

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2025

Diana Žáčková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Infekce *Mycoplasma pneumoniae*  
Bakalářská práce

2025

Diana Žáčková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2024/2025

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Diana Žáčková**  
Osobní číslo: **C22277**  
Studijní program: **B0914P360019 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**  
Téma práce: **Infekce *Mycoplasma pneumoniae***  
Téma práce anglicky: ***Mycoplasma pneumoniae* Infection**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1. Vypracujte rešerši zaměřenou na druh *Mycoplasma pneumoniae*.
2. Popište klinický průběh onemocnění.
3. Shrňte laboratorní diagnostiku včetně testování citlivosti na antibakteriální léčiva.
4. Vyhodnoťte možnosti prevence a léčby.
5. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se směrnicí č. 7/2019 ve znění dodatku č. 2, Univerzity Pardubice "Pravidla pro odevzdání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací".

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Markéta Vydržalová, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2024**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2025**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.**  
děkan

L.S.

**prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2025

Prohlašuji:

Práci s názvem Infekce *Mycoplasma pneumoniae* jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30. 6. 2025

Diana Žáčková

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych zde vyjádřila své poděkování paní RNDr. Markétě Vydržalové, Ph.D. za její odborné vedení a cenné rady při zpracování této bakalářské práce. Velmi si vážím jejího profesionálního přístupu, vstřícnosti a ochoty věnovat mi svůj čas. Dále bych ráda poděkovala celé své rodině za podporu.

## ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá bakterií *Mycoplasma pneumoniae*, jejíž význam spočívá zejména v etiologii atypických respiračních infekcí. Práce shrnuje historický vývoj poznatků o rodu *Mycoplasma*, přičemž se podrobně věnuje morfologii, taxonomii, epidemiologii a faktorům virulence tohoto mikroorganismu. Popsána jsou nejen plicní onemocnění, ale i mimoplicní projevy infekce. Důraz je kladen na diagnostické metody, možnosti léčby a problematiku antibiotické rezistence, zejména vůči makrolidům. Závěrečná část diskutuje současné poznatky o výskytu makrolidové rezistence a potenciální roli vakcinace.

## KLÍČOVÁ SLOVA

*M. pneumoniae*, atypická pneumonie, virulence, makrolidy, PCR, rezistence

## TITLE

*Mycoplasma pneumoniae* Infection

## ANNOTATION

This bachelor's thesis focuses on *Mycoplasma pneumoniae*, a bacterium primarily associated with atypical respiratory infections. The thesis outlines the historical development of knowledge about the genus *Mycoplasma* and examines in detail its taxonomy, morphology, epidemiology, and virulence factors. It describes both pulmonary diseases and extrapulmonary manifestations caused by this pathogen. Special attention is given to diagnostic methods, treatment options, and the issue of antibiotic resistance, particularly to macrolides. The final part discusses current findings on the prevalence of macrolide resistance and the potential role of vaccination.

## KEYWORDS

*M. pneumoniae*, atypical pneumonia, virulence, macrolides, PCR, resistance

**SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK**

Obrázek 1 Porovnání velikosti mykoplazmatické buňky k bakteriální buňce.....	12
Obrázek 2 Skenovací elektronová mikrofotografie buněk <i>M. pneumoniae</i> ukazující černými šipkami na připojovací orgány .....	15
Obrázek 3 ukázka rozložení adhezinů P1, P90, P40 kolem membrány a P30 na distálním konci připojovací orgány .....	16
Obrázek 4 Možné cytokiny a mediátory produkované buňkami při infekci <i>M. pneumoniae</i> ..	18
Obrázek 5 Rentgenový snímek hrudníku 4leté dívky prokazující bilaterální intersticiální infiltraci.....	22
Obrázek 6 Schematické znázornění možných patomechanismů pneumonie, astmatu a mimoplicních projevů v důsledku infekce <i>M. pneumoniae</i> .....	24
<i>Obrázek 7</i> Mapa průměrné prevalence makrolidové rezistence na celém světě od roku 2008 do roku 2020 .....	38
<hr/>	
Tabulka 1 Prevalence bodových mutací u rezistence na makrolidy .....	35

**SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK**

<b>Zkratka</b>	<b>Vysvětlení</b>
PPLO	Mikroorganismy způsobující pleuropneumonii ( <i>Pleuro-Pneumonia-Like-Organisms</i> )
DNA	deoxyribonukleová kyselina
CARDS toxin	Komunitně získaný syndrom dechové tísně ( <i>Community-Acquired Respiratory Distress Syndrome Toxin</i> )
TLR	toll-like receptory
ADP	adenosindifosfát
IbpM	Imunoglobulin vázající protein ( <i>Imunoglobulin binding protein</i> )
CNS	Centrální nervový systém
IL-18	Interleukin - 18
Th-1	Pomocné T-lymfocyty
Th-2	Pomocné T-lymfocyty 2
IL-8	Interleukin – 8
PCR	Polymerázová řetězová reakce
ELISA	Enzymově vázaný imunosorbentní test ( <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> )
MLVA	<i>Multiple-Locus Variable number tandem repeat analýza</i>

## Obsah

<b>ÚVOD</b> .....	<b>11</b>
<b>1 Rod MYCOPLASMOIDES</b> .....	<b>12</b>
1.1 Historie.....	12
<b>2 MYCOPLASMOIDES PNEUMONIAE</b> .....	<b>14</b>
2.1 Taxonomie.....	14
2.2 Morfologie a kultivace .....	14
2.3 Faktory virulence a antigenní struktura.....	15
2.4 Epidemiologie .....	18
2.4.1 Prevalence atypických patogenů .....	19
<b>3 Onemocnění způsobená <i>Mycoplasma pneumoniae</i></b> .....	<b>20</b>
3.1 Atypická pneumonie .....	20
3.2 Mimoplicní projevy .....	22
<b>4 Diagnostika</b> .....	<b>26</b>
4.1 Kultivace .....	26
4.2 Sérologie .....	26
4.3 Hybridizace nukleových kyselin.....	28
4.4 Amplifikace nukleové kyseliny .....	28
<b>5 Léčba</b> .....	<b>30</b>
5.1 Makrolidy .....	30
5.2 Tetracykliny .....	31
5.3 Fluorochinolony.....	31
5.4 Léčba mimoplicních projevů .....	32
5.5 Vakcíny .....	32
<b>6 Rezistence na makrolidová antibiotika</b> .....	<b>34</b>
6.1 Detekce makrolidové rezistence .....	36
6.2 Prevalence makrolidové rezistence.....	37
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>39</b>
<b>POUŽITÁ LITERATURA</b> .....	<b>40</b>

## ÚVOD

Respirační onemocnění patří mezi nejčastější infekční choroby postihující lidskou populaci napříč věkovými kategoriemi. Mezi jejich významné původce se řadí nejen klasické bakteriální a virové agens, ale i tzv. atypické patogeny, jejichž klinický obraz, diagnostika a léčba se odlišují od běžných infekcí dýchacích cest. Jedním z těchto atypických původců je *Mycoplasma pneumoniae*. Tento mikroorganismus je původcem atypické pneumonie a celé řady mimoplicních projevů, které mohou výrazně komplikovat průběh onemocnění.

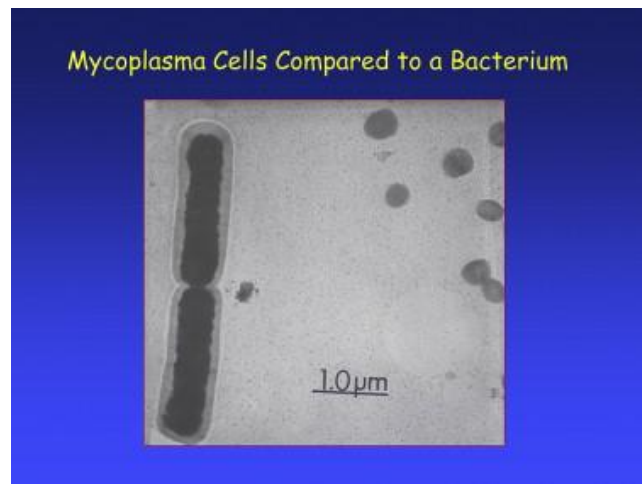
Tato bakalářská práce se zaměřuje na komplexní pohled na rod *Mycoplasma*, s důrazem na druh *Mycoplasma pneumoniae*. Věnuje se nejen biologickým a taxonomickým aspektům tohoto mikroorganismu, ale podrobně rozebírá také mechanismy patogenity, diagnostické metody, možnosti léčby a problematiku antibiotické rezistence. Cílem práce je shrnout dosavadní poznatky o tomto patogenu a poukázat na jeho roli v etiologii respiračních i mimoplicních onemocnění, stejně jako na rizika spojená s jeho rezistencí vůči běžně používaným antibiotikům.

# 1 Rod *MYCOPLASMOIDES*

## 1.1 Historie

Historie mykoplazmat sahá do roku 1898 kdy byly poprvé objeveny u skotu francouzským mikrobiologem Edmondem Nocardem a jeho spolupracovníky. Mykoplazmata prokázali ve vzorcích zvířat s bovinní pleuropneumonií a z počátku je označili jako Pleuro\_Pneumonia-like-Organisms (PPLO). První izolaci u člověka provedli Louis Dienes a Geoffrey Edsall téměř o 40 let později, a to z hnisající Bartholiniho žlázy. Jednalo se pravděpodobně o *Metamycoplasma hominis* [1,2,3].

V roce 1938 americký virolog a lékař Hobart Ansteth Reimann léčil případy zápalů plic, které nereagovaly na léčbu sulfonamidy, což je odlišovalo od tehdy dobře známé pneumokokové pneumonie. Navíc původce těchto pneumonií nebylo možné kultivovat na běžných médiích, a tak tyto odlišné se projevující zápaly plic nezpůsobené *Streptococcus pneumoniae* označil pojmem primární atypická pneumonie [4]. **Obrázek 1** ilustruje velmi malou velikost mykoplazmatických buněk, která je důvodem jejich schopnosti projít filtry běžně zachycujícími bakterie [5].



Obrázek 1 Porovnání velikosti mykoplazmatické buňky k bakteriální buňce (převzato z [5])

*Mycoplasmoïdes (M.) pneumoniae* bylo poprvé izolováno v roce 1944 mikrobiologem Eatonem a to z tkáňové kultury ze sputa od pacienta s primární atypickou pneumonií. Začala se označovat jako Eatonovo agens. O téměř 20 let později došlo k úspěšné vizualizaci malých kokobacilárních tělísek na slizniční vrstvě průduškového epitelu kuřecího embrya infikovaného Eatonovým agens, což poprvé poukázalo na to, že se nejedná o viry. V roce 1962 virolog

a pediatr Robert M. Chanock a jeho spolupracovníci zjistili, že Eatonovo agens roste v bezbuněčném médiu, obsahujícím 2,5 % kvasinkového extraktu a 20 % koňského séra. Kolonie, které vyrostly na agaru, byly zrnité a připomínaly svým vzhledem „smažené vejce“ s hustým středem a světlejším okrajem. O dva roky později Clyde zařadil Eatonovo agens mezi bakterie s označením *M. pneumoniae*, která je původcem primární atypické pneumonie [1,4].

Název mykoplazma vznikl spojením řeckých slov myces (houba) a plazma (forma). Tento název pochází od jejich schopnosti vytvářet rozvětvené myceloidní struktury [6].

## **2 MYCOPLASMOIDES PNEUMONIAE**

### **2.1 Taxonomie**

*M. pneumoniae* náleží do kmene *Mycoplasmata*, třídy *Mollicutes*, řádu *Mycoplasmoidales*, čeledi *Mycoplasmoidaceae* a rodu *Mycoplasma* [7,8]. Název třídy *Mollicutes* vzniklo spojením latinských slov *mollis* (měkký) a *cutis* (kůže). Toto slovní spojení naznačuje tvárnost buněk, která je dána absencí rigidní buněčné stěny. Zástupci této třídy patří mezi bakterie s nejmenšími známými genomy. Obývají různé ekologické niky a byli izolováni z rostlin, zvířat, členovců a lidí, kde navazují komenzální nebo vysoce virulentní vztahy [9,10,11].

### **2.2 Morfologie a kultivace**

Mykoplazmata představují svou velikostí jedny z nejmenších známých bakterií. Velikostně se pohybují v rozmezí 0,1-1  $\mu\text{m}$ . Obsahují pouze minimální množství organel a těmi jsou plazmatická membrána, ribozomy a bakteriální chromozom. Nepřítomnost pevné buněčné stěny tvoří charakteristický znak mykoplazmat a odlišuje je od ostatních bakterií. Mykoplazmatické buňky jsou tedy obalené pouze třívrstevnou membránou, která dosahuje tloušťky přibližně 10nm. Je složena ze dvou třetin proteiny a jednou třetinou z lipidů. Významnými součástmi této membrány jsou i fosfolipidy a cholesterol, který odpovídá za osmotickou integritu buněk. Absence rigidní buněčné stěny ovlivňuje tvar mykoplazmatických buněk, který je velmi rozmanitý (pleomorfní). Mohou zaujímat tvar ovoidní, prstencovitý, vláknitý anebo je můžeme nalézat i ve formě tyčinek. Absence buněčné stěny zapříčiňuje nemožnost obarvení buněk Gramovým barvením a přirozenou rezistenci na beta-laktamová antibiotika. Genetická informace je uložena v centrálním chromozomu dvouvláknové deoxyribonukleové kyseliny (DNA) [12, 13].

