

Received: 2014.07.04
Accepted: 2014.12.12
Published: 2015.05.11

Wybrane aspekty zakażeń *Chlamydomphila pneumoniae*

Selected aspects of *Chlamydomphila pneumoniae* infections

Agnieszka Jama-Kmieciak, Magdalena Frej-Mądrzak, Jolanta Sarowska, Irena Choroszy-Król

Zakład Nauk Podstawowych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Chlamydomphila pneumoniae (*Chl. pneumoniae*) została taksonomicznie wyodrębniona ze szczepu TWAR - skrót od dwóch szczepów wyizolowanych od ludzi: TW-183 (materiał z oka dziecka na Tajwanie w 1965 r.) i AR-39 (materiał z wymazu z gardła studenta z ostrymi zmianami w obrębie dróg oddechowych w Seattle w 1983 r.). Podstawą wyodrębnienia gatunku *Chl. pneumoniae* była unikatowa struktura ciałek elementarnych.

Przebieg zakażenia wywołanego przez *Chl. pneumoniae* często jest bezobjawowy (60-80% zakażeń). Zakażenia objawowe dotyczą górnych dróg oddechowych: zapalenie gardła, krtani, zatok obocznych nosa i dolnych dróg oddechowych: zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc. Zakażenie *Chl. pneumoniae* nierzadko przechodzi w fazę przewlekłą, klinicznie skąpo- lub bezobjawową. Ten przewlekły proces zapalny jest wiązany przez wielu autorów z patogenezą choroby wieńcowej, zapalenia wsierdza, miażdżycy, nadciśnienia tętniczego, zapalenia naczyń, stwardnienia rozsianego, sarkoidozy, astmy.

Bakterie *Chl. pneumoniae* wykazują swoisty tropizm i aktywność cytotoksyczną w stosunku do nabłonka dróg oddechowych, w których namnażają się i niszczą zakażone komórki w wyniku lizy. Wniknięcie tych drobnoustrojów do organizmu człowieka prowadzi do uruchomienia w pierwszej kolejności nieswoistych, a następnie swoistych mechanizmów odporności i rozwój miejscowego procesu zapalnego.

Diagnostyka *Chl. pneumoniae* powinna być włączona dopiero po wcześniejszym wykluczeniu drobnoustrojów typowych dla zakażeń układu oddechowego. Istotne jest zwrócenie uwagi, że dane epidemiologiczne dotyczące częstości zakażeń *Chl. pneumoniae* w poszczególnych grupach wiekowych pacjentów są zróżnicowane w zależności od rodzaju metod diagnostycznych wykorzystanych w badaniach.

Chlamydie są niewrażliwe na większość antybiotyków stosowanych rutynowo w zakażeniach dróg oddechowych, a są wrażliwe na antybiotyki, które zaburzają syntezę DNA i białek, takie jak: makrolidy, tetracykliny, fluorochinolony.

Słowa kluczowe: *Chlamydomphila pneumoniae* • infekcja • epidemiologia

Summary

Chlamydomphila pneumoniae was taxonomically separated from strain TWAR – an abbreviation of the strain isolated from humans TW-183 (material from the eye of a child in Taiwan in 1965) and AR-39 (material from a student's throat swab with acute changes within airways in Seattle in 1983). The basis of separation of the *Chl. pneumoniae* species was the unique structure of the elementary bodies.

Infection caused by *Chl. pneumoniae* is often asymptomatic (60-80% of all infections). Symptomatic infections of the upper respiratory tract relate to pharyngitis, laryngitis, sinusitis and the lower respiratory tract: bronchitis and pneumonia. *Chl. pneumoniae* infection often transforms into a chronic, clinically oligo- or asymptomatic form. The chronic inflammatory process is associated by many authors with the pathogenesis of coronary artery disease, endocarditis, atherosclerosis, hypertension, vasculitis, multiple sclerosis, sarcoidosis, and asthma.

Chl. pneumoniae has a specific tropism and exhibits cytotoxic activity towards the airway epithelium, in which it proliferates and destroys infected cells by lysis. Entry of these bacteria to the human body leads to activation of first non-specific and then specific resistance mechanisms and the development of a local inflammatory process.

Diagnosis of *Chl. pneumoniae* should be confirmed only after the exclusion of typical microorganisms causing respiratory infections. It is important to pay attention to the fact that the epidemiological data on the incidence of *Chl. pneumoniae* infections in different age groups of patients are variable depending on the type of diagnostic methods used in the research.

Chlamydia are resistant to most antibiotics that are routinely used in respiratory tract infections. These bacteria are susceptible to antibiotics that disrupt the synthesis of DNA and proteins, such as macrolides, tetracyclines, and fluoroquinolones.

Keywords:***Chlamydomphila pneumoniae* • infection • epidemiology****Full-text PDF:**<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1152102>**Word count:**

4433

Tables:

2

Figures:

-

References:

120

Adres autorki:

dr n. med. Magdalena Frej-Mądrzak, Zakład Nauk Podstawowych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. T. Chałubińskiego 4, 50-368 Wrocław; e-mail: magdalena.frej-madrzak@umed.wroc.pl

Bakterie z rodzaju *Chlamydia* są przedmiotem badań wielu mikrobiologów i klinicystów ze względu na ich istotne znaczenie jako atypowego czynnika etiologicznego zakażeń dróg oddechowych i wielu przewlekłych chorób, w przebiegu których udział tych drobnoustrojów nie był brany pod uwagę.

SYSTEMATYKA RODZINY CHLAMYDIACEAE

Według Bergey's Manual of Systematic Bacteriology rodzinę *Chlamydiaceae* stanowią dwa rodzaje drobnoustrojów: *Chlamydia* i *Chlamydomphila*. Do rodzaju *Chlamydomphila* zalicza się 6 gatunków, z czego 4 są chorobotwórcze dla człowieka: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Chlamydomphila felis*, *Chlamydomphila abortus*, a niechorobotwórcze to *Chlamydomphila caviae* i *Chlamydomphila pecorum* [45,84]. *Chlamydomphila pneumoniae* (*Chl. pneumoniae*) może występować u ludzi, koni i misiów koala. Biovary te różnią się między sobą (tabela 1).

Wielu autorów oraz organizacji, mimo zmiany nazwy w 1999 r. na *Chlamydomphila*, nadal używa określenia *Chlamydia* [36,45].

Chl. pneumoniae taksonomicznie wyodrębniono ze szczepu TWAR - skrót od szczepu wyizolowanego od ludzi TW-183 (materiał z oka dziecka na Tajwanie w 1965 r.) i AR-39 (materiał z wymazu z gardła studenta z ostrymi zmianami w obrębie dróg oddechowych w Seattle w 1983 r.). Biotyp *Chl. pneumoniae* (TWAR) dzieli się na 5 serotypów (AR-277, AR-388, AR-427, AR-231, LR-65). Podstawą wyodrębnienia gatunku *Chl. pneumoniae* była unikatowa struktura ciałek elementarnych [63,81,84].

Chlamydie należą do grupy drobnoustrojów kosmopolitycznych. Nie mają zdolności do wzrostu na sztucznych pożywkach, a ich rozwój jest możliwy w hodowlach komórkowych. Linie komórkowe stosowane do hodowli *Chl. pneumoniae* to: HeLa 229 (komórki raka szyjki

Tabela 1. Cechy charakterystyczne bioarów *Chl. pneumoniae*

Cechy charakterystyczne	Ludzki bioar <i>Chl. pneumoniae</i>	Koala bioar	Koński bioar
Zakażenia	Zapalenie gardła Zapalenie oskrzeli Zapalenie płuc	Katar Zapalenie płuc	Surowiczy wyciek z nosa
	Jeden szczep (rodzaj)	n.a. ¹	Tylko raz izolowany ²
	Brak plazmidów w EB	n.a. ¹	Plazmidy obecne w EB
Budowa	EB kształt gruszkowy	n.a. ¹	EB owalny kształt
	Szeroka przestrzeń periplazmatyczna	n.a. ¹	Wąska przestrzeń periplazmatyczna

n.a.¹ - informacje niedostępne

² – brak izolacji do potwierdzenia

macy), BHK-21 (nerki chomika), McCoy (komórki fibroblastów mysich) i HL (komórki serca mysiego) czy Hep-2 (komórki nabłonka) [61]. Chlamydie są „pasożytami energetycznymi” ze względu na nabywanie energii z zakażonych komórek - nie mają zdolności do syntezy własnego ATP. Ostatnie doniesienia wskazują, że chlamydie mogą nie być pasożytami energii w całym cyklu rozwojowym, a ciała elementarne nie są obojętne metabolicznie. Analiza grup białek EB ujawniła obecność zaskakująco dużej liczby białek zaangażowanych w syntezę białek i wytwarzania energii w stadium infekcyjnym, w tym enzymów uczestniczących w glikolizie i cyklu TCA (tricarboxylic acid cycle – cyklu kwasu trójkarboksylowego). Niedawne odkrycia sugerują, że może to mieć wpływ na zjadliwość, tropizm do tkanki i adaptację w komórkach gospodarza [80]. Wspólną cechą chlamydii jest cykl rozwojowy, w którym zasadniczą rolę pełnią dwie postaci: ciało podstawowe (EB) i ciało siateczkowe (RB) [94].

