

Maria KorzonKatedra i Klinika Pediatrii,
Gastroenterologii, Hepatologii
i Żywienia Dzieci Akademii
Medycznej w Gdańsku

Atypowe zapalenie płuc u dzieci i młodzieży

STRESZCZENIE

Podział zapaleń płuc na typowe i atypowe ma obecnie charakter głównie historyczny, ze względu na poznanie i udokumentowanie wszystkich patogenów wywołujących zapalenie „atypowe”. Poznano również dobrze przebieg tego rodzaju pozaszpitalnych zapaleń płuc w których „atypowość” określano głównie w odniesieniu do klasycznego przebiegu pneumokokowego zapalenia tkanki płucnej. W artykule opisano diagnostykę, przebieg kliniczny oraz metody leczenia zapalenia płuc wywołane przez wszystkie do tej pory zidentyfikowane patogeny „atypowe”. Szczególnie dokładnie potraktowano zapalenie płuc wywołane przez najczęściej występujący czynnik etiologiczny atypowego zapalenia płuc, jakim jest *Mycoplasma pneumoniae*. Szeroko omówiono również zmiany kliniczne spowodowane przez legionellę oraz chlamydie.

Podkreślono ważną rolę antybiotyków makrolidowych w terapii tego rodzaju zapaleń płuc.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 2, 92–98

słowa kluczowe: infekcje atypowe, patogeny atypowe, makrolidy

Pojęcie atypowego zapalenia płuc wprowadzono w latach 60. ubiegłego wieku dla określenia zapaleń płuc o nieznanym wówczas etiologii, których przebieg był odmienny od klasycznego pneumokokowego zapalenia płuc. Epidemiczny przebieg tego schorzenia obserwowano już wcześniej u młodzieży w latach 40., przebywających w internacie i u skoszarowanych żołnierzy.

Do drobnoustrojów wywołujących atypowe zapalenia płuc zalicza się następujące patogeny: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia species*, *Legionella pneumophila* (ryc. 1). Według niektórych autorów do pa-

togenów atypowych zaliczyć można również riketsję *Coxiella burnetti*, grzyby *Pneumocystis jirovecii* (dawniej *carinii*) oraz niektóre wirusy, jak RSV (*respiratory syncytial virus*), metapneumowirusy, wirus paragrypy, adenowirusy i koronawirusy.

Pierwszym zidentyfikowanym drobnoustrojem wywołującym atypowe zapalenie płuc był patogen wykryty w 1944 roku przez Eatona (pierwsza nazwa „czynnik Eatona”) w 1961 roku zidentyfikowany jako *Mycoplasma pneumoniae*. Jest on najczęstszym czynnikiem etiologicznym tego typu zapaleń płuc.

Adres do korespondencji:

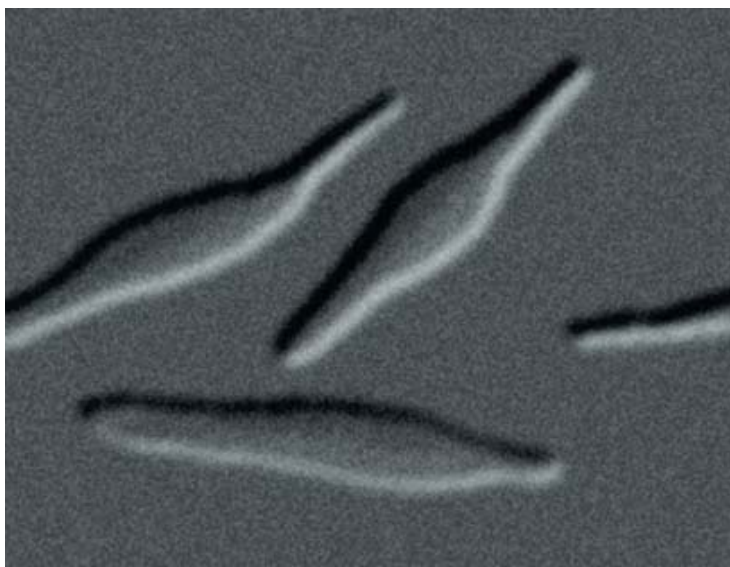
prof. dr hab. n. med. Maria Korzon
Katedra i Klinika Pediatrii,
Gastroenterologii, Hepatologii
i Żywienia AMG
ul. Nowe Ogrody 1/6
tel. (058) 302-25-91
e-mail: mkorzon@amg.gda.pl

Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1897-3590

Częstość występowania mykoplazmatycznych zapaleń płuc w różnych opracowaniach przedstawiana jest bardzo różnie — szacuje się, że stanowią 5–40% zachorowań [1]. Są to najczęściej pozaszpitalne zapalenia płuc występujące w środowiskach szkolnych na koloniach i obozach. Szczyt zachorowań dotyczy dzieci w przedziale wieku 3–16 lat. Zachorowania w wieku niemowlęcym są wyjątkowo rzadkie i wynoszą — poniżej 6. miesiąca życia jedynie 1,5%, do 3. rż. mykoplazmatyczne zapalenia płuc stanowią 2–6%, w wieku 10–15 lat — już 40%. U dorosłych zachorowania występują częściej w młodszych grupach wiekowych. Średni wiek zachorowania to najczęściej 31,4 roku. Poniżej wieku 35 lat choruje około 30%, a w przedziale 40–60 lat znajduje się jedynie 2–9% pacjentów [2].

Mycoplasma pneumoniae jest jedną z najmniejszych znanych bakterii Gram-ujemnych. Jej nazwa pochodzi od *mycos* — „grzyb” i *plasma* — „forma” i oznacza „grzybobodobne”. Po raz pierwszy patogen ten wyizolowano od chorego na zapalenie płuc w 1944 roku. Mykoplazmy występują powszechnie w przyrodzie, u człowieka wchodzi w skład flory bakteryjnej jamy ustnej. Za chorobotwórcze dla ludzi uważa się gatunki *M. pneumoniae*, *M. hominis* i *Ureaplasma urealyticum*. Cechą charakterystyczną tego patogenu oprócz bardzo małych rozmiarów komórki jest brak ściany komórkowej, co łączy się z naturalną opornością na antybiotyki, których działanie polega na jej destrukcji. Patogen ten ma zdolność do ścisłego przylegania do nabłonka oddechowego za pomocą swoich białek adhezyjnych i niszczenia jego rzęsek (mechanizm oksydoredukcyjny).

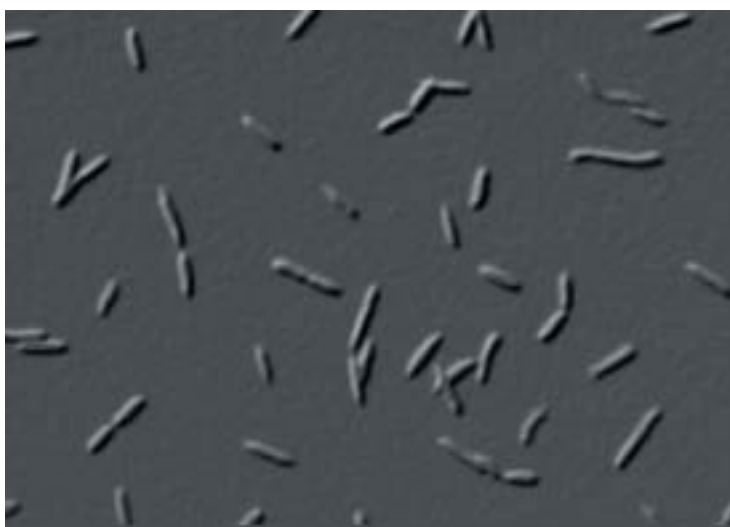
Większość klinicznych powikłań infekcji mykoplazmą ma podłoże immunologiczne. W czasie infekcji stwierdza się ewidentne zmiany stosunku limfocytów CD4 i CD8 oraz zmiany stężenia interleukiny-2 [2].



Mycoplasma Pneumoniae



Ciałka elementarne *Chlamydia pneumoniae*



Legionella Pneumophila

Rycina 1. Patogeny wywołujące atypowe zapalenia płuc



Do 3. rż. mykoplazmatyczne zapalenia płuc stanowią 2–6%, w wieku 10–15 lat — już 40%



Charakterystyczny jest bardzo nasilony kaszel przypominający koklusz



Diagnostyka opiera się na wykryciu w surowicy przeciwciał przeciwko mykoplazmie za pomocą odczynu wiązania dopełniacza. Za dodatnie uważa się miano w wysokości 1:128 i wyższe



Lekami z wyboru są antybiotyki makrolidowe

Zakażenie odbywa się drogą kropelkową poprzez cząsteczki pyłu oraz drogą kontaktu bezpośredniego. Oprócz szybkiego rozprzestrzeniania się zakażenia w środowiskach zamkniętych często obserwowane są zachorowania w rodzinie. Mimo znacznego rozpowszechnienia patogenu do objawów klinicznych dochodzi jedynie u 3–10% zakażonych.