*M. pneumoniae* vyžaduje pro svůj růst půdy obohacené o prekursory nukleových kyselin a steroly. Nejčastěji se využívají kultivační média s obsahem peptonu, kvasničného extraktu a zvířecího séra. Pro potlačení doprovodné mikroflóry se do médií dále přidávají antibiotika (např. ampicilin) a octan thallný. Kultivace se provádí v tekutých půdách i na pevném agaru. Pro odhalení množení *M. pneumoniae* v tekuté půdě je zapotřebí pH indikátoru, kterým je fenolová červeň, jelikož samy o sobě bujon nekalí. V pozitivním případě dochází štěpením glukózy ke zežloutnutí bujony. *M. pneumoniae* roste i na pevné agarové půdě, kde jsou však

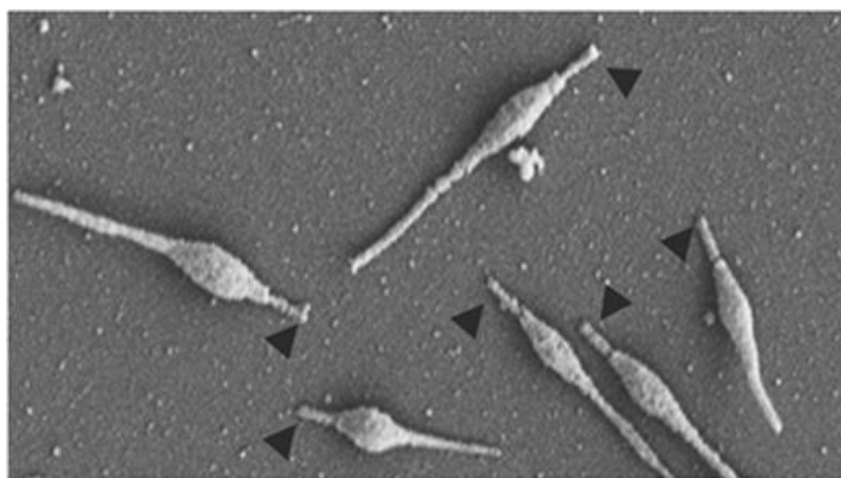
kolonie velmi malé a nelze je vidět pouhým okem (100 μm). Na rozdíl od kolonií ostatních bakterií rodu *Mycoplasma* nepozorujeme vzhled sázeného vejce, ale zrnité kolonie s užším transparentním lemem. Nejčastěji se pro kultivaci používá PPLO-agar. Inkubace probíhá v mikroaerofilním prostředí při teplotě 37 °C [12, 13, 14].

### 2.3 Faktory virulence a antigenní struktura

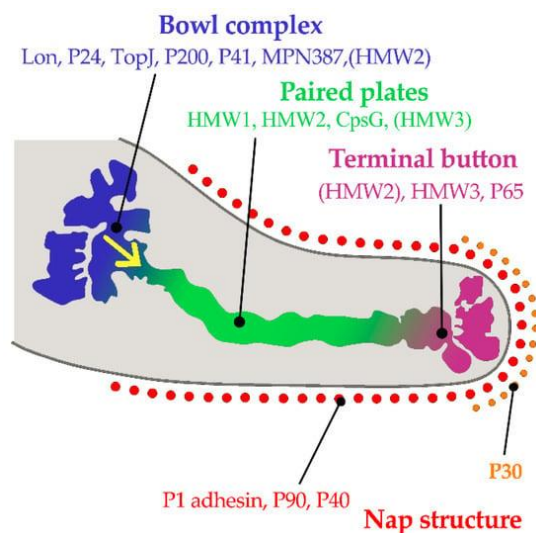
*M. pneumoniae* kóduje několik faktorů virulence, jimiž jsou adheziny, enzymy, toxické metabolity a Community-Acquired Respiratory Distress Syndrome Toxin (CARDS toxin) [15]

#### Adheziny

*M. pneumoniae* pevně adheruje pomocí skupiny adhezínů po aspiraci na povrch epitelálních buněk dýchacího traktu, což je prvním krokem při kolonizaci hostitelského organismu. Do nitra buněk nepronikají. Adherence na hostitelskou buňku je složitý proces, ke kterému je zapotřebí specializovaná připojovací organela-kontaktní destička na jednom pólu bakteriální buňky, která zprostředkuje interakci mezi hostitelem a bakterií. Na tuto připojovací organelu poukazuje **obrázek 2**. Skupinu adhezínů tvoří komplex skládající se z proteinů mykoplazmové membrány a hlavním adhezínem je protein P1, dále proteiny P30 a P40 a P90, které se hustě shlukují v membráně. Protein P30 se vyskytuje na distálním konci kontaktní destičky a ostatní adheziny P1, P40 a P90 obklopují buněčnou membránu kolem dokola. Toto rozložení je znázorněno na **obrázku 3**. Díky nim je umožněn přímý kontakt s buňkou, při němž připravuje hostitelskou buňku o aminokyseliny a cholesterol [15, 16, 17].



Obrázek 2 Skenovací elektronová mikrofotografie buněk *M. pneumoniae* ukazující černými šipkami na připojovací organely (převzato z [45])



Obrázek 3 ukázka rozložení adhezínů P1, P90, P40 kolem membrány a P30 na distálním konci připojovací organely (převzato z [15])

Bylo zjištěno, že povrchové adheziny P1, P40 a P90 *M. pneumoniae* vykazují sekvenční variace. Sluijter a kol. (2009) prokázali, že homologní protein RecA kódovaný MPN490 podporuje výměnu genů mezi homologními DNA sekvencemi RepMP u *M. pneumoniae*. RepMP jsou repetitivní sekvence přítomné v genech, které kódují povrchové proteiny - adheziny. Rekombinace mezi těmito homologními sekvencemi RepMP vede ke změnám v genech, což způsobuje variace povrchových adhezínů a napomáhá úniku před imunitním systémem hostitele [18].

## Enzymy

Z enzymů se jedná především o enzym HapE, který desulfurací cysteinu vede k produkci H<sub>2</sub>S, která může vést k lýze erytrocytů [15,19].

## Reaktivní formy kyslíku

Peroxid vodíku a superoxidové radikály produkované *M. pneumoniae* spolu s endogenními reaktivními formami kyslíku vytvářenými hostitelskými buňkami společně přispívají k oxidačnímu stresu v respiračním epitelu. Účinky peroxidu na hostitelské buňky, jako jsou erytrocyty, zahrnují ztrátu redukovaného glutathionu, denaturaci hemoglobinu, peroxidaci lipidů erytrocytů a případně lýzu buněk. Superoxidový anion produkovaný *M. pneumoniae* blokuje aktivitu katalázy v hostitelských buňkách, čímž omezuje enzymatický rozklad peroxidů, a tím zvyšuje náchylnost hostitelských buněk k oxidačnímu poškození [20].

### **Toll-like receptory**

Roli v patogenezi hrají i centrální toll-like receptory (TLR). Jedná se o skupinu bílkovinných receptorů, jež jsou součástí vrozené imunity a jejich schopností je rozpoznávání patogenů. Když patogen zaznamenají, aktivují zánětlivé kaskády vedoucí k poškození epitelu dýchacích cest a ke klinickým projevům infekce vlivem zánětlivých cytokinů. Mykoplazmata indukují uvolňování membránově vázaných lipoproteinů, což podporuje jejich přežívání. Tyto lipoproteiny ale působí patogenně a tím dochází k aktivaci zánětlivých reakcí prostřednictvím TLR. Nejvýznamnější roli hrají TLR 2 a TLR 4 [14,21].

### **Komunitně získaný syndrom dechové tísně (CARDS toxin)**

Dalším významným faktorem virulence je jediněčný exotoxin Community-Acquired Respiratory Distress Syndrome (CARDS toxin) *M. pneumoniae*. CARDS toxin se váže na receptory savčích buněk, poté vstupuje do buněk prostřednictvím klatrinem zprostředkované endocytózy. Svou cytotoxickou aktivitu vykazuje díky retrográdnímu transportu, který vede k jeho štěpení v endozomech a dalších buněčných organelách. Dále může CARDS toxin vyvolávat ribosylaci adenosidifosfátu (ADP) iniciaci silných zánětlivých reakcí, které narušují funkci dýchacích cest, přispívají k alergickému zánětu a vyvolávají stavy podobné astmatu. Vzhledem k narůstající rezistenci *M. pneumoniae* vůči makrolidovým antibiotikům a absenci dostupné vakcíny je vývoj vakcín cílených na CARDS toxin považován za perspektivní strategii prevence [14,21].

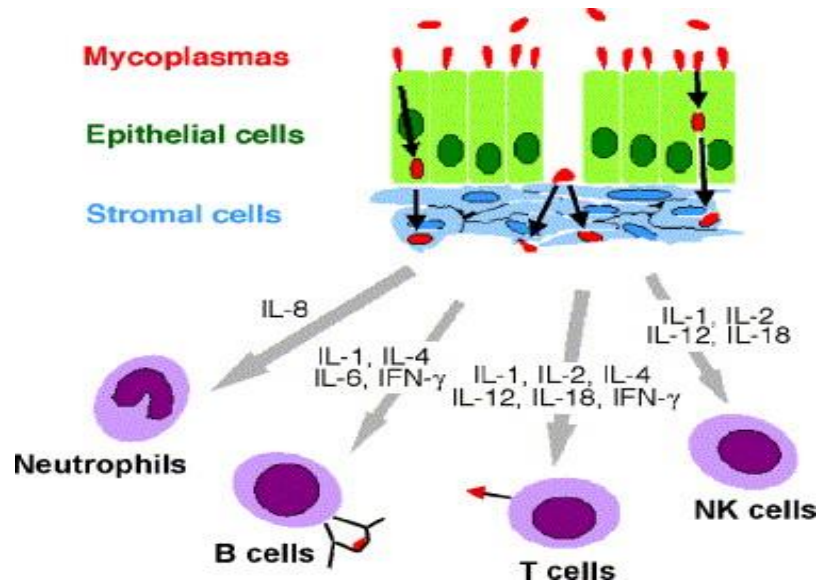
### **Imunoglobulin vázající protein**

Imunoglobulin binding protein (IbpM) je povrchový protein kódovaný MPN400, který se pevně váže na imunoglobuliny IgM, IgG a IgA hostitele. Studie Blötze a kol. (2020) prokázala, že *M. pneumoniae* k vyvolání cytotoxických účinků v hostitelských buňkách potřebuje IbpM, a proto je tento protein považován za virulentní faktor [22].

### **Cytokiny**

*M. pneumoniae* je schopno v různých modelových systémech indukovat řadu cytokinů. Konkrétní cytokiny můžeme pozorovat na **obrázku 4**. To naznačuje, že tyto molekuly mohou být alespoň částečně zodpovědné za patogenitu *M. pneumoniae* a přispívat k rozvoji onemocnění. Cytokiny jsou malé signální molekuly vylučované aktivovanými lymfocyty, makrofágy a dalšími buňkami. Jsou klíčovými složkami humorální i buněčně zprostředkované

imunitní odpovědi a své biologické účinky uplatňují vazbou na specifické receptory na povrchu cílových buněk. Hrají zásadní roli v obraně hostitele proti bakteriálním nebo virovým infekcím, stejně jako proti jiným škodlivým faktorům. Mohou iniciovat a zesilovat zánětlivé a jiné imunitní reakce prostřednictvím náboru a aktivace buněk, regulovat aktivaci a diferenciaci T nebo B buněk, a i iniciovat lokální reparační procesy nezbytné pro vyřešení zánětu [23].



Obrázek 4 Možné cytokiny a mediátory produkované buňkami při infekci *M. pneumoniae* (převzato z [23])

## 2.4 Epidemiologie

*M. pneumoniae* představuje etiologického původce způsobujícího široké spektrum respiračních infekcí od asymptomatických forem, přes mírné infekce horních i dolních dýchacích cest, kterými jsou například faryngitida, tracheobronchitida, bronchitida a komunitní atypické pneumonie až po infekce s těžkým průběhem. V některých případech u těžkých forem mohou nastat přidružené komplikace i mimoplicního systému. Těmito komplikacemi mohou být například anémie, trombocytopenie anebo kožní exantém [24].

