© Коллектив авторов, 2014

Клинические проявления легионеллезной пневмонии у гематологических больных

Г.М. ГАЛСТЯН[1], И.Э. КОСТИНА[1], С.А. КАТРЫШ[1], Г.А. КЛЯСОВА[1], Т.И. КАРПОВА[2], И.С. ТАРТАКОВСКИЙ[2]

[1]Гематологический научный центр Минздрава России; [2]НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва

Clinical manifestations of Legionella pneumonia in hematology patients

G.M. GALSTYAN[1], I.E. KOSTINA[1], S.A. KATRYSH[1], G.A. KLYASOVA[1], T.I. KARPOVA[2], I.S. TARTAKOVSKY[2]

[1]Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia; [2]N.F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow

Резюме

Цель исследования. Выявление наиболее типичных клинических проявлений легионеллезной пневмонии (ЛП) у иммунокомпрометированных больных.

Материалы и методы. Изучены клинические проявления, результаты исследования жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже (ЖБАЛ), и мочи, данные компьютерной томографии (КТ) легких у больных с заболеваниями системы крови с острой дыхательной недостаточностью (ОДН).

Результаты. У 8 (10,5%) из 76 больных с заболеваниями системы крови с ОДН подтвержден диагноз ЛП. Заболевание проявлялось лихорадкой, увеличением концентрации маркеров воспаления (прокальцитонин, фибриноген), ОДН, гипоксемией, инфильтративным поражением легких. Из 8 больных 6 были переведены на искусственную вентиляцию легких. При КТ легких патогномоничные признаки не выявлены. У 5 из 8 больных наблюдалась дисфункция почек. У 7 диагноз ЛП установлен по результатам исследования ЖБАЛ, у 1 — по выявлению антигена в моче. У 3 больных заболевание было вызвано *Legionella pneumophila* 1-й серогруппы, у остальных — *L. pneumophila* других серогрупп. Терапия респираторными фторхинолонами проведена 5 больным. В результате прогрессирующей ОДН и гипоксемии умерли 3 больных. Результаты исследования ЖБАЛ получены после их смерти и терапия легионеллеза не была начата.

Заключение. Частота развития ЛП у гематологических больных составляет 10,5%. Клинические проявления легионеллеза неспецифичны, для диагностики требуется бактериологическое и/или серологическое подтверждение. Ввиду высокого риска летального исхода иммунокомпрометированным больным с прогрессирующей ОДН и подозрением на пневмонию легионеллезной этиологии целесообразно предварительное назначение респираторных фторхинолонов или макролидов до установления диагноза.

Ключевые слова: легионеллез, пневмония, иммунокомпрометированные больные, фибробронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж.

Aim. To detect the most common clinical manifestations of Legionella pneumonia (LP) in immunocompromized patients.

Subjects and methods. Clinical manifestations, the results of investigation of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and urine, and the data of lung computed tomography (CT) were studied in patients with blood system diseases and acute respiratory failure (ARF).

Results. The diagnosis of LP was verified in 8 (10.5%) of 76 patients with blood system diseases and ARF. The disease manifested as fever, higher concentrations of inflammatory markers (procalcitonin, fibrinogen), ARF, hypoxemia, and infiltrative lung injury. Six of the 8 patients were switched to mechanical ventilation. Lung CT showed no pathognomonic signs. Five of the 8 patients were observed to have renal dysfunction. The diagnosis of LP was made on the basis of the results of BALF examination in 7 patients and urinary antigen detection in 1. The disease was caused by *Legionella pneumophila* serogroup 1 in 3 patients and by *L. pneumophila* of other serogroups in the other patients. Therapy with respiratory fluoroquinolones was performed in 5 patients. Three patients died from progressive ARF and hypoxemia. BALF results were obtained after their death and therapy for legionellosis was not initiated.

Conclusion. The incidence of LP is 10.5% in hematology patients. The clinical manifestations of legionellosis are nonspecific; its diagnosis requires bacteriological and/or serological evidence. Due to the high risk of death, it is reasonable to preuse respiratory fluoroquinolones or macrolides in immunocompromized patients with progressive ARF and suspected Legionella pneumonia before diagnosis.

Key words: legionellosis, pneumonia, immunocompromized patients, fibrobronchoscopy, bronchoalveolar lavage.

БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж
БЛ — болезнь легионеров
ГКС — глюкокортикостероиды
ГНЦ — Гематологический научный центр
ДН — дыхательная недостаточность
ЖБАЛ — жидкость, полученная при БАЛ
ЗСК — заболевания системы крови
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
КТ — компьютерная томография
ЛП — легионеллезная пневмония
НХЛ — неходжкинские лимфомы
ОДН — острая дыхательная недостаточность
ОРИТ — отделение реаниматологии и интенсивной терапии

Болезнь легионеров (БЛ) может быть как внебольничной, так и больничной у лиц с сохраненным или нарушенным иммунитетом. Первое упоминание о вспышке легионеллезной пневмонии (ЛП) датируется 1976 г., когда

