pneumoniae* mogą przebiegać jako: zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zapalenie oskrzelików/zapalenie płuc.

W 10–20% przypadków przebieg zakażenia może być tak łagodny, że nie zostaje ono rozpoznane. W 60–80% przypadków przebiega jako zakażenie górnych dróg oddechowych lub zapalenie tchawicy i oskrzeli. W około 3–10% rozwija się zapalenie płuc (Guthrie 2001, Braun i in. 2006). W okresach epidemicznych i w zamkniętych grupach, których członkowie są narażeni na długotrwały kontakt z patogenem, odsetek zapaleń płuc wśród wszystkich postaci zakażeń wywołanych przez *M. pneumoniae* może osiągać nawet 30–50%.

Zakażenia górnych dróg oddechowych

Najczęstsze kliniczne objawy zakażenia górnych dróg oddechowych wywołanych przez *M. pneumoniae* to ból gardła (12–73% przypadków) i kaszel (93–100% przypadków) (Braun i in. 2006). Inne to stan podgorączkowy lub gorączka, złe samopoczucie, bóle głowy, bóle mięśniowe.

W populacji dziecięcej *M. pneumoniae* wydaje się ważnym czynnikiem etiologicznym ostrych zakażeń górnych dróg oddechowych przebiegających pod postacią ostrego zapalenia gardła i migdałków. W grupie wiekowej obejmującej dzieci między 6 mies. a 14 r.ż. drobnoustrój ten był trzecim pod względem częstości patogenem (po adenowirusach i wirusach RSV) i najczęstszym czynnikiem bakteryjnym odpowiedzialnym za objawy ostrego zapalenia gardła i migdałków (14,2% wszystkich zakażeń) (Esposito i in. 2004). Oprócz zakażeń pojedynczym patogenem *M. pneumoniae* była współodpowiedzialna za dalsze 5,6% zakażeń florą mieszaną (*M. pneumoniae* + adenowirusy, *M. pneumoniae* + *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* + *S. pyogenes*).

Autorzy cytowanej pracy przeprowadzili analizę szeregu cech klinicznych charakteryzujących zakażenia o różnej etiologii. W grupie chorych z zakażeniami wywołanymi przez *M. pneumoniae* stwierdzili znamienne częstsze występowanie następujących cech: nawrotowy charakter zakażeń, obecność w rodzinie starszego rodzeństwa, dłuższy okres trwania gorączki, a także utrzymywanie się objawów lub ponowne ich wystąpienie po miesiącu od rozpoznania choroby (Esposito i in. 2004). W tej sytuacji zastosowanie antybiotyków wydaje się celowe, choćby w celu zmniejszenia ryzyka nawrotów choroby oraz ograniczenia przenoszenia się zakażenia w populacji. W badaniach tych samych autorów opublikowanych w 2006 roku (wiek badanej populacji jak w poprzednim badaniu) mykoplazmatyczną etiologię ostrego zapalenia gardła i migdałków stwierdzono aż w 33% przypadków (Esposito i in. 2006). Według innych autorów mykoplazmatyczna etiologia ostrego zapalenia gardła i migdałków jest znacznie rzadsza i można się jej spodziewać u mniej niż 1% chorych z tym schorzeniem.

Objawy ostrego zapalenia błony śluzowej zatok przynosowych mogą towarzyszyć mykoplazmatycznemu zapaleniu płuc. Częstość ich występowania w przebiegu tego schorzenia zawiera się w szerokich granicach od kilku do kilkadziesiąt procent przypadków. Mało jest natomiast danych dotyczących mykoplazmatycznej etiologii ostrego zapalenia błony śluzowej zatok przynosowych. Więcej uwagi poświęcono dotychczas roli zakażeń mykoplazmatycznych w patogenezie przewlekłego zapalenia zatok oraz patogenezie polipów nosa. W 1996 r. Gurr i in. wykazali obecność materiału genetycznego *M. pneumoniae* w 13 z 14 (93%) badanych polipów nosa oraz w 4 z 5 bioptatów błony śluzowej nosa i zatok pobranych od chorych z przewlekłym zapaleniem o tejże lokalizacji (Gurr i in. 1996). Badania te zdawały się wskazywać na istotną rolę sprawczą *M. pneumoniae* w patogenezie choroby. Później przeprowadzone badania przyniosły jednak wyniki znacząco różniące się od uzyskanych przez Gurr i in. Bucholtzowi i in. nie udało się wykazać obecności swoistego dla *M. pneumoniae* DNA w żadnym z 41 materiałów tkankowych pozyskanych od chorych z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok (m.in. 31 polipów). Wnioski z cytowanej pracy były więc zupełnie odmienne od zawartych w poprzednio cytowanych badaniach (Bucholtz i in. 2002). Opublikowane w ubiegłym

roku wyniki badań amerykańskich zdają się potwierdzać wnioski Bucholtza i in. Za pomocą czułych metod genetycznych autorom nie udało się wykazać obecności *M. pneumoniae* w żadnym z materiałów tkankowych pozyskanych od chorych z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok (Lee i in. 2005). Tak więc nie wydaje się, aby *M. pneumoniae* mogła odgrywać znaczącą rolę w patogenezie przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych.