Zdrojem nákazy je výhradně nemocný člověk. Jedná se o kapénkovou infekci, což je jedna z forem přímého přenosu infekce. Nákaza se šíří prostřednictvím respiračních kapének vylučovaných při mluvení, kýchání a kašli vzdušnou cestou. Inkubační doba je dlouhá v rozmezí 2 až 3 týdnů. Infekce vyvolané *M. pneumoniae* jsou endemicky rozšířeny na všech kontinentech s výjimkou Antarktidy. Může se objevovat ve kterémkoli ročním období, ale její výskyt bývá vyšší na podzim a v zimě. Infekce má tendenci se šířit mezi rodinnými příslušníky a v různých komunitách. Mnohé země vykazovaly epidemie opakující se cyklicky po třech

až pěti letech nebo i každoročně. Infekce mohou postihnout všechny věkové skupiny, přičemž nejvíce, až 80 % onemocnění je zaznamenáno u dětí ve věku od 2 do 15 let [25, 26].

Přestože jsou genomy *M. pneumoniae* relativně malé, obsahují značné množství opakujících se prvků, které tvoří přibližně 8 % celkového genomu a jsou rozptýleny v jeho celé délce. Bylo prokázáno, že tyto sekvence umožňují antigenní variabilitu prostřednictvím homologní rekombinace mezi specifickými repetitivními elementy. Tyto sekvence slouží jako rezervoár pro antigenní variace genu kódujícího P1 adhezín, který je nezbytný pro přichycení a pohyb. Vzhledem k mutacím a přeskupování povrchových antigenů dochází po infekci k nedostatečné produkci ochranných protilátek, což je považováno za hlavní příčinu opakovaných infekcí *M. pneumoniae* [25].

K molekulárnímu sledování těchto epidemií a charakterizaci kmenové diverzity v rámci jednotlivých ohnisek se nejčastěji využívají metody, jako je typizace genu pro adhezín P1 prostřednictvím metody polymorfismu délky restričních fragmentů a multiple-locus variable number tandem repeat analýzy (MLVA) a sekvenování variabilní domény V genu 23S ribosomální ribonukleové kyseliny (rRNA). Na základě sekvenčních odlišností v genu pro adhezín P1 lze kmeny *M. pneumoniae* rozlišit na typ 1- P1-1, typ 2 -P1-2 a jejich další varianty. Metoda MLVA byla postupně optimalizována a rozšířena, což vedlo k výraznému zvýšení její schopnosti oproti tradiční typizaci genu P1. Zastoupení jednotlivých molekulárních typů se v průběhu času i mezi geografickými oblastmi výrazně liší [27].

#### **2.4.1 Prevalence atypických patogenů**

Úroveň detekce atypických patogenů se v jednotlivých regionech liší. Konkrétní hodnoty jsou následující: Severní Amerika 22 %, Evropa 28 %, Latinská Amerika 21 % a Asie/Afrika 20 %. Míra a metody detekce atypických patogenů se ale v různých zemích odlišují. Některé oblasti se více spoléhají na sérologické testování, které detekuje přítomnost protilátek produkovaných v reakci na infekci. Jiné využívají pokročilejší molekulární metody, například polymerázová řetězová reakce (PCR) nebo multiplexní PCR, jež umožňují přímou detekci genetického materiálu patogenů [28].

### 3 Onemocnění způsobená *Mycoplasma pneumoniae*

Mykoplazmata jsou primárně slizniční patogeny, žijící paraziticky v úzkém kontaktu s epiteliálními buňkami hostitele, nejčastěji v respiračním nebo urogenitálním traktu. *M. pneumoniae* parazituje výhradně na lidech a převážně v respiračním traktu. Infekce způsobuje poškození řasinek v respiračním epitelu jak po stránce struktury, tak funkce, což může vést k jejich úplné ztrátě [20].

Onemocnění probíhá obvykle mírně a u mnoha dospělých může probíhat i bez příznaků, zatímco u dětí je takový průběh mnohem méně častý. Nejčastějším syndromem, který se vyskytuje zejména u dětí je tracheobronchitida. Jedná se o nejčastější typ infekce dolních cest dýchacích, jejíž incidence je asi dvacetkrát vyšší než u pneumonie. Přibližně 10–40 % infekcí dýchacích cest vyvolaných *M. pneumoniae* nakonec přeroste v pneumonii. Pokud onemocnění neprobíhá bez příznaků, u dospělých i u dětí se rozvíjí postupně během několika dnů a mohou přetrvávat týdny až měsíce. Mezi nejčastější příznaky patří bolest v krku, chrapt, horečka a kašel, který zpočátku bývá neproduktivní, ale později může vést k vykašlávání menšího až středního množství nekrvavého sputa. Dále se mohou objevit bolest hlavy, zimnice, nevolnost, svalové bolesti a celková malátnost. V závažnějších případech se může vyskytnout dušnost a kašel může nabývat charakteru podobného černému kašli, což pacientům způsobuje bolest na hrudi v důsledku dlouhodobého kašlání [20, 29].

#### 3.1 Atypická pneumonie

Termín „atypická pneumonie“ byl v lékařské literatuře zaveden před několika desetiletími k označení neobvyklých klinických projevů plicních infekcí, u nichž nebyl identifikován specifický původce. Ve 40. letech 20. století se tento termín objevil i v radiologické literatuře, kde popisoval různé rentgenové nálezy u pacientů s respiračním onemocněním neznámého původu. Později se termín začal používat pro označení virových komunitních atypických pneumonií, které se odlišovaly klinickými i radiologickými rysy od bakteriálních forem komunitních atypických pneumonií. Podle nejnovější aktualizace směrnic American Thoracic Society se tento termín vztahuje na skupinu charakteristických respiračních mikroorganismů způsobujících infekci dolních dýchacích cest než na její klinický nebo radiologický projev [28,30,31].

Komunitní atypická pneumonie je charakterizována jako infekce dolních cest dýchacích, která se u pacienta rozvine mimo nemocniční prostředí. Je sdružena s klinickými příznaky akutní infekce a přítomností opacit, což je v souvislosti s komunitní atypickou pneumonií zvýšená hustota plicní tkáně poukazující na probíhající zánětlivou infiltraci, která se na rentgenovém snímku hrudníku projeví jako zesvětlená část [31].

Atypické pneumonie lze klinicky rozdělit na formy založené na zoonotickém přenosu, tj. přenos ze zvířete na člověka a nezoontické formy. Mezi zoonotické atypické pneumonie patří *Coxiella burnetti* způsobující Q horečku, *Chlamydia psittaci* psitakózu a *Francisella tularensis* tularémii, zatímco nezoontické typy zahrnují komunitní atypické pneumonie způsobené *Chlamydia pneumoniae*, *M. pneumoniae* nebo *Legionella pneumophila*. Obě tyto skupiny atypických pneumonií se výrazně odlišují od typických bakteriálních komunitních pneumonií [28].

Atypické komunitní pneumonie se od typických bakteriálních komunitních pneumonií liší několika zásadními mechanismy. Typické komunitní pneumonie jsou nejčastěji způsobeny patogeny, jako jsou *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. Projevují se akutnějšími příznaky, například vysokou horečkou, produktivním kašlem a lokalizovanou bolestí na hrudi. Navíc, u těchto infekcí se setkáváme s absencí mimoplicních projevů, jelikož laboratorní nálezy jsou zde omezeny pouze na plíce. Tyto infekce se obvykle vyznačují rentgenovým nálezem lobární konsolidace a dobře odpovídají na léčbu  $\beta$ -laktamovými antibiotiky, která působí na buněčnou stěnu bakterií [28,30].

Zatímco na rozdíl od všech atypických plicních patogenů, bez ohledu na jejich zoonotický nebo nezoontický charakter, způsobují systémová infekční onemocnění, tedy přítomnost mimoplicních projevů, jejichž součástí je plicní složka (pneumonie) [28].

Atypické komunitní pneumonie, vyvolané již zmíněnými patogeny, se projevují na rozdíl od typických komunitních pneumonií, plíživým nástupem, mírnějšími respiračními symptomy a výraznými mimoplicními projevy, jako jsou bolesti hlavy, svalové bolesti (myalgie) a zažívací potíže. Atypické patogeny obvykle nemají buněčnou stěnu nebo se množí intracelulárně, což je činí rezistentními vůči  $\beta$ -laktamovým antibiotikům. Proto léčba obvykle vyžaduje antibiotika schopná pronikat do buněk, jsou jimi například makrolidy, tetracykliny nebo fluorochinolony. Kromě toho se atypické komunitní pneumonie často vyznačují difúzním

intersticiálním postižením plic nebo skvrnitými infiltráty, což odráží jejich odlišnou patofyziologii i klinický průběh.

Atypické komunitní pneumonie představují kolem 15 % všech komunitních pneumonií a až 40 % komunitních atypických pneumonií u dětí přijatých do nemocnice je připisováno právě infekci *M. pneumoniae* [26,30].

Atypická pneumonie způsobená *M. pneumoniae* může mít velmi variabilní průběh a napodobovat řadu jiných plicních onemocnění. Přestože se obvykle jedná o benigní, s tendencí spontánně vyvíjejícího se onemocnění, v některých případech může přejít v refrakterní nebo těžkou, život ohrožující formu pneumonie [30].

Zánětlivá reakce vyvolaná *M. pneumoniae* vede k intersticiálnímu mononukleárnímu zánětu v plicích, který se na rentgenovém snímku může projevit jako difuzní, retikulární infiltráty bronchopneumonie v perihilárních oblastech nebo dolních lalocích. Znázornění těchto změn pozorujeme na **obrázku 5**. Tyto změny bývají obvykle jednostranné a mohou být doprovázeny hilovou adenopatií [20, 30].



Obrázek 5 Rentgenový snímek hrudníku 4leté dívky prokazující bilaterální intersticiální infiltraci (převzato z [30])

### 3.2 Mimoplicní projevy

Až 25 % manifestních infekcí *M. pneumoniae* je doprovázeno mimoplicními projevy, které se mohou vyskytnout téměř v jakémkoliv orgánu. Nejčastější jsou však komplikace

centrálního nervového systému (CNS), jež se mohou objevovat i při absenci respiračních symptomů. Dále jsou zaznamenávány dermatologické, hematologické, kardiovaskulární, a i muskuloskeletální projevy [23, 29].

Byly identifikovány tři možné mechanismy, jimiž může *M. pneumoniae* vyvolat mimoplicní onemocnění, což je znázorněno na **obrázku 6**. Prvním je stimulace produkce cytokinů, dále imunitní modulací, anebo vaskulární okluzí [32].

Vrozená imunita hostitele rozpoznává *M. pneumoniae* nescificky prostřednictvím TLR 2 jako hlavního činitele a TLR 1 a 6 jako vedlejších. Následně může *M. pneumoniae* vyvolat pneumonii aktivací různých typů cytokinů, včetně interleukinu - 18 (IL-18), pomocných T – lymfocytů 1 (Th-1), pomocných T-lymfocytů 2 (Th-2) a interleukinu-8 (IL-8). Tato imunitní odpověď vyskytující se na respiračním epitelu hraje klíčovou roli při tvorbě plicních infiltrátů, které jsou patrné na rentgenových snímcích pneumonie [32].

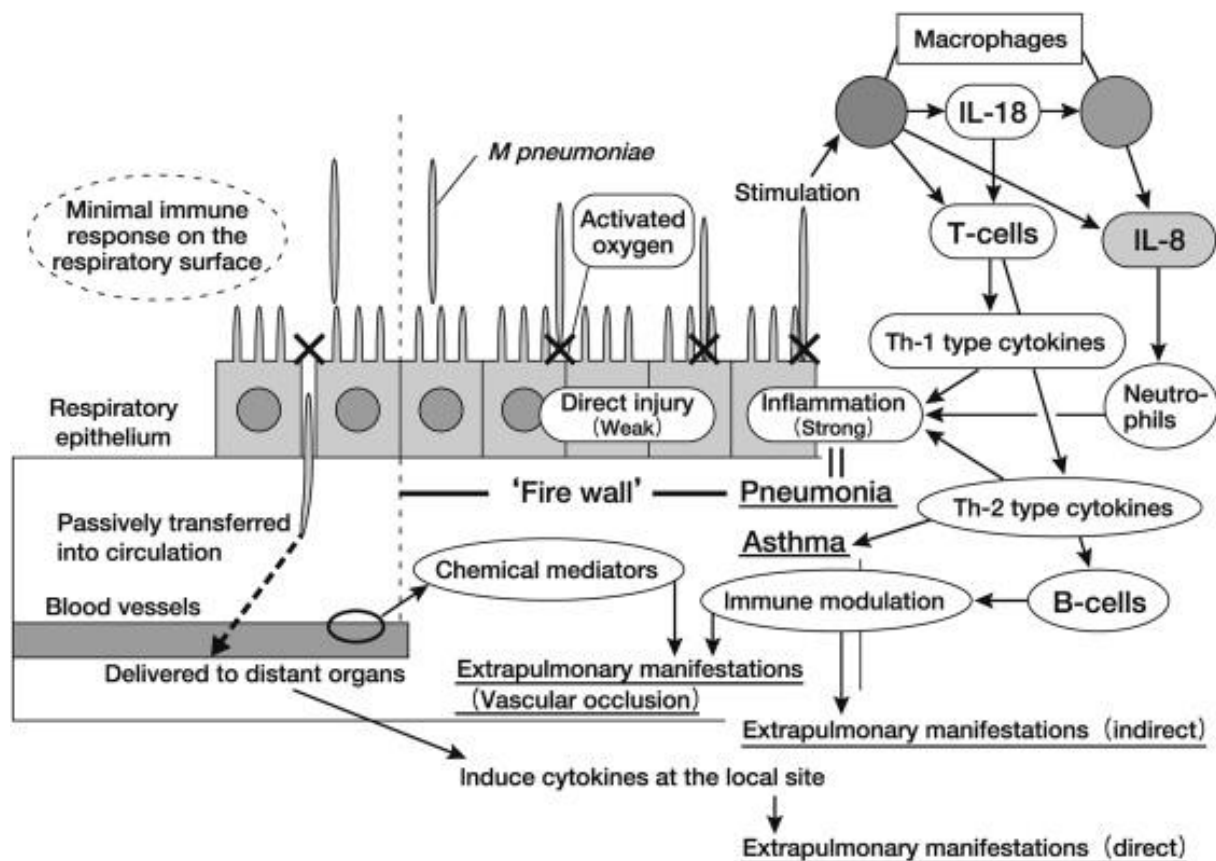
Mimoplicní projevy nepřímého typu mohou vzniknout v důsledku imunitních modulací, zejména humorální imunity, jako je autoimunitní reakce, alergie nebo tvorba imunitních komplexů [32].