Chlamydie, chociaż obecnie są zaliczane do bakterii, mają cechy zarówno bakterii, jak i wirusów. Cechami świadczącymi o przynależności do bakterii są: dwa rodzaje kwasów nukleinowych DNA i RNA, różny kształt (ziarenkowaty, owalny lub okrągły), liczne organelle komórkowe, zróżnicowany profil wrażliwości na niektóre antybiotyki, rozmnażanie przez podział oraz ściana komórkowa podobna do bakterii Gram-ujemnych, choć niemająca pełnej mureiny ze względu na brak kwasu muraminowego. Cechy *Chlamydii* typowe dla wirusów to: małe rozmiary (0,2-1,3 µm), tworzenie wtrętów wewnątrzcytoplazmatycznych w zakażonych komórkach, brak własnego ATP, zdolność do stymulacji wytwarzania interferonu oraz synteza protein za pomocą własnego aparatu enzymatycznego.

Charakterystycznymi cechami rodziny *Chlamydiaceae* są: wrażliwość na fenol, jodynę, kwasy i zasady oraz wysokie lub niskie pH środowiska.

CYKL ROZWOJOWY I STRUKTURA ANTYGENOWA *CHL. PNEUMONIAE*

Chlamydie mają dwuetapowy cykl rozwojowy. Postacią zakaźną jest ciało elementarne EB (elementary

body) o wielkości około 0,38 µm. Charakterystycznymi cechami EB są gruszkowaty kształt i otoczka stanowiąca 15% masy ciała, zawierająca hemaglutyninę, która ułatwia chlamydiom wnikanie do komórki gospodarza. EB jest postacią infekcyjną, choć niezdolną do podziałów i wykazującą dużą odporność na czynniki środowiskowe. Pierwszym etapem cyklu rozwojowego jest adhezja ciała EB do komórki docelowej organizmu. W miejscu wniknięcia pojawia się zagłębienie umożliwiające przedostanie się drobnoustrojów w głąb komórki. Po dostaniu się do cytoplazmy EB trafia do wakuoli utworzonej przez fragment błony cytoplazmatycznej komórki. Proces trwa 2-4 h i przebiegiem jest podobny do endocytozy [45,85]. W ciągu następnych 6-8 h ciało EB powiększa się kilkakrotnie i przekształca w ciało siateczkowe RB (reticulate body) o wielkości 0,6-1,5 µm. RB jest postacią aktywną metabolicznie zdolną do syntezy DNA, RNA i białek. Ma strukturę mniej zwartą, o masie stanowiącej około 5% masy ciała elementarnego [114]. Rozluźnienie struktury powoduje wzrost osmotycznej i mechanicznej wrażliwości komórki. Ciało siateczkowe może istnieć wyłącznie wewnątrzkomórkowo [85,114]. Po 8-12 h otoczka staje się bardziej przepuszczalna, umożliwiając przeniknięcie niezbędnego chlamydiom do życia ATP. RB jest postacią wegetatywną z rozproszonym w całej cytoplazmie DNA. Dzieli się przez podział poprzeczny, który zachodzi także w warunkach sztucznych (pasaż na linii komórkowej). Podział poprzeczny odbywa się w czasie 24-72 h od chwili kolonizacji. W komórce żywiciela tworzy się wtręt IB (inclusion body), który prowadzi do jej zniszczenia. Jednocześnie w obrębie wtrętu duża część RB przekształca się w EB. Wypełniony ciałkami elementarnymi wtręt cytoplazmatyczny pęka i uwalnia się EB. W takiej postaci chlamydie mogą zakażać kolejne zdrowe komórki. Z jednej zakażonej komórki może zostać uwolnionych od 100 do nawet 1000 EB. Penate Medina i wsp. opisali prawdopodobną rolę sfingomielinazy (SMazy) [85]. Ze względu na nietypowy cykl rozwojowy wewnątrz gospodarza badacze uważają, że tylko niewielka aktywność Smazy pozwala uniknąć wywołania apoptozy w komórkach gospodarza zbyt wcześnie, przed zakończeniem replikacji. Identyfikacja sfingomielinazy na powierzchni *Chl. pneumoniae* i poznanie jej roli może pomóc w wyjaśnieniu patogenezы zakażeń chlamydiami

i doprowadzić do opracowania nowych metod terapeutycznych [85].

Pod wpływem czynników zewnętrznych (antybiotyków, białek szoku termicznego - heat shock protein, HSP) ciała RB mogą się przekształcić w większe ciała przetrwałe PB (persistant body), odpowiedzialne za przewlekłe zakażenia [37, 60,114].

Chl. pneumoniae, podobnie jak pozostałe bakterie wewnątrzkomórkowe, wymaga do wzrostu tryptofanu. U *Chl. pneumoniae* IFN- γ zwiększa ekspresję enzymu komórkowego 2,3-dwuoksygenazy indoloaminy indukującego rozkład tryptofanu, co zmniejsza jego stężenie w komórce, ale dodatkowo powoduje tworzenie postaci atypowych (AI) - aberrant inclusion *Chl. pneumoniae*, co indukuje rozwój przewlekłego zakażenia.

Bakterie należące do rodziny *Chlamydiaceae* mają cztery rodzaje antygenów.

1. Kompleks lipopolisacharydowy (LPS) antygen grupowoswoisty, rodzajowy, ciepłostały, wspólny dla wszystkich chlamydii, a jego serologicznie aktywną częścią składową, występującą w postaci EB i RB jest KDO - kwas 3-dezoksy-D-manno-2-oktulozowy. Drugi składnik to antygen glikolipidowy zbudowany z glukozy, mannozy, galaktozy i kwasów tłuszczowych o długości łańcucha C17 i C18 [32,84].
2. Swoiste białko błony zewnętrznej MOMP (major outer membrane protein), antygen gatunkowy. MOMP *Chl. pneumoniae* nie jest białkiem immunodominującym [67,104]. Bierze udział w przemianie EB do wewnątrzkomórkowego RB. Jest też głównym składnikiem osłon komórkowych ciała podstawowego. W EB MOMP składa się ze zmiennych domen hydrofilnych oraz domen hydrofobowych. W obrębie RB białko to występuje w formie monomerów. Antygen jest labilny i wrażliwy na czynniki fizyczne i chemiczne. Białka swoiste dla *Chl. pneumoniae* obecne w surowicy krwi osób zakażonych mają masę cząsteczkową 42, 43, 46, 50, 52, 53 i 60 kDa [37]. Białka o masie 43, 46, 53, 76 kDa są zaliczane do immunostymulujących *Chl. pneumoniae* i wykazują swoistość gatunkową w reakcjach z surowicami pacjentów w ostrej fazie zakażenia. Dla tych białek są wytwarzane przeciwciała monoklonalne, które wykorzystuje się w diagnostyce zakażeń *Chl. pneumoniae* [32,114].
3. Polipeptydy, antygen typowo swoisty o ciężarze cząsteczkowym: 15,5; 39,5; 60 i 98 kDa. Antygen o masie 98 kDa jest swoisty dla *Chl. pneumoniae* oraz wpływa na utrzymanie gruszkowatego kształtu EB dzięki obecności krzyżowych wiązań dwusiarczkowych [9].
4. Chlamydiowe białko szoku termicznego (cHSP 60), antygen swoisty dla *Chl. pneumoniae* - o masie 60 kDa, które bierze udział w przetrwałych infekcjach ze względu na wysoki stopień homologii z ludzkim białkiem szoku termicznego [37].

PATOMECHANIZM I RODZAJE ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH PRZEZ *CHLAMYDOMPHILA PNEUMONIAE*

Przebieg zakażenia wywołanego przez *Chl. pneumoniae* często jest bezobjawowy (60-80%). Zakażenia objawowe dotyczą górnych dróg oddechowych: zapalenie gardła, krtani, zatok obocznych nosa i dolnych dróg oddechowych: zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc. Atypowe zapalenie płuc, którego czynnikiem etiologicznym jest ten drobnoustroj, najczęściej przebiega dwuetapowo. We wstępnej fazie pojawiają się objawy ze strony górnych dróg oddechowych, a następnie dochodzi do zapalenia oskrzeli lub zapalenia płuc. Badanie fizykalne często nie wskazuje odchyłeń od stanu prawidłowego [68]. Druga faza choroby może się rozwijać nawet po 4-6 tygodniach od objawów wstępnych.

Mimo że w większości przypadków chlamydiowe zapalenie płuc ma przebieg łagodny, to jednak u około 10% może mieć przebieg ciężki, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku ze współistniejącymi chorobami przewlekłymi [18]. W 6-26% przypadków pozaszpitalnych zapaleń płuc *Chl. pneumoniae* jest wykrywana w mieszanych infekcjach (koinfekcjach) - łącznie ze *Streptococcus pneumoniae* [117].

Zakażenie *Chlamydomphila pneumoniae* nierzadko przechodzi w fazę przewlekłą, klinicznie skąpo- lub bezobjawową. Wielu autorów proces zapalny wiąże z patogenezą choroby wieńcowej, zapalenia wsierdca, miażdżycy, nadciśnienia tętniczego, zapalenia naczyń, stwardnienia rozsianego, sarkoidozy, astmy [6,16,21,29,56,74].