Podobnie niejednoznaczne wyniki przyniosły dotychczasowe badania nad znaczeniem zakażeń *M. pneumoniae* w zapaleniu ucha środkowego. Niektóre z nich wskazywały, że u dzieci drobnoustrój ten może być odpowiedzialny za niewielki procent (4,2%) przypadków ostrego zapalenia ucha środkowego (Raty i Kleemola 2000). Wyniki większości badań skłaniają jednak do przyjęcia wniosku, że rola *M. pneumoniae* w patogenezie ostrego zapalenia ucha środkowego jest znikoma lub wręcz żadna. Rosenblut i in. nie wykazali obecności tego drobnoustroju w żadnym materiale (wysiłek, wymazy z nosogardła) uzyskanym od 170 dzieci z ostrym zapaleniem ucha środkowego (Rosenblut i in. 2001). Podobne wyniki uzyskali Storgaard i in., którzy w 150 próbkach płynu z ucha środkowego, pozyskanych od 83 dzieci z ostrym zapaleniem ucha środkowego, obecność *M. pneumoniae* stwierdzili tylko w jednej. Badanie wymazów z nosogardła tych samych dzieci ujawniło obecność *M. pneumoniae* tylko w 2,4% materiałów (2/83) (Storgaard i in. 2004). Analizując potencjalne przyczyny nawracających zapaleń ucha środkowego u dzieci, badacze fińscy przeprowadzili szeroko zakrojone badania mikrobiologiczne wymazów z nosogardła tych dzieci. W żadnym z materiałów pochodzących od 121 dzieci nie stwierdzono materiału genetycznego *M. pneumoniae* (Pitkaranta i in. 2006). Cytowane wyniki badań świadczą o tym, że *M. pneumoniae* nie odgrywa istotnej roli jako czynnik etiologiczny ostrego zapalenia ucha u dzieci.

Zakażenia dolnych dróg oddechowych

Najczęstszymi objawem mykoplazmatycznego zapalenia tchawicy i oskrzeli są: suchy męczący kaszel, stany podgorączkowe, złe samopoczucie. Przebieg tych zakażeń jest zwykle łagodny i kończą się one samowyleczeniem, nawet jeśli nie jest stosowane leczenie przyczynowe (antybiotyki).

Rozwój objawów zapalenia płuc następuje stopniowo: pojawia się narastająca gorączka, bóle głowy, złe samopoczucie, następnie kaszel suchy lub ze skąpym wykrztuszaniem. Kaszel jest dominującym objawem mykoplazmatycznego zapalenia płuc. Zakażenie dotyczy właściwie oskrzeli i oskrzelików, a nie samych pęcherzyków płucnych (patrz podrozdział o patogenezie zakażenia), jednak wtórnie może rozwinąć się odoskrzelowe zapalenie płuc (*bronchopneumonia*). Towarzyszące objawy ze strony górnych dróg oddechowych (wymieniane często jako charakterystyczne dla mykoplazmatycznego zapalenia płuc) pojawiają się ze zmienną częstością: zapalenie gardła u 6–59% chorych z mykoplazmatycznym zapaleniem płuc, zapalenie błony śluzowej nosa/zatok przynosowych u 2–40%, a zapalenie ucha środkowego u 2–35% chorych. Nie ulega jednak wątpliwości, że jeśli zapaleniu płuc towarzyszą wymienione objawy, to należy bardzo poważnie wziąć pod uwagę etiologię mykoplazmatyczną zakażenia.

Choć większość zapaleń płuc wywołanych przez *M. pneumoniae* przebiega w postaci łagodnych zakażeń, to jednak mogą zdarzyć się schorzenia o ciężkim przebiegu, prowadzące do niewydolności oddechowej (Marrie 1998). Dotyczy to przede wszystkim osób w wieku podeszłym. Nawet w sytuacji łagodnie przebiegających zakażeń, gdy stan ogólny chorych jest dobry, bardzo często zwraca uwagę dysproporcja pomiędzy nasileniem odczuwanych przez chorych objawów a wynikami badania przedmiotowego i badań dodatkowych (nasilenie objawów podmiotowych jest nieproporcjonalnie duże). W przebiegu zakażenia może pojawić się biegunka, a także dokuczliwe bóle mięśniowe.