Zachorowania występują najczęściej w okresach jesienno-zimowych. Obserwuje się zwiększenie częstości zapadalności co 4–5 lat [1].

Okres wylęgania trwa przeciętnie 2–3 tygodni. Objawy początkowe mogą się utrzymywać dość długo w postaci nieżyty nosa, górnych dróg oddechowych, bólu gardła, zapalenia ucha. Często towarzyszą im silne bóle głowy i osłabienie. Charakterystyczny jest bardzo nasilony kaszel przypominający koklusz, występują też trudności w odksztuszeniu wydzieliny (znaczne uszkodzenie rzęsek). Mogą występować nasilone wymioty. U chorych z astmą może wystąpić zaostrzenie objawów choroby [3, 4].

Niekiedy przy masowej inwazji patogenu początek może być nagły, z dreszczami, wysoką gorączką, bólami mięśni, obok męczącego kaszlu pojawia się narastająca duszność, a nad płucami wysłuchuje się liczne świsty i furczenia.

Objawy ze strony układu oddechowego kojarzą się często z objawami ze strony innych narządów:

- na skórze obserwuje się plamiste wysypki o charakterze przelotnym, może występować także wysypka pęcherzykowa; rzadziej obserwować można występowanie rumienia guzowatego lub w cięższych przypadkach zespołu Stevensa-Johnsona;
- u 20–40% pacjentów mogą występować: biegunka, wymioty, zapalenie wątroby (najczęściej bez żółtaczk), zapalenie trzustki;
- obserwowano także niedokrwistość hemolityczną, aplazję szpiku;

- dość często występują zaburzenia rytmu serca oraz zapalenie mięśnia sercowego;
- zapalenie opon i mózgu, ataksję, niedowład opisuje się u 0,1–7% pacjentów;
- rzadko występuje zespół hemolityczno-mocznicowy.

Badaniem fizykalnym przez dłuższy czas mimo niejednokrotnie obserwowanej duszności nie stwierdza się zmian słuchowych. W późnych okresach toku leczenia występują dyskretne furczenia, drobne rżżenia. Natomiast stwierdzane zmiany w RTG klatki piersiowej są zaskakująco duże. Pojawiają się najczęściej pod koniec pierwszego tygodnia od wystąpienia objawów choroby. Obraz RTG nie jest charakterystyczny. Zmiany lokalizują się często w dolnych częściach przeważnie obu płuc. Są to jednolite smużaste zaciemnienia, niekiedy z niewielkimi obszarami niedodmy. W 20% przypadków niepokojące mogą być powiększone węzły okołopłucnowe z towarzyszącym wysiękiem w jamie opłucnowej.

U młodszych dzieci zmiany są bardzo nietypowe. W badaniach laboratoryjnych nie ma żadnych charakterystycznych odchyleń. Lekko podwyższone mogą być wykładniki stanu zapalnego.

Diagnostyka opiera się na wykryciu w surowicy przeciwciał przeciwko mykoplazmie („złoty standard”) za pomocą odczynu wiązania dopełniacza. Przeciwciała pojawiają się zwykle około 10. dnia od momentu zakażenia. Za dodatnie uważa się miano w wysokości 1:128 i wyższe, jak również ewidentny wzrost miana w kolejnych oznaczeniach wykonanych w 2-tygodniowych odstępach. Wykonuje się również test immunoenzymatyczny ELISA, wykrywający przeciwciała przeciwko adhezyjne w klasie IgG, IgM, IgA. Specyficzne przeciwciała w klasie IgM wykrywa się w 7–9. dniu infekcji. Miano przeciwciał w klasie IgA narasta przez 3 tygodnie, a następnie obniża się. Przeciwciała w klasie IgG mogą utrzymywać się przez wiele lat i świadczą jedynie o zetknięciu się z patoge-

nem, a nie o czynnym zakażeniu. Czułość metody jest bardzo wysoka.

