

УДК 618.386-07-084-085

АНАНЬЕВА М.Н.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕГИОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Резюме. Легионеллез является типичным примером техногенных инфекций, обусловленных активным использованием в промышленности и быту циркулирующих замкнутых водных систем, источников бактериального аэрозоля. Это обстоятельство предопределяет актуальность контроля легионелл в этих системах. Возбудитель — *Legionella pneumophila* — грамтрицательная палочка, имеющая ширину 0,3–0,4 мкм и длину 2–3 мкм (в ряде случаев достигает 50 мкм). Эти микроорганизмы являются факультативными внутриклеточными паразитами. Истинный источник возбудителей инфекции остается невыясненным. Чаще всего местом размножения легионелл являются кондиционеры, башни-градирни, компрессорные устройства, душевые установки, ванны для бальнеопроцедур, медицинское оборудование для ингаляционной терапии и искусственной вентиляции легких. Механизм передачи возбудителей инфекции — воздушно-капельный, скорее аэрогенный. Факторы патогенности легионелл изучены сравнительно мало. Существует несколько методических подходов, используемых в диагностике легионеллеза.

Основа этиотропной терапии легионеллеза — применение макролидов.

Меры специфической профилактики пока не разработаны. Большую роль в общей системе борьбы с легионеллами играют обеззараживание воды, ваннх помещений, душевых сеток, контроль за кондиционированием воздуха. Больных помещают в отдельных палатах. Проводят текущую дезинфекцию мокроты и других выделений больного.

Ключевые слова: легионеллы, клиника, методы микробиологической диагностики.

Актуальность. Легионеллез относят к числу недавно открытых инфекций. Первая эпидемическая вспышка этого заболевания зарегистрирована в Филадельфии (США). Летом 1976 г. из 4400 участников конгресса организации «Американский легион» у 221 (5 %) развилась тяжелая пневмония. Из них умерли 34 (15,4 %). Этиологический агент пневмонии был выделен из легочной ткани умерших и охарактеризован спустя полгода известным американским риккетсиологом J.E. McDade [4, 17].

Легионеллез является типичным примером техногенных инфекций, обусловленных активным использованием в промышленности и быту циркулирующих замкнутых водных систем, источников бактериального аэрозоля. Это обстоятельство предопределяет актуальность контроля легионелл в этих системах.

Морфология. Возбудитель — *Legionella pneumophila* — грамтрицательная палочка, имеющая ширину 0,3–0,4 мкм и длину 2–3 мкм (в ряде случаев достигает 50 мкм). Они подвижны, имеют несколько жгутиков, расположенных полярно, биполярно или перитрихально. Спор и капсул не образуют, склонны к полиморфизму. Эти микроорганизмы являются факультативными внутриклеточными паразитами. Исследования химического состава легионелл по-

казали ряд особенностей: в клеточной стенке преобладают жирные кислоты с разветвленными цепями, что больше характерно для грамположительных бактерий. В настоящее время насчитывается более 28 серотипов. *L.pneumophila* находят в воде естественных и искусственных водоемов, ирригационных систем, промышленного и лабораторного оборудования с диапазоном температур от 4 до 65 °С и различными физическими, химическими и биологическими характеристиками [23].

Легионеллы включают в себя более 40 видов. Для 24 видов доказана роль в инфекционной патологии человека (табл. 1), 90 % случаев болезни ассоциированы с видом *L.pneumophila*. Среди других видов легионелл чаще всего заболевание вызывают, как правило, при нарушениях клеточного иммунитета и/или на коморбидном фоне виды *L.micdadei*, *L.longbeuchae*, *L.dumoffii* и *L.bozemanii* [5].

Эпидемиология. Истинный источник возбудителей инфекции остается невыясненным. Чаще всего местом размножения легионелл являются конди-

© Ананьева М.Н., 2013

© «Медико-социальные проблемы семьи», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

онеры, башни-градирни, компрессорные устройства, душевые установки, ванны для бальнеопроцедур, медицинское оборудование для ингаляционной терапии и искусственной вентиляции легких. Легионеллы длительно сохраняются и размножаются в водной среде, во влажной почве, образуют пленки и осадок на различных поверхностях. Паразитируют не только в организме, но и в других простейших. Могут выдерживать высокие концентрации хлора [4, 6].

Механизм передачи возбудителей инфекции — аэрогенный, скорее воздушно-капельный. Факторами передачи являются почва в эндемичных районах, вода из системы кондиционирования воздуха рециркуляторного типа, вода из головок душевых установок.