W zakażeniach wywołanych przez *M. pneumoniae*, a w szczególności w mykoplazmatycznym zapaleniu płuc, może pojawić się wiele różnorodnych objawów/powikłań pozapłucnych. Ich przyczyną nie jest rozwój drobnoustrojów w lokalizacjach pozapłucnych, lecz mechanizmy natury immunologicznej. 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 wywołać

objawy aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych czy objawy ataksji. Podobna jest patogenezą zmian w innych narządach i układach. Najczęściej spotykane w zakażeniach mykoplazmatycznych objawy pozapłucne to zmiany skórne (np. rumień wielopostaciowy), objawy ze strony OUN (aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu), niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, bóle stawów, zaburzenia rytmu i przewodzenia, zapalenie kłębuszków nerkowych i inne.

Rozpoznanie zakażeń *Mycoplasma pneumoniae*

Ze względu na wymagania wzrostowe, długi czas inkubacji oraz inne ograniczenia badania hodowlane nie znajdują zastosowania w rutynowej klinicznej diagnostyce zakażeń *M. pneumoniae*. W tej sytuacji przez długi czas najważniejsze znaczenie w rozpoznaniu zakażeń tym drobnoustrojem odgrywały metody serologiczne. Spośród nich najwcześniej były wykorzystywane: odczyn wiązania dopełniacza i odczyn immunoelektroprecypitacji w żelu agarowym. Do nowszych i znacznie częściej dziś stosowanych metod diagnostyki serologicznej należą m.in. metoda immunoenzymatyczna (EIA), metoda immuno-fluorescencji pośredniej (IF). Wykazują one przewagę nad wcześniej stosowanymi metodami. Najczęściej wykrywane są swoiste przeciwciała w klasach IgM i IgG. Za najlepszy wskaźnik przebytego zakażenia uważa się czterokrotny wzrost miana przeciwciał w dwóch kolejnych próbkach pobranych w odstępie 2–4 tygodni (Waites i Talkington 2004). Wszystkie metody serologiczne cechują się pewnymi ograniczeniami diagnostycznymi. Dlatego też w celu poprawy skuteczności diagnostycznej wykorzystuje się je łącznie z nowymi metodami umożliwiającymi identyfikację materiału genetycznego *M. pneumoniae*, a wykorzystującymi polimerazową reakcję łańcuchową (PCR). Czułość i swoistość takich badań jest duża, ale nie są one jeszcze powszechnie dostępne. Trwają kolejne badania nad ilościowymi metodami badań genetycznych, których wyniki umożliwiłyby rozróżnienie nosicielstwa od zakażeń objawowych (Waites i Talkington 2004). Omawiając diagnostykę laboratoryjną zakażeń *M. pneumoniae*, należy wspomnieć o oznaczaniu zimnych aglutynin we krwi chorego. U 34–68% chorych dochodzi do powsta-

wania przeciwciał, które w niskiej temperaturze powodują aglutynację własnych krwinek chorego. Jest oczywiste, że czułość i swoistość takich badań jest ograniczona, ale przy sugestywnym obrazie klinicznym mogą one mieć pewne znaczenie diagnostyczne.

Leczenie

Lekami z wyboru są makrolidy. Najniższe MIC dla *M. pneumoniae* wykazują erytromycyna, klarytromycyna i azytromycyna. Według niektórych autorów największą aktywnością przeciwko *M. pneumoniae* cechuje się azytromycyna, jednak nie wydaje się, aby niewielkie stwierdzone w tym zakresie różnice (które mogą zależeć od metodyki badań) mogły mieć jakiegokolwiek znaczenie praktyczne (Carbon i Pole 1999, Waites i Talkington 2004). Alternatywą makrolidów są tetracykliny lub fluorochinolony (Guthrie 2001). Aktywność nowych chinolonów (np. trovafloksacyna, gatifloksacyna) w stosunku do *M. pneumoniae* (mierzona wartością MIC) jest większa niż leków starszej generacji, np. ciprofloksacyny. Makrolidy i tetracykliny wykazują przede wszystkim działanie bakteriostatyczne, podczas gdy fluorochinolony wywierają efekt bakteriobójczy. Oporność *M. pneumoniae* na leki z wymienionych grup jest rzadkością (pojedyncze przypadki na świecie), dlatego też w warunkach klinicznych nie ma potrzeby oznaczenia lekooporności drobnoustroju. Przeprowadzone w ostatnich latach badania aktywności makrolidów, tetracyklin i fluorochinolonów w stosunku do klinicznych izolatów *M. pneumoniae* (pozyskanych w USA i w Europie) wykazały, że leki z wszystkich wymienionych grup cechują się porównywalną aktywnością przeciw *M. pneumoniae* (Waites i Talkington 2004).