Zjawisko infekcyjnej indukcji astmy najlepiej poznano w odniesieniu do zakażeń wirusowych, głównie adenowirusami, RSV, rinowirusami [118]. Mniej wiadomo na temat możliwości indukowania astmy przez bakterie. Po raz pierwszy na możliwość związku przyczynowo-skutkowego między astmą a zakażeniem *Chl. pneumoniae* zwrócili uwagę Fryden i wsp. [28,54].

W badaniach przeprowadzonych przez Redecke i wsp. stwierdzono, że zakażenie komórek nabłonkowych układu oddechowego oraz makrofagów przez *Chl. pneumoniae* powoduje wydzielanie cytokin prozapalnych i aktywuje komórki stanu zapalnego, których rolą jest neutralizacja patogenów. Dochodzi do zwiększenia wydzielania czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 [90,95].

W patogenezie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) rozważa się udział *Chl. pneumoniae*. Czynnikiem sprzyjającym częstszym zakażeniom tym drobnoustrojem jest dym papierosowy, który umożliwia przenikanie patogenu w głąb układu oddechowego. Chlamydiom przypisuje się rolę czynników działających synergistycznie z dymem papierosowym w wywoływaniu przewlekłego stanu zapalnego w tkance płucnej. *Chl. pneumoniae* wykazuje zdolność indukowania przewlekłej reakcji zapalnej, uszkodzania komórek nabłonka dróg oddechowych.

wych oraz porażania aparatu rzęskowego. Powoduje to odsłonięcie podnabłonkowych zakończeń nerwowych i może sprzyjać nadreaktywności drzewa oskrzelowego na substancje drażniące i alergeny, a tym samym, według niektórych autorów, może zaostrzać przebieg astmy oskrzelowej i POCHP [49].

W ciągu ostatnich lat opublikowano wiele prac podkreślających związek między zakażeniem wywołanym przez *Chlamydomphila pneumoniae* a wystąpieniem objawów choroby wieńcowej. Dane są oparte na wynikach badań serologicznych wykazujących dodatnie wyniki w kierunku swoistych immunoglobulin przeciwko *Chl. pneumoniae* oraz na wynikach badań zmienionych naczyń wieńcowych, w których ścianie stwierdzono występowanie antygeny *Chlamydomphila pneumoniae* [64].

Trwają również badania u pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych leczonych antybiotykami z grupy makrolidów [44]. Badania przeprowadzone na niewielkiej grupie pacjentów leczonych azytromycyną, roksytromycyną lub klarytromycyną miały określić czy antybiotyki te są skuteczne w zapobieganiu chorobie wieńcowej. Otrzymano zróżnicowane wyniki, poza tym było kilka ograniczeń, głównie mała liczba osób badanych, krótki czas trwania leczenia oraz obserwacji [34]. Przeprowadzono również 4 duże badania kliniczne u ponad 20 000 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (WIZARD, ACES, CLARICOR) i ostrym zespołem wieńcowym (PROVE-IT-TIMI) [52]. W badaniu WIZARD obejmującym ponad 8000 pacjentów nie stwierdzono, w okresie ponad rocznej obserwacji, wpływu leczenia na niekorzystne wydarzenia kliniczne obejmujące zgon, ponowny zawał serca, hospitalizację z powodu zaostrzenia choroby wieńcowej czy konieczność rewaskularyzacji. Uzyskane wyniki badań nie były znamienne statystycznie. Do ACES włączono 4012 chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS) i porównano skuteczność długotrwałego leczenia azytromycyną (600 mg jeden raz na tydzień przez rok) i placebo. Chorych obserwowano przez 4 lata w celu określenia częstości występowania zdarzeń składających się na podstawowy punkt końcowy, czyli zgonów sercowych, niezakończonych zgonem, zawałów serca, zabiegów rewaskularyzacji tętnic wieńcowych oraz ponownych hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej. Po 4 latach obserwacji częstość występowania podstawowego punktu końcowego była niemal identyczna w obu grupach: 22,4% w grupie placebo i 22,3% w grupie azytromycyny. W drugim i trzecim roku odnotowano mniejszą liczbę zdarzeń w grupie azytromycyny. Zasada ta jednak była mniej widoczna przy zakończeniu okresu obserwacji [35].

W PROVE-IT-TIMI oceniano 4162 chorych z ACS przyjętych do szpitala w ciągu poprzedzających 10 dni. Chorych randomizowano do leczenia gatifloksacyną (400 mg/dobę 10 dni w każdym miesiącu, a następnie 20 dni bez antybiotykoterapii lub placebo). Taki schemat leczenia powtarzano co miesiąc przez 2 lata. Podstawowy punkt końcowy obejmował śmiertelność, zawały

serca, niestabilną chorobę wieńcową wymagającą hospitalizacji, zabiegi rewaskularyzacji tętnic wieńcowych i udary. Badania wykazały, że w porównaniu z placebo gatifloksacyna nie ma korzystnego działania u takich chorych. Również chorzy z podwyższonymi stężeniami białka C-reaktywnego nie odnieśli korzyści. Jest to obserwacja o istotnym znaczeniu, gdyż spodziewano się, że podawanie antybiotyków o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwzapalnym w tej grupie chorych będzie skuteczne. W PROVE-IT-TIMI w czasie obserwacji nie odnotowano zmian miana przeciwciał [10]. Brak skuteczności terapii makrolidami u pacjentów z grup wysokiego ryzyka nie stanowi jednoznacznego dowodu przeciw niekorzystnemu wpływowi zakażenia *Chl. pneumoniae* na rozwój blaszki miażdżycowej [10,35,52,79].

Wielu autorów wskazuje na związek zakażeń *Chl. pneumoniae* z chorobą Alzheimera, która należy do grupy chorób neurodegeneracyjnych i dotyka miliony ludzi na świecie [15]. Choroba jest związana z atrofią neuronów w wybranych regionach mózgu i występuje w 2 postaciach: wczesnej, rozpoczynającej się przed 65 rokiem życia i późnej - po 65 roku życia. Przebieg choroby dzieli się na 3 okresy: otępienia lekkiego, umiarkowanego i głębokiego. Do tej pory nie udało się jednoznacznie wyjaśnić powodów zapadania na chorobę Alzheimera. Wielu badaczy wskazywało na związek między zakażeniem *Chl. pneumoniae* a występowaniem późnej postaci choroby. Balin i wsp. przeprowadzili badania skrawków z różnych obszarów mózgu u 19 pacjentów z późną postacią choroby oraz w grupie kontrolnej obejmującej osoby zdrowe [3]. Materiał genetyczny *Chl. pneumoniae* wykryto metodą PCR u 90% badanych, podczas gdy w grupie kontrolnej wyniki dodatnie stwierdzono tylko u 5%. Skłoniło to do bardziej dokładnego przyjrzenia się temu powiązaniu. Kolejne badania nie potwierdziły jednak bezpośredniego związku między infekcją bakteryjną a chorobą Alzheimera, ale nie wykluczyły zwiększonego ryzyka zachorowania na tę chorobę po przejściu zakażenia *Chl. pneumoniae*. Bakteria wywołuje reakcje zapalne, których czynniki sprzyjają uszkodzeniu neuronów, dochodzi do martwicy tkanek i zaburzenia apoptozy. W zainfekowanych komórkach następuje zahamowanie działania kaspazy 3/7, co uniemożliwia apoptozę. Wskutek tego *Chl. pneumoniae* może wywoływać przedłużoną infekcję. Chroniczne zakażenie w mózgu może doprowadzić do wyrodnienia tkanki nerwowej, co przyczynia się do rozwoju choroby Alzheimera [31].

ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA ORGANIZMU NA ANTYGENY *CHLAMYDOMPHILA PNEUMONIAE*

Pawlikowska i Deptuła przeprowadzili obszerną analizę piśmiennictwa dotyczącą zjawisk immunologicznych, jakie występują w przebiegu zakażenia ludzkich komórek, wywołanego chlamydiami i chlamydofilami [82].

Bakterie *Chl. pneumoniae* wykazują swoisty tropizm i aktywność cytotoksyczną w stosunku do nabłonka

dróg oddechowych, w których namnażają się i niszczą zakażone komórki za pośrednictwem lizy. Wniknięcie tych drobnoustrojów do organizmu człowieka uruchamia najpierw nieswoiste, a następnie swoiste mechanizmy odporności i rozwija miejscowy proces zapalny [92].

Infekcja pierwotna uruchamia pierwszą linię obrony – odporność nieswoistą, umożliwiającą m.in. wytwarzanie sekrecyjnych przeciwciał IgA, które początkowo neutralizują zakażenie przez częściową eliminację chlamydofilii z organizmu [26]. W następnym etapie, po około 24 godzinach od wniknięcia bakterii do organizmu, w komórkach nabłonka oddechowego gromadzą się fagocyty, głównie leukocyty wielojądrowe, co stymuluje wydzielanie prozapalnych cytokin aktywujących chemotaktycznie neutrofile, monocyty i limfocyty T [120]. Wykazano, że wytwarzany przez limfocyty T IFN- γ może spowodować zahamowanie cyklu rozwojowego chlamydofilii przez wpływ na zmianę struktury EB i RB do postaci niezakaźnych [24,93].

