

Клиническое течение легионеллезной пневмонии в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области

З. Д. Бобылева¹, И. В. Лещенко²

¹ Министерство здравоохранения Свердловской области;

² ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава», г. Екатеринбург

A major outbreak of legionella pneumonia in July–August 2007 in Sverdlovsk region, Russia

Z. D. Bobyleva¹, I. V. Leshchenko²

¹ Ministry of Health of Sverdlovsk region; ² Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, Russia

Резюме

Цель: оценка клинической картины и результатов лечения пациентов с болезнью Легионеров в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области.

Методы: проведен анализ клинической картины и результатов лечения 61 случая (31,9% из 191 госпитализированного пациента) этиологически подтвержденного диагноза легионеллезной пневмонии в соответствии с критериями ВОЗ (2007г). Средний возраст пациентов — 55,3 года. Антибактериальная терапия проводилась азитромицином или левофлоксацином. Анализировали историю заболевания, клинико-рентгенологические данные, тесты по идентификации возбудителя, лабораторные показатели, оценивали результаты лечения.

Результаты: диагноз болезни Легионеров подтвержден на основании: получения культуры *L. Pneumophila*, sg 1 (BCYE) в 1 случае, обнаружения антигена в моче в 36 случаях, серологических исследований в 40 случаях. В 42 случаях (68,9%) положительными оказались результаты 2-х или более тестов. Средний период от начала болезни до госпитализации составил 5,3 дня (от 1 до 15 дней). Средний период от госпитализации до постановки диагноза легионеллезной пневмонии составил 3,3 дня (от 1 до 8 дней). Длительность госпитализации равнялась 11,3 дня (95%ДИ 9,63–12,89). Летальность 6,6%. В 27,9% случаев первые признаки болезни (лихорадка и малопродуктивный кашель) пациенты отметили на 7-е сутки после подачи воды в систему горячего водоснабжения (пользование душем, ванной). Средняя длительность лихорадки составила 5,2 (95%ДИ 3,8–6,6) дня. У 87% больных отмечался малопродуктивный кашель, у 42% — при auscultации выявлены локальные влажные хрипы. Синдром системной воспалительной реакции (СВР) диагностирован у 75,4% пациентов. При выписке у всех больных отсутствовали одышка и тахикардия, у 11% пациентов сохранялся кашель. Количество лейкоцитов не превышало нормативных значений, СОЭ — 40,0 (95%ДИ 35,0–44,1) мм/час.

Заключение: установлены клинические и лабораторные изменения у пациентов с болезнью Легионеров в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области.

Ключевые слова: легионеллезная пневмония, диагностика, клиника, лечение.

Summary

Aim: to assess the clinical presentation and treatment outcomes for patients with community acquired Legionnaires' disease during an outbreak of legionellosis.

Methods: the study included 61 cases (31.9% out of 191 hospital admissions) with an etiologically confirmed diagnosis of Legionella pneumonia (*L. pneumoniae*) according to WHO criteria, 2007. The average age was 55.3. Medication consisted of azithromycin and levofloxacin. Pathogen identification tests were analyzed, and assessment included clinical symptoms at admission and discharge, laboratory tests, and X-raying.

Results: a culture of *L. Pneumophila* sg 1 was isolated from lung biopsy in 1 case; the urinary antigen of *L. Pneumophila* sg 1 was determined in 36 cases, the enzyme immunoassay (EIA) method used to serologically diagnose *L. pneumoniae* sg1 identified 40 cases, *L. Pneumophila* sg 1 DNA was detected using PCR in 42 cases. The diagnosis of *L. pneumoniae* was established in 3.3 days after admission. The median period of hospitalization was 11.3 (95%CI 9.6–12.9) days. The fatality rate was 6.6%. In 27.9% of patients, febrile T and cough appeared on the 7th day after the start of hot water supply to households. The median fever clearance time was 5.2 (95%CI 3.8–6.6) days. Coughing was without sputum in 87%. 42% of patients had localized moist rales. SYRS was

diagnosed in 75.4% of patients. At discharge, tachypnea and tachycardia had ceased, 11% of patients had cough, WBC count was normal, ESR was 40.0 (95%CI 35.0–44.1) mm/hr.

Conclusion: clinical and laboratory changes were established in patients during the outbreak of Legionnaires' disease.

Key words: legionella pneumonia, diagnosis, clinic, treatment.

З. Д. Бобылева — к. м. н., гл. терапевт Министерства здравоохранения Свердловской области;

И. В. Лещенко — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии с курсом пульмонологии ФПК и ПП ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава».

Легионеллез является группой инфекций, которые появились во второй половине XX века. В 1977 году клиническая картина тяжелой пневмонии, развившейся в 1976 году среди участников конгресса Американского легиона в Филадельфии, описана *Fraser D. et al.* и получила название «Болезнь Легионеров» [1]. Летом 1976 г., из 4400 участников конгресса организации «Американский легион» у 221 (5%) диагностирована тяжелая пневмония. Из них умерло 34 человека (15,4%). Причиной болезни установлена бактерия *Legionella pneumophila* (*Legionella* — от легионеров, которые были инфицированы на конгрессе, *pneumophila* — «живущая в легких»). Бактерия, выделенная из легочной ткани умерших больных и описанная известными американскими микробиологами *McDade J.E.* и *Shepard C.C.*, отнесена к семейству *Legionellaceae* [2].

В настоящее время термин «легионеллез» используется для описания бактериальной инфекции, вызванной *Legionella spp.* Выделяют следующие типы легионеллеза: болезнь Легионеров, лихорадка Понтиак и экстрапульмональный синдром, обусловленный распространением *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) из респираторной системы в другие органы и ткани [3].

Болезнь легионеров (легионеллезная пневмония) в большинстве случаев является внебольнично приобретенным заболеванием (более 75%) и составляет от 2 до 13% всех случаев внебольничной пневмонии [4, 5]. В исследованиях, было показано, что среди госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией, болезнь Легионеров была выявлена у 0,5 — 10%, со средним уровнем около 2% [6, 7].

Наибольшее внимание привлекают вспышки болезни, вовлекающие большое число лю-

дей и развивающиеся при заражении из одного источника, однако, ежегодно развиваются и сотни спорадических случаев легионеллеза.

В последние десять лет наиболее крупные вспышки легионеллеза зарегистрированы среди посетителей выставки цветов (Нидерланды 1999 год, 188 случаев) [8], среди посетителей аквариума в Мельбурне (Австралия, 125 случаев) [9], среди населения (Испания, 2001 г., 800 случаев) [10].

