

# Antybiotyki makrolidowe w terapii zapaleń płuc wywoływanych przez drobnoustroje atypowe cz.I

Prof. AM dr hab. n. med.  
**Andrzej Emeryk**

Klinika Chorób Płuc  
i Reumatologii AM w Lublinie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab.  
n.med. Ewa Tuszkiewicz-Misztal

T E R A P I A

## Macrolides in the treatment of pneumoniae due to atypical pathogens. Part I

### S U M M A R Y

Within last few years, much attention has been put on respiratory tract infection, particularly pneumoniae caused by atypical pathogens. The most important of them are: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* i *Legionella pneumophila*. The community-acquired pneumoniae (CAP) caused by these atypical pathogens constitute 15-60% of all CAP in children and 3-42% in adults. The clinical picture, serological and bacteriological tests should be done together to determine CAP etiology. Macrolides and particularly spiramycin known for its unique properties are the first choice drugs for CAP due to atypical pathogens.

W ostatnich latach zwraca się coraz większą uwagę na zakażenia dróg oddechowych, w tym szczególnie zapalenia płuc u wywoływane przez drobnoustroje atypowe. Najważniejsze z nich to: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* i *Legionella pneumophila*. Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) wywołane przez drobnoustroje atypowe stanowi 15-60% wszystkich PZP u dzieci oraz 3-42 % u dorosłych. Obraz kliniczny, badania serologiczne i bakteriologiczne pozwalają na ustalenie etiologii PZP. Makrolidy, a wśród nich cechująca się niepowtarzalnymi własnościami spiramycyna od lat pozostają lekami pierwszego rzutu w terapii PZP wywołanych przez drobnoustroje atypowe.

Emeryk A.: Antybiotyki makrolidowe w terapii zapaleń płuc wywoływanych przez drobnoustroje atypowe. cz.I. *Alergia*, 2008, 1: 44-48

**Tabela 1** Najważniejsze czynniki etiologiczne

Wiek dziecka	Przyczyny częste	Przyczyny rzadkie
0 - 20 dzień	Bakterie: <i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococci</i> gr B, <i>Listeria monocytogenes</i>	Bakterie: <i>Beztlenowce</i> , <i>Streptococci</i> gr. D, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pn.</i> , <i>Ureaplasma urealiticum</i> Wirusy: <i>Cytomegalovirus</i> , <i>Herpes simplex virus</i>
3 tydzień - 3 miesiąc	Bakterie: <i>Streptococcus pn.</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i>	Bakterie: <i>Bordetella pertussis</i> , <i>H. influenzae</i> B, <i>Maraxella catharhalis</i> ,

	Wirusy: Adenovirus, Influenza virus, Parainfluenza virus 1,2,3, RSV	Staph. aureus, Ureaplasma urealiticum Wirusy: Cytomegalovirus
4 miesiąc - 5 lat	Bakterie: Chlamydomphila pn., Mycoplasma pn., Streptococcus pn., Wirusy: Adenovirus, Influenza virus, Parainfluenza virus 1,2,3, Rhinovirus, RSV	Bakterie: H. influenzae B, Maraxella catharhalis, Mycobacterium tuberculosis, Neisseria meningitidis, Staph. aureus Wirusy: Varicella-zoster virus
6 lat – 18 lat	Bakterie: Chlamydomphila pn., Mycoplasma pn., Streptococcus pn.,	Bakterie: H. influenzae B, Legionella sp., Mycobacterium tuberculosis, Staph. aureus Wirusy: Adenovirus, Epstein-Barr virus, Influenza virus, Parainfluenza virus 1,2,3, Rhinovirus, RSV, Varicella-zoster virus

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) jest ciągle jednym z najczęstszych pośród ciężkich zakażeń u dzieci i dorosłych. Zapadalność na PZP w USA u dzieci wynosi 30-40 przyp./1000 dzieci/rok (1). W oparciu o badania fińskie szacuje się, że zachorowalność u dzieci powyżej 5 roku życia wynosi ok. 16/1000/rok, u wśród dzieci młodszych nawet 36/1000/rok; ponad połowa dzieci z PZP wymaga leczenia szpitalnego (2). W latach 90-tych ubiegłego wieku, a tylko wiarygodne dane z tego okresu są dostępne, w Europie chorowało na PZP ok. 2,5 mln dzieci/rok (3). W jednym z nowych badań w grupie dzieci niemieckich wykazano, że ciężka postać PZP wymagająca leczenia szpitalnego występuje z częstością ok. 30/100000/rok. W tym samym badaniu zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje atypowe (tzw. atypowe zapalenie płuc) wykryto u 24/100000/rok (4). W/g ostrożnego szacunku WHO na całym świecie na zapalenie płuc umiera rocznie ok. 2 mln dzieci (5).