Mimoplicní projevy spojené s vaskulární okluzí zahrnují cévní poruchy, které mohou být výsledkem jak přímých, tak nepřímých mechanismů. Hematogenně přenesená *M. pneumoniae* může lokálně ovlivnit cévní stěnu tím, že indukuje produkci cytokinů a chemokinů, například tumor nekrotizujícího faktoru- $\alpha$  a IL-8. Tyto látky způsobují lokální vaskulitickou nebo trombotickou vaskulární okluzi [32].

Konkrétními komplikacemi CNS, které mohou nastat, jsou encefalitida, cerebelární syndrom, obrny hlavových nervů, aseptická meningitida nebo meningoencefalitida, akutní diseminovaná encefalomyelitida, oční neuritida, diplopie nebo mentální zmatenost. Nejčastější a nejzávažnější komplikací CNS způsobené infekcí *M. pneumoniae* je encefalitida. Ta je častější u dětských pacientů. U 5–10 % případů dětí s encefalidou byla prokázána infekce *M. pneumoniae*, přičemž až 60 % z nich vykazuje neurologické následky [20, 29, 32].

Encefalitida vyvolaná infekcí *M. pneumoniae* se rozděluje na dvě formy: encefalidu s časným nástupem, kdy se neurologické příznaky objevují do sedmi dnů od nástupu horečky a pozdní encefalitida, kdy se příznaky objevují po osmém dni. Genom *M. pneumoniae* je v mozkomíšním moku častěji detekován u formy s časným nástupem. S ohledem na dobu

potřebnou k rozvoji neurologických komplikací lze předpokládat, že encefalitida s časným nástupem je přímou mimoplicní manifestací, v níž cytokiny působí jako klíčový faktor rozvoje onemocnění, zatímco encefalitida s pozdním nástupem je nepřímého typu, což souvisí autoimunitními procesy [32].



Obrázek 6 Schematické znázornění možných patomechanismů pneumonie, astmatu a mimoplicních projevů v důsledku infekce *M. pneumoniae* (převzato z [32])

Až u 25 % pacientů s infekcí *M. pneumoniae* se mohou vyskytnout dermatologické projevy, což z nich činí též jedny z častých komplikací. Nejhojněji se vyskytuje nespecifická vyrážka a kopřivka. Často je ale *M. pneumoniae* odpovědná i za vznik erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu, mykoplazmou indukované vyrážky, mukozitidy a erythema nodosum [33, 34].

Hematologické projevy infekce *M. pneumoniae* zahrnují autoimunitní hemolytickou anémii, autoimunitní trombocytopenii a diseminovanou intravaskulární koagulaci. Hemolýza spojená s *M. pneumoniae* je způsobena chladovými aglutininovými protilátkami. Tvorba těchto protilátek je dobře známým rysem pro infekci *M. pneumoniae*. Tyto protilátky jsou zaměřeny proti I antigenu, což je sacharidový antigen přítomný jak na erytrocytech,

tak na buňkách respiračního epitelu, kde slouží jako receptor zprostředkávající infekci. Tvorba protilátek proti I antigenu je vyvolána interakcí mezi mykoplazmou a tímto receptorem, přičemž povrch mykoplazmy, bohatý na lipidy, působí jako adjuvans. Vazba protilátek na erythrocyty je aktivována nižšími teplotami, zejména v končetinách a způsobuje komplemtem zprostředkovanou hemolýzu. Protilátky proti chladovým aglutininům byly zaznamenány u 50–60 % infekcí *M. pneumoniae* [33, 35, 36]. U většiny pacientů s pneumonií vyvolanou *M. pneumoniae* se vyskytují subklinické známky hemolytické anémie. Závažná hemolýza je však velmi vzácná a obvykle doprovází těžké plicní postižení [37].

Infekce *M. pneumoniae* může být spojena i s různými nespecifickými obtížemi týkajícími se gastrointestinálního traktu, jako jsou nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem a ztráta chuti k jídlu [20, 33].

*M. pneumoniae* byla rovněž izolována ze synoviální tekutiny pacientů s artritidou, přičemž tento nález byl častější u jedinců s hypogamaglobulinémií. Tyto skutečnosti naznačují, že *M. pneumoniae* může v některých případech sehrávat přímou roli v patogenezi artritidy [38].

Astma je onemocnění charakterizované chronickým zánětem dýchacích cest a bronchiální hyperreaktivitou. Infekce *M. pneumoniae* může přispívat k iniciaci nebo exacerbaci zánětlivých procesů v dýchacích cestách a podílet se tak na rozvoji astmatu nebo jeho perzistující formy. Navíc se zdá, že atopická senzibilizace a předchozí výskyt astmatu mohou představovat rizikové faktory pro vznik refrakterní infekce *M. pneumoniae* [39].

## 4 Diagnostika

Správná a rychlá identifikace infekce způsobené *M. pneumoniae* je klíčová pro zahájení adekvátní antibiotické léčby. Jelikož samotné klinické příznaky a symptomy nejsou pro diagnostiku dostatečné, je nezbytné využít dalších metod pro detekci tohoto patogenu, jako jsou rentgen hrudníku, a především klinické laboratorní testy [40, 41].

### 4.1 Kultivace

Kultivace *M. pneumoniae* se vyznačuje náročností kvůli jejímu pomalému růstu a komplexním nutričním nárokům. Vyžaduje 2-6 týdnů, než se se prokáže pozitivní výsledek. Z tohoto důvodu je využití kultivace v rutinní diagnostice omezeno. V diagnostice se využívá pouze zřídka, přesto ale zůstává důležitým aspektem při biologické a molekulární analýze při studiích antibiotické rezistence [40,41].

### 4.2 Sérologie

Proteinové a glykolipidové antigeny *M. pneumoniae* indukují protilátkovou imunitní odpověď u infikovaných jedinců. Protein P1 je hlavním cílem mnoha protilátek, které jsou produkovány hostitelem v reakci na infekci a současně sloužil jako základ pro vývoj sérologických diagnostických testů [20].

Po počáteční infekci dochází k aktivaci imunitního systému, který zahajuje rychlou produkci protilátek, přičemž jejich hladina vrcholí v rozmezí 3 až 6 týdnů. Následně dochází k jejich postupnému poklesu v průběhu měsíců až let. Vzhledem k dlouhé inkubační době infekce se však protilátková odpověď často stává detekovatelnou až v době manifestace klinických příznaků [20].

Sérologická diagnostika je založena na detekci specifických tříd protilátek. Zvýšená hladina IgM protilátek je považována za indikátor akutní infekce, neboť IgM se obvykle objevuje během jednoho týdne po začátku infekce a přibližně dva týdny před produkcí IgG. Přítomnost IgM je klinicky významnější u dětské populace, která dosud nebyla opakovaně exponována patogenu, ale je třeba si uvědomit, že protilátky IgM se často nevytvářejí u dětí mladších 6 měsíců, u části primárních infekcí a při reinfekcích. U dospělých, kteří již prodělali opakované infekce v průběhu života, může být tedy IgM odpověď oslabená nebo zcela chybějící. Samotná detekce specifických IgM nemusí být proto spolehlivým ukazatelem

infekce, jelikož přibližně 20 % dospělých po infekci *M. pneumoniae* nevykazuje odpověď IgM. V těchto případech reinfekce vyvolává především růst hladin IgG, přičemž negativní výsledek testu na IgM nevylučuje probíhající akutní infekci. Pokud však k produkci IgM dojde, mohou tyto protilátky přetrvávat několik měsíců až rok po prodělané infekci. Z tohoto důvodu nemusí pozitivní test na IgM vždy svědčit o aktuální nebo nedávné infekci. Protilátky IgA se tvoří v rané fázi onemocnění, jejich hladina rychle dosahuje vrcholu a následně klesá dříve než u IgM nebo IgG. Studie prokazují, že detekce specifických IgA protilátek zajišťuje vyšší diagnostickou přesnost, protože jejich produkce je ve srovnání s IgM konzistentnější [20, 41, 42].

Stanovení protilátek IgA a IgM se obvykle provádí na základě principu enzymového imunosorbentního testu (ELISA), přičemž na trhu je dostupné několik komerčně dostupných testovacích sad od různých výrobců. Pro detekci IgM byl rovněž vyvinut rychlý kartový test ImmunoCard Mycoplasma. Pro zajištění vysoké specifity těchto testů ELISA je minimalizace rizika zkřížených reakcí s protilátkami proti *M. genitalium*, což je druh nejbližší příbuzný *M. pneumoniae* stěžejní. Protein MgPa *M. genitalium* vykazuje významnou podobnost s proteinem P1 *M. pneumoniae*, což může přispět k nežádoucím zkříženým reakcím [43].

Sérologické metody představují běžně využívaný přístup k diagnostice infekce *M. pneumoniae*, avšak jejich diagnostická přesnost a citlivost závisí především na tom, zda je první vzorek séra odebrán včas po nástupu příznaků. V případě, že jsou naměřeny nízké, ale detekovatelné hladiny protilátek IgG, může se jednat o rané stadium akutní infekce anebo prodělané onemocnění. V tomto případě je zapotřebí odebrat a vyšetřit po dvou až třech týdnech druhý párový vzorek, který je klíčový pro detekci vzestupu titru protilátek, u kterého je zapotřebí ke stanovení diagnózy alespoň čtyřnásobné zvýšení. V klinické praxi je však často k dispozici pouze jeden vzorek séra z akutní fáze infekce nebo jsou séra odebírána v příliš krátkém intervalu, což znemožňuje spolehlivou detekci dynamiky protilátkové odpovědi. Navíc izolovaně vysoké titry IgG nemají jednoznačnou diagnostickou hodnotu pro potvrzení akutní infekce, jelikož čas sérokonverze není znám a mohlo k ní dojít dlouho před začátkem aktuálního onemocnění [40,43].

Mimo ELISY je využívána technika Western immunoblot pro *M. pneumoniae*, která je specifitější, avšak časově náročnější a nákladnější [43].

Sérologické testování specifických protilátek má omezenou hodnotu pro etiologickou diagnostiku *M. pneumoniae*, jelikož výsledky jsou dostupné až retrospektivně, což limituje jeho využití pro včasnou identifikaci infekce v akutním stadiu [41,43,44].

### 4.3 Hybridizace nukleových kyselin

Hybridizace se specifickými sondami představovala první molekulární přístup v diagnostice *M. pneumoniae* a zahrnovala použití DNA sondy značené izotopem  $^{125}\text{I}$  pro detekci rRNA sekvencí pro *M. pneumoniae*. Před rozšířením metody PCR byla tato technika hojně využívána. Studie hodnotící její účinnost prokázaly vysokou senzitivitu a specifitu při detekci mykoplazmat ve sputu, přičemž validita testu byla potvrzena kultivací a sérologickými metodami. Její využití pro detekci *M. pneumoniae* ve výtěrech z krku je však omezené. Hybridizační metody byly postupně nahrazeny PCR. Ta nabízí vyšší citlivost a eliminuje nevýhody spojené s manipulací s radioaktivně značenými sondami [43].