из 4400 делегатов конференции «Американский легион», состоявшейся в Филадельфии, 221 заболел пневмонией. При этой вспышке инфекции умерли 15% заболевших [1]. В России в 2007 г. во время вспышки легионеллеза в Свердловской области зарегистрировано 74 случая ЛП, при этом умерли 4 (5,3%) больных [2]. Исход ЛП во многом зависит от установленного во время диагноза и своевременно начатой специфической антибактериальной терапии, поскольку широко применяемые в настоящее время цефалоспорины, карбапенемы неэффективны при легионеллезе. Однако если во время эпидемиологической вспышки диагностировать легионеллез, как правило, не представляет большого труда, то при спорадических случаях распознать эту болезнь нередко достаточно сложно. В то же время поздняя диагностика и позднее начало антибактериальной терапии легионеллеза сопровождаются увеличением количества летальных исходов [3]. Поэтому быстрая и эффективная лабораторная диагностика приобретает решающее значение для выбора тактики этиотропной терапии ЛП [3]. Особенно это актуально у иммунокомпрометированных больных, у которых может быть сразу несколько причин поражений легких, а течение ЛП отличается крайне тяжелым характером. Среди больных, которым не проводилось лечение легионеллеза, атрибутивная летальность составила 56%, в то время как при антибактериальной терапии — 31% [4].

Цель настоящей работы — изучить особенности клинических и радиологических проявлений ЛП у гематологических больных.

Материалы и методы

В соответствии с принятым внутренним протоколом [5] для выявления легионеллеза обследовали всех больных с заболеваниями системы крови (ЗСК), поступавших в связи с развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН) в отделение реаниматологии и интенсивной терапии (ОРИТ) Гематологического научного центра (ГНЦ) Минздрава России. У больных проводились мультиспиральная компьютерная томография (КТ) легких, по результатам которой определяли место проведения бронхоальвеолярного лаважа — БАЛ (область наибольшего поражения). Бронхоскопию выполняли в условиях оксигенотерапии (ингаляция кислорода через носовые катетеры, с помощью маски Вентури либо маски с резервуаром). Если не удавалось обеспечить достаточную оксигенацию крови, бронхоскопии выполняли в условиях неинвазивной вентиляции легких. У больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), процедуру осуществляли под общей анестезией в условиях миоплегии через адаптер респиратора, снабженный клапаном для бронхоскопа. БАЛ выполняли по принятым правилам [6]. Фибробронхоскоп проводили в бронх до его заклинивая, после чего вводили подогретый до 37 °С изотонический раствор натрия хлорида с помощью однопразовых шприцев 8 порций по 20 мл. С целью предотвращения коллапса альвеол отсасывание осуществляли при 50—80 мм рт.ст. После окончания процедуры полученную жидкость перемешивали и направляли в лаборатории для исследования. Лаважную жидкость исследовали в лабораториях ГНЦ для выявления бактериальной флоры, пневмоцист, грибов, антигенов аспергилл, ДНК вирусов герпеса согласно принятому протоколу [5]. Исследование для выявления легионеллеза проводили в НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, куда направляли жидкость, полученную при БАЛ (ЖБАЛ), для бактериологического исследования, а у больных без олигоанурии направляли образцы мочи для определения легионеллезного антигена.

Для выделения легионелл использовали селективный буферный угольно-дрожжевой агар (Legionella BMPAα selective medium, OXOID, Великобритания). Для серологической идентификации выделенных колоний легионелл применяли латексный тест (Legionella latex test, OXOID, Великобритания) и международную Дрезденскую панель моноклональных антител, предоставленную C. Luck и J. Helbig [7]. Ферментативную активность штаммов легионелл определяли по T. Harrison и A. Taylor [8]. Глюкозилтрансферазную активность и способность к формированию биопленок оценивали в соответствии с методикой, описанной ранее [9, 10]. Растворимый липополисахаридный антиген *Legionella pneumophila* 1-й серогруппы в моче больных определяли иммунохроматографическим методом с помощью тест-системы Бинакс (США, регистрационное удостоверение НИАРМЕДИК ПЛЮС от 19.06.2008, №ФСЗ 2008/02110).

Одновременно исследовали ЖБАЛ для выявления культуры бактерий и грибов, определяли антиген *Aspergillus*, проводили флуоресцентную микроскопию с целью определения мицелиальных грибов и *Pneumocystis jiroveci*.

Результаты

Диагноз легионеллеза подтвержден у 8 из 76 обследованных гематологических больных, поступивших в ОРИТ ГНЦ в связи с развитием у них ОДН с ноября 2010 г. по март 2013 г. Среди заболевших преобладали мужчины (7 мужчин, 1 женщина). Не выявлено закономерностей в возрастном составе больных, легионеллезом заболевали пациенты в возрасте от 32 до 83 лет (медиана 54 года). ЛП развивалась у пациентов с различными ЗСК: в 1 случае при лекарственном агранулоцитозе, в 3 — при неходжкинских лимфомах (НХЛ), в 2 — при множественной миеломе, в 1 — при остром лимфобластном лейкозе, в 1 — при идиопатической тромбоцитопении. Хотя все больные относятся к категории иммунокомпрометированных, нам не удалось выявить характерные нарушения иммунитета: агранулоцитоз был у 4 пациентов, у 4 больных количество лейкоцитов не снижалось, но в анамнезе была спленэктомия (у 2). Лечение глюкокортикостероидами (ГКС) проводилось 4 больным, ритуксимабом — 1, леналидомидом — 1, бортезомибом — 1, талидомидом — 1.

