

# Современные взгляды на этиологию, эпидемиологию, клиническое течение, диагностику, лечение, прогноз и качество жизни при легионеллезной пневмонии (обзор литературы)

Бобылева З. Д. – к.м.н., ассистент кафедры терапии ФПК и ПП ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава», г. Екатеринбург

## Modern views on etiology, epidemiology, clinical course, diagnosis, treatment, prognosis and life at legionella pneumonia (review)

Bobyleva Z.D.

### Введение

Термин «легионеллез», объединяет группу инфекций, вызванных бактерией *Legionella*, известных со второй половины XX века. Медицинская и социальная значимость проблемы легионеллеза связана с повсеместным распространением возбудителя, ежегодным ростом количества сообщений о вспышках, тяжестью течения легионеллезной пневмонии, сопровождающейся высокой летальностью. Информация о заболеваемости легионеллезом в РФ не носит системного характера, как правило, представлена редкими сообщениями о спорадических случаях, что, безусловно, не соответствует истинному положению дел [1].

### 1.1. Исторические сведения

Летом 1976 г. в Филадельфии среди 4400 участников конгресса Американского легнона была зарегистрирована вспышка тяжелого респираторного заболевания. В процессе исследования стало очевидным, что 221 (5%) случай пневмонии, 34 (15,4%) из которых были смертельными, развился из общего источника аэрогенной инфекции (кондиционер) [2]. Было доказано, что причинным инфекционным агентом оказалась ранее неизвестная грамтрицательная бактерия *Legionella pneumophila* (первую часть наименования «*Legionella*» бактерия получила от легионеров, которые были инфицированы на конгрессе, вторую часть «*pneumophila*» от места локализации «lungloving» «живущая в легких»). С тех пор пневмония, вызванная *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*), называется «болезнь легионеров» или «легионеллезная пневмония». Бактерия, выделенная из легочной ткани умерших больных и описанная известными американскими микробиологами McDade J.E. и Shepard C.C., отнесена к семейству Legionellaceae [3].

Ретроспективные исследования позволили идентифицировать *Legionella pneumophila* с 1947 г., как причину вспышек лихорадки Понтиак и болезни легионеров: результаты серологических, культуральных и исследований ДНК показали родство бактерий, вызвавших болезнь легионеров, и неклассифицированного бактериального агента того же вида, выделенного в 1947 г. [4 - 6].

### 1.2. Микробиология

Первый штамм легионеллы, выделенный от больного во время «филадельфийской» вспышки в 1976 г., был принят за типовой штамм *Legionella pneumophila* в классификации легионелл как нового бактериального рода. Род *Legionella* образует генетически родственную таксономическую структуру, а семейство Legionellaceae состоит только из одного рода и принадлежит к  $\beta$ -подтипу протобактерий. В настоящее время семейство Legionellaceae насчитывает 41 вид (63 серогруппы) [7]. Более 90% случаев болезни легионеров ассоциированы с видом *Legionella Pneumophila* [8]. Вид *L. pneumophila* включает 16 серогрупп, 9 видов – по 2 серогруппы, остальные виды – по одной. С *L. pneumophila* штаммов серогрупп 1, 4 и 6 связывают большую часть случаев легионеллезной пневмонии. Причем около 80% случаев болезни связаны со штаммом серогруппы 1, а 5–10% – со штаммом серогрупп 4 и 6 [9, 10].

Для человека патогенны ещё 19 видов, из которых наиболее распространены *Legionella micdadei*, *Legionella bozemanii*, *Legionella dumoffii* и *Legionella longbeachae*, *Legionella jordanis*, выявляемые у пациентов, как правило, при нарушениях клеточного иммунитета и/или на коморбидном фоне [11 - 13]. Микроорганизм прихотлив к питательным средам и не растёт на обычных средах.

Из-за сложного антигенного состава легионеллы определение вида с помощью серологических методов исследования весьма затруднительно. В сочетании с другими фенотипическими характеристиками идентификация до вида возможна лишь в референтных лабораториях. В то же время идентификация *Legionella* spp и основного патогенного вида *L. pneumophila* возможна в обыч-

---

Ответственный за ведение переписки -  
Бобылева Зинаида Давыдовна –  
620014, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185  
8-912-24-95-027  
Тел 8 (343) 214-08-97  
zbobyleva@mail.ru

ных микробиологических лабораториях.

Серотипирование легионелл основано на взаимодействии с гипериммунной кро-личьей сывороткой, содержащей антитела к липополисахариду или О-антигену. Широко изученными антигенами *L. pneumophila* являются липополисахариды (ЛПС), отвечающие за эндотоксические свойства бактерии, а также определяющие специфичность серогруппы. Липополисахариды бактерии *L. pneumophila* имеют особую структуру, отличающуюся от структур ЛПС других грамотрицательных бактерий, чем можно объяснить наблюдаемую низкую степень эндотоксичности. Для рутинной диагностики легионеллеза важно то, что выделение из клинического материала грамотрицательной каталазоположительной палочки, растущей на среде ВСУЕ, но не способной к росту на ней без L-цистеина или пиродифосфата железа, позволяет предположить присутствие *Legionella* spp. [14]. Таким образом, болезнь легионеров более чем в 90% случаев ассоциирована с *L. pneumophila*, из которых 80% связаны с *L. pneumophila* sg 1/

### 1.3. Эпидемиологические аспекты болезни легионеров

В природных условиях естественным местом обитания *L. pneumophila* являются пресноводные водоемы, в том числе озера и реки, где они являются симбионтами сине-зеленых водорослей, паразитируют в водных и почвенных амебах, инфузориях и других простейших. *Legionella longbeachae* была выделена из почвы. Хотя размножение легионелл активно идет в теплой воде, они способны выживать в самых различных условиях внешней среды – например, годами сохраняться в замороженных пробах воды [7]. В естественных водоемах содержание *Legionella* spp. невелико, попав в искусственный резервуар (в градирню или водопроводную сеть), они начинают интенсивно размножаться. Этому благоприятствует температура 25-42°C, застой воды, образование накилей или осадков, а также присутствие организмов-симбионтов – водорослей, простейших (амеб, инфузорий), других бактерий. Заселение *L. pneumophila* водогрейных котлов происходит значительно чаще, если вода имеет температуру ниже 60°C, богата кальцием и магнием. Высокие адаптивные способности легионелл позволяют микроорганизмам успешно колонизировать искусственные водоемы. Это системы охлаждения, градирни, компрессорные устройства, душевые установки, оборудование для респираторной терапии, кондиционеры в виде, так называемых "биопеннок", в которых легионеллы значительно более устойчивы к действию дезинфицирующих веществ. Условия для выживания легионелл в искусственных сооружениях более благоприятны, чем в естественных, что и приводит к накоплению в них возбудителя в высокой концентрации [15-17].

Итак, источником инфекции является вода, однако до конца механизмы заражения человека точно не установлены. О том, что легионеллы обитают и в питьевой воде узнали намного позднее, чем об их присутствии в градирнях устройствах для охлаждения воды в цен-

тральных системах кондиционирования воздуха. Многие вспышки болезни легионеров продолжались, несмотря на дезинфекцию градирен, так как истинным источником инфекции была питьевая водопроводная вода. Это показали эпидемиологические исследования, в которых использовались молекулярно-генетические методы. При внебольничных вспышках болезни легионеров источниками инфекции служат как коммунальные, так и производственные системы водоснабжения [17-20].

По-видимому, *Legionella* spp. попадают в организм человека разными путями. Известно, что инфицирование может происходить при вдыхании колонизированных аэро-золей или капель, продуцируемых кондиционерами, градирнями и конденсаторами, фонтанами, душевыми распределителями, смесителями, гидромассажными ваннами, машинами по производству льда, спа, небулайзерами и увлажнителями воздуха, или микроаспирации воды. Наиболее изучен воздушно-капельный путь передачи, при котором основным фактором передачи является мелкодисперсный водный аэрозоль. [21, 22]

*L. pneumophila* является повсеместно распространенной бактерией высокоустойчивой к условиям обитания в природной среде, обладая высокой адаптивностью, она успешно колонизирует искусственную среду обитания, в том числе в виде «биопеннок», что позволяет ей выживать при действии агрессивных дезинфицирующих средств. Общеизвестным из путей проникновения в организм человека считается воздушно-капельный, обусловленный поступлением мелкодисперсного водного аэрозоля.

#### 1.3.1. Заболеваемость и летальность при болезни легионеров

Развитие болезни легионеров у конкретного индивидуума зависит от концентрации возбудителя в воде, количества возбудителя, попавшего в организм, и состояния защитных сил организма. При анализе эпидемиологической заболеваемости показано, что болезнь легионеров (легионеллезная пневмония) развивается у 5-10% лиц, находившихся в зоне действия контаминированного легионеллами аэрозоля. Лихорадка Понтиак поражает 80-100% таких лиц [23, 24]. Болезнь легионеров обычно является внебольнично приобретенным заболеванием (75%) и составляет от 2 до 13 % всех случаев внебольничной пневмонии во всем мире [25 - 27]. Точные данные о заболеваемости легионеллезной пневмонии во всем мире неизвестны. Такой диапазон заболеваемости легионеллезной пневмонией среди пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) объясняется географическим положением и тяжестью пневмонии среди изученного населения. Кроме того, сообщения о случаях болезни легионеров колеблются в широких пределах в зависимости от интенсивности исследований и диагностической методологии, применяемых в клинической практике [7]. Российские данные о «вкладе» данного возбудителя в этиологию пневмоний в настоящее время отсутствуют [1].