### 4.4 Amplifikace nukleové kyseliny

Diagnostické metody se v současnosti stále více zaměřují na rychlé a přesné molekulární techniky, jako je amplifikace nukleových kyselin. Molekulární diagnostika umožňuje včasnou detekci infekcí způsobených *M. pneumoniae* a hraje stále významnější roli v klinické praxi. Mezi klíčové laboratorní metody patří amplifikace nukleových kyselin, multilokusová analýza s proměnným počtem tandemových opakování a multilokusové sekvenční typování. Tyto přístupy poskytují rychlé, vysoce specifické a citlivé výsledky. Další metodou je real-time PCR, která umožňuje cílenou detekci specifických genových oblastí *M. pneumoniae*, včetně genů kódujících adhezní protein P1, 16S ribozomální RNA, ATPázový operon a CARDS toxin [28]. Mezi výhody real-time PCR oproti tradiční PCR patří rychlejší doba obratu a méně manipulace s produkty PCR pomocí elektroforetické analýzy [45].

Vývoj PCR technologie vedl ke vzniku multiplexní PCR, která umožňuje simultánní detekci různých atypických patogenů, jako jsou *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* nebo *Legionella spp.* [45].

Typ vzorku významně ovlivňuje citlivost a specifitu PCR testů. Nejlepší výsledky poskytují vzorky sputa, které vykazují vyšší pozitivitu ve srovnání s nasofaryngeálními aspiracemi, nazofaryngeálními a orofaryngeálními výtěry [45].

Hlavní výhodou PCR oproti metodám nezaloženým na amplifikaci je její vyšší citlivost. Standardní PCR testy mají limit detekce přibližně  $10^2$ – $10^3$  kopií genomu na mililitr vzorku. Citlivost lze výrazně zvýšit použitím nested PCR, která využívá dvou po sobě jdoucích amplifikačních kroků s různými sadami primerů. Tato metoda může zvýšit citlivost až 100násobně [28].

Mezi další významné výhody patří možnost provedení diagnostického testu během jednoho dne, detekce patogenu v rané fázi onemocnění před sérologickými metodami a potřeba pouze jednoho vzorku, přičemž přítomné organismy nemusí být životaschopné. PCR zároveň umožňuje detekci nukleových kyselin i v konzervovaných tkáních. Tato metoda dokáže identifikovat patogen v tělních tekutinách, jako je krev a mozkomíšní mok, což představuje významný pokrok v diagnostice, protože kultivační metody v těchto typech vzorků vykazují nízkou pravděpodobnost pozitivního nálezu [45].

Jedním z hlavních omezení PCR je riziko přenosové kontaminace, což je zvláště významné u nested PCR, kde probíhají dva amplifikační cykly. Aby se minimalizovala pravděpodobnost falešně pozitivních výsledků, byly vypracovány přísné laboratorní postupy pro práci s PCR. Dodržování těchto opatření může snížit kontaminaci na méně než 0,5 %, i u nested PCR [28].

Komerčně dostupné PCR diagnostické soupravy pro detekci *M. pneumoniae* zahrnují produkty firem Roche (Basilej, Švýcarsko) a Minerva Biolabs (Berlín, Německo), avšak jejich dostupnost může být omezena v regionech a zemích s limitovanými zdroji [43].

Specifičnost PCR je přímo závislá na výběru primerů a optimalizaci reakčních podmínek. Při použití optimálních podmínek dosahuje detekce *M. pneumoniae* pomocí PCR specificity 100 % [43].

## 5 Léčba

Léčba se běžně řídí směrnicí Společnosti pro infekční nemoci Spojených států amerických pro komunitní atypické pneumonie, která platí i pro Evropu. Tato směrnice bere v úvahu klinické symptomy pacienta a výsledky zobrazovacích vyšetření. *M. pneumoniae* je atypická bakterie postrádající buněčnou stěnu, což jí zajišťuje přirozenou rezistenci vůči  $\beta$ -laktamovým antibiotikům, včetně penicilinů a cefalosporinů. Je tedy zapotřebí použít antibiotika cílená na inhibici metabolismu DNA a syntézy proteinů, která vykazují účinnou inhibiční aktivitu proti *M. pneumoniae* [46].

V praxi je infekce *M. pneumoniae* obvykle a poměrně často empiricky léčena makrolidovými antibiotiky, a to ještě před laboratorním potvrzením diagnózy. Antimikrobiální terapie může významně zkrátit délku onemocnění, přičemž délka léčby se pohybuje od 5 dnů do 2 týdnů v závislosti na typu zvoleného antibiotika a závažnosti infekce. Vzhledem k vyššímu výskytu infekce u dětských a mladých dospělých pacientů se makrolidy staly preferovanou skupinou antibiotik pro tuto věkovou skupinu [28].

### 5.1 Makrolidy

Makrolidová antibiotika představují skupinu přírodních látek, které jsou produkovány bakteriemi rodu *Streptomyces*. Jejich charakteristickým znakem je přítomnost makrocyklického laktonového kruhu, na jehož základě se dělí do tří hlavních podskupin: 14členné, 15členné a 16členné makrolidy, v závislosti na počtu uhlíkových atomů v této struktuře. Makrolidy vykazují bakteriostatický účinek, který je zprostředkován jejich vazbou na 50S podjednotku bakteriálního ribozomu. Tím dochází k inhibici syntézy proteinů, což vede k narušení bakteriální replikace a zpomalení růstu [47].

Při infekcích způsobených *M. pneumoniae* jsou jako antibiotika první volby nejčastěji používány 14členné a 15členné makrolidy. *M. pneumoniae* obvykle vykazuje citlivost na všechna makrolidová antibiotika, včetně ketolidů [48].

Konkrétně azithromycin je preferovaným makrolidovým antibiotikem díky své vyšší toleranci a delšímu biologickému poločasu ve srovnání s ostatními makrolidy, což umožňuje zkrácení délky léčby [49].

Jako alternativní terapeutická možnost lze u makrolid-rezistentních infekcí využít tetracykliny nebo fluorochinolony, které vykazují vysokou účinnost. Jejich klinické využití je však omezeno nežádoucími účinky [28].

## 5.2 Tetracykliny

Doxycyklin a minocyklin jsou širokospektrá semisyntetická bakteriostatická antibiotika druhé generace ze skupiny tetracyklinů, která inhibují syntézu proteinů prostřednictvím vazby na bakteriální ribozom. Působí jak na 30S podjednotku s vysokou afinitou, tak na 50S podjednotku s nižší afinitou, čímž zabraňují navázání transferové ribonukleové kyseliny na akceptorové místo ribozomálního komplexu ribonukleové kyseliny. Obě antibiotika vykazují účinnost na *M. pneumoniae*, a to jak vůči kmenům citlivým na makrolidy, tak vůči makrolid-rezistentním izolátům [50].

Tetracykliny představují efektivní alternativu v terapii makrolid-rezistentní pneumonie u dětí, kdy dosahují vysoké klinické i mikrobiologické účinnosti v případech, kde došlo k selhání makrolidové léčby. Mezi významné nežádoucí účinky této skupiny antibiotik patří inkorporace do mineralizujících tkání, jako jsou zuby, chrupavky a kosti, což v období kalcifikace vede ke změně barvy primárního i trvalého chrupu. Z tohoto důvodu se tetracykliny nedoporučují podávat těhotným ženám a dětem mladším 8 let [50]. Nicméně, recentní studie zaměřené na užívání doxycyklinu naznačují, že riziko zbarvení zubů u dětí ve věku 2–8 let je minimální nebo zanedbatelné, pravděpodobně v důsledku jeho nižší afinity k vazbě vápníku. Výskyt diskolorace chrupu se zdá být závislý na dávkování a délce léčby, přičemž krátkodobé režimy s maximálně šesti léčebnými cykly, každý trvajícím přibližně šest dní, vykazují minimální riziko zbarvení zubů u dětí v prvních pěti letech života [51].

## 5.3 Fluorochinolony

Fluorochinolony působí inhibicí bakteriálních topoizomeráz, což vede k narušení syntézy a replikace DNA. In vitro studie prokázaly jejich vysokou účinnost na *M. pneumoniae* [50].

Levofloxacin je klasifikován jako respirační fluorochinolon díky své výrazné aktivitě proti širokému spektru respiračních patogenů, včetně *M. pneumoniae*, a zároveň si zachovává účinnost vůči mnoha gramnegativním bakteriím. Mezi novější fluorochinolony patří tosufloxacin, který byl v Japonsku schválen výhradně pro léčbu dětské pneumonie v případech

podezření na rezistentní bakteriální infekci, kdy běžná antibiotická terapie makrolidy není účinná [50].

Ciprofloxacin, ačkoli není tak účinný jako jiné fluorochinolony, je jediným zástupcem této skupiny antibiotik zařazeným na seznam „Essential Medicines for Children“ (základní léčiva pro děti) sestavený Světovou zdravotnickou organizací. Toto zařazení je způsobeno jeho nejnižší toxicitou vůči chrupavce ve srovnání s ostatními fluorochinolony, protože tato skupina antibiotik je spojována se zvýšeným rizikem tendinitidy a poruchou integrity chrupavek [50, 52].

#### 5. 4 Léčba mimoplicních projevů

Zvládání mimoplicních projevů a složitějších případů infekce *M. pneumoniae* mimo rámec antibiotické terapie je stále nejednoznačné, pokud jde o konkrétní léčebné postupy. U pacientů s mimoplicními příznaky spojenými s touto bakteriální infekcí je nezbytné pochopit zánětlivý mechanismus infekce. *M. pneumoniae* může prostřednictvím aktivace TLR 2 stimulovat produkci prozánětlivých cytokinů, což následně podporuje zánětlivou odpověď. To by mohlo vysvětlovat, proč mladí dospělí vykazují vyšší prevalenci příznaků. Mají obvykle silnější imunitní odpověď než novorozenci nebo starší pacienti, jejichž imunitní systém nemusí reagovat tak intenzivně [28, 53]

U pacientů s mimoplicními projevy, zejména s dermatologickými komplikacemi a postižením CNS, které mohou ohrožovat život, může být vhodné zvážit léčbu kortikosteroidy a imunoglobuliny. Prednisolon se v rámci doplňkové terapie komunitní atypické pneumonie jeví jako nejúčinnější kortikosteroid, jelikož in vitro prokazuje schopnost inhibovat aktivaci krevních destiček prostřednictvím negenomického mechanismu, který není typický pro jiné kortikosteroidy [49].

#### 5.5 Vakcíny

V současnosti není dostupná žádná schválená vakcína určená k prevenci infekcí způsobených *M. pneumoniae*. S ohledem na rostoucí klinický význam těchto infekcí je však vývoj účinné vakcíny vysoce aktuální [15].

Mezi nejvíce zkoumané vakcinační strategie proti *M. pneumoniae* patří inaktivované a živé atenuované vakcíny, dále vakcíny založené na proteinových podjednotkách

a rekombinantní DNA vakcíny. Tyto přípravky jsou zpravidla navrhovány pro aplikaci intranazální nebo parenterální cestou. Mezi klíčové adhezní faktory *M. pneumoniae* patří proteiny P1, P30 a další adhezní proteiny, které vykazují výraznou imunogenicitu a imunoreaktivitu. Tyto molekuly jsou schopny indukovat tvorbu specifických neutralizačních protilátek. V rámci současného vývoje vakcín založených na rekombinantních proteinových podjednotkách se uplatňuje jak buněčný, tak bezbuněčný systém syntézy proteinů. Doposud bylo identifikováno značné množství antigenních struktur, které představují možné cíle pro vakcinační vývoj. Mezi nejvýznamnější virulentní faktory s imunogenním potenciálem patří cytoadherenční proteiny jako P1, P30, P116 a CARDS toxin, dále polysacharidy, lipidy a lipoproteiny. Tyto molekuly jsou považovány za perspektivní kandidáty pro tvorbu antigenních komponent vakcín [15].

Od roku 1964 byly vyvíjeny různé typy vakcín proti *M. pneumoniae*, zahrnující vakcíny na bázi celobuněčných antigenů, a to jak inaktivovaných, tak živých oslabených kmenů. Ochranný potenciál těchto vakcín byl ověřován zejména u vojenského personálu, v omezeném rozsahu i u dobrovolníků a na zvířecích modelech [15, 54].

Nicméně dostupná data ukazují na nízkou účinnost těchto vakcín ve snižování incidence a závažnosti infekce. Metaanalýzy poukazují na to, že inaktivované vakcíny vedly ke snížení výskytu *M. pneumoniae* a respiračních infekcí pouze přibližně o 40 %. Bylo prokázáno, že přidání adjuvans, např. kamence a zvýšení dávky antigenu mohou zlepšit imunogenní vlastnosti inaktivovaných vakcín *M. pneumoniae*. Ačkoli tyto modifikace přinesly zlepšení účinnosti ve zvířecích modelech, jejich ochranný efekt u lidí zůstává omezený. Většina očkovaných subjektů nevykazovala závažné nežádoucí reakce, včetně autoimunitních projevů, a opakovaná expozice antigenu nevedla ke zhoršení klinického obrazu. Nicméně u osob, které po očkování nevytvořily protilátkovou odpověď, byl pozorován těžší průběh infekce. Na rozdíl od inaktivovaných vakcín existuje méně studií hodnotících živé atenuované vakcíny proti *M. pneumoniae*. Tyto vakcíny byly obvykle připravovány prostřednictvím opakované pasáže in vitro nebo vytvořením mutantních kmenů citlivých na teplotu. V preklinických studiích bylo zjištěno, že tyto vakcíny poskytují ochranu u zvířecích modelů, zejména u křečků. Nicméně klinické studie u lidí nebyly nikdy realizovány, a to z důvodu obav ze zdravotních rizik spojených s aplikací živých oslabených kmenů [15, 55].