До развития пневмонии 6 больных длительно находились в стационаре, 2 больных (№1 и №2) поступили в стационар за 2—3 дня до развития у них пневмонии. У всех заболевание протекало с лихорадкой. Лишь у 3 пациентов была субфебрильная температура тела, у остальных 5 она колебалась от 39,7 до 43,2 °С **(см. таблицу)**. О выраженности воспалительного процесса свидетельствовали увеличенная концентрация прокальцитонина в

Сведения об авторах:

Костина Ирина Эдуардовна — к.м.н., зав. отд-нием рентгенодиагностики и компьютерной томографии ГНЦ МЗ РФ

Катрыш Светлана Александровна — асп. отд. анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГНЦ МЗ РФ

Клясова Галина Александровна — д.м.н., проф., зав. научно-клинической лаб. клинической бактериологии, микологии и антибактериальной терапии ГНЦ МЗ РФ

Карпова Татьяна Игоревна — к.б.н., с.н.с. лаб. легионеллеза НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи

Тартаковский Игорь Семенович — д.б.н., проф., рук. лаб. легионеллеза НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи

Контактная информация:

Галстян Геннадий Мартинович — д.м.н., зав. отд-нием реаниматологии и интенсивной терапии ГНЦ МЗ РФ; 119125 Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4; тел.: +7(495)612-4859; e-mail: gengalst@gmail.com

Характеристика больных с выявленной ЛП

№	Возраст, годы	Пол	Гематологический диагноз	Лейкоциты, 10^9/л	*L. pneumophila*		Другие патогены	Т, °С	ПКТ, нг/мл	Фибриноген, г/л	XIIa-ФЗ, мин	$Cr_{сыв}$, ммоль/л	p_aO_2/FiO_2	ИВЛ	Исход
					моча	ЖБАЛ, КОЕ/мл									
1	58	М	ЛА	<0,5	Нд	$1{,}6\cdot10^2$, sg 1	*A. baumannii,* (ЖБАЛ), *P. aeruginosa* (ЖБАЛ)	40,4	>10	6,1	780	0,15	75	Да	Жив
2	34	М	ИТП	28	Нд	60, sg 3	—	39,8	>10	—	—	0,1	47	Да	Умер
3	52	Ж	НХЛ	<0,5	+1sg	Отр.	*P. jiroveci* (ЖБАЛ), *Enterococcus faecium* (кровь)	37,7	90	7,3	430	0,6	59	Да	Умерла
4	32	М	ОЛЛ	<0,5	Отр.	$5\cdot10^3$, sg 3	Антиген *Aspergillus spp* (ЖБАЛ) *Enterococcus faecium* (кровь)	39,7	>10	5,6	460	0,11	53	Да	Умер
5	64	М	ММ	7	Нд	Sg 2—15	Отр.	43,2		6,2	500	ХПН, ГД	163	Да	Умер
6	55	М	ММ	<0,5	Нд	$1\cdot10^4$, sg 1	*Staphylococcus aureus* (кровь)	37,1	2—10	13	Нд	ХПГ, ГД	60	Да	Умер
7	83	М	НХЛ	3,4	Нд	Sg 1	—	38	—	5,6	35	ХПН, ГД	280	Нет	Жив
8	81	М	НХЛ	3	Отр.	Sg 2—15	—	37,2	Нд	1,3	28	0,12	280	Нет	Жив

Примечание. ЛА — лекарственный агранулоцитоз; ИТП — иммунная тромбоцитопения; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ММ — множественная миелома; Нд — не делалось; ПКТ — концентрация прокальцитонина в сыворотке крови; XIIa-ФЗ — зависимый от XIIa фибринолиз; $Cr_{сыв}$ — креатинин сыворотки; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ГД — гемодиализ; sg — серогруппа легионелл

сыворотке, измеренная полуколичественным методом у 6 из 8 больных, у всех она была выше 10 нг/мл, у 1 в дальнейшем количественным методом она определена на уровне 90 нг/мл **(см. таблицу)**. Концентрация фибриногена плазмы, также являющаяся маркером воспаления, колебалась от 1,3 до 13 г/л (медиана 6,2 г/л), Длительность зависимого от XIIa фибринолиза как маркера тяжелого воспалительного процесса [11] была увеличена и колебалась от 28 до 780 мин (в норме 12 мин) **(см. таблицу)**.

Характерным явилось быстрое развитие ОДН. Показатель, характеризующий выраженность ОДН, — коэффициент оксигенации (p_aO_2/FiO_2), представляющий собой отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода. Лишь у 2 больных ОДН была невыраженной и p_aO_2/FiO_2 был 280, что соответствует острому повреждению легких, у остальных он был значительно ниже 200, медиана 68 **(см. таблицу)**. В результате у 6 из 8 больных выраженность ОДН обусловливала необходимость перевода больных на ИВЛ. У 2 из 8 пациентов установлен катетер PiCCO и методом транспульмональной термодилюции измерено содержание внесосудистой воды легких, индекс которой составил 14 и 22 мл/кг (в норме 7 мл/кг).

Относительная брадикардия была лишь у 1 больного, у остальных тахикардия соответствовала выраженности лихорадки. Наблюдались нарушения ритма по типу наджелудочковой тахикардии. У 5 из 8 больных выявляли нарушения функции почек с увеличением концентрации креатинина, из них у 2 потребовалось проведение гемодиафильтрации, у 1 выполнялась адсорбция липополисахарида (Alteco LPS adsorber, Швеция).