Ежегодно наблюдается рост числа сообщений о подтвержденных случаях болезни легионеров, а также

количество стран, направляющих отчеты в Европейскую рабочую группу по легионеллезной инфекции. Увеличение сообщений о роли *L. Pneumophila*, как возбудителя внебольничной пневмонии, несомненно, связано, как с повышением информированности врачей, так и внедрением в практическую деятельность экспресс метода обнаружения антигена *L. pneumophila* в моче. Среди стран, имевших значительную разницу в количестве случаев между 2007 и 2008 годами, отмечена Россия, вследствие крупной вспышки легионеллеза в 2007 г. В 2004 году в Европе болезнь легионеров наиболее часто регистрировалась: в Бельгии (162 случая), Испании (984), Италии (561), Нидерландах (242), Франции (1201), Швеции (109). В то же время такие страны, как Болгария (10), Польша (13), Россия (15), Чехия (15) демонстрируют во много раз меньше сообщений о выявленных случаях болезни легионеров, чем страны старой Европы. С учетом имеющихся сведений о повсеместном распространении *Legionella* spp. данный факт указывает, прежде всего, на то, что на национальном уровне имеет место гиподиагностика легионеллеза [28].

В более поздних исследованиях, было показано, что среди госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией, болезнь Легионеров была выявлена у 0,5 – 10%. [29, 30]. В Англии при тяжелых внебольничных пневмониях *L. Pneumophila* обнаруживалась от 14 до 37% [31]. В целом по данным Европейской рабочей группы по легионеллезной инфекции *L. pneumophila* может занимать от 2 до 4 места в структуре возбудителей внебольничной пневмонии [28].

Проспективное мультицентровое исследование, предпринятое в Канаде в 2003 году с целью определения частоты встречаемости легионеллезной внебольничной пневмонии среди госпитализированных пациентов, выявления различий в распространенности болезни легионеров в западных и восточных регионах Канады показало, что болезнь легионеров распространена повсеместно, как в Восточной, так и в Западной Канаде, и встречается среди пациентов с внебольничной пневмонией с частотой от 2,9% до 3,9% [32]. Аналогичные данные о распространенности болезни легионеров среди пациентов с внебольничной пневмонией получены в мультицентровом исследовании CAPNETZ (Competence Network for Community Acquired Pneumonia), проведенным в Германии, в 2008 году: легионеллезная пневмония имеет примерно одинаковую распространенность среди амбулаторных и госпитализированных больных (3,7% и 3,8% соответственно) [33].

Летальность при легионеллезной пневмонии зависит от тяжести заболевания, как? и кем? оно было приобретено, своевременной диагностики, целесообразности и сроков проведения первоначальной антибактериальной терапии, а также присутствия других факторов риска [30]. Во время вспышки болезни легионеров в Филадельфии в 1976 году летальность составила 15,4% (34 из 221 пациента умерли) [2]. Впоследствии было показано, что число летальных исходов составляет около 15-20% от случаев госпитализации внебольничной легионеллезной

пневмонии [7]. В Нидерландах (1999 г) за период вспышки болезни легионеров летальность среди госпитализированных пациентов составила 13% и 36% в ОПИТ [34]. В более поздних исследованиях приводятся более низкие цифры летальности при болезни легионеров, которая по данным Mandell L.A. (2007) составляет, в зависимости от тяжести, от 10 до 15% [35]. В США в 1997г. число случаев смерти среди пациентов с внебольничной легионеллезной пневмонией составило 20% [36].

Раннее определение возбудителя является важным фактором для выживания пациентов. В крупнейшей зарегистрированной вспышке, которая произошла в г. Мурсии (Испания), было подтверждено 449 случаев заболевания, при этом летальность составила всего лишь 1% [37]. Такой низкий показатель летальности, возможно, объясняется осведомленностью клиницистов о риске легионеллеза, а также пониманием того, что выживание и восстановление зависят от своевременного вмешательства и правильного выбора антибактериальной терапии, особенно в тяжелых случаях. Самые распространенные факторы риска болезни легионеров – курение, ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких), пожилой возраст, ослабленный иммунитет, операции и трансплантация органов. Особенно часто болеют пожилые мужчины; не исключено, что это связано с курением [7].

Приведенные данные свидетельствуют о серьезном «вкладе» болезни легионеров, как в заболеваемость (от 2 до 13 % всех случаев ВП), так и в летальность при тяжелой и жизнеугрожающей ВП (от 10 до 15%), в структуре возбудителей которой *L. Pneumophila* занимает 2-4 место. Болезнь легионеров встречается чаще, чем диагностируется. Одними из главных причин отсутствия данных о заболеваемости легионеллезной пневмонией в Российской Федерации, на наш взгляд, следует отметить:

- недостаточную осведомленность врачей о широкой распространенности *Legionella* spp во всех географических широтах и высокой вероятности наличия легионеллезной этиологии при тяжелой внебольничной пневмонии,
- отсутствие рутинного тестирования на легионеллез (определение антигена *Legionella* spp. в моче) в госпитальных учреждениях.

#### 1.4. Спорадические случаи и эпидемические вспышки болезни легионеров

Поскольку эпидемиологические данные и клиническое течение болезни в период вспышек и при спорадической заболеваемости существенно различаются, выделяют следующие клинические формы легионеллеза: острый респираторный легионеллез – лихорадка Понтиак; легионеллезную пневмонию или собственно болезнь легионеров; спорадический легионеллез и нозокомиальный (внутригоспитальный, внутрибольничный) легионеллез. Легионеллез, ассоциированный с путешествиями (Travel-associated Legionellosis), может протекать как в форме болезни легионеров, так и в виде лихорадки Понтиак. При инфицировании легочной ткани возможно раз-

вните экстрапульмонального синдрома, обусловленного распространением *L. pneumophila* из респираторной системы в другие органы и ткани [1, 7].

Эпидемические вспышки и спорадические случаи легионеллеза преимущественно выявляют у посетителей и персонала гостиниц, больниц, учреждений, промышленных предприятий. Как уже говорилось, фактором передачи служит водный мелкодисперсный аэрозоль или вода, циркулирующая в водопроводной системе, системах охлаждения цен-трализованных кондиционеров воздуха и других водных объектах [7].

В последние годы особое значение придается проблеме легионеллеза, возникающего во время путешествий, диагностируемого, как правило, по возвращению из них. Более 30% случаев спорадического легионеллеза, многочисленные эпидемические вспышки в гостиницах, нередко с летальным исходом, послужили основой создания единой международной системы эпидемиологического надзора за случаями легионеллеза, связанного с поездками [7].

Эпидемические вспышки болезни легионеров составляют 10-20% от всех случаев болезни легионеров, т.е. большинство случаев являются спорадическими. В последние годы в различных странах отмечен ряд крупных вспышек легионеллеза. Они регистрировались среди посетителей выставки цветов (Нидерланды 1999 год, 188 случаев) [38], среди посетителей аквариума в Мельбурне (Австралия, 119 подтвержденных случаев) [39], среди населения (Испания, 2001 г., 449 подтвержденных случаев) [40]. Данные о крупных вспышках легионеллеза с 1999 по 2007 годы отражены в табл. 1.

В 2007-2008 годах в Европе было зарегистрировано 243 вспышки легионеллеза, из которых 150 (61,7%) были связаны с поездками [28]. В 2008 году в Нидерландах с целью оценки изменений в области предупреждения и менеджмента было проведено сравнительное исследование двух вспышек легионеллеза в 1999 году (пострадало 188 человек) и в 2006 году (32 человека). Исследование показало, что вторая вспышка была обнаружена уже через два дня после госпитализации первого пациента, и через 5 дней источник был ликвидирован, в то время как первая вспышка была установлена только через 14 дней после госпитализации первого пациента, и еще через 2 дня источник был только установлен. Приведенные данные показывают, что повышение осведомленности среди врачей о своевременной диагностике легионеллеза и широкое использование в практической деятель-

ности врачей теста на наличие антигена в моче позволили повысить эффективность раннего предупреждения легионеллеза и управления вспышкой. С этой целью в Нидерландах (1999) были разработаны и внедрены соответствующие нормативные законодательные акты [41].

Легионеллезная инфекция выявляется на территории Российской Федерации с 1979 года. Описаны спорадические случаи и вспышки. Первая крупная вспышка легионеллеза в Российской Федерации была зарегистрирована в 1987 году среди 236 рабочих в г. Армави-ре на резиновой фабрике. Острое респираторное заболевание (лихорадка Понти-ак) и острый альвеолит были основными вариантами клинического течения заболевания. Диагноз легионеллезной инфекции был установлен на основании 4-х кратного увеличения титров антител к *L. pneumophila*, sg1 (serogroup 1) в непрямой реакции иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа (EIA); обнаружения антигена *L. pneumophila*, sg 1 в образцах мочи. Культура *L. pneumophila*, sg 1, была изолирована (получена) из циркулирующей системы водоснабжения фабрики [42]. Информация о случаях смерти во время данной вспышки отсутствует.

