

УДК [616.24-002:579.8]-036.22

Клинико-лабораторная характеристика легионеллезной пневмонии (По материалам эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области)

З.Д. Бобылева¹, И.В. Лещенко²¹Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Россия²Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, Россия

Цель. Выявление особенностей течения внебольничной легионеллезной пневмонии (ЛП) в зависимости от тяжести заболевания, определение нежелательных реакций при длительных курсах антибактериальной терапии (АБТ) и возможность прогнозирования тяжести ЛП при госпитализации.

Материал и методы. В исследовании участвовали больные с ЛП, разделенные на три группы: 1-я группа – 15 больных с нетяжелым течением ЛП, без синдрома системной воспалительной реакции (СВР), 2-я группа – 32 человека с тяжелым течением ЛП и с синдромом СВР, 3-я группа – 14 больных с крайне тяжелым течением ЛП. Больным 1-й группы назначали азитромицин по 500 мг внутрь в течение 7 дней ($n=10$) или левофлоксацин по 500 мг внутрь в течение 10 дней ($n=5$). Больные 2-й и 3-й групп получали азитромицин по 500 мг в течение 3 дней внутривенно и 7 дней внутрь ($n=17$) или левофлоксацин по 750 мг в течение 2–3 дней внутривенно и 12 дней внутрь ($n=29$). Анализировали клинико-

рентгенологические, лабораторные показатели и результаты лечения. Для определения раннего прогноза тяжести ЛП проведен множественный корреляционный анализ клинических и лабораторных показателей во всех трех группах больных.

Результаты. Установлено, что тяжелое и крайне тяжелое течение ЛП чаще встречалось у курящих мужчин. У больных с крайне тяжелым течением ЛП достоверно чаще диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Интенсивная терапия азитромицином и левофлоксацином вызывала синдром цитолиза гепатоцитов без печеночной недостаточности. Уравнение «прогноза тяжести» ЛП позволяет, в зависимости от пола, с достоверной вероятностью и своевременно определить показания для экстренной госпитализации больного ЛП и назначить необходимую антибактериальную терапию ($p<0,001$).

Ключевые слова: легионеллезная пневмония, степень тяжести, прогноз.

Контактный адрес:

Зинаида Давыдовна Бобылева,
Главный терапевт Министерства здравоохранения
Свердловской обл.
Тел./Факс: (243) 270-18-61, (243) 270-18-69
Эл. почта: zbobileva@mail.ru

Clinical and Laboratory Characteristics of Legionella Pneumonia Depending on Severity of the Disease

Z.D. Bobyleva¹, I.V. Lestchenko²

¹Ministry of Healthcare of Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russia

²Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, Russia

Objective. To determine characteristics of community-acquired Legionella pneumonia depending on severity of the disease, identify adverse reactions of long-term antimicrobial regimens, and calculate equation of prognosis of Legionella pneumonia severity upon hospital admission.

Materials and Methods. A total of 61 patients with Legionella pneumonia were included and divided into 3 groups depending on the disease severity: Group 1 – 15 patients with non-severe pneumonia without *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), Group 2 – 32 patients with severe pneumonia and SIRS, Group 3 – 14 patients with very severe pneumonia. Group 1 patients received azithromycin 500 mg/day PO for 7 days (n=10) or levofloxacin 500 mg/day PO for 10 days (n=5). Group 2 and 3 patients received azithromycin 500 mg/day IV for 3 days followed by oral azithromycin for 7 days (n=17) or levofloxacin 750 mg/day IV for 2–3 days followed by

oral levofloxacin for 12 days (n=29). Clinical, radiological, and laboratory test results were analyzed in all patients. A multiple correlation analysis of clinical and laboratory variables was performed to determine an early prognosis of the Legionella pneumonia severity.

Results. Severe and very severe Legionella pneumonia was observed more frequently in male patients who were current smokers. Incidence of COPD was significantly higher in patients with very severe pneumonia. Azithromycin or levofloxacin therapy was associated with increased liver enzymes levels with no signs of hepatic insufficiency. «Prognosis of severity» equation (using respiratory rate and percentage of band neutrophils) may significantly determine (males and females separately) indications for admission to ICU (p<0.001).

Key words: Legionella, pneumonia, severity, prognosis.

Эпидемическая вспышка легионеллеза, зарегистрированная в июле-августе 2007 г. в г. Верхняя Пышма Свердловской области, причиной которой явилась подача в систему горячего централизованного водоснабжения воды, контаминированной *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) [1], дала нам возможность оценить клиническую картину и результаты лечения легионеллезной пневмонии (ЛП) [2]. В доступной литературе мы не встретили работ, описывающих изменения в зависимости от тяжести заболевания у пациентов с ЛП, что и определило задачу дальнейшего изучения клинического материала, лабораторных и рентгенологических данных больных, перенесших болезнь легионеров в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области.