Данные о естественном и приобретенном иммунитете при легионеллезе отсутствуют. Чаще заболевают лица среднего и пожилого возраста; заболеванию способствуют курение, употребление алкоголя, сахарный диабет, применение иммунодепрессантов, СПИД [17].

Факторы патогенности легионелл изучены сравнительно мало. Один из них нарушает окислительные процессы, протекающие в полиморфноядерных лейкоцитах при фагоцитозе, летален для куриных эмбрионов, проявляет цитотоксическое действие в разных культурах клеток. Этот токсин представляет собой термостабильный пептид (ТС-токсин) с молекулярной массой 1,3 кД, состоящий из 6 аминокислотных остатков. Обнаружен также термолабильный цитотоксин (ТЛ-токсин), являющийся высокомолекулярным белком, теряющим свои токсические свойства при нагревании до 60 °С. Продукция этого токсина зависит от фазы роста бактериальной популяции, рН среды, температуры и ряда других условий [1, 14].

Возбудитель вызывает быструю гибель макрофагов, давая основание полагать, что причина ее — не размножение возбудителя в макрофагах, а выход внутриклеточного токсина при разрушении бактериальных клеток. Наличие у легионелл внутриклеточной токсической активности подтверждается результатами, полученными при действии фильтрата разрушенных клеток вирулентной культуры на монослой макрофагов и при заражении им белых мышей [11].

Длительный период инкубации легионелл на искусственных питательных средах приводит к резкому снижению вирулентности культуры. Штамм, утративший свою вирулентность, может восстановить ее при переменном пассировании через куриные эмбрионы и организм морской свинки. Умеренная вирулентность сохраняется при постоянном пассировании легионелл на куриных эмбрионах (табл. 2) [15].

Патогенез. Воротами инфекции служат слизистые оболочки респираторного тракта. Бактерии имеют фимбрии, посредством которых они прикрепляются к эпителию дыхательных путей. Все состояния, при которых нарушается функция ресничек мерцательного эпителия (курение, ХОЗЛ, алкоголизм), предрасполагают к развитию болезни.

Легионеллы быстро фагоцитируются альвеолярными макрофагами. В зависимости от их функционального состояния, в том числе завершенности фагоцитоза, бактерии либо разрушаются, либо длительно сохраняются в фагоцитах, обуславливая затяжное течение инфекции с рецидивами. Также доказана способность бактерий размножаться в фагоцитах, приводя к их гибели и быстрому прогрессированию патологического процесса. Существует мнение, что при высокой активности альвеолярных макрофагов заболевание развивается в виде не тяжелой пневмонии, а более доброкачественно протекающих форм, таких как лихорадка Понтиак или острый легионеллезный бронхит. У лиц с ослабленным клеточным иммунитетом (реципиенты внутренних органов, ВИЧ-инфицированные и больные, постоянно принимающие глюкокортикоиды) болезнь легионеров встречается чаще и протекает тяжелее [17].

Инфицированные альвеолярные макрофаги выделяют большое количество провоспалительных цитокинов, стимулирующих воспалительную реакцию в зоне газообмена. При этом преимущественно по-

Таблица 1. Роль легионелл в возникновении инфекции

Вид	Количество серогрупп	Связь с клиническими случаями
<i>L.anisa</i>		+
<i>L.binninghamensis</i>		+
<i>L.bozemanii</i>	2	+
<i>L.cherri</i>		+
<i>L.cincinnatiensis</i>		+
<i>L.donaldsonii</i>		+
<i>L.dumoffii</i>		+
<i>L.fairfieldensis</i>		+
<i>L.feeleii</i>	2	+
<i>L.gonnanii</i>		+
<i>L.hackeliae</i>	2	+
<i>L.jordanis</i>		+
<i>L.lansingensis</i>		+
<i>L.longbeachae</i>	2	+
<i>L.lytica (comb.nov.)</i>		+
<i>L.maceachemii</i>		+
<i>L.micdadei</i>		+
<i>L.oakridgensis</i>		+
<i>L.parisiensis</i>		+
<i>L.pneumophila</i>	16	+++
<i>L.sainthelensi</i>	2	+
<i>L.spiritensis</i>	2	+
<i>L.tusconensis</i>		+
<i>L.wadsworthii</i>		+

ражаются терминальные бронхиолы и альвеолы без вовлечения в патологический процесс бронхиального дерева. Отмечается выраженный отек интерстиция. Диссеминация легионелл в легких происходит лимфогенно. Далее микробы могут поступать в кровь, развивается бактериемия [4].