### 1.5. Эпидемическая вспышка болезни легионеров в Свердловской области

В июле-августе 2007 г. в Свердловской области в г. Верхняя Пышма, расположенном в 5 км к северо-западу от г. Екатеринбурга, с численностью населения 70,6 тыс. человек, зарегистрирована крупная эпидемическая вспышка пневмонии, вызванная *L. pneumophila* sg1. Вспышка характеризовалась острым началом, резким «свечкообразным» подъемом заболеваемости и резким спадом, локализацией процесса в пределах одного муниципального образования. Резкий подъем заболеваемости начался с 16.07.2007г. и продолжался до 31.07.2007г. (последний случай лабораторно подтвержденного легионеллеза зарегистрирован 30.07.2007г.). За период вспышки в приемный покой стационара за медицинской помощью обратилось 202 человека (в т.ч. 184 взрослых), из них 197 были госпитализировано (из них 180 взрослых). Пять человек от госпитализации отказались.

Динамика по датам обращаемости за медицинской помощью и госпитализацией была смещена на 5-7 дней относительно дат заболевания. Максимум обращаемости за медицинской помощью пришелся на 23-27 июля, а госпитализации на 25-27 июля (рис. 1).

Таблица 1. Эпидемические вспышки легионеллеза в 1999 - 2007годах [1]

Страна	Годы	Число заболевших <sup>1</sup> , абс.	Число умерших, абс.
Франция	2003-2004	86	17
Швеция	2004	32	3
Норвегия	2005	55	10
Испания	2001	449	1
Испания	2006	122	6
Нидерланды	1999	188	24
Австралия	2000	119	4
Россия	2007	74	4

Примечание: 1 - в числе заболевших указаны только подтвержденные случаи легионеллеза



**Рис. 1.** Распределение больных с внебольничной пневмонией по датам заболевания, обращения и госпитализации (абсолютные значения) в период эпидемической вспышки легионеллеза в 2007 г. в г. Верхняя Пышма в Свердловской области

Примечание: \*Источник: Управление Роспотребнадзора по Свердловской области

Продолжительность вспышки составила 14 дней. Резкое окончание вспышки связано с прекращением действия основного фактора передачи (подача воды в систему горячего водоснабжения прекращена 29.07.2007г.) [43].

Установлены: механизм передачи легионеллезной инфекции – аспирационный; путь передачи – воздушно-капельный; основной фактор передачи – мелкодисперсный аэрозоль, образующийся при пользовании бытовыми водными системами горячего водоснабжения.

Данный эпидемиологический диагноз подтверждают:

- отсутствие лабораторно подтвержденных случаев легионеллезной пневмонии в частном секторе, где отсутствует централизованная система горячего водоснабжения;

- выделение культуры *Legionella pneumophila* sg 1 из легочной ткани умершего пациента и из смыва с поверхности дренажного канала теплов пункта;

- выделение ДНК *L.pneumophila* с душевых насадок в квартирах заболевших легионеллезом.

Причиной вспышки явилась подача населению г. Верхняя Пышма воды в системе горячего централизованного водоснабжения, загрязненной *Legionella pneumophila* sg 1. Факторы, способствующие формированию очага:

- высокая среднесуточная температура воздуха в первые 2 декады июля 2007г.;

- резкое нарастание в воде водосточника (Волчинское водохранилище) численности клеток (с 10,300

до 39,820 млн. клеток) и биомассы фитопланктона (с 3,463 до 4,370 мг/л), в основном за счет сине-зеленых водорослей в июне-июле 2007г. и роста температуры воды на 8°C;

- длительный застой воды в системе горячего водоснабжения;

- несоответствие нормативам качества воды в системе горячего водоснабжения в летние месяцы по цветности (июнь – 43°-51°, июль – 51°-99°) и наличию железа (июнь – 0,36 – 0,39 мг/л, июль – 0,52 – 1,3 мг/л;

- подача населению г. Верхняя Пышма воды из системы горячего водоснабжения в течение полусуток 13.07.2007г. при 23-25°C.

В этот период проводились ремонтные работы на Среднеуральской гидроэлектро-станции (02.07-10.07), а также опрессовки в системе горячего водоснабжения города (11.07 – 12.07), во время проведения которых сети горячего водоснабжения не промывались перед подачей воды населению. В этот период в системе горячего водоснабжения находилось около 2,6 тыс. м<sup>3</sup> воды, температура которой снизилась с 40°C (02.07.07г.) до 24°C (13.07.07г.). Кроме того, по данным расследования установлено, что подача воды со стороны магистральных сетей в тепловые сети города осуществлялась также из сетей, которые 1,5 месяца находились в отключенном состоянии после опрессовок. Объем этой воды составил около 5 тыс. м<sup>3</sup>. Подача населению горячей воды 13.07.07г. сопровождалась медленным ростом температуры: с 0 часов до 19 часов 13.07.07г. температура воды была ниже 70°C. В этот период населению подано око-

до 7,6 тыс. м<sup>3</sup> «застойной» воды с низкой температурой. Условия, созданные в системе горячего водоснабжения, являлись благоприятными для размножения *Legionella* spp. [44].

Несмотря на то, что на долю эпидемических вспышек приходится только 10-20% всех случаев болезни легионеров, следует подчеркнуть, что преимущественное значение имеют именно вспышки болезни легионеров. Вспышки легионеллезной инфекции представляют серьезную угрозу здоровью людей. Это связано с одномоментным поражением значительного контингента населения, достаточными трудностями в выявлении и ликвидации причины вспышки, необходимостью экстренной мобилизации и привлечения, как правило, значительных сил и средств системы здравоохранения.

### 1.6. Клинические проявления болезни легионеров

Тяжесть болезни легионеров (легионеллезной пневмонии) варьирует от нетяжелого течения до быстро прогрессирующей смертельно опасной болезни [11]. При тяжелой форме болезни легионеров общая летальность составляет от 10 до 30%, а помещение в ОРИТ (отделение реанимации интенсивной терапии) требуется от 30 до 50% пациентов [45]. Инкубационный период, являющийся интервалом между первоначальной экспозицией *Legionella* spp. и появлением первых симптомов или признаков заболевания, составляет от 2 до 10 дней [7]. Эпидемиологическое исследование крупной вспышки болезни легионеров, связанной с выставкой цветов в Нидерландах показало, что 16% случаев имели инкубационный период более 10-и дней, в среднем он составил 7 дней [38]. В классическом варианте развернутой клинической картине болезни предшествует инкубационный период. В этот период больные отмечают повышенную утомляемость, вялость, анорексию, умеренную головную боль, диарею. Типичным симптомом продромы выделяют переходящую диарею, не связанную с алиментарной погрешностью. Признаки активности бронхолегочной инфекции, катаральные явления носоглотки в продромальный период не отмечены [46].

Другие авторы отмечают, что легкий кашель с отделением незначительного количества мокроты наблюдается у 25-75% пациентов и отличия от пневмоний другой этиологии не убедительны. Температура часто в этот период остается нормальной или субфебрильной (до 37,50С) [47]. Начало заболевания сопровождается резким ухудшением состояния с развитием астении, высокой лихорадки, сопровождающейся ознобом, профузной потливостью, интенсивными болями в грудной клетке, связанными с дыханием. Лихорадка в 1-е сутки болезни до 38,90С присутствует практически во всех случаях (90% больных), причем у 20% больных температура превышает 40,50С. Лихорадка, как правило, носит ремитирующий характер и переходит в затяжную (более 2 недели) при тяжелом варианте клинического течения и неадекватной терапии [46].

В начале болезни в большинстве случаев отмечает-

ся гипотония и относительная брадикардия (ЧСС = 100 при T° 39,40 С). Однако для легионеллеза, как и для других бактериальных инфекций, более характерна тенденция к тахикардии. Тоны сердца обычно приглушены [48].

Часто ведущей жалобой становится боль в груди постоянная или усиливающаяся при дыхании, независимо от того имеется вовлечение плевры или отсутствует. Боль обнаруживается примерно у 30% пациентов и может послужить причиной ошибочного диагноза ТЭЛА [47]. Кашель наиболее частый симптом легионеллезной инфекции, появляется в первые 2-3 дня болезни у 80-90% больных. Кашель в начале сухой, но у половины больных он становится продуктивным, мокрота скудная, вязкая, имеет слизисто-гноеный характер. Одышка регистрируется во всех тяжелых и среднетяжелых случаях легионеллезной пневмонии. Тахипноэ может достигать 25-50 в минуту. При филадельфийской вспышке (1976 г.) число дыханий превышало 25 в мин. у 42% больных [2]. Болезнь легионеров нередко осложняется развитием острой дыхательной недостаточности, почти всегда требующей оксигенотерапии. У 20% больных возникает необходимость искусственной вентиляции легких. Кровохарканье нетипично для легионеллезной инфекции и отмечается менее чем у 30% больных [35, 46].