По литературным сведениям в Российской Федерации вспышка легионеллеза зарегистрирована в 1987 году в г. Армавире среди 236 рабочих [11].

В июле-августе 2007 г. в г. Верхняя Пышма Свердловской области среди населения зарегистрирована эпидемическая вспышка внебольничной пневмонии, вызванной *L. pneumophila* [12]. Причиной вспышки явилась подача населению г. Верхняя Пышма воды в системе горячего централизованного водоснабжения, загрязненной *L. pneumophila* [13]. Установлены воздушно-капельный путь и аспирационный механизм передачи легионеллезной инфекции [14]. Основным фактором передачи инфекции явился мелкодисперсный аэрозоль, образующийся при пользовании бытовыми водными системами горячего водоснабжения [14].

Данный эпидемиологический диагноз подтвержден выделением культуры *L. pneumophila* 1-й серогруппы (sg1) из легочной ткани умершего пациента и из смыва с поверхности дренажного канала тепловыпускной, обнаружением ДНК *L. pneumophila* с душевых насадок в квартирах заболевших легионеллезом [15].

Факторы, способствовавшие формированию очага: высокая среднесуточная температура воздуха; нарастание в водоисточнике численности клеток и биомассы фитопланктона, длительный

Рисунок 1. Распределение больных с окончательными диагнозами, госпитализированных в ЦГБ г. Верхняя Пышма в период эпидемической вспышки легионеллеза

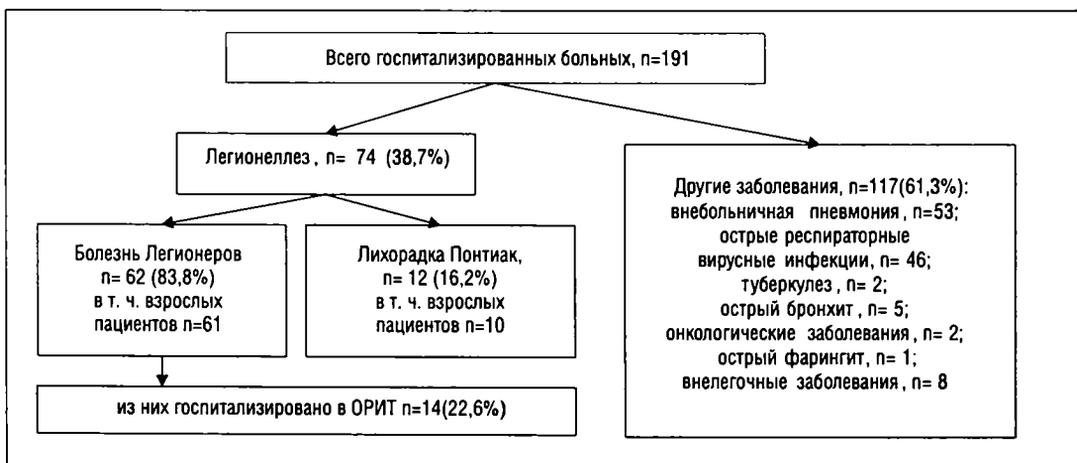


Рисунок 2. Возрастная структура пациентов с легионеллезной пневмонией, n=61

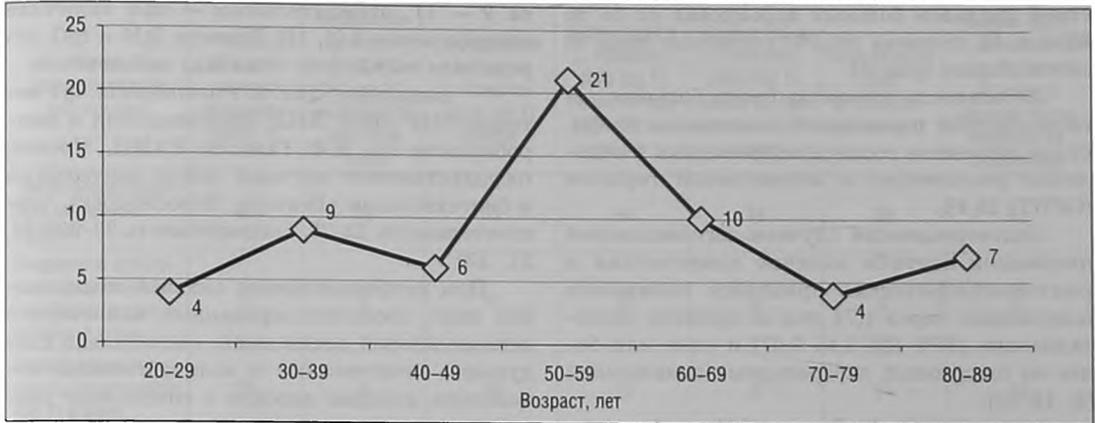
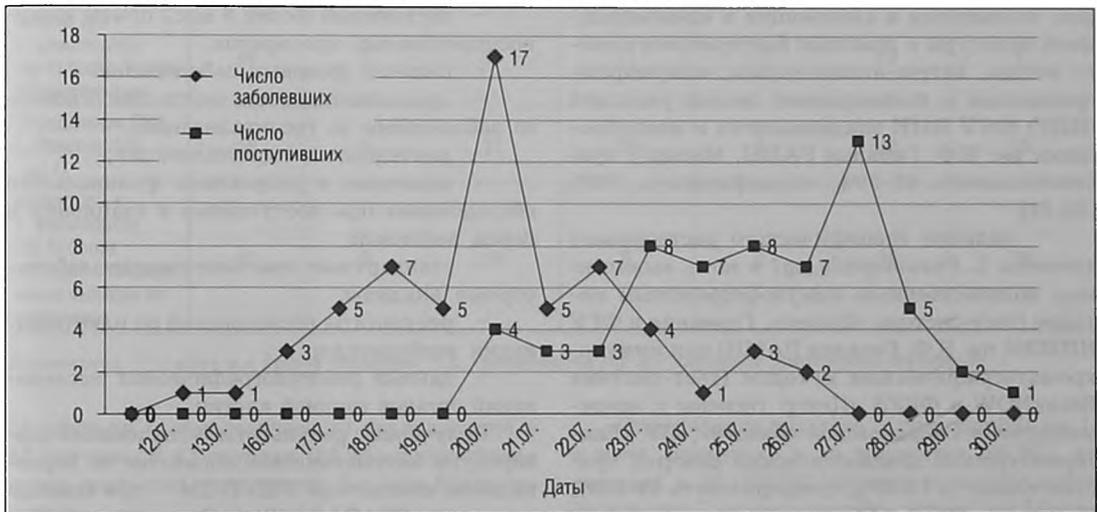


Рисунок 3. Ежедневное число больных с симптомами болезни и число госпитализированных пациентов с установленным диагнозом легионеллезной пневмонии



застой воды в системе горячего водоснабжения; не соответствие нормативам качества воды в системе горячего водоснабжения; подача воды системы горячего водоснабжения в течение полусуток при температуре (23-25°C) [13-15]. Таким образом, условия, созданные в системе централизованного горячего водоснабжения, являлись благоприятными для размножения легионелл.