Целью настоящей работы явилось выявление особенностей течения внебольничной ЛП, в зависимости от тяжести заболевания, определение нежелательных реакций при длительных курсах антибактериальной терапии (АБТ) и возможности прогноза тяжести ЛП при госпитализации.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования: одномоментное ретроспективное исследование. Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных и рентгенологичес-

ких данных у 61 больного с установленным диагнозом болезни легионеров различной степени тяжести, госпитализированных в период эпидемической вспышки легионеллеза в июле-августе 2007 года в Центральную городскую больницу (ЦГБ) г. Верхняя Пышма Свердловской области. Диагноз основывался на клинико-рентгенологических признаках пневмонии и подтверждался лабораторными методами (выделение культуры *L. pneumophila* 1-го серотипа, серологическое исследование или обнаружение антигена *L. pneumophila* в моче) [2].

На первом этапе исследования все пациенты (n=61) были разделены на две группы: больные без синдрома *системной воспалительной реакции* (СВР) (n=15, нетяжелое течение) и больные с синдромом СВР (n=46, тяжелое течение) [3].

Для оценки тяжести внебольничной пневмонии применяли рекомендации Американского общества инфекционных болезней / Американского торакального общества (Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society – IDSA/ATS) [4].

Из числа пациентов с синдромом СВР, в соответствии критериями тяжести внебольничной пневмонии IDSA/ATS, были выделены пациенты, течение болезни которых было расценено как край-

Таблица 1. Распределение больных ЛП по возрасту, полу и курению с нетяжелым (1-я группа), тяжелым (2-я группа) и крайне тяжелым течением (3-я группа), М* (95% ДИ)**

Показатель	n	1-я группа	n	2-я группа	n	3-я группа	P ₁₋₂ ***	P ₁₋₃
Возраст, лет	15	57,9 (49,4–66,4)	32	54,7 (49,3–60,1)	14	53,9 (46,1–64,3)	–	–
Мужчины	5	0,33 (0,06–0,60)	26	0,81 (0,67–0,95)	12	0,86 (0,65–1,05)	0,003	0,003
Женщины	10	0,67 (0,40–0,93)	6	0,19 (0,05–0,33)	2	0,14 (0,00–0,34)	0,003	0,003
Курящие	3	0,20 (0,00–0,50)	20	0,62 (0,41–0,82)	8	0,57 (0,31–0,92)	0,008	0,005

Примечание. Здесь и в последующих таблицах представлены только достоверные различия; *М – медиана, **95% ДИ – доверительный интервал; ***указаны только достоверные различия.

Таблица 2. Распределение фоновых заболеваний среди больных легионеллезной пневмонией

Фоновое заболевание	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=32)	3-я группа (n=14)	P ₂₋₃
ХОБЛ, n (%)	4 (27)	16 (50)	10 (71)	<0,04
Заболевания сердечно-сосудистой системы, n (%)	9 (60)	16 (50)	8 (57)	–
Заболевания гепатобилиарной системы, n (%)	3 (20)	2 (6)	2 (14)	–

Таблица 3. Статистические показатели у больных ЛП с нетяжелым (1-я группа), тяжелым (2-я группа) и крайне тяжелым течением (3-я группа), М(95% ДИ)

Признак	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=32)	3-я группа (n=14)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Длительность госпитализации, сутки	10,4 (6,5–14,3)	11,8 (9,8–13,9)	10,9* (6,7–15,2)	–	–
Продолжительность лихорадки, сутки	3,9 (2,6–5,2)	4,7 (3,5–5,9)	10,8 (8,5–13,2)	<0,05	<0,05
Время госпитализации от начала болезни, сутки	6,1 (3,7–8,5)	4,7 (3,91–5,6)	5,5 (4,1–6,9)	–	–
Средняя длительность пребывания в ОРИТ, сутки	–	–	3,7 (2,5–4,9)	–	–
Летальность в ОРИТ, n (%)	–	–	4 (28,6)	–	–

Примечание: *в число больных 3-й группы вошло 4 умерших пациентов, пребывание которых в стационаре составило 3,9 сут (95% ДИ 2,6–5,1), что отразилось на медианном значении данного показателя в целом.

не тяжелое (n=14). Эти больные госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ЦГБ г. Верхняя Пышма и находились в ОРИТ в среднем 3,7 дня (95%ДИ 2,5–4,9).

