

Ю.В. Щерба,^{1,2} Е.Г. Шалгинская²¹ ГОУ ВПО Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова ФАЗСР, Санкт-Петербург² ГУ НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург

ЛЕГИОНЕЛЛЕЗ

РЕЗЮМЕ

Статья, написанная специалистами в области инфекционных болезней, посвящена насущной проблеме легионеллеза. К сожалению, большинство отечественных и зарубежных публикаций по этой проблеме за последнее время было значительно чаще посвящено изолированным подходам к антибиотикотерапии заболевания. По этой причине непосредственной целью именно данной работы явилось описание и оценка новых этиологических, эпидемиологических и принципиальных клинических признаков и диагностических мероприятий по отношению к легионеллезу в пределах общей проблемы внебольничной и/или нозокомиальной пневмонии, что в конечном счете может определить своевременный и правильный выбор и эффективное лечения и профилактику. В статье использованы недавно полученные собственные данные. Работа рассчитана на практических врачей и учащихся медицинских ВУЗов.

Ключевые слова: инфекционные болезни, пульмонология, легионеллез, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика

ВВЕДЕНИЕ

Легионеллез (болезнь легионеров) – острое убиквитарное системное инфекционное заболевание, инициированное микроорганизмами рода *Legionella*, преимущественно видом *Legionella pneumophila*, классически проявляющее себя пневмонией, но также более легкой респираторной инфекцией, известной под названием лихорадки Pontiac. Название болезни, а в последствии и этиология формально ведет свое начало от вспышки тяжелой пневмонии с высокой летальностью, имевшей место в 1976 г. в Филадельфии среди ветеранов так называемого Американского легиона, собравшихся на очередную встречу в одном из отелей города (этиология вспышки была достоверно подтверждена в 1977 г.) [7, 56]. Вместе с тем некоторые другие виды данного рода возбудителя были известны и до этого эпизода, но их связь с патологией человека не была установлена до самого последнего времени.

ЦЕЛЬ

Большинство общедоступных публикаций о легионеллезе, ориентированных на практическое здравоохранение, упорно посвящено изолированным вопросам терапии в общей проблеме внебольничной или нозокомиальной пневмонии. Современная и тщательная разработка современной эпидемиологии, клиники и диагностики в них практически отсутствуют. По этой причине непосредственной целью данной работы явились описание и оценка этиологии, эпидемиологии, клиники и диагностики болезни, без чего невозможно определение тактики и своевременного корректного выбора терапии. В статье использованы собственные предварительные данные за последнее пятилетие.

ЭТИОЛОГИЯ

Наиболее частым возбудителем легионеллезной пневмонии является *Legionella pneumophila*. Вид *L. pneumophila* относится к семейству *Legionellaceae* и роду *Legionella*. Помимо возбудителя *L. pneumophila*, род насчитывает еще более 40 отдельных видов *Legionella spp.* (например, *L. maceachernii*, *L. longbeachae* и др.), отличающихся по своим генетическим, иммунологическим характеристикам, эпидемиологическим (различие источников инфекции во внешней среде) и клиническим особенностям (характеристики наиболее критичных органов-мишеней) [9, 31, 42].

L. pneumophila тонкий, плеоморфный, подвижный микроорганизм. По Граму не окрашивается. Является факультативным внутриклеточным паразитом. Предпочитает относительно высокие температуры (колебания +32° – +45° С, оптимально – +35° С) [8, 34, 56]; при этом, по сравнению с другими видами, *L. pneumophila* представляет уникальный термически устойчивый вариант [37]. Возбудитель при искусственном культивировании в лабораторных условиях требует специфические среды для выращивания (агар с добавлением солей железа и L-цистеина), но растет и размножается в течение месяцев даже в водопроводной воде, в неблагоприятной среде фагоцитирующих клеток макроорганизма. Основные антигены возбудителя представляют собой внешние мембранные протеины (некоторые из них являются видоспецифическими) и липополисахарид (родоспецифический). Сейчас известно около 14 серотипов *L. pneumophila*.