Цель настоящего исследования: оценить клиническую картину и результаты лечения больных легионеллезной пневмонией в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области.

Материалы и методы исследования

В период эпидемической вспышки легионеллеза в июле-августе 2007 года в центральную городскую больницу (ЦГБ) г. Верхняя

Пышма за медицинской помощью обратилось 202 человека, госпитализировано 197 человек (97,5%). Окончательный диагноз установлен у 191 пациента. Из числа обратившихся во время эпидемической вспышки, легионеллезная инфекция определена у 74 пациентов. Всем больным с этиологически установленным диагнозом легионеллезная пневмония назначалась антибактериальная и симптоматическая терапия в соответствии с принятыми стандартами и рекомендациями [3].

Распределение больных в соответствии с установленными диагнозами представлено на рис. 1.

Для выполнения поставленной цели исследования проведен анализ клинической картины и результатов лечения 61 больного легионеллезной пневмонией, среди них мужчин 43 человека (70,5%). Средний возраст пациентов

составил 55,3 (95%ДИ 51,3 — 59,3) года, возрастной диапазон больных варьировал от 26 до 82 лет. 42 человека (68,9%) составили лица 50 лет и старше (рис. 2).

Летальность составила среди больных легионеллезной пневмонией 4 человека (6,6%), среди пациентов госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 28,4%.

Подтвержденным случаем легионеллезной пневмонии считали наличие клинических и рентгенографических признаков пневмонии полученных через 1,74 дня со времени госпитализации (95% ДИ 1,41-2,07) и один или более из следующих лабораторных показателей [3, 16-23]:

- выделение *L. Pneumophila, sg1* из легочной ткани после 5 дней культивирования на буферно-угольном-дрожжевом агаре (ВВСУЕ) с селективной добавкой, содержащей цефамандол, полимиксин и анизомидин и идентификацией культуры с помощью бактериологического метода, латекс-агглютинации, иммунофлюоресценции и полимеразной цепной реакцией (ПЦР) (ФГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва), чувствительность 90-99%, специфичность 100% [18-22];

- наличие специфического растворимого антигена *L. Pneumophila, sg1* в моче, выявленного количественным иммуноферментным методом (тест-система «Biotest», Германия в ФГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН) или иммунохроматографическим методом (тест-система BinaxNOW в ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области»; МУ «Екатеринбургский диагностический центр»), чувствительность 75-99%, специфичность 99-100% [6, 18, 19, 21];

- определение специфических иммуноглобулинов IgM и IgG к *L. Pneumophila, sg 1* в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа во время госпитализации и через 6 мес. после выписки больного из стационара (МУ «Диagnostический центр лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии болезней матери и ребенка», Екатеринбург; МУ «Екатеринбургский диагностический центр»), чувствительность 70-90%, специфичность 95-99%. Для обнаружения иммуноглобулинов класса M и G к *L. pneumophila* использовались тест-системы «*Legionella pneumophila sg1 ELISA IgM u IgG*», фирмы «VIRCELL» (Испания). Для оценки результата рассчитывался индекс антител, как отношение между средней оптической плотностью образца и оптической плотностью Cut-off умноженное на 10. Результат считали положительным, если значение индекса антител составляло бо-

лее 11, сомнительным — при значении индекса 9 — 11, отрицательным — при величине индекса менее 9 [6, 18]. Уровень IgM и IgG определяли на 8,5 день от начала заболевания.

- выявление ДНК *L. Pneumophila, sg1* методом ПЦР (ФГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва; государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирск), чувствительность 33-70, специфичность 98-99% [6, 21, 23].

При ретроспективном анализе медицинских карт, госпитализированных пациентов с легионеллезной пневмонией, оценивались следующие качественные и количественные показатели, которые вносили в специально разработанные анкеты:

- преморбидное состояние: возраст, пол, курение;
- злоупотребление алкоголем;
- постоянный (более 6 мес.) прием иммуносупрессивных препаратов;
- наличие фоновых заболеваний;
- продолжительность симптомов основного заболевания до госпитализации;
- длительность госпитализации;
- симптомы и результаты физикального обследования при поступлении в стационар и перед выпиской;
- стандартные гематологические лабораторные анализы;
- результаты исследований по идентификации возбудителя;
- данные рентгенографических исследований органов грудной клетки.

Полученные результаты исследования подвергнуты математической обработке на персональном компьютере PENTIUM при помощи программы STATA 5.0 (*Stata Corporation, College Station, Texas, USA*). Для сравнения количественных показателей использовался критерий Стьюдента. Качественные признаки выражались в долях от целого с указанием 95% доверительного интервала (95%ДИ). Сравнение между собой двух и более групп по качественным признакам проводилось расчетом показателя «Отношение шансов» (ОШ). Если число наблюдений в одной из клеток таблицы 2x2 было менее 10, применялась поправка Йейтса. Если ожидаемое число в любой из клеток в таблице 2x2 было менее 4 или общее число наблюдений меньше 30, использовался точный критерий Фишера. Статистически значимые различия определялись при $p < 0,05$ [24].