В зависимости от тяжести заболевания на втором этапе исследования было сформировано три группы пациентов:

1-я группа – 15 больных с нетяжелым течением внебольничной ЛП без признаков синдрома СВР;

2-я группа – 32 пациента с тяжелым течением заболевания с синдромом СВР;

3-я группа – 14 пациентов с крайне тяжелым течением заболевания, имеющие критерии тяжело-

го течения внебольничной пневмонии IDSA/ATS и госпитализированные в ОРИТ.

Всем больным назначалась антибактериальная и симптоматическая терапия в соответствии с принятыми стандартами и рекомендациями [4–6].

АБТ включала при болезни легионеров без синдрома СВР курсы азитромицина по 500 мг внутрь в течение 7 дней (n=10) или левофлоксацина по 500 мг внутрь в течение 10 дней (n=5). При синдроме СВР лечение ЛП проводилось азитромицином по 500 мг в течение 3 дней внутривенно и 7 дней внутрь (n=17) или левофлоксацином по 750 мг в течение 2–3 дней внутривенно и 12 дней внутрь (n=29) [7].

Таблица 4. Локализация и объем поражения легочной ткани при госпитализации у больных ЛП, М(95% ДИ)

Локализация и объем поражения легочной ткани	1-я группа (n=15)		2-я группа (n=32)		3-я группа (n=14)		n	ОШ (95%ДИ)	P ₁₋₂	ОШ (95%ДИ)	P ₁₋₃	ОШ (95%ДИ)	P ₂₋₃
	п	группа	п	группа	п	группа							
Односторонний процесс	12	0,81 (0,57-1,03)	26	0,36 (0,07-0,64)	5	4,92 (1,2-19,3)	0,03	7,20 (1,35-8,33)	0,04	7,80 (1,91-1,89)	0,007	0,007	
Двусторонний процесс	3	0,20 (0,00-0,43)	6	0,64 (0,35-0,93)	9	1,08 (0,23-5,08)	-	0,14 (0,03-0,74)	0,04	0,13 (0,03-0,52)	0,007	0,007	
Правая верхняя доля	7	0,47 (0,18-0,75)	5	0,29 (0,02-0,56)	4	4,7 (1,2-19,0)	-	2,19 (0,47-0,21)	-	0,46 (0,10-2,1)	-	-	
Правая средняя доля	0	0,00 (0,00-0,00)	5	0,21 (0,00-0,46)	3	0,00	-	0,00	-	0,68 (0,14-3,34)	-	-	
Правая нижняя доля	6	0,40 (0,12-0,68)	15	0,71 (0,44-0,98)	10	1,42 (0,43-4,73)	-	0,27 (0,06-1,26)	-	0,35 (0,09-1,36)	-	-	
Левая верхняя доля	2	0,13 (0,00-0,33)	5	0,07 (0,00-0,23)	1	0,83 (0,14-4,87)	-	2,00 (0,16-24,9)	-	2,41 (0,26-2,77)	-	-	
Левая нижняя доля	4	0,27 (0,02-0,52)	12	0,71 (0,44-0,98)	10	0,61 (0,16-2,34)	-	0,15 (0,03-0,74)	0,04	0,24 (0,06-0,94)	-	-	
Поражение одного сегмента	7	0,47 (0,18-0,76)	5	0,07 (0,00-0,23)	1	4,73 (1,17-19,0)	-	11,38 (1,17-10,4)	0,05	2,41 (0,26-2,77)	-	-	
Поражение 2 и более сегментов	8	0,53 (0,24-0,82)	19	0,43 (0,40-0,94)	6	0,00 (0,23-2,69)	-	1,52 (0,35-6,0)	-	1,95 (0,55-6,95)	-	-	
Поражение доли	0	0,00 (0,02-0,52)	10	0,31 (0,14-0,48)	7	0,00	0,04	0,00	0,01	0,45 (0,13-1,65)	-	-	
Плевральный выпот	0	0,00 (0,00-0,00)	6	0,19 (0,05-0,33)	3	0,00	-	0,00	-	0,85 (0,18-4,00)	-	-	

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: ОШ – отношение шансов

Распределение больных различной тяжести ЛП по возрасту, полу и статусу курения представлено в табл. 1.

Достоверных возрастных различий между группами больных не выявлено. Среди больных 2-й и 3-й групп, в сравнении с пациентами 1-й группы, достоверно преобладали мужчины и курящие лица.

В каждой группе пациентов определяли частоту фоновых заболеваний, изучали при поступлении и при выписке клинические симптомы заболевания, анализировали данные *электрокардиографии* (ЭКГ), показатели общего анализа периферической крови, мочи. В динамике в сыворотке крови оценивали уровни общего билирубина, в том числе конъюгированного, глюкозы, *аспартатаминотрансферазы* (АСТ), *аланинаминотрансферазы* (АЛТ), амилазы и мочевины; анализировали рентгенологическую картину органов грудной клетки.

