

Krzysztof Specjalski

Klinika Alergologii Katedry Pneumologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
 Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem

Rola zakażeń *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae* w przebiegu astmy

Role of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in the course of asthma

Abstract

Respiratory infections are one of the major causes of asthma exacerbations. Among numerous pathogens that may lead to exacerbations, particular attention should be paid to atypical bacteria: *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. Despite significant frequency, infections caused by these species are underestimated due to untypical clinical course and lack of easily accessible diagnostic tests.

Although acute infection can be easily linked with deterioration of asthma control, the role of respiratory colonisation by *Chlamydia pneumoniae* or *Mycoplasma pneumoniae* has not been precisely defined. It is known that serologic signs of both past infection and chronic current infection (IgA) with *Chlamydia pneumoniae* or *Mycoplasma pneumoniae* are found more often in asthmatics compared to healthy controls. Besides respiratory colonisation by *Chlamydia pneumoniae* or *Mycoplasma pneumoniae* confirmed by culture or molecular tests is also more common in asthmatics. This is particularly relevant in cases of uncontrolled asthma that followed symptoms of respiratory infection. This may lead to the conclusion that atypical infections can play a role in asthma induction in previously healthy individuals as well as deteriorations in the course of the disease.

Studies mentioned above have led to the new therapeutic possibility — eradication of *Chlamydia pneumoniae*. In some of the studies on eradication with macrolides promising results have been gained in terms of asthma control, but in most of the cases improvement was only temporary.

Key words: asthma, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 4: 284–295

Streszczenie

Zakażenia dróg oddechowych są jedną z najczęstszych przyczyn zaostrzeń astmy. Wśród licznych patogenów, które mogą prowadzić do zaostrzeń, na szczególną uwagę zasługują atypowe bakterie: *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*. Zakażenia nimi wywoływane, mimo że występują często, są niedoszacowane ze względu na nietypowy przebieg i brak powszechnie dostępnych testów diagnostycznych.

O ile ostrą formę zakażenia stosunkowo łatwo jest powiązać z utratą kontroli objawów astmy, o tyle rola kolonizacji dróg oddechowych przez *Chlamydia pneumoniae* lub *Mycoplasma pneumoniae* nie jest do końca wyjaśniona. Wiadomo, że u chorych na astmę częściej niż u zdrowych osób stwierdza się obecność serologicznych wykładników zarówno przebytego w przeszłości ostrego zakażenia *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, jak i toczącego się przewlekłego zakażenia (IgA). Ponadto u chorych na astmę częstsza jest, potwierdzana metodami hodowlanymi lub molekularnymi, kolonizacja dróg oddechowych przez *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*. Dotyczy to zwłaszcza osób z niekontrolowaną astmą, u których pojawienie się objawów choroby było poprzedzone objawami zakażenia. Pozwala to domniemywać, że zakażenia tymi bakteriami mogą odgrywać pewną rolę w inicjacji astmy u osób dotychczas zdrowych oraz następnie niekorzystnie wpływać na przebieg choroby.

Adres do korespondencji: dr n. med. Krzysztof Specjalski, Klinika Alergologii GUMed, ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk, tel./faks: 58 349 16 25, e-mail: specjalski@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 05.11.2009 r.
 Copyright © 2010 Via Medica
 ISSN 0867–7077

Przypuszczenia te doprowadziły do opracowania nowej strategii terapeutycznej, polegającej na eradykacji *Chlamydia pneumoniae*. W nielicznych dostępnych badaniach na ten temat uzyskano obiecujące wyniki, choć w większości przypadków kliniczna poprawa była krótkotrwała.

Słowa kluczowe: astma, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 4: 284–295

Wstęp

Liczba chorych na astmę jest szacowana na całym świecie na około 300 milionów [1]. W Polsce choroba stanowi istotny problem zdrowotny zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci. Szacuje się, że dotkniętych jest nią około 9% dzieci oraz 5,5% dorosłych [2]. Astma jest częstą przyczyną absencji w pracy i szkole, istotnie ogranicza codzienną aktywność wielu chorych oraz, w przypadku niekorzystnego przebiegu, prowadzi do trwałego obniżenia jakości życia [3–5]. Stanowi ponadto źródło wielu kosztów bezpośrednich i pośrednich. Jest zatem istotnym problemem medycznym, społecznym i ekonomicznym [6, 7].

Choć wiedza na temat patomechanizmu i możliwości leczenia astmy oraz ukierunkowania terapii na zapewnienie chorym dobrej jakości życia stale się poszerza, objawy choroby są często trudne do opanowania [8, 9]. W 5–10% przypadków rozpoznaje się astmę trudną do leczenia (*difficult-to-treat asthma*), co oznacza brak kontroli objawów mimo stosowania odpowiednich dawek dwóch lub więcej leków kontrolujących przebieg choroby [10]. Dane te skłaniają do poszukiwania czynników wpływających niekorzystnie na stopień kontroli choroby. Wiadomo, że należą do nich: ekspozycja na alergeny (roztocza kurzu domowego, pyłki roślin, zarodniki grzybów, sierść zwierząt itp.), zmiany temperatury i wilgotności powietrza oraz nieswoiste czynniki drażniące, na przykład dym tytoniowy, pyły, czynniki zawodowe. U osób z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy do zaostrzeń może prowadzić przyjęcie leku z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub pokarmu zawierającego salicylany. Złej kontroli objawów sprzyjają także niektóre współistniejące choroby, na przykład refluks żołądkowo-przełykowy, alergiczny nieżyt nosa, przewlekłe zapalenie zatok [11–13]. W ostatnim czasie zwraca się również uwagę na niekorzystny wpływ otyłości oraz zmian hormonalnych. U niektórych chorych niezadowolające wyniki leczenia wynikają z niestosowania się do zaleceń lekarza, niewłaściwego stosowania leków bądź z przyczyn psychospołecznych.

W występowaniu zaostrzeń istotną rolę odgrywają infekcje układu oddechowego, zarówno wirusowe, jak i bakteryjne [14]. Szacuje się, że zaka-

żenia rinowirusami, adenowirusami, wirusami grypy i paragrypy są związane z około 80% zaostrzeń astmy u dzieci i około 40% u dorosłych [15–17]. Wpływ zakażeń atypowymi bakteriami na przebieg astmy nie został dotychczas jednoznacznie określony, choć wyniki niektórych badań łączą *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae* zarówno z zaostrzeniami, utrzymującą się długotrwałe złą kontrolą objawów, jak i indukcją astmy u osób uprzednio zdrowych.

Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae

Biologia

Chlamydia pneumoniae należy do rzędu *Chlamydiales*, rodziny *Chlamydiaceae*, rodzaju *Chlamydia*, którego przedstawicielami są także trzy inne gatunki bakterii chorobotwórczych: *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis* oraz *Chlamydia pecorum* [18].

Chlamydia pneumoniae jest pasożytem bezwzględnie wewnątrzkomórkowym, który nie może rozmnażać się poza organizmem człowieka. W czasie cyklu rozwojowego występuje w dwóch postaciach: ciała elementarnego i ciała siateczkowatego, retikularnego (RB, *reticulate body*). Ciała elementarne (EB, *elementary bodies*) o średnicy około 300 nm i gruszkowatym kształcie są formą zakaźną. Nie mają możliwości prowadzenia własnego metabolizmu i wytwarzania adenylotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*), a tym samym — są pozbawione zdolności rozmnażania się. Po wnikięciu do komórki żywiciela ciało elementarne powiększa się kilkukrotnie i przekształca w ciało siateczkowate. Jest to forma wegetatywna korzystająca z zasobów energetycznych komórki żywiciela, a przez to zdolna do rozmnażania. W ciągu kilkudziesięciu godzin od zakażenia dochodzi do namnożenia przez podział poprzeczny RB i utworzenia wewnątrzkomórkowego wtrętu. W jego obrębie RB przekształcają się w EB. Wypełniony EB wtręt pęka i dochodzi do uszkodzenia komórki gospodarza oraz uwolnienia *Chlamydiae*. Nowo powstałe EB są zdolne do zarażania kolejnych zdrowych komórek. Opisany cykl rozwojowy trwa około 72 godzin [19].

