

# Методические особенности диагностики легионеллезной пневмонии в лечебно-профилактических учреждениях.

## Часть 2

И.С. Тартаковский<sup>1</sup>, Р.Р. Адгамов<sup>1</sup>, С.А. Ермолаева<sup>1</sup>, Ю.Е. Дронина<sup>1</sup>, Т.И. Карпова<sup>1</sup>, Г.М. Галстян<sup>2</sup>, С.А. Катрыш<sup>2</sup>, О.В. Садретдинова<sup>1</sup>, В.Г. Савченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

<sup>2</sup> Гематологический научный центр, Москва, Россия

**Цель.** Применить алгоритм необходимых микробиологических и эпидемиологических исследований при выявлении двух и более случаев легионеллеза в *лечебно-профилактическом учреждении* (ЛПУ) в соответствии с международными рекомендациями и оценить эффективность данного подхода.

**Материалы и методы.** С декабря 2010 г. по январь 2013 г. диагностика легионеллеза выполнена у 76 пациентов с заболеваниями системы крови, у которых пневмония привела к развитию острой дыхательной недостаточности. С этой целью проводилось бактериологическое исследование жидкости *бронхоальвеолярного лаважа* (БАЛ) и определение легионеллезного антигена в моче. Образцы воды из системы горячего водоснабжения ЛПУ исследовали на наличие легионелл стандартным бактериологическим методом. Для сравнительной характеристики клинических штаммов легионелл и штаммов, циркулирующих в системе водоснабжения ЛПУ, использовали Дрезденскую панель моноклональных антител и *мультилокусное секвенирование* (MLST) в соответствии с протоколом STB.

**Результаты.** Диагноз легионеллезной инфекции был подтвержден у 8 (10,5%) из 76 больных. У 7 больных диагноз был подтвержден выделением культуры *Legionella pneumophila* из БАЛ: в 3 случаях выделены культуры серогруппы 1, в 3 – серогруппы 3, в 1 – серогруппы 9. Бактериологический анализ образцов воды из системы горячего водоснабжения ЛПУ показал

наличие в ней штаммов *L. pneumophila* серогрупп 2 и 3. Штаммы *L. pneumophila* серогруппы 1 в воде отсутствовали. MLST подтвердило идентичность штамма *L. pneumophila* серогруппы 3, циркулирующего в системе водоснабжения, и штаммов *L. pneumophila* серогруппы 3, выделенных от трех больных. Штаммы относятся к ST 87.

**Выводы.** Диагностика легионеллезной пневмонии является необходимой составной частью обследования гематологических и других иммунокомпromетированных больных с острой дыхательной недостаточностью. Впервые в России успешно использован современный алгоритм эпидемиологического анализа при выявлении нескольких (>2) случаев легионеллеза, связанных с пребыванием на одном объекте. С помощью MLST и международной панели моноклональных антител показано, что 3 случая легионеллеза вызваны различными штаммами *L. pneumophila* серогруппы 1, отсутствующими в системе водоснабжения ЛПУ, и не связаны с пребыванием в стационаре. В 3 случаях подтверждена идентичность клинических штаммов и штамма *L. pneumophila* серогруппы 3, циркулирующего в системе водоснабжения ЛПУ. Исползованная методика эффективна при необходимости определения источника распространения легионеллезной инфекции не только в ЛПУ, но и в других общественных зданиях (гостиницы, офисные и торговые центры и т.д.).

**Ключевые слова:** легионеллы, пневмония, гематологические больные, мультилокусное секвенирование, система водоснабжения.

Контактный адрес:  
Игорь Семенович Тартаковский  
Эл. почта: itartak@list.ru

## Methodology Issues of *Legionella* Pneumonia Diagnosis in Medical Institutions (Part 2)

I.S. Tartakovskiy<sup>1</sup>, R.R. Adgamov<sup>1</sup>, S.A. Ermolaeva<sup>1</sup>, Yu.E. Dronina<sup>1</sup>, T.I. Karpova<sup>1</sup>, G.M. Galstyan<sup>2</sup>, S.A. Katrysh<sup>2</sup>, O.V. Sadretdinova<sup>1</sup>, V.G. Savchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Hematological Scientific Center, Moscow, Russia

**Objective.** To use algorithm of microbiologic and epidemiologic methods when detecting two or more cases of legionellosis in the medical institution, in accordance with the international guidelines and to assess its efficacy.