Полученные результаты исследования подвергнуты математической обработке при помощи программы STATA 5.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, США). Для сравнения количественных показателей использовался критерий Стьюдента. Качественные признаки выражались в долях от целого с указанием 95% *доверительного интервала* (95%ДИ). Сравнение между собой двух и более групп по качественным признакам проводилось расчетом показателя *отношение шансов* (ОШ). При числе наблюдений менее 10 применялась поправка Йейтса и точный критерий Фишера. Для определения влияния этиотропной АБТ на течение ЛП, в зависимости от сроков определения этиологической принадлежности, и воздействия АБТ на биохимические показатели проведен сравнительный

Таблица 5. Клиническая характеристика больных ЛП, М(95% ДИ)

Наименование признака	При госпитализации			При выписке			ОШ (95%ДИ), P ₁₋₁	ОШ (95%ДИ), P ₂₋₂	ОШ (95%ДИ), P ₃₋₃
	1-я группа, (n=15)	2-я группа, (n=32)	3-я группа, (n=14)	1-я группа, (n=13)	2-я группа, (n=31)	3-я группа, (n=10)			
Озноб	0,47 (0,2-0,75)	0,28 (0,11-0,45)	0,21 (0,00-0,46)	0,00 (0,0-0,0)	0,00 (0,0-0,0)	0 (0,0-0,0)	0,010	0,005	2,45 (0,22-27,8)
Кашель	0,67 (0,4-0,94)	0,97 (0,91-1,03)	0,87 (0,65-1,0)	0,13 (0,0-0,33)	0,13 (0,01-0,2)	1,0 (1,00-1,00)	13,00 (2,1-81,5) 0,009	209,2 (22,0-1987,8) 0,0001	54,0 (4,2-692,5) 0,001
Кашель малопродуктивный	0,67 (0,4-0,94)	0,63 (0,45-0,80)	0,71 (0,44-0,99)	0,07 (0,0-0,21)	0,07 (0,000,16)	0,00 (0,0-0,0)	28,00 (2,8-278,) 0,0024	24,17 (4,87-119,9) 0,00001	0,044
Мокрота	0,00 (0,0-0,0)	0,03 (0,17-0,52)	0,14 (0,00-0,35)	0,07 (0,0-0,21)	0,07 (0,0-0,16)	1,0 (1,00-1,00)	0,001	0,47 (0,04-5,44)	1,50 (0,12-19,2)
Температура, °С	38,6 (38,-39,3)	39,2 (39,3-39,5)	39,1 (38,8-39,5)	36,5 (36,-36,5)	36,6 (36,-36,6)	37,1 (37,7-37,8)	0,0001	0,0001	0,0001
ЧДД/ мин ¹	19,1 (16,-21,3)	24,31 (23,2-25,4)	32,6 (30,4-34,8)	17,4 (16,5-18,)	17,5 (17,3-18,)	17,8 (16,8-18,8)	нет	0,0001	0,0001
ЧСС/мин ²	87,3 (81,4-93,)	95,8 (89,5-102,)	113,3 (99,3-127,)	78,9 (76,-81,8)	79,5 (75,8-83,1)	79,7 (75,1-84,3)	0,01	0,0001	0,0001
Укорочение перкуторного звука	0,27 (0,02-0,5)	0,32 (0,15-0,50)	0,43 (0,13-0,73)	0,07 (0,0-0,21)	0,00 (0,0-0,0)	0,00 (0,0-0,0)	5,09 (0,5-2,29)	0,002	0,05
Хрипы влажные	0,27 (0,02-0,5)	0,52 (0,33-0,70)	0,36 (0,07-0,64)	0,00 (0,0-0,0)	0,03 (0,0-0,10)	0,00 (0,0-0,0)	нет	31,00 (3,76-255,31) 0,0001	нет
Хрипы сухие	0,40 (0,12-0,7)	0,36 (0,18-0,53)	0,43 (0,13-0,73)	0,07 (0,0-0,21)	0,16 (0,02-0,3)	0,4 (0,03-0,77);	9,33 (1,0-90,9)	2,83 (0,85-9,40)	1,13 (0,22-5,86)

Примечание: ¹ ЧДД – частота дыхательных движений; ² ЧСС – частота сердечных сокращений

анализ клинических и лабораторных параметров у больных ЛП различной тяжести.