Результаты и обсуждение

Диагноз болезни Легионеров устанавливался на основании культивирования бактерий в 1 случае, теста на наличие антигена в моче в

Таблица 1. Результаты этиологической диагностики болезни Легионеров, n=61

Метод этиологической диагностики	Число обследованных пациентов всего, n	Выделение культуры <i>L. Pneumophila</i> (sg 1)* из биоптата легочной ткани	Определение антигена <i>L. Pneumophila</i> (sg 1) в моче	Индекс IgM к <i>L. Pneumophila</i> (sg 1) более 11 при госпитализации	Индекс IgG к <i>L. Pneumophila</i> (sg 1) более 11 при госпитализации	Определение ДНК <i>L. Pneumophila</i> (sg 1)	Индекс IgG к <i>L. pneumophila</i> (sg 1) более 11 через 6 месяцев после выписки из стационара
Число обследованных пациентов всего, n	61	33	55	44	44	59	41
Выделение культуры <i>L. pneumophila</i> (sg 1) из биоптата легочной ткани	3	1	0	0	0	0	0
Определение антигена <i>L. Pneumophila</i> (sg 1) в моче	55	0	36	13	9	21	14
Индекс IgM к <i>L. pneumophila</i> (sg 1) более 11 при госпитализации	44	0	13	23	12	16	6
Индекс IgG к <i>L. pneumophila</i> (sg 1) более 11 при госпитализации	44	0	11	11	17	13	7
Определение ДНК <i>L. Pneumophila</i> (sg 1)	59	0	21	16	9	42	15
Индекс IgG к <i>L. pneumophila</i> (sg 1) более 11 через 6 месяцев после выписки из стационара	41	0	14	6	2	15	19

Примечание. * — здесь и в других таблицах — *L. pneumophila* (sg 1) — *Legionella pneumophila* серогруппа 1.

36 случаях и серологического исследования в 40 случаях. В 42 случаях (68,9%) положительными оказались результаты 2-х или более тестов.

В табл. 1 представлены положительные результаты этиологической диагностики болезни Легионеров в период эпидемической вспышки.

Комментарий к табл. 1.

Например, в 3-ей строке таблицы, из 36 пациентов с положительными результатами на наличие антигена *L. pneumophila* (sg 1) в моче установлено: у 13 — индекс IgM к *L. pneumophila* (sg 1) более 11; у 9 — индекс IgG к *L. pneumophila* (sg 1) более 11; у 21 — выявлена ДНК *L. pneumophila* (sg 1); у 14 — индекс IgG к *L. pneumophila* (sg 1) более 11 через 6 месяцев после выписки, положительных результатов культурального исследования не было ни у одного пациента.

Культура *L. pneumophila* (sg 1) выделена из легочной ткани у 1-го из 3-х умерших пациентов. Принято считать, что выделение культуры из биологических образцов является «золотым стандартом» диагностики легионеллеза, но требует не менее 6-7 дней [3].

Определение антигена *L. pneumophila* (sg 1) в моче, проведено у 55 пациентов (90,2%), из которых у 36 (65,5%) получен положительный результат. Следует отметить, что у 7 из 8 больных с тяжелым течением заболевания, находившихся в ОРИТ, концентрация антигена была особенно велика и превосходила уровень положительного контроля в 8-10 раз [22]. Метод определения антигена *L. pneumophila* (sg 1) в моче рекомендован экспертами ВОЗ в качестве стандарта высокоспецифичного и чувствительного метода этиологической диагностики легионеллеза. В условиях необходимости принятия решения о назначении или коррекции антибактериальной терапии, возможность получения результата в течение 1-3 часов является абсолютным преимуществом метода [3].

Из-за раннего появления и относительно короткого времени жизни IgM-антител, их выявление позволяет диагностировать острую инфекцию при исследовании единичного образца сыворотки [6, 18]. Из 44 пациентов (72,1%) исследуемой группы положительный результат по определению IgM и IgG к *L. pneumophila*

(sg 1) получен соответственно у 23 пациентов (52,3%) и у 17 (38,6%). Полученные результаты позволили на 4-е сутки от начала эпидемической вспышки подтвердить клиническое предположение о болезни Легионеров.

В качестве подтверждающего диагностического теста использовались различные модификации метода ПЦР для выявления ДНК *L. Pneumophila, sg1*. Из 59 (96,7%) обследованных пациентов ДНК *L. Pneumophila, sg1* выявлена у 42 (71,2%).

Сохраняющийся высокий индекс IgG (>11) к *L. pneumophila (sg 1)* у 19 больных через 6 месяцев после выписки свидетельствует о формировании адекватного вторичного иммунного ответа с высоким уровнем защитных антител у этих пациентов.

Таким образом, достоверность этиологической принадлежности к легионеллезной инфекции у обследованных нами больных подтверждена проведенными широкомасштабными исследованиями, посвященными оценке чувствительности и специфичности различных методов лабораторной диагностики легионеллеза (см. раздел «Материалы и методы»).

Ежедневное число больных с симптомами болезни и число госпитализированных пациентов с диагнозом «Легионеллезная пневмония» показано на рис. 3.

Инкубационный период составил от 1 до 15 дней (5,3; 95%ДИ 4,48 — 6,01). Длительность госпитализации равнялась 11,3 (95%ДИ 9,63-12,89) дня. В 3-х случаях (4,9%) продолжительность госпитализации превысила 10 суток.

51 пациент (83,6%) имел, по крайней мере, одно фоновое заболевание; наиболее распространенными из которых явились заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), (табл. 2).

На курение (индекс курящего человека >10 пачко-лет) указали 26 пациентов (0,53; 95%ДИ 0,38-0,67). Злоупотреблением алкоголем установлено у 6 больных (0,09, 95%ДИ 0,02-0,20).

Анализ клинической картины у больных легионеллезной пневмонией позволил установить следующее. Максимальное число пациентов — 17 (27,9% — от общего числа заболевших) отметили первые признаки болезни на 7-е сутки после подачи воды в систему горячего водоснабжения (пользование душем, ванной). Еще через 7 суток госпитализировано наибольшее число больных — 13 (21,3%).