**Materials and Methods.** A total of 76 hematological patients with pneumonia and acute respiratory failure were tested for legionellosis using *bronchoalveolar lavage* (BAL) fluid culture and *Legionella* urinary antigen test between December 2010 and January 2013. Water samples obtained from the institution's hot water supply system were tested for *Legionella* by the standard microbiology method. Dresden Panel and *multilocus sequence typing* (MLST) according to the STB protocol were performed for comparison of clinical *Legionella* isolates with isolates from the institution's hot water supply system.

**Results.** Diagnosis of legionellosis was confirmed in 8 of 76 patients (10.5%). The diagnosis was made by positive BAL culture for *Legionella pneumophila* in 7 patients: serogroup 1 (3 patients), serogroup 3 (3 patients), and serogroup 9 (1 patient). Hot water samples culture showed the presence of *L. pneumophila* serogroup 2 and 3 strains. No isolates of *L. pneumophila* serogroup 1 were

found in hot water samples. MLST confirmed that the *L. pneumophila* serogroup 3 isolate from the water supply system was identical to the *L. pneumophila* serogroup 3 isolates obtained from 3 patients. All of the isolates were ST 87.

**Conclusions.** The modern surveillance algorithm for two or more cases of legionellosis associated with one facility was successfully used in Russia for the first time. MLST and the monoclonal antibodies panel showed that 3 of 7 cases of legionellosis were caused by different strains of *L. pneumophila* serogroup 1 being absent in the institution's water supply system and were not associated with hospital stay. For other 3 cases, the clinical isolates were confirmed to be identical to the *L. pneumophila* serogroup 3 isolate from the institution's water supply system. This algorithm appears to be effective in determining source of *Legionella* infection in healthcare institutions as well as different community facilities (hotels, business centers, malls, etc.).

**Key words:** *Legionella*, pneumonia, hematologic patients, multilocus sequence typing, water supply system.

### Введение

Ранее нами была показана эффективность применения современного стандарта лабораторной диагностики легионеллеза при обследовании гематологических больных [1]. Частота выявленных случаев легионеллеза в проведенном исследовании (11%) соответствовала частоте выявления легионеллезных пневмоний в аналогичных зарубежных исследованиях по анализу этиологии пневмоний среди пациентов групп риска [2–5]. При бактериологическом анализе жидкости *bronchoalveolarного лаважа* (БАЛ) [6] было выделено несколько клинических штаммов *L. pneumophila* различных серогрупп [1]. Полученные результаты позволили приступить к следующему этапу работы, рекомендованному международными стандартами диагностики и профилактики легионеллеза при выявлении двух и более случаев легионеллеза, связанных с пребыванием пациентов на одном объекте: в *лечебно-профилактических учреждениях* (ЛПУ), гостиницах, круизных судах и др. [7, 8]. В этом случае рекомендуется провести анализ идентич-

ности штаммов легионелл, выделенных у больных, со штаммами, выделенными из потенциально опасной водной системы (водная система охлаждения, система водоснабжения, джакузи и др.), присутствующей на данном объекте.

При выраженной убиквитарности легионелл лишь идентичность штаммов легионелл из клинического материала и окружающей среды позволяет с высокой степенью надежности определить источник распространения легионеллезной инфекции. В XX веке для этих целей использовали серотипирование и различные молекулярно-генетические методы (риботипирование, гель-электрофорез в пульсирующем поле и др.). В XXI веке основным методом сравнительной характеристики изолятов легионелл стало типирование на основе *мультилокусного секвенирования* (MLST). Для *L. pneumophila* протокол MLST был разработан в 2005 г. исследователями ряда стран, входящих в *Европейскую рабочую группу по легионеллезу* (EWGLI) [8, 9]. Протокол, получивший название *Sequence-Based Typing* (SBT), включает амплификацию и секвенирование фрагментов

7 генов: *flaA*, *pilE*, *asd*, *mip*, *tompS*, *proA*, *neuA*. Ген *flaA* кодирует флагеллин, *pilE* – пилин, *asd* – аспарат  $\beta$ -семиальдегид дегидрогеназу (ЕС 1.2.1.11), *mip* – белок, способствующий инфицированию макрофагов, *tompS* – главный белок наружной мембраны, *proA* –  $\gamma$ -глутамил-фосфат редуктазу – фермент, участвующий в синтезе пролина, *neuA* – цитидил-синтазу N-ацетилнейраминовой кислоты.