W procesie rozwoju odczynu zapalnego wywołanego przez *Chl. pneumoniae* ważną rolę odgrywają także inne cytokiny prozapalne, IL-1 i TNF- α , których funkcja polega na indukowaniu odpowiedzi immunologicznej wobec patogennych drobnoustrojów i ich produktów [108]. Szerokie oddziaływanie immunostymulujące tych cytokin prowadzi do aktywacji zarówno limfocytów T, jak i B oraz wpływa na silną ekspresję cząsteczek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonka, czego skutkiem jest neutralizacja, a następnie eliminacja patogenu [97].

Lipopolisacharydy (LPS) bakteryjnych ścian komórkowych silnie stymulują wytwarzanie TNF- α , aktywującego chemotaktycznie makrofagi, monocyty i neutrofile. Wskazuje się także na istotną rolę TNF- α w rozwoju odporności przeciwzakaźnej przez wzmaganie sekrecji IFN- γ [48]. Jiang i wsp. stwierdzili, że w przypadku *Chl. pneumoniae* zarówno LPS, jak i białko błony zewnętrznej - OMP - stymuluje wytwarzanie TNF- α [53].

Wykazano także, że *Chl. pneumoniae*, bytując w zakażonych komórkach, hamuje fizjologiczny proces apoptozy, odgrywający istotną rolę w rozprzestrzenianiu się tych wewnątrzkomórkowych patogenów [89]. Stosowanie takiej strategii, której mediatorami są TNF- α oraz IL-8, umożliwia patogennym drobnoustrojom przetrwanie w organizmie gospodarza i wykorzystywanie zasobów energetycznych komórek, w których bakterie te pasożytują. Proces nie został w pełni poznany, prawdopodobnie przyczyną tego zjawiska jest blokada szlaków aktywacji kaspaz [27]. Przypuszcza się, że występują predyspozycje genetyczne, ale nie wyjaśniono jak dotąd, jaki dokładnie jest mechanizm przejścia zakażenia w fazę przewlekłą. Istnieją sugestie, że większa zapadalność na rozwój infekcji wywołanych przez bakterie *Chl. pneumoniae* może mieć związek z polimorfizmem genu dla białka MBL (mannose-binding protein – białko wiążące mannozę), którego podstawową funkcją jest ochrona komórek przed zakażeniem. Stwierdzono, że mniejsza

aktywność niektórych alleli tego genu była związana z częstszym występowaniem infekcji wywołanych chlamydofilami [72].

W przypadku zakażeń wywołanych przez bakterie atypowe, w tym również *Chl. pneumoniae*, które wykazują zdolność do przeżycia wewnątrzkomórkowego, przede wszystkim sprawna odpowiedź typu komórkowego jest odpowiedzialna za usunięcie patogenu [48].

Nabyta odporność przeciwbakteryjna, w której podstawową rolę odgrywają limfocyty T i B, wymaga swoistego rozpoznania bakteryjnych antygenów. W przypadku patogenów wewnątrzkomórkowych umożliwiają to cząsteczki HLA klasy II, które występując na makrofagach, komórkach dendrytycznych czy komórkach śródbłonka ekspozują na swojej powierzchni antygeny chlamydofilii, co prowadzi do aktywacji limfocytów CD4 i wydzielania przez komórki Th2 cytokin: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 będących czynnikami wzrostu i różnicowania limfocytów B oraz stymulujących limfocyty B do wytwarzania przeciwciał w przebiegu odpowiedzi humoralnej [105,110].

Rola limfocytów cytotoksycznych T CD8, które do pełnej aktywności wymagają obecności IFN- γ , rozpoznających antygeny peptydowe z udziałem cząsteczek HLA klasy I i ulegających w organizmie człowieka ekspresji na powierzchni wszystkich komórek jądrowych, to przede wszystkim ochrona przed zakażeniem. Wytworzenie skutecznej odpowiedzi komórkowej, a także swoista aktywacja makrofagów jest związana z wydzielaniem IFN- γ , IL-2 oraz IL-12, które są wytwarzane przez komórki Th1. Inne funkcje limfocytów T CD8, poza aktywnością cytotoksyczną, to wytwarzanie cytokin - interferonu gamma, a także, w niektórych sytuacjach, tłumienie odpowiedzi immunologicznej [71]. Czynniki swoistej odpowiedzi immunologicznej wytwarzane w organizmie pod wpływem obecności antygenów *Chlamydomphila* mogą go chronić przed rozwojem zakażenia lub prowadzić do zmian immunopatologicznych, będących przyczyną rozwoju chorób o podłożu autoimmunologicznym [48]. Wskazuje się na udział białek HSP w patogenezie zmian narządowych związanych z wcześniejszym, typowym zakażeniem przez bakterie *Chlamydomphila* [83].

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ WYWOŁANYCH PRZEZ *CHLAMYDOMPHILA PNEUMONIAE*

Człowiek jest najczęstszym źródłem zakażenia, ale także zwierzęta, jako rezerwuar *Chl. pneumoniae*, powodują szerzenie się tych drobnoustrojów drogą kropelkową [11,94]. Okres wylegania choroby wynosi około 21 dni [8]. Zakażenia tymi bakteriami występują przez cały rok, jednak ich największe nasilenie obserwuje się w okresie jesienno-zimowym [75,84]. Infekcje mogą się szerzyć epidemicznie, najczęściej w danych literaturowych wskazywano przedszkola czy szkoły jako typowe miejsca, w których dochodzi do szybkiego rozprzestrzeniania się zakażeń, zwracając jednocześnie uwagę na

zwiększone nosicielstwo *Chl. pneumoniae* w badanych populacjach [4,77].

Wyniki badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w wielu ośrodkach, wskazują, że w przypadku zdrowych osób nosicielstwo *Chl. pneumoniae* w drogach oddechowych kształtuje się na poziomie 2-6% [69,98]. Charakterystyczną cechą stanu nosicielstwa jest tzw. cisza serologiczna, która jest związana z brakiem wytwarzania przez organizm swoistych przeciwciał, mimo wykrywania obecności drobnoustrojów w materiale diagnostycznym, co oznacza, że zdrowi nosiciele mogą stanowić źródło zakażenia dla innych.

Objawy typowych zakażeń wywoływanych chlamydofilami mogą być zróżnicowane, od łagodnych do bardziej nasilonych z uporczywym kaszlem, złym samopoczuciem i gorączką oraz poważne, szczególnie gdy dotyczą dolnych dróg oddechowych [9,11]. Przebieg infekcji jest zwykle łagodny, rzadziej ostry, z towarzyszącą niewielką gorączką lub bez podwyższonej ciepłoty ciała, czasem z nieżytem nosa. Cechą charakterystyczną jest chrypka i długo utrzymujący się suchy kaszel, któremu może towarzyszyć zapalenie gardła [17]. W grupie dzieci starszych często obserwuje się także zapalenie migdałków podniebnych, zatok przynosowych oraz ucha środkowego [6,7].

Ostre zapalenia oskrzeli (OZO) spowodowane zakażeniem tym drobnoustrojem są przyczyną nie więcej niż 1% przypadków OZO przebiegających z kaszlem trwającym dłużej niż 5 dni [17,116]. Bakterie atypowe, takie jak *Chl. pneumoniae* są przyczyną 5-10% bakteryjnych zaostrzeń w zapaleniu oskrzeli [101]. *Chl. pneumoniae* wywołuje 1-35% zapaleń płuc u dzieci, występuje częściej powyżej 5 roku życia, a w niektórych badaniach stanowi aż 80% przyczyn zapaleń płuc u dzieci między 10 a 16 rokiem życia [42,119]. Drobnoustrój ten jest identyfikowany w 3-40% przypadków bakteryjnych pozaszpitalnych zapaleń płuc u dorosłych.

Patogen odgrywa także istotną rolę w schorzeniach przewlekłych oraz jako współistniejący w schorzeniach ostrych - często jest przyczyną zaostrzeń astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [16].

Najczęściej pobieranym materiałem diagnostycznym w przypadku wykrywania antygenów *Chl. pneumoniae* odpowiedzialnych za typowe zakażenia wywołane tym drobnoustrojem są wymazy z tylnej ściany gardła. Bakterie wykrywano także w migdałkach gardłowych u dzieci poddanych zabiegowi adenotomii [13].

Jak wskazują dane z literatury, zakażenie tym drobnoustrojem częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet, natomiast w przypadku dzieci nie stwierdzono zależności między częstością infekcji wywołanych przez *Chl. pneumoniae* a płcią [20,77,98].

Prewalencja *Chl. pneumoniae* jest największa wśród dzieci powyżej 5 roku życia, chociaż zastosowanie diagno-

styki umożliwiającej wykrywanie tych drobnoustrojów metodą hodowli lub za pomocą innych testów bezpośrednich, takich jak łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR) czy immunofluorescencja bezpośrednia, pozwoliło potwierdzić zakażenie patogenem także w przypadku młodszych dzieci [12,87,113].