## 6 Rezistence na makrolidová antibiotika

Narůstající antibiotická rezistence zásadně ovlivňuje úspěšnost léčby infekčních onemocnění a představuje významnou výzvu v klinické praxi. Působením selekčního tlaku v důsledku intenzivního užívání antibiotik dochází k adaptivním změnám u patogenů, které se projevují modifikacemi v jejich metabolismu, strukturních vlastnostech i rezistenčních mechanismech. Tyto evoluční procesy snižují účinnost standardní antibiotické léčby a ztěžují kontrolu šíření rezistentních kmenů, což vyžaduje nové přístupy k terapii i prevenci infekčních onemocnění [46].

V důsledku rozsáhlého používání makrolidových antibiotik byl v posledním desetiletí celosvětově zaznamenán rostoucí výskyt *M. pneumoniae* kmenů rezistentních vůči této skupině léčiv, přičemž nejvyšší prevalence je pozorována u dětské populace. Stále se zvyšující antibiotická rezistence u atypické pneumonie významně ovlivňuje jak terapeutické výsledky, tak dynamiku onemocnění [46].

Rezistence *M. pneumoniae* vůči makrolidům je důsledkem specifických bodových mutací v peptidyltransferázové smyčce V domény bakteriálního ribozomu, které vedou k narušení vazby makrolidových molekul na cílové místo. Jak naznačuje tabulka 1, mezi nejčastější a klinicky nejvýznamnější mutace patří A2063G, A2063C, A2063T a A2064G. Klinické izoláty s mutacemi na pozicích A2063 a A2064 vykazují vysokou rezistenci vůči 14členným a 15členným makrolidům. Mutace A2063G je spojena s nejvyšší úrovní rezistence vůči 14členným a 15členným makrolidům. Naopak mutace A2063C a A2064G vedou k vysoké úrovni rezistence vůči celé skupině makrolidových antibiotik. Mutace indukující nižší úroveň rezistence zahrnují C2617G a C2617A [56].

Mutace A2067G byla popsána jako klíčový faktor rezistence vůči 16členným makrolidům, protože narušuje tvorbu kovalentní vazby specifické pro tuto skupinu antibiotik [46,48].

Tabulka 1 Prevalence bodových mutací u rezistence na makrolidy (převzato z [66])

Bodové mutace	Prevalence [%]
A2063G	96,00
A2063C	0,20
A2063T	5,00
A2064G	4,00
A2064C	0,01
C2617A	0,04
C2617G	0,13
C2617T	0,04
Žádná mutace	2,00

Detekce specifických mutací metodou real-time PCR, je pro klinickou diagnostiku obvykle dostačující, neboť tyto mutace dobře korelují s výsledky testů citlivosti, včetně hodnot minimální inhibiční koncentrace pro jednotlivá antibiotika [46].

U PCR-pozitivních vzorků DNA *M. pneumoniae* přítomnost bodové mutace indikuje rezistentní fenotyp, což je dáno skutečností, že genom tohoto patogenu obsahuje pouze jediný rRNA operon. U *M. pneumoniae* nebyly identifikovány plasmidy nesoucí geny *erm*, které zprostředkovávají ribozomální modifikace vedoucí k rezistenci, ani enzymy schopné inaktivovat makrolidy. Prevalence makrolid-rezistentních kmenů *M. pneumoniae* detekovaná metodami PCR tak může spolehlivě reflektovat skutečný výskyt rezistentních variant v populaci [57].

Obecně se uznává, že hlavním faktorem rychlého nárůstu rezistence v posledním desetiletí je tlaková selekce *in vivo*. Prevalence rezistence je nejvyšší zejména v oblastech s vysokým výskytem *M. pneumoniae*, kde jsou makrolidy často předepisovány jako primární léčba. U pediatrických pacientů, kde neexistují vhodné alternativy antibiotické terapie, se omezení používání makrolidů jeví jako jediná možná strategie ke zpomalení šíření makrolid-rezistentních kmenů *M. pneumoniae* [58].

Klinická manifestace infekce makrolid-rezistentních kmenů *M. pneumoniae* při počáteční prezentaci zpravidla neodlišuje infikované pacienty od těch citlivých na makrolidy. Bylo však prokázáno, že u pacientů infikovaných makrolid-rezistentními kmeny léčených makrolidy dochází k těžšímu průběhu onemocnění z důvodu silnější reakce hostitele zprostředkovanou cytokiny, zejména IL-8 a IL-18. To se projevuje prodloužením febrilní fáze a kašle, výraznějšími radiologickými změnami na rentgenu hrudníku, delší hospitalizací a celkově

nepříznivější prognózou. Infekce rezistentními kmeny je rovněž spojena s vyšším výskytem extrapulmonálních komplikací, jako jsou jaterní dysfunkce, myokarditida, kožní exantémy a encefalitida. V důsledku selhání antibiotické léčby došlo v posledních letech ke zvýšení úmrtnosti [50,59].

Některé studie naznačují, že změna léčby z makrolidů na jinou třídu antibiotik může vést ke zlepšení klinického stavu pacientů infikovaných makrolid-rezistentními kmeny *M. pneumoniae*. Přesto je význam makrolidové rezistence v případě *M. pneumoniae* stále diskutabilní, neboť toto agens obvykle způsobuje mírný průběh onemocnění a někteří pacienti vykazují zlepšení i při léčbě makrolidy, navzdory přítomnosti rezistence. Například Kawai a kol. (2012) zjistili, že u 41–48 % pacientů infikovaných rezistentními kmeny došlo k poklesu horečky do 48 hodin od zahájení makrolidové terapie. Zisk antibiotické rezistence sám o sobě nezvyšuje virulenci patogenu, nicméně komplikuje průběh léčby [31, 48, 50].

Dosud nebyla v klinických vzorcích potvrzena rezistence vůči alternativním tetracyklinům ani fluorochinolonům, ale in vitro selekce vedla k získání izolátů rezistentních na fluorochinolony a pouze sníženou citlivost na tetracykliny [60].

## 6. 1 Detekce makrolidové rezistence

Vývoj rezistence na tuto skupinu léčiv zdůrazňuje potřebu spolehlivých diagnostických metod umožňujících rychlou a přesnou identifikaci rezistentních kmenů. Vzhledem k technickým limitacím klasické kultivace, která je pomalá a má nízkou výtěžnost, se uplatňují především molekulárně-biologické metody schopné detekovat specifické genetické mutace odpovědné za vznik makrolidové rezistence přímo z klinických vzorků bez potřeby předchozí kultivace [61].

Nejčastěji se využívá amplifikace a sekvenace hotspot oblastí genu 23S rRNA, kde dochází k bodovým mutacím spojeným s rezistencí. Kromě těchto postupů se uplatňují i metody jako PCR s analýzou restričních fragmentů, pyrosekvenování nebo real-time PCR s následným vysokým rozlišením taveninové křivky. Pokročilejší přístupy zahrnují například nested PCR v kombinaci s jednořetězcovým konformačním polymorfismem a kapilární elektroforézou, nebo PCR zaměřenou na detekci jednonukleotidových polymorfismů. Přestože většina těchto technik umožňuje přímé stanovení rezistence v pozitivních klinických vzorcích, jejich diagnostická výtěžnost se liší. Podle dostupných studií se senzitivita těchto metod pohybuje v rozmezí 72,6 % až 80,2 % [61,62].

Rozhodnutí o provedení testu na makrolidovou rezistenci *M. pneumoniae* se odvíjí od aktuální epidemiologické situace v dané geografické oblasti. V regionech, kde prevalence rezistentních kmenů přesahuje 10 %, je doporučeno provádět molekulární testování rezistence u všech laboratorně potvrzených případů. Tento přístup umožňuje včasnou optimalizaci antibiotické terapie a předejití selhání léčby. Naopak v oblastech s nižší prevalencí, tedy pod 10 %, se testování rezistence zpravidla indikuje až při klinickém selhání počáteční léčby makrolidovými antibiotiky [61].

## 6.2 Prevalence makrolidové rezistence

Podle recentních studií byla před rokem 2000 makrolidová rezistence u klinických izolátů *M. pneumoniae* výjimečná. Ojedinelé případy rezistence na erytromycin byly zaznamenány v Japonsku, Izraeli, Finsku, USA a Francii. Od roku 2000 však došlo k významnému a trvalému nárůstu rezistence v Japonsku, kde dosáhla 30 % v roce 2006, 60 % v roce 2009 a až 89 % v letech 2010–2011. Po epidemii infekce způsobené *M. pneumoniae*, která propukla v letech 2011–2012, byl zaznamenán v Japonsku významný pokles rezistence k makrolidovým antibiotikům. Podíl makrolid-rezistentních kmenů postupně klesal a v období 2018–2019 činil 11,3 % [61, 63]. Nicméně regionální rozdíly v míře rezistence jsou patrné, například na ostrově Hokkaido kolísala prevalence mezi 0–100 % v závislosti na oblasti.

V jiných asijských zemích je výskyt rezistentních kmenů nižší, například v Jižní Koreji 62,9 %, Hongkongu 47,1 % a Tchaj-wanu 23,3 % [61].

V rámci Asie je nejzávažnější situace evidována v Číně. Z národního průzkumu o užívání antibiotik vyplývá, že přibližně 70 % antibiotické spotřeby v Číně tvořily makrolidy. Za těchto podmínek je vysoká prevalence makrolid-rezistentních kmenů *M. pneumoniae* očekávatelná. Z dostupných studií je prevalence makrolidové rezistence mezi 90–100 % už od roku 2003 [61,64]. V období let 2005 až 2008 je zaznamenána míra rezistence okolo 83 % [65].

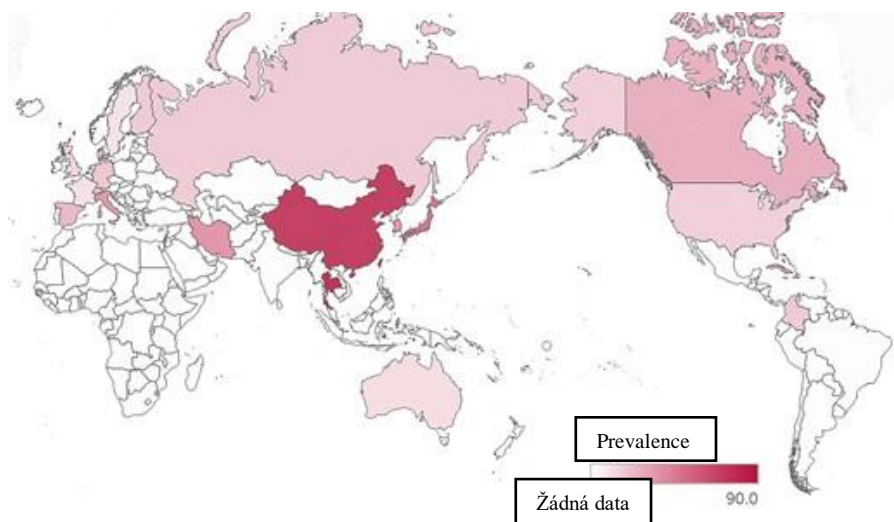
Rezistence se zde i nadále držela na vysoké úrovni a v letech 2012 až 2014 se pohybovala kolem 86 % a v letech 2015 až 2017 poklesla na 70 % [66].

Další výsledky ukázaly relativně nižší úroveň rezistence v roce 2020. Tento jev může souviset s pandemií COVID-19, která vedla k omezení venkovních aktivit a hromadných shromáždění v pevninské Číně. Opatření přijatá za účelem omezení šíření viru pravděpodobně snížila také přenos *M. pneumoniae*, a tím i počet příležitostí k mutaci a dalšímu vývoji [67].

V roce 2023 čelila Čína rozsáhlé epidemii způsobené *M. pneumoniae*. V průběhu období od července 2023 do května 2024 byl zaznamenán prudký nárůst prevalence makrolid-rezistentních kmenů, a to z 80,00 % na 93,02 %. V červenci 2023 dosáhl medián podílu makrolid-rezistentních kmenů napříč 29 provinciemi hodnoty 80,00 %. V sedmi z těchto provincií byly hodnoty vyšší než 90 %, přičemž dvě provincie vykazovaly podíly přesahující 95 %. Do května 2024 se medián zvýšil na 93,02 %, přičemž v 20 provinciích byl podíl makrolid-rezistentních kmenů vyšší než 90 % a v osmi z nich přesáhl hranici 95 % [68].