Распространение возбудителя с током крови по различным органам и системам приводит к развитию нарушений микроциркуляции вплоть до дистресс-синдрома, воспалительного процесса с геморрагическим компонентом, формированием лимфоплазмочитарных инфильтратов и некрозов. Эти реакции связаны с воздействием определенных факторов бактерий (цитотоксин, цитолизин, фенилаланинаминопептидаза). Особенно часто поражаются легкие, почки, печень, костный мозг. При выраженной бактериемии иногда заболевание может протекать по септическому типу с развитием септического эндокардита, перикардита и вторичных гнойных очагов [3, 9, 14].

Высвобождение эндотоксина после гибели бактерий обуславливают клинические проявления интоксикации вплоть до токсической энцефалопатии и инфекционно-токсического шока. С воздействием токсических факторов связывают возможность угнетения процессов кроветворения в костном мозге,

некроза печеночных клеток, эпителия почечных канальцев, что наряду с микроциркуляторными нарушениями в почках ведет к развитию острой почечной недостаточности [4, 15, 16].

Клиническая картина. Инкубационный период — 2–10 дней (чаще — 5–7 сут.). При наиболее типичном течении болезнь начинается остро — с недомогания, озноба, повышения температуры тела, достигающей 38,5–40 °С. В первые дни болезни главным является общеинтоксикационный синдром: стойкая головная боль, миалгии, артралгии, выраженная общая слабость. При тяжелом течении характерна токсическая энцефалопатия, проявляющаяся спутанностью сознания, бредом, галлюцинациями, нарушением координации движений, дизартрией и атаксией [4, 15].

На 2–4-й день заболевания появляются сухой кашель, насморк, боли в груди при дыхании, затем одышка. У половины больных через несколько дней при кашле начинает выделяться мокрота — вязкая, слизистая, иногда с прожилками крови, редко гнойная. У 20 % больных отмечается кровохарканье. Физикальные данные не отличаются какой-либо специфичностью: тахикардия, артериальная гипотензия, приглушенность тонов сердца, тахипноэ, влажные хрипы в легких. При этом отсутствуют физикальные признаки уплотнения легочной паренхимы. Вместе с

Таблица 2. Характеристика факторов патогенности легионелл (Heaner K., Brand B., Steinert M.)

Название	Молекулярная масса, кДа	Характеристика
tip белок	24	Необходим для проникновения в макрофаги, экспрессии вирулентности при заражении морских свинок
Главный белок внешней мембраны	29	Видоспецифический белок порин, необходим для связывания С3-рецепторов макрофага, обладает иммуногенной активностью
Цитолизин, или главный секреторный белок	38	Zn-металлопротеаза с цитотоксической и гемолитической активностью
Липополисахарид	Вариабелен	Слабая эндотоксическая активность <i>in vivo</i> , серотипический антиген
Главный белок цитоплазматической мембраны	60–65	Белок теплового шока, родоспецифический антиген
Флагеллин	47	Белковый антиген жгутиков
Легиолизин	37	Гемолизин, образующий коричневый пигмент на тирозинсодержащей среде
Главный железосодержащий белок	85–90	Аконтанная активность
Низкомолекулярный токсин	1, 2	Цитотоксин, влияющий на кислородный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов
Низкомолекулярный летальный токсин	3, 4	Летальный для мышей AKR/J, ингибирует «кислородный взрыв»
Фосфолипаза С	50–54	Гидролиз фосфатидилхолина
Протеинкиназа	55	Катализирует фосфорилирование белков полиморфноядерных лейкоцитов
Кислая фосфатаза	86, 150	Дефосфорилирование субстратов эукариотической клетки, ингибция супероксидазной активности полиморфноядерных лейкоцитов

тем рентгенологическое обследование обнаруживает гораздо больший объем поражения легочной ткани, чем это определяется физикально. На ранних этапах заболевания примерно у 65 % больных обнаруживаются односторонние инфильтраты, представляющие собой округлые тени с тенденцией к сливанию, занимающие не менее одной доли. В большинстве случаев к моменту наивысшего развития болезни процесс обычно становится двусторонним. У 30 % больных отмечается незначительный плевральный выпот. У части больных появляется диарея, реже — рвота и боли в животе. Часто нарушается функция почек. Может развиваться геморрагический синдром. При тяжелом течении быстро нарастает дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, развивается инфекционно-токсический шок. Смерть наступает к концу 1-й недели болезни [5, 8].