Udział *Chl. pneumoniae* w zakażeniach u dzieci w 2011 r. w regionie dolnośląskim był mniejszy w porównaniu z 2009 r. [12]. Przebadano 303 pacjentów z objawami zakażeń układu oddechowego podzielonych na dwie grupy wiekowe - pierwsza grupa obejmowała dzieci w wieku od 20. miesiąca do 4 roku życia i druga od 5 do 18 roku życia oraz 32 bezobjawowe osoby zdrowe z grupy kontrolnej. Wyniki własnych badań z 2011 r. wskazują, że największy udział zakażeń wywołanych *Chl. pneumoniae* u dzieci przypadał na miesiące zimowe (styczeń-kwiecień), natomiast najmniej wyników dodatnich IF uzyskano w miesiącach letnich (maj-sierpień), co stanowiło odpowiednio 42 i 12%. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zakażeń wywołanych *Chl. pneumoniae* w zależności od grupy wiekowej badanych dzieci. Ostre infekcje górnych dróg oddechowych o etiologii *Chl. pneumoniae* występują u 3-58% dzieci w każdym wieku. Normann i wsp., wykorzystując metodę PCR stwierdzili obecność *Chl. pneumoniae* u 10% dzieci poniżej 2 roku życia z ostrymi infekcjami dróg oddechowych, u 19% w wieku 2-4 lat oraz u 21% w grupie 5-16 lat [77]. Natomiast Principi i Esposito wśród 613 dzieci leczonych w szpitalu z powodu ostrych infekcji dolnych dróg oddechowych u 14,1% potwierdzili zakażenie *Chl. pneumoniae* [88]. Falck i wsp., stosując metodę PCR wykryli obecność *Chl. pneumoniae* w wymazach z gardła u 38 (45%) spośród 85 dzieci z ostrą infekcją dróg oddechowych. W grupie kontrolnej wykryto materiał genetyczny *Chl. pneumoniae* u 5 (5,7%) spośród 93 zdrowych dzieci [25].

Chl. pneumoniae jest zaliczana do bakterii atypowych wywołujących zakażenia w układzie oddechowym [6,47]. Diagnostyka tego patogenu powinna być włączona dopiero po wcześniejszym wykluczeniu drobnoustrojów typowych dla zakażeń układu oddechowego. Należy zaznaczyć, że dane epidemiologiczne dotyczące częstości zakażeń *Chl. pneumoniae* w poszczególnych grupach wiekowych pacjentów są zróżnicowane w zależności od rodzaju metod diagnostycznych wykorzystanych w badaniach. Rozpoznanie zakażeń wywołanych tym drobnoustrojem w większości badań było oparte na wynikach uzyskanych po zastosowaniu tylko jednej metody diagnostycznej, np. testów serologicznych lub metody PCR, rzadziej porównywano wyniki częstości zakażeń uzyskane różnymi metodami, serologicznymi i genetycznymi [5,13,58,70] czy prowadząc hodowlę w połączeniu z testem serologicznym albo PCR [115]. Porównanie wyników częstości wykrywania zakażeń wywołanych chlamydofilami, uzyskanych przez poszczególnych autorów, wykazuje wysoki stopień ich zróżnicowania, co najprawdopodobniej ma związek z rodzajem zastosowanej metody diagnostycznej [43].

Istnieje potrzeba opracowania bardziej czułych i swoistych metod diagnostycznych służących do wykrywania *Chl. pneumoniae*, które pozwoliłyby poszerzyć wiedzę na temat ich epidemiologii i poprawić skuteczność leczenia. Jak potwierdzają liczne badania diagnostyka serologiczna zakażeń *Chl. pneumoniae*, szczególnie w przypadku niemowląt i małych dzieci, jest utrudniona, ponieważ często nie dochodzi do wytworzenia przeciwciał w odpowiedzi na zakażenie drobnoustrojem [87].

Coraz częściej stosowana w diagnostyce mikrobiologicznej metoda real-time PCR, reakcja amplifikacji prowadzona w czasie rzeczywistym, ma przewagę nad konwencjonalną metodą PCR, ponieważ wykrywanie DNA drobnoustrojów odbywa się w układzie zamkniętym, w czasie rzeczywistym, co minimalizuje ryzyko zanieczyszczenia, pozwalając uniknąć błędów w ich identyfikacji [2].

Typowy cykl replikacyjny *Chl. pneumoniae*, charakterystyczny dla ostrego zakażenia chlamydialnego, pod wpływem mechanizmów obronnych gospodarza, które nie eliminują całkowicie drobnoustroju, może doprowadzić do wytworzenia postaci przetrwałych, niezakaźnych, o atypowej morfologii oraz zmienionych profilach ekspresji genów i przejść w zakażenie przetrwałe [59]. Bytujące wewnątrzkomórkowo bakterie *Chl. pneumoniae* zdolne do przeżycia wewnątrz monocytów i makrofagów mogą przekraczać barierę śluzówkową dróg oddechowych i prowadzić do rozwoju zmian narządowych [62,100]. Drobnoustroje te najczęściej wnikają wtedy do komórek nabłonkowych pęcherzyków płucnych, komórek śródbłonka, komórek jednojądrzastych, limfocytów T, komórek mięśni gładkich czy komórek glejowych, co zwiększa wydzielania czynników stanu zapalnego i może doprowadzić do rozwoju przewlekłych infekcji [30].

LECZENIE ZAKAŻEŃ WYWOŁANYCH CHLAMYDIAMI I CHLAMYDOFILAMI

Chlamydie są niewrażliwe na większość antybiotyków stosowanych rutynowo w zakażeniach dróg oddechowych, co wynika z ich szczególnych cech biologicznych, głównie wewnątrzkomórkowej lokalizacji. Bakterie są wrażliwe na antybiotyki, które zaburzają syntezę DNA i białek, takich jak: makrolidy, tetracykliny, fluorochinolony [1,11,99,113]. Minimalne stężenia hamujące wzrost *Chl. pneumoniae* dla poszczególnych antybiotyków przedstawia tabela 2.

Nie ustalono standardowej metody do oznaczania wrażliwości chlamydii na antybiotyki *in vitro*. Bakterie z rodzaju *Chlamydia* spp. są odporne na trimetoprim, *Chl. pneumoniae* jest również odporna na sulfonamidy. Wszystkie chlamydie są odporne na aminoglikozydy i glikopeptydy [96,106].

Wyniki wielośrodkowych badań dotyczących leczenia zakażeń wywołanych przez *Chl. pneumoniae*, z wykorzystaniem metody hodowli, wykazały 70-86% skuteczności przy zastosowaniu erytromycyny, klarytromycyny, azy-

Tabela 2. Minimalne stężenie hamujące wzrost *Chl. pneumoniae* dla różnych antybiotyków [39,41,91,99]

Antybiotyk	Zakres MIC ($\mu\text{g/ml}$)
Doksycyklina	0,015-0,5
Tigecyklina	0,125-0,25
Erytromycyna	00,15-0,025
Azytromycyna	0,05-0,25
Klarytromycyna	0,004-0,125
Solitromycyna	0,25-1
Ciprofloksacyna	1-4
Lewofloksacyna	0,25-1
Moksyfloksacyna	0,125-1
Rifampicyna	0,0075-0,03
Trimetoprim	≥ 128
Sulfametoksazol	≥ 500
Gentamycyna	500
Wankomycyna	1000

tromycyny, lewofloksacyny i moksyfloksacyny w eradykacji tego patogenu z nosogardła u dzieci i dorosłych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc [41,91].

Makrolidy wykazują aktywność wobec bakterii atypowych, takich jak chlamydie, która jest skutkiem ich dobrej wewnątrzkomórkowej penetracji (roksytromycyna, a zwłaszcza azytromycyna) [46]. Makrolidy wykazują też działanie przeciwwzapalne i immunomodulujące [102,112]. Mechanizm działania makrolidów polega na wiązaniu się z podjednostką 50S rybosomu bakterii, uniemożliwianiu tRNA powodującym przedwczesne zakończenie syntezy łańcucha peptydowego (zahamowanie translacji peptydylotransferazy) [86].

Tetracykliny należą do antybiotyków bakteriostatycznych, a mechanizm ich działania polega na hamowaniu syntezy białek przez odwracalne wiązanie z podjednostką 30S rybosomu bakteryjnego. Spośród tetracyklin w leczeniu zakażeń chlamydii stosuje się doksycylinę. Bardzo ważne jest unikanie w czasie terapii jednoczesnego podawania substancji zmniejszających wchłanianie tetracyklin z przewodu pokarmowego, takich jak: mleko, leki zmniejszające kwasność soku żołądkowego, preparaty żelaza, związki wapnia, magnezu, glinu [22,23,103].

Fluorochinolony charakteryzują się dobrym przenikaniem do tkanek układu oddechowego wynoszącym 75-90% podanej dawki leku. Dzięki koncentracji w makrofagach i granulocytach obojętnochłonnych mają również inną korzystną cechę - wysoki stopień depozycji, wyrażający się nawet ponad 1,5-krotnie większym miejscowym stężeniem leku w stosunku do jego stężenia w surowicy. Spośród fluorochinolonów znaczenie terapeutyczne mają: ciprofloksacyna, pefloksacyna, ofloksacyna, moksyfloksacyna [11].

Schemat leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc u dorosłych wywołanego przez *Chl. pneumoniae* przedstawia się następująco:

Leczenie I rzutu

Klarytromycyna 2 x 500 mg p.o.
Azytromycyna 1 x 500 i.v. lub p.o.

