

УДК 616.98:579.84

Легионеллез: роль в инфекционной патологии человека

И.С. Тартаковский¹, А.И. Синопальников²

¹Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва, Россия

²Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва, Россия

Несмотря на 25-летний период активного изучения различных аспектов легионеллеза, остается еще немало сложных и нерешенных вопросов. В настоящем обзоре представлены таксономия легионелл, их характеристика и особенности биологии. Рассмотрены факторы патогенности, эпидемиология легионеллезной инфекции, своеобразие клинического течения легионеллезной пневмонии (болезни легионеров) и лихорадки Понтиак. Дан критический анализ современных подходов к антимикробной химио-

терапии. Обсуждены вопросы этиологической диагностики легионеллезной инфекции, в том числе экспресс-методы иммуноферментного и иммунохроматографического анализов с определением растворимого антигена *Legionella pneumophila* в моче. Раскрыты особенности профилактики данного заболевания.

Ключевые слова: легионеллез, болезнь легионеров, эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика

Legionellosis: the Role In Human Infectious Pathologies

I.S. Tartakovski¹, A.I. Sinopalnikov²

¹Research Institute of Epidemiology and Microbiology Named Under N.F. Gamaleya, Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia

²State Institute of Postgraduate Medical Education of Ministry of Defense, Moscow, Russia

In spite of the fact that legionellosis is known as a human infectious disease for more than 25 years there is still quite a few difficulties and open problems. At the present article the following topics are described in detail: taxonomy, general description, biology and pathogenic factors of legionellae, epidemiology and clinical aspects of "Legionnaires'

disease" and "Pontiac fever". Current approaches to the therapy of legionellosis as well as to diagnostic procedures, including express-tests, and prophylaxis are also discussed.

Key words: legionellosis, Legionnaires' disease, epidemiology, diagnosis, chemotherapy, prophylaxis.

Введение

Хотя легионеллез традиционно относят к числу недавно открытых инфекций, прошло уже почти четверть века со времени первой зарегистрирован-

ной эпидемической вспышки этого заболевания в Филадельфии (США). Тогда, летом 1976 г., из 4400 участников конгресса организации "Американский легион" у 221 (5%) развилась тяжелая пневмония. Из них умерли 34 (15,4%). Этиологический агент пневмонии был выделен из легочной ткани умерших и охарактеризован спустя полгода известными американскими риккетсиологами J.E. McDade и C.C. Shepard [1, 2, 3].

Открытие этого нового бактериального агента, очевидно, не имело такого глобального медико-

Контактный адрес:

Александр Игоревич Синопальников
105229, Москва, Госпитальная пл., 3
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко,
кафедра пульмонологии ГИУВ МО РФ
Тел./факс (095) 263-5372
Эл. почта: aisynd@online.ru

социального резонанса, как открытие возбудителя ВИЧ-инфекции или новых вирусных заболеваний печени. Частота выявляемых случаев болезни легионеров уступает и другим недавно описанным возбудителям инфекционных болезней, например *Campylobacter* spp. или *Chlamydomphila* (ранее *Chlamydia*) *pneumoniae*.

Тем не менее, как было показано на состоявшейся в сентябре 2000 г. 5-й Международной конференции по легионеллезу (г. Ульм, Германия), значительный интерес к проблеме легионеллеза сохраняется во всем мире. Хотя в целом уровень заболеваемости легионеллезом невелик, спорадические случаи и десятки эпидемических вспышек ежегодно выявляются в различных странах [4]. Типичный пример – крупная эпидемия среди посетителей аукциона цветов в Голландии (1999), во время которой заболели 188 человек, из них 16 (8,5%) умерли [5].

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

Для микробиологов легионеллез является труднодиагностируемой инфекцией, несмотря на внедрение современных иммунологических и молекулярно-генетических методов. Возможно, что относительно невысокий уровень заболеваемости связан с несовершенством лабораторной диагностики.

Таксономия

Первый штамм легионелл, выделенный от больного во время "филадельфийской" вспышки в 1976 г., был принят за типовой штамм *Legionella pneumophila* в разрабатываемой классификации легионелл как нового бактериального рода.

Ситуация с таксономией легионелл принципиально отличается по сравнению с большинством других недавно открытых возбудителей. Если возбудитель ВИЧ-инфекции относится к хорошо известной группе ретровирусов, возбудитель болезни Лайма – всего лишь новый вид известного рода боррелий, а *Chlamydomphila* (*Chlamydia*) *pneumoniae* выделен в самостоятельный вид после детального изучения семейства *Chlamydiaceae*, то легионеллы образуют самостоятельный род и семейство микроорганизмов.

В названии нового бактериального агента увековечены первые жертвы инфекции – участники конгресса организации "Американский легион" ("American Legion") и обозначена пневмотропность возбудителя – *Legionella pneumophila*.

Род *Legionella* образует генетически родственную таксономическую структуру, а семейство *Legionellaceae* состоит только из одного рода и принадлежит к γ -подтипу протеобактерий.

Общепринятая классификация семейства *Legionellaceae* основана на работах D.J. Brenner et al., использовавших для определения вида легионелл гибридизацию ДНК [6, 7]. Штаммы легионелл относили к одному виду, если уровень гибридизации ДНК между ними при оптимальных условиях превышал 70%. В частности, гомология у штаммов *L. pneumophila* составляет 82–99%. Гомология ДНК между отдельными видами легионелл колеблется от 40 до 70%.

Для идентификации легионелл до уровня вида используются рестрикционный анализ, ДНК-амплификация и секвенирование, анализ жирнокислотного состава клеточной стенки, серологические методы. Биохимические тесты имеют крайне ограниченное значение. Известны более 40 видов легионелл, для 22 из которых доказана их роль в инфекционной патологии человека (табл. 1).

Более 90% случаев болезни ассоциированы с видом *L. pneumophila*. Среди других видов легионелл чаще всего заболевание вызывают, как правило, при нарушениях клеточного иммунитета и/или на коморбидном фоне виды *L. micdadei*, *L. longbeuchae*, *L. dumoffii* и *L. bozemanii*.