Materiał genetyczny *Mycoplasma* można wykrywać za pomocą testów genetycznych (PCR, *polymerase chain reaction*), których swoistość to 98–100%. Wykrywa się też zimne aglutyniny w surowicy (20–50% chorych). Hodowla patogenu jest bardzo trudna i mało dostępna.

Leczenie u większości chorych jest początkowo empiryczne i zwykle całkowicie nieefektywne. Ponieważ mykoplazmy nie mają ściany komórkowej, β -laktamy nie mają tu zastosowania.

Po ustaleniu etiologii dochodzi do zmiany leczenia na celowane. Lekami z wyboru są antybiotyki makrolidowe, których skuteczność jest bardzo wysoka [5–7]. Najstarszym przedstawicielem tej grupy jest erytromycyna. Modyfikując jej strukturę chemiczną, otrzymano jej pochodne: klarytromycynę i azytromycynę, które lepiej przenikają do tkanek i dają mniej objawów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego. Antybiotyki te wykazują przede wszystkim właściwości bakteriostatyczne, ale wobec niektórych patogenów mogą też działać bakteriobójczo [6, 7]. Ich szerokie spektrum działania, mało działań niepożądanych spowodowały szerokie zastosowanie w leczeniu pozaszpitalnych atypowych zapaleń płuc [8].

Antybiotyki makrolidowe stosowane w mykoplazmatycznym zapaleniu płuc przejawiają również pozytywne działanie na układ odpornościowy organizmu dziecka oraz działanie przeciwzapalne [9–12].

Erytromycynę do niedawna stosowano w ilości 20–40 mg/dobę w dawkach podzielonych, jednak u małych dzieci i młodzieży powoduje to częste biegunki. Obecnie najczęściej podaje się klarytromycynę (15 mg/kg/d., co 12 godz.), a u starszych dzieci i młodych dorosłych 250–500 mg co 12 godz. W tej grupie pacjentów możliwe jest też podawanie klarytromycyny raz na dobę, przy użyciu tabletek o modyfikowanym uwalnianiu. Anty-

biotyko terapia powinna trwać co najmniej 3 tygodnie — minimum 10 dni. W przypadku skrócenia tego czasu można się spodziewać nawrotów choroby.

Klarytromycyna dostępna jest również w postaci dożylniej.

Według niektórych autorów nosicielstwo *Mycoplasma pneumoniae* mimo antybiotykoterapii może się utrzymywać od kilku tygodni do kilku miesięcy. Należy poinformować rodziców, że „pogotowie kaszlowe” ze względu na rozległość uszkodzenia ścian oskrzeli (rzęski) może utrzymywać się bardzo długo.

Następnym co do częstości patogenem wywołującym zapalenie atypowe płuc są chlamydie. Są to Gram-ujemne drobnoustroje bytujące wewnątrzkomórkowo cechujące się bardzo złożonym cyklem rozwojowym i całkowitą zależnością energetyczną od gospodarza (bezwzględny pasożyt). W cyklu rozwojowym wyróżnia się 2 główne formy: tak zwane ciała elementarne (zakaźne) i ciała siateczkowate (replikacyjne). Cykl od zakażenia do wydalania zakażonych ciałek elementarnych wynosi 48–72 godzin. Dla człowieka chorobotwórcze są 3 gatunki chlamydii: *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis* oraz *Chlamydia pneumoniae*.

Do zakażenia dochodzi podobnie jak w infekcji *Mycoplasma* — drogą kropelkową. Badania epidemiologiczne nie są zbyt rozległe. U wielu osób stwierdza się obecność przeciwciał bez objawów uprzedniej choroby (zakażenia bezobjawowe).

Chlamydia pneumoniae jest czynnikiem wywołującym zapalenie płuc, a także zapalenie zatok. Do zakażenia dochodzi drogą kropelkową, ostatnio również udowodniono możliwość zakażenia drogą krwiopochodną. Bardzo ważne jest to, że patogen może przez długi czas bytować w aerozolach (nawilżaczach powietrza, klimatyzatorach). Do zakażeń może dochodzić wśród członków jednej rodziny, a także epidemicznie w skupiskach dzieci.