Zapadalność na PZP u dorosłych wynosi 6-10 przyp./1000 w grupie osób do 40 lat i znacznie częściej, bo 34-40 przyp./1000 w grupie osób powyżej 75 lat, z czego ok. 1/3 wymaga hospitalizacji (w tym 5-10% w OIOM) (6, 7).

## Etiologia PZP u dzieci

Najważniejsze czynniki etiologiczne w zapaleniach płuc u dzieci zebrano w Tabeli I, wydzielając patogeny występujące często i rzadko w poszczególnych grupach wiekowych (8). Jest stosunkowo mało wiarygodnych badań u dzieci. Bardzo dobrze udokumentowaną analizą jest badanie Michelow i wsp. (9).

**W tym dużym badaniu epidemiologiczno-klinicznym przeprowadzonym w USA w grupie dzieci z PZP wymagających hospitalizacji wykazano, że patogen bakteryjny typowy (Streptococcus pn., Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus) występował**

- u 26% dzieci,
- bakterie atypowe (Mycoplasma pn., Chlamydomphila pn.) u 11% (jednak aż u 47% dzieci < 5 r.ż.),
- etiologię mieszaną (bakteryjno/wirusową) rozpoznano u 23%,
- wirusową u 19%,

- a u pozostałych 21% nie udało się ustalić czynnika przyczynowego.

Z kolei w badaniu Principi i wsp. przeprowadzonym we Włoszech właśnie patogeny atypowe były najważniejszą przyczyną poszpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych wymagających hospitalizacji (głównie zapaleń płuc) w grupie 613 dzieci w wieku 2-14 lat (*Mycoplasma pn.* u 34% i *Chlamydomphila pn.* u 14%), co obrazuje rycina 1 (10).

**Porównaniu tych dwóch badań pokazuje, iż należy rozważyć międzykontynentalne, krajowe i regionalne różnice w częstotliwości występowania poszczególnych**

**drobnoustrojów. Stąd istnieje potrzeba krajowych/regionalnych badań nad epidemiologią zapaleń płuc u dzieci i dorosłych. Stale też pojawiają się nowe drobnoustroje istotne w zakażeniach dolnych dróg oddechowych u dzieci, jak choćby ludzki metapneumowirus (11).**

Nieliczne badania epidemiologiczne przeprowadzone w Polsce pokazały, iż *Mycoplasma pn.* może odpowiadać za 25-38% zapaleń płuc u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym (12) oraz za 38% PZP u młodzieży i dorosłych (13), a co 4-5 lat obserwuje się wzrost liczby zachorowań (14).

## Etiologia PZP u dorosłych

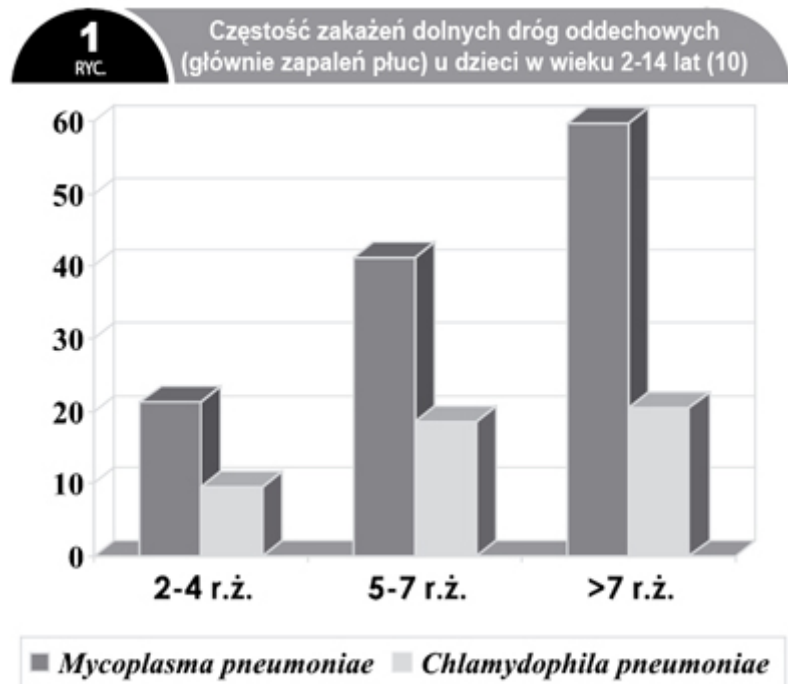
**Tabela 2** Znaczenie gatunków *Mycoplasma* w patologii