При физикальном обследовании больных определяется притупление перкуторного звука над пораженной зоной легкого, здесь же при аускультации выслушивается бронхиальное дыхание, участки ослабленного дыхания, влажные мелкопузырчатые хрипы. Сопутствующие сухие хрипы отмечаются примерно у 50% больных легионеллезной пневмонией [48]. Среди поражений сердца выделяют редкие эпизоды развития легионеллезного миокардита и перикардита. Желудочно-кишечные симптомы беспокоят до половины пациентов с водянистой диареей, при этом частота диареи у пациентов с болезнью легионеров проявлялась в пределах от 0 до 25%, и не отличалась от таковой при пневмониях другой этиологии. 10-30% пациентов жалуются на тошноту, рвоту и боли в животе [8, 46, 47, 49]. Проявлением тяжелой интоксикации организма при легионеллезной инфекции могут быть нарушения со стороны мышц, костно-суставного аппарата, поражения почек в виде острого очагового нефрита, острого канальцевого некроза, приводящего к прогрессирующей почечной недостаточности, нередко заканчивающейся летальностью [50].

Почти половина пациентов страдают от расстройств, связанных с нервной системой. Неврологические нарушения могут возникнуть в первую неделю заболевания и в большинстве случаев развиваются остро после или одновременно с респираторными проявлениями. Наиболее частыми симптомами являются головокружение и бессонница. Нередко развивается диффузная токсическая энцефалопатия, сопровождающаяся явлениями психоза с нарушением сознания, бредом, галлюцинациями, депрессией. Может нарушаться координация движений, появляться дизартрия и атаксия, нистагм. Среди наиболее тяжелых неврологических расстройств отмечают мозговую кому и эпистатус. Физикальное обследова-

ние может выявить, тонкий или грубый тремор конечностей, гиперактивные рефлексy, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, признаки мозговой дисфункции [7].

При болезни легионеров чаще, чем при пневмонии другой этиологии, выявляют гипонатриемию и повышенный уровень сывороточных трансаминаз, которые считаются двумя наиболее распространенными типами неспецифических лабораторных отклонений, связанных с болезнью легионеров. Однако, проведенные впоследствии исследования не смогли доказать отличия лабораторных изменений при болезни легионеров от таковых при пневмониях иной этиологии. Гипонатриемия особенно характерна для тяжелых случаев. Полагают, что она обусловлена не избыточной секрецией антидиуретического гормона АДГ, а избыточными потерями воды и натрия. Кроме того, возможны изменения биохимических показателей функции печени, гипофосфатемия, гематурия, изменения картины крови, в том числе тромбоцитопения. Диагностического значения эти нарушения не имеют, так как наблюдаются не чаще, чем при пневмонии иной этиологии [35, 47].

Заслуживают внимания результаты недавнего проспективного ретроспективного (с 1994 г. по 2004 г.) сравнительного исследования (Sorena N., 2007) о влиянии возраста на наличие факторов риска, клинические и лабораторные особенности и исходы внебольничной легионеллезной пневмонии:

- у пациентов в возрасте 65 лет и старше (n=158) коморбидные заболевания (хронические заболевания легких, сахарный диабет, нервно-мышечные заболевания, сердечная недостаточность) риск аспирации, а также терапия кортикостероидами встречались достоверно чаще;
- среди пациентов моложе 65 лет (n=104) в сравнении с пожилыми пациентами пре-валировали курящие и злоупотребляющие алкоголем мужчины, чаще инфицированные вирусом иммунодефицита человека;
- из клинических симптомов у пожилых пациентов значительно реже, чем у молодых пациентов обнаруживались лихорадка, нереспираторные симптомы (диарея, головная боль), гипонатриемия (концентрация сывороточного натрия <130 ммоль / л) и высокие уровни АСТ и креатининкиназы;
- не наблюдалось существенных различий между двумя группами по частоте более высокого риска тяжести, необходимости госпитализации в ОРИТ, развития осложнений и летальных исходов [51].

Патоморфологические изменения типичны для болезни легионеров обнаруживаются только в легких. Микроскопическая картина многообразна от дольковой пневмонии до поражения нескольких долей по данным одного исследования. При аутопсии в 20% случаях обнаруживаются абсцессы с некрозом в центре. Микроскопически выявляют фибринозно-гнойную пневмонию с поражением альвеол и бронхиол. Для более поздних стадий характерны очаги некроза окруженные макрофагами и другими воспалительными клетками. Альвеолы заполнены фибрином, нейтрофилами и альвеолярным макрофагами [48].

## 1.6. 1. Рентгенологические изменения в легких при болезни легионеров

В 1984 году Macfarlane J.T при сравнительном изучении рентгенографических изменений, наблюдавшихся у пациентов с внебольничной легионеллезной, пневмококковой, микоплазменной и хламидиозной пневмонией, не обнаружил какой-либо характерной рентгенологической картины, присущей только одному из исследованных вариантов пневмонии [52]. Последующие исследования подтвердили мнение о том, что рентгенографический паттерн болезни легионеров ничем не отличается от такового, в случаях пневмоний, вызванных иными возбудителями [50]. Рентгенологические изменения обнаруживаются, начиная с третьего дня от начала заболевания, как правило, вначале как инфильтрация в одной части легкого, которая может прогрессировать, распространяясь на другие доли, формируя очаговые и сливные инфильтраты. Диффузная инфильтрация в легких наблюдается примерно у 25% пациентов. Из рентгенологических изменений указаны однородные тени, мультилобарное поражение, плевральный выпот и определенная степень деструкции [52].

Рентгенологические изменения у пациентов с иммунодефицитом, получающих кортикостероиды, в виде четко ограниченных участков затенения в проксимальных отделах легких, могут быть ошибочно приняты за инфаркт легкого. Абсцессы могут развиваться у пациентов с ослабленным иммунитетом, в редких случаях абсцессы могут пенетрировать в плевральную полость с развитием эмпиемы плевры или формированием бронхоплеврального свища, а последующей возможностью развития пневмоторакса. Образование полостей в легких может произойти до 14 дней от начала болезни, даже, несмотря на соответствующую антибиотикотерапию и очевидной клинический ответ. Плевральный выпот обнаруживается в одной трети случаев легионеллезной пневмонии и иногда может предшествовать инфильтрации легочной ткани [50].

Отмечается, что рентгенологическое ухудшение было специфической особенностью болезни легионеров и пневмококковой пневмонии с бактериемией, и эти группы также показали медленный регресс рентгенографических изменений. Рентгенологический мониторинг выявляет прогрессирование инфильтрации в легочной ткани, несмотря на соответствующее (адекватное) лечение антибиотиками, примерно в 30% случаев, однако это не обязательно свидетельствует о прогрессирующей болезни. Неадекватность проводимой терапии обычно сопровождается одновременным клиническим ухудшением [53].

Изменения на рентгенограмме могут сохраняться достаточно долго, даже после того, как у пациента наступает существенное клиническое улучшение. Остаточные затенения сохранялись более, чем у трети пациентов легионеллезной пневмонией. Было показано, что у 60% пациентов разрешение инфильтратов наступает на 12 неделе от начала заболевания на фоне адекватного лечения. Около трети больных дают исход пневмо-

нии в очаговый пневмосклероз часто со стойкой реакцией плевры [52]. Другие исследователи указывают на более длительные сроки полного разрешения пневмонической инфильтрации - до 6 месяцев [53].

### 1.6.2. Есть ли патогномоничные признаки болезни легионеров?

Эпидемическая вспышка в Нидерландах в 1998 году показала, что врачам нелегко диагностировать у пациентов легионеллезную пневмонию [38]. Вопрос о поиске патогномоничных признаков болезни легионеров остается актуальным со времени первого описания заболевания. Мнения авторов разделились: одни считают, что есть клинические и лабораторные особенности болезни легионеров, другие высказывают противоположную точку зрения; клинические и лабораторные особенности болезни легионеров отсутствуют, третьи соглашаются с наличием отдельных патогностических признаков легионеллезной пневмонии.

Soprena N. в двух публикациях представляет результаты сравнительного анализа клинической картины внебольничной легионеллезной пневмонией ( $n = 48$ ) и внебольничных пневмоний иной бактериальной этиологии: *Streptococcus pneumoniae* ( $n = 68$ ), *Chlamydia pneumoniae* ( $n = 41$ ), *Mycoplasma pneumoniae* ( $n = 5$ ), *Coxiella burnetii* ( $n = 4$ ), *Pseudomonas aeruginosa* ( $n = 2$ ), *Haemophilus influenzae* ( $n = 2$ ) и *Nocardia species* ( $n = 2$ ). Авторы показали, что при легионеллезной пневмонии в сравнении с пневмонией иной этиологии имеются следующие достоверные различия ( $p < 0,05$ ): превалирование пациентов без сопутствующих заболеваний, но употребляющих алкоголь; более частые жалобы на головную боль, диарею; отсутствие эффекта от приема  $\beta$ -лактамов антибиотиков до госпитализации, увеличение уровней креатинкиназы и АСТ, наличие тяжелой гипонатриемии. В то же время, по результатам исследования, пациенты с пневмококковой пневмонией достоверно чаще имели в качестве фоновых заболеваний ВИЧ-инфекции и новообразования; при хламидиозной пневмонии пациенты были старше и у них чаще встречалась ХОБЛ; клинические признаки в виде кашля с мокротой достоверно чаще встречались у больных с пневмококковой или хламидиозной пневмонией; повышение уровня АСТ наряду с легионеллезной пневмонией обнаруживалось и при хламидиозной пневмонии. По мнению авторов, подробный анализ клинических особенностей внебольничной пневмонии позволяет заподозрить болезнь легионеров уже в отделении неотложной помощи [54,55].