***Chlamydia pneumoniae* jest czynnikiem wywołującym zapalenie płuc, a także zapalenie zatok**



***Chlamydia trachomatis*
to dość rzadki czynnik
etiologiczny zapalenia
spojówek i zapalenia płuc
u noworodków**



***Chlamydia psittaci*
najczęściej wywołuje
zapalenie płuc
u hodowców ptaków
(papuzica)**

Patogen namnaża się w makrofagach pęcherzykowych, monocytach, komórkach nabłonka, uszkadzając je, co powoduje nadreaktywność oskrzeli na wszelkie bodźce z zewnątrz. Udowodniono powiązanie zakażenia tym patogenem z astmą oskrzelową. Ponadto infekcja *Chlamydomphila pneumoniae* indukuje w organizmie dziecka produkcję IgE, powodując inne reakcje alergiczne.

Przewlekłe nierozpoznane zakażenie *Chlamydomphila pneumoniae* może mieć niekorzystny wpływ na gospodarkę lipidową — antygeny chlamydii wykrywano w blaszkach miażdżycowych. Obecność przeciwciał przeciwko *Chlamydomphila pneumoniae* wykazano u 10% dzieci w wieku 5–10 lat, u 30–40% młodych dorosłych oraz u 50% ludzi po 50. rż. Zachorowanie nie pozostawia trwałej odporności. Znane są przypadki trwałego nosicielstwa w nosogardzieli po przebytych zakażeniu. *Chlamydomphila pneumoniae* jest czynnikiem etiologicznym około 3–58% zakażeń dróg oddechowych u dzieci w wieku 3–15 lat, 2,7–33% pozaszpitalnych zapaleń płuc i 15–75% zapaleń oskrzeli.

Niemowlęta chorują bardzo rzadko. Obraz kliniczny jest niecharakterystyczny. Przebieg choroby jest łagodny; występują stan podgorączkowy oraz nasilony ból gardła i chrypka, bóle mięśni i głowy. Pojawia się nasilony jak w krztuścu kaszel. Zmiany osłuchowe nad płucami są znikome, czasem wysłuchuje się pojedyncze trzeszczenia. Dość często stwierdza się cechy obturacji drzewa oskrzelowego. Choroba może przebiegać ciężko u dzieci najmłodszych lub z obniżoną odpornością. W RTG można stwierdzić drobnoplamiste zagęszczenia w dolnych i środkowych partiach płuc, zmiany śródmiąższowe, powiększenie węzłów chłonnych wnekowych. W diagnostyce wykorzystuje się odczyn immunofluorescencji bezpośredniej (IFA, *indirect immuno-fluorescence assay*). Po założeniu hodowli na podłożu komórkowym dodaje się znakowane monoklonalne przeciwciała przeciwko *Chlamydomphila*

pneumoniae — jest to metoda bardzo wysokiej czułości i swoistości.

Inną metodą jest odczyn wiązania dopełniacza. O zakażeniu świadczy obecność przeciwciał w klasie IgM o mianie > 1:16 lub w klasie IgG 1:512, a także stwierdzenie podwyższenia się miana (4-krotnie) w klasie IgG w odstępach 14-dniowych.

Przeciwciała pojawiają się w okresie około 3 tygodni. Należy pamiętać, że nie wszyscy zakażeni je produkują. Wykrycie materiału genetycznego *Chlamydomphila pneumoniae* metodą PCR ma całkowitą wiarygodność, jest jednak jeszcze mało dostępne. Hodowla wymaga specjalnych linii komórkowych. Leczenie jest podobne jak w zakażeniu *Mycoplasma* — u dzieci głównie klarytromycyna w dawce 10–15 mg/kg/dobę co najmniej przez 10 dni (na podstawie wytycznych amerykańskich z października 2008 r.). U dorosłych czasami stosuje się tetracykliny i chinolony nowszych generacji.

Chlamydia trachomatis to dość rzadki czynnik etiologiczny zapalenia spojówek i zapalenia płuc u noworodków. Należy o nim pamiętać, jeśli zapalenie płuc występuje u dziecka w pierwszych 2 miesiącach życia (ok. 25% zakażeń dotyczy noworodków < 3. miesiąca życia).

Oprócz zapalenia płuc bakteria ta może wywoływać zapalenie gardła, ucha środkowego i obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci starszych.

Wykazano obecność przeciwciał u noworodków z tak zwanym „bezgorączkowym zapaleniem płuc”. U dorosłych patogen ten może wywoływać zapalenie dróg moczowych m.in. nierzęzątkowe zapalenie cewki moczowej. W leczeniu stosuje się makrolidy.