Характерными клиническими симптомами заболевания являлись общее недомогание, головная боль, подъем температуры тела в течение 1-2 суток до фебрильного уровня (39,01;

Таблица 2. Структура фоновых заболеваний у пациентов с болезнью Легионеров, n=61

№ п/п	Наименование фонового заболевания	n	Доля пациентов, имеющих фоновое заболевание (95%ДИ)**
1.	ХОБЛ*	30	0,50 (0,37-0,63)
2.	Сахарный диабет	4	0,07 (0,02-0,16)
3.	Сердечно-сосудистые заболевания	34	0,55 (0,42-0,68)
4.	Заболевания печени	7	0,12 (0,05-0,23)
5.	Хроническая почечная недостаточность	3	0,05 (0,01-0,14)
6.	Онкологические заболевания	1	0,02 (0,00-0,09)
7.	Заболевания крови	1	0,02 (0,00-0,09)
8.	Прием иммуносупрессивных препаратов (химиотерапия, системные кортикостероиды >10 мг/день).	1	0 (0,00-0,06)

Примечание. * ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких;

** — здесь и в последующих таблицах: 95%ДИ- 95% доверительный интервал

Таблица 3. Частота встречаемости синдрома системной воспалительной реакции, у пациентов с болезнью Легионеров, n=61 [25]

Показатель	Температура > 38,5°C	Частота сердечных сокращений >90 в минуту	Количество лейкоцитов >10x10 ⁹ /л или < 4x10 ⁹ /л	Доля палочкоядерных нейтрофилов >10%
Температура > 38,5°C	33	15	13	24
Частота сердечных сокращений > 90 в минуту	15	22	10	18
Количество лейкоцитов > 10x10 ⁹ /л или < 4x10 ⁹ /л	13	10	18	16
Доля палочкоядерных нейтрофилов >10%	24	18	16	31

Таблица 4. Локализация и объем поражения легочной ткани у пациентов с болезнью Легионеров, n=61

№ п/п	Локализация и объем поражения легочной ткани	Доля больных, от общего числа, (95%ДИ)
1.	Справа верхняя доля, n=16	0,26 (0,16–0,39)
2.	Справа средняя доля, n=5	0,08 (0,03–0,18)
3.	Справа нижняя доля, n=31	0,51 (0,38–0,64)
4.	Слева верхняя доля, n=8	0,13 (0,06–0,24)
5.	Слева нижняя доля, n=26	0,43 (0,30–0,56)
6.	Поражение одного сегмента, n=12	0,20 (0,11–0,32)
7.	Поражение 2-х и более сегментов, n=36	0,59 (0,46–0,71)
8.	Поражение доли, n=16	0,26 (0,16–0,39)
9.	Процесс односторонний, n=41	0,70 (0,57–0,81)
10.	Процесс двусторонний, n=18	0,30 (0,19–0,43)

Таблица 5. Сравнительный анализ жалоб у пациентов с болезнью Легионеров при госпитализации и при выписке из стационара

№ п/п	Жалобы	Доля больных, предъявляющих жалобы, от общего числа, (95%ДИ)		ОШ* (95%ДИ)	p**
		при госпитализации, n=61	при выписке, n=54		
1.	Озноб	0,32 (0,199–0,443)	0,00 (0,000–0,066)		< 0,05
2.	Потливость	0,13 (0,058–0,242)	0,00 (0,000–0,066)		-
3.	Тошнота	0,03 (0,004–0,113)	0,00 (0,000–0,066)		-
4.	Рвота	0,03 (0,004–0,113)	0,00 (0,000–0,066)		-
5.	Кашель	0,87 (0,758–0,942)	0,11 (0,042–0,226)	53,0 (17,15–163,78)	0,0001
6.	Мокрота	0,21 (0,119–0,337)	0,06 (0,012–0,154)	4,6 (1,23–17,16)	< 0,038
7.	Слизистая	0,16 (0,082–0,281)	0,04 (0,005–0,127)	5,2 (1,06–24,42)	-
8.	Слизисто-гнойная.	0,05 (0,010–0,137)	0,02 (0,000–0,099)	2,7 (0,28–27,17)	-
9.	Гнойная	0,00 (0,000–0,059)	0,00 (0,000–0,066)		-
10.	Кровохарканье	0,02 (0,000–0,088)	0,00 (0,000–0,066)		-
12.	Боли в грудной клетке при глубоком дыхании	0,34 (0,227–0,477)	0,00 (0,000–0,066)		< 0,05
13.	Боли в грудной клетке при кашле	0,18 (0,094–0,300)	0,00 (0,000–0,066)		< 0,05
14.	Боли в области сердца	0,03 (0,004–0,113)	0,00 (0,000–0,066)		-
15.	Боли в области живота	0,03 (0,004–0,113)	0,00 (0,000–0,066)		-
16.	Диарея	0,13 (0,000–0,088)	0,00 (0,000–0,066)		-

Примечание. * – ОШ – отношение шансов;

** – здесь и в последующих таблицах указаны только достоверные различия

95%ДИ 38,76–39,250С). У трети пациентов лихорадка сопровождалась ознобом, у 8 пациентов (13,1%) потливостью.

У 53 пациентов (86,9%) на 2-3-и сутки заболевания появился кашель, и только у каждого пятого (21,0%) кашель сопровождался отделением слизистой (16,0%) или, значительно реже, слизисто-гнойной мокротой (5,0%). Кровохарканье отмечалось у одного пациента (1,6%). Треть пациентов (34,0%) беспокоили боли в грудной клетке при глубоком дыхании, 11 пациентов (18,0%) отметили боль в грудной клетке при кашле. Внелегочные симптомы у больных с легионеллезной пневмонией, такие

как: боль в области сердца и в области живота, диарея наблюдались у незначительной части пациентов, соответственно в 3,3 и 1,6% случаев.

При физикальном осмотре в день поступления обращали внимание тахипное — 24,5 (95%ДИ 23,00–26,06) в минуту, тахикардия 97,3 (95%ДИ 92,26–102,41) в минуту. Артериальное давление оставалось в пределах нормы (систолическое 127,34; 95%ДИ 121,28–133,40 мм рт. ст.; диастолическое 77,8; 95%ДИ 74,70–81,05 мм рт. ст.).

При обследовании органов дыхания определялись следующие отклонения от нормы: у

32,8% больных укорочение перкуторного звука, у 59,0% — ослабленное везикулярное дыхание, у 38 и 42% пациентов соответственно выслушивались сухие и влажные разнокалиберные хрипы в зоне поражения легочной ткани. У небольшой части пациентов отмечалась болезненность в области проекции тонкого и толстого кишечника (12,0%), увеличение печени и селезенки, соответственно 13,0 и 3,3%.

Изменения в общем анализе крови характеризовались умеренным лейкоцитозом (медианное значение 11,2; 95%ДИ 9,83-12,48x10⁹/л), сдвигом лейкоцитарной формулы до палочкоядерных нейтрофилов (медианное значение 16,7; 95%ДИ 14,03-19,39%), высокой скоростью оседания эритроцитов (медианное значение 48,69; 95%ДИ 44,64-52,73 мм/час), что соответствовало атипичному течению внебольничной пневмонии [16-18].