Протокол SBT активно используют практически все европейские страны, участвующие в программах EWGLI (с 2010 года ELDSNet), многие исследователи США, Канады, Израиля. Протокол SBT активно использовали в России для характеристики штаммов легионелл, выделенных во время вспышки легионеллеза в 2007 г., и для сравнительной характеристики штаммов *L. pneumophila* и *Legionella* spp., выделенных на территории Российской Федерации при мониторинге потенциально опасных водных объектов [10, 11]. В то же время сравнительное исследование клинических штаммов и штаммов легионелл, выделенных из потенциально опасной водной системы объекта, с которым ассоциированы случаи легионеллезной инфекции, в России ранее не проводилось. Параллельно с протоколом SBT для характеристики выделенных штаммов обычно используют Дрезденскую панель моноклональных антител, позволяющую дифференцировать штаммы *L. pneumophila*, принадлежащие к серогруппе 1 по вариабельности их липополисахарида [12].

Целью настоящего исследования было провести анализ идентичности штаммов легионелл, выделенных у больных в стационаре, со штаммами, выделенными из потенциально опасной водной системы в этом ЛПУ, в соответствии с международными рекомендациями и оценить эффективность данного подхода

### Материалы и методы

С декабря 2010 г. по февраль 2013 г. диагностику легионеллеза осуществляли у 76 пациентов с заболеваниями системы крови, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Гематологического научного центра (ГНЦ) в связи с развитием у них острой дыхательной недостаточности вследствие двусторонней пневмонии.

Все больные обследовались в соответствии со схемой, описанной ранее [1], предусматривающей выполнение фибробронхоскопии с БАЛ с последующим высевом жидкости БАЛ на селективные для легионелл среды, а также определение антигена легионелл в моче больных иммунохроматографическим методом, за исключением больных с анурией.

Количественный анализ воды на наличие *L. pneumophila* в системе горячего водоснабжения

ГНЦ осуществляли в 6 гематологических отделениях центра, в ОРИТ, в двух подсобных технических помещениях (пищеблок, бойлерная) в соответствии с Методическими указаниями «Определение *L. pneumophila* в объектах окружающей среды» [13].

Идентификацию и характеристику клинических штаммов *L. pneumophila* и изолятов легионелл, выделенных из системы водоснабжения, осуществляли в соответствии с ранее описанным протоколом, включавшим латексный агглютинационный тест, определение ферментативной и глюкозилтрансферазной активности, способности к формированию биопленок [1]. Типирование выделенных культур *L. pneumophila* с целью определения идентичности клинических штаммов и изолятов из окружающей среды проводили с использованием MLST в соответствии с протоколом SBT и Дрезденской панели моноклональных антител [9, 12].

### Результаты исследований

Диагноз легионеллезной инфекции подтвержден у 8 из 76 обследованных гематологических больных (10,5%). Среди заболевших было 7 мужчин и 1 женщина. Возраст заболевших легионеллезной пневмонией составлял от 32 до 83 лет (медиана – 54 года). Легионеллезная пневмония развивалась у пациентов с различными заболеваниями системы крови: в 1 случае при лекарственном агранулоцитозе, в 3 – при неходжкинских лимфомах, в 2 – при множественной миеломе, в 1 – при остром лимфобластном лейкозе, в 1 – при иммунной тромбоцитопении. В 5 случаях имел место летальный исход. В 7 из 8 случаев диагноз был установлен бактериологически в результате выделения культуры *L. pneumophila* из жидкости БАЛ (таблица). Из 7 выделенных культур *L. pneumophila* – 3 принадлежали к серогруппе 1 (Нем 1, Нем 4, Нем 5), 3 – к серогруппе 3 (Нем 2, Нем 3, Нем 6) и 1 – к серогруппе 9 (Нем 7).

Количественный анализ воды, циркулирующей в системе горячего водоснабжения ГНЦ, выявил существенный уровень контаминации легионеллами. Культура *L. pneumophila* выявлена в более чем 60% образцов воды, взятых в основных отделениях центра и в двух подсобных технических помещениях. Концентрация легионелл в воде составляла от  $3 \times 10^2$  до  $4,2 \times 10^4$  КОЕ/л. Несмотря на обильный рост легионелл, изоляты не отличались серологическим разнообразием: все изоляты принадлежали к серогруппе 3 (Нем envr 1) и 2 (Нем envr 2) *L. pneumophila*.