Лихорадка Понтиак (протекает по типу острой респираторной вирусной инфекции, как правило, без поражения легких). Инкубационный период составляет 6–48 ч. Клиническая картина не имеет специфических черт. Начало острое. Протекает по типу острого трахеобронхита без очаговой легочной симптоматики. Отмечают озноб, миалгии, головную боль, возможно головокружение, спутанность сознания, лихорадка 38–40 °С длится 2–5 сут. Характерны сухой кашель, насморк, возможна рвота и жидкий стул. Течение благоприятное. Летальных исходов при этой форме болезни не наблюдается [7].

Лихорадка Форт-Брагг. Инкубационный период длится от нескольких часов до 10 суток. Основные клинические симптомы: лихорадка до 38–38,5 °С, озноб, головная боль, полиморфная сыпь на коже. Экзантема может быть крупнопятнистой, кореподобная, петехиальная с различной локализацией. Шелушение не наблюдается. Длительность болезни — 3–7 дней. Течение благоприятное [7, 14].

Диагностика. Существуют шесть основных методических подходов, используемых в лабораторной диагностике легионеллеза [3, 6, 12, 19]:

- 1) выделение культуры возбудителя на искусственных питательных средах;
- 2) определение уровня антител в сыворотке крови, с этой целью используется реакция пассивной гемагглютинации (РПА) и иммуноферментного анализа (ИФА);
- 3) определение растворимого антигена легионелл в моче с помощью ИФА;
- 4) выявление возбудителя в клиническом материале с помощью метода иммунофлюоресценции (РИФ);
- 5) выявление возбудителя с помощью ДНК-зондов или полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- 6) выделение легионелл из клинического материала путем заражения морских свинок с дальнейшим посевом ткани селезенки на искусственные среды (биологический метод) [3].

О значении различных методических подходов свидетельствуют данные о чувствительности и специфичности методов (табл. 3) [7, 14] и рекомендации

по диагностике легионеллеза Всемирной организации здравоохранения [21].

В случае острой инфекции нижних дыхательных путей (клинически и рентгенологически подтвержденной пневмонией) диагноз легионеллеза считается установленным:

- а) при выделении легионелл из отделяемого респираторного тракта, легочной ткани или из крови;
- б) при 4-кратном или более нарастании уровня специфических антител к *L.pneumophila* серогруппы 1 в реакции непрямой иммунофлюоресценции или микроагглютинации;
- в) при определении специфического растворимого антигена легионелл в моче с помощью иммуноферментного анализа.

Диагноз считается предположительно установленным:

- а) при 4-кратном или более нарастании (через 4–6 нед.) уровня специфических антител к другим серогруппам *L.pneumophila* или другим видам легионелл в реакции непрямой иммунофлюоресценции или микроагглютинации;
- б) при обнаружении высокого титра антител в одиночной сыворотке ($\geq 1 : 256$) к *L.pneumophila* серогруппы 1, другим серогруппам *L.pneumophila* и видам легионелл;
- в) при выявлении легионелл в отделяемом респираторного тракта или в легочной ткани с помощью прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к видоспецифическому антигену *L.pneumophila*.

Для выделения легионелл используют клинический материал, взятый при бронхоскопии, плевральный экссудат, биоптаты или материал аутопсии (легкое), мокроту. Для выделения и культивирования легионелл используют буферный угольно-дрожжевой агар с α -кетоглутаровой кислотой (среда ВСУЕ α) [3].

Состав среды ВСУЕ α : дрожжевой экстракт — 10 г, активированный уголь — 2 г, L-цистеин — 0,4 г, пиррофосфат железа растворимый — 0,25 г, АСЕС буфер — 10 г, агар — 15 г, α -кетоглутаровая кислота — 0,25 г, 980 мл дистиллированной воды.

Все компоненты среды, кроме L-цистеина и пиррофосфата железа, добавляют к 980 мл дистиллированной воды, растворяют и доводят pH до 6,9 с помощью 1N КОН. Среду автоклавируют 15 мин при температуре 121 °С, затем охлаждают до 50 °С в водяной бане и добавляют свежеприготовленные растворы L-цистеина (0,4 г в 10 мл дистиллированной воды) и пиррофосфата железа (0,25 г в 10 мл дистиллированной воды), профильтрованные через мембранный фильтр (0,45 мкм).