Судя по современным публикациям, *Legionella spp.*, отличающиеся от *L. pneumophila*, которые были названы как *Legionella* – подобные амёбные патогены (LLAPs), стали прогрессивно определяться как относительно распрост-

раненные, весьма склонные к формированию ассоциаций, возбудители легионеллеза [22, 47, 50]. Ряд пневмотропных патогенных микроорганизмов резко усилили свою устойчивость по отношению к защитным механизмам хозяина и действию антимикробных препаратов путем существования в своеобразном микроколониальном виде биопленок [30]. Наконец, некоторые другие микробные патогены (*Corynebacterium propinquum*, *Rickettsia conorii*) явились ответственными за неожиданное возникновение внебольничной пневмонии у вполне иммунокомпетентных лиц и участвовали в формировании подобных пневмотропных ассоциаций [18, 27]. Так, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *L. longbeachae*, но не *L. pneumophila*, были часто ассоциированы с тяжелой пневмонией в сельских районах Таиланда [42]. По нашим предварительным данным именно данные три необычные ассоциированные агента начинают «вытеснять» [2–4, 51] в С.-Петербурге традиционные ассоциации *S. pneumoniae* + постоянно циркулирующие штаммы вирусов гриппа (данные получены совместно с н.с. Е.Г. Шалгинской).

L. pneumophila проявляет значительно более выраженную рекомбинантную активность, чем полагали ранее, что обуславливает так называемую «пластичность» естественных его изолятов; данный факт следует учитывать в диагностике, при оценке клиники заболевания, а также в ходе эпидемиологических обследований в очагах и при массовых вспышках болезни [10].

ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ И ПАТОГЕНЕЗ

Легионеллы тропны и прикрепляются к альвеолярным макрофагам нижних дыхательных путей через рецепторы комплемента и засасываются в фагосомальные вакуоли, где они блокируют фаголизосомальное расщепление, таким образом предотвращая свою гибель, и размножаются свободно в среде с высоким рН [25]. В результате клетки разрушаются, освобождая новые генерации микробов. В последнее время большее внимание уделяется роли рецепторов (TLRs) в патогенезе легионеллезного поражения легких [19]. Лейкоцитарные инфильтраты появляются в альвеолярных и перибронхиальных интерстициальных пространствах, что в конечном счете ведет к консолидации [25]. Репликация легионелл возможна также в моноцитах. Протеаза и другие бактериальные энзимы (в этом отношении особая роль отводится эндопептидазе LepB) определяют деструкцию клеток хозяина. Как полагают, защитные реакции макроорганизма осуществляются преимущественно клеточными иммунными реакциями, в ходе которых происходит аутоповреждение собственных тканей. Продолжается выяснение защитной роли гуморального звена иммунитета, поскольку известно, что гуморальные антитела не нейтрализуют большинство штаммов возбудителя.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Легионеллезная пневмония, являясь кардинальным проявлением болезни легионеров, – системной инфекционной нозологической формы, – является сапронозным заболеванием. Возбудитель длительно обитает в естественных поверхностных водах, водных субстанциях, почве и водопроводной воде. Для своего сохранения может использовать организм простейших или образует биопленку на различных

абиотических субстанциях. Заражение происходит при попадании *L. pneumophila* в дыхательные пути восприимчивых людей в подавляющем большинстве случаев с водным аэрозолем (из водных резервуаров, мощных кондиционеров жилых и общественных зданий, отелей, разного рода распылителей, увлажнителей, городских фонтанов, крупных пассажирских круизных лайнеров и паромов; отмечен более высокий риск заболевания у путешественников) [8, 12, 16, 39, 56]. В США заболеваемость легионеллезом среди путешественников является высокой – 23–25% в 2005–06 гг., а число эпизодов групповых заболеваний возросло от 2 в 2005 г. до 8 в 2006 г. [36]. За период 2002–06 гг. в Италии, Испании и Франции наблюдалось 641 случаев легионеллеза среди путешественников, представляющих в значительной степени групповые заболевания. Частота мест пребывания заболевших путешественников – отели, кэмпинги и пассажирские суда – составила 83%, 10% и 7%, причем эта пропорция была практически одинакова в указанных трех странах [48]. По некоторым данным индивидуальные автомобильные кондиционеры, по-видимому, представляют меньшую опасность.

Имеются отдельные настораживающие свидетельства продолжительного выделения антигена возбудителя с мочой больных легионеллезом продолжительностью вплоть до 117–247 дней [26].