В соответствии с критериями синдрома СВР, проведена оценка частоты встречаемости данного синдрома у пациентов исследуемой группы [25]. У 46 пациентов (75,4%) наличие

синдрома СВР подтверждено обнаружением двух и более критериев [25]. Наиболее часто (52,2%) отмечалось сочетание таких параметров, как повышение температуры тела более 38,5°C и увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов более 10%, соответственно у 33 и 24 больных (табл. 3).

Комментарии к табл. 3.

Например, во 2-й строке таблицы из 33 пациентов с температурой >38°C, установлено: у 15 больных частота сердечных сокращений >90 в минуту, у 13 — число лейкоцитов >10x10⁹/л или <4x10⁹/л, у 24 — доля палочкоядерных нейтрофилов >10%.

Полученные результаты позволяют говорить о типичном для легионеллезной пневмонии наличии синдрома СВР.

Локализация и объем поражения легочной ткани у больных с легионеллезной пневмонией представлены в табл. 4.

У 85% больных определялся значительный объем поражения легочной ткани за счет воспалительной инфильтрации: у 26 (95%ДИ 16-39)% больных диагностировано долевое пора-

Таблица 6. Сравнительный анализ физикальных данных у пациентов с болезнью Легионеров при госпитализации и при выписке

№ п/п	Показатель	Доля больных, имеющих физикальные данные, от общего, (95%ДИ)		ОШ (95% ДИ)	р
		при госпитализации, n=61	при выписке, n=57		
1.	Укорочение перкуторного звука	0,33 (0,217-0,467)	0,02 (0,000-0,101)	26,0 (3,346-202,019)	< 0,0001
2.	Дыхание везикулярное	0,98 (0,911-1,000)	1,00 (0,934-1,000)	-	-
3.	Дыхание ослабленное	0,60 (0,465-0,724)	0,17 (0,079-0,293)	7,50 (3,103-18,129)	0,0000
4.	Хрипы сухие	0,38 (0,261-0,518)	0,15 (0,066-0,271)	3,57 (1,434-8,911)	< 0,009
5.	Хрипы влажные	0,42 (0,291-0,551)	0,02 (0,000-0,099)	37,26 (4,903-292,281)	0,0000
6.	Живот болезненный.	0,12 (0,048-0,226)	0,02 (0,000-0,097)	7,13 (0,848-59,975)	-
7.	Живот безболезненный	0,88 (0,774-0,952)	0,98 (0,901-1,000)	0,14 (0,017-1,202)	-
8.	Печень не увеличена	0,87 (0,754-0,941)	0,87 (0,755-0,947)	0,95 (0,319-2,813)	-
9.	Печень увеличена	0,13 (0,059-0,246)	0,15 (0,065-0,267)	0,90(0,314-2,599)	-
10.	Селезенка не увеличена	0,97 (0,883-0,996)	0,98 (0,899-1,000)	0,55 (0,048-6,224)	-
11.	Селезенка увеличена	0,03 (0,004-0,117)	0,02 (0,000-0,101)	1,82 (0,161-20,720)	-

Таблица 7. Сравнение основных клинических и лабораторных показателей у пациентов с болезнью Легионеров при госпитализации и при выписке их стационара, (95% ДИ)

№ п/п	Наименование показателя	При госпитализации, n=61	При выписке, n=57	р
1.	Температура, °С	39,01, (38,76-39,25)	36,67, (36,50-36,84)	< 0,0001
2.	Частота дыхательных движений в минуту	24,53, (23,00-26,06)	17,63, (17,24-18,01)	< 0,0001
3.	Частота сердечных сокращений в минуту	97,33, (92,26-102,41)	82,04, (78,17-85,90)	< 0,0001
4.	АД систолическое, мм. рт. ст.	127,34, (121,28 - 133,40)	124,8, (115,3 - 134,6)	-
5.	АД диастолическое, мм. рт. ст.	77,87, (74,70 - 81,05)	77,77, (73,57 - 84,53)	-
6.	Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	11,2, (9,83-12,48)	8,4, (7,4-9,9)	< 0,001
7.	Количество палочкоядерных нейтрофилов, %	16,7, (14,03-19,39)	5,9, (5,13 - 6,9)	< 0,001
8.	Скорость оседания эритроцитов, мм/час	48,69, (44,64-52,73)	40,0, (35,0 - 44,1)	< 0,05

Таблица 8. Сравнительный анализ данных электрокардиографических исследований у пациентов с болезнью Легионеров при госпитализации и при выписке

№ п/п	Наименование признака	Доля пациентов, имеющих признак, от общего числа, (95%ДИ)		ОШ (95%ДИ)
		при госпитализации, n=61	при выписке, n=22	
1.	Ритм синусовый	0,90 (0,782–0,967)	0,91 (0,708–0,989)	0,90 (0,2–5,04)
2.	Мерцательная аритмия	0,12 (0,045–0,243)	0,09 (0,011–0,292)	1,36 (0,3–7,36)
3.	Экстрасистолы	0,06 (0,013–0,165)	0,05 (0,001–0,228)	1,34 (0,1–13,7)
4.	Блокада левой ножки пучка Гиса	0,04 (0,005–0,137)	0,05 (0,001–0,228)	0,88 (0,1–10,2)
5.	Блокада правой ножки пучка Гиса	0,14 (0,058–0,267)	0,00 (0,000–0,029)	-
6.	AV-блокада	0,04 (0,005–0,137)	0,14 (0,154–0,349)	0,26 (0,04 –1,7)

жение и у 59 (95%ДИ 46–71)% больных поражение 2-х и более сегментов. Односторонняя локализация пневмонической инфильтрации отмечалась в 2 раза чаще, чем двусторонняя. Плевральный выпот определен в 8 случаях (0,13; 95% ДИ 0,06–0,24).

Сравнительный анализ объема и локализации патологического процесса показал, что при одностороннем процессе чаще вовлекается в патологический процесс доля легкого (у 13 из 18 пациентов диагностирована лобарная воспалительная инфильтрация), тогда как при двустороннем процессе в 2 раза чаще выявлено поражение нескольких сегментов в разных долях, преимущественно в нижних отделах легких.

При электрокардиографии (ЭКГ) у основной части больных (90%) регистрировался синусовый ритм. У остальных пациентов выявлены следующие изменения на ЭКГ: нарушение функции автоматизма синусового узла в виде мерцательной аритмии и экстрасистолической аритмии; нарушение проводимости по типу блокады левой и правой ножек пучка Гиса, AV-блокады. Следует отметить, что блокада правой ножки пучка Гиса регистрировалась в 3 раза чаще, чем левой.