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

Серотипирование легионелл основано на взаимодействии с гипериммунной кроличьей сывороткой, содержащей антитела к *липополисахариду* (ЛПС) или О-антигену. Вид *L. pneumophila* включает 16 серогрупп, 9 видов – по 2 серогруппы, остальные виды – по одной. С *L. pneumophila* серогрупп 1, 4 и 6 связывают большую часть случаев легионеллеза. Причем около 80% случаев болезни связаны с серогруппой 1, а 5–10% – с серогруппами 4 и 6 [8, 9].

Характеристика возбудителя

Легионеллы представляют собой грамотрицательную палочку диаметром 0,5–0,7 мкм и длиной 2–5 мкм. В ряде случаев встречаются нитевидные формы длиной до 20–25 мкм. Они не образуют эндоспор, микроцист и капсул, растут в аэробных условиях.

Таблица 1. Таксономия легионелл

Вид	Количество серогрупп	Связь с клиническими случаями
<i>L. adelaidensis</i>		–
<i>L. anisa</i>		+
<i>L. birminghamensis</i>		+
<i>L. bozemanii</i>	2	+
<i>L. brunensis</i>		–
<i>L. cherri</i>		+
<i>L. cincinnatiensis</i>		+
<i>L. donaldsonii</i>		+
<i>L. dumoffii</i>		+
<i>L. erythra</i>	2	–
<i>L. fairfieldensis</i>		+
<i>L. feeleeii</i>	2	+
<i>L. geestiana</i>		–
<i>L. gomanii</i>		+
<i>L. gratiana</i>		–
<i>L. hackeliae</i>	2	+
<i>L. israelensis</i>		+
<i>L. jamestowniensis</i>		–
<i>L. jordani</i>		+
<i>L. lansingensis</i>		+
<i>L. londiniensis</i>	2	–
<i>L. longbeachae</i>	2	+
<i>L. lytica (comb. nov.)</i>		+
<i>L. maceachemii</i>		+
<i>L. micdadei</i>		+
<i>L. moravica</i>		–
<i>L. nautarum</i>		–
<i>L. oakridgensis</i>		+
<i>L. parisiensis</i>		+
<i>L. pneumophila</i>	16	+++
<i>L. quatevrensensis</i>		–
<i>L. quinlivanii</i>	2	–
<i>L. rubrilucens</i>		–
<i>L. sainthelensii</i>	2	+
<i>L. santicrucis</i>		–
<i>L. shakespearei</i>		–
<i>L. spiritensis</i>	2	+
<i>L. steigenvaltii</i>		–
<i>L. tusconensis</i>		+
<i>L. wadsworthii</i>		+
<i>L. waltersii</i>		+
<i>L. worsleiensis</i>		–

Микроорганизм подвижен за счет одного, двух или большего числа жгутиков. Легионеллы не ферментируют углеводы, разжижают желатин, не образуют уреазу, не восстанавливают нитраты. Результаты теста на каталазу положительны, на оксидазу – переменны [9, 10].

Легионеллы не растут на обычных питательных средах (кровяном агаре, агаре MacConkey и др.), что связано с потребностью возбудителя в L-цистеине и в растворимом пирофосфате железа (Fe^{++}). Для выделения используют модификации буферного угольно-дрожжевого агара, содержащего L-цистеин, растворимый пирофосфат железа и α -кетоглутаровую кислоту (среда BCYE α).

Для рутинной диагностики легионеллеза важно то, что выделение из клинического материала грам-

отрицательной каталазоположительной палочки, растущей на среде BCYE α , но не способной к росту на ней без L-цистеина или пирофосфата железа, позволяет предположить присутствие *Legionella* spp.

Все виды легионелл растут во влажной атмосфере при температуре 35°C. Рост некоторых видов стимулирует присутствие 2,5–3% CO₂. Колонии легионелл вырастают при первичном выделении в течение 3–5 сут. Молодые колонии обычно имеют вросший центр, гранулярную или блестящую поверхность. Для идентификации *L. pneumophila* и некоторых других видов, имеющих значение для патологии человека, используют различные фенотипические тесты.

В табл. 2 приведены фенотипические характеристики 6 видов легионелл, чаще других обуславливающих клинически очерченные случаи инфекции. Поскольку значение фенотипических признаков не носит абсолютный характер, для более точной идентификации вида используют серологические методы, анализ ДНК или жирнокислотного состава.

Биология и факторы патогенности легионелл

Легионеллы – факультативные внутриклеточные паразиты. В организме человека они размножаются преимущественно в альвеолярных макрофагах, полиморфно-ядерных нейтрофилах и моноцитах крови. Вследствие ингаляции микробного аэрозоля или аспирации легионеллы попадают в легкие, где и происходит их контакт с альвеолярными макрофагами.

Легионеллы активно размножаются в макрофагах, что приводит к разрушению последних и выходу большого количества бактерий в легочную ткань. Многократно повторяемый цикл взаимодействия легионелл с макрофагами легких обуславливает накопление возбудителя в высокой концентрации и развитие острого воспалительного процесса, характерного для классической болезни легионеров [11].

Взаимодействие легионелл с фагоцитирующей клеткой происходит в несколько этапов:

- контакт возбудителя с рецепторами поверхности эукариотической клетки;
- проникновение в фагоцит и включение механизмов, ингибирующих бактерицидное действие фагосомы;
- образование “репликативной вакуоли”;
- внутриклеточное размножение возбудителя, приводящее к гибели фагоцита.

При фагоцитозе легионеллы инициируют ряд сложных процессов, включая ингибицию “кисло-

Таблица 2. Основные фенотипические признаки *Legionella* spp.