Chlamydia psittaci — najczęściej wywołuje zapalenie płuc u hodowców ptaków (papuzica). Zakażenia u dzieci obserwuje się sporadycznie jako bezgorączkową chorobę, z suchym kaszlem i bólem głowy. Rzadko opisywane są cięższe przebiegi o charakte-

rze septycznym. Diagnostyka opiera się na badaniach serologicznych. Zarówno badania laboratoryjne, jak i obrazowe płuc dają nietypowe wyniki.

Innym coraz częściej obserwowanym patogenem wywołującym atypowe zapalenie płuc jest *Legionella pneumophila*. Jest to Gram-ujemna pałeczka. Rodzaj *Legionella* obejmuje aż 45 gatunków. Najczęściej zapalenie płuc wywołuje *Legionella pneumophila*, rzadziej inne gatunki. Żyje głównie wewnątrz komórki, jest ciepłolubna i oporna na działanie chloru. Jej naturalnym rezerwuarem są zbiorniki wodne [13, 14].

W warunkach codziennych pałeczki *Legionella* kolonizują inhalatory, urządzenia klimatyzacyjne (zakażenia szpitalne), baseny, nawilżacze powietrza, krany, a nawet szpitalne wodociągi. Zakażenie dróg oddechowych może nastąpić wskutek wdychania aerozolu (klimatyzacja) lub przy zachłynięciu się zakażoną wodą, na przykład w basenie. Przypuszcza się, że zapadalność na legionellozę jest wielokrotnie wyższa niż się to ocenia [15]. Na podstawie badań epidemiologicznych stwierdza się, że *Legionella* jest czynnikiem etiologicznym w 2–19% zachorowań [16]. W ciężkich zakażeniach śmiertelność może przekraczać 25%.

Zakażenia pałeczkami *Legionella* są często związane z podróżą (9,8–23%) [17]. W Stanach Zjednoczonych jest 3. z kolei czynnikiem wywołującym pozaszpitalne zapalenie płuc i aż 40% szpitalnych zapaleń płuc z powodu kolonizacji sieci wodociągowej [18]. W Polsce ze względu na zwiększającą się rozpoznawalność infekcji tym patogenem wprowadzono obowiązek rejestracji legionellozy.

Legionellowe zapalenie płuc nie ma charakterystycznego obrazu klinicznego. Etiologię tę należy wziąć pod uwagę u pacjentów szpitalnych korzystających z urządzeń nawilżających, klimatyzacji, u pacjentów pracujących w myjniach samochodowych, przy pielęgnacji fontann, basenów,

urządzeń klimatyzacyjnych, a także u pacjentów z cukrzycą, po transplantacjach, po oddechu wspomaganym, biorących kąpiele lecznicze, po pobytach w sanatoriach [19].

Do zarażenia nie dochodzi bezpośrednio od chorego człowieka. Okres wylęgania trwa 1–10 dni. Po raz pierwszy opisano zbiorowe zakażenie w 1976 roku na zjeździe weteranów legionu amerykańskiego w Pensylwanii. Przebieg zakażenia kojarzył się z niewydolnością wielonarządową.

Po kilku dniach objawów paragrypowych dołącza się wysoka gorączka, z dreszczami, kaszel z plwociną podbarwioną krwią. Obserwuje się bradykardię, sinicę, duszność. Powikłaniami narządowymi mogą być zapalenie wsierdza, mięśnia sercowego, zapalenie mózgu i porażenia nerwów obwodowych. U 20–40% chorych pojawia się biegunka z zaburzeniami świadomości. Badania laboratoryjne wykazują podwyższone parametry stanu zapalnego, trombocytopenię, wzrost transaminaz i LDH w surowicy, mogą wystąpić żółtaczka i zaburzenia jonowe. Zmiany w RTG są ewidentne, ale nie mają cech typowych. Cofają się bardzo wolno, mogą pozostawiać ogniska zwłóknienia i niedodmy. Łagodna postać legionellozy zwana „gorączką Pontiac” manifestuje się objawami grypowymi, biegunką, suchym kaszlem. Diagnozę ustala się za pomocą wykrycia antygenów pałeczek *Legionella* metodą immunofluorescencji bezpośredniej, najczęściej w moczu (test Bivac). Oznaczenia najlepiej wykonywać w 7 dni po zakażeniu. Swoistość jest wysoka. Metodą immunofluorescencji pośredniej można wykryć obecność swoistych przeciwciał. Znamienny jest czterokrotny wzrost miana do 1:256 w pojedynczym oznaczeniu. W metodzie ELISA miano powyżej 1:128 w klasie IgM świadczy o zakażeniu. Można też wykryć materiał genetyczny legionelli metodą PCR.