При КТ выявлены обширные зоны консолидации легочной ткани (по типу опеченения) неправильной треугольной формы, широким основанием прилежащие к костальной плевре и вершиной направленные к корням легких, с воздушной бронхограммой на фоне уплотнения **(см. рисунок, а, б)**; альвеолярно-интерстициальная инфильтрация, обусловливающая симптом «матового стекла», располагающаяся по периферии зон консолидации с внутридольковыми очагами на ее фоне **(см. рисунок, в)**; очаги и фокусы уплотнения легочной ткани с неровными, достаточно четкими контурами, с признаками воздушной бронхограммы в их толще; плевральный выпот различной степени выраженности **(см. рисунок, б)**.

В 6 (85%) из 8 случаев поражение легочной ткани носило двусторонний характер.

Нижняя доля левого легкого вовлекалась в патологический процесс в 100% случаев; у 4 больных нижняя доля легкого была поражена тотально, у 4 имелось полисегментарное поражение.

Одинаково часто — в 6 из 8 (70%) случаях поражались верхняя и нижняя доли правого легкого: в верхней доле патологический процесс чаще охватывал часть сегмента, в нижней доле в 4 из 5 случаев отмечено субтотальное поражение (3 из 4 сегментов). В 3 (40%) из 8 случаях выявлено поражение верхней доли левого легкого (чаще часть сегмента).

При повторных исследованиях в период от 3 до 14 дней отмечалось выраженное увеличение объема поражения легочной ткани как ранее существовавших зон консолидации, так и очаговых изменений с формированием на их месте обширных участков опеченения легочной ткани неправильной треугольной формы.

В у (87,5%) из 8 больных в плевральных полостях имелся выпот, чаще (у 4) количество жидкости не превышало 30—100 мл, у 3 достигало 300—400 мл с одной стороны.

В 1 из 8 случаев после нормализации количества лейкоцитов отмечено абсцедирование легкого с формированием 2 полостей в нижней доле левого легкого.

Особенностей рентгеносемиотики, распространенности воспалительного процесса у больных с нейтропенией и без нее не выявлено.

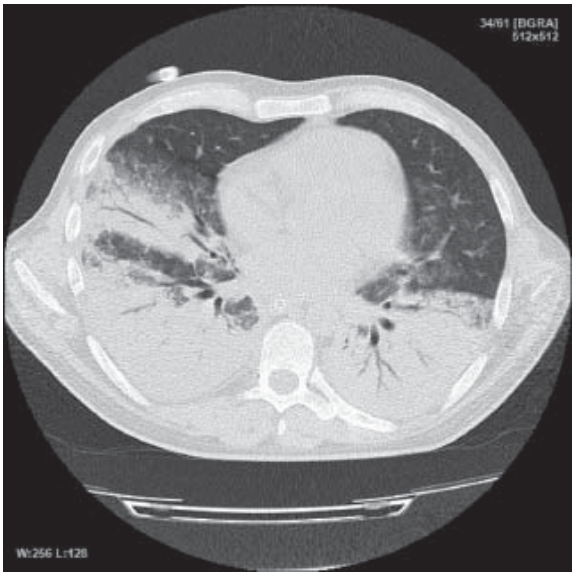
Таким образом, для ЛП характерны рентгенологические признаки тяжелой атипичной бактериальной плевропневмонии, не имеющей патогномоничных признаков, отличающих ее от других атипичных пневмоний (микоплазменной, хламидийной), особенно у иммунокомпрометированных больных. Однако выявляемые при КТ обширные зоны консолидации легочной ткани в виде неправильного треугольника с воздушной бронхограммой на фоне уплотнения и с наличием перифокальной альвеолярно-интерстициальной инфильтрации, вовлечение в патологический процесс нижней доли, двустороннее поражение легких, быстрое распространение на смежные участки поражения легких в условиях иммунодефицита свидетельствуют о возможном легионеллезном характере поражения.

Следует отметить, что помимо подтвержденного диагноза легионеллеза у большинства больных были и другие причины поражений легких: у одного в ЖБАЛ выявлены полирезистентные бактерии *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, у другого — *Pneumocystys jiroveci*, у третьего диагностирован инвазивный аспергиллез легких: индекс оптической плотности антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в ЖБАЛ составил 7.

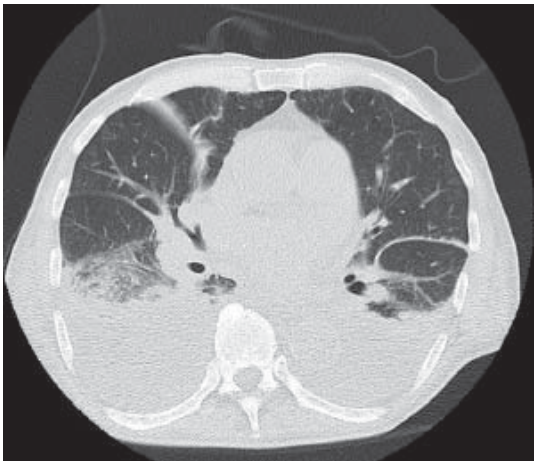
У 3 больных выявлена грамположительная бактериемия: *Staphylococcus aureus* (у 1), *Enterococcus faecium* (у 2).

У 7 из 8 больных диагноз ЛП установлен по результатам исследования ЖБАЛ и выделению штаммов легионелл, у 1 — по выявлению антигена в моче. Следует отметить, что выполнение БАЛ, необходимого для установления диагноза, во многих случаях резко ухудшало состояние больных и приводило к быстрому нарастанию гипоксемии и выраженности ОДН. Диагноз легионеллеза у 5 из 8 больных установлен прижизненно, у 3 положительный результат исследования БАЛ получен после смерти. У 3 больных заболевание было вызвано штаммами *L. pneumophila* 1-й серогруппы, у остальных — штаммами других серогрупп *L. pneumophila*.