Mycoplasma pneumoniae należy do klasy *Mollicutes*, rzędu *Mycoplasmatales*, rodziny *Mycoplasmataceae*. Niektóre spośród innych gatunków należących do rodzaju *Mycoplasma* są patogenami (np. *M. hominis*, *M. genitalum*) lub komensalami jamy ustnej (*M. orale*, *M. buccale*, *M. salivarium*) [20].

Komórki *M. pneumoniae* mają średnicę około 300 nm. Jest to zatem jeden z najmniejszych organizmów zdolnych do samodzielnego życia. Brak ściany komórkowej czyni tę bakterię wrażliwą na zamianę ciśnienia osmotycznego i oporną na antybiotyki z grupy β -laktamów. Może czasowo bytować wewnątrz komórek gospodarza, choć, w przeciwieństwie do *Ch. pneumoniae*, nie jest pasożytem bezwzględnie wewnątrzkomórkowym. Szczególnie często atakuje komórki nabłonka rzęskowego dróg oddechowych.

Pierwsze badania związane z chorobotwórczością *M. pneumoniae* przeprowadzono w latach 40. XX w. u chorych na „pierwotną atypową pneumonię”. Pojęcie atypowego zapalenia płuc wprowadzono ze względu na brak klinicznej poprawy po stosowaniu sulfonamidów i nietypowy dla zapalenia bakteryjnego obraz radiologiczny.

Chorobotwórczość

Chlamydia pneumoniae należy do częstszych patogenów wywołujących zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych [21]. Szacuje się, że odpowiada za 10% zapaleń płuc oraz 5% zapaleń oskrzeli. Infekcja jest przenoszona drogą kropelkową, co tłumaczy niejednokrotne występowanie epidemii zachorowań w środowiskach zamkniętych, takich jak koszary, domy dziecka, zakłady opiekuńcze czy szkoły z internatami. Przebieg choroby bywa zazwyczaj łagodny. Dominującymi objawami są: kaszel, gorączka, ból gardła, chrypka. Cięższy przebieg jest możliwy u osób w podeszłym wieku lub obciążonych zaburzeniami odporności. Zakażenie *Ch. pneumoniae* może także, choć rzadziej, przebiegać jako zapalenie ucha środkowego, stawów, wątroby, węzłów chłonnych lub tęczówki.

O powszechności zakażeń świadczy częste występowanie przeciwciał broniących przed *Ch. pneumoniae* w populacji światowej. W badaniu Ferrari i wsp. [22] w grupie młodych dorosłych (20–44 lata) cechy przebytej infekcji stwierdzono u 58,8% mężczyzn oraz 39,6% kobiet. U 10,6% badanych stwierdzono cechy obecnego lub niedawno przebytego zakażenia. Niezależnymi czynnikami ryzyka okazały się płeć męska oraz palenie tytoniu. W badaniu Myashita i wsp. [23] spośród 1018 dorosłych w wieku 22–50 lat zakażenie przebyło 60% (64% mężczyzn oraz 58% kobiet).

Co istotne, zakażenie *Ch. pneumoniae* nierzadko przechodzi w fazę przewlekłą, klinicznie skąpo- lub bezobjawową. Ten przewlekły proces zapalny jest wiązany przez niektórych badaczy z patogenezą choroby wieńcowej, zapalenia wsierdza, miażdżycy, nadciśnienia tętniczego, zapalenia naczyń, stwardnienia rozsianego, sarkoidozy, a także astmy [24–26]. W pojedynczych pracach wskazuje się na zakażenie *Ch. pneumoniae* jako na czynnik rozwoju niektórych chorób nowotworowych, na przykład raka płuca czy chłoniaków niezłośliwych [27–29]. W większości przypadków brakuje jednak przekonujących dowodów jednoznacznie potwierdzających związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zakażeniem a indukcją choroby.

Mycoplasma pneumoniae wywołuje infekcje dróg oddechowych, do których dochodzi zwłaszcza wiosną i jesienią. Jest również jednym z najważniejszych czynników etiologicznych zapaleń płuc [30, 31]. Po okresie inkubacji, trwającym 2–3 tygodnie, stopniowo narastają objawy — kaszel, duszność, ból gardła, nieżyt nosa. Spośród objawów spoza układu oddechowego najczęstsze są: gorączka, nudności, wymioty, bóle głowy, dreszcze, nocne poty [32]. Choroba ma zazwyczaj charakter łagodny i samoograniczający. W cięższych przypadkach, na przykład u chorych z zaburzeniami odporności, stwierdza się wysięk w jamach opłucnej oraz niewydolność oddechową [33].

Podobnie jak w przypadku *Ch. pneumoniae*, szczególnie narażone na zakażenie są osoby żyjące w zamkniętych społecznościach, zwłaszcza młodzi dorośli (skoszarowani żołnierze, uczniowie i studenci mieszkający w internatach lub domach studenckich). Epidemie zachorowań zdarzają się co 3–5 lat. Cechy zakażenia występują wówczas u 65–90% populacji zamieszkującej ognisko epidemii. Bardzo częsty jest przebieg skąpo- lub bezobjawowy, przez co liczba zakażeń bywa niedoszacowana.

U wielu chorych po ustąpieniu objawów ostrej fazy zakażenia przez wiele tygodni utrzymuje się uporczywy kaszel, będący wyrazem nadreaktywności oskrzeli, której istnienie potwierdzono również na modelu zwierzęcym [34]. Do powikłań zakażenia należą: niedokrwistość hemolityczna, ostre zapalenie trzustki, zapalenie ucha, powikłania neurologiczne (zapalenie mózgu, opon mózgowo-rdzeniowych, porażenie połowicze, zespół Guillaina-Barrégo), rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, zespół Stevensa-Johnsona [35]. *Mycoplasma pneumoniae*, podobnie jak *Ch. pneumoniae*, jest wrażliwa na antybiotyki z grupy makrolidów i tetracyklin.

Rozpoznawanie zakażeń

W praktyce klinicznej rozpoznanie zakażenia atypowym patogenem opiera się na danych z wywiadu, znajomości epidemiologii, badaniu przedmiotowym oraz dodatkowych badaniach radiologicznych, serologicznych i mikrobiologicznych. Najczęstszymi objawami klinicznymi zakażenia są: męczący kaszel, ból gardła, chrypka, nieżyt nosa, gorączka, objawy „grypopodobne”, rzadziej — bóle stawowe, bóle i zawroty głowy, nudności i wymioty. Nie ma swoistych objawów pozwalających na ustalenie rozpoznania. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdza się nieswoiste zmiany zapalne mięszu płucnego, okołoskrzelowe oraz odczyn węzłowy. Często zwraca uwagę dysproporcja między skąpymi objawami klinicznymi a rozległymi zmianami w obrazie radiologicznym.

Diagnostyka mikrobiologiczna chorób wywołanych przez bakterie atypowe była zawsze utrudniona przez brak jednego, standaryzowanego testu, który jednoznacznie potwierdziłby lub wykluczył zakażenie. Ponadto niełatwe było pozyskiwanie materiału z dolnych dróg oddechowych do badań mikrobiologicznych.

Obecnie podstawowym badaniem dodatkowym pomocnym w rozpoznawaniu zakażeń *Ch. pneumoniae* i *M. pneumoniae* jest wykrywanie swoistych przeciwciał w surowicy chorych. W tym celu wykorzystuje się technikę mikroimmunofluorescencji (MIF, *microimmunofluorescence test*) lub test immunoenzymatyczny ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay test*) [36]. Czulość w odniesieniu do *Ch. pneumoniae* wynosi w MIF 66–100%, dla testu ELISA — 42–96%, zaś swoistość: 97–100% w MIF i 88–100% dla ELISA [37]. Metodą o historycznym znaczeniu jest odczyn wiązania dopełniacza (OWD) umożliwiający wykrycie nieswoistych gatunkowo przeciwciał przeciw lipopolisacharydom (LPS, *lipopolysaccharide*).