Leczenie — erytromycyna lub klarytromycyna przez 3 tygodnie. Można też poda-



Zakażenia drobnoustrojami atypowymi mogą pozostawić skutki kliniczne w postaci nasilonego kaszlu utrzymującego się przez wiele miesięcy

wać antybiotyki z grupy fluorochinolonów i tetracykliny.

Podział zapaleń płuc na typowe i atypowe ma obecnie znaczenie głównie historyczne ze względu na wykrycie i udokumentowanie wszystkich patogenów wywołujących zapalenie „atypowe” płuc oraz dobrze poznany ich

przebieg kliniczny. Należy pamiętać, że zakażenia drobnoustrojami atypowymi mogą pozostawić skutki kliniczne w postaci nasilonego kaszlu utrzymującego się przez wiele miesięcy. Mogą także być czynnikiem ujawniającym i podtrzymującym astmę oraz powodować napady świszczącego oddechu u dzieci.

PIŚMIENNICTWO

- Zielonka T.M. Epidemiologia chorób układu oddechowego. *Medycyna po Dyplomie* 2005; 2 (107): 129–141.
- Martin R.E., Bates J. Atypical Pneumonia. *Inf. Dis. Clin. North. Amer.* 1991; 5: 585.
- Kraft M., Cassell G.H, Pak J. i wsp. *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma. *Chest* 2002; 121: 1782–1788.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH publication no. 023659 Bethesda, 2002.
- Wierzbowski A., Hoban D.J., Hisanaga T. i wsp. The Use of Macrolides In Treatment of Upper Respiratory Tract Infections. *Curr. All. Asthma Rep.* 2006; 6: 171–181.
- Anzueto A. Norris S. Clarithromycin in 2003 sustained efficacy and safety in an area of rising antibiotic resistance. *Int. Jour. Antimicrob. Agents* 2004; 24: 1–17.
- Matute A.J., Schurink C.A. i wsp. Double-blind Placebo Controlled Study Comparing the Effect of Azitromycin with Claritromycin an Oropharyngeal and Bowel Microflora. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 21: 427–431.
- Vasquez E.G., Mensa J. i wsp. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24: 190–195.
- Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides an underappreciated benefit in the treatment of community acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions. *J. Antimicrobiol. Chemother.* 2005; 55: 10–21.
- Tamaoki J. The Effects of Macrolides on Inflammatory Cells 2004; 2 (supl.): 41–51.
- Labro M.T. Anti-inflammatory activity of macrolides a new therapeutic potential. *J. Antimicrobiol. Chemother.* 1998; 41 (supl.) 37–46.
- Jaffe A., Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung diseases. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 31: 464–473.
- Wales D., Woodhead M. The anti-inflammatory effects of macrolides. *Thorax* 1999; 54 (supl.): 58–62.
- Stypułkowska-Misiurewicz H. Legionelloza. W: Kostrzewski J., Magdzik W. Choroby zakaźne i ich zwalczanie na ziemiach polskich w XX wieku. Wyd. 1, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2001.
- Joseph C., Lee J., van Wijngaarden J., Drasar V., Castellani Pastoris M. European Guidelines for Control and Prevention of Travel Associated Legionnaires Disease. *Eur. Surveillance Scheme Travel associated Legionnaires Disease and EWGLI.* 2002: 1–74.
- Bohte R., Furth R., van den Broek P.J. Aetiology of community acquired pneumonia a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995; 50: 543–547.
- Joseph C. Epidemiology Legionnaires Disease in Europe — 2001. Annual Meeting of the EWGLI Abstract book Malta 2002: 8.
- Maarston B.J., Plouffe J.F., File T.M. Incidence of community acquired pneumonia requiring hospitalization—results of population based active surveillance study in Ohio. *Arch. Inter. Med.* 1997; 157: 1709–1718.
- Stypułkowska-Misiurewicz H., Pancer K. Legionelloza w Polsce w latach 2001–2002 na tle sytuacji epidemiologicznej w Europie.