Choć prace nad szczepionką przeciwko *M. pneumoniae* trwają już od lat sześćdziesiątych ub. stulecia, nie należy się spodziewać jej opracowania i wprowadzenia w najbliższych latach.

Podsumowanie

Bakterie atypowe, a wśród nich *C. pneumoniae* i *M. pneumoniae*, wywołują nie tylko zakażenia dolnych dróg oddechowych, ale także (a nawet częściej) zakażenia górnych dróg oddechowych. Wydaje się, że największe znaczenia mają w

populacji dzieci i młodzieży. Prawdopodobieństwo mykoplazmatycznej i/lub chlamydiowej etiologii zakażeń jest największe w przypadkach ostrych zapaleń gardła i migdałków, zapaleń błony śluzowej nosa i krtani. Dzięki zastosowaniu technik biologii

molekularnej diagnostyki tych zakażeń w ostatnim okresie istotnie się poprawiła. Skuteczne leczenie przyczynowe zmniejsza liczbę nawrotów zakażeń i to zarówno tych dotyczących górnych, jak i dolnych dróg oddechowych. ●

PIŚMIENNICTWO

- Allegra L., Blasi F. (2001) Problem and perspectives in the treatment of respiratory infections caused by atypical pathogens. *Pulm. Pharmacother. Therapeut.* 14, 21-27.
- Andersen P. (1998) Pathogenesis of lower respiratory tract infections due to Chlamydia, Mycoplasma, Legionella and viruses. *Thorax* 53, 302-307.
- Braun G.S., Wagner K.S., Huttner B.D., Schmid H. (2006) Mycoplasma pneumoniae: usual suspect and unsecured diagnosis in the acute setting. *J. Emerg. Med.* 30, 371-375.
- British Thoracic Society (2001) BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 56, suppl. IV, 1-64.
- Bucholtz G.A., Salzman S.A., Bersalona F.B. i in. (2002) PCR analysis of nasal polyps, chronic sinusitis, and hypertrophied turbinates for DNA encoding 16S rRNA. *Am. J. Rhinol.* 16, 169-173.
- 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. (2005) *Zasady antybiotykoterapii. W: Pneumologia praktyczna.* Red.: Chazan R. alfamedica press, Bielsko-Biała, 633-647.
- Cultrara A., Goldstein N.A., Ovchinsky A. i in. (2003) The role of Chlamydia pneumoniae infection in children with chronic sinusitis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 129, 1094-1097.
- Esposito S., Blasi F., Bosis S. i in. (2004) Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J. Med. Microbiol.* 53, 645-651.
- Esposito S., Bosis S., Begliatti E. i in. (2006) Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin. Infect. Dis.* 43, 206-209.
- Falck G., Gnarp J., Gnarp H. (1997) Chlamydia pneumoniae in healthy children and children with respiratory tract infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 16, 549-554.
- Falck G., Engstrand I., Gnarp J., Gnarp H. (1998) Association of Chlamydia pneumoniae with otitis media in children. *Scand. J. Infect. Dis.* 30, 377-380.
- Gupta S.K., Sarosi G.A. (2001) The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Med. Clin. North Am.* 85, 1349-1364.
- Gurr P.A., Chakraverty A., Callanan V., Gurr S.J. (1996) The detection of Mycoplasma pneumoniae in nasal polyps. *Clin. Otolaryngol. Allied. Sci.* 21, 269-273.
- Guthrie R. (2001) Community-acquired lower respiratory tract infections: etiology and treatment. *Chest* 120, 2021-2034.
- Hahn D.L., Azenabor A.A., Beatty W.L., Byrne G.I. (2002) Chlamydia pneumoniae as a respiratory pathogen. *Front Biosc.* 7, 66-76.
- Hammerschlag M.R. (2000) The role of Chlamydia in upper respiratory tract infections. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2, 115-120.
- Hammerschlag M.R. (2001) Asymptomatic respiratory infection with Chlamydia pneumoniae: What does it mean? *Chest* 119, 1303-1305.
- Hashiguchi K., Ogawa H., Kazuyama Y. (1992) Seroprevalence of Chlamydia pneumoniae infections in otolaryngeal diseases. *J. Laryngol. Otol.* 106, 208-210.
- Henderson G.P., Jensen G.J. (2006) Three-dimensional structure of Mycoplasma pneumoniae's attachment organelle and a model for its role in gliding motility. *Mol. Microbiol.* 60, 376-385.
- Kese D., Hren-Vencelj H., Socan M. i in. (1994) Prevalence in antibodies to Chlamydia pneumoniae in Slovenia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 13, 523-525.
- Kraft M. (2000) The role of bacterial infections in asthma. *Clin. Chest Med.* 21, 301-313.
- Krenke R. (2002) Rola zakażeń układu oddechowego w rozwoju remodelingu dróg oddechowych. *Terapia* 10(118), 3-10.
- Krenke R. (2006) Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae jako czynnik zakażeń układu oddechowego. *Terapia* 14(176), 45-52.
- Laurila A.L., Von Hertzen L., Saikku P. (1997) Chlamydia pneumoniae and chronic lung diseases. *Scand. J. Infect. Dis.* 104, 3436.
- Lee R.E., Kaza S., Plano G.V., Casiano R.R. (2005) The role of atypical bacteria in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 133, 407-410.
- Marrie T.J. (1998) Epidemiology of mild pneumonia. *Semin. Respir. Infect.* 13, 3-7.
- Miyashita N., Niki Y., Nakajima M. i in. (2001) Prevalence of asymptomatic infection with Chlamydia pneumoniae in subjectively healthy adults. *Chest* 119, 1416-1419.
- 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.
- Nalepa P. (1998) Chlamydia pneumoniae jako czynnik etiologiczny zapalenia płuc. W: *Zapalenie płuc – aktualne problemy kliniczne.* Red.: Plusa T. Medpress, Warszawa, 38-44.
- Nelson C.T. (2002) Mycoplasma and Chlamydia pneumoniae in pediatrics. *Semin. Respir. Infect.* 17, 10-14.