В других сообщениях отмечается, что клинические проявления болезни легионеров не являются специфическими и диагностические признаки болезни имеют ограниченное применение [34]. Yu V.L. сообщает, что в отличие от других исследователей, они обнаружили, что боли в животе, диарея, неврологические признаки, патологические результаты функции печени, гипофосфатемия и гематурия не встречаются значительно чаще при пневмонии, вызванной *L. pneumophila*, чем при пневмониях, вызванных другими микроорганизмами. Но согла-

шается с тем, что гипонатриемия в течение пяти дней с начала заболевания встречается значительно чаще при болезни Легионеров, чем при пневмониях иной этиологии ( $p < 0,0001$ ) [56].

В связи с отсутствием патогномоничных симптомов легионеллезной пневмонии Cunha B.A. с соавторами в госпитале (Winthrop-University Hospital's, США) разработали и успешно используют в клинической практике синдромный подход к постановке диагноза, основанный на бальной системе оценки неспецифических и лабораторных признаков легионеллезной внебольничной пневмонии [57].

Другие авторы предприняли ретроспективное исследование случай-контроль для оценки возможностей набора критериев Winthrop-University Hospital (WUH) в идентификации легионеллезной пневмонии. По результатам исследования авторы делают вывод: чувствительность критериев недостаточна, чтобы уверенно исключать болезнь легионеров, в связи с чем начальная эмпирическая терапия госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией должна включать антибиотик, спектр действия которого распространяется на *L. pneumophila* [58].

Таким образом, попытки выявить патогномоничные признаки, которые позволят идентифицировать легионеллезную пневмонию у конкретных пациентов, не увенчались успехом. Хотя некоторые клинические признаки и симптомы и были описаны как характерные для легионеллеза, наблюдается значительное «наложение» симптомов болезни Легионеров и нелегионеллезной пневмонии. Это наложение затрудняет разработку перечня характеристик для выявления конкретных пациентов, инфицированных *Legionella*. При решении вопроса о назначении антибактериальной терапии в случае отсутствия микро-биологической диагностики, большинство авторов считает, что лучше не полагаться на синдромный диагноз. Общепринятый подход рекомендует для всех пациентов с внебольничной пневмонией при назначении стартовой антибактериальной терапии, ориентироваться на оценку тяжести пневмонии и имеющихся у конкретного пациента факторы риска [35, 46, 50, 58, 59].

Проведённые многочисленные сравнительные проспективные исследования показали, что на основе результатов клинических, лабораторных данных или рентгенологических исследований грудной клетки невозможно разграничить, в каких случаях пневмония вызвана легионеллами, а в каких другими возбудителями. Тем не менее, некоторые клинические признаки классически ассоциируются с болезнью Легионеров чаще, чем с другими случаями пневмонии. В табл. 2 перечислены наиболее распространенные симптомы болезни легионеров.

Таблица 2

В заключение этой части литературного обзора необходимо отметить следующее. Вместе с пневмониями, вызванными другими атипичными возбудителями (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*) болезнь Легионеров часто включают в дифференциальный диагноз атипичных пневмоний. Однако, бо-

Таблица 2. Основные признаки болезни легионеров и частота встречаемости [1, 7, 35, 46, 50]

Клинические признаки	Характеристика признака, диапазон частоты встречаемости, %
Инкубационный период	От 2 до 10 дней, редко до 20 дней
Продолжительность, летальные исходы	От 5 дней до 2 недели; Частота смертельных исходов варьируется в зависимости от восприимчивости; у госпитализированных пациентов, может достигать 40-80%
Частота поражения	1-5% от общей популяции 0,4-14% в больницах
Симптомы:	
лихорадка > 38,8°C	88 - 90
лихорадка > 40°C	20 - 62
головная боль	40 - 48
непродуктивный, сухой кашель	41 - 92
гнойная мокрота	50
мокрота с прожилками крови	до 30
озноб	-
мышечная боль	20 - 40
затрудненное дыхание, боль в грудной клетке	13 - 35
тошнота, рвота	10 - 30
диарея	25 - 50
поражение центральной нервной системы	4 - 53
почечная недостаточность	
гипонатриемия (уровень натрия в сыворотке крови)	< 131 ммоль/л
уровень лактатдегидрогеназы	> 700 ЕД / мл
Эффективность антибиотикотерапии	Отсутствие эффективности на бета-лактамы антибиотики или аминогликозиды
Микроскопия респираторного секрета	В образцах респираторного секрета, окрашенных по Граму, многочисленные нейтрофилы и отсутствие бактерий

лезнь легионеров имеет значительно более тяжелое течение и худший прогноз, чем другие атипичные пневмонии; в этом отношении она ближе к пневмококковой, нежели к атипичной пневмонии. Больные гораздо чаще, чем при других внебольничных пневмониях, уже в момент госпитализации попадают в отделение реанимации.

### 1.6.3. Исходы легионеллезной пневмонии

При отсутствии лечения болезнь легионеров быстро прогрессирует и может закончиться летальным исходом уже через неделю. При благоприятном течении заболевания у лиц, не получавших адекватную терапию, в течение длительного времени сохраняются признаки инфекции, в том числе экстрапульмональные. Главными предикторами смертельного исхода при болезни легионеров, по мнению Howden В.Р., являются предшествующие сердечная недостаточность и болезни почек [60].

Наиболее частыми осложнениями являются дыхательная недостаточность, шок, острая почечная и полиорганная недостаточность. Адекватная терапия на ранней стадии заболевания обычно приводит к полному выздоровлению, однако у части пациентов длительное время могут наблюдаться патологические состояния, обусловленные болезнью легионеров. Небольшие проблемы могут включать образование стойких рубцов легочной ткани и развитие рестриктивной легочной болезни у тех пациентов, кто перенес тяжелую дыхательную недо-

статочность. После перенесенной тяжелой инфекции часто могут встречаться общие вторичные симптомы, такие как слабость, ухудшение памяти и повышенная утомляемость, которая может сохраняться несколько месяцев. Другие неврологические дефициты, которые могут возникнуть в результате тяжелой инфекции включают остаточную мозжечковую дисфункцию, ретроградную амнезию и мозжечковые симптомы. Следует отметить, что ретроградная амнезия, являясь лишь одним из этих дефицитов, встречается сравнительно часто [1, 7, 34, 46 - 48]. Достаточно редко встречается фиброзирующий альвеолит, требующий приема кортикостероидов [61].

### 1.7. Внелегочные проявления легионеллеза

Патоморфологические исследования показали, что *L. pneumophila* может распространяться из респираторной системы в другие органы. Легионеллы были обнаружены в селезенке, печени, почках, миокарде, костях и костном мозге, суставах, паховых и внутригрудных лимфатических узлах и пищеварительном тракте [62].

Клинические проявления внелегочной легионеллезной инфекции часто драматичны. *Legionella* была причиной развития синусита, целлюлита, панкреатита, перитонита и пиелонефрита, чаще всего у пациентов с иммунодефицитом. Описано 13 внелегочных заболеваний, включая абсцесс мозга и стерильную раневую инфек-

цию [62]. Наиболее частым местом поражения является сердце (миокардит, перикардит, посткардиомиотомический синдром и эндокардит) [8, 35]. Эндокардит, вызванный *Legionella* spp. упоминается лишь в нескольких публикациях, и во всех зарегистрированных случаях пациенты имели искусственный клапан. У пациентов отмечались небольшое повышение температуры, ночные поты, потеря веса, недомогание, симптомы застойной сердечной недостаточности, и вегетации при эхокардиографии [8, 35, 62]

*Legionella* редко распространяется внутрь нервной системы; более часто она приводит к неврологическим проявлениям энцефаломиелита, мозжечковым расстройствам и периферической нейропатии. Легионеллезный менингоэнцефалит может имитировать симптомы герпетического энцефалита. У пациентов, имеющих сочетание неврологических, сердечных и желудочно-кишечных симптомов, при выявлении рентгенологических признаков пневмонии, следует проводить дифференциальную диагностику с легионеллезом [63]. Среди четырех видов *Legionella* ответственных за внегочные инфекции, наиболее часто встречалась *L. Pneumophila* [62].

## 1.8. Лечение болезни легионеров

### 1.8.1. Требования к антимикробным средствам

В настоящее время существует значительное количество антимикробных средств, имеющих активность в отношении *Legionella* spp. Поскольку *Legionella* spp. относится к облигатным внутриклеточным возбудителям, то для достижения клинической эффективности могут использоваться только те антибактериальные средства, которые достигают высоких внутриклеточных концентраций. Среди больных легионеллезной пневмонией зафиксировано увеличение числа смертельных случаев в связи с задержкой начала адекватной терапии [1, 7, 14, 21, 30, 35, 46, 49, 59].