Для определения раннего прогноза тяжести ЛП проведен множественный корреляционный анализ клинических и лабораторных показателей в трех группах больных ЛП различной тяжести. Построение модели множественной линейной регрессии проводилось методом пошагового исключения незначимых переменных. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [8].

Результаты и обсуждение

Распределение фоновых заболеваний среди больных легионеллезной пневмонией всех трех групп отражено в табл. 2.

Достоверных различий, кроме ХОБЛ, между 2-й и 3-й группами больных, в частоте фоновых заболеваний не установлено. Сахарный диабет, болезни почек, крови, онкологические заболевания в каждой из изучаемых групп встречались в единичных случаях и не влияли на характеристику каждой из групп.

Статистические показатели у больных ЛП с нетяжелым (1-я группа), тяжелым (2-я группа) и крайне тяжелым течением (3-я группа) показаны в табл. 3.

Все пациенты с крайне тяжелым течением ЛП были госпитализированы в ОРИТ. Время от начала болезни до поступления в стационар в исследуемых группах практически не различалось. У пациентов с крайне тяжелым течением ЛП (3-я группа) отмечен более длительный лихорадочный период по сравнению с продолжительностью лихорадки у больных с нетяжелой

Таблица 6. Результаты рентгенологического обследования больных ЛП после лечения, М (95% ДИ)

Данные рентгенологического обследования	1-я группа, (n=13)	n	2-я группа, (n=30)	n	3-я группа, n ₃ =8	n	ОШ (95%ДИ)	ОШ (95%ДИ)	ОШ (95%ДИ)
Срок заключительного рентгенологического обследования, сутки (95% ДИ)	19,6 (13,7–25,5) p ¹⁻³ 0,09		22,5 (16,3–28,7)		34,0 (16,5–51,5)				
Инфильтрация отсутствует	0,92 (0,75–1,09)	12	0,80 (0,65–0,95)	24	0,63 (0,20–1,06)	5	3,00 (0,32–27,83)	7,20 (0,60–87,02)	2,40 (0,44–12,98)
Локальный пневмосклероз	0,00 (0,00–0,00)	0	0,08 (0,00–0,20)	2	0,33 (0,00–0,88)	2	0,00	0,00	0,18 (0,02–1,69)
Адгезивный плеврит	0,08 (0,00–0,25)	1	0,21 (0,03–0,38)	5	0,50 (0,00–1,07)	3	0,32 (0,04–3,05)	0,08 (0,01–1,14)	0,26 (0,04–1,72)
Очаговый туберкулез (кальцинаты)	0,08 (0,00–0,25)	1	0,00 (0,00–0,00)	0	0,00 (0,00–0,00)	0	нет	нет	нет
Буллы	0,08 (0,00–9,25)	1	0,04 (0,00–0,13)	1	0,00 (0,00–0,00)	0	1,92 (0,11–33,41)	нет	нет

(1-я группа) и тяжелой ЛП (2-я группа) – соответственно в 2,8 ($p<0,05$) и 2,3 ($p<0,05$) раза, что отражало тяжесть заболевания, но не повлияло на продолжительность стационарного лечения. Больных выписывали из стационара для дальнейшего амбулаторного наблюдения и лечения с положительной клинической и рентгенологической динамикой заболевания, некоторые из них – с субфебрильной температурой.

Локализация и объем поражения легочной ткани у больных в зависимости от тяжести течения показаны в табл. 4.

У 80 и 81% больных 1-й и 2-й групп диагностирована односторонняя пневмония, у 64% пациентов 3-й группы определялась двусторонняя локализация пневмонической инфильтрации легочной ткани. Установлена прямо пропорциональная зависимость объема поражения легочной ткани от тяжести ЛП: двусторонний и обширный объем легочной инфильтрации достоверно чаще встречался у больных с крайне тяжелой ЛП (у 5 из 14 человек 3-й группы изменения выявлены в 2 и более долях легких). Деструкции легочной ткани при рентгенологическом обследовании не установлено, парапневмонический плевральный выпот определялся у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ЛП в равных соотношениях и не определялся у пациентов при нетяжелом течении болезни. Из особенностей локализации пневмонической инфильтрации следует отметить преимущественное поражение нижних долей обоих легких у больных с крайнетяжелой ЛП (у 10 из 14 пациентов), тогда как у больных с нетяжелым течением ЛП воспалительная инфильтрация чаще определялась в верхней доле правого легкого (у 7 из 15 человек).

Клиническая характеристика больных ЛП с нетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением дана в табл. 5.