Среду быстро разливают на чашки, слегка взбалтывая флакон для равномерного распределения активированного угля. Разлитая среда хранится в пластиковых или металлических контейнерах в холодильнике не более 2 нед. Чашки инкубируют при температуре 35 °С в атмосфере 2,5% CO₂ и влажности около 65 % не менее 14 сут. [8, 10, 11].

Рост колоний *Legionella* spp. при посеве клинического материала наблюдается не ранее чем через 3–5 сут. Максимальное количество видимых колоний вырастает на 8–10-е сутки. При подозрении на рост *Legionella* spp. колонии пересевают на ту же среду и на агар, не поддерживающий рост возбудителя, — контрольную среду.

В качестве контрольной среды обычно используют кровяной агар без L-цистеина или триптиказосевый агар. Рост во втором пассаже на угольно-дрожжевом агаре при отсутствии роста на контрольной среде обычно достаточен для подтверждения выделения культуры рода *Legionella* spp.

Если культура растет на контрольной среде, то это не *Legionella* spp. Изучают ферментативную активность. Легионеллы инертны в отношении сахаров за исключением глюкозы и многоатомных спиртов (табл. 4) [22].

Клинический материал часто оказывается контаминированным посторонней микрофлорой, быстрый рост которой при высеве на питательные среды не позволяет выделить культуру легионелл. Для ингиби-

рования роста этой микрофлоры в среду добавляют 4 мкг/мл цефамандола, 80 ЕД/мл полимиксина В и 8 мкг/мл анизомицина. Цефамандол можно заменить ванкомицином (0,5 мкг/мл). Следует отметить, что цефамандол в отличие от ванкомицина подавляет рост некоторых видов легионелл, не продуцирующих β-лактамазы, включая и *L.micdadei* [9, 12].

Существуют также 2 других метода подавления роста посторонней микрофлоры в клиническом материале при его исследовании на легионеллез. Прогревание в водяной бане в течение 30 мин при температуре 50 °С или 5-минутная экспозиция в HCl–KCl буфере (рН 2,2) используется для выделения легионелл из сильно контаминированных образцов.

Для выделения и культивирования легионелл используют также коммерческие среды.

Поскольку морфология легионелл типична для грамотрицательных бактерий, а методы окраски не являются специфичными, то окраска по Граму или Романовскому малоинформативна.

Для идентификации выросших колоний легионелл используют фенотипические маркеры, реак-

Таблица 3. Сравнительная характеристика различных методов диагностики инфекции *Legionella pneumophila*, % (Edelstein P., 1994)

Метод	Чувствительность	Специфичность
Выделение культуры:		
— из мокроты или отделяемого респираторного тракта;	80–90	100
— из биоптата легкого;	90–99	100
— из крови	10–30	100
Выявление растворимого антигена в моче	90–99	99–100
Выявление специфических антител в крови:		
— в парных сыворотках;	75	95–99
— в одиночной сыворотке	Неизвестна	50–70
Выявление возбудителя иммунофлюоресцентным методом с помощью антител:		
— в мокроте или отделяемом респираторного тракта;	25–75	95–99
— в биоптате легкого	80–90	99
Выявление возбудителя в отделяемом респираторного тракта с помощью ДНК-зонда	50–70	95–99
Выявление возбудителя в отделяемом респираторного тракта с помощью полимерной цепной реакции	85	99

Таблица 4. Ферментативная активность легионелл (Жадинский Н.В., Щукин И.Н., Слюсарев О.А., 2007)

Признак	<i>L.pneumophila</i>	<i>L.bozemanii</i>	<i>L.micdadei</i>	<i>L.dumoffii</i>	<i>L.gormanii</i>
Оксидаза	+	–	+	–	–
Каталаза	+	+	+	+	+
Уреаза	–	–	–	–	–
Разжижение желатина	+	+	+	+	+
β-лакталаза	+	+	–	+	+
Утилизация крахмала	+	+	+	+	+
Ферментация углеводов с образованием углекислоты	–	–	–	–	–

цию иммунофлюоресценции или латекс-агглютинации с помощью коммерческих наборов. В последние годы для быстрой идентификации колоний легионелл хорошо зарекомендовал себя набор для латекс-агглютинации, позволяющий выявлять колонии *L.pneumophila* серогруппы 1, 2, 14, других видов легионелл, что вполне достаточно для практической лабораторной диагностики легионеллеза [21].