W przypadku *Ch. pneumoniae* przeciwciała klasy M (IgM, *immunoglobulin M*) pojawiają się w 3. tygodniu po zakażeniu i utrzymują się w surowicy przez 2–6 miesięcy. Przeciwciała klasy G (IgG) pojawiają się 6–8 tygodni po zakażeniu i utrzymują się kilka lat. Reinfekcja charakteryzuje się znacznie szybszym wzrostem stężenia IgG. Dogodnym markerem służącym do monitorowania przewlekłego zakażenia jest natomiast stężenie przeciwciał klasy A (IgA), które w prawidłowo zwalczanym zakażeniu obniża się szybko po powrocie do zdrowia, natomiast w fazie przewlekłej pozostaje stabilnie podwyższone. Przy zastosowaniu MIF przyjętymi powszechnie kryteriami diagnostycznymi ostrej infekcji pierwotnej są: miana IgM > 1:16, IgG > 1:512 lub czterokrotny wzrost miana IgG. W reinfekcji stwier-

dza się IgA > 1:32; 1:16 < IgG < 1:512. O przebyciu zakażenia w przeszłości świadczą miana przeciwciał IgG > 1:32 oraz IgA > 1:8.

Oprócz badań serologicznych stosuje się techniki hodowlane. W przypadku *Ch. pneumoniae* namnażanie odbywa się na liniach komórkowych (np. Hela 229, HL, BHK-21, HEp-2), zaś *M. pneumoniae* jest hodowana na wzbogaconych podłożach z białkiem i cholesterolem (wyciąg mięsny, pepton, surowica końska, wyciąg drożdży). Kolonie mają rozmiar 10–2000 μm . Posiadają centrum wrośnięte w głąb podłoża oraz strefę wzrostu powierzchniowego (wygląd „sadzonego jaja”). Czas wzrostu jednej generacji to 19 godzin. Ze względu na czasochłonność metody hodowlane są rzadko stosowane w praktyce klinicznej. Coraz częściej natomiast wykorzystuje się technikę reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) do wykrywania materiału genetycznego patogenów w płynie z płukania oskrzelikowo-pęcherzykowego, indukowanej płwocinie lub wymazach z nosogardzieli [36]. Umożliwia ona wykrycie nawet niewielkiej liczby kopii genomu w materiale. W diagnostyce zakażenia *Ch. pneumoniae* wykorzystuje się startery wiązane przez gen *ompA*, zaś w przypadku *M. pneumoniae* — gen białka adhezyjnego P1 lub fragment genu *16s rDNA*. Dzięki technice PCR jest możliwe wykrywanie obecności zarówno żywych, jak i martwych patogenów, co istotnie zmniejsza ograniczenia dotyczące transportu materiału (można go również długotrwale przechowywać w niskiej temperaturze). Z drugiej jednak strony brak możliwości zróżnicowania DNA bakterii żywych i martwych (na przykład w wyniku stosowanej terapii) może wpływać niekorzystnie na decyzje dotyczące leczenia. Niedogodności tej jest pozbawiona technika reakcji odwrotnej transkrypcji PCR (rtPCR, *reverse transcription PCR*) wykrywająca mRNA, a tym samym pozwalająca zidentyfikować jedynie patogeny aktywne metabolicznie.

***Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae* a astma**

Związki pomiędzy zakażeniami a astmą są opisywane od dawna. Według tak zwanej hipotezy higienicznej wzrost częstotliwości występowania chorób alergicznych wynika z eliminacji pospolitych chorób zakaźnych wieku dziecięcego (między innymi na skutek szczepień profilaktycznych). Z drugiej strony wykazano rozwój nadreaktywności oskrzeli i astmy jako rezultat zakażenia. Dotyczy to zwłaszcza tak zwanej astmy nieatypowej — rozpoczynającej się u osób dorosłych i przebiegającej bez klinicznie istotnych alergii.

Zjawisko infekcyjnej indukcji astmy poznano do tej pory najlepiej w odniesieniu do zakażeń wirusowych, zwłaszcza adenowirusami, RSV (*respiratory syncytial virus*) i rinowirusami [38–42]. Wywołują one odpowiedź immunologiczną typu Th2 związaną z wytwarzaniem interleukiny 4 (IL-4, *interleukin 4*), IL-5, które są cytokinami odgrywającymi także istotną rolę w patomechanizmie chorób alergicznych [43, 44]. Adenowirus wywołuje często zakażenia latentne. Nie dochodzi w nich do replikacji drobnoustroju, a jedynie produkcji części jego białek. Według niektórych badaczy prowadzi to między innymi do zwiększenia ekspresji genów związanych z przewlekłym, tytoniozależnym procesem zapalnym w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) [45].

Mniej wiadomo na temat możliwości indukowania astmy przez bakterie. W tej grupie organizmów najwięcej danych dostarczyły wyniki badań dotyczących bakterii atypowych (zwłaszcza *Chlamydia*), wywołujących przewlekłe zakażenia.

Rola zakażeń *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae* w indukcji astmy

Według niektórych badaczy zakażenia bakteryjne mogą odgrywać pewną rolę w inicjacji astmy u osób dotychczas zdrowych. Dotyczy to zwłaszcza przypadków tak zwanej „astmy o późnym początku” (*late-onset asthma*), nieatopowej, której pojawienie się jest poprzedzone objawami zakażenia wywołanego przez *Ch. pneumoniae* lub *M. pneumoniae* [46].

Wyniki prac obejmujących duże grupy chorych są rozbieżne. Hahn i wsp. [47] jako pierwsi powiązali nowe zachorowania na astmę z zakażeniem *Ch. pneumoniae* na podstawie stwierdzonej u części chorych serokonwersji. W badaniu Sirmatela i wsp. [48] potwierdzono częstsze występowanie istotnych mian IgG i IgA u chorych ze „świeżo” rozpoznaną astmą.

Z drugiej strony Korppi i wsp. [49] nie stwierdzili istotnych różnic w stężeniach IgG i IgA przeciw *Ch. pneumoniae* pomiędzy dziećmi w wieku 1–6 lat, u których rozwinęła się astma, a zdrowymi. Larsen i wsp. [50] i Routes i wsp. [51] w swoich pracach nie potwierdzili z kolei tych różnic w grupie dorosłych osób.

Pośrednio o związkach pomiędzy rozwojem astmy a zakażeniami świadczy również częste występowanie serologicznych cech przebytego w przeszłości lub przewlekłego, aktywnego zakażenia. Cook i wsp. [52] stwierdzili cechy przebytego zakażenia u 35% chorych na astmę przewlekłą stabilną, Von Hertzen i wsp. [53] — u 43% kobiet i 64% mężczyzn chorych na astmę nieatopową. Cechy przewlekłego zakażenia stwierdzono u 23–72% chorych [54, 55].

Z drugiej strony nie brakuje prac przeczących tym obserwacjom. Barbaro i wsp. nie stwierdzili różnic w częstotliwości występowania serologicznych cech przebytego zakażenia *Ch. pneumoniae* u 197 chorych na przewlekłą astmę i u zdrowych osób [56].

Przegląd piśmiennictwa poświęconego związkowi pomiędzy cechami zakażenia i występowaniem astmy przedstawiono w tabeli 1.

Wpływ atypowych zakażeń na rozwój i kontrolę astmy pozostaje problemem niejednoznacznym. Rozbieżności we wnioskach z cytowanych prac mogą w dużej mierze wynikać z odmiennej metodyki. O ile niektórzy autorzy poprzestawali na ocenie serologicznej, inni uzupełniali ją badaniami mikrobiologicznymi bądź molekularnymi (PCR popłuczyn oskrzelikowo-pęcherzykowych lub wymazów z nosogardzieli). Wpływ *Ch. pneumoniae* na przebieg astmy został stosunkowo dobrze udokumentowany zarówno wynikami badań serologicznych, jak i molekularnych. Liczba publikacji dotyczących roli *M. pneumoniae* jest natomiast mniejsza, stąd wydaje się wskazane podjęcie dalszych badań. Nie można też wykluczyć, że częste współistnienie astmy i przewlekłego zakażenia może się wiązać nie tyle z indukcją choroby przez antygeny bakteryjne, co z większą podatnością chorych na infekcje dróg oddechowych.