V Severní Americe, Evropě a Austrálii je míra makrolidové rezistence výrazně nižší než v Asii. V USA a Kanadě se pohybuje mezi 3,5–13,2 %, zatímco v Evropě zpravidla nepřesahuje 10 %. Výjimkou je Itálie, kde byla během lokálního ohniska infekce zaznamenána rezistence u 26 % testovaných vzorků [61].

Většina dat pochází od hospitalizovaných pacientů, u nichž může být vyšší koncentrace rezistentních kmenů než u ambulantních pacientů. Sběr reprezentativních dat od ambulantní populace však zůstává obtížný, jelikož některé infekce způsobené *M. pneumoniae* např. mírná tracheobronchitida nejsou rutinně diagnostikovány. Infekce *M. pneumoniae* rezistentní vůči makrolidům jsou častější u dětí než u dospělých [61,63].



Obrázek 7 Mapa průměrné prevalence makrolidové rezistence na celém světě od roku 2008 do roku 2020(převzato z [66])

## ZÁVĚR

V jednotlivých kapitolách této bakalářské práce byla věnována pozornost taxonomii, morfologii, virulenčním faktorům a epidemiologii. Práce se dále zabývá chorobami, které *Mycoplasma pneumoniae* způsobuje, včetně mimoplicních projevů, a soustřeďuje se také na přehled diagnostických metod. Podrobně byly rozebrány i terapeutické možnosti, včetně použití makrolidů, tetracyklinů a fluorochinolonů. Dále je zmíněn potenciál vakcinace. Závěrečná část práce se orientuje na problematiku makrolidové rezistence, která představuje aktuální a závažnou problematiku v léčbě infekcí. Výsledkem je komplexní náhled na *Mycoplasma pneumoniae* jako na významného původce respiračních a systémových infekcí.

## POUŽITÁ LITERATURA

- [1] SARAYA, Takeshi. The History of Mycoplasma pneumoniae Pneumonia. Online. *Frontiers in Microbiology*. 2016, roč. 7, č. 7, s. 1-6. ISSN 1664-302X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00364>. [cit. 2024-11-06].
- [2] PATHAK, R.C. a SINGH, C.M. A Preliminary Report on the Isolation and Identification of Pleuropneumonia-like Organisms from Poultry. Online. *Poultry Science*. 1959, roč. 38, č. 4, s. 956-959. ISSN 00325791. Dostupné z: <https://doi.org/10.3382/ps.0380956>. [cit. 2024-11-06].
- [3] David Taylor-Robinson. (1996). Infections due to Species of Mycoplasma and Ureaplasma: An Update. *Clinical Infectious Diseases*, 23(4), 671–682. <http://www.jstor.org/stable/4459713>. [cit. 2024-11-06].
- [4] Onemocnění způsobená „atypickými mikroby“. *Pediatric pro praxi*. 2009, č. 10(1), s. 8-11. ISSN 1803-5264. [cit. 2024-11-06].
- [5] RAZIN, Shmuel a HAYFLICK, Leonard. Highlights of mycoplasma research—An historical perspective. online. *Biologicals*. 2010, roč. 38, č. 2, s. 183-190. ISSN 10451056. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2009.11.008>. [cit. 2024-11-06].
- [6] Razin S. Mycoplasmas. In: Baron S, redaktor. *Lékařská mikrobiologie*. 4. vydání. Galveston (TX): Lékařská pobočka University of Texas v Galvestonu; 1996. Kapitola 37. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7637/>. [cit. 2024-11-06]
- [7] GUPTA, Radhey S.; SAWNANI, Sahil; ADEOLU, Mobolaji; ALNAJAR, Seema a OREN, Aharon. Phylogenetic framework for the phylum Tenericutes based on genome sequence data: proposal for the creation of a new order Mycoplasmoidales ord. nov., containing two new families Mycoplasmoidaceae fam. nov. and Metamycoplasmataceae fam. nov. harbouring Eperythrozoon, Ureaplasma and five novel genera. online. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2018, roč. 111, č. 9, s. 1583-1630. ISSN 0003-6072. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10482-018-1047-3>. [cit. 2025-04-10].
- [8] YAN, Xiao-Hua; PEI, Shen-Chian; YEN, Hsi-Ching; BLANCHARD, Alain; SIRAND-PUGNET, Pascal et al. Delineating bacterial genera based on gene content analysis: a case study of the Mycoplasmatales–Entomoplasmatales clade within the class Mollicutes.

online. *Microbial Genomics*. 2024, roč. 10, č. 11, s. 1-10. ISSN 2057-5858. Dostupné z: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.001321>. [cit. 2025-04-10].

[9] DARIN, Niklas; KADHOM, Norman; BRIÈRE, Jean-Jacques; CHRETIEN, Dominique; BÉBÉAR, Cécile M et al. Mitochondrial activities in human cultured skin fibroblasts contaminated by *Mycoplasma hyorhinis*. online. In: *BMC Biochemistry*. 2003. ISSN 1471-2091. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1471-2091-4-15>. [cit. 2024-11-08].

[10] KASHYAP, Surender a SARKAR, Malay. *Mycoplasma pneumoniae*: Clinical features and management. online. In: *Lung India*. 2010. ISSN 0970-2113. Dostupné z: <https://doi.org/10.4103/0970-2113.63611>. [cit. 2024-11-08].

[11] FABURAY, Bonto a MCVEY, D. Scott. Mollicutes. online. *Veterinární mikrobiologie*. 2022, č. 4. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119650836.ch38>. [cit. 2024-11-11].

[12] VOTAVA, Miroslav. *Lékařská mikrobiologie speciální*. 1. vyd. Brno: NEPTUN, Březová 18, 637 00 Brno, 2003, 495 s. ISBN 80-902896-6-5. [cit. 2024-11-11].

[13] SALAVEC, Miloslav; SLEHA, Radek; LOUDA, Miroslav; BOŠTIKOVÁ, Vanda; JANOVSÁ, Sylva et al. Infections of ureaplasma and mycoplasma in urogenital clinical practice. online. *Urologie pro praxi*. 2017, roč. 18, č. 5, s. 209-216. ISSN 12131768. Dostupné z: <https://doi.org/10.36290/uro.2017.050>. [cit. 2024-11-12].

[14] LIU, Yan; LI, Jing; LU, Xianfeng; ZHEN, Shuangping; HUO, Jing et al. Toll-Like Receptor 4 exacerbates *Mycoplasma pneumoniae* via promoting transcription factor EB-Mediated Autophagy: An update. online. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2022, roč. 2022, č. 1, s. 7-16. ISSN 1555-4309. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2022/3357694>. [cit. 2025-03-05].

[15] JIANG, Zhulin; LI, Shuihong; ZHU, Cuiming; ZHOU, Runjie a LEUNG, Polly H. M. *Mycoplasma pneumoniae* Infections: Pathogenesis and Vaccine Development. online. *Pathogens*. 2021, roč. 10, č. 2. ISSN 2076-0817. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/pathogens10020119>. [cit. 2024-11-12].

[16] LAYH-SCHMITT, Gerlinde; PODTELEJNIKOV, Alexandre a MANN, Matthias. Proteins complexed to the P1 adhesin of *Mycoplasma pneumoniae*. Online. *Microbiology*.

2000, roč. 146, č. 3, s. 741-747. ISSN 1350-0872. Dostupné z: <https://doi.org/10.1099/00221287-146-3-741>. [cit. 2024-11-12].

[17] Bednář M., Souček A., Vávra J.: Lékařská speciální mikrobiologie a parazitologie. Triton: Praha, 1994, str. 141–144. [cit. 2024-11-12].

[18] SLUIJTER, Marcel; SPUESENS, Emiel B. M.; HARTWIG, Nico G.; VAN ROSSUM, Annemarie M. C. a VINK, Cornelis. The *Mycoplasma pneumoniae* MPN490 and *Mycoplasma genitalium* MG339 genes encode RecA homologs that promote homologous DNA strand exchange. online. *Infection and Immunity*. 2009, roč. 77, č. 11, s. 4905-4911. ISSN 0019-9567. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/IAI.00747-09>. [cit. 2025-03-12].

[19] LI, Shaoli; XUE, Guanhua; ZHAO, Hanqing; FENG, Yanling; YAN, Chao a kol. *Mycoplasma pneumoniae* HapE mění cytokinový profil a růst lidských bronchiálních epitelálních buněk. online. *Zprávy z biologických věd*. 2019, roč. 39, č. 1. ISSN 0144-8463. Dostupné z: <https://doi.org/10.1042/BSR20182201>. [cit. 2024-11-14].

[20] WAITES, Ken B. a TALKINGTON, Deborah F. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. online. *Clinical Microbiology Reviews*. 2004, roč. 17, č. 4, s. 697-728. ISSN 0893-8512. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/CMR.17.4.697-728.2004>. [cit. 2025-03-09].

[21] CHAUDHRY, R; GHOSH, A a CHANDOLIA, A. Pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae*: An update. online. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2016, roč. 34, č. 1, s. 7-16. ISSN 02550857. Dostupné z: <https://doi.org/10.4103/0255-0857.174112>. [cit. 2025-03-05].

[22] BLÖTZ, Cedric; SINGH, Neil; DUMKE, Roger a STÜLKE, Jörg. Characterization of an Immunoglobulin Binding Protein (IbpM) from *Mycoplasma pneumoniae*. online. *Frontiers in Microbiology*. 2020, roč. 11. ISSN 1664-302X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00685>. [cit. 2025-03-11].

[23] YANG, Jun; HOOPER, W.Craig; PHILLIPS, Donald J a TALKINGTON, Deborah F. Cytokines in *Mycoplasma pneumoniae* infections. online. 2004, roč. 15, č. 2-3, s. 157-168. ISSN 13596101. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.01.001>. [cit. 2025-03-21].

[24] TORŠOVÁ, Věra a MEDKOVÁ, Zuzana. *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae*: původci respiračních infekcí a jejich vztah k některým chronickým onemocněním.

online. *Interní medicína pro praxi*. 2001, roč. 3, č. 1, s. 13-18. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2001/01/04.pdf>. [cit. 2025-03-05].

[25] WREGHITT, Tim. Mycoplasma pneumoniae: current outbreak. online. *Epidemiology and Infection*. 2024, roč. 152. ISSN 0950-2688. Dostupné z: <https://doi.org/10.1017/S0950268824000293>. [cit. 2025-03-03].

[26] XU, Meng; LI, Ying; SHI, Yue; LIU, Haizhou; TONG, Xi et al. Molecular epidemiology of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children, Wuhan, 2020–2022. online. *BMC Microbiology*. 2024, roč. 24, č. 1. ISSN 1471-2180. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03180-0>. [cit. 2025-03-04].

[27] CHEN, Yujie; JIA, Xinyu; GAO, Yagang; REN, Xue; DU, Bing et al. Increased macrolide resistance rate of Mycoplasma pneumoniae correlated with epidemic in Beijing, China in 2023. online. *Frontiers in Microbiology*. 2024, roč. 15, č. 1, s. 1-20. ISSN 1664-302X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1449511>. [cit. 2025-04-10].

[28] GEORGAKOPOULOU, Vasiliki; LEMPESIS, Ioannis; TARANTINOS, Kyriakos; SKLAPANI, Pagona; TRAKAS, Nikolaos et al. Atypical pneumonia (Review). online. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2024, roč. 28, č. 5. ISSN 1792-0981. Dostupné z: <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12713>. [cit. 2025-03-12].

[29] JIANG, Zhulin; LI, Shuihong; ZHU, Cuiming; ZHOU, Runjie; LEUNG, Polly H. M. et al. Mycoplasma pneumoniae Infections: Pathogenesis and Vaccine Development. online. *Pathogens*. 2021, roč. 10, č. 2. ISSN 2076-0817. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/pathogens10020119>. [cit. 2025-03-12].

[30] MIYASHITA, Naoyuki; EPSTEIN, Samantha; FRANQUET, Tomás; MOORE, Christopher C.; BUENO, Juliana et al. Atypical pneumonia: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. online. *Respiratory Investigation*. 2022, roč. 60, č. 1, s. 56-67. ISSN 22125345. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.09.009>. [cit. 2025-03-12].

[31] DUECK, Nicholas P.; EPSTEIN, Samantha; FRANQUET, Tomás; MOORE, Christopher C.; BUENO, Juliana et al. Atypical Pneumonia: definition, causes, and imaging features. online. *RadioGraphics*. 2021, roč. 41, č. 3, s. 720-741. ISSN 0271-5333. Dostupné z: <https://doi.org/10.1148/rg.2021200131>. [cit. 2025-03-12].