Den Boer J.W. et al. (2002) изучали влияние на исход заболевания незамедлительного начала адекватного лечения (1-я группа) по сравнению с задержкой лечения (2-я группа). Начало адекватной терапии в течение 24 часов с момента госпитализации привело к более высокому коэффициенту выживаемости пациентов вне ОРИТ по сравнению со случаями, где лечение было начато спустя 24 часа: 78% против 54% ( $p=0,005$ ). Разница в выживаемости среди пациентов вне ОРИТ не объяснялась различной тяжестью пневмонии в двух группах. Доля пациентов с тяжелой формой пневмонией, где лечение начато в пределах 24 часов (31% с тяжелой формой болезни легионеров), незначительно отличалась от доли таких пациентов, где адекватное лечение начато спустя 24 часа (36% с тяжелой формой болезни легионеров). Позднее начало адекватного лечения пациентов с отрицательными результатами теста на наличие антигена в моче не повлияло на исход (выживаемость вне ОРИТ составила 84%). Результаты исследования показали, что возможен более дифференцированный подход к пациентам с внебольничной пневмонией. Когда в ходе дифференциаль-

ной диагностики пациентов с внебольничной пневмонией рассматривается вопрос о болезни легионеров, необходимо при госпитализации провести тест на наличие антигена в моче. При положительном результате необходимо немедленно начать лечение пациента фторхинолоном или макролидом; при отрицательном проводится отсрочка антилегионеллезной терапии в течение первых 24 часов с момента госпитализации в ожидании окончания диагностики, что не повлияет на исход болезни легионеров. При подозрении на легионеллезную пневмонию, своевременное проведение теста на наличие антигена в моче позволит оптимизировать назначение адекватной антибиотикотерапии и избежать излишнего применения антибиотиков у пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией [38].

### 1.8.2. Выбор антибактериальной терапии

Существует несколько антибактериальных препаратов, которые активны *in vitro* и *in vivo*, концентрируются внутри клетки и достигают высокой концентрации в легочной ткани. Фторхинолоны (в особенности, левофлоксацин), обладают отличной активностью в борьбе против *L. pneumophila*, а азитромицин является хорошим альтернативным вариантом. [1, 7, 35, 46, 64]. Хинолоны предпочтительнее использовать, чем эритромицин, для лечения пациентов с тяжелой (нозокомиальной или внебольничной) легионеллезной пневмонией и пациентов с ослабленным иммунитетом. Азитромицин можно использовать для лечения внебольничной легионеллезной пневмонии средней степени тяжести. Комбинированное лечение хинолонами и азитромицином можно применять для пациентов с тяжелой формой заболевания, у которых не наблюдается улучшения от первоначального лечения хинолоном, но данных, свидетельствующих о наличии дополнительного эффекта при его сочетании с азитромицином, недостаточно.

В последние годы появилось много работ, в которых представлены результаты сравнительного анализа эффективности новых макролидов и хинолонов. Pedro Botet M.L., 2009 считает азитромицин или левофлоксацин препаратами первой линии для лечения легионеллезной пневмонии. Другие антибиотики, включая тетрациклины, другие фторхинолоны и другие макролиды (кларитромицин) также эффективны. Клинический ответ хинолонов может быть несколько более благоприятным по сравнению с макролидами, но конечная эффективность результатов лечения, по мнению автора, аналогичны [65]. В работе Garcia-Vidal C. (2006) показана эффективность монотерапии левофлоксацином у госпитализированных пациентов с легионеллезной ВП в виде уменьшения периода лихорадки, снижения частоты осложнений и продолжительности пребывания в стационаре, уменьшение летальности в сравнении с предыдущими сообщениями по этой инфекции [66]. В работе Griffin A.T., 2010 при оценке сравнительной эффективности хинолонов (левофлоксацин) и макролидов (азитромицин или кларитромицин) не установили достоверных различий. Среднее время наступления клинической стабильности для группы макролидов 5,1 дня против 4,3 дней для группы левоф-

Таблица 3. Антибактериальные средства, рекомендуемые для различных групп пациентов с болезнью легионеров

Антибактериальные средства	Группы пациентов	Литературные источники	Комментарии
Респираторные фторхинолоны	Пациенты после трансплантации		Как правило, рекомендуются, поскольку имеется фармакологическое взаимодействие макролидов и рифамицина с иммуносупрессивными лекарственными средствами, а также друг с другом
Рифамицин с эритромицином, кларитромицином или тетрациклином	Тяжелобольные пациенты	Vesley, Pien & Pien (1998) [68]	Нет клинических доказательств
Высокоактивные фторхинолоны (левлофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин и атифлоксацин) или эритромицин	Тяжелобольные пациенты	Ewig, Tuschy & Falckenheuer (2002) [69]	Устраняют необходимость терапии рифамицином
Нимипенем, клиндамицин и гриметапримсульфаметоксазол	Общее использование	Stout & Yu (1997) [8]	Были использованы с переменным успехом; их использование для лечения болезни Легионеров не является надежным
Антибиотики широкого спектра действия	Пациенты с легкой болезнью легионеров	Edelstein (1994) [70]; Beovic et al. (2003) [71]	
Внутривенное введение азитромицина или респираторных хинолонов; или доксициклина (200 мг дважды в день)	Пациенты иммунокомпрометированные, или имеющие жизнеугрожающую инфекцию	Muder (2005) [72]; Tompkins et al. (1988) [73]; Brouqui & Raoult (2001) [74]	
<i>Эритромицин</i>	Пациенты с экстрапульмональным легионеллезом	Lowry & Tompkins (1993) [62]; Park, Pugliese & Cunha (1994) [75]; Brouqui & Raoult (2001) [74]	Дренаж гнойного содержимого или хирургические вмешательства

локсацина ( $p = 0,43$ ), а средняя продолжительность пребывания в стационаре для группы макролидов 12,7 дня против 8,9 дней для группы хинолонов ( $p=0,10$ ) [67].

Бета-лактамы антибиотики не эффективны при болезни легионеров, но, являясь антибиотиком первого выбора для пневмококковой пневмонии, могут быть использованы вместе с макролидами для лечения ВП. Там, где не используется тест на определение антигена *Legionella* в моче, пациенты с подозрением на болезнь легионеров должны получать макролиды в сочетании с бета-лактамом антибиотиком, поскольку промедление в применении соответствующей терапии легионеллезной пневмонии значительно увеличивает смертность [1, 7, 8, 35, 46, 64]. В табл. 3 перечислены антибактериальные средства, рекомендуемые для различных групп пациентов с болезнью легионеров.

### 1.8.3. Побочные эффекты

Основные негативные последствия лечения макролидами включают желудочно-кишечные симптомы, такие, как диарея и рвота, и воздействие на слух (когда препараты назначают в высоких дозах). Сравнительно часто, респираторные фторхинолоны являются причиной по-

бочных эффектов, таких как желудочно-кишечные симптомы и нарушения центральной нервной системы. Изменения на электрокардиограмме (удлинение интервала QT) являются противопоказанием для использования хинолонов у пациентов с тяжелым дисбалансом электролитов, нарушением ритма или тяжелой сердечной недостаточностью. Имеются сообщения о том, что эритромицин был причиной фибрилляции желудочков и удлинения интервала QT и должен использоваться с осторожностью у пациентов с болезнями сердца, особенно в случаях его быстрого введения через центральный венозный катетер.

Начальная эмпирическая терапия госпитализированных пациентов с небольшой пневмонией должна включать антибиотик, спектр действия которого распространяется на *Legionella pneumophila* [58]. Назначение фторхинолонов в течение 8 часов от поступления в ОРИТ ассоциируется со снижением смертности [76].

### 1.9. Устойчивость симптомов и качество жизни

В настоящее время достигнут значительный прогресс в сфере медицинского и эпидемиологического контроля за вспышками болезни Легионеров, однако, мало

известно об устойчивости клинических, лабораторных и рентгенологических симптомов заболевания, а также о влиянии перенесенного заболевания на жизнь пациентов. Недостаточно данных о диспансерном наблюдении за легочными нарушениями у людей, переболевших легионеллезной пневмонией. Отклонения, выявленные при рентгене, наблюдались, по меньшей мере, на протяжении нескольких месяцев после окончания острой фазы легионеллезной пневмонии [77]. При биопсии легких, проведенной после того, как пациент переболел легионеллезной пневмонией, были обнаружены структурные изменения и фиброз паренхимы легкого [78].

Спустя два года после первой описанной вспышки болезни Легионеров, произошедшей в г. Филадельфия, 58% пациентов, перенесших это заболевание, так и не поправились окончательно. На устойчивость таких симптомов, как усталость и одышка указали 18 из 31 человека через 2 года после вспышки болезни легионеров в г. Филадельфия [79].