Rola zakażeń *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae* w przebiegu astmy

Zakażenia bakteriami atypowymi stanowią jedną z częstszych przyczyn zaostrzeń astmy. W badaniu Liebermana i wsp. [66] obejmującym 100 dorosłych chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia astmy serologiczne cechy zakażenia *M. pneumoniae* zauważono u 18%, zaś *Ch. pneumoniae* — u 8% badanych. Dane te różnią się jednak znacznie w zależności od badanej populacji i stosowanych metod diagnostycznych. Stąd w niektórych analizach cechy „świeżego” zakażenia *Ch. pneumoniae* stwierdza się u chorych z zaostrzeniem astmy często (np. Wark i wsp. [67] — 38%), w innych — znacznie rzadziej (np. Allegra i wsp. [68] — 8% zakażeń *Ch. pneumoniae* i 2% — *M. pneumoniae*). Nie brakuje też prac sugerujących marginalną rolę bakterii atypowych wynikającą z niewielkiej częstotliwości zakażeń, nieróżniacej się istotnie od zdrowej populacji [17, 52]. Warto przy tym podkreślić różnice związane ze stosowanymi metodami diagnostycznymi. Na przykład Myashita i wsp. [69] badali cechy zakażenia *Ch. pneumoniae* wśród 168 chorych z zaostrzeniem astmy oraz 108 osób zdrowych za pomocą testu serologiczne-

Tabela 1. Przegląd wybranych publikacji dotyczących związku przebytych w przeszłości i aktualnych przewlekłych zakażeń atypowymi bakteriami z astmą**Table 1. Selected publications concerning relations between past, current chronic infections with atypical bacteria and asthma**

Publikacja Ref.	Liczba badanych/No. patients	Stosowane metody/Methods	Związek z astmą — wyniki/Relation to asthma — results
[53]	332 chorych na astmę (224 nowe przypadki, 108 długotrwałych) 98 osób w grupie kontrolnej	MIF	TAK — występowanie astmy świeżo wykrytej i długotrwałej koreluje z cechami przebytego zakażenia CP. U kobiet IgG stwierdzono: u 11% zdrowych, 28% z nowo wykrytą astmą i 43% z astmą długotrwałą. U mężczyzn odpowiednio u 33%, 50%, 64%
[56]	197 chorych na astmę, 185 zdrowych	MIF	NIE — występowanie IgG przeciw CP tak samo częste w obu grupach
[57]	198 dzieci (badanie w 11. i 21. rż.), w tym 96 chorych na astmę	MIF	NIE — stężenie IgG przeciw CP niższe u chorych na astmę. Bez związku między występowaniem objawów astmy a podwyższonym stężeniem IgG, IgA przeciw CP
[52]	46 chorych na astmę, 1518 osób przyjętych do szpitala z innych przyczyn	MIF	TAK — cechy przebytego zakażenia CP częstsze u chorych na astmę (34,8%) niż u zdrowych (12,7%). Cechy ostrego zakażenia u 4,3% chorych na astmę i 5,7% zdrowych
[58]	139 dzieci z astmą, 174 zdrowych	EIA	NIE — IgA przeciw CP u 31% chorych na astmę i 32% zdrowych, IgG — odpowiednio: 44% i 47%, IgM — 20% i 25%
[59]	150 chorych na astmę, 150 zdrowych	EIA	NIE — CP: IgG u 52% chorych na astmę i 52% zdrowych, IgA — odpowiednio 31% i 37% MP: IgG u 71% chorych na astmę i 70% zdrowych, IgA — odpowiednio u 3% i 5%
[60]	55 chorych ze stabilną astmą, 11 zdrowych	PCR MIF (CP) EIA (MP)	TAK — kolonizacja przez CP lub MP u 56% chorych na astmę (MP — 25, CP — 6 osób) i u 1 osoby zdrowej. Serologia — MP: bez cech zakażenia w obu grupach. CP: cechy zakażenia u 18 chorych na astmę i 1 zdrowego
[54]	33 chorych z przewlekłą astmą, 33 zdrowych	MIF	TAK — IgA przeciw CP u 52% chorych na astmę i 15% zdrowych
[55]	24 chorych ze świeżo rozpoznaną astmą, 62 chorych bez astmy (45 zdrowych, 17 z ostrym zapaleniem oskrzeli)	MIF, EIA	TAK — IgG przeciw CP u 92% chorych na astmę, 84% zdrowych, 88% chorych na ostre zapalenie oskrzeli. IgA — u 72% chorych na astmę, 44% zdrowych, 88% chorych na ostre zapalenie oskrzeli
[61]	100 chorych z serol. wykładnikami przewlekłego zakażenia CP i 100 osób bez tych cech	MIF	TAK — astma częstsza u osób z cechami przewlekłego zakażenia CP (23%) niż u badanych bez podwyższonego stężenia IgA (7%)
[62]	116 chorych na astmę, 50 zdrowych	MIF	TAK — podwyższone stężenie IgA przeciw CP u chorych na astmę w porównaniu ze zdrowymi. Korelacja pomiędzy ciężkością choroby a stężeniem IgA
[63]	74 pary małżeńskie: jeden małżonek — z astmą, drugi — zdrowy	rtPCR	TAK — cechy zakażenia dróg oddechowych przez CP u 22% chorych na astmę i 9% zdrowych
[64]	103 chorych na astmę, 30 zdrowych	EIA	TAK — stężenie IgA przeciw CP (HSP60) wyższe u chorych na astmę w porównaniu ze zdrowymi. Bez różnic w stężeniu IgG, IgA przeciw antygenowi EB CP
[65]	18 chorych na przewlekłą astmę, 11 zdrowych	PCR	TAK — kolonizacja przez MP u 10 chorych na astmę i 1 zdrowego Nie stwierdzono kolonizacji przez CP

CP — *Chlamydia pneumoniae*; MP — *Mycoplasma pneumoniae*; MIF (microimmunofluorescence test) — mikroimmunofluorescencja; EIA (enzyme immunoassay) — test immunoenzymatyczny; PCR (polymerase chain reaction) — reakcja łańcuchowa polimerazy; rtPCR (reverse transcription PCR) — reakcji odwrotnej transkrypcji PCR; EB (elementary bodies) — ciała elementarne

go (MIF), PCR i hodowli. Pozytywne wyniki w zależności od stosowanej metody odnotowano odpowiednio u 9%, 5,4% i 1,2% chorych oraz 0%, 0,9% i 2,8 % zdrowych.

Bakterie atypowe są również czynnikiem wpływającym istotnie na kontrolę astmy w populacji dziecięcej. W badaniu Cunninghama i wsp. [70]

polegającym na obserwacji i diagnostyce zaostrzeń u 108 dzieci cechy zakażenia *Ch. pneumoniae* stwierdzano zarówno w czasie zaostrzeń (23%), jak i w okresie dobrej kontroli objawów (28%). Natomiast stężenie IgA świadczące o przewlekłym zakażeniu było ponad 7-krotnie wyższe u chorych, którzy w trakcie obserwacji mieli cztery lub więcej zaostrzeń

w porównaniu ze zgłaszającymi jedno zaostrzenie. Przytoczone wyniki wydają się potwierdzać przypuszczenie, że zakażenie *Ch. pneumoniae* i zaostrzenie astmy nie są dwoma niezależnie współistniejącymi zjawiskami, ale łączy je związek przyczynowo-skutkowy.

O ile ostrą formę zakażenia łatwo powiązać z zaostrzeniem astmy, o tyle rola przewlekłego zapalenia nie jest do końca wyjaśniona. Problem wydaje się istotny, gdyż do kolonizacji dróg oddechowych przez *Ch. pneumoniae* lub *M. pneumoniae* dochodzi znacznie częściej u chorych na astmę niż u osób zdrowych. Stąd przypuszczenie, że może ona przyczyniać się do pogorszenia kontroli choroby.