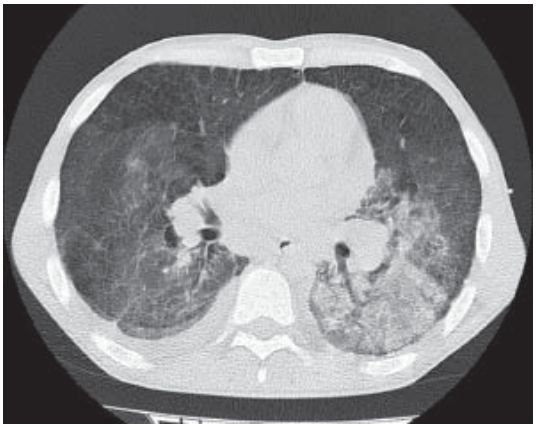
В соответствии с протоколами антимикробной терапии, принятыми для лечения иммунокомпрометированных больных с ЗСК, до диагностики легионеллеза все больные получали карбапенемы (дорипенем, меропенем, имипенем), цефалоспорины, как правило, без существенного эффекта. В связи с подозрением на пневмоцистную пневмонию 2 больных получали бисептол, 2 — цефоперазон/сульбактам, в связи с выявленной грамположительной бактериемией — линезолид (2) ванкомицин (1), в связи с выявленным или подозреваемым грибковым поражением легких — вориконазол (1), амфотерицин В (1). Колистин получали 2 больных, тигециклин — 1, пиперациллин/тазобактам — 1.



а



б



в

Компьютерные томограммы больных ЛП.

а — томограмма больного №4: обширные зоны консолидации легочной ткани в средней доле правого легкого и в нижних долях обоих легких с воздушной бронхограммой на фоне уплотнения и перифокальной альвеолярно-интерстициальной инфильтрацией по типу матового стекла; б — томограмма больного №8: в обеих плевральных полостях визуализируется значительное количество жидкости, в прилежащих к жидкости отделах нижних долей обоих легких, больше справа, — участки консолидации и альвеолярно-интерстициальной инфильтрации легочной ткани; в — томограмма больного №2: в S_{VI} левого легкого визуализируется обширная зона негомогенной инфильтрации легочной ткани по типу выраженного матового стекла с формированием в толще нее участка консолидации, в правом легком — аналогичные, менее выраженные изменения, в правой плевральной полости — небольшое количество жидкости.

Терапия легионеллеза проведена лишь у 4 больных, у 3 подтверждение легионеллеза получено посмертно, и терапию не успели начать, у 1 терапия начата лишь за сутки до смерти на фоне выраженной ОДН и гипоксемии. Терапия легионелеза включала назначение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) у 5 больных, у 1 — кларитромицином. Еще у 1 больного, у которого наряду с легионеллезом выявлены полирезистентные штаммы *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, наряду с левофлоксацином использован тигециклин (потенциально может быть эффективен как в отношении легионелл, так и ацинетобактера) и колистин, к которому были чувствительны штаммы *A. baumannii* и *P. aeruginosa*.

Дыхательная недостаточность (ДН), вызванная легионеллезом, была скоротечной. Длительность ИВЛ составила от нескольких часов до 16 сут, пребывания больных в ОРИТ — от 1 до 34 сут (медиана 4,5 сут). Из 8 больных 5 умерли от прогрессирующей гипоксемии, не корригируемой ИВЛ. Выжившие больные длительно (до 1 мес) продолжали принимать респираторные фторхинолоны. Снижение температуры тела отмечалось у них лишь через 7—10 дней от начала терапии фторхинолонами, полная нормализация рентгенологической картины — спустя 2—3 мес.

Обсуждение

Это первое в России исследование, в котором представлены частота и особенности течения ЛП у иммунокомпрометированных больных. Более того, это первое в России исследование, в котором диагноз легионеллеза устанавливался прижизненно на основании выделения культуры легионелл из ЖБАЛ. Даже при эпидемической вспышке легионеллеза в Верхней Пышме диагноз был подтвержден либо на основании выделения культуры *L. pneumophila* при аутопсии из ткани легкого, либо при обнаружении антигена *L. pneumophila* sg1 в моче, либо по серологическим маркерам, либо при выделении ДНК

L. pneumophila с помощью полимеразной цепной реакции, но ни в одном случае не на основании прижизненного выделения культуры [2].