Gatunki <i>Mycoplasma</i> (M)	Drogi oddechowe moczowe	Rola w patologii człowieka
<i>M. buccale</i>	+ -	Nie
<i>M. faucium</i>	+ -	Nie
<i>M. fermentans</i>	++	Tak ?
<i>M. hominis</i>	- +	Tak
<i>M. genitalium</i>	- +	Tak
<i>M. lipophilum</i>	+ -	Nie
<i>M. orale</i>	+ -	Nie
<i>M. pinan</i>	??	Nie
<i>M. penetrans</i>	- +	?
<i>M. primatum</i>	++	Nie
<i>M. pneumoniae</i>	+ -	Tak
<i>M. salivarum</i>	+ -	Nie
<i>M. spermatophilum</i>	- +	Nie

Najczęstszym patogenem wywołującym PZP u dorosłych jest *Streptococcus pn.* (11-42% zidentyfikowanych przyczyn (15, 16).

Drobnoustroje *Mycoplasma pn.* oraz *Chlamydomphila pn.* są przyczyną PZP u 3-42% chorych, częściej u ludzi młodych, a sama choroba ma zazwyczaj łagodny przebieg i najczęściej nie wymaga hospitalizacji (17, 18). *Legionella pn.*, a przede wszystkim serotyp I jest przyczyną PZP u ok. 3-6 % chorych (19, 20), choć spotyka się w literaturze dane wskazujące, iż nawet 20% wszystkich PZP wymagających hospitalizacji jest wywołanych przez ten patogen (21).

Pozostałe drobnoustroje powodują PZP znacznie rzadziej, w dość dobrze określonych grupach ryzyka (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pn.*, *Pseudomonas aeruginosa*, bakterie beztlenowe)(22).



## Drobnoustroje atypowe

Patogeny atypowe cechują się zespołem dość swoistych cech mikrobiologicznych, które pozwoliły na ich wyodrębnienie z pośród innych patogennych dla człowieka drobnoustrojów (23, 24). W patologii schorzeń układu oddechowego biorą udział tylko niektóre rodzaje i gatunki tych drobnoustrojów, co na przykładzie rodzaju *Mycoplasma* przedstawiono w Tabeli II (25). Najczęściej do tej grupy mikrobiologiczno-klinicznej zalicza się następujące gatunki: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila trachomatis*, *Chlamydophila psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella psittaci*, *Coxiella Burneti* oraz *Francisella tularensis* (18, 26).

**Największe znaczenie w patologii dolnych dróg oddechowych, w tym w etiopatogenezie zapaleń płuc mają: *Mycoplasma pneumoniae* (dzieci i dorośli), *Chlamydophila pneumoniae* (dzieci i dorośli), *Chlamydophila trachomatis* (dzieci) oraz *Legionella pneumophila* (dorośli) (8, 18).**

Z kolei w tabeli III zebrano najistotniejsze cechy mikrobiologiczne trzech najważniejszych z klinicznego punktu widzenia patogenów atypowych (20, 27, 28).