Признак	<i>L. pneumophila</i>	<i>L. bozemanii</i>	<i>L. dumoffii</i>	<i>L. micdadei</i>	<i>L. feeleii</i>	<i>L. longbeachae</i>
Рост на ВСУЕα-агаре	+	+	+	+	+	+
Рост на кровяном агаре или на среде ВСУЕα без L-цистеина	–	–	–	–	–	–
Каталаза	+	+	+	+	+	+
Восстановление нитратов	–	–	–	–	–	–
Ферментация углеводов	–	–	–	–	–	–
Гидролиз гиппурата натрия	+	–	–	–	–	–
Аутофлюоресценция	–	+	+	–	–	–
Желатиназная активность	+	+	+	–	–	+
Образование коричневого пигмента на среде, содержащей тирозин	+	+	+	–	+	+
β-Лактамазная активность	+	в	+	–	в	в
Оксидаза	в	в	–	+	в	+

Результаты: «+» – положительный; «–» – отрицательный; «в» – вариабельный.

родного взрыва”, изменение рН среды фагосомы, образование фаголизосомы, нарушение движения клеточных органелл. В результате возбудитель трансформирует фагосому в нишу для собственной репликации [12, 13].

Можно выделить следующие наиболее важные характеристики взаимодействия легионелл с фагоцитом.

А. Фагоцитоз инициируется специфическими лигандами между поверхностью бактерий и соответствующими рецепторами эукариотической клетки.

Б. Проникновение легионелл в макрофаг происходит с помощью двух морфологически различных механизмов. Один из них, характерный также для микобактерий, листерий и иерсиний, так называемый “zipper”-механизм, действует по принципу застежки-молнии, захватывая возбудитель фрагментом цитоплазматической мембраны, затем проникающим внутрь эукариотической клетки с образованием вакуоли. Второй – “coiling”-механизм, заключается в образовании спиралевидного отростка фагоцитирующей клетки, который “обнимает” бактерию, в результате чего возбудитель оказывается в центре большой спирали, а после дезинтеграции последней – в ассоциированной с мембраной вакуоли.

В. Ингибция закисления и слияния фагосомы с лизосомой.

Г. Ингибция кислородозависимой бактерицидной активности фагоцита.

Д. Фагосома, содержащая *L. pneumophila*, последовательно взаимодействует с гладкими везикулами, митохондриями и рибосомами, превращаясь в “репликативную фагосому”, окруженную эндоплазматическим ретикуломом.

Е. Гибель фагоцитирующей клетки в результате размножения легионелл.

В качестве факторов патогенности легионелл, играющих роль на различных этапах взаимодействия с эукариотической клеткой, описан широкий спектр ферментов, цитотоксинов, поверхностных белков (табл. 3) [6, 14].

Из культуральной жидкости *L. pneumophila* выделено 2 низкомолекулярных токсина: цитотоксин с молекулярной массой 1200 Да, влияющий на кислородный метаболизм полиморфно-ядерных лейкоцитов, и токсин (3400 Да), летальный для мышей AKR/J и в значительной степени ингибирующий “кислородный взрыв”.

Наиболее изученным секреторным белком легионелл является цитолизин – белок, называемый также Zn-металлопротеазой, или главным секреторным белком, с молекулярной массой 38 000 Да [15]. Белок обладает протеолитической и токсической активностью, нарушает функцию фагоцитоза. Показано значение для вирулентности легионелл и нескольких типов энзиматической активности возбудителя. Фосфолипаза С *L. pneumophila* с молекулярной массой 50 000–54 000 Да гидролизует фосфатидилхолин и ингибирует некоторые функции нейтрофилов, связанные с бактерицидной активностью. Два фермента, выделенные из *L. micdadei*, протеинкиназа (55 000 Да) и кислая фосфатаза (86 000 Да) фосфорилируют субстраты в клетках [16].

Из поверхностных белков легионелл белок *tip* с молекулярной массой 24 000 Да наиболее изучен. Показана его роль в полной экспрессии вирулентности при взаимодействии легионелл с макрофагами, клетками альвеолярного эпителия, простейшими и организмом морских свинок.

Таблица 3. Факторы патогенности легионелл

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

Аналоги *tir* гена и белка легионелл выявлены и у других внутриклеточных паразитов – хламидий, коксииелл, риккетсий. Хотя механизм действия *tir* белка неясен, он, по-видимому, играет ключевую роль в инициации цикла внутриклеточного паразитизма.

Несколько других белков и ЛПС также связаны с вирулентностью легионелл. Главный белок внешней мембраны с молекулярной массой 29 000 Да – порин – тесно ассоциирован с пептидогликаном клеточной стенки. Наиболее вероятная роль этого порина состоит в связывании СЗ-компонента комплекса и соответствующих рецепторов на начальном этапе фагоцитоза легионелл. Этот белок обладает также протективным эффектом при аэрозольном заражении морских свинок – наиболее близкой и естественной экспериментальной модели легионеллезной инфекции [17, 18].

Молекулярно-генетические методы также используются в изучении патогенеза легионеллезной инфекции. Идентификация точечных мутаций и последовательностей соответствующих генов позволяет идентифицировать новые маркеры вирулентности легионелл [12, 19]. К ним относится *tir* ген, участвующий в инициации цикла внутриклеточного паразитизма в макрофагах. Гены *icm* и *mil* также необходимы на различных этапах взаимодействия бактерий с макрофагами. Причем для гена *mil*

показано значение именно для инфекции макрофагов, но не простейших.

В то же время для генов *icm*, *mag*, *dot* и *mil* пока не известны конкретные биологически активные продукты, участвующие в цикле внутриклеточного паразитизма легионелл. Наибольшее внимание в настоящее время уделяется изучению координированной генетической регуляции инвазии легионелл в макрофаги и образования “репликативной вакуоли”, в которой размножается возбудитель [13, 19, 20].

Эпидемиология

В природных условиях легионеллы обитают в пресноводных водоемах, где они являются симбионтами сине-зеленых водорослей, паразитируют в водных и почвенных амебах, инфузориях и других простейших. Размножение легионелл активно идет в теплой воде, хотя их выделяют и из холодной воды.