-
- Normann E., Gnarpe J., Gnarpe H. i in. (1998a) Chlamydia pneumoniae in children attending day-care centers in Gavle, Sweden. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 17, 474-478.
 - Normann E., Gnarpe J., Gnarpe H., Wettergren B. (1998b) Chlamydia pneumoniae in children with acute respiratory tract infections. *Acta Paediatr.* 87, 23-27.
 - Ossewaarde J.M. (2002) Introducing Chlamydia pneumoniae: the TWAR agent Chlamydia pneumoniae in a new perspective. *Nether. J. Med.* 59, 41-44.
 - Pitkaranta A., Roivainen M., Blomgren K. i in. (2006) Presence of viral and bacterial pathogens in the nasopharynx of otitis-prone children. A prospective study. *Intern. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 70, 647-654.
 - Principi N., Esposito S. (2001) Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric respiratory tract infections. *Lancet Infect. Dis.* 1, 334-344.
 - 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.
 - Raty R., Kleemola M. (2000) Detection of Mycoplasma pneumoniae by polymerase chain reaction in middle ear fluid from infants with acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 19, 666-667.
 - Roblin P.M., Kutlin A., Reznik T., Hammerschlag M.R. (1999) Activity of grepafloxacin and other fluoroquinolones and newer macrolides against recent clinical isolates of Chlamydia pneumoniae. *Intern. J. Antimicrob. Agents* 12, 181-184.
 - Rosenblut A., Santolaya M.E., Gonzales P. i in. (2001) Bacterial and viral etiology of acute otitis media in Chilean children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20, 501-507.
 - Storgaard M., Tarp B., Ovesen T. i in. (2004) The occurrence of Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, and herpesviruses in otitis media with effusion. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 48, 97-99.
 - Stratton C.W. (2000) Association of Chlamydia pneumoniae with chronic human diseases. *Antimicrob. Infect. Dis. Newslett.* 18, 49-55.
 - Waites K.B., Talkington D.F. (2004) Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 17, 697-728.
 - Wong Y., Gallagher P., Ward M. (1999) Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Heart* 81, 232-238.
 - 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.
 - Zaremba M.L., Borowski J. (2001) *Mikrobiologia lekarska*. PZWL, Warszawa.
 - 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.

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

© Wydawca: Wydawnictwo EGERIA B. Krzeska. 02-218 Warszawa 124, skr. poczt. 60

Ilustracja na okładce: P. Szadkowski. Opracowanie graficzne, skład i łamanie: M-art, tel. 739 88 24

www.magazynorl.pl