W badaniu Biscione i wsp. [63] oceniającym częstotliwość kolonizacji górnych dróg oddechowych przez *Ch. pneumoniae* u 74 par małżeńskich (jeden z małżonków chory na astmę, drugi — zdrowy) stwierdzono ją u 6,4% chorych na astmę i 2,3% zdrowych. W populacji dziecięcej stwierdzono kolonizację u 67% chorych [71]. Zespół Harju i wsp. [72], przeciwnie, stwierdzili występowanie kolonizacji przez *Ch. pneumoniae* z taką samą częstotliwością w grupach chorych na astmę i zdrowych oraz brak zależności pomiędzy zakażeniem a ciężkością choroby.

Kolonizację dróg oddechowych przez *M. pneumoniae* stwierdzono u 55% astmatyków i 9% osób zdrowych [65]. Dane te obarczone są jednak ryzykiem błędu, pochodzą bowiem z pojedynczego badania przeprowadzonego w niewielkiej grupie.

Cytowane wyniki badań z zastosowaniem metod hodowlanych i molekularnych nie rozstrzygnęły jednoznacznie, czy istnieje związek między przewlekłym zakażeniem atypowymi bakteriami a ciężkością lub stopniem kontroli astmy. Więcej danych na ten temat dostarczyły prace z zastosowaniem diagnostyki serologicznej.

W badaniu Blacka i wsp. [73] grupa chorych na astmę, u których stwierdzono serologiczne cechy przewlekłego zakażenia *Ch. pneumoniae*, cechowała się gorszą kontrolą objawów, niższymi wartościami FEV₁ (*forced expiratory volume in 1 second*) oraz większym zapotrzebowaniem na wziewne steroidy w porównaniu z grupą kontrolną. Istniała przy tym odwrotna zależność pomiędzy mianem przeciwciał IgG a wartością FEV₁. Obserwacje te potwierdza wynik badania Von Hertzen i wsp. [62]. Określono w nim stężenie przeciwciał klas G i A przeciw *Ch. pneumoniae* wśród 116 chorych na astmę, stwierdzając związek między mianem IgA i stopniem ciężkości choroby. Z drugiej strony nie brakuje prac, w których nie potwierdza się tych zależności [56].

Prawdopodobne mechanizmy wpływu zakażeń *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae* na rozwój i przebieg astmy

Pomimo wyników badań sugerujących związek między zakażeniem bakteriami atypowymi a rozwojem i ciężkim przebiegiem astmy, patomechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony. Przypuszcza się, że przewlekłe zakażenie indukuje proces zapalny prowadzący do rozwoju nadreaktywności oskrzeli i astmy. Prowadzone do tej pory badania dotyczyły przede wszystkim roli *Ch. pneumoniae* w rozwoju astmy. Mniej wiadomo natomiast o ewentualnym wpływie *M. pneumoniae* na indukcję przewlekłego zapalenia.

Stwierdzono, że zakażenie komórek nabłonkowych układu oddechowego oraz makrofagów przez *Ch. 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 , *tumor necrosis factor alfa*), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 [74–76]. W badaniach *in vitro* zauważono także istotny wzrost wytwarzania interferonu β (IFN- β , *interferon beta*) oraz czynnika wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) w komórkach mięśni gładkich oskrzeli. Substancje te, istotnie zwiększając proliferację komórek mięśniówki, przyczyniają się prawdopodobnie do rozwoju przebudowy oskrzeli u chorych na astmę z towarzyszącym przewlekłym zakażeniem *Ch. pneumoniae* [77].

Rolę w rozwoju astmy wydają się także odgrywać białka szoku termicznego (HSP, *heat shock proteins*) *Ch. pneumoniae*. Opisano ich rolę zarówno w inicjacji astmy, jak i w patomechanizmie zaostrzeń [55]. Powodują one między innymi zwiększenie wytwarzania metaloproteinaz związanych z rozwojem przebudowy oskrzeli [78, 79].

Istotny jest również antyapoptotyczny wpływ zakażenia na komórki, w których bytuje *Ch. pneumoniae* [80, 81]. Apoptoza jest zjawiskiem fizjologicznym, koniecznym dla prawidłowego funkcjonowania tkanek. Odgrywa także znaczącą rolę podczas zakażenia patogenami wewnątrzkomórkowymi, ograniczając ich rozprzestrzenianie i wyzwalając odpowiedź zapalną. Zahamowanie apoptozy zapewnia bakterii ochronę przed układem immunologicznym gospodarza i umożliwia długotrwałe korzystanie z zasobów energetycznych zajętych komórek. Hamowany jest również proapoptotyczny wpływ glikokortykosteroidów na komórki stanu zapalnego. Można tym tłumaczyć często niezadowalające efekty stosowania tych leków. Mediatorami odgrywającymi istotną rolę w tym procesie

są TNF- α oraz IL-8 [82]. Patomechanizm zahamowania apoptozy nie został w pełni poznany. Przypuszcza się, że dochodzi do blokady kilku szlaków pobudzających proces, między innymi do zapobiegania aktywacji kaspaz oraz wydzielania mitochondrialnego cytochromu c [83].

Zakażenie *M. pneumoniae* prowadzi natomiast do wzmożonego wydzielania IL-5, IL-8 oraz TNF- α [84]. Zmiany takie stwierdzono między innymi w grupie dzieci z cechami obturacji oskrzeli po przebyciu zakażenia tą bakterią [85]. Na modelu zwierzęcym opisano natomiast rozwój nadreaktywności oskrzeli związanej z zakażeniem *M. pneumoniae*. Pojawiała się ona jednocześnie z rozwojem zmian zapalnych i była związana ze zmniejszeniem wytwarzania IFN- γ [86]. Ze względów etycznych podobnych badań nie prowadzono na ludziach. Wiadomo jednak, że w komórkach nabłonkowych osób chorych na astmę zakażenie *M. pneumoniae* zwiększa ekspresję genu *MUC5AC*, prowadząc do wzmożonego wytwarzania mucyny [87].

Do tej pory nie wyjaśniono, dlaczego u niektórych osób dochodzi do przejścia zakażenia w fazę przewlekłą, podczas gdy w większości przypadków jest ono skutecznie zwalczane. Być może istnieje ku temu predyspozycja genetyczna. Niektórzy badacze wiążą częstszą zapadalność na zakażenia *Ch. pneumoniae* oraz na astmę z występowaniem polimorfizmu genu dla białka MBL (*mannose-binding protein*) biorącego udział w ochronie komórek przed zakażeniem. Stwierdzono, że niektóre allele charakteryzują się mniejszą aktywnością, co wiązało się z częstszymi zakażeniami [88, 89].

Mechanizm wpływu atypowych bakterii na pogorszenie kontroli astmy również nie został dokładnie wyjaśniony. Z pewnością jest on wypadkową przewlekłego procesu zapalnego indukowanego przez zakażenie oraz stosowanego leczenia. Z jednej strony zatem dochodzi do wytwarzania cytokin prozapalnych odpowiedzialnych za zaostrzenie astmy i przebudowę oskrzeli. Z drugiej — stosowana steroidoterapia, oprócz korzystnego działania przeciwzapalnego, wpływa istotnie na odpowiedź układu immunologicznego. Steroidy zmniejszają wytwarzanie IL-12 — cytokiny indukującej wytwarzanie IFN- γ , a tym samym odpowiedź komórkową (Th1) [90–92]. Jednocześnie zwiększają sekrecję IL-10 oraz TGF- β , co dodatkowo zwiększa odpowiedź humoralną (Th2), a zmniejsza komórkową (Th1) [93, 94]. W zakażeniach atypowymi bakteriami, które mogą bytować w komórkach gospodarza (na przykład w makrofagach), to właśnie sprawna odpowiedź komórkowa gwarantuje eliminację patogenu.

Zakażenie atypowym patogenem często prowadzi zatem do zaostrzenia astmy. W celu przywrócenia dobrej kontroli objawów choroby stosuje się steroidy. Jednak w wyniku supresji odpowiedzi komórkowej, zamiast opanowania zaostrzenia paradoksalnie leki te uniemożliwiają eliminację zakażenia [94]. Według niektórych badaczy opisane zjawisko błędnego koła może u wielu chorych prowadzić do długotrwałej utraty kontroli objawów astmy.