Leczenie alternatywne

Doksycyklina: pierwsza doba 2 x 100 mg, a następnie 1 x 100 mg p.o.,
Moksyfloksacyna 1 x 400 mg p.o.
Erytromycyna 3-4 x 250-500 mg p.o. lub i.v.
Cyprofloksacyna 2 x 500 – 750 mg p.o.
lub 2 x 200-400 mg [73].

W celu poprawy skuteczności leczenia zaleca się stosowanie doksycykliny w dawce 200 mg przez cały okres trwania terapii.

Leczenie ostrych zakażeń wywołanych przez *Chl. pneumoniae* jest dość trudne, wymaga prowadzenia długiej terapii (2-3 tygodnie) i stosowania wysokich dawek leków. Infekcje przewlekłe należy leczyć znacznie dłużej - 4-6 tygodni.

Chroniczne zakażenia wywołane przez *Chl. pneumoniae* są często wiązane przez wielu autorów z patogenezą licznych przewlekłych chorób dotąd uważanych za nieinfekcyjne. Jednak badania mające na celu ustalenie związku między zakażeniem *Chl. pneumoniae* a chorobami przewlekłymi są utrudnione ze względu na brak wystandaryzowanych metod diagnostycznych [65]. FDA (Food and Drug Administration) nie ustaliło „złotego standardu” w diagnostyce chlamydii. Najbardziej prawdopodobne wydaje się powiązanie między zakażeniem *Chl. pneumoniae* a zaostrzeniem astmy oskrzelowej, które potwierdzono wieloma badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi [39,51]. Interesujące, choć kontrowersyjne są doniesienia dotyczące roli, jaką w leczeniu astmy odgrywają antybiotyki o zakresie działania obejmującym chlamydie. Zastosowanie makrolidów, chinolonów, ketolidów i tetracyklin, które mają działanie immunomodulujące, przeciwzapalne i antybakteryjne u pacjentów z astmą jest dyskusyjne z powodu małej liczby badań przeprowadzonych wśród pacjentów z astmą ze stwierdzoną infekcją *Chl. pneumoniae* [55,107].

Obecnie nie ma wskazań do leczenia antybiotykami przewlekłych chorób, którym towarzyszy infekcja *Chl. pneumoniae*.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Allegra L., Blasi F.: Problems and perspectives in the treatment of respiratory infections caused by atypical pathogens. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2001; 14: 21-27
- [2] Apfalter P., Barousch W., Nehr M., Makristathis A., Willinger B., Rotter M., Hirschl A.M.: Comparison of a new quantitative *ompA*-based real-Time PCR TaqMan assay for detection of *Chlamydia pneumoniae* DNA in respiratory specimens with four conventional PCR assays. *J. Clin. Microbiol.*, 2003; 41: 592-600
- [3] Balin B.J., Gérard H.C., Arking E.J., Appelt D.M., Branigan P.J., Abrams J.T., Whittum-Hudson J.A., Hudson A.P.: Identification and localization of *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's brain. *Med. Microbiol. Immunol.*, 1998; 187: 23-42
- [4] Berdal B.P., Scheel O., Ogaard A.R., Hoel T., Gutteberg T.J., Anestad G.: Spread of subclinical *Chlamydia pneumoniae* infection in a closed community. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1992; 24: 431-436
- [5] Biscione G.L., Xie P., Johnson W.B.: Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* (CP) infection in children admitted to hospital with acute respiratory illness using PCR. *Eur. Respir. J.*, 1998; 12, suppl. 28: 148-149
- [6] Blasi F.: Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.*, 2004; 24: 171-181
- [7] Blasi F., Tarsia P., Aliberti S.: *Chlamydia pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009; 15: 29-35
- [8] Burillo A., Bouza E.: *Chlamydia pneumoniae*. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 2010; 24: 61-71
- [9] Campbell L.A., Kuo C.C.: *Chlamydia pneumoniae* pathogenesis. *J. Med. Microbiol.*, 2002; 51: 623-625
- [10] Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Grayston J.T., Muhlestein B., Giugliano R.P., Cairns R., Skene A.M.: Antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 1646-1654
- [11] Choroszy-Król I.: *Chlamydia pneumoniae* - aspekty kliniczne, diagnostyka i leczenie. *Fam. Med. Primary Care Rev.*, 2006; 8: 867-873
- [12] Choroszy-Król I., Frej-Madrzak M., Teryks-Wolyniec D., Jama-Kmieciak A., Gosciniaik G., Pirogowicz I., Pokorski M.: Respiratory infection caused by *Chlamydia pneumoniae* in children and adolescents in the Lower Silesia Region of Poland. *Eur. J. Med. Res.*, 2010; 15 (Suppl. II): 112-114
- [13] Choroszy-Król I., Furmańczyk K., Frej-Madrzak M., Teryks-Wolyniec D., Jama-Kmieciak A., Kaufeld-Budrewicz I.: Wykrywanie antygenów *Chlamydia pneumoniae*, przeciwciał klasy IgG oraz genu *ompA* u dzieci z przerostem migdałka gardłowego. *Fam. Med. Prim. Care Rev.*, 2008; 10: 11-16
- [14] Choroszy-Król I., Ruczkowska J.: *Laboratoryjna Diagnostyka Chlamydióz*. Akademia Medyczna we Wrocławiu, Wrocław 2000
- [15] Clark C.M., Karlawish J.H.: Alzheimer disease: current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Ann. Intern. Med.*, 2003; 138: 400-410
- [16] Clementsen P., Permin H., Norn S.: *Chlamydia pneumoniae* infection and its role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2002; 12: 73-79
- [17] Correia P., Brito M.J., Neves C., Ferreira G.C., Machado Mdo C.: Respiratory infection caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Acta Med. Port.*, 2005; 18: 315-321
- [18] Cosentini R., Blasi F., Raccanelli R., Rossi S., Arosio C., Tarsia P., Randazzo A., Allegra L.: Severe community-acquired pneumoniae: a possible role for *Chlamydia pneumoniae*. *Respiration*, 1996; 63: 61-65
- [19] Da Costa C.U., Wantia N., Kirschning C.J., Busch D.H., Rodriguez N., Wagner H., Miethke T.: Heat shock protein 60 from *Chlamydia pneumoniae* elicits an unusual set of inflammatory responses via Toll-like receptor 2 and 4 in vivo. *Eur. J. Immunol.*, 2004; 34: 2874-2884