Экспозиция может составлять всего несколько мин. и дистанцироваться от источника на расстояние вплоть до 3 км; заражению способствует доминирующее приземное горизонтальное направление ветра и повышенная влажность воздуха [20, 35, 41, 49, 56]. Имеются противоречивые данные о том, что штаммы возбудителя, выделенные из внешней среды непосредственно по месту заражения, в значительной степени совпадали или не совпадали с таковыми, выделенными от больных [20, 35]. Восприимчивость людей не является всеобщей [7]. Передача от человека к человеку достоверно не подтверждена. Заболеваемость в большинстве случаев проявляет себя спорадически как внебольничная пневмония [32, 33], реже в виде вспышек или эпидемически, преимущественно летом и ранней осенью, но может наблюдаться в течение года. Вместе с тем типичны нозокомиальные вспышки болезни в больницах и амбулаториях – при этом преимущественными источниками явились водопровод, системы вентиляции, ИВЛ – и стоматологическое оборудование [33, 55, 40, 52]. Возможно профессиональное заражение (персонал, экипажи судов, водители пассажирских автобусов, оборудованных кондиционерами, особенно в условиях жаркого климата – Турция) [43].

Преимущественно болеют лица среднего и старшего возраста мужского пола. Возбудитель проявляет отчетливую ассоциативную тенденцию с другими пневмотропными патогенами, что было продемонстрировано нами за последние годы на примере больных мегаполиса С.-Петербург [2–4, 51].

Риск заражения повышается у больных с сопутствующей хронической патологией дыхательной системы (хронический бронхит, пневмосклероз, эмфизема), у курящих и больных с иммуносупрессией различного генеза [2, 3, 29]. В 2003 г. в 34 странах (население 467,76 млн) из 36, принимающих участие в EWGLI (the European Working Group for

Legionella Infections), было зарегистрировано 4578 случаев легионеллеза, т.е. индекс заболеваемости составил 9,8/млн населения. В Дании, где осуществляется широкомасштабное тестирование больных пневмонией на легионеллез, установлен более реальный уровень заболеваемости, приближающийся к 10 000 случаев в год в этих же 36 странах [56]. Частота легионеллеза в этиологическом спектре внебольничной пневмонии колебался от 2–3% до 7–10% (примерно, как в С.-Петербурге) [3, 4, 51, 53, 56]. По данным the European Surveillance Scheme for Travel Associated Legionnaires' Disease (EWGLINET), включающим 35 стран, за 2005–06 гг. было выявлено 11980 случаев болезни, что демонстрирует непрекращающийся рост заболеваемости. Подтверждено 214 вспышек, в которые было вовлечено 1028 случаев. Летальность составила 6,6% [51]. Традиционно клинически болезнь диагностировать очень и очень трудно, по-видимому, только в 2–10% случаев [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПРОГНОЗ

L. pneumophila может манифестировать себя клинически болезнью легионеров (пневмония – кардинальное проявление) или так называемой лихорадкой Pontiac (пontiакской лихорадкой). Полагают, что Pontiакская лихорадка встречается чаще, чем ее достоверно подтверждают, и нередко, особенно в амбулаторных условиях, она проходит как патология, напоминающая ОРЗ.

Инфицирующая доза не установлена. Инкубационный период в случаях серьезного системного легионеллеза составляет 2–10 дней (max 16 дней) [56].

Начало болезни острое с сильного озноба, головной боли и распространенных миалгий, быстрого повышения температуры до 39–40° С, резкой слабости, чувства «разбитости», тошноты и рвоты (в дальнейшем высокая лихорадочная реакция стойко сохраняется, без послаблений, неремиттирующая). Быстро или почти сразу же возникает сухой кашель, боли в грудной клетке. Одышка достигает 25–40/мин. Тахикардия, пульс слабый. Кашель сравнительно быстро меняется на продуктивный с отделением слизисто-гноющей или гноющей мокроты у 50% больных; оранжевая или кровянистая мокрота отмечена у 1/3 пациентов [17, 56]. Цвет мокроты может быть оранжевым вследствие образования возбудителем оранжевого пигмента, что было сравнительно недавно доказано в ходе культивации микроорганизмов в лабораторных условиях [17].