В результате лечения у всех пациентов, вне зависимости от тяжести течения ЛП, нормализовалась температура тела, исчезли озноб, тахипное и тахикардия, физикальные признаки пневмонической инфильтрации. Сохраняющиеся у больных всех групп сухие хрипы связаны с наличием сопутствующей *хронической обструктивной болезни легких* (ХОБЛ). При выписке кашель со слизистой или слизисто-гнойной мокротой отмечался только у больных с крайне тяжелой ЛП (3-я группа). Кашель и изменение характера мокроты у больных 3-й группы могли быть обусловлены развитием острого гнойного бронхита или обострением имеющейся ХОБЛ, что требовало продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Таблица 7. Сравнение лабораторных показателей у больных с разным течением ЛП, М(95% ДИ)

Показатель, норма	При госпитализации			При выписке		
	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=32)	3-я группа (n=14)	1-я группа (n=12)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=8)
Общий анализ крови:						
число тромбоцитов, $(180-405) \times 10^9/\text{л}$	241,6 (199,7-283,4)	266,4 (232,4-300,4)	212,9 (167,7-258,0)	366,4 (301,4-431,5)	457,7 (391,2-524,2)	370,1 (278,7-461,5)
число лейкоцитов, $(3,8-9,8) \times 10^9/\text{л}$	8,18 (7,13-9,23)	12,58 (10,92-14,24)	12,84 (9,50-16,18)	7,87 (6,40-9,34)	9,24 (8,50-9,98)	10,03 (8,48-11,52)
палочкоядерные нейтрофилы, 1-6%	6,54 (4,22-8,86)	16,07 (12,70-19,43)	23 (17,87-28,13)	3,33 (2,02-4,64)	3,93 (2,54-5,33)	3,75 (1,69-5,79)
лимфоциты, 18-37%	25,15 (20,5-29,8)	14,71 (11,8-17,6)	9,08 (6,5-11,6)	34,26 (29,4-39,0)	29,2 (26,0-32,4)	25,11 (17,1-33,1)
СОЭ, 0-15 мм/ч	48,21 (38,1-58,3)	48,22 (43,14-52,30)	51,93 (45,20-58,66)	35,83 (24,25-47,41)	38,67 (33,03-44,31)	41,88 (27,9-55,8)
Общий анализ мочи:						
уровень белка, г/л, отсутствие	0,43 (0,00-0,90)	2,56 (0,92-4,20)	0,61 (0,27-0,95)	0,02 (0,00-0,05)	0,004 (0,00-0,01)	0,04 (0,00-0,11)
число эритроцитов, 0-2 в поле зрения	2,93 (0,66-5,20)	3,78 (0,70-6,86)	8,5 (1,61-15,39)	1,00 (0,90-1,10)	0,54 (0,16-0,92)	1,63 (0,74-2,52)
Биохимический анализ крови:						
АСТ ¹ , менее 35 МЕ/л	27,74 (18,55-36,93)	27,38 (19,75-35,02)	40,34 (12,17-68,51)	53,35 (37,81-68,89)	82,82 (61,68-103,96)	32,88 (12,58-53,18)
АЛТ ² , менее 35 МЕ/л	32,31 (20,14-44,49)	37,97 (26,03-49,91)	49,93 (16,39-83,47)	49,13 (37,47-60,79)	87,87 (63,88-111,86)	44,56 (5,97-83,15)
мочевина, 2,5-8,32 ммоль/л	5,66 (3,57-7,75)	6,35 (4,89-7,81)	10,84 (6,38-15,30)	5,83 (2,01-9,65)	4,37 (3,66-5,09)	6,74 (3,3-11,38)

Примечание: ¹АСТ – аспартатаминотрансфераза; ²АЛТ – аланинаминотрансфераза

Результаты рентгенологического обследования после лечения у больных ЛП, в зависимости от тяжести заболевания, отражены в табл. 6.

В результате лечения достигнута положительная динамика рентгенологической картины у больных с различной степенью тяжести ЛП. Отсутствие инфильтрации в легочной ткани установлено в различные сроки от начала заболевания. И хотя достоверных различий между группами больных в сроках рассасывания воспалительной инфильтрации в легочной ткани и частоте патологических изменений в легких не получено, следует отметить, что у больных с крайне тяжелым течением ЛП рентгенологические признаки инфильтрации в легких сохранялись в 1,7 раза дольше, чем у больных с нетяжелым течением заболевания. Локальный пневмосклероз определялся только у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ЛП. Признаки адгезивного плеврита выявлялись при заключительном рентгенологическом обследовании чаще среди пациентов с тяжелой ЛП, по сравнению с аналогичными изменениями в легких у пациентов с нетяжелым течением болезни (соответственно в 2,6 и в 6,2 раза).