## Obraz kliniczny zapaleń płuc wywołanych przez drobnoustroje atypowe

**Tabela 3** Najważniejsze cechy mikrobiologiczne trzech najważniejszych

<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– najmniejsze samodzielnie żyjące mikroorganizmy 0,2-0,3 µm, pleomorficzne</li> <li>– patogen wyspecjalizowany w przyleganiu do komórek dróg oddechowych</li> <li>– obecność bł. komórkowej, brak ściany komórkowej, niewrażliwe na beta-laktamy</li> <li>– mały genom, duże wymagania dla hodowli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– bakteria o obligatoryjnym rozwoju wewnątrzkomórkowym</li> <li>– bakteria Gram (-)</li> <li>– materiał genetyczny: DNA, RNA</li> <li>– metaboliczny pasożyt (brak własnego ATP)</li> <li>– swoisty cykl rozwojowy (ciałko elementarne, siateczkowate, przetrwałe)</li> <li>– namnaża się w różnych komórkach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gram ujemna pałeczka tlenowa, o względnie obligatoryjnym rozwoju wewnątrzkomórkowym</li> <li>– fagocytowana przez makrofagi płucne (hamowanie fuzji lizosomów)</li> <li>– droga zakażenia: aerozol zawierający patogen</li> </ul>

Obraz kliniczny i radiologiczny zapaleń płuc wywoływanych przez drobnoustroje atypowe nie jest na tyle charakterystyczny, żeby można postawić w oparciu o te dane pewne rozpoznanie. Wydaje się też, że obecnie obraz kliniczny PZP wywołanych przez patogeny atypowe i patogeny typowe jest podobny do siebie bardziej, niż kiedyś (18). Tłumaczy się to częstą koincydencją z innymi bakteriami (*Str. pneumoniae*, *H. influenzae*) oraz uprzednio przeżytym zakażeniem układu oddechowego (*Chlamydophila pn.*) (24). Najczęściej cytowane różnice między zapaleniem płuc „typowym” a zapaleniem płuc „atypowym” (wywołanym przez drobnoustroje atypowe) zebrano w Tabeli IV (29).

**Tabela 4** Cechy różnicujące zapalenie płuc „typowe” z zapaleniem płuc „atypowym”

Objaw/cecha	Patogen typowy	Patogen atypowy
Początek	Często nagły	Zwykle powolny
Sezon	Jesień/zima	Każda pora roku

Bóle głowy	+/-	+
Bóle mięśniowe	+/-	+
Światłowstręt	-	+/-
Ciepłota ciała	> 39-40 °C	< 39-40 °C
Dreszcze	+	+/-
Toksemia	+	+/-
Kaszel, plwocina	Produktywny, plwocina ropna	Nieproduktywny, plwocina skąpa, śluzowa
Tachypnoe	+	+/-
Objawy towarzyszące	Katar, bóle brzucha	Pęcherzowe zapalenie błony bębenkowej, zapalenie gardła
Objawy fizyczne z płuc	Trzeszczenia, rzężenia	Rzężenia (+/-), cechy obturacji oskrzeli (+/-) lub bezobjawowo
Zmiany w narządach mięsnych	+/-	+
Liczba leukocytów	> 15000/mm <sup>3</sup>	< 15000/mm <sup>3</sup> , możliwa limfocytoza
CRP	Podwyższone	Może być w normie
Objawy radiologiczne	+	+/-
Terapia antybiotykiem beta-laktamowym	Skuteczna	Nieskuteczna

Opis oznaczeń: (+) – cecha wyraźnie zaznaczona lub częsta, (+/-) – cecha rzadko występująca lub słabo zaznaczona, (-) – cecha nieobecna.

Niektórzy autorzy grupują pewne cechy kliniczne zapaleń płuc mogące pomóc w przybliżeniu ustalenia, z jakim patogenem atypowym mamy do czynienia (26). W tabeli V zestawiono takie cechy dla zapaleń płuc wywołanych przez *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* i *Legionella pneumophila*. Wydaje się, że przedstawione elementy charakteryzujące te trzy typy zapaleń płuc mogą być bardziej przydatne u dorosłych, niż u dzieci.