Высокие адаптивные способности легионелл позволяют им успешно колонизировать искусственные водоемы – системы охлаждения, градирни, компрессорные устройства, душевые установки, оборудование для респираторной терапии и др. Условия для выживания легионелл в искусственных сооружениях более благоприятны, чем в естественных, что приводит к накоплению в них возбудителя в высокой концентрации. Легионеллы активно ко-

лонизируют синтетические и резиновые поверхности водопроводного, промышленного, медицинского оборудования, так называемых “биопленок”, в которых легионеллы значительно более устойчивы к действию дезинфицирующих веществ [1, 2, 10].

Механизм передачи легионеллезной инфекции – аспирационный, путь передачи – воздушно-капельный, а основной фактор передачи – мелкодисперсный аэрозоль. Практически все крупные эпидемические вспышки и многие спорадические случаи легионеллеза связаны с распространением мелкодисперсного аэрозоля, содержащего легионеллы и генерируемого бытовыми, медицинскими или промышленными водными системами.

Сочетание высокой концентрации легионелл в водной среде с источником мелкодисперсного аэрозоля позволяет возбудителю попасть в респираторные отделы легких, где происходит контакт с альвеолярными макрофагами, в которых вирулентные штаммы активно размножаются. Отсутствие рецепторов, позволяющих легионеллам “закрепиться” в клетках мерцательного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей, объясняет отсутствие контагиозности при легионеллезе.

При спорадическом легионеллезе и отдельных нозокомиальных вспышках заболевания возможна аспирация воды, контаминированной легионеллами, без образования аэрозоля. Это обусловлено возрастанием восприимчивости к легионеллезу лиц со сниженной иммунологической реактивностью на фоне сопутствующих заболеваний, иммуносупрессивной терапии и др.

При анализе эпидемической заболеваемости показано, что болезнь легионеров (легионеллезная пневмония) развивается у 5–10% лиц, находившихся в зоне действия контаминированного легионеллами аэрозоля. Лихорадка Понтиак (острое респираторное заболевание легионеллезной природы) поражает 80–100% таких лиц.

Спорадический легионеллез выявляют, как правило, у лиц среднего и пожилого возраста на фоне действия таких факторов риска, как курение, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия, первичные и вторичные иммунодефициты. Легионеллы вызывают 2–6% от общего числа пневмоний и до 10–15% так называемых атипичных пневмоний, вызываемых микоплазмами, хламидиями, легионеллами и коксиеллами. У детей легионеллез выявляют редко, обычно на фоне сопутствующих заболеваний.

Болезнь распространена повсеместно, наибольшее количество случаев выявлено в странах Европы и в США. Так, в частности, заболеваемость легионеллезом в США оценивается как 6/100 000 насе-

ления. При этом 0,5–4% всех случаев пневмонии, требующей госпитализации, представлены болезнью легионеров [21]. Случаи легионеллеза выявляют круглогодично, но пик заболеваемости приходится на летние месяцы.

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

В последние годы особое значение придается проблеме легионеллеза, возникающего во время путешествий, диагностируемого, как правило, по возвращению из них. Более 30% случаев спорадического легионеллеза, многочисленные эпидемические вспышки в гостиницах, нередко с летальным исходом, послужили основой создания единой международной системы эпидемиологического надзора за случаями легионеллеза, связанного с поездками [22].

Риск возникновения нозокомиального (внутрибольничного) легионеллеза определяется не только возможностью контаминации легионеллами систем водоснабжения, кондиционирования, медицинского оборудования, но и наличием чувствительных к инфекции лиц с нарушениями клеточного иммунитета. В отделениях онкологии или трансплантации органов при контаминации легионеллами водных систем частота легионеллеза в этиологической структуре нозокомиальных пневмоний составляет 15–20%, а летальность – 30–40%. Помимо *L. pneumophila* внутрибольничную инфекцию нижних дыхательных путей часто вызывает вид *L. micdadei*.

Клиническое течение

Традиционно выделяют две клинические формы легионеллеза – *болезнь легионеров* и *понтиакскую лихорадку* [23, 24].

Безусловно, ведущей клинической формой легионеллезной инфекции является легочная (собственно болезнь легионеров). Она характеризуется четко очерченной симптоматикой воспаления легочной ткани, чаще очагового или очагово-сливного (псевдолобарного).

Инкубационный период составляет обычно 2–10 дней. Однако на фоне иммунологических нарушений он может затянуться до 3 нед и более. В продромальный период отмечаются повышенная утомляемость, анорексия, умеренная головная боль. Одним из ранних симптомов заболевания может быть преходящая диарея, как правило, предше-

ствующая лихорадке. Температура тела остается нормальной или умеренно повышенной.

В дальнейшем резко ухудшается состояние с нарастанием астенизации вплоть до адинамии. Высокая лихорадка достигает фебрильного уровня, сопровождается ознобом, профузной потливостью, нередко интенсивными болями в груди (последние связываются с развитием фибринозного плеврита). Одышка, объясняемая массивностью пневмонической инфильтрации и вовлечением в патологический процесс плевры, появляется уже в первые сутки болезни и прогрессирует при неадекватном лечении.

Одним из грозных осложнений болезни легионеров является острая дыхательная недостаточность, диагностируемая у 20–30% больных и требующая респираторной поддержки. В ряде случаев развиваются инфекционно-токсический шок и острая почечная недостаточность. Часто пальпируется увеличенная плотная печень. Лихорадка, преимущественно ремиттирующего типа, продолжается 12–15 дней. Симптомы поражения верхних дыхательных путей наблюдаются редко. Чаще бывает малопродуктивный кашель, с течением времени приобретающий продуктивный характер с отделением слизисто-гнойной мокроты. Кровохарканье встречается в среднем у 20% больных.

Наряду с респираторными проявлениями присутствует и внелегочная симптоматика, в частности синдром токсической энцефалопатии (головная боль, ориентационные и мнестические нарушения, спутанность сознания). Описаны случаи энцефалита и менингоэнцефалита. Приблизительно с равной частотой встречаются миалгии и полиартралгии.