Достоверные различия лабораторных показателей в изучаемых группах при госпитализации и при выписке из стационара представлены в табл. 7. При отсутствии превышения нормативных значений числа тромбоцитов при госпитализации обнаружено достоверное увеличение числа тромбоцитов при выписке у пациентов 1-й группы в 1,5 раза, 2-й и 3-й групп – в 1,7 раза с превышением нормативных

Таблица 8. Сравнительная оценка показателей АСТ и АЛТ в динамике у больных ЛП различной тяжести, получавших азитромицин, М (95%ДИ)

Показатель	Прием внутрь			Ступенчатая терапия		
	до назначения (n=10)	после назначения (n=9)	p	до назначения (n=20)	после назначения (n=14)	p
АСТ, МЕ/л	25,4 (13,9–37,0)	55,4 (33,9–76,9)	0,01	26,5 (17,3–35,6)	79,0 (53,2–104,7)	0,0007
АЛТ, МЕ/л	27,9 (17,2–41,6)	46,2 (32,0–60,4)	<0,05	36,6 (22,0–51,2)	75,8 (48,2–103,5)	0,01

Таблица 9. Сравнительная оценка показателей АСТ и АЛТ в динамике у больных ЛП различной тяжести, получавших левофлоксацин, М (95%ДИ)

Показатель (в норме)	Прием внутрь			Ступенчатая терапия		
	до назначения (n=4)	после назначения (n=3)	p	до назначения (n=17)	после назначения (n=17)	p
АСТ, МЕ/л (менее 35 МЕ/л)	33,4 (7,7–59,2)	47,2 (25,2–69,2)	–	32,9 (16,0–49,8)	71,9 (42,5–101,4)	0,02
АЛТ, МЕ/л (менее 35 МЕ/л)	43,2 (4,2–82,3)	57,8 (12,0–103,7)	–	41,8 (22,2–61,5)	85,2 (51,7–118,6)	0,03

значений во 2-й группе, что расценено нами как относительный тромбоцитоз на фоне длительной АБТ. Повышение медианного уровня тромбоцитов после лечения у больных ЛП, независимо от тяжести заболевания, может быть связано и со стрессовой ситуацией для больного (со слов больных: «неизвестная», «опасная», «смертельная» болезнь) [9].

Лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг в периферической крови у больных 2-й и 3-й групп при поступлении отражал тяжесть ЛП. После окончания АБТ умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига в этих группах больных сохранялся. Независимо от тяжести ЛП, установлено значительное увеличение СОЭ у больных ЛП при поступлении и при окончании амбулаторного лечения. Умеренный лейкоцитоз и значительное увеличение СОЭ соответствует характерным изменениям в периферической крови у больных внебольничной пневмонией с атипичным течением, в том числе легионеллезной этиологии. Характерным для болезни легионеров является лимфопения в периферической крови, что отмечено и нами при поступлении у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни [6, 10]. При более тяжелом течении заболевания (3-я группа) определялось более низкое содержание лимфоцитов по сравнению с другими группами, что указывало на развившийся вторичный иммунодефицит при тяжелом течении болезни легионеров. После АБТ во всех группах

больных содержание лимфоцитов в периферической крови восстановилось.

Протеинурия и микрогематурия, обнаруженная во всех группах больных ЛП, свидетельствовавшие о системных проявлениях легионеллеза, независимо от тяжести заболевания, существенно снизились после лечения, при этом уровень протеинурии и микрогематурии у больных ЛП различной тяжести не различался.

Обращало на себя внимание достоверное повышение уровня АЛТ и АСТ в периферической крови после АБТ у больных с нетяжелым (1-я группа) и тяжелым (2-я группа) течением ЛП. Для определения влияния АБТ на функциональные показатели печени мы проанализировали изменение уровня трансаминаз у больных, получавших лечение азитромицином и левофлоксацином, в зависимости от продолжительности лечения антибиотиками и способа применения препаратов. Сравнительная оценка показателей АСТ и АЛТ у больных ЛП различной тяжести при госпитализации и после окончания лечения азитромицином или левофлоксацином отражена в табл. 8 и 9.

Применение азитромицина, независимо от способа введения и продолжительности курса лечения, привело к достоверному увеличению трансаминаз (см. табл. 8). В отличие от азитромицина, прием левофлоксацина внутрь в дозе 500 мг в сутки в течение 10 дней не вызывал достоверных изме-

нений уровня АСТ и АЛТ. Уровень трансаминаз достоверно увеличивался только у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ЛП после ступенчатой терапии левофлоксацином в течение 14 дней (см. табл. 9). Полученные результаты соответствуют данным литературы, свидетельствующим о транзитном повышении уровня трансаминаз как нежелательном явлении при применении азитромицина и левофлоксацина [11–14]. Синдром цитолиза гепатоцитов носил преходящий характер без признаков печеночной недостаточности, что подтвердилось нормализацией уровня трансаминаз при повторных лабораторных исследованиях (данные об отдаленных результатах эпидемической вспышки легионеллеза будут представлены нами в последующих публикациях).