Для оценки эффективности лечения болезни Легионеров нами проведен сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей при госпитализации и при выписке пациентов из стационара.

В результате лечения при выписке из стационара у больных перенесших легионеллезную пневмонию достигнута положительная динамика со стороны жалоб, объективных данных и лабораторных показателей.

По окончании стационарного этапа лечения у больных не зарегистрировано симптомов интоксикации организма. При выписке из стационара пациенты не отмечали озноб, потливость, диспепсические расстройства. У 89% пациентов прекратился кашель ($p < 0,0001$). При выписке из стационара только 6% больных

отмечали кашель с мокротой слизистого или слизисто-гнояного характера. Жалоб со стороны других органов и систем перед выпиской больные не предъявляли (табл. 5).

Сравнительный анализ динамики респираторных симптомов пролеченных больных показал высокую достоверную положительную динамику физических данных (табл. 6). При выписке из стационара только у одного больного 80 лет определялось укорочение перкуторного звука слева над проекцией нижней доли легкого за счет развития карнификации легочной ткани в результате затяжного течения пневмонии (31 койко-день). Сохраняющиеся сухие рассеянные хрипы над легочными полями на фоне ослабленного дыхания обусловлено ХОБЛ, которое диагностировано у 30 на основании анамнестических сведений и при дополнительном обследовании во время пребывания в стационаре. Гепатомегалия связана с фоновыми заболеваниями гепатобилиарной системы, что подтверждается изменениями со стороны печени у больных при госпитализации и при выписке (табл. 6).

У всех пациентов перед выпиской нормализовалась температура ($p < 0,0001$), исчезли тахипное ($p < 0,0001$) и тахикардия ($p < 0,0001$). Длительность лихорадки составила 5,2 (95% ДИ 3,828 — 6,601) суток. Сравнение основных клинических и лабораторных показателей у пациентов с болезнью Легионеров при госпитализации и при выписке их стационара отражено в табл. 7.

Из табл. 7 следует, что объективные и лабораторные признаки, свидетельствующие о синдроме СВР, который отмечался более, чем у 3/4 больных при госпитализации, отсутствовали при выписке.

Динамика электрокардиографических данных демонстрирует, что у 91% больных сохранился синусовый ритм. Из 6 пациентов с зарегистрированной мерцательной аритмией при госпитализации — 3 пациента умерли, у 1-го больного восстановился синусовый ритм,

у 2-х пациентов перед выпиской по-прежнему регистрировалась мерцательная аритмия. Была ли мерцательная аритмия до поступления в стационар, выяснить не удалось.

У части больных сохранились выявленные изменения функции возбудимости в виде экстрасистолической аритмии, нарушения проводимости: блокада левой ножки пучка Гиса с нарастанием доли случаев блокады AV-соединения.

Обращает внимание полное исчезновение блокады правой ножки пучка Гиса у пациентов перед выпиской, что свидетельствует о функциональном характере блокады, обусловленной, вероятно, метаболическими нарушениями в миокарде на фоне гипоксии (табл. 8).

Анализ рентгенологических данных, полученных при обследовании пациентов после курса антибиотикотерапии на фоне положительной клинико-лабораторной динамики, выявил следующее.

Из 57 пациентов с легионеллезной пневмонией, выписанных из стационара, 16 больных (28,1%) отказались от дальнейшего динамического наблюдения, в том числе и от рентгенологических контрольных исследований.

Повторное рентгенологическое исследование органов грудной клетки проведено у 41 пациента (71,9%). Инфильтрация в легочной ткани полностью исчезла в среднем на $22,6 \pm 13,4$ сутки от первого дня болезни, в том числе у 22 пациентов на $15,4 \pm 4,9$ сутки и у 19 больных — на $31,5 \pm 15,3$ сутки. У 10 (24,4%) на рентгенограммах органов грудной клетки на $23,9 \pm 3,4$ сутки определялись следующие изменения: участки очагового пневмосклероза в области пневмонической инфильтрации ($n=4$), признаки адгезивного плеврита ($n=8$), одиночные буллы ($n=2$), очагового туберкулеза в стадии кальцинации ($n=1$).

Заключение

В настоящем исследовании представлены результаты сравнительного анализа клинико-лабораторных данных при госпитализации и перед выпиской у больных болезнью Легионеров в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области. Причиной вспышки явилось использование воды из системы горячего централизованного водоснабжения, контаминированной *L. pneumophila*.

Большинство больных (75,4%) в течение одной недели указали на появление первых признаков заболевания на 4-7-е сутки от начала подачи горячей воды в систему горячего водоснабжения после 1,5 месячного отключения. Максимальное число больных ($n=51$, 83,6%) госпитализировано также в течение одной недели. Средняя продолжительность ин-

кубационного периода составила 5,3 (95%ДИ 4,48 — 6,01) дня. При внезапном росте уровня заболеваемости пневмонией должная оценка случаев «компактной» заболеваемости и госпитализации больных, а также связь с использованием бытовых водных систем, может оказаться единственной и определяющей в формировании предположения о легионеллезной этиологии заболевания.

Нами установлены наиболее часто встречаемые (типичные) клинико-лабораторные и рентгенологические признаки у больных с легионеллезной пневмонией:

- среди заболевших пневмонией преобладали лица старшего и пожилого возраста, половина из которых имела фоновое заболевание. Соотношение мужчины/женщины составило 2,5:1;

- начало заболевания характеризовалось интенсивной головной болью и быстрым нарастанием в течение 24-48 часов температуры тела до фебрильного уровня, сопровождаемой у одной трети пациентов ознобом и у подавляющего числа больных малопродуктивным кашлем;

- синдром СВР, связанный с массивным поражением легочной ткани;

- преобладание односторонней (правосторонней) локализацией пневмонической инфильтрации в нижних отделах легкого;

- относительно не часто определяемые, характерные для пневмонии, статоакустические данные (только у 1/3 больных определялось укорочение перкуторного звука и у 42% больных влажные хрипы);

- быстрый регресс синдрома СВР, на фоне антибактериальной терапии, назначенной в соответствии с принятыми стандартами и рекомендациями по лечению легионеллезной пневмонии;

- умеренный лейкоцитоз в периферической крови при значительном ускорении СОЭ и палочкоядерном сдвиге;

- сохраняющееся значительное ускорение СОЭ у больных при выписке из стационара.