У 25% больных имеются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе, диарея). У части из них абдоминальный синдром может превалировать в картине заболевания, “затмевая” клинику легочного воспаления. В отдельных случаях отмечаются поражения сердца (перикардит, миокардит), почек (гломерулонефрит, абсцесс), гепатоспленомегалия.

Для легионеллезной пневмонии не характерны абсцедирование, развитие пневмоторакса и эмпиемы плевры.

При лабораторном исследовании крови выявляются относительная или абсолютная лимфопения на фоне умеренного лейкоцитоза (впрочем у 20% больных регистрируется выраженный лейкоцитоз – до $20 \times 10^9/\text{л}$ и более), увеличение СОЭ, нередко до 60–80 мм/ч. При биохимическом исследовании крови могут обращать на себя внимание цитолиз, диспротеинемия со снижением содержания альбуминов, гипонатриемия, гипофосфатемия.

При рентгенографии органов грудной полости в 60–70% случаев уже на ранней стадии болезни легионеров визуализируются односторонние пневмонические инфильтраты. В последующие 2–3 сут отмечается прогрессирование инфильтративных изменений с вовлечением в процесс новых сегментов, в том числе и контрлатеральных. Утолщение костальной и междолевой плевры, ограниченный плевральный выпот определяются у каждого второго пациента. Обращает внимание длительное разрешение легочных и плевральных изменений (до 11 нед и более), значительно “отстающее” от сроков клинического выздоровления.

Летальность при болезни легионеров колеблется от 8 до 39% и более. При этом у больных с иммунологическими нарушениями, обусловленными приемом цитостатиков и/или системных глюкокортикоидов, она может достигать 80%.

Вторая форма болезни, обусловленная легионеллезной инфекцией, описана в 1968 г. в период вспышки непневмонического гриппоподобного заболевания среди служащих и посетителей департамента здоровья в Понтиаке (США). Этот ОРЗ-подобный синдром, названный впоследствии понтиакской лихорадкой, представлен следующей симптоматикой: 1–2-дневное повышение температуры тела, сухой кашель, катаральные явления в носоглотке, головные и мышечные боли.

Инкубационный период этой формы легионеллеза составляет 4–60 ч (обычно 36–48 ч). В отличие от пневмонической формы легионеллеза (болезни легионеров) диарея при понтиакской лихорадке регистрируется редко. Заболевание протекает, как правило, в нетяжелой форме и разрешается самостоятельно в короткие сроки (2–7 дней). Летальные исходы при этой форме легионеллеза не зарегистрированы.

Эпидемические вспышки понтиакской лихорадки нередко несут за собой так называемый *пневмонический шлейф* (скорее всего обусловленный суперинфекцией распространенными бактериальными возбудителями, колонизирующими верхние дыхательные пути) – до 10% случаев.

Носительство и персистенция легионелл в организме человека не описаны.

Лечение

Рассмотрению вопросов антибактериальной терапии легионеллеза следует, очевидно, предпослать указание на следующие особенности инфекции.

Первая из них и, очевидно, наиболее важная – внутриклеточное размножение бактерий и их локализация в “непереваривающей” фагосоме. Данное свойство предохраняет легионеллы от

воздействия антибиотиков, накапливающихся экстрацеллюлярно, то есть в интерстициальной жидкости.

В т о р а я состоит в том, что эрадикация легионел не может быть достигнута одними лишь клетками неспецифической противoinфекционной защиты (полиморфно-ядерные лейкоциты, макрофаги), независимо от того активны они или нет. Это свойство объясняет тот факт, что у части больных с иммунологическими нарушениями отмечается рецидив легионеллезной инфекции тотчас после прекращения антибактериальной терапии [25].

Необходимо отметить, что контролируемые проспективные исследования по оценке эффективности различных подходов к антибактериальной терапии легионеллеза пока не проводились. В действительности ретроспективный анализ печально знаменитой “филадельфийской” вспышки, во время которой заболел 221 человек, из которых 34 умерли (летальность – 15,4%), продолжает оставаться основным источником информации о лечении болезни легионеров. В этом смысле показательна сравнительная летальность больных, получавших различную антибактериальную терапию в период “филадельфийской” вспышки (табл. 4).

Очевидно, что подобное сравнение не вполне корректно, поскольку пациенты не были сопоставимы по тяжести течения болезни. Так, получавшие комбинированное лечение цефалоспоринами и

аминогликозидами, могли иметь более тяжелое течение болезни легионеров, чем те, кто получал эритромицин или тетрациклин.

Впрочем, результаты последующих ретроспективных исследований подтвердили справедливость первоначально сложившегося мнения о клиническом превосходстве эритромицина над другими антибиотиками. Так, в частности, летальность больных, получавших эритромицин, в 2–4 раза оказывалась меньше, чем больных, получавших другую антимикробную химиотерапию (табл. 5).

Не будет преувеличением сказать, что едва ли не все классы антибиотиков использовались в лечении болезни легионеров. В отношении каждого из направлений антимикробной химиотерапии сообщалось как об удачах, так и неудачах. И тем не менее в лечении легионеллеза, как и любой другой внутриклеточной инфекции, приоритет остается за антибиотиками, обладающими способностью к внутриклеточной пенетрации и аккумуляции, – макролидами, рифампицином, тетрациклинами, фторхинолонами.

Подходы к антимикробной химиотерапии болезни легионеров представлены в табл. 6.

При относительно нетяжелом течении заболевания традиционно назначается эритромицин. Его комбинация с рифампицином – принятый стандарт лечения более тяжело протекающих случаев инфекции. В экспериментальных условиях добавление к эритромицину рифампицина уменьшало степень легочного повреждения, но не влияло на выживаемость подопытных животных в сравнении с монотерапией эритромицином.