- [20] Dal Molin G., Longo B., Not T., Poli A., Campello C.: A population based seroepidemiological survey of *Chlamydia pneumoniae* infections in schoolchildren. *J. Clin. Pathol.*, 2005; 58: 617-620
- [21] Du C., Yao S.Y., Liunggren-Rose A., Sriram S.: *Chlamydia pneumoniae* infection of the central nervous system worsens experimental allergic encephalitis. *J. Exp. Med.*, 2002; 196: 1639-1644
- [22] Dzierżanowska D.: Antybiotykoterapia praktyczna. Wydawnictwo Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała, 2008
- [23] Dzierżanowska D.: Zasady stosowania antybiotyków w leczeniu zakażeń bakteryjnych. *Standardy Med.*, 2004; 1: 954-965
- [24] Eickhoff M., Thalmann J., Hess S., Martin M., Laue T., Kruppa J., Brandes G., Klos A.: Host cell responses to *Chlamydia pneumoniae* in gamma interferon-induced persistence overlap those of productive infection and are linked to genes involved in apoptosis, cell cycle and metabolism. *Infect. Immun.*, 2007; 75: 2853-2863
- [25] Falck G., Gnarp J., Gnarp H.: Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in healthy children and in children with respiratory tract infections. *Ped. Infect. Dis. J.*, 1997; 16: 549-554
- [26] Falck G., Gnarp J., Hansson L., Svardsudd K., Gnarp H.: Comparison of individuals with and without specific IgA antibodies to *Chlamydia pneumoniae*: respiratory morbidity and the metabolic syndrome. *Chest*, 2002; 122: 1587-1593
- [27] Fan T., Lu H., Hu H., Shi L., McClarty G., Nance D., Greenberg A., Zhong G.: Inhibition of apoptosis in *Chlamydia*-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation. *J. Exp. Med.*, 1998; 187: 487-496
- [28] Frydén A., Kihlström E., Maller R., Persson K., Romanus V., Ansèhn S.: A clinical and epidemiological study of „ornithosis” caused by *Chlamydia psittaci* and *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR). *Scand. J. Infect. Dis.*, 1989; 21: 681-691
- [29] Gaede K., Wilke G., Brade L., Brade H., Schlaak M., Mueller-Quernheim J.: Anti- *Chlamydia pneumoniae* prevalence in sarcoidosis and usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.*, 2002; 19: 267-274
- [30] Gaydos C.A., Summersgill J.T., Sahney N.N., Ramirez J.A., Quinn T.C.: Replication of *Chlamydia pneumoniae* in vitro in human macrophages, endothelial cells, and aortic artery smooth muscle cells. *Infect. Immun.*, 1996; 64: 1614-1620
- [31] Gérard H.C., Dreses-Werringloer U., Wildt K.S., Deka S., Oszust C., Balin B.J., Frey II W.H., Bordayo E.Z., Whittum-Hudson J.A., Hudson A.P.: *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's brain. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2006; 48: 355-366
- [32] Ghuysen J.M., Goffin C.: Lack of cell wall peptidoglycan versus penicillin sensitivity: new insights into the chlamydial anomaly. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43: 2339-2344
- [33] Grayston J.: Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Clin. Infect. Dis.*, 1992; 15: 757-763
- [34] Grayston J.T.: Antibiotic treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*, 2003; 107: 1228-1230
- [35] Grayston J.T., Kronmal R.A., Jackson L.A., Parisi A.F., Muhlestein J.B., Cohen J.D., Rogers W.J., Crouse J.R., Borrowdale S.L., Schron E., Knirsch C.: Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 1637-1645
- [36] Greub G.: International Committee on Systematics of Prokaryotes. Subcommittee on the taxonomy of the Chlamydiae. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2013; 63: 1934-1935
- [37] Hammerschlag M.R.: The intracellular life of chlamydiae. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.*, 2002; 13: 239-248
- [38] Hammerschlag M.R., Kohlhoff S.A.: Treatment of chlamydial infections. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2012; 13: 545-552
- [39] Hammerschlag M.R., Kohlhoff S.A., Apfalter P.: *Chlamydia pneumoniae*. W: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (red.). Principles and Practice of Infectious Disease. 7th edition. Elsevier, Inc.; Philadelphia, 2009: 2467-2475
- [40] Hammerschlag M.R., Kohlhoff S.A., Darville T.: *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis*. W: Fratamico P.M., Smith L.J., Brogden K.A.: Sequelae and long-term consequences of infectious diseases. American Society for Microbiology; Washington DC, 2009: 27-52
- [41] Hammerschlag M.R., Roblin P.M.: Microbiologic efficacy of moxifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2000; 15: 149-52
- [42] Heiskanen-Kostna T., Korppi M., Jokinen C., Kurki S., Heiskanen L., Juvonen H., Kallinen S., Stén M., Tarkiainen A., Rönneberg P.R., Kleemola M., Mäkelä P.H., Leinonen M.: Etiology of childhood pneumonia: serology results of a prospective population based study. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1998; 17: 986-989
- [43] Hermann C., Graf K., Groh A., Straube E., Hartung T.: Comparison of eleven commercial tests for *Chlamydia pneumoniae*-specific immunoglobulin G in asymptomatic healthy individuals. *J. Clin. Microbiol.*, 2002; 40: 1603-1609
- [44] Honarmand H.: Atherosclerosis induced by *Chlamydia pneumoniae*. A controversial theory. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.*, 2013; 2013: 941392
- [45] Horn M.: Phylum XXIV. *Chlamydiae* Garrity and Holt 2001. W: Krieg N.R., Staley J.T., Brown D.R., Hedlund B.P., Paster B.J. i wsp. (red.): Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, New York, 2nd edition, 2011: 843-844
- [46] Hryniewicz W., Meszaros J.: Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002
- [47] Jahnz-Różyk K., Targowski T., Jurkiewicz D., Zielnik-Jurkiewicz B.: Bakterie atypowe w zakażeniach dróg oddechowych-patogeneza i diagnostyka. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 25: 412-414
- [48] Jakóbsiak M.: Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2000
- [49] Jama-Kmieciak A., Choroszy-Król I.: Rola *Chlamydia pneumoniae* w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc-mechanizmy odpowiedzi immunologicznej. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2007; 16: 113-121
- [50] Jama-Kmieciak A., Choroszy-Król I.: Leczenie zakażeń wywołanych przez *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*). *Fam. Med. Prim. Care Rev.*, 2009; 11: 636-639
- [51] Jama-Kmieciak A., Skoczyńska A., Choroszy-Król I.: Częstość zakażeń *Chlamydia pneumoniae* u pacjentów z astmą oskrzelową i POCHP. *Fam. Med. Prim. Care Rev.*, 2010; 12: 222-224
- [52] Jespersen C.M., Als-Nielsen B., Damgaard M., Hansen J.F., Hansen S., Helo O.H., Hildebrandt P., Hilden J., Jensen G.B., Kastrup J., Kolmos H.J., Kjoller E., Lind I., Nielsen H., Petersen L., Glud C., the CLARICOR Trial Group: Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *B. Med. J.*, 2006; 332: 22-27
- [53] Jiang S.J., Kuo C.C., Berry M.W., Lee A.W., Campbell L.A.: Identification and characterization of *Chlamydia pneumoniae*-specific proteins that activate tumor necrosis factor alpha production in RAW 264.7 murine macrophages. *Infect. Immun.*, 2008; 76: 1558-1564
- [54] Johnston S.L.: Is *Chlamydia pneumoniae* important in asthma? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 164: 513-514
- [55] Johnston S.L., Blasi F., Black P.N., Martin R.J., Farrell D.J., Nieman R.B.: The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 1589-1600
- [56] Johnston S.L., Martin R.J.: *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*: a role in asthma pathogenesis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005; 172: 1078-1089

- [57] Jurkiewicz D.: Zakażenia górnych dróg oddechowych u dorosłych wywołane przez bakterie atypowe. Pol. Merk. Lek., 2008; 25: 423-425
- [58] Karunakaran K.P., Blanchard J.F., Raudonikiene A., Shen C., Murdin A.D., Brunham R.C.: Molecular detection and seroepidemiology of the *Chlamydia pneumoniae* Bacteriophage (ΦCpn1). J. Clin. Microbiol., 2002; 40: 4010-4014
- [59] Kern J.M., Maass V., Maass M.: Molecular pathogenesis of chronic *Chlamydia pneumoniae* infection: a brief overview. Clin. Microbiol. Infect., 2009; 15: 36-41
- [60] Kido Y., Shirai M., Ouchi K., Nakazawa T.: Analysis of the serological response to *Chlamydia pneumoniae* in patients with ischemic heart disease by recombinant MOMP-ELISA. J. Infect. Chemoter., 2001; 7: 180-185
- [61] Korhonen J.T., Puolakkainen M., Haveri A., Tammiruusu A., Sarvas M., Laheesmaa R.: *Chlamydia pneumoniae* entry into epithelial cells by clathrin-independent endocytosis. Microb. Pathog., 2012; 52: 157-164
- [62] Kothe H., Dalhoff K., Rupp J., Müller A., Kreuzer J., Maass M., Katus H.A.: Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae*. Circulation, 2000; 101: 1760-1763
- [63] Krenke R.: *Chlamydia pneumoniae* jako czynnik zakażeń układu oddechowego. Terapia, 2006; 14: 45-52
- [64] Kruk M., Przyłuski J., Deptuch T.W.: Rola zakażeń *Chlamydia pneumoniae* w chorobie wieńcowej. Kardiol. Pol., 2000; 53: 152-159
- [65] Kumar S., Hammerschlag M.R.: Acute respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: current status of diagnostic methods. Clin. Infect. Dis., 2007; 44: 568-576
- [66] Lim W.C., Chow V.T.: Gene expression profiles of U937 human macrophages exposed to *Chlamydia pneumoniae* and/or low density lipoprotein in five study models using differential display and real-time RT-PCR. Biochimie, 2006; 88: 367-377
- [67] Liu C., Waters D.D.: *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: from Koch's postulates to clinical trials. Prog. Cardiovasc. Dis., 2005; 47: 230-239
- [68] Miyashita N., Fukano H., Okimoto N., Hara H., Yoshida K., Niki Y., Matsushima T.: Clinical presentation of community-acquired *Chlamydia pneumoniae* in adults. Chest, 2002; 121: 1776-1781
- [69] Miyashita N., Niki Y., Nakajima M., Fukano H., Matsushima T.: Prevalence of asymptomatic infection with *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults. Chest, 2001; 119: 1416-1419
- [70] Miyashita N., Ouchi K., Kawasaki K., Komura H., Kawai Y., Tsumura N., Bannai H., Iwata S., Oka M.: Comparison of serological tests for detection of immunoglobulin M antibodies to *Chlamydia pneumoniae*. Respirology, 2008; 13: 427-431
- [71] Mosmann T.R., Sad S.: The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunol. Today, 1996; 17: 138-146
- [72] Nagy A., Kozma G.T., Keszei M., Treszl A., Falus A., Szalai C.: The development of asthma in children infected with *Chlamydia pneumoniae* is dependent on the modifying effect of mannose-binding lectin. J. Allergy Clin. Immunol., 2003; 112: 729-734
- [73] Narodowy Program Ochrony Antybiotyków: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego NPOA 2010
- [74] Ngeh J., Anand V., Gupta S.: *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis- what we know and what we don't. Clin. Microbiol. Infect., 2002; 8: 2-13
- [75] Nitsch-Osuch A., Choroszy-Król I., Wardyn A.K.: Zakażenia wywołane przez *Chlamydia pneumoniae*. Wyd. Med. Górnicki, Wrocław 2001
- [76] Nitsch-Osuch A., Wardyn K.A., Choroszy-Król I.: Zakażenia wywołane patogenami atypowymi w praktyce lekarskiej. Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław 2007
- [77] Normann E., Gnarp J., Gnarp H., Wettergren B.: *Chlamydia pneumoniae* in children with acute respiratory tract infections. Acta Paediatr., 1998; 87: 23-27
- [78] Normann E., Gnarp J., Wettergren B., Janson C., Wickman M., Nordvall L.: Association between *Chlamydia pneumoniae* antibodies and wheezing in young children and the influence of sex. Thorax, 2006; 61: 1054-1058
- [79] O'Connor C.M., Dunne M.W., Pfeffer M.A., Muhlestein J.B., Yao L., Gupta S., Benner R.J., Fisher M.R., Cook T.D.: Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. JAMA, 2003; 290: 1459-1466
- [80] Omsland A., Sixt B. S., Horn M., Hackstadt T.: Chlamydial metabolism revisited: interspecies metabolic variability and developmental stage-specific physiologic activities. FEMS Microbiol. Rev., 2014; 38: 779-801
- [81] Pawlikowska M., Deptuła W.: Choroby u ludzi spowodowane chlamydiami i chlamydoofilami. Postępy Hig. Med. Dośw., 2007; 61: 708-717
- [82] Pawlikowska M., Deptuła W.: Zjawiska immunologiczne u ludzi zakażonych chlamydiami i chlamydoofilami. Alergia Astma Immunol., 2008; 13: 81-89
- [83] Pawlikowska M., Deptuła W.: Białka szoku termicznego (HSPs - Heat Shock Proteins), a chlamydiozy i chlamydofiloz. Post. Mikrobiol., 2009; 48: 213-219
- [84] Pawlikowska M., Deptuła W.: Chlamydie i chlamydofile u ludzi i zwierząt. Wyd. Nauk. Uniw. Szczecińskiego, 2012
- [85] Peñate Medina T.A., Korhonen J.T., Laheesmaa R., Puolakkainen M., Peñate Medina O., Kinnunen P.K.: Identification of sphingomyelinase on the surface of *Chlamydia pneumoniae*: possible role in the entry into its host cells. Interdiscip. Perspect. Infect. Dis., 2014; 2014: 412827
- [86] Plusa T.: Makrolidy. Pol. Merkur. Lek., 2008; 25: 403-407
- [87] Podsiadły E., Frącka B., Szmigielska A., Tylewska-Wierzbanowska S.: Seroepidemiologiczne badania zakażeń *Chlamydia pneumoniae* u dzieci w wieku 1-36 m. ż. z zapaleniem dróg oddechowych i innymi chorobami w Polsce. Pol. J. Microbiol., 2005; 54: 215-219
- [88] Principi N., Esposito S.: *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* cause lower respiratory tract disease in paediatric patients. Curr. Opin. Infect. Dis., 2002; 15: 295-300
- [89] Rajalingam K., Al-Younes H., Muller A., Meyer T., Szczepiek A., Rudel T.: Epithelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae* are resistant to apoptosis. Infect. Immun., 2001; 69: 7880-7888
- [90] Redecke V., Dalhoff K., Bohnet S., Braun J., Maass M.: Interaction of *Chlamydia pneumoniae* and human alveolar macrophages: infection and inflammatory response. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 1998; 19: 721-727
- [91] Roblin P.M., Hammerschlag M.R.: Microbiologic efficacy of azithromycin and susceptibilities to azithromycin of isolates of *Chlamydia pneumoniae* from adults and children with community-acquired pneumonia. Antimicrob. Agents Chemother., 1998; 42: 194-196
- [92] Rottenberg M.E., Gigliotti Rothfuchs A.C., Gigliotti D., Svanholm C., Bandholtz L., Wigzell H.: Role of innate and adaptive immunity in the outcome of primary infection with *Chlamydia pneumoniae*, as analyzed in genetically modified mice. J. Immunol., 1999; 162: 2829-2836
- [93] Rottenberg M.E., Gigliotti-Rothfuchs A., Wigzell H.: The role of IFN- γ in the outcome of chlamydial infection. Curr. Opin. Immunol., 2002; 14: 444-451