Более подробное изучение состояния пациентов после перенесенной легионеллезной пневмонии проведено в Нидерландах через 17 месяцев после крупной вспышки болезни легионеров, произошедшей в марте 1999 г. Наиболее распространенными устойчивыми симптомами через 17 месяцев после болезни легионеров были следующие: усталость (у 75% пациентов), неврологические симптомы (у 66%) и нервно-мышечные симптомы (у 63%). Также были распространены такие жалобы как кашель (у 39% пациентов) и одышка (у 28%). Среди пациентов, перенесших легионеллезную пневмонию, было выявлено снижение качества жизни по семи показателям из восьми, оцениваемым с помощью анкетирования. Таким образом, болезнь легионеров может оказывать негативное влияние на состояние здоровья и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, большей части пациентов на протяжении, по меньшей мере, 1,5 лет после окончания лечения болезни антибиотиками [34].

Изучения устойчивости физикальных, лабораторных и рентгенологических признаков болезни, а также влияния заболевания на качество жизни пациентов после перенесенной легионеллезной пневмонии в РФ не проводилось. Между тем, важным критерием благополучия пациента является качество жизни.

## Выводы

Заканчивая обзор литературных данных, необходимо отметить, что за достаточно короткий период времени, немногим более 30 лет, представления о болезни легионеров стали складываться, как об одной из актуальных

проблем современной пульмонологии, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, констатирующие следующее:

1) главным природным резервуаром для *Legionella* spp. является вода, что определяет повсеместную (географическую) распространенность бактерий во всем мире [1, 7];

2) риск недостаточного соблюдения (или несоблюдения) нормативов эксплуатации систем водоснабжения, создает угрозу развития вспышек [7];

3) в 3,7 раза с 1993г. (1242) по 2004 г. (4588) увеличилось количество сообщений о случаях болезни легионеров в Европейских странах [80];

4) ежегодно возникают эпидемические вспышки: в 2007-2008 годах в Европе было зарегистрировано 243 вспышки легионеллеза [80];

5) высокий уровень госпитализаций при вспышках, свидетельствовал о тяжести легионеллезной пневмонии. Так, например, в 1999 г. в Нидерландах во время вспышки легионеллеза у 75% пациентов установлено тяжелое течение заболевания, 30% госпитализированы в ОРИТ [34]. В 2007 г во время вспышки легионеллезной инфекции г. Верхняя Пышма у 75,4% пациентов диагностирована тяжелая легионеллезная пневмония, из них 30,4% госпитализированы в ОРИТ, летальность составила 6,6% [64];

6) важность идентификации *Legionella* spp., поскольку своевременная и соответствующая терапия является ключом к скорейшему регрессу заболевания и снижению уровня летальности [1, 7, 35, 46];

7) сохранение симптомов заболевания до 1,5 лет и снижение качества жизни, обусловленное состоянием здоровья, у лиц, перенесших болезнь легионеров [34];

8) необходимость информирования и обучения врачей первичного звена о клинико-лабораторных и рентгенологических признаках заболевания, что позволяет своевременно установить диагноз и назначить адекватную антибактериальную терапию [64].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Европейской рабочей группой по легионеллезной инфекции (European Working Group for Legionella Infections - EWGLI) разработаны и поддерживаются в актуализированном виде рекомендации, направленные на регулирование вопросов, связанных с легионеллезом: контроль окружающей среды (водопользование), диагностика, лечение, регистрация легионеллезной инфекции, в том числе вспышек [81, 82]. В последние годы в РФ также появился ряд документов, регулирующих часть вопросов, касающихся легионеллезной инфекции [83]. ■

## Литература:

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Тартаковский И.С., и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению легионеллезной инфекции, вызываемой *Legionella Pneumophila* серогруппы 1. Пособие для врачей. Москва, 2009. – 20с.
2. Fraser D.W., Tsai T.R., Orenstein W. et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977; 297:1189-97
3. McDade J.E. Legionnaires disease 25 years later – lessons learned. *Proceedings of the 5th International Conference on Legionella*; 2000 Sep; 26-29. p.3.
4. Terranova W., Cohen M.L., Fraser D.W. 1974 outbreak

- of Legionnaires' disease diagnosed in 1977. Clinical and epidemiological features. *Lancet* 1978; 2:122-124.
5. McDade J.E., Brenner D.J., Bozeman F.M. Legionnaires' disease bacterium isolated in 1947. *Annals of Internal Medicine* 1979; 90:659-661.
  6. Armstrong C.W., Miller G.B.Jr. A 1949 outbreak of Pontiac fever-like illness in steam condenser cleaners. *Archives of environmental health* 1985 Jan-Feb; 40(1):26-9.
  7. Horney B., Ewig S., Tartakovskiy I.S. et al. Legionellosis. In: Bartram J., Chartier Y., Lee J.V., editors. Legionella and prevention of Legionellosis. WHO 2007, p. 1 -27.
  8. Stout J.E., Yu V.L. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337:682-7.
  9. Fields B.S., Benson R.F., Besser R.E. Legionella and legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:506-26.
  10. Yu V.L., Plouffe J.F., Pastoris M.C., et al. Distribution of Legionella species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: an international collaborative survey. *The Journal of infectious diseases* 2002 Jul 1;186(11):127-8.
  11. Muder R.R., Yu V.L. Infection due to Legionella species other than L. pneumophila. *Clin Infect Dis* 2002; 35:990-8.
  12. Helbig J.H., Bernander S., Castellani Pastoris M., et al. Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: distribution of Legionella pneumophila serogroups and monoclonal subgroups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 Oct;21(10):710-6.
  13. Harrison TG, Doshi N, Fry NK, Joseph CA. Comparison of clinical and environmental isolates of Legionella pneumophila obtained in the UK over 19 years. *Clin Microbiol Infect* 2007 Jan;13(1):78-85.
  14. Тартаковский ИС., АИ Сянопальников. Legionella: роль в инфекционной патологии человека. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2007; 9(3):219-232.
  15. Loret J.F., Robert S., Thomas V., et al. Comparison of disinfectants for biofilm, protozoa and Legionella control. *Journal of water and health* 2005 Dec;3(4):423-33.
  16. Piao Z., Sze C.C., Barysheva O., et al. Temperature-regulated formation of mycelial mat-like biofilms by Legionella pneumophila. *Applied and environmental microbiology* 2006 Feb;72(2):1613-22.
  17. O'Loughlin R.E., Kightlinger L., Werpy M.C., et al. Restaurant outbreak of Legionnaires' disease associated with a decorative fountain: an environmental and case control study. *BMC infectious diseases* 2007 Aug 9; 7(1):93.
  18. Gorman G.W., Yu V.L., Brown A., et al. Isolation of Pittsburgh pneumonia agent from nebulizers used in respiratory therapy. *Annals of internal medicine* 1980 Oct; 93(4):572-3.
  19. Muder RR, Yu VL, Woo JH. Mode of transmission of Legionella pneumophila. A critical review. *Arch Intern Med* 1986; 146:1607-12.
  20. Mouchtouri V., Velonakis E., Tsakalof A., et al. Risk factors for contamination of hotel water distribution systems by Legionella species. *Applied and environmental microbiology* 2007 Mar; 73(5):1489-92.
  21. Иващенко В.Т., Сянопальников А.И., Кабанов В.С., и др. Legionellosis - эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. Пульмонология 1991;1(3):51-7.
  22. Saito A., Kohno S., Matsushima T., et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother.* 2006; 12:63-69.
  23. Pancer K, Stypulkowska-Misiurewicz H. Pontiac fever-non-pneumonic Legionellosis. *Przegląd epidemiologiczny* 2003; 57(4):607-12.
  24. Burnsed L.J., Hicks L.A., Smithee L.M., et al. A large, travel-associated outbreak of legionellosis among hotel guests: utility of the urine antigen assay in confirming Pontiac fever. *Clin Infect Dis* 2007 Jan 15; 44(2):222-8.
  25. Marston B.J., Plouffe J.F., Breiman R.F. Preliminary findings of a community-based pneumonia incidence study. In: Barbaree J.M., Breiman R.F., Dufour A.P., eds. Legionella: current status and emerging perspectives. Washington, DC: American Society of Microbiology, 1993:36-7.
  26. Gupta SK, Sarosi G.A. The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *The Medical clinics of North America* 2001 Nov; 85(6):1349-65, vii.
  27. Liu Y.N., Chen M.J., Zhao T.M., et al. A multicentre study on the pathogenic agents in 665 adult patients with community-acquired pneumonia in cities of China. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases (Zhonghua jie he he hu xi za zhi)* 2006 Jan; 29(1):3-8.
  28. Joseph C.A., Ricketts K.D.; European Working Group for Legionella Infections. Legionnaires disease in Europe 2007-2008. *Euro Surveill* 2010 Feb 25; 15(8):19493.
  29. 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.
  30. 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, 2005, 6th ed., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2711-2724.
  31. Joseph C.A. New outbreak of legionnaires' disease in the United Kingdom. *Editorial BMJ*; 2002; 325:347-348.
  32. Marrie T.J., De Carolis E., Yu V.L., Stout J. Canadian Community-Acquired Pneumonia Investigators. Legionnaires' disease - Results of a multicentre Canadian study. *Can J Infect Dis* 2003 May; 14(3):154-8.
  33. von Baum H., Ewig S., Marre R., et al. Competence Network for Community Acquired Pneumonia Study Group. Community-acquired Legionella pneumonia: new insights from the German competence network for community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008 May 1; 46(9):1356-64.
  34. Lettinga K.D., Verbon A., Nieuwkerk P.T., et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of an outbreak of Legionnaires disease. *Clin Infect Dis* 2002 Jul 1; 35(1):11-7.
  35. Mandell L.A., 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: S27-72.
  36. CDC Guidelines for prevention and control of nosocomial pneumonia. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1997; 46:31-34.
  37. Garcia-Fulgueiras A., Navarro C., Fenoll D., et al. Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain. *Emerging Infectious Diseases*, 2003; 9(8):915-921.
  38. 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.
  39. 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.
  40. Navarro C., Garcia-Fulgueiras A., Kool J.L. et al. Update on the outbreak of Legionnaires' disease in Murcia, Spain. *Eurosurveillance Wkly* 2001;5.
  41. Sonder G.J., van den Hoek J.A., Bovie L.P., et al. Changes in prevention and outbreak management of Legionnaires disease in the Netherlands between two large outbreaks in 1999 and 2006. *Euro Surveill* 2008 Sep 18;13(38). pii: 18983.
  42. Pokrovskiy V.I., Prozorovskiy S.V., Tartakovskiy I.S., и др. An outbreak of Legionella infection in Armavir. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1988 Oct; (10):24-7.
  43. Онищенко Г.Г., Лазикова Г.Ф., Чистякова Г.Г., и др. Эпидемиологическая характеристика вспышки легионеллеза в г. Верхняя Пышма. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008; 2: 82-85.
  44. Онищенко Г.Г., Лазикова Г.Ф., Чистякова Г.Г., и др. Эпи-