В нашей работе за 2,5 года ЛП выявлена в гематологическом стационаре у 8 больных. Много это или мало? В период эпидемических вспышек в стационаре БЛ встречается и чаще. В 300-коечном онкологическом стационаре в Барселоне, аналогичном нашему, при вспышке легионеллеза в 2005 г. в течение 4 нед выявлено 12 случаев легионеллеза, при этом за 15 лет существования стационара до 2005 г. не зарегистрировано ни одного случая заболевания [12]. Вне эпидемических вспышек в гематологическом отделении университетского госпиталя Барселоны зарегистрированы 10 случаев ЛП за 2,5 года [13], что сопоставимо с 8 случаями в нашем стационаре за такой же период времени. В 3 отделениях интенсивной терапии госпиталей в Испании при обследовании всех поступивших 3283 больных за период с 1983 по 1991 г. ЛП выявлена у 84 (2,6%) [14]. В нашей работе легионеллез выявлен у 10,5% обследованных больных, но это не частота развития ЛП у гематологических больных вообще, а частота легионеллеза как причины развития ДН у этих больных. У гематологических больных с пневмониями без развития ДН не проводилось исследование для выявления легионеллеза, поэтому частота его у гематологических больных в целом неизвестна. В одном из ранних исследований среди 70 больных опухолевыми ЗСК, умерших от пневмоний в период с 1977 по 1985 г., на аутопсии легионеллез обнаружен в 16 случаях, т.е. частота его составила 22,9% [15]. Среди 67 гематологических больных с пневмониями, обследованных в 1995—1998 гг., в 10 (15%) случаях выявлен легионеллез [13]. В этом исследовании ЛП опережала по частоте у гематологических больных пневмонию, вызванную *Streptococcus pneumoniae* (13%) и *P. aeruginosa* (7%), что авторы объясняют зараженностью источников воды в госпитале легионеллами, несмотря на попытки эрадикации с помощью нагревания и гиперхлорирования воды [13].

В нашем исследовании БЛ чаще выявлялась у мужчин, чем у женщин (7:1), что не наблюдали другие авторы. Легионеллез диагностирован при различных гематологических заболеваниях: острых лейкозах, неходжкинских лимфомах, множественной миеломе, лекарственном агранулоцитозе, иммунной тромбоцитопении. В литературе также не описано определенной связи между ЗСК и случаями ЛП. Приведены случаи БЛ при остром миелоидном лейкозе [4, 12, 13], остром лимфобластном лейкозе [12, 13], хроническом лимфолейкозе [4, 12, 15], хроническом миелолейкозе [4, 14, 16], апластической анемии [12, 13], идиопатической тромбоцитопенической пурпуре [13, 17], неходжкинских лимфомах [12], лимфогранулематозе [4], множественной миеломе [14], после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больного с анемией Фанкони [16] и др.

Некоторые авторы выделяют у гематологических больных больничную и внебольничную формы легионеллеза [13, 14, 18]. В нашей работе, хотя все случаи легионеллеза диагностированы у больных, госпитализированных в стационар, у 2 из них можно предполагать его внебольничный характер, поскольку они были госпитализированы из дома за 2—3 дня до развития пневмонии и ДН. В других исследованиях соотношение внебольничной и больничной ЛП в стационаре составляло 61 и 39% [14], 21 и 79% [18], что определяется контингентом госпитализированных больных. В отделениях интенсивной терапии городских больниц, в которые госпитализировались больные из дома [14, 18], частота внебольничных ЛП была выше, чем в нашем стационаре, где больные длительное время находились на лечении по поводу ЗСК. Нам не удалось выявить различия в течении больничной и внебольничной ЛП. В одном случае внебольничной пневмонии она была вызвана легионеллами 1-й серогруппы, во втором — 3-й серогруппы. В исследованиях, в которых сравнивалось течение больничного и внебольничного легионеллеза, установлено, что больничная форма ассоциируется с более старшим возрастом больных, хроническими заболеваниями легких, онкологическими заболеваниями, хронической почечной недостаточностью, алкоголизмом, заболеваниями сердечно-сосудистой системы [14, 18]. У этих больных чаще развивается септический шок. При внебольничном легионеллезе чаще отмечаются кашель, боль в грудной клетке, неврологическая симптоматика, двустороннее поражение легких. ДН с одинаковой частотой развивалась в обеих группах, а увеличение активности трансаминаз и концентрации креатинина более характерно для больничного легионеллеза. При этом не было различий в исходе заболевания: смертность при обеих формах легионеллеза не различалась [18].

Все обследованные нами больные относятся к категории иммунокомпрометированных, однако характер нарушений иммунитета у них разный: агранулоцитоз, цитостатическая, иммуносупрессивная терапия, длительное лечение ГКС. Некоторые авторы [13, 19] особо выделяют в качестве предрасполагающего фактора легионеллеза нарушение клеточного иммунитета и терапию ГКС.

Клинические проявления легионеллеза неспецифичны. Предложенные клинические критерии ЛП — WUH (Winthrop-University Hospital) [20] — неспецифичны и малочувствительны: их чувствительность составляет 78%, а специфичность не превышает 65% [21, 22]. У обследованных нами больных также не было патогномоничных признаков, позволяющих отличить ЛП от пневмонии другой этиологии. Для выявления легионеллеза обследовали всех больных, у которых пневмония привела к развитию ОДН. Косвенно на мысль о ЛП могли навести скоротечность и тяжесть течения пневмонии, высокая лихорадка, не отвечающая на терапию карбапенемами. Однако все эти признаки неспецифичны, особенно если учесть, что наряду с легионеллезом у иммунокомпрометированных больных выявлялись и другие возбудители как в легких, так и в крови, которые также могли быть причиной подобного течения. Помимо пневмонии описана бактериемия, вызванная *L. pneumophila*, осложнившая течение ЛП у больного с иммунной тромбоцитопенией, леченного ГКС [17]. В этом случае рост грамотрицательных бактерий был получен только во флаконах для автоматического анализатора гемокультур Bactec, предназначенных для выявления грибов. С помощью непрямой иммунофлюоресценции эти микроорганизмы были идентифицированы как *L. pneumophila* 1-й серогруппы, что в последующем было подтверждено при полимеразной цепной реакции.