- [94] Roulis E., Polkinghorne A., Timms P.: *Chlamydia pneumoniae*: modern insights into an ancient pathogen. Trends Microbiol., 2013; 21: 120-128
- [95] Rupp J., Kothe H., Mueller A., Maass M., Dalhoff K.: Imbalanced secretion of IL-1 β and IL-1RA in *Chlamydia pneumoniae*-infected mononuclear cells from COPD patients. Eur. Respir. J., 2003; 22: 274-279
- [96] Sandoz K.M., Rockey D.D.: Antibiotic resistance in Chlamydiae. Future Microbiol., 2010; 5: 1427-1442
- [97] Schindler R., Mancilla J., Endres S., Ghorbani R., Clark S.C., Dinarello C.A.: Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. Blood, 1990; 75: 40-47
- [98] Schmidt S.M., Muller C.E., Krechting M., Wiersbitzky H., Gürtler L., Wiersbitzky S.K.: *Chlamydia pneumoniae* carriage and infection in hospitalized children with respiratory tract diseases. Infection, 2003; 31: 410-416
- [99] Senn L., Hammerschlag M.R., Greub G.: Therapeutic approaches to Chlamydia infections. Expert Opin. Pharmacother., 2005; 6: 2281-2290
- [100] Sessa R., Di Pietro M., Schiavoni G., Santino I., Cipriani P., Romano S., Penco M., del Piano M.: Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in peripheral blood mononuclear cells in Italian patients with acute ischaemic heart disease. Atherosclerosis, 2001; 159: 521-525
- [101] Sethi S., Murphy T.: Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med., 2008; 359: 2355-2365
- [102] Sharma S., Jaffe A., Dixon G.: Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease: therapeutic implications for asthma and cystic fibrosis. Paediatr. Drugs, 2007; 9: 107-118
- [103] Skibińska A., Kruszewski J.: Chlamydiozy. Alergia, 2002, 3: 21-24
- [104] Stawarski A., Choroszy-Król I., Iwańczak B., Ruczkowska J., Iwańczak F.: Epidemiology of atypical pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia* sp. in children. Adv. Clin. Exp. Med., 2001; 10: 37-44
- [105] Stratton C.W., Mitchell W.M.: The immunopathology of chlamydial infections. Antimicrob. Infect. Dis. New., 1997; 16: 89-94
- [106] Suchland R.J., Geisler W.M., Stamm W.E.: Methodologies and cell lines used for antimicrobial susceptibility testing of *Chlamydia* spp. Antimicrob. Agents Chemother., 2003; 47: 636-642
- [107] Sutherland E.R., King T.S., Icitovic N., Ameredes B.T., Bleecker E., Boushey H.A., Calhoun W.J., Castro M., Cherniack R.M., Chinchilli V.M., Craig T.J., Denlinger L., DiMango E.A., Fahy J.V., Israel E. i wsp.: A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 2010; 126: 747-753
- [108] Szkaradkiewicz A.: Interleukina 1 in vivo-aspekty patogenezne, zastosowania kliniczne. Pol. J. Immunol., 1993; 18: 291-301
- [109] Świat A., Stępień E., Andres J., Dziatkowiak A.: Zastosowanie łańcuchowej reakcji polimerazy do diagnostyki medycznej. Przegl. Lek., 1999; 11: 723-734
- [110] Takano R., Yamaguchi H., Sugimoto S., Nakamura S., Friedman H., Yamamoto Y.: Cytokine response of lymphocytes persistently infected with *Chlamydia pneumoniae*. Curr. Microbiol., 2005; 50: 160-166
- [111] Tamari M., Harada M., Hirota T., Nakamura Y.: Host molecular defense mechanisms against *Chlamydia pneumoniae* and genetic studies of immune-response-related genes in asthma. Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov., 2009; 3: 17-25
- [112] Targowski T., Jahnz-Różyk K.: Immunomodulatory properties of macrolides. Pol. Merkur. Lekarski, 2008; 25: 408-411
- [113] Tyl J.: Chlamydiove zakażenia dróg oddechowych u dzieci. Przegl. Pediatr., 2003; 33: 41-45
- [114] Tylewska-Wierzbanowska S.: Następstwa przewlekłych zakażeń *Chlamydia pneumoniae*. Przegl. Epidemiol., 2002; 56, Suppl. 4: 57-58
- [115] Verkooyen R., Willems D., Hiep-van Casteren S., Mousavi Joulandan S., Snijder R., van den Bosch J., van Helden H., Peeters M., Verbrugh H.: Evaluation of PCR, culture and serology for diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections. J. Clin. Microb., 1998; 36: 2301-2307
- [116] Wadowsky R., Castilla E., Laus S., Kozy A., Atchison R.W., Kingsley L.A., Ward J.I., Greenberg D.P.: Evaluation on *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* as etiologic agents of persistent cough in adolescents and adults. J. Clin. Microbiol., 2002; 40: 637-640
- [117] Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., Ortqvist A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Read R., Verheij T.J.: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin. Microbiol. Infect., 2011; 17, Suppl. 6: E1-E59
- [118] Woś M., Sanak M., Soja J., Olechnowicz H., Busse W., Szczeklik A.: The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2008; 177: 1082-1089
- [119] Wubbel L., Muniz L., Ahmed A., Trujillo M., Carubelli C., McCoig C., Abramo T., Leinonen M., McCracken G.H.Jr.: Etiology and treatment of community acquired pneumonia in ambulatory children. Pediatr. Infect. Dis. J., 1999; 18: 98-104
- [120] Yang J., Hooper W.C., Phillips D.J., Tondella M.L., Talkington D.F.: Induction of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells during *Chlamydia pneumoniae* infection. Infect. Immun., 2003; 71: 614-620

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.