Наиболее распространенный и доступный практическим лабораториям метод лабораторной диагностики — выявление специфических антител в сыворотке крови больных методом непрямой иммунофлюоресценции. Однако в данном случае диагностика является ретроспективной. Сыворотку крови больных с подозрением на легионеллез берут в первые дни и не ранее чем на 14–21-й день болезни.

Положительным тест считается при 4-кратном и более нарастании титра антител в сыворотке крови реконвалесцентов по сравнению с титром сыворотки, взятой в острый период заболевания. В случаях, когда проанализировать динамику титров не представляется возможным, диагноз ставится по уровню специфических антител ($\geq 1 : 128$) в одиночной сыворотке крови (предварительный диагноз) [7].

При постановке реакции в качестве контроля обязательно используют положительную (титр не менее $1 : 256$) и отрицательную (титр $1 : 16$) сыворотки крови человека. Качество антигена может быть проверено в реакции непрямой иммунофлюоресценции с разведениями сыворотки крови кролика, иммунизированного антигеном *L.pneumophila*.

Несмотря на субоптимальную специфичность и чувствительность, ретроспективный характер диагностики, серологические методы (прежде всего метод непрямой иммунофлюоресценции) остаются наиболее распространенными и доступными для практических лабораторий.

Метод прямой иммунофлюоресценции — экспресс-метод, позволяющий обнаружить возбудитель в клиническом материале (материал, взятый при бронхоскопии и биопсии, плевральный экссудат) в острый период заболевания. Для диагностики используют легионеллезные диагностические тест-системы.

К сожалению, применение данного метода связано с необходимостью проведения инвазивных манипуляций для сбора материала, так как в мокроте возбудитель легионеллеза выделяют редко. Кроме того, моноклональные антитела к видоспецифическому антигену *L.pneumophila* дороги, а тест-системы на основе поликлональных антител могут давать перекрестные реакции с представителями родов *Pseudomonas* spp., *Flavobacterium* spp. и *Bakteroids* spp. [19].

В последние годы для экспресс-диагностики легионеллеза стали использовать иммуноферментный метод, позволяющий выявить растворимый антиген легионелл в моче в первую неделю заболевания [19]. Международные испытания, проводившиеся в 1998–1999 гг. под эгидой Европейской рабочей

группы по контролю легионеллезной инфекции, в которых участвовали 14 лабораторий, показали высокую чувствительность и специфичность этого метода в обнаружении *L.pneumophila* серогруппы 1 в моче [18].

Образцы мочи собирают в стандартные стерильные контейнеры и хранят при комнатной температуре не более суток. В холодильнике при температуре $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ образцы хранят не более 2 нед. Чувствительность и специфичность метода несколько ниже для определения антигена других серогрупп *L.pneumophila*. Для других видов легионелл методика не отработана.

Американскими учеными разработан иммунохроматографический быстрый метод выявления легионеллезного антигена в моче (*Now Legionella*). Предварительные данные свидетельствуют, что метод практически не уступает по чувствительности и специфичности иммуноферментному методу и не требует специального оборудования. Ускоренный иммунохроматографический метод представляется весьма перспективным для этиологической диагностики пневмоний. Однако стоимость данного теста, весьма простого в постановке, не меньше, чем иммуноферментного анализа. Высокая же стоимость иммуноферментных тест-систем для диагностики легионеллеза остается существенным тормозом их более широкого применения в лабораторной практике [17].

Для выявления легионелл используется и ПЦР. При этом обычно используют праймеры фрагмента *mp* гена или 16S рРНК *L.pneumophila*. Метод достаточно специфичен для *L.pneumophila*, хотя в ряде работ указывают на возможность перекрестных реакций с бактериями рода *Pseudomonas*. Поэтому в настоящее время ПЦР для диагностики легионеллеза можно рекомендовать как дополнительный, а не альтернативный ранее перечисленным методам тест [3, 6, 7].

Лечение

Основа этиотропной терапии легионеллеза — применение макролидов. В частности, эритромицин назначают внутрь в дозе 2–4 г/сут, в тяжелых случаях вводят внутривенно капельно (эритромицин фосфат по 1 г/сут, максимально — до 2–3 г/сут). При отсутствии или малой выраженности клинического эффекта антибиотикотерапию дополняют назначением рифампицина в дозе 0,6–1,2 г/сут. Курс лечения составляет 2–3 нед. Хороший клинический эффект также дает назначение фторхинолонов (пемфлоксацин) [2, 16, 17].