- демиологические версии расследования вспышки легионеллеза в г. Верхняя Пышма. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2008; 2:77-82.
45. Falco V., Fernandez de Silva, Alegre J., et al. Legionella pneumophila. A cause of severe community-acquired pneumonia. Chest 1991;100:1007-1011.
  46. Yu VL. Legionella pneumophila (Legionnaires' disease). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds Principles and practice of infectious diseases, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 2424-2435.
  47. Edelstein P.H. Legionnaires' disease. Clin Infect Dis 1993; 16:741-7.
  48. Покровский В.И., Прозоровский С.В., Тартаковский И.С. и др. Эпидемиология, клиника, лечение и профилактика легионеллеза: Методические рекомендации. Министерство здравоохранения СССР, 1988, у 37 с.
  49. Sopana N., Force L., Pedro-Botet M.L., et al. Sporadic and epidemic community legionellosis: two faces of the same illness. Eur Respir J 2007 Jan; 29(1):138-42.
  50. Mызимоглу L., Yu VL. Can Legionnaires' disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. Chest, 2001;120(4):1049-1053.
  51. Sopana N., Pedro-Botet L., Mateu L., Tolschinsky G., Rey-Joly C., Sabria M. Community-acquired legionella pneumonia in elderly patients: characteristics and outcome. J Am Geriatr Soc. 2007 Jan;55(1):114-9.
  52. Macfarlane J.T., Miller A.C., Roderick Smith W.H., et al. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. Thorax, 1984;39(1):28-33.
  53. Tan M.J., Tan J.S., Hamor R.H., et al. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. Chest 2000; 117:398-403.
  54. Sopana N., Sabria-Leal M., Pedro-Botet M.L., et al. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. Chest 1998; 113:1195-200.
  55. Sopana N., Pedro-Botet M.L., Sabria M., et al. Comparative study of community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumophila or Chlamydia pneumoniae. Scand J Infect Dis 2004; 36(5):330-4.
  56. Yu VL., Kroboth F.J., Shonnard J., et al. Legionnaires' disease: new clinical perspective from a prospective pneumonia study. Am J Med. 1982 Sep;73(3):357-61.
  57. Cunha B.A. Severe Legionella pneumonia: rapid presumptive clinical diagnosis with Winthrop-University Hospital's weighted point score system (modified). Heart Lung. 2008 Jul-Aug; 37(4):311-20.
  58. Gupta S.K., Imperiale T.F., Sarosi G.A. Evaluation of the Winthrop-University Hospital criteria to identify Legionella pneumonia. Chest 2001 Oct;120(4):1064-71.
  59. Лещенко И.В., Бобылева З.Д. Клинико-организационное руководство: «Внебольничная пневмония» (территориальный стандарт), Екатеринбург, 2002, 50 с. Или Лещенко И.В., Бобылева З.Д. Внебольничные пневмонии (методические рекомендации) Издание осуществлено при поддержке Европейского Союза в рамках программы Тасис через Проект «Развитие первичной медицинской помощи по принципу семейного врача. Москва, Медиа Сфера, 2004, 44с.
  60. Howden B.P., Stuart R.L., Tallis G., et al. Treatment and outcome of 104 hospitalized patients with legionnaires' disease. Intern Med J. 2003 Nov;33(11): 484-8.
  61. Hurter T., Rumpelt H.J., Ferlitz R. Fibrosing alveolitis responsive to corticosteroids following Legionnaires' disease pneumonia. Chest 1992 Jan;101(1):281-3
  62. Lowry P.W., Tompkins L.S. Nosocomial legionellosis: a review of pulmonary and extrapulmonary syndromes. American Journal of Infection Control, 1993; 21(1):21-27.
  63. Shelburne S.A., Kielhofner M.A., Tiwari P.S. Cerebellar involvement in legionellosis Southern Medical Journal, 97(1):61-64.
  64. Бобылева З.Д., Лещенко И.В. Клиническое течение легионеллезной пневмонии в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области. Уральский медицинский журнал 2009; 3: 123-133.
  65. Pedro-Botet M.L., Yu VL. Treatment strategies for Legionella infection. Expert Opin Pharmacother. 2009 May;10(7):1109-21.
  66. Garcia-Vidal C, Carratala J. Current clinical management of Legionnaires' disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 2006 Dec; 4(6):995-1004.
  67. Griffin AT, Peyrani P, Wiemken T, Arnold F. Macrolides versus quinolones in Legionella pneumonia: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization international study. Int J Tuberc Lung Dis. 2010 Apr;14(4):495-9.
  68. Vesely J.J., Pien F.D., Pien B.C. Rifampin, a useful drug for nonmycobacterial infections. Pharmacotherapy, 1998; 18:345-357.
  69. Ewig S., Tuschy P., Fatkenheuer G. Diagnosis and treatment of legionella pneumonia. Pneumologie, 2002; 56:695-703.
  70. Edelstein P.H. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: a review. Clinical Infectious Diseases, 1994; 21(3):5265-5276.
  71. Beoviu B., Bonac B., Kese D., et al. Aetiology and clinical presentation of mild community-acquired bacterial pneumonia. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2003; 22:584-591.
  72. Muder R.R. Other Legionella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 6th ed., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005: 2725-2730.
  73. Tompkins L.S., Roessler B.J., Redd S.C., et al. Legionella prosthetic-valve endocarditis. New England Journal of Medicine, 1988; 318(9):530-535.
  74. Brouqui P., Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clinical Microbiology Reviews, 2001;14:177-207.
  75. Park D., Pugliese A., Cunha B.A. Legionella micdadei prosthetic valve endocarditis. Infection, 1994; 22:213-215.
  76. Gacouin A., Le Tulzo Y., Lavoue S., et al. Severe pneumonia due to Legionella pneumophila: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. Intensive Care Med. 2002 Jun; 28(6):686-91. Epub 2002 Apr 20.
  77. Fairbank J.T., Mamourian A.C., Dietrich P.A., Girod J.C. The chest radiograph in Legionnaires' disease. Further observations. Radiology 1983; 147:33-4.
  78. Chastre J., Raghun G., Soler P., et al. Pulmonary fibrosis following pneumonia due to acute Legionnaires' disease. Clinical, ultrastructural, and immunofluorescent study. Chest 1987; 91:57-62.
  79. Lattimer G.L., Rhodes L.V., Salventi J.S. et al. The Philadelphia epidemic of Legionnaire's disease: clinical, pulmonary, and serologic findings two years later. Ann Intern Med 1979; 90:522-526.
  80. Joseph C., Lee J.V. Disease surveillance and public health management of outbreaks. In: Bartram J., Chartier Y., Lee J.V., editors. Legionella and prevention of Legionellosis. WHO 2007. p. 139 -160.
  81. Legionella and the prevention of Legionellosis. Edited by: Jamie Bartram, Yves Chartier, John V Lee, Kathy Pond and Susanne Surman-Lee. WHO guideline. 2007, WHO Press, World Health Organization P - 252 / <http://www.who.int/>
  82. European guidelines for control and prevention of travel associated Legionnaires' disease. EWGLI <http://www.ewgli.org/>
  83. Лазикова Г.Ф., Демьян Ю.В., Покровский В.И., Малеев В.В., Тартаковский И.С., Карпова Т.И. Методические указания МУ 3.1.2.2412-08 «Эпидемиологический надзор за легионеллезной инфекцией».