Поскольку случаи легионеллеза среди больных, ассоциированные с *L. pneumophila* серогрупп 1 и 3, относятся к категории «2 и более случаев легионеллеза, связанных с пребыванием на одном объ-

екте», для выявления возможного источника распространения легионеллезной инфекции использовали MLST в соответствии с протоколом SBT и Дрезденскую панель моноклональных антител. Результаты типирования представлены в таблице.

Очевидно, что случаи легионеллеза, ассоциированные с *L. pneumophila* серогруппы 1, вызваны различными штаммами возбудителя и не связаны с пребыванием в стационаре или с каким-либо другим общим источником. Штаммы принадлежат к трем различным подгруппам серогруппы 1 (France/Allentown, Benidorm и Philadelphia) и соответственно относятся к трем различным типам (ST). Номер ST присваивается аллельному профилю по решению EWGLI после его регистрации в базе данных. Причем ST 1489 (штамм Нем 5) ранее не описан и впервые внесен в базу данных ELDSNet. Какие-либо изоляты *L. pneumophila* серогруппы 1 в воде системы водоснабжения объекта не обнаружены.

Все случаи легионеллеза, ассоциированные с *L. pneumophila* серогруппы 3, вызваны изолятами одного ST 87. В воде системы водоснабжения объекта в высокой концентрации также присутствовал изолят *L. pneumophila* серогруппы 3, принадлежащий к ST 87. Штамм *L. pneumophila* серогруппы 3 Нем 2 (ST 87) был выделен из жидкости БАЛ больного, умершего от легионеллезной инфекции в марте 2011 г. Все последующие изоляты *L. pneumophila* серогруппы 3, выделенные от больных и из воды системы водоснабжения в 2011–2012 гг., идентичны штамму Нем 2.

В соответствии с международными стандартами эпидемиологического расследования «двух и более случаев легионеллеза, связанных с пребыванием на одном объекте» (групповые случаи и эпидемические вспышки), полученные результаты свидетельствуют о наличии общего источника случаев легионеллеза, ассоциированных с *L. pneumophila* серогруппы 3, в воде системы горячего водоснабжения ГНЦ.

**Результаты типирования изолятов *L. pneumophila*, выделенных из жидкости БАЛ пациентов ГНЦ и воды системы горячего водоснабжения**

Штамм <i>L. pneumophila</i>	Серогруппа	Подгруппа серогруппы	Номер ST
Нем 1	1	France / Allentown	42
Нем 4	1	Philadelphia	36
Нем 5	1	Benidorm	1489
Нем 2	3	–	87
Нем 3	3	–	87
Нем 6	3	–	87
Нем 7	9	–	87
Нем envir 1	3	–	87

**Обсуждение результатов**

Полученные результаты подтверждают необходимость своевременной диагностики легионеллеза у гематологических больных с пневмониями. Частота выявления пневмоний легионеллезной этиологии практически не изменилась по сравнению с первым этапом исследования (соответственно 11 и 10,5%) [1]. Вместе с тем возросшее суммарное число случаев легионеллезной инфекции за более чем 2-летний период наблюдения, подтвержденных выделением культуры легионелл из жидкости БАЛ, позволило проанализировать некоторые эпидемиологические аспекты распространения легионеллезной инфекции в ЛПУ.

Легионеллезная инфекция может протекать как типичная внебольничная пневмония, так и как легочное осложнение, возникшее в больничных условиях у лиц с нарушенным иммунитетом. Риск возникновения легочных осложнений у иммунокомпрометированных больных определяется, прежде всего, возможностью контаминации легионеллами систем водоснабжения ЛПУ, что при температуре горячей воды, не превышающей 50–55 °С, происходит достаточно часто. Опасность представляет также контаминация легионеллами медицинского оборудования и инструментария, связанного с процедурами интубации и вентиляции легких. При наличии чувствительных к инфекции лиц с нарушениями клеточного иммунитета в отделениях гематологии, онкологии или трансплантации органов частота легионеллеза в этиологической структуре легочных осложнений может составить 20–25%, а летальность – 30–60%. Следует отметить, что если внебольничный легионеллез вызывают преимущественно штаммы *Legionella pneumophila* серогруппы 1, то возбудителями легочных осложнений в ЛПУ у лиц с иммунодефицитными состояниями часто являются легионеллы других серогрупп и иные виды легионелл [7, 14–16].