Wpływ eradykacji *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae* na przebieg astmy

Opisane hipotezy doprowadziły do opracowania nowej strategii terapeutycznej. Zakładając bowiem, że astma jest wywoływana zakażeniem bakteryjnym, jego wyleczenie powinno prowadzić do poprawy kontroli choroby, a być może nawet do jej ustąpienia. Wpływ eradykacji *Ch. pneumoniae* i *M. pneumoniae* na kontrolę astmy był oceniany w wielu badaniach, jednak większości z nich nie kontrolowano placebo i obejmowała niewielkie grupy chorych [95, 96]. W opublikowanych w ostatnich latach pracach, które są częściowo pozbawione tych niedoskonałości, w większości potwierdza się skuteczność eradykacji (tab. 2).

W badaniu Kraft i wsp. [97] 55 chorych na astmę przewlekłą stabilną zakwalifikowano do sześciotygodniowego leczenia klarytromycyną lub placebo. Przed włączeniem leczenia przeprowadzono diagnostykę w kierunku zakażenia *Ch. pneumoniae* lub *M. pneumoniae* (badania serologiczne i hodowla), uzyskując pozytywny wynik u 31 badanych. Istotną poprawę w zakresie parametrów spirometrycznych oraz obniżenie stężenia TNF- α , IL-5 i IL-12 w popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych stwierdzono wyłącznie w grupie chorych zakażonych przynajmniej jedną z bakterii i leczonych antybiotykiem.

W wielośrodkowym badaniu Blacka i wsp. [98] uczestniczyło 232 chorych na astmę z serologicznymi cechami zakażenia *Ch. pneumoniae* lub *M. pneumoniae*. Badanym podawano przez 6 tygodni roksytromycynę (2 razy dziennie 150 mg) lub placebo. Po zakończeniu terapii stwierdzono poprawę parametrów spirometrycznych w grupie leczonej antybiotykiem, ale była ona krótkotrwała.

Johnston i wsp. [99] badali z kolei skuteczność telitromycyny u chorych wymagających hospitalizacji z powodu zaostrzenia astmy. Oprócz rutynowego leczenia stosowano przez 10 dni telitromycynę (2 razy dziennie po 400 mg) lub placebo. Istotną poprawę w zakresie kontroli objawów oraz wartości FEV₁ odnotowano w grupie otrzymującej

Tabela 2. Wpływ leczenia przeciwbakteryjnego na przebieg astmy

Table 2. Effect of antibioticotherapy on the course of asthma

Publikacja Ref.	Materiał /Material	Potwierdzenie zakażenia /Confirmation of infection	Schemat leczenia /Treatment protocol	Poprawa TAK/NIE /Response YES/NO	Uwagi/Comments
[97]	55 chorych na astmę przewlekłą stabilną	PCR (płyn z BAL, wymazy z górnych dróg oddechowych) — MP lub CP u 31 chorych	Klarytromycyna 2 × 500 mg lub placebo 6 tygodni	TAK	W grupie leczonych klarytromycyną z potwierdzonym zakażeniem istotny statystycznie wzrost FEV ₁ oraz obniżenie stężenia TNF- α , IL-5, IL-12 mRNA w płynie z BAL
[98]	232 chorych na astmę	U wszystkich serologiczne cechy zakażenia CP (IgG, IgA)	Roksytromycyna 2 × 150 mg lub placebo 6 tygodni	TAK	W grupie leczonej roksytromycyną istotny wzrost wieczornego PEF, efekt ograniczony do okresu antybiotykoterapii Bez różnic w zakresie objawów klinicznych i jakości życia
[99]	278 chorych w okresie zaostrzenia astmy	Diagnostyka serologiczna, PCR, hodowla — u 61 chorych cechy zakażenia MP lub CP lub obydwoma patogenami	Standardowe leczenie + telitromycyna 800 mg lub placebo 10 dni	TAK	W grupie leczonej telitromycyną większa poprawa w zakresie objawów klinicznych Brak różnic w wartościach PEF Brak zależności pomiędzy obecnością zakażenia a skutecznością leczenia
[100]	63 chorych na astmę	—	Klarytromycyna 2 × 250 mg lub klarytromycyna 3 × 250 mg lub placebo 8 tygodni	TAK	Zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli w teście z metacholiną Brak różnic w wartościach FEV ₁
[101]	14 chorych na astmę aspirynową (łagodną lub umiarkowaną)	—	Roksytromycyna 2 × 150 mg lub placebo 8 tygodni	TAK	W grupie leczonej roksytromycyną istotne zmniejszenie eozynofilii, ECP, poprawa kontroli choroby
[102]	75 chorych na ciężką astmę	—	Metyloprednizolon + troleandomycyna 250 mg lub placebo 2 lata	NIE	Brak istotnych różnic w zakresie redukcji dawek GKS i kontroli objawów
[103]	19 chorych na ciężką astmę	—	Troleandomycyna 250 mg + metyloprednizolon lub troleandomycyna 250 mg + prednizolon lub placebo + metyloprednizolon	TAK	Między grupami 1 i 3 istotna różnica w zakresie redukcji dawki GKS
[104]	17 chorych na astmę epizodyczną	—	Klarytromycyna 2 × 200 mg lub placebo 8 tygodni	TAK	W grupie leczonej klarytromycyną istotna poprawa kontroli objawów, obniżenie eozynofilii we krwi i w płwocinie, ECP w surowicy i płwocinie. Brak różnic w wynikach testu prowokacji metacholiną
[105]	3 chorych z astmą sterydozależną	—	Klarytromycyna 2 × 500 mg ok. 12 miesięcy	TAK	U 2 chorych możliwe było odstawienie doustnych GKS U 1 chorego poprawa parametrów spirometrycznych oraz jakości życia

MP — *Mycoplasma pneumoniae*; CP — *Chlamydia pneumoniae*; PCR (polymerase chain reaction) — reakcja łańcuchowa polimerazy; BAL (bronchoalveolar lavage) — płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe; FEV₁ (forced expiratory volume in one second) — natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa; TNF- α (tumor necrosis factor α) — czynnik martwicy nowotworów α ; PEF (peak expiratory flow) — szczytowy przepływ wydechowowy; ECP (eosinophil cationic protein) — białko kationowe eozynofili; GKS — glikokortykosteroidy

antybiotyk. Co ciekawe, poprawa miała miejsce zarówno u chorych zakażonych *Ch. pneumoniae* lub *M. pneumoniae*, jak i u tych, u których takiego zakażenia nie stwierdzono.

Pomimo obiecujących wyników niektórych badań należy podkreślić, że korzystny wpływ makrolidów na kontrolę astmy może być niezależny od eradykacji *Ch. pneumoniae* lub *M. pneumoniae* i wynikać jedynie z przeciwzapalnej aktywności leków. Makrolidy zmniejszają ekspresję molekuł adhezji (endoteliny 1, ICAM-1 [*inter-cellular adhesion molecule 1*]) oraz IL-6, TNF- α , IL-8, IL-1 β , skracają czas przeżycia granulocytów kwasochłonnych [100] oraz hamują metabolizm glikokortykosteroidów, znacząco wzmacniając ich działanie.

W pracach, w których nie określano profilu serologicznego badanych, nie sposób zdefiniować, które z właściwości makrolidów zapewniły korzystny efekt kliniczny lub poprawę parametrów w zakresie badań czynnościowych.

Podsumowanie

Ostre zakażenia *Ch. pneumoniae* i *M. pneumoniae* są często związane z zaostrzeniami astmy. Z drugiej strony przewlekłe, bezobjawowe zakażenie *Ch. pneumoniae* prowadzi zapewne do długotrwałego pogorszenia stopnia kontroli objawów astmy. Wyniki licznych badań potwierdzających te relacje skłaniają do rozpowszechnienia diagnostyki zakażeń atypowymi bakteriami, zwłaszcza w przypadkach astmy trudnej do leczenia, w której nieznaną są czynniki prowadzące do nasilenia objawów.

Eradykacja patogenów wydaje się obiecującą metodą leczenia wybranych chorych, choć skuteczności metody jeszcze jednoznacznie nie potwierdzono.