Над пораженными отделами легких быстро начинает определяться притупление перкуторного тона, при аускультации – участки ослабленного дыхания, мелкопузырчатые влажные хрипы, шум трения плевры, при развитии плеврита, – а он является нередким проявлением тяжелого заболевания, – характерное по локализации притупление. Преобладающее поражение правых отделов легких не всегда подтверждается. Рентгенологически определяются обширные зоны затенения со слиянием и захватом целой доли или нескольких долей, нередко определяется выпот в плевральную полость; по данным СТ наиболее частыми находками (у иммунокомпрометированных больных) легионеллезной пневмонией было мультилобарное или мультисегментарное уплотнение с характерным «матово-стекловидным затенением» (ground-glass opacity – GGO) [29, 54]. Развернутая картина легионеллезной пневмонии формируется относительно быстро – через 5–6 дней от начала болезни.

В клиническом анализе крови определяется значительный нейтрофильный лейкоцитоз (10–15–18.109/л) со сдвигом влево, увеличение СОЭ (до 40–50 мм/час), повышение содержания С-реактивного белка [24]. В остром периоде системного заболевания возбудитель в течение нескольких дней находится в крови, при этом в самых тяжелых случаях возможно развитие инфекционно-токсического шока в комплексе с ДВС-синдромом; по данным последних двух лет ARDS развивается, однако, реже, чем при SARS и гриппе птиц у людей [1, 11, 38].

Внелегочные проявления в виде гастроинтестинальных расстройств и вовлечения ЦНС – достаточно частые признаки. Описано также возникновение перикардита и эндокардита. Подобные клинические проявления весьма осложняют своевременную клиническую диагностику. Сведения о развитии гепато- и спленомегалии при легионеллезе противоречивы: указывается как возможность (более вероятно) появления этих симптомов к концу первой недели болезни, так и их отсутствие [согласно собственным данным, мы не пришли к определенному выводу относительно частоты этих симптомов].

Степень тяжести пневмонии при легионеллезе варьирует от самых легких форм («на ногах») до фатальных мультилобулярных поражений с гнойным плевритом и абсцедированием. Летальность при условии своевременного правильного лечения остается на уровне 5%, но может составить 15–30% [7] и даже выше у больных с несвоевременной и неадекватной терапией или сопутствующими нарушениями клеточного звена иммунитета; в целом факторы риска летальности совпадают с таковыми, способствующими заболеваемости (см. выше) [44]. Согласно современной статистике более высокая летальность наблюдается при нозокомиальных вспышках [8], что определяется тяжелым контингентом больных. Вместе с тем большинство пациентов относительно быстро отвечает на адекватную (комбинированную) антибактериальную терапию, но период выздоровления у них очень часто затягивается на много недель и даже месяцев. По последним данным у иммунокомпрометированных больных в единичных случаях не исключаются рецидивы болезни [22].

Лихорадка Pontiac (по названию американского города в штате Мичиган, где заболевание наблюдалась впервые массово) представляет собой относительно редкий вариант легионеллеза. Инкубационный период составляет от нескольких часов до 5 дней. По клинике болезнь обычно напоминает грипп или ОРЗ с легкими или умеренными явлениями общей интоксикации (недомогание, ознобы, умеренная температурная реакция, головная боль, миалгии и т.п.) и катаральными симптомами, но без развития пневмонии и вовлечения других органов-мишеней. Больные обычно выздоравливают через 4–5 дней без этиотропного лечения.

ДИАГНОЗ

В зарубежной литературе последних лет укоренилось мнение о том, что диагноз легионеллеза (легионеллезной пневмонии) [что в принципе неверно, поскольку заболевание по сути – системно] фактически является «лабораторным», то есть нет надежных общеклинических признаков, позволяющих по крайней мере запо-

дозреть этиологию, то есть фактически «просмотреть» диагноз», особенно в нозокомиальных условиях [57]; помимо этого, за последнее время наблюдается тенденция к восприятию болезни в большей части случаев как нозокомиальной. С этим трудно полностью согласиться, поскольку, во-первых, пневмония при системной инфекционной болезни легионеров нередко сопровождается характерным комплексом других симптомов, а часть больных имеет возможность представить достаточно характерный для этой инфекции эпидемиологический анамнез. Во-вторых, имеются отдельные новые свидетельства о необходимости постоянной настороженности в плане легионеллеза по отношению к пневмонии даже у стационарных больных любого другого профиля (например, в многопрофильной больнице), поскольку легионеллез у них вовсе не обязательно носит нозокомиальный характер [32, 41].