Ранее проведенное нами обследование систем горячего водоснабжения ЛПУ Москвы (16 корпусов 5 крупных многопрофильных больниц) выявило достаточно высокий уровень их колонизации легионеллами [17, 18]. Частота контаминации систем горячего водоснабжения обследованных корпусов ЛПУ составила 68%, что практически соответствует частоте контаминации зданий ЛПУ за рубежом – 42–64%. Не является исключением и уровень колонизации легионеллами системы горячего водоснабжения ГНЦ. Культура *L. pneumophila* выявлена в более чем 60% образцов воды, взятых в лечебных отделениях центра и подсобных технических помещениях. Выделенные из воды изоляты легионелл не отличались серологическим разнообразием и принадлежали всего к двум серогруппам *L. pneumophila*: серогруппе 3 (Nem envr 1) и серогруппе 2 (Nem envr 2).

Известно, что серологическое и генетическое разнообразие легионелл в воде систем водоснабжения (закрытые водные системы) значительно ниже по сравнению с водой градирен (открытые водные системы) [19]. Это обстоятельство, на наш взгляд, во многом определяет высокий процент положительных результатов при поиске штамма легионелл, вызвавшего случаи легионеллеза в зданиях ЛПУ, отелей и других зданий, и часто неудачный поиск эпидемического штамма легионелл во время крупных эпидемических вспышек внебольничного легионеллеза, охватывающих более обширную территорию. При расследовании крупных эпидемических вспышек внебольничного легионеллеза последних лет, охвативших один или несколько районов города, достоверно выявить в окружающей среде штамм легионелл, идентичный клиническим изолятам, не удалось ни в Верхней Пышме (Россия, 2007 г.), ни в Мадриде (Испания, 2010 г.), ни в Ульме (Германия, 2010 г.), ни в Эдинбурге (Великобритания, 2012 г.). По всей видимости, несмотря на применение современных методов молекулярно-генетического типирования при выраженной убиквитарности легионелл в воде, поиск эпидемического штамма легионелл в данной ситуации напоминает «поиск иголки в стоге сена» [20–23].

В то же время, если речь идет о вспышке или групповых случаях заболевания в конкретном здании или комплексе зданий больницы, домах престарелых или отелях, современные методы типирования позволяют быстро идентифицировать штамм возбудителя, циркулирующий в окружающей среде: госпиталь Рамбам в Хайфе (Израиль, 2001), дом престарелых в Торонто (Канада, 2005), отель в Коста Бланка (Испания, 2012) [24–26].

В данной работе современный алгоритм эпидемиологического анализа при выявлении нескольких (более двух) случаев легионеллеза был впервые успешно применен в России. От трех пациентов была выделена культура *L. pneumophila* серогруппы 1. MLST и типирование с помощью панели моноклональных антител показало, что речь идет о трех разных штаммах легионелл. Не выявлена какая-либо связь случаев легионеллеза, вызванных штаммами *L. pneumophila* серогруппы 1, с водой, циркулирующей в системе водоснабжения ЛПУ. На внебольничную форму легионеллезной инфекции у двух больных косвенно указывают и сроки развития пневмонии, находящиеся за рамками инкубационного периода, характерного для нозокомиального легионеллеза.

В трех случаях легионеллезной инфекции, вызванных штаммом *L. pneumophila* серогруппы 3, результаты были диаметрально противоположными. Мультилокусное секвенирование показало, что все эти случаи вызваны одним штаммом Nem 2 (ST 87), циркулирующим в системе водоснабжения ЛПУ. Во всех случаях имел место летальный исход. Выделение легионелл из жидкости БАЛ занимало не менее 3–5 дней, что приводило к посмертному подтверждению диагноза или позднему началу терапии на фоне выраженной острой дыхательной недостаточности и гипоксемии [27].