Piśmiennictwo

- Global Initiative for Asthma (GINA). Med. Prakt. 2008; WS1.
- Małolepszy J., Liebhart J., Wojtyniak B., Pisiewicz K., Plusa T. Prevalence of allergic diseases in Poland. Alerg. Astma Immunol. 2000; 5: 163–169.
- Mohangoo A., Essink-Bot M., Juniper E., Moll H., de Koning H., Raat H. Health-related quality of life in preschool children with wheezing and dyspnea: preliminary results from a random general population sample. Quality of Life Research 2005; 14: 1931–1936.
- Ehrs P., Aberg H., Larsson K. Quality of life in primary asthma. Respir. Med. 2001; 95: 22–30.
- Chełmińska M., Werachowska L., Niedożytko M. i wsp. Jakość życia chorych na astmę dobrze i źle kontrolowaną. Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 70–75.
- Weiss K., Sullivan S. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 107: 3–8.
- Smith D., Malone D., Lawson K., Okamoto L., Battista C., Saunders W. A national estimate of the economic costs of asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 787–793.
- Bateman E., Boushey H., Bousquet J. i wsp. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal control study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836–844.
- De Marco R., Bugiani M., Cazzoletti L. i wsp. The control of asthma in Italy. A multicentre descriptive study on young adults with doctor diagnosed current asthma. Allergy 2003; 58: 221–228.
- Robinson D., Campbell D., Durham S., Pfeffer J., Barnes P., Chung K. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. Eur. Respir. J. 2003; 22: 478–483.
- Brinke A., Sterk P., Masclee A. i wsp. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. Eur. Respir. J. 2005; 25: 812–818.
- Wong C., Chua C., Liam C., Goh K. Gastro-oesophageal reflux disease in 'difficult-to-control' asthma: prevalence and response to treatment with acid suppressive therapy. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 23: 1321–1327.
- Ponte E., Franco R., Nascimento H. i wsp. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. Allergy 2008; 63: 564–569.
- Dales R., Schweitzer I., Toogood J. i wsp. Respiratory infections and the autumn increase in asthma morbidity. Eur. Respir. J. 1996; 9: 72–77.
- Johnston S., Pattemore P., Sanderson G. i wsp. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. BMJ 1995; 310: 1225–1229.
- Nicholson K., Kent J., Ireland D. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. BMJ 1993; 307: 982–986.
- Teichtahl H., Buckmaster N., Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. Chest 1997; 112: 591–596.
- Kayser F. Mikrobiologia lekarska. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2007; 306–312.
- Nitach-Osuch A., Choroszy-Król I., Wardyn A. Zakażenia wywołane przez *Chlamydia pneumoniae*. Górnicki Wyd. Med., Wrocław 2001.
- Zaremba M., Borowski J. Mikrobiologia lekarska. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2004; 348–350.
- Clements H., Stephenson T., Gabriel V. i wsp. Rationalised prescribing for community acquired pneumonia: a closed loop. Arch. Dis. Child. 2000; 83: 320–324.
- Ferrari M., Poli A., Olivieri M. i wsp. Seroprevalence of Chlamydia pneumoniae antibodies in a young population sample living in Verona. Infection 2000; 28: 38–41.
- 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.
- Ngeh J., Anand V., Gupta S. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis — what we know and what we don't. Clin. Microb. Infect. 2002; 8: 2–13.
- Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. Eur. Respir. J. 2004; 24: 171–181.
- Gaede K., Wilke G., Brade L., Brade H., Schlaak M., Muller-Quernheim J. Anti-Chlamydia immunoglobulin prevalence in sarcoidosis and usual interstitial pneumonia. Eur. Respir. J. 2002; 19: 267–274.
- Anttila T., Lehtinen T., Leinonen M. i wsp. Serological evidence of an association between chlamydial infections and malignant lymphomas. Br. J. Haemat. 1998; 103: 150–156.
- Littman A., White E., Jackson L. i wsp. Chlamydia pneumoniae infection and risk of lung cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2004; 13: 1624–1630.
- Jackson L., Wang S., Nazar-Stewart V., Grayston J., Vaughan T. Association of Chlamydia pneumoniae immunoglobulin A seropositivity and risk of lung cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2000; 9: 1263–1266.
- Menendez R., Cordoba J., Cuandra P. i wsp. Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community-acquired pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 1868–1873.
- Ruiz M., Ewig S., Marcos M. i wsp. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 397–405.
- Mansel J., Rosenow E., Smith T., Martin J. Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Chest 1989; 95: 639–646.
- Perez C., Leigh M. Mycoplasma pneumoniae as the causative agent for pneumonia in the immunocompromised host. Chest 1991; 100: 860–861.
- Martin R., Chu H., Honour J., Harbeck R. Airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness after Mycoplasma pneumoniae infection in a murine model. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2001; 24: 577–582.
- Maresh H., Klimek J., Quintiliani R. Myocardial dysfunction and hemolytic anemia in a patient with Mycoplasma pneumoniae infection. Chest 1977; 71: 410–413.