Рентгенологическая семиотика также не облегчает диагностику легионеллеза. Описаны 2 случая легионеллезного поражения легких, напоминавшие таковые при

инвазивном аспергиллезе: появление «симптома ореола», т.е. очагов округлой формы, окруженных перифокальной альвеолярно-интерстициальной инфильтрацией по типу матового стекла [16]. В обоих случаях диагноз легионеллеза был подтвержден после биопсии легкого [16].

У одного из наблюдавшихся нами больных сформировался абсцесс легкого. Абсцедирование — редкое осложнение легионеллеза легких. Проанализировав 62 описанных в литературе случая абсцедирования при ЛП, китайские авторы [19] пришли к выводу, что это осложнение одинаково часто встречается при больничной и внебольничной формах легионеллеза, при различных возбудителях легионеллеза, в том числе *L. pneumophila*, *L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. dumoffii*, *L. maceachernii*. Факторами риска формирования абсцесса при легионеллезе являются иммунокомпрометированный статус больного (прежде всего, нарушение клеточного иммунитета), применение ГКС (их принимали 69,4% больных с абсцессами в легких), а также восстановления количества нейтрофилов после цитопении [19], как это и произошло в нашем наблюдении. Однако у наблюдавшегося нами больного помимо легионелл в ЖБАЛ также выявлены и другие грамотрицательные патогены (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*), которые сами могли вызвать образование полотей.

K. Kim и соавт. [23] на примере 16 больных с серологически доказанной ЛП определили наиболее типичные изменения, выявляемые при КТ органов грудной клетки. Как и в нашем исследовании, в их работе выявлялись мультилобарные и мультисегментарные легочные инфильтраты. У 83% больных в этом исследовании имелось двустороннее поражение легких, у 75% — изменения по типу матового стекла. Авторы пришли к выводу, что лобарная консолидация более характерна для тяжелого течения БЛ у иммунокомпрометированных больных, в то время как изменения по типу матового стекла встречаются при более легком течении заболевания и чаще выявляются у больных с ненарушенным иммунитетом. В наше исследование вошли только иммунокомпрометированные больные, и у всех у них были выраженные инфильтративные изменения в легких [23].

Таким образом, ни клиническое течение, ни рентгенологические данные не позволяют точно установить диагноз легионеллеза, для этого требуется бактериологическое и/или серологическое подтверждение. Поэтому обследование иммунокомпрометированных больных с пневмониями, у которых не получен ответ на исходное применение карбапенемов и цефалоспоринов, должно включать в обязательном порядке исследование для выявления легионеллеза.

Во всех наблюдаемых нами случаях выполнение БАЛ утяжеляло состояние больных, усиливало распространенность и интенсивность поражения легких. Можно ли избежать выполнения этого процедуры, диагностировать болезнь менее инвазивными методами? Используя тест на выявление антигена легионелл в моче, действительно, можно быстро, в течение нескольких часов диагностировать легионеллез. Однако у 3 из 8 больных в наших наблюдениях имелась почечная недостаточность с анурией, поэтому диагноз им мог быть установлен только по результатам исследования лаважной жидкости. В то же время по антигену в моче выявляются не все серогруппы. Тест-система Бинакс, которой мы пользовались в данном исследовании, позволяет выявлять только 1-ю серогруппу, в то время как у больных выявляли легионеллы и остальных серогрупп. Следовательно, отрицательный результат исследования мочи не позволяет полностью исключить легионеллез. Возможно, имеет смысл проводить обследование больных в 2 этапа: сначала экспресс-диагностика по антигену мочи и лишь при ее отрицательном результате — выполнение БАЛ. Другой подход, который бы позволил улучшить результаты лечения, — превентивное назначение респираторных фторхинолонов сразу после выполнения БАЛ до получения окончательных результатов исследования на легионеллы у больных с ДН. У 50% больных в нашем исследовании либо не успели начать терапию легионеллеза, либо она была начата поздно, чем можно объяснить высокую летальность. От назначения антибиотиков до получения клинического ответа при ЛП проходит в среднем 8 сут, средняя продолжительность антибактериальной терапии — 25 сут [4]. При вспышке легионеллеза в онкологическом стационаре в Барселоне при положительном тесте на антиген мочи больным назначался левофлоксацин даже в отсутствие рентгенологических признаков пневмонии [12]. При такой тактике терапии атрибутивная летальность составила всего 8%, а общая — 25%, что авторы [12] объясняют ранним назначением левофлоксацина. Среди 49 онкологических больных, у большинства из которых имелась онкогематологическая патология, смертность при легонеллезе составила 31%. Авторы [4] считают необходимым эмпирически назначать фторхинолоны или азитромицин онкологическим больным с тяжело протекающими пневмониями [4]. Адекватное, вовремя начатое лечение легионеллеза является фактором благоприятного прогноза [14]. По данным авторов [14], анализировавших результаты лечения ЛП в отделении интенсивной терапии, смертность составляла 30%. Факторами риска неблагоприятного прогноза явились распространенное поражение легких, ИВЛ, гипонатриемия, коэффициент оксигенации p_aO_2/FiO_2 <130. Показано [4], что смертность при ЛП выше у больных с нейтропенией, а также при сочетанном поражении легких. Большинство из этих факторов имелось у наблюдавшихся нами больных. Поэтому, констатируя высокую летальность в нашем исследовании, следует еще раз подчеркнуть, что в него включены больные, находившиеся исходно в крайне тяжелом состоянии, диагностика легионеллеза у них проведена только после развития ОДН и перевода в реанимационное отделение, у 6 из 8 больных потребовалось проведение ИВЛ. В работе [13], в которой у больных ДН встречалась лишь в 50% случаев, а проведение ИВЛ никому не потребовалось, умер лишь 1 из 10 [13].