Штаммы *L. pneumophila* серогруппы 3 крайне редко вызывают внебольничную легионеллезную пневмонию у ранее здоровых людей без отягощенного анамнеза. В то же время для групп риска нелеченый легионеллез, вызванный *L. pneumophila* серогруппы 3, является практически фатальным заболеванием, что и подтвердило настоящее исследование. Поэтому в отделениях для иммунокомпрометированных пациентов необходимо осуществлять регулярный контроль горячей воды в системе водоснабжения, а также медицинского оборудования и инструментария на наличие легионелл. При выявлении легионелл в системе водоснабжения необходимо исключить какую-либо возможность контакта пациентов групп риска с контаминированной легионеллами водой путем установки в отделениях на водопроводные краны и душевые насадки антибактериальных фильтров конечной фильтрации или проведения иных профилактических мероприятий [28].

Различные модификации метода MLST в последние годы широко применяются за рубежом и в России в целях как эпидемиологического мониторинга, так и этиологической расшифровки эпидемических вспышек и групповых случаев заболеваний, вызванных бактериальными возбудителями [29].

Причем в отечественных исследованиях доминирует очень важное глобальное направление, связанное с мониторингом бета-лактамазной активности, определяющей множественную антибиотикорезистентность у широкого спектра бактериальных возбудителей [30, 31]. Данная работа показывает эффективность метода MLST при решении другой, более частной задачи – определение источника распространения инфекции при сравнительном типировании клинических штаммов и изолятов возбудителя, выделенных из окружающей среды.

С учетом достаточно высокой частоты колонизации легионеллами основных типов потенциально

опасных водных систем в России (градирни, горячее водоснабжение, джакузи массового пользования), оперативное применение представленного в данной работе методического подхода должно стать обязательным элементом эпидемиологического расследования при выявлении нескольких (более двух) случаев легионеллеза, связанных с пребыванием на одном объекте.

Аналогичные схемы MLST широко используются при эпидемиологическом расследовании вспышек, вызванных другими бактериальными возбудителями – менингококками, стафилококками, сальмонеллами и кампилобактериями [32].

## Литература

1. Тартаковский И.С., Галстян Г.М., Карпова Т.И. и соавт. Методические особенности диагностики легионеллезной пневмонии в лечебно-профилактических учреждениях. Клин микробиол антимикроб химиотер 2012; 14(2):100-6.
2. Fernandes-Alves F., Battle 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. Haemathologica 1999; (84):474-5.
3. Shurman D., Ruf B., Pflannkuch F. et al. Fatal legionellosis in patients with malignant hematologic diseases. Ann Hemathology 1988, 56(1):27-31.
4. Legionellosis-USA (New Jersey) Nosocomial, fatal, ProMED-mail, Newsday, 2008, Okt 3.
5. Sabria M., Modoj J.M., Garcia-Nunez M., et al. Environmental cultures and hospital-acquired legionnaires disease: a 5 years prospective study in 20 hospitals of Catalonia, Spain. Infection Control and Hospital Epidemiol 2004; (25):1072-6.
6. Соколов А.Н., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Респираторные проявления внегочных заболеваний. Гематологические заболевания. Респираторная медицина. Под ред А.Г. Чучалина. М. 2007 г., ГЭОТАР-Медиа, Т. 2.: 605-19.
7. *Legionella* and prevention of Legionellosis. Ed. by J.Bartram., WHO, 2007.
8. Gaia V., Fry N. K., Afshar B., et al. Consensus sequence-based scheme for epidemiological typing of clinical and environmental isolates of *Legionella pneumophila*. J Clin Microbiol 2005, 43(5):2047-52.
9. Ratzow S., Gaia V., Helbig J.H., Fry N. L ck P.C. Addition of neu A, the gene encoding N-acylneuraminatase cytidyl transferase, increases the discriminatory ability of the consensus sequence-based scheme for typing *Legionella pneumophila* serogroup 1 strains. J. Clin Microbiol 2007, 45(6):1965-8.
10. Воронина О.Л., Лунин В.Г. Молекулярно-генетическое типирование *Legionella pneumophila* серогруппы 1, выделенных в г. Верхняя Пышма, с использованием международных стандартов. ЖМЭИ 2008; 2: 20-3.
11. Воронина О.Л., Кунда М.С., Лунин В.Г., Карпова Т.И., Тартаковский И.С. Молекулярно-генетическое типирование штаммов *Legionella pneumophila* и *Legionella species*, выделенных на территории Российской Федерации. Клин микробиол антимикроб химиотер 2008, 10(2):154-62.
12. 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 Microbiol Infect Dis 2002, 21:710-6.
13. Методические указания по выявлению бактерий *Legionella pneumophila* в объектах окружающей среды. МУК 4.2.22-17-07.М., 2007.
14. Тартаковский И.С., Демина Ю.В. Методология и стандарты профилактики легионеллеза. Жизнь без опасности 2010; (4):108-20.
15. Stout J.E., Yu V.L. Hospital-acquired Legionnaires Disease: new developments. Curr Opin Infect Dis 2003; 16(4):337-43.
16. Темежникова Н.Д., Тартаковский И.С. Легионеллезная инфекция. М.Медицина. 2007.
17. Садретдинова О.В., Груздева О.А., Карпова Т.И. и соавт. Контаминация *Legionella pneumophila* систем горячего водоснабжения зданий общественного назначения, в том числе лечебно-профилактических учреждений. Клин микробиол антимикроб химиотер 2011; (2):163-7.
18. Груздева О.А., Филатов Н.Н., Садретдинова О.В. и соавт. Анализ уровня и частоты контаминации *Legionella pneumophila* систем горячего водоснабжения лечебно-профилактических учреждений г. Москвы. Эпид и инфекц болезни 2012; (1):10-5.
19. Дронина Ю.Е., Тартаковский И.С., Садретдинова О.В. и соавт. Серологическая характеристика штаммов *Legionella pneumophila*, выделенных из потенциально опасных водных систем в Российской Федерации в 2007-2011 гг. Журн микробиол 2012; 2:23-7.
20. Яцышина С.Б., Астахова Т.С., Романенко В.В. и др., Применение молекулярно-генетических методов при расследовании вспышки болезни легионеров в г. Верхняя Пышма. Журн микробиол 2008, 2:23-8.