36. Daxboeck F., Krause R., Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin. Microb. Infect.* 2003; 9: 263–273.
37. 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. Microb.* 2002; 40, 1603–1609.
38. Bramley A., Vitalis T., Wiggs B., Hegele R. Effects of respiratory syncytial virus persistence on airway responsiveness and inflammation in guinea-pigs. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 1061–1067.
39. Eriksson M., Bennet R., Nilsson A. Wheezing following lower respiratory tract infections with respiratory syncytial virus and influenza A in infancy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 11: 193–197.
40. Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1501–1507.
41. Reijonen T., Kotaniemi-Syrjänen A., Korhonen K., Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000; 106: 1406–1412.
42. 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.
43. Monick M., Powers L., Hassan I. i wsp. Respiratory syncytial virus synergizes with Th2 cytokines to induce optimal levels of TARC/CCL17. *J. Immunol.* 2007; 179: 1648–1658.
44. Lee F., Walsh E., Falsey A. i wsp. Human infant respiratory syncytial virus (RSV)-specific type 1 and 2 cytokine responses ex vivo during primary RSV infection. *J. Infect. Dis.* 2007; 195: 1779–1788.
45. Vitalis T., Kern I., Croome A., Behzad H., Hayashi S., Hogg J. The effect of latent adenovirus 5 infection on cigarette smoke-induced lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 664–669.
46. Yano T., Ichikawa Y., Komatu S., Arai S., Oizumi K. Association of *Mycoplasma pneumoniae* antigen with initial onset of bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1348–1353.
47. Hahn D., Bukstein D., Luskin A., Zeitz H. Evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection in steroid-dependent asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 45–49.
48. Sirmatel F., Ustunsoy H., Sirmatel O., Akdemir I., Dikensoy O. The relationship between *Chlamydia pneumoniae* seropositivity and peripheral vascular diseases, acute myocardial infarction and late-onset asthma. *Infection* 2003; 31: 367–368.
49. Korppi M., Paldanius M., Hyvarinen A., Nevalainen A., Husman T. *Chlamydia pneumoniae* and newly diagnosed asthma: a case-control study in 1 to 6-year-old children. *Respirology* 2004; 9: 255–259.
50. Larsen F., Norn S., Mordhorst C., Skov P., Milman N., Clementsen P. *Chlamydia pneumoniae* and possible relationship to asthma. Serum immunoglobulins and histamine release in patients and controls. *APMIS* 1998; 106: 928–934.
51. Routes J., Nelson H., Noda J., Simon F. Lack of correlation between *Chlamydia pneumoniae* antibody titers and adult-onset asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 391–392.
52. Cook P., Davies P., Tunnicliffe W., Ayres J., Honeybourne D. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. *Thorax* 1998; 53: 254–259.
53. Von Hertzen L., Toyryla M., Gimishanov A. i wsp. Asthma, atopy and *Chlamydia pneumoniae* antibodies in adults. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 522–528.
54. Gencay M., Rudiger J., Tamm M., Soler M., Perruchoud A., Roth M. Increased frequency of *Chlamydia pneumoniae* antibodies in patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1097–1100.
55. Huittinen T., Hahn D., Antilla T., Wahlstrom E., Saikku P., Leinonen M. Host immune response to *Chlamydia pneumoniae* heat shock protein 60 is associated with asthma. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1078–1082.
56. Barbaro M., Resta O., Aliani M. i wsp. Seroprevalence of chronic *Chlamydia pneumoniae* infection in patients affected by chronic stable asthma. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; 8: 358–362.
57. Mills G., Lindeman J., Fawcett J., Herbison G., Sears M. *Chlamydia pneumoniae* serological status is not associated with asthma in children or young adults. *Int. J. Epidemiol.* 2000; 29: 280–284.
58. Nagy A., Kozma G., 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.
59. Tuuminen T., Edelstein I., Punin A., Kislova N., Strachounski L. Use of quantitative and objective enzyme immunoassays to investigate the possible association between *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* antibodies and asthma. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10: 345–348.
60. Martin R., Kraft M., Chu H., Berns E., Cassell G. A link between chronic asthma and chronic infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 595–601.
61. Falck G., Gnarpe J., Hansson L., Svardsudd K., Gnarpe H. Comparison of individuals with and without specific IgA antibodies to *Chlamydia pneumoniae*: respiratory morbidity and the metabolic syndrome. *Chest* 2002; 122: 1587–1593.
62. Von Hertzen L., Vasankari T., Liippo K., Wahlstrom E., Puolakainen M. *Chlamydia pneumoniae* and severity of asthma. *Scand. J. Infect. Dis.* 2002; 34: 22–27.
63. Biscione G., Corne J., Chauhan A., Johnston S. Increased frequency of detection of *Chlamydia pneumoniae* in asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 745–749.
64. Savykoski T., Harju T., Paldanius M. i wsp. *Chlamydia pneumoniae* infection and inflammation in adults with asthma. *Respiration* 2004; 71: 120–125.
65. Kraft M., Cassell G., Henson J. i wsp. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 998–1001.
66. Lieberman D., Liberman D., Printz S. i wsp. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 406–410.
67. Wark P., Johnston S., Simpson J., Hensley M., Gibson P. *Chlamydia pneumoniae* immunoglobulin A reactivation and airway inflammation in acute asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 834–840.
68. Allegra L., Blasi F., Centanni S. i wsp. Acute exacerbations of asthma in adults: role of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 2165–2168.
69. Myashita N., Kubota Y., Nakajima M., Niki Y., Kawane H., Matsushima T. *Chlamydia pneumoniae* and exacerbations of asthma in adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 405–409.
70. Cunningham A., Johnston S., Julious S., Lampe F., Ward M. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. *Eur. Resp. J.* 1998; 11: 345–349.
71. Webley W., Salva P., Andrzejewski C. i wsp. The bronchial lavage of pediatric patients with asthma contains infectious *Chlamydia*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1083–1088.
72. Harju T., Leinonen M., Nokso-Koivisto J. i wsp. Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum or pharyngeal secretions of adults with stable asthma. *Thorax* 2006; 61: 579–584.
73. Black P., Scicchitano R., Jenkins C. i wsp. Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 12: 254–259.
74. Heinemann M., Susa M., Simmacher U., Marre R., Essig A. Growth of *Chlamydia pneumoniae* induces cytokine production and expression of CD14 in human monocyte cell line. *Infect. Immun.* 1996; 64: 4872–4875.
75. 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.
76. 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.
77. Rodel J., Woytas M., Groh A. i wsp. Production of basic fibroblast growth factor and IL6 by human smooth muscle cells following infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Infect. Immun.* 2000; 68: 3635–3641.
78. Rodel J., Assefa S., Prochnau D. i wsp. Interferon- β induction by *Chlamydia pneumoniae* in human smooth muscle cells. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2001; 31: 9–15.
79. Rodel J., Prochnau D., Prager K., Pentcheva E., Hartmann M., Straube E. Increased production of matrix metalloproteinases 1 and 3 by smooth muscle cells upon infection with *Chlamydia pneumoniae*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003; 38: 159–164.
80. Airenne S., Surcel H., Tuukkanen J., Leinonen M., Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* inhibits apoptosis in human epithelial and monocyte cells lines. *Scand. J. Immunol.* 2002; 55: 360.
81. Rajalingan K., Al-Younes H., Muller A., Meyer T., Szczepek A., Rudel T. Epithelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae* are resistant to apoptosis. *Infect. Immun.* 2001; 69: 7880–7888.

82. Adachi T., Motojima S., Hirata A. i wsp. Eosinophil apoptosis caused by theophylline, glucocorticoids and macrolids after stimulation with IL-5. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: S207–S215.
83. Fan T., Lu H., Hu H. i wsp.: Inhibition of apoptosis in *Chlamydia*-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation. *J. Exp. Med.* 1998; 187: 487–496.
84. Sohn M., Lee K., Choi S., Kwon B., Chang M., Kim K. Effect of *Mycoplasma pneumoniae* lysate on interleukin-8 gene expression in human respiratory epithelial cells. *Chest* 2005; 128: 322–326.
85. Esposito S., Droghetti R., Bosis S., Claut L., Marchisio P., Principi N. Cytokine secretion in children with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and wheeze. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34: 122–127.
86. Chu H., Honour J., Rawlinson C., Harbeck R., Martin R. Hygiene hypothesis of asthma: a murine asthma model with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Chest* 2003; 123 (supl. 3): 390.
87. Kraft M., Adler K., Ingram J. i wsp. *Mycoplasma pneumoniae* induces airway epithelial cell expression of MUC5AC in asthma. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 43–46.
88. Koch A., Melbye M., Sorensen P. i wsp. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 2001; 285: 1316–1321.
89. Blotta M., DeKruyff R., Umetsu D. Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes. *J. Immunol.* 1997; 158: 5589–5595.
90. DeKruyff R., Fang Y., Umetsu D. Corticosteroids enhance the capacity of macrophages to induce Th2 cytokine synthesis in CD4+ lymphocytes by inhibiting IL-12 production. *J. Immunol.* 1998; 160: 2231–2237.
91. Larsson S., Linden M. Effects of corticosteroid, budesonide, on production of bioactive IL-12 by human monocytes. 1998; 10: 786–789.
92. John M., Lim S., Seybold J. i wsp. Inhaled corticosteroids increase interleukin-10 but reduce macrophage inflammatory protein-1 α , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interferon- γ release from alveolar macrophages in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 156–162.
93. Hodge S., Hodge G., Flower R., Han P. Methyl-prednisolone up-regulates monocyte interleukin-10 production in stimulated whole blood. *Scand. J. Immunol.* 1999; 49: 548–553.
94. Herten von L. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 546–556.
95. Emre U., Roblin P., Gelling M. i wsp. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1994; 148: 727–732.
96. Hahn D., Golubjatnikow R. Asthma and chlamydial infection: a case series. *J. Fam. Pract.* 1994; 38: 589–595.
97. Kraft M., Cassell G., Pak J., Martin R. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002; 21: 1782–1788.
98. Black P., Blasi F., Jenkins C. i wsp. Trial of Roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 536–541.
99. Johnston S., Blasi F., Black P., Martin R. The effect of telithromycin in acute exacerbation of asthma. *N. Eng. J. Med.* 2006; 354: 1589–1600.
100. Kostadima E., Tsiodras S., Alexopoulos E. i wsp. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 714–717.
101. Shoji T., Yoshida S., Sakamoto H., Hasegawa H., Nakagawa H., Amayasu H. Anti-inflammatory effect of roxithromycin in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 950–956.
102. Nelson H., Hamilos D., Corsello P., Levesque N., Buchmeier A., Bucher B. A double-blind study of troleandomycin and methylprednisolone in asthmatic subjects who require daily corticosteroids. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 398–404.
103. Kamada A., Hill M., Ikle D., Brenner A., Szeffler S. Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 873–882.
104. Amayashu H., Yoshida S., Eloana S. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84: 594–598.
105. Garey K., Rubinstein I., Gotfried M., Khan I., Varma S., Danziger L. Long-term clarithromycin decreases prednisone requirements in elderly patients with prednisone-dependent asthma. *Chest* 2000; 118: 1826–1827.