Предполагается, что рифампицин по терапевтической эффективности может быть сравним с комбинированным лечением. Однако риск развития резистентности к нему в процессе монотерапии оправдывает совместное назначение двух антибиотиков.

Так называемые “респираторные” фторхинолоны, то есть с повышенной активностью в отношении пневмотропных микроорганизмов – пневмококков, микоплазм, легионелл и хламидий, могут представлять собой приемлемую, если не более эффективную

химиотерапию.

Таблица 4. Летальность и характер антибактериальной терапии в период “филадельфийской” вспышки болезни легионеров (1976)*, %

Препараты антибактериальной терапии	Летальность
Эритромицин	11
Тетрациклин	10
Хлорамфеникол	15
Пенициллины	20
Цефалоспорины/аминогликозиды	40

* D.W. Fraser et al., 1977 [33].

Таблица 5. Сравнительная летальность при болезни легионеров в зависимости от приема эритромицина*, %

Тип вспышки (число больных)	Да	Нет
Внебольничная (203)	10	25
Нозокомиальная (34):		
у больных с иммунологическими нарушениями	37	83
у иммунокомпетентных больных	0	20
Смешанная (63)	4	16

* P.H. Edelstein, 1996 [21].

Таблица 6. Подходы к антибактериальной терапии болезни легионеров*

Антибиотик	Дозы
Терапия выбора	
Эритромицин (\pm рифампицин**)	Внутривенно 500 мг – 1,0 г каждые 6 ч Внутри 500 мг каждые 6 ч
Альтернативная терапия	
Азитромицин	Внутри 500 мг каждые 24 ч в первый день, далее – 250 мг каждые 24 ч следующие 4 дня
Кларитромицин	Внутри 250 мг каждые 12 ч
Ципрофлоксацин	Внутривенно 400 мг каждые 12 ч Внутри 500 мг каждые 12 ч
Офлоксацин	Внутривенно или внутри 400 мг каждые 12 ч
Доксициклин (\pm рифампицин**)	Внутривенно 200 мг каждые 12 ч (первые 2 дозы), затем 200 мг каждые 24 ч Внутри 200 мг (первая доза), затем 100 мг каждые 12 ч или 200 мг каждые 24 ч
Ко-тримоксазол (\pm рифампицин**)	Внутривенно или внутри из расчета 5 мг триметоприма/кг каждые 8 ч

* Р.Н. Edelstein, 1993, 1998 [24, 27], J.G. Bartlett et al., 2000 [34].

**Рифампицин назначается только в комбинации: внутривенно или внутри в дозе 600 мг каждые 12 ч.

альтернативу комбинированному применению эритромицина и рифампицина. Предпочтительное использование (особенно в лечении тяжелых случаев болезни) фторхинолонов, а также таких новых макролидов, как азитромицин и кларитромицин, объясняется их превосходством над эритромицином в экспериментальных условиях, а также худшей переносимостью последнего [26, 27, 28].

Продолжительность антибактериальной терапии должна составлять 2–3 нед (исключение представляет азитромицин) ввиду реального риска рецидива болезни легионеров при менее продолжительном лечении.

Этиологическая диагностика

Существуют *пять* основных методических подходов, используемых в диагностике легионеллеза [8, 22, 25, 29]:

- 1) выделение культуры возбудителя – “золотой стандарт”;
- 2) определение уровня антител;
- 3) определение растворимого антигена легионелл в моче;
- 4) выявление возбудителя в клиническом материале с помощью метода иммунофлюоресценции;
- 5) выявление возбудителя с помощью ДНК-зондов или *полимеразной цепной реакции* (ПЦР).

О значении различных методических подходов свидетельствуют данные о чувствительности и специфичности методов (табл. 7) и рекомендации по диагностике легионеллеза Всемирной организации здравоохранения [30].

В случае острой инфекции нижних дыхательных путей (клинически и рентгенологически под-

твержденной пневмонией) **диагноз легионеллеза считается установленным:**

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

Диагноз считается предположительно установленным:

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

Для выделения легионелл используют клинический материал, взятый при бронхоскопии, плевральный экссудат, биоптаты или материал аутопсии (легкое), мокроту [25, 31]. Для выделения и культивирования легионелл используют буферный угольно-дрожжевой агар с α -кетоглутаровой кислотой (среда ВСУЕ α).

Таблица 7. Сравнительная характеристика различных методов диагностики инфекции *Legionella pneumophila*, %*

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

* P. Edelstein, 1994 [8], T. Harrison et al., 1998 [31].

Состав среды BCYEα: дрожжевой экстракт – 10 г, активированный уголь – 2 г, L-цистеин – 0,4 г, пиродифосфат железа растворимый – 0,25 г, ACES буфер – 10 г, агар – 15 г, α-кетоглутаровая кислота – 0,25 г, 980 мл дистиллированной воды.

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

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

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

В качестве контрольной среды обычно используют кровяной агар без L-цистеина или триптиказосоевый агар. Рост во втором пассаже на угольно-дрожжевом агаре при отсутствии роста на кон-

трольной среде обычно достаточен для подтверждения выделения культуры рода *Legionella* spp.

Если культура растет на контрольной среде, то это не *Legionella* spp.

Клинический материал часто оказывается контаминированным микрофлорой, быстрый рост которой при высеве на питательные среды не позволяет выделить культуру легионелл. Для ингибирования роста посторонней микрофлоры в среду добавляют 4 мкг/мл цефамандола, 80 ЕД/мл полимиксина В и 8 мкг/мл анизомицина. Цефамандол можно заменить ванкомицином (0,5 мкг/мл). Следует отметить, что цефамандол в отличие от ванкомицина подавляет рост некоторых видов легионелл, не продуцирующих β-лактамазы, включая и *L. micdadei*.

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

Для выделения и культивирования легионелл используют также коммерческие среды.