21. Lueck C., Harter G., Essig A., et al. A large community outbreak of Legionnaires Disease during winter time in Germany. Abst. of 25<sup>th</sup> EWGLI meeting, Copenhagen, Denmark. 2010: 22.
22. Pelaz C., Baladron B., Elola C., et al. Utility of SBT and nested-PCR SBT in the Legionnaires Disease outbreak in Madrid, Spain. Abst. of 26th EWGLI meeting, Vienna, Austria. 2011: 21.
23. McCormick, Thorn S., Milne D., et al. Public Health response to an outbreak of Legionnaires Disease in Edinburgh. United Kingdom. June 2012. Eurosurveillance 17; (28):20216.
24. Gilmour M.W., Bernard K., Tracz D.M. et al. Molecular typing of a *Legionella pneumophila* outbreak in Ontario, Canada. J Med Microbiol 2007; 56(3):336-41.
25. Oren I., Zuckerman T., Avivi I., et al., Nosocomial outbreak of *Legionella pneumophila* serogroup 3 pneumonia in a new bone marrow transplant unit: evaluation, treatment and control. Bone Marrow Transplant 2002, 30(3):175-9.
26. Vanaclocha H., Guiral S., Morera V., et al. Preliminary report: outbreak of legionnaires disease in a hotel in Calp, Spain. Eurosurveillance 2012; 17(8):51-4.
27. Галстян Г.М., Костина И.Э, Катрыш С.А, Клясова Г.А., Карпова Т.И, Тартаковский И.С. Клинические проявления легионеллезной пневмонии у гематологических больных. Тер архив 2013 (в печати).
28. Exner M., Kramer A., Lajoje L., et al. Prevention and control of health care-associated waterborne infections in health care facilities. Am J Infection Control 2005; 33(5):26-40.
29. Struelens M.J., Brisse J. From molecular to genomic epidemiology: transforming surveillance and control of infectious diseases. Eurosurveillance 2013; (1):2-5.
30. Савинова Т.А., Филимонова О.Ю., Грудина С.А., Сидоренко С.В. Генетическое разнообразие пенициллиноустойчивых *Streptococcus pneumoniae*. Журн. инфектологии 2011; (4):66-71.
31. Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Шевченко О.В. и соавт. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы в России, Беларуси и Казахстане. Клин микробиол антимикроб химиотер 2012; 14(2):132-52.
32. Sabat A.J., Budimir A., Nashev D. et al. Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance. Eurosurveillance 2013; (1):6-19.