Анализируя литературные данные, описывающие болезнь Легионеров во время эпидемических вспышек, помимо сходства клинической картины, мы обнаружили и некоторые отличия проявлений болезни у наших пациентов: отсутствие сонливости в инкубационном периоде (0% vs. 42%); небольшое число больных с диспепсическими расстройствами в виде тошноты, рвоты, жидкого стула, болей в области живота (3% vs. 19-21%), более высокий удельный вес частоты кашля (87% vs. 52-70%), отсутствие гнойной мокроты (0% vs 5-75%) [3, 7-10].

Выводы

Описанная в данной работе эпидемическая вспышка легионеллеза является крупнейшей зарегистрированной вспышкой в Российской Федерации, связанная с использованием населением горячей воды из системы центрального горячего водоснабжения, контаминированной *L. pneumophila*.

Вспышка предоставила уникальную возможность описания клинических проявлений и течения болезни Легионеров в климатогеографических условиях Свердловской области.

Поскольку эффективность медицинской помощи при болезни Легионеров зависит от того, насколько хорошо практические врачи информированы о клинико-эпидемиологических особенностях течения данного заболевания включая, своевременную диагностику, мы надеемся, что данный материал будет полезен и использован ими в практической деятельности.

В последующих работах мы отразим клиническую картину легионеллезной пневмонии в зависимости от тяжести течения заболевания, будут представлены сравнительная характеристика легионеллезной и нелегионеллезной пневмоний, отдаленные результаты и качество жизни больных после перенесенной легионеллезной инфекции.

Выражение благодарности

Мы благодарим главного врача ЦГБ г. Верхняя Пышма Е.М. Бубнову за помощь в сборе клинических данных, проф. И.С. Тартаковского (ФГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва), проф. Я.Б. Бейкина (МУ «Диагностический центр лабораторной диагностики, Екатеринбург), к.м.н. Е.П. Амон (МУ «Екатеринбургский диагностический центр»), за своевременное проведение лабораторных исследований у больных в период эпидемической вспышки, к.т.н. А.А. Лившица («Преображенская клиника», Екатеринбург) за консультативную помощь в проведении статистической обработки материала.

Литература

- Fraser D.W., Tsai T.R., Orenstein W., et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297(22): 1189-97.
- McDade J.E. Legionnaires disease 25 years later — lessons learned. *Proceedings of the 5th International Conference on Legionella*; 2000 Sep 26-29. p.3.
- Horney B., Ewig S., Tartakovsky I.S. et al. Legionellosis. In: Bartram J., Chartier Y., Lee J.V., editors. *Legionella and prevention of Legionellosis*. WHO 2007. p. 1-27.
- Sopena N., Sabria M., Pedro-Botet M.L. et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 18: 852-858.
- Stout J.E., Yu V.L. Legionellosis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 682-687.
- Fields B.S., Benson R.F., Besser R.E. Legionella and Legionnaire's disease: 25 years of investigation. *Clinical Microbiology Reviews* 2002; 15(3): 506-526.
- Edelstein P.H., Cianciotto N.P., Legionella. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 6th ed., Philadelphia 2005, Churchill Livingstone: 2711-2724.
- den Boer J.W., Yzerman E.P.F., Schellekens J. et al. A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8: 37-43.
- Greig J.E., Carnie J.A., Tallis G.F. et al. An outbreak of Legionnaires' disease at the Melbourne Aquarium, April 2000: investigation and case-control studies. *Medical Journal of Australia*, 2004, 180(11): 566-572.
- Community outbreak of Legionnaires' disease in Murcia, Spain *Eurosurveillance Weekly* 2001; 5: 010712 <http://www.eurosurv.org/2001/010712.htm>
- Pokrovski V.I., Prozorovski S.V., Tartakovsky I.S. et al. An outbreak of Legionella infection in Armavir. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1988 Oct; (10): 24-27.
- Михайлова Д.О., Лещенко И.В., Бобылева З.Д. и соавт. Первая вспышка легионеллезной инфекции в Свердловской области. Алгоритм диагностики и лечения. *Уральский мед. журнал* 2007; 8: 4-10.
- Онищенко Г.Г., Тартаковский И.С., Лазикова Г.Ф. и соавт. Эпидемиологическое обследование очагов внебольничной пневмонии легионеллезной этиологии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2008; 2: 10-12.
- Тартаковский И.С., Гинцбург А.Л., Михайлова Д.О., и соавт. Применение стандартов лабораторной диагностики легионеллеза во время эпидемической вспышки пневмоний в городе Верхняя Пышма Свердловской области. *Журнал клинической микробиологии антимикробной химиотерапии* 2007; 9(4): 361-368.
- Онищенко Г.Г., Лазикова Г.Ф., Чистякова Г.Г. и соавт. Эпидемиологические версии расследования вспышки легионеллезной пневмонии в г. Верхняя Пышма. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2008; 2: 77-82.
- Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Под редакцией А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2006.
- Mandell L., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of Community-Acquired Pneumonia in Adults.* *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 27-72.
- Edelstein P.H., Meyer R.D. Legionella pneumonias. In: Pennington J.E., ed., *Respiratory infections: diagnosis and management*. New York, Raven Press Ltd. 1994: 26-43.
- Harrison T. A multicenter evaluation of the Biostat legionella urinary antigen EIA. *Clinic. Microbiol. Infec.* 1998; 4(7): 359-365.
- Maiwald M., Helbig J., Lock P.C. Laboratory methods for the diagnosis of Legionella infections. *J. Microbiol. Methods* 1998; 33: 59-79.
- Lock P.C., Helbig J.H., Schuppler M. Epidemiology and laboratory diagnosis of Legionella infections. *J. Lab. Med.* 2002; 26(2/3):174-182.
- Тартаковский И.С., Гинцбург А.Л., Лазикова Г.Ф. и соавт. Стандарты лабораторной диагностики легионеллеза и их применение во время эпидемической вспышки пневмонии в г. Верхняя Пышма. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2008; 2: 16-19.
- Uldum S.A., Molbak K. PCR as a routine method for diagnosis of Legionnaires' disease. In: Marre R et al., eds. *Legionella*, Washington D.C. 2002, ASM Press, 213-215.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999: 216.
- Bone R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. *JAMA* 1992; 268: 3452-3455.