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

Для идентификации выросших колоний легионелл используют фенотипические маркеры (табл. 2), реакцию иммунофлюоресценции или латекс-агглютинации с помощью коммерческих набо-

ров. В последние годы для быстрой идентификации колоний легионелл хорошо зарекомендовал себя набор для латекс-агглютинации "Dry Spot" производства фирмы "Oxoid" (Англия). Фирма выпускает 3 варианта набора, позволяющих выявлять колонии *L. pneumophila* серогруппы 1, *L. pneumophila* серогрупп 2–14, других видов легионелл, что вполне достаточно для практической лабораторной диагностики легионеллеза.

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

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

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

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

Метод прямой иммунофлюоресценции – экспресс-метод, позволяющий обнаружить возбудитель в клиническом материале (материал, взятый при бронхоскопии и биопсии, плевральный экссудат) в острый период заболевания. Для диагностики используют легионеллезные диагностические тест-системы "Genetic System Corp." (США), "Viramed" (Германия), ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН.

К сожалению, применение данного метода связано с необходимостью проведения инвазивных манипуляций для сбора материала, так как в мокроте возбудитель легионеллеза выделяют редко. Кроме того, моноклональные антитела к видоспецифическому антигену *L. pneumophila* дороги, а тест-систе-

мы на основе поликлональных антител могут давать перекрестные реакции с *Pseudomonas* spp., *Flavobacterium* spp. и *Bacteroides* spp. [8].

В последние годы для экспресс-диагностики легионеллеза стали использовать иммуноферментный метод, позволяющий выявить растворимый антиген легионелл в моче в первую неделю заболевания – тест-системы фирм "Binax" (США) и "Biotest" (Германия) [31, 32]. Международные испытания, проводившиеся в 1998–1999 гг. под эгидой Европейской рабочей группы по контролю легионеллезной инфекции, в которых участвовали 14 лабораторий, показали высокую чувствительность и специфичность этого метода в обнаружении *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче.

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

Фирмой "Binax" (США) недавно разработан иммунохроматографический быстрый метод выявления легионеллезного антигена в моче ("Now Legionella"). Предварительные данные свидетельствуют, что метод практически не уступает по чувствительности и специфичности иммуноферментному методу и не требует специального оборудования. С учетом того, что данная фирма уже выпускает или заканчивает апробацию аналогичных тест-систем для выявления в моче антигена *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. pneumoniae*, ускоренный иммунохроматографический метод представляется весьма перспективным для этиологической диагностики пневмоний.

Однако стоимость данного теста, весьма просто в постановке, не ниже, чем иммуноферментного анализа. Высокая же стоимость иммуноферментных тест-систем для диагностики легионеллеза остается существенным тормозом их более широкого применения в лабораторной диагностике.

Для выявления легионелл используется и ПЦР. При этом обычно используют праймеры фрагмента *tip* гена или 16S рРНК *L. pneumophila* (ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, "Perkin Elmer", США). Метод достаточно специфичен для *L. pneumophila*, хотя в ряде работ указывают на возможность перекрестных реакций с бактериями рода *Pseudomonas*. Поэтому в настоящее время ПЦР для диагностики легионеллеза можно рекомендовать как дополнительный, а не альтернативный тест ранее перечисленным методам [22, 25, 29].

Профилактика

Профилактические мероприятия включают:

1) грамотную инженерно-техническую эксплуатацию водных систем, представляющих потенциальную опасность возникновения эпидемических вспышек легионеллеза (системы центрального кондиционирования воздуха гостиниц, больниц, учреждений и промышленных предприятий, системы горячего водоснабжения лечебных учреждений, гостиниц, лабораторное и медицинское оборудование для респираторной терапии, оборудование для бальнеологических процедур, душевые установки, вихревые ванны, природные термальные источники);

2) периодическую механическую очистку водных систем, представляющих потенциальную опасность;

3) подъем температуры воды эксплуатируемых объектов выше 60°C;

4) минимизацию резких переходов температуры и давления в водных системах;

5) обеззараживание воды с помощью гипохлорита кальция в концентрации 3,3 мг свободного хлора на 1 л.

В последние годы на смену хлорированию и термообработке, негативно влияющих на эксплуатационные характеристики водных систем и приборов, активно внедряются в практику дезинфектанты, не содержащие хлора, а также ультрафиолетовое облучение или приспособления, обогащающие воду ионами серебра и меди.

Заключение

Можно констатировать, что, несмотря на 25-летний период активного изучения проблемы легионеллеза, остается еще много сложных и нерешенных вопросов.

Таксономия легионелл, основанная на степени гибридизации ДНК, крайне неудобна для практических целей. Для микробиологов, эпидемиологов, гигиенистов и инфекционистов практическое значение имеет лишь вид *L. pneumophila*, в значительно меньшей степени – 4–5 других видов. Остальные виды, которых насчитывается более 35, представляют интерес только для специалистов в области геносистематики.

Литература

1. Прозоровский С.В., Покровский В.И., Тартаковский И.С. Болезнь легионеров. Легионеллез. М.: Медицина; 1984.
2. Тартаковский И.С. Болезнь легионеров. Легионеллез – прошлое, настоящее, будущее. Медицина для всех 2000; 2: 23-5.

Существование более 40 видов легионелл значительно затрудняет идентификацию выделенных культур легионеллоподобных микроорганизмов. Поэтому большинство существующих тестов предназначено для быстрого выявления 3 вариантов культур легионелл, малосвязанных с таксономией, но имеющих реальное практическое значение:

- 1) *L. pneumophila* серогруппы 1;
- 2) *L. pneumophila* серогрупп 2–16;
- 3) другие виды легионелл.

В эпидемиологии остаются неясными факторы, обуславливающие возникновение массовых эпидемий легионеллеза, родственных “филадельфийской” вспышке 1976 г. или эпидемии в Голландии в 1999 г. И хотя эти две памятные даты в истории изучения болезни разделяют 23 года и многое стало известно об экологии легионелл, путях передачи инфекции, восприимчивости человеческой популяции к легионеллезу, остается непонятным, почему в сходных условиях (высокая концентрация легионелл в водных системах, наличие источника аэрозоля) в одних случаях возникают массовые эпидемии, в других – отдельные спорадические или групповые случаи, а в третьих – заболевание вообще не развивается?