## Diagnostyka zakażeń patogenami atypowymi

Ze względu na wysoką nieswoistość obrazu klinicznego i radiologicznego w diagnostyce zakażeń patogenami atypowymi, w tym zapaleń płuc należy przeprowadzić badania

pomocnicze. Hodowla jest bardzo trudna i czasochłonna - na przykład czas wyhodowania *Mycoplasma pn.* sięga 1-3 tygodni (28). Stąd też w diagnostyce zakażeń tym drobnoustrojem wykorzystuje się badania serologiczne, różne metody wykrywające antygen drobnoustroju oraz metodę polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR). W testach serologicznych poszukuje się przeciwciał w klasie IgM, a czasem także w klasie IgG i IgA w celu ustalenia charakteru zakażenia (ostre, przewlekłe, reinfekcja). Obecnie najczęściej wykonuje się test typu EIA (enzyme-linked immunoassay), w którym wynik uzyskuje się w ciągu kilkadziesiąt minut (25). Coraz większe zastosowanie znajduje metoda PCR, w której stosuje się materiał pobrany z wymazu z gardła lub wydzielinę z dolnych dróg oddechowych (30).

Podobnie jest w przypadku zakażeń wywołanych przez *Chlamydia pn.* Jednakże tutaj metody serologiczne, a wśród nich często stosowana metoda mikroimmunofluorescencji (MIF) są mniej czułe, a przeciwciała w klasie IgM pojawiają się dopiero po 3 tygodniach choroby (23, 27). Poza tym istnieją rozbieżności co do interpretacji i przydatności badania poziomu różnych przeciwciał (IgG, IgA, sIgA, IgM) przeciwko ciałku elementarnemu (EB) lub białku Hsp60 (31). W praktyce może być przydatny algorytm diagnostyczny oparty o badania serologiczne pozwalający z dużym prawdopodobieństwem wskazać na fazę zakażenia *Chlamydia pn.* (27)(ryc. 1).

Aktualnie dostępne są testy wykrywające antygen bezpośrednio w pobranym materiale (wymaz z gardła, popłuczyny oskrzelowe), które wykorzystują reakcję antygen-przeciwciała znakowane znacznikiem fluorescencyjnym, co czyni tę metodę wysoce użyteczną dla bieżących decyzji diagnostyczno-terapeutycznych (23, 31).

Diagnostyka zakażeń o etiologii pn. obejmuje hodowlę (metoda rzadko wykorzystywana), identyfikację antygenów bakteryjnych w moczu (szybki, prosty i tani test) identyfikację charakterystycznych fragmentów kwasów nukleinowych patogenu w materiale z dolnych dróg oddechowych (PCR i jej odmiany: RT-PCR, nested-PCR, multiplex-PCR)(32).

Rzadziej wykonuje się badania serologiczne (8).