Заключение

ЛП — редкое, но всегда грозное осложнение у гематологических больных. Она не имеет типичных клинических и рентгенологических проявлений. У гематологических больных с пневмонией в отсутствие ответа на начальную терапию цефалоспоринами или карбапенемами необходимо исключать легионеллез. На первом этапе может быть выполнен тест на выявление антигена легионелл в моче. При его отрицательном результате и тяжелом течении пневмонии необходимо выполнение БАЛ с ее бактериологическим исследованием для выявления

легионелл. До получения отрицательного результата микробиологического исследования у больных с тяжело протекающей пневмонией целесообразно предварительное применение респираторных фторхинолонов или макролидов. Клинический ответ на терапию следует ждать не менее чем через 7—8 сут. Нелеченый легионеллез является фатальным заболеванием у иммунокомпрометированных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fraser D.W., Tsai T.R., Orenstein W. et al.* Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. New Engl J Med 1977; 297 (22): 1189—1197.
2. *Бобылева З.Д.* Легионеллезная пневмония: Диагностика, клиническая картина, лечение, отдаленные результаты (по материалам эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2010; 43.
3. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Тартаковский И.С. и др.* Практические рекомендации по диагностике и лечению легионеллезной инфекции, вызываемой Legionella pneumophila серогруппы 1. Клин микробиол антимикроб химиотер 2009; 1: 4—13.
4. *Jacobson K.L., Miceli M.H., Tarrand J.J., Kontoyiannis D.P.* Legionella pneumonia in cancer patients. Medicine (Baltimore). 2008; 87 (3): 152—159.
5. *Галстян Г.М.* Острая дыхательная недостаточность у больных в гематологической клинике. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М: Практика 2012: 1011—1031.
6. *Klech H., Pohl W.* Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Eur Respir J 1989; 2: 561—585.
7. *Helbig J., 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 Microbo. Infect Dis 2002; 21: 710—716.
8. *Harrison T.G., Taylor A.G.* (ed). A Laboratory manual for Legionella. Chichester: John Wiley&Sons Ltd. 1988.
9. *Карпова Т.И., Дронина Ю.Е., Алексеева Н.В. и др.* Формирование биопленок Legionella spp. в эксперименте. Журн микробиол 2008; 1: 3—5.
10. *Belyi Y., Tabakova I., Stahl M., Aktories K.* Lgt: a family of cytotoxic glucosyltransferases produced by Legionella pneumophila. J Bacteriol 2008; 190: 3026—3035.
11. *Галстян Г.М., Городецкий В.М., Васильев С.А., Орел Е.Б.* Способ диагностики сепсиса с помощью XIIa-зависимого фибринолиза. Изобретения. Полезные модели. 2002; Бюл. №20.
12. *Gudiol C., Verdaguer R., Angeles Domínguez M. et al.* Outbreak of Legionnaires' disease in immunosuppressed patients at a cancer centre: usefulness of universal urine antigen testing and early levofloxacin therapy. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 1125—1128.
13. *Fernández-Avilés F., Batlle M., Ribera J.M. et al.* Legionella sp pneumonia in patients with hematologic diseases. A study of 10 episodes from a series of 67 cases of pneumonia. Haematologica 1999; 84: 474—475.
14. *el-Ebiary M., Sarmiento X., Torres A. et al.* Prognostic factors of severe Legionella pneumonia requiring admission to ICU. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1467—1472.
15. *Schiirmann D., Ruf B., Pfannkuch E. et al.* Fatal legionelloosis in patients with malignant hematologic diseases. Blut 1988; 56 (1): 27—31.
16. *Meyer R., Rappo U., Glickman M. et al.* Legionella jordanis in hematopoietic SCT patients radiographically mimicking invasive mold infection. Bone Marrow Transplant 2011; 46: 1099—1103.
17. *Lai C.C., Tan C.K., Chou C.H. et al.* Hospital-acquired pneumonia and bacteremia caused by Legionella pneumophila in an immunocompromised patient. Infection 2010; 38 (2): 135—137.
18. *Pedro-Botet M.L., Sabria-Leal M., Haro M. et al.* Nosocomial and community-acquired Legionella pneumonia: clinical comparative analysis. Eur Respir J 1995; 8: 1929—1933.
19. *Yu H., Higa F., Koide M. et al.* Lung abscess caused by Legionella species: implication of the immune status of hosts. Intern Med 2009; 48: 1997—2002.
20. *Cunha B.A.* Severe Legionella pneumonia: Rapid presumptive clinical diagnosis with Winthrop-University Hospital's weighted point score system (modified). Heart Lung 2008; 37: 311—320.
21. *Gupta S.K., Imperiale T.F., Saros G.A.* Evaluation of the Winthrop-University Hospital Criteria to Identify Legionella Pneumonia. Chest 2001; 120: 1064—1071.
22. *Mulazimoglu L., Yu V.L.* Can Legionnaires Disease Be Diagnosed by Clinical Criteria? Chest 2001; 120: 1049—1053.
23. *Kim K.W., Goo J.M., Lee H.J. et al.* Chest Computed Tomographic Findings and Clinical Features of Legionella Pneumonia. J Comput Assist Tomogr 2007; 31: 950—955.

Поступила 21.03.2013