Профилактика. Меры специфической профилактики пока не разработаны. Большую роль в общей системе борьбы с легионеллами играют обеззараживание воды, ванн помещений, душевых сеток, контроль за кондиционированием воздуха. Больных помещают в отдельных палатах. Проводят текущую дезинфекцию мокроты и других выделений больного [15].

Выводы

1. Несмотря на широкую распространенность и близкую к человеку среду обитания, возбудитель легионеллеза является еще недостаточно изученным микроорганизмом.

2. Существуют проблемы практического характера в выборе методов диагностики, адекватных средств лечения и проведении профилактических мероприятий в отношении этой инфекции.

3. Наилучшими методами микробиологической диагностики являются: выявление растворимого антигена в моче, выделение культуры легионелл из биоптата легкого. Дополнительные методы диагностики: выявление специфических антител в крови, возбудителя иммунофлюоресцентным методом, ДНК-зондом, в полимеразной цепной реакции.

4. Важен дифференцированный подход к диагностике микроорганизмов этого рода, так как часто пневмония возникает именно на фоне заражения легионеллами.

Список литературы

1. Белый Ю.Ф. Расщепление акцептарных белков протеинокиназной системы эукариотических клеток цитоллизом легионелл / Ю.Ф. Белый, Ю.В. Вертнев, И.С. Тартаковский // Журнал микробиологии. — 1991. — № 8. — С. 27-30.
2. Маракуша Т.И. Получение, биологическая характеристика мутантов *L.pneumophila*, устойчивых к некоторым аминогликозидным антибиотикам, и их протективные свойства / Т.И. Маракуша, Н.Д. Темешникова, И.С. Тартаковский // Антибиотики и химиотерапия. — 1997. — № 10. — С. 33-38.
3. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний / В.И. Покровский, С.В. Прозоровский, В.В. Малеев, И.С. Тартаковский. — М.: Медицина, 1995. — 272 с.
4. Прозоровский С.В. Болезнь легионеров. Легионеллез / С.В. Прозоровский, В.И. Покровский, И.С. Тартаковский. — М.: Медицина, 1984. — 222 с.
5. Тартаковский И.С. Болезнь легионеров: итоги 25-летнего изучения инфекции, проблемы и перспективы исследования / И.С. Тартаковский // Вестник РАМН. — 2001. — № 11. — С. 11-14.
6. Тартаковский И.С. Болезнь легионеров. Легионеллез — прошлое, настоящее, будущее / И.С. Тартаковский // Медицина для всех. — 2000. — № 2. — С. 23-25.
7. Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний / И.С. Тартаковский // Клиническая микробиология антимикробной химиотерапии. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 60-68.
8. Abu Kwaik Y. Molecular bases of invasion or mammalian and protozoan cells on *Legionella pneumophila* / Y. Abu Kwaik // Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000, Sep. 26–29. — Ulm (Germany): Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, 2000. — P. 10.
9. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia / J.G. Bartlett, S.F. Dowell, L.A. Mandell [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 347-382.
10. Belyi Yu. Intracellular parasitism and molecular determinants of *Legionella virulence* / Belyi Yu. // Intern. Microbiol. — 1999. — № 2. — P. 145-154.
11. Lire *Tularemia vaccine confers protection against lethal Legionella and Listeria infections in experimental animals* / Y.F. Belyi, V.V. Petrosov, I.S. Mesheryakova, I.S. Tartakovskii // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 1996. — № 13. — P. 211-213.
12. Berdal B.P. *Legionella infections and atypical pneumonias* / B.P. Berdal // Proceedings of the 11th Meeting of the European Working Group on Legionella infections; 1996, June 2–4, Oslo, Norway. — Oslo: The Norwegian Defence Microbiological Laboratory; 1996.
13. A large outbreak of Legionnaires' Disease at a Dutch flower show / J.W. Den Boer, E.P.F. Yzerman, J. Schellekens, K.D. Lettinga // Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26–29; Ulm, Germany. — Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, 2000. — P. 22.
14. Edelstein P.H. Management of Legionellosis / P.H. Edelstein // Intracellular bacterial infections / Ed. by J.-C. Pechere. — Worthing: CMP, 1996. — P. 79-86.
15. Function and expression of *Legionella pneumophila* surface factors / K. Heaner, B. Brand, M. Steinert [et al.] // Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000, Sep 26–29; Ulm, Germany. — Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, 2000. — P. 5-6.
16. Refining the plasmid-encoded type IV secretion system substrate repertoire of *Coxiella burnetii* / P. Maturana, J.G. Graham, U.M. Sharma, D.E. Voth // J. Bacteriol. — 2013. — Vol. 195, № 14. — P. 3269-3276.
17. McDade J.E. Legionnaires disease 25 years later — lessons learned / McDade J.E. // Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26–29; Ulm, Germany. — Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, 2000. — P. 18.
18. Pasculle W. Update on Legionella / W. Pasculle // Clin. Microbiol. Newsletter. — 2000. — № 22. — P. 97-101.
19. Plauffe J.F. Diagnosis and treatment of legionellosis / J.F. Plauffe // Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000, Sep, 26–29; Ulm, Germany. — Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, 2000. — P. 15-16.
20. *Legionella pneumophila* replication vacuole biogenesis, a consequence of growth phase regulated virulence / M.S. Swanson, S. Sturgill-Koszycki, B.K. Hammer [et al.] // Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26–29; Ulm, Germany. — Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, 2000. — P. 4-5.
21. WHO Recommended Surveillance Standards. — Geneva, 1999.
22. Микробиологическая диагностика бактериальных инфекций / Н.В. Жадинский, И.Н. Шукин, О.А. Слюсарев [и др.]. — Донецк, 2007. — С. 208-211.
23. Коротяев А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология / А.И. Коротяев, С.А. Бабичев. — СПб.: СпецЛит., 2008. — С. 517-520.