#### Piśmiennictwo:

1. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57 (suppl 1); i1-i24.
2. Jokinen V, Heiskanen L, Juvonen H i wsp. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 977-988.
3. Ruskanen O, Merdsola J. Childhood community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 163-172.
4. Weigl JA, Puppe W, Belke O i wsp. Population-based incidence of severe pneumonia in children in Kiel, Germany. *Klin PEDIATR* 2005; 217: 211-219.
5. Bryce J, Boshi-Pinto C, Shibuya K i wsp. WHO Child Health Epidemiology Reference Group: WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365: 1147-1152.
6. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (suppl 4); i1-i64.
7. McFarlane JT, Boldy D. 2004 update of BTS guidelines-what new? *Thorax* 2004; 59: 964-966.
8. Ostapchuk M, Donna M, Roberts M i wsp. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am Fam Physician* 2004; 70: 899-908.
9. Michelow C, Olsen K, Lozano J i wsp. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonias in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-707.
10. Principi N, Esposito S, Blasi F i wsp. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1281-1289.
11. Principi N, Bosis S, Esposito S. Human metapneumovirus in paediatric patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 301-308.
12. Kałużewski S, Jagielski M, Rastawicki W i wsp. Ocena występowania zakażeń wywołanych przez *Mycoplasma pneumoniae* w Polsce w latach 1970-1993 na podstawie badań serologicznych. *Przegl Epidemiol* 1994; 48: 165-172.
13. Dudko S, Plusa T, Chciałowski A i wsp. Serologiczne badania przesiewowe atypowych czynników (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) w zakażeniach układu oddechowego. *Pol Merk Lek* 2000; 7: 23-26.
14. Rastawicki W, Kałużewski S, Jagielski M i wsp. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Poland : 28 years of surveillance in Warsaw 1970-1997. *Euro Surveill* 1998; 3: 99-100.
15. Admirał J, Bolibar L, Vidal J i wsp. Epidemiology of community acquired pneumoniae in adults: a population based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757-763.
16. Bates J, Campbell G, Barron A i wsp. Microbial etiology of acute pneumoniae in hospitalized patients. *Chest* 1992; 101: 1005-1012.
17. Lim W, Mafarlane J, Boswell T i wsp. Study of community acquired pneumoniae etiology in adults admitted to hospital: implication for management guidelines. *Thorax* 2001; 56: 296-301.
18. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2004; 24: 171-181.
19. Marstone B, Lipmann H, Breiman R i wsp. Surveillance for Legionnaire disease: risk factors for morbidity and mortality. *Arch Inter Med* 1994; 154: 2417-2422.
20. Magdżik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A. Choroby zakaźne i pasożytnicze – epidemiologia i profilaktyka. Alfa-medica Press, 2004.
21. Aubertin J, Dabis F, Fleurette J i wsp. Prevalence of legionellosis among adults: a study of community-acquired pneumoniae in France. *Infection* 1987; 15: 328-331.
22. Rekomendacje diagnostyki i terapii zakażeń układu oddechowego 2008, wersja robocza, 10.03.2008.
23. Tiina Sävykoski née Huittinen. *Chlamydia pneumoniae* infection, inflammation and heat shock protein 60 immunity in asthma and coronary heart disease. Academic Dissertation, University of Oulu, 2003.
24. Hammerschlag MR. Pneumoniae due to *Chlamydia pneumoniae* in children: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 384-390.
25. Waites K and Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 697-728.
26. Thibodeau KP, Viera AJ. Atypical pathogens and challenges in community-acquired pneumonia. *Am Fam Physician* 2004; 69: 1699-1706.
27. Koziol-Montewka M, Niedźwiadek J. *Chlamydia pneumoniae* – taksonomia, cykl życiowy, chorobotwórczość, odpowiedź immunologiczna na zakażenie, diagnostyka serologiczna i mikrobiologiczna zakażeń. W: Emeryk A (red.).

2 RYCINA	Różnicowanie ostrego i przewlekłego zakażenia <i>Chlamydia pn.</i> w oparciu o wyn. b. serologicznych
przebyta infekcja/kontakt z patogenem IgG ≤ 1:128 a > 1:16, IgA = 0, IgM = 0	
ostra infekcja 4x wzrost IgG lub IgM ≥ 1:16, IgA = 0	
przewlekła infekcja IgG ≥ 1:128, IgA ≥ 1:132, IgM = 0	

Mycoplasma pneumoniae i Chlamydia pneumoniae w zakażeniach dróg oddechowych i chorobach obturacyjnych płuc. Medycyna Praktyczna, Kraków 2001; 8-15. 28. Koziol-Montewka M, Niedźwiadek J. Mycoplasma pneumoniae – taksonomia, charakterystyka drobnoustroju, czynniki determinujące chorobotwórczość, diagnostyka serologiczna i mikrobiologiczna zakażeń, wrażliwość na antybiotyki. W: Emeryk A (red.). Mycoplasma pneumoniae i Chlamydia pneumoniae w zakażeniach dróg oddechowych i chorobach obturacyjnych płuc. Medycyna Praktyczna, Kraków 2001; 16-21. 29. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M. Mikoplazmatyczne zapalenie płuc u dzieci. W: Emeryk A (red.). Mycoplasma pneumoniae i Chlamydia pneumoniae w zakażeniach dróg oddechowych i chorobach obturacyjnych płuc. Medycyna Praktyczna, Kraków 2001; 44-48. 30. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection. Clin Microbiol Infect. 2003; 9: 263-273. 31. Dowell SF, Peeling RW, Boman J i wsp. Standardizing Chlamydia pneumoniae assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). Clin Infect Dis 2001; 15: 492-503. 32. Murdoch DR. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumoniae. Clin Infect Dis 2003; 36: 1162-1170.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)