Представляет научно-практический интерес определение прогноза тяжести ЛП при госпитализации. Достоверные переменные для уравнения «прогноза тяжести» вводились по следующей схеме. Тяжесть ЛП выражали в цифровом значении: нетяжелое течение – 1, тяжелое течение – 2, крайне тяжелое течение – 3. В 3 группах больных ЛП различной тяжести определили статистические показатели ($n=55$), затем выделили переменные ($n=22$), имеющие достоверные различия между собой ($p<0,05$).

Для построения модели множественной линейной регрессии был выбран метод пошагового исключения незначимых переменных. В результате получили значимое линейное уравнение регрессии со значимыми переменными. Коэффициент множественной корреляции (R)=0,86, $p<0,001$.

Уравнение «прогноза тяжести» для женщин:

$$Y = -0,609 + 0,085 \times \text{ЧД} + 0,016 \times \text{П/Я}$$

Уравнение «прогноза тяжести» для мужчин:

$$Y = -0,283 + 0,085 \times \text{ЧД} + 0,016 \times \text{П/Я}$$

где Y – прогноз тяжести ЛП, ЧД – частота дыхания/мин, П/Я – палочкоядерные нейтрофилы (в %).

Полученное расчетное значение «прогноза тяжести» округлялось до целого числа по математическим правилам. Нами проведено сопоставление фактической тяжести больных ЛП и тяжести на основании полученных уравнений «прогноза тяжести». Погрешность составила 13,1%.

Заключение

Проведен анализ клинико-рентгенологических и лабораторных данных внебольничной ЛП различной тяжести и дана оценка результатов лечения в зависимости от тяжести заболевания. Установлено, что интенсивная терапия азитромицином и левофлоксацином вызывала синдром цитолиза гепатоцитов без проявлений печеночной недостаточности.

Определено, что тяжелое и крайне тяжелое течение ЛП чаще встречалось у курящих мужчин. У больных с крайне тяжелым течением заболевания достоверно чаще диагностировалась ХОБЛ. Длительность периода от начала болезни до госпитализации в группе исследуемых пациентов не оказывала существенного влияния на тяжесть ЛП.

Полученное математическое уравнение «прогноза тяжести» ЛП в зависимости от пола позволяет с достоверной вероятностью ($p<0,001$), зная ЧД и процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови, прогнозировать тяжесть ЛП при поступлении больного в приемный покой. Уравнение «прогноза тяжести» поможет врачу своевременно определить показания для госпитализации больного ЛП в ОРИТ и назначить АБТ в течение первых часов пребывания пациента в лечебном учреждении.

Литература

1. Онищенко Г.Г., Тартаковский И.С., Лазикова Г.Ф. и соавт. Эпидемиологическое обследование очагов внебольничной пневмонии легионеллезной этиологии. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2008; 2:10-12.
2. Бобылева З.Д., Лещенко И.В. Клиническое течение легионеллезной пневмонии в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области. Уральский мед журнал 2009; 3:123-33.
3. Bone R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. JAMA 1992; 268:3452-5.
4. Mandell L., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007; 44:27-72.
5. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Под редакцией А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2006.
6. 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: 1-27.
7. Михайлова Д.О., Лещенко И.В., Бобылева З.Д., и соавт. Первая вспышка легионеллезной инфекции в Свердловской области. Алгоритм диагностики и лечения. Уральский мед журнал 2007; 8:4-10.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999:216.

9. Edelstein P.H., Cianciotto N.P., Legionella. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 6th ed., Philadelphia 2005, Churchill Livingstone: 2711-24.
10. Edelstein P.H., Meyer R.D. Legionella pneumonias. In: Pennington J.E., ed., Respiratory infections: diagnosis and management, New York, Raven Press Ltd. 1994:26-43.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей (пер. с англ.). М., 1999; 386-423.
12. DeLeve L.D, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. Gastroenterol Clin N Am 1995; 24:787-810.
13. Fry S.W., Seeff L.B. Hepatotoxicity of analgetics and anti-inflammatory drugs. Gastroenterol Clin N Am 1995; 24:875-905.
14. Schiano T.D., Black M. Drug-induced and toxic liver disease. In: Friedman LS, Keefe EB, Maddrey WC (ed.). Handbook of Liver Disease. Churcill Livingstone 1998; p. 103-23.