Следовательно, профессиональный постулат главенствующей роли в диагностике клинических проявлений болезни и в данном случае остается непререкаемым.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Предпочтительными являются исследование мокроты, крови, мочи и плевральной жидкости, но адекватные образцы материалов от больных могут быть не всегда доступны (особенно при легких, стертых и инapparантных формах болезни), а для культивирования необходимы специальные питательные среды, содержащие соли железа, экстракты дрожжей, L-цистеин и альфа-кетоглутарат. Колонии легионелл обычно обнаруживаются через 3-5 дней. Вместе с тем этот метод выделения возбудителя от больных легионеллезом, будучи недостаточно информативным, продемонстрировал за последнее время еще меньшую надежность, снизившись в европейских странах от 10% до 8,9% [(EWGLINET) – 46].

Прямое иммунофлюоресцентное обнаружение легионелл (их антигенов) в материале из дыхательных путей является более оперативным методом, но недостаточно чувствительным и специфичным, чтобы оправдать его широкое использование. Использование RIA и EIA (ИФА) для выявления бактериальных антигенов в моче (urine antigen testing) [6, 8, 33, 46, 54] весьма удовлетворительно по своим характеристикам и перспективно, и по возможности применяется, но, к сожалению, до последнего времени доступно не для всех серогрупп легионелл. Прямая иммунофлюоресценция антител к возбудителю достаточно специфична, но имеет низкую чувствительность. Используются серологические реакции микроагглютинации и метод непрямой иммунофлюоресценции, которые достаточно чувствительны и специфичны. Необходимым условием является постановка реакций во второй сыворотке, взятой не ранее, чем через 6 нед. (очень поздние сроки!) после первичной. К сожалению, в силу перекрестных реакций между видами и серогруппами легионелл, постановка видоспецифического серологического диагноза может быть затруднена.

Применяются различные современные модификации ПЦР [5, 14, 45]. Согласно результатам недавних работ, более эффективными для диагностики заболевания является определение антигенов в моче методом PCR, тогда как посевы материала от больных и методы молекулярной эпидемиологии в других средах имеют большее оперативное эпидемиологическое значение для быстрого выявления источника инфекции (оперативный эпидемиологический анализ) [21, 28].

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКА

Пенициллины неэффективны. До последнего времени препаратом выбора для лечения легионеллезной пневмонии был эритромицин, однако сейчас из этой же группы макролидов рекомендуются более эффективные кларитромицин, азитромицин и, – как показано *in vitro*, – перспективен телитромицин. У взрослых эффективны фторхинолоны (левофлоксацин, спарфлоксацин, грепафлоксацин, trovафлоксацин, моксифлоксацин) [13, 15, 24]. При лихорадка Pontiac антибиотикотерапия обычно не показана.

Ведущим методом профилактики легионеллеза является систематическое физическое и/или комбинированное физическое и химическое обеззараживание выявленных или потенциальных водных и почвенных источников возбудителя, как естественных объектов внешней среды (водоемы, почва), так и искусственных (питьевая вода, промышленные, офисные и индивидуальные кондиционеры, замкнутые системы отопления индивидуальных построек, распылительные установки, аэраторы, увлажнители, воздухопроводы, крупные транспортные средства, и т.п.); при этом особое внимание отводится качеству очистки и обеззараживанию питьевой воды и техническим противоэпидемическим мерам по адекватной эксплуатации и обеззараживанию промышленных водопроводных и воздухоносных коммуникаций. Для профилактики нозокомиальных заболеваний необходимо одновременное тщательное клиническое наблюдение и настороженность вместе с комплексом технических противоэпидемических мероприятий [34, 49, 52].

В группах риска необходима коррекция иммунодефицитных состояний. Не следует забывать об отчетливом росте риска заболевания у путешественников. Специфическая профилактика (вакцинация) разрабатывается экспериментально, но пока коммерчески недоступна.

Список используемой литературы, в количестве 57-ми источников, находится в редакции и будет доступен на сайте www.poliklin.ru