- [32] NARITA, Mitsuo. Pathogenesis of Neurologic Manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* Infection. online. *Pediatric Neurology*. 2009, roč. 41, č. 3, s. 159-166. ISSN 08878994. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.012>. [cit. 2025-03-21].
- [33] KASHYAP, Surender a SARKAR, Malay. *Mycoplasma pneumoniae*: Clinical features and management. online. *Lung India*. 2010, roč. 27, č. 2. ISSN 0970-2113. Dostupné z: <https://doi.org/10.4103/0970-2113.63611>. [cit. 2025-03-21].
- [34] PODRAZA, Zofia; DURMAJ, Aneta; PAPIERZEWSKA, Małgorzata; CZUWARA, Joanna a RUDNICKA, Lidia. The role of *Mycoplasma pneumoniae* in dermatological diseases: case report and literature review. online. *Dermatology Review*. 2024, roč. 111, č. 1, s. 39-46. ISSN 0033-2526. Dostupné z: <https://doi.org/10.5114/dr.2024.140803>. [cit. 2025-03-21].
- [35] WIDÉN, Johan; JÖNSSON, Göran a KARLSSON, Ulf. *Mycoplasma pneumoniae* with severe cold agglutinin hemolysis, thrombocytosis, leukemoid reaction and acute renal failure: Clinical features and management. online. *IDCases*. 2023, roč. 31, č. 2. ISSN 22142509. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2023.e01689>. [cit. 2025-03-21].
- [36] KHAN, Fahmi Yousef; A.YASSIN, Mohamed a KARLSSON, Ulf. *Mycoplasma pneumoniae* associated with severe autoimmune hemolytic anemia: case report and literature review. online. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2009, roč. 13, č. 1, s. 77-79. ISSN 1413-8670. Dostupné z: <https://doi.org/10.1590/S1413-86702009000100018>. [cit. 2025-03-21].
- [37] KURUGOL, Zafer; ONEN, Serife Sebnem a KOTUROGLU, Guldane. Severe Hemolytic Anemia Associated with Mild Pneumonia Caused by *Mycoplasma pneumoniae*. online. *Case Reports in Medicine*. 2012, roč. 2012, s. 1-3. ISSN 1687-9627. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2012/649850>. [cit. 2025-03-21].
- [38] JOHNSON, Sheena M.; BRUCKNER, Felix a COLLINS, David. Distribution of *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma salivarium* in the Synovial Fluid of Arthritis Patients. online. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007, roč. 45, č. 3, s. 953-957. ISSN 0095-1137. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/JCM.01973-06>. [cit. 2025-04-10].
- [39] YEH, Jun-Jun; WANG, Yu-Chiao; HSU, Wu-Huei a KAO, Chia-Hung. Incident asthma and *Mycoplasma pneumoniae*: A nationwide cohort study. online. *Journal of allergy and*

*clinical immunology*. 2016, roč. 137, č. 4, s. 1017-1023.e6. ISSN 00916749. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.032>. [cit. 2025-04-10].

[40] ZHANG, Lei; ZONG, Zhi-Yong; LIU, Yan-Bin; YE, Hui a LV, Xiao-Ju. PCR versus serology for diagnosing *Mycoplasma pneumoniae* infection: A systematic review & meta-analysis. Online. *Indian J Med Res*. 2001, roč. 134, č. 3, s. 270-280. Dostupné z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3193707/>. [cit. 2025-03-31].

[41] LOENS, K.; GOOSSENS, H. a IEVEN, M. Acute respiratory infection due to *Mycoplasma pneumoniae*: current status of diagnostic methods. online. 2010, roč. 29, č. 9, s. 1055-1069. ISSN 0934-9723. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10096-010-0975-2>. [cit. 2025-03-31].

[42] LEE, Wei-Ju; HUANG, Eng-Yen; TSAI, Chih-Min; KUO, Kuang-Che; HUANG, Yi-Chuan et al. Role of serum *Mycoplasma pneumoniae* IgA, IgM, and IgG in the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*-Related pneumonia in school-age children and adolescents. online. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2017, roč. 24, č. 1. ISSN 1556-6811. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/CVI.00471-16>. [cit. 2025-03-31].

[43] DAXBOECK, F.; KRAUSE, R. a WENISCH, C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. online. *Clinical Microbiology and Infection*. 2003, roč. 9, č. 4, s. 263-273. ISSN 1198743X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00590.x>. [cit. 2025-03-31].

[44] LOENS, Katherine a IEVEN, Margareta. *Mycoplasma pneumoniae*: Current knowledge on nucleic acid amplification techniques and serological diagnostics. online. *Frontiers in Microbiology*. 2016, roč. 7. ISSN 1664-302X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00448>. [cit. 2025-03-31].

[45] ATKINSON, Thomas Prescott; BALISH, Mitchell F. a WAITES, Ken B. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections: Figure 1. online. *FEMS Microbiology Reviews*. 2008, roč. 32, č. 6, s. 956-973. ISSN 1574-6976. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00129.x>. [cit. 2025-03-04].

[46] SPUESENS, Emiel B.M.; MEYER SAUTEUR, Patrick M.; VINK, Cornelis a VAN ROSSUM, Annemarie M.C. *Mycoplasma pneumoniae* infections – Does treatment help? online. *Journal of Infection*. 2014, roč. 69, s. S42-S46. ISSN 01634453. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.017>. [cit. 2025-04-03].

[47] POLLOCK, Jennifer a CHALMERS, James D. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. online. 2021, roč. 71. ISSN 10945539. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102095>. [cit. 2025-04-03].

[48] MOROZUMI, Miyuki; UBUKATA, Kimiko a TAKAHASHI, Takashi. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. online. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2010, roč. 16, č. 2, s. 78-86. ISSN 1341321X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10156-009-0021-4>. [cit. 2025-04-03].

[49] BAJANTRI, Bharat; VENKATRAM, Sindhaghatta a DIAZ-FUENTES, Gilda. *Mycoplasma pneumoniae*: A Potentially Severe Infection. online. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2018, roč. 10, č. 7, s. 535-544. ISSN 1918-3003. Dostupné z: <https://doi.org/10.14740/jocmr3421w>. [cit. 2025-04-06].

[50] DING, Guodong; ZHANG, Xiaobo; VINTURACHE, Angela; VAN ROSSUM, Annemarie M. C.; YIN, Yong et al. Challenges in the treatment of pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. online. *European Journal of Pediatrics*. 2024, roč. 183, č. 7, s. 3001-3011. ISSN 1432-1076. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05519-1>. [cit. 2025-04-03].

[51] TODD, Suzanne R.; DAHLGREN, F. Scott; TRAEGER, Marc S.; BELTRÁN-AGUILAR, Eugenio D.; MARIANOS, Donald W. et al. No Visible Dental Staining in Children Treated with Doxycycline for Suspected Rocky Mountain Spotted Fever. online. *The Journal of Pediatrics*. 2015, roč. 166, č. 5, s. 1246-1251. ISSN 00223476. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.015>. [cit. 2025-04-03].

[52] LU, Aizhen; WANG, Libo; ZHANG, Xiaobo a ZHANG, Mingzhi. Combined treatment for child refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with ciprofloxacin and glucocorticoid. online. *Pediatric Pulmonology*. 2011, roč. 46, č. 11, s. 1093-1097. ISSN 8755-6863. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ppul.21481>. [cit. 2025-04-03].

[53] SHIMIZU, Takashi. Inflammation-inducing factors of *Mycoplasma pneumoniae*. online. *Frontiers in Microbiology*. 2016, roč. 7, č. 414, s. 1-8. ISSN 1664-302X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00414>. [cit. 2025-04-06].

[54] FERNALD, Gerald W. a CLYDE, Wallace A. Protective Effect of Vaccines in Experimental Mycoplasma pneumoniae Disease. online. *Infection and Immunity*. 1970, roč. 1, č. 6, s. 559-565. ISSN 0019-9567. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/iai.1.6.559-565.1970>. [cit. 2025-04-10].

[55] TAMIYA, Shigeyuki; YOSHIKAWA, Eisuke; OGURA, Monami; KURODA, Etsushi; SUZUKI, Koichiro et al. Vaccination using inactivated Mycoplasma pneumoniae induces detrimental infiltration of neutrophils after subsequent infection in mice. online. *Vaccine*. 2020, roč. 38, č. 32, s. 4979-4987. ISSN 0264410X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.074>. [cit. 2025-04-10].

[56] LENG, Maodong; YANG, Junmei a ZHOU, Juanjuan. The molecular characteristics, diagnosis, and treatment of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in children. online. *Frontiers in Pediatrics*. 2023, roč. 11, č. 11, s. 1-9. ISSN 2296-2360. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1115009>. [cit. 2025-04-06].

[57] MA, Zhuoya; ZHENG, Yuejie; DENG, Jikui; MA, Xiaoli a LIU, Hui. Characterization of macrolide resistance of Mycoplasma pneumoniae in children in Shenzhen, China. online. *Pediatric Pulmonology*. 2014, roč. 49, č. 7, s. 695-700. ISSN 87556863. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ppul.22851>. [cit. 2025-04-06].

[58] BÉBÉAR, Cécile; PEREYRE, Sabine a PEUCHANT, Olivia. Mycoplasma Pneumoniae: susceptibility and resistance to antibiotics. online. *Future Microbiology*. 2011, roč. 6, č. 4, s. 423-431. ISSN 1746-0913. Dostupné z: <https://doi.org/10.2217/fmb.11.18>. [cit. 2025-04-06].

[59] MOROZUMI, Miyuki; IWATA, Satoshi; HASEGAWA, Keiko; CHIBA, Naoko; TAKAYANAGI, Reiko et al. Increased Macrolide resistance of Mycoplasma pneumoniae in Pediatric Patients with Community-Acquired Pneumonia. online. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008, roč. 52, č. 1, s. 348-350. ISSN 0066-4804. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/AAC.00779-07>. [cit. 2025-05-15].

[60] ROWLANDS, Richard S.; MEYER SAUTEUR, Patrick M. a BEETON, Michael L. Mycoplasma pneumoniae: not a typical respiratory pathogen. online. *Journal of Medical Microbiology*. 2024, roč. 73, č. 10, s. 1-6. ISSN 0022-2615. Dostupné z: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001910>. [cit. 2025-04-06].

[61] PEREYRE, Sabine; GORET, Julien a BÉBÉAR, Cécile. *Mycoplasma pneumoniae*: Current knowledge on macrolide resistance and treatment. online. *Frontiers in Microbiology*. 2016, roč. 7, č. 7, s. 1-11. ISSN 1664-302X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00974>. [cit. 2025-04-06].

[62] JI, Misuk; LEE, Nam-Sihk; OH, Ji-Min; JO, Ji Yoon; CHOI, Eun Hwa et al. Single-nucleotide polymorphism PCR for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* and determination of macrolide resistance in respiratory samples. online. *Journal of Microbiological Methods*. 2014, roč. 102, č. 1, s. 32-36. ISSN 01677012. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2014.04.009>. [cit. 2025-04-06].

[63] WANG, Yacui; XU, Baoping; WU, Xirong; YIN, Qingqin; WANG, Yi et al. Increased Macrolide Resistance Rate of M3562 *Mycoplasma pneumoniae* Correlated With Macrolide Usage and Genotype Shifting. online. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021, roč. 11, č. 675466, s. 1-7. ISSN 2235-2988. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.675466>. [cit. 2025-04-06].

[64] GUO, Dong-Xing; HU, Wen-Juan; WEI, Ran; WANG, Hong; XU, Bao-Ping et al. Epidemiology and mechanism of drug resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in Beijing, China: A multi-center study. online. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2019, roč. 2019, č. 19(3), s. 288-296. ISSN 1840-4812. Dostupné z: <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4053>. [cit. 2025-04-10].

[65] LIU, Yang; YE, Xinyu; ZHANG, Hong; XU, Xiaogang; LI, Wanhua et al. Characterization of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolated from children in Shanghai, China. online. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2010, roč. 67, č. 4, s. 355-358. ISSN 07328893. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.03.004>. [cit. 2025-04-14].

[66] WANG, Guotuan; WU, Peng; TANG, Rui a ZHANG, Weidong. Global prevalence of resistance to macrolides in *Mycoplasma pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis. online. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022, roč. 77, č. 9, s. 2353-2363. ISSN 0305-7453. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/jac/dkac170>. [cit. 2025-04-10].

[67] YANG, Shuo; LIU, Xinying; HAN, Yaowei; WANG, Huizhe; MEI, Yunzheng et al. Clinical characteristics and associated factors of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. online. *European Journal of*

*Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2025, roč. 2025, č. 1, s. 1-18. ISSN 0934-9723. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10096-025-05101-z>. [cit. 2025-05-15].

[68] SUN, Yamin; LI, Pei; JIN, Ronghua; LIANG, Yaoming; YUAN, Jiale et al. Characterizing the epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in China in 2022–2024: a nationwide cross-sectional study of over 1.6 million cases. online. *Emerging Microbes & Infections*. 2025, roč. 14, č. 1, s. 1-10. ISSN 2222-1751. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/22221751.2025.2482703>. [cit. 2025-04-14].