Получено 09.07.13 □

Ананьєва М.М.

Донецький національний медичний
університет ім. М. Горького,
кафедра мікробіології, вірусології та імунології

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛЕГІОНЕЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Резюме. Легіонельоз є типовим прикладом техногенних інфекцій, обумовлених активним використанням у промисловості та побуті циркулюючих замкнутих водних систем, джерел бактеріального аерозолі. Ця обставина зумовлює актуальність контролю легіонел в цих системах.

Збудник — *Legionella pneumophila* — грамнегативна паличка, яка має ширину 0,3–0,4 мкм і довжину 2–3 мкм (у ряді випадків досягає 50 мкм). Ці мікроорганізми є факультативними внутрішньоклітинними паразитами. Дійсне джерело збудників інфекції залишається нез'ясованим. Найчастіше місцем розмноження легіонел є кондиціонери, вежі-градирні, компресорні пристрої, душові установки, ванни для бальнеопроцедур, медичне обладнання для інгаляційної терапії та штучної вентиляції легенів. Механізм передачі збудників інфекції — аерогенний, скоріше повітряно-крапельний. Фактори патогенності легіонел вивчені мало.

Існує кілька методичних підходів, що використовуються в діагностиці легіонельозу.

Основа етіотропної терапії легіонельозу — застосування макролідів.

Заходи специфічної профілактики поки не розроблено. Велику роль у загальній системі боротьби з легіонелами грають знезараження води, ванних приміщень, душових сіток, контроль за кондиціонуванням повітря. Хворих розміщують в окремих палатах. Проводять поточну дезінфекцію мокротиння та інших виділень хворого.

Ключові слова: легіонели, клініка, методи мікробіологічної діагностики.

Ananyeva M.N.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Department of Microbiology, Virology and Immunology,
Donetsk, Ukraine

MODERN ASPECTS OF LEGIONELLA INFECTION

Summary. Legionellosis is a typical example of man-made infections associated with active use in industry and everyday life of closed circulating water systems, sources of bacterial aerosol. This fact determines the relevance of the control of Legionella in these systems.

Causative agent — *Legionella pneumophila* — Gram-negative rod, having width of 0.3–0.4 μm and length of 2–3 μm (in some cases up to 50 μm). These microorganisms are facultative intracellular parasites. The true source of infectious agents remains unclear. Most often breeding grounds for Legionella are air-conditioners, cooling towers, compressor units, bath stations, baths for balneological treatment, medical devices for inhalation therapy and mechanical ventilation. The transmission mechanism of infectious agents — airborne, rather aerogenic one. Legionella pathogenicity factors are studied not enough.

There are several methodological approaches used in the diagnosis of legionellosis.

The basis of causal treatment of legionellosis — the use of macrolides.

Specific preventive measures have not been developed yet. A big role in the overall system of Legionella control play disinfection of water, bathroom facilities, shower heads, air conditioning control. Patients are placed in separate wards. Current disinfection of sputum and other patient's secretions should be carried out.

Key words: Legionella, clinical picture, methods of microbiological diagnosis.