Гигиенический аспект проблемы легионеллеза связан с отсутствием реальной возможности полной элиминации легионелл из водных систем. Большинство методов дезинфекции водных систем направлены на предотвращение превышения пороговой концентрации легионелл (10^4 КОЕ/л), за которой становится реальным распространение легионеллезной инфекции.

Значительный прогресс в лабораторной диагностике легионеллеза достигнут в результате внедрения в практику метода выявления растворимого антигена *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче иммуноферментным и иммунохроматографическим методами, не уступающими по чувствительности и специфичности культуральному. С разработкой аналогичных тест-систем для других видов легионелл и снижением стоимости экспресс-методов диагностика станет более доступной для практических лабораторий.

3. McDade J.E. Legionnaires disease 25 years later – lessons learned. Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26-29; Ulm, Germany. Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; 2000. p. 3.
4. Plauffe J.F. Diagnosis and treatment of legionellosis. Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26-29; Ulm, Germany. Ulm:

- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; 2000. p. 15-6.
5. Den Boer J.W., Yzerman E.P.F., Schellekens J., Lettinga K.D. A large outbreak of Legionnaires' Disease at a Dutch flower show. Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26-29; Ulm, Germany. Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; 2000. p. 22.
 6. Barbarel J.M., Brelman R.F., Dufour A.P., editors. Legionella. Current status and emerging perspectives. Washington: ASM-press; 1992.
 7. Brenner D.J., Steigerwalt A.G., Gorman G.W., et al. Ten new species of Legionella. Int J Syst Bacteriol 1985; 35:50-9.
 8. Edelstein P.H., Meyer R.D. Legionella pneumonias. In: Pennington I.E., editor. Respiratory infections: diagnosis and management. New York: Raven Press; 1994. p. 455-84.
 9. Harrison T.G., Taylor A.G., editors. A laboratory manual for Legionella. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 1988.
 10. Epidemiology, Prevention and control of Legionellosis. Memorandum from a Who meeting. Bull of the Who 1990; 68:155-64.
 11. Тартаковский И.С., Белый Ю.Ф., Прозоровский С.В. Механизмы внутрифагоцитарного паразитизма легионелл и других бактерий. Журн микробиол 1989; 12:93-100.
 12. Belyi Yu. Intracellular parasitism and molecular determinants of Legionella virulence. Intern Microbiol 1999; 2:145-54.
 13. Swanson M.S., Sturgill-Koszycki S., Hammer B.K., et al. Legionella pneumophila replication vacuole biogenesis, a consequence of growth phase regulated virulence. Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26-29; Ulm, Germany. Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; 2000. p. 4-5.
 14. Heaner K., Brand B., Steinert M., et al. Function and expression of Legionella pneumophila surface factors. Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26-29; Ulm, Germany. Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; 2000. p. 5-6.
 15. Белый Ю.Ф., Тартаковский И.С., Вертиев Ю.В., Езепчук Ю.В., Прозоровский С.В. Характеристика цитолизина Legionella pneumophila. Журн микробиол 1988; 2:4-7.
 16. Белый Ю.Ф., Вертиев Ю.В., Тартаковский И.С. Расщепление акцептарных белков протеинокиназной системы эукариотических клеток цитолизинном легионелл. Журн микробиол 1991; 8:27-30.
 17. Тартаковский И.С., Зубашев И.К., Пронин А.В. и др. Иммунологические свойства главного белка внешней мембраны легионелл. Журн микробиол 1990; 6:88-92.
 18. Belyi Y.F., Petrosov V.V., Mesheryakova I.S., Tartakovskii I.S. Lire Tularemia vaccine confers protection against lethal. Legionella and Listeria infections in experimental animals. FEMS Immunol Med Microbiol 1996; 13:211-3.
 19. Abu Kwaik Y. Molecular bases of invasion of mammalian and protozoan cells on Legionella pneumophila. Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26-29; Ulm, Germany. Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; 2000. p.10.
 20. Маракуша Т.И., Темешникова Н.Д., Тартаковский И.С. Получение, биологическая характеристика мутантов L. pneumophila, устойчивых к некоторым аминогликозидным антибиотикам и их протективные свойства. Антибиотики и химиотер 1997; 10:33-8.
 21. Edelstein P.H. Management of Legionellosis. In: Pechere J.-C., editor. Intracellular bacterial infections. Worthing: CMP; 1996. p. 79-86.
 22. Berdal B.P., editor. Legionella infections and atypical pneumonias. Proceedings of the 11th Meeting of the European Working Group on Legionella infections; 1996 June 2-4; Oslo, Norway. Oslo: The Norwegian Defence Microbiological Laboratory; 1996.
 23. Bartlett C.L.R., Macrae A.D., Macfarlane J.T. Clinical aspects and diagnosis of Legionella infection. In: Legionella infections. London: Edward Arnold; 1986. p. 37-55.
 24. Edelstein P.H. Legionnaires' disease. Clin Infect Dis 1993;16:741-9.
 25. Покровский В.И., Прозоровский С.В., Малеев В.В., Тартаковский И.С. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний. М: Медицина; 1995.
 26. Edelstein P.H. Antimicrobial therapy for Legionnaires' disease: a review. Clin Infect Dis 1995; 21 Suppl 3: 5265-76.
 27. Edelstein P.H. Antimicrobial therapy for Legionnaires' disease: time for a change. Ann Intern Med 1998; 129: 328-9.
 28. Marston B.J., Lipman H.B., Breiman R.F. Surveillance for Legionnaires' disease: risk factors for morbidity and mortality. Arch Intern Med 1994; 154: 2417-22.
 29. Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний. Клини микробиол антимикроб химиотер 2000; 2(1): 60-8.
 30. WHO Recommended Surveillance Standarts, 1999.
 31. Harrison T., Uldum S., Alexien-Daniel S. A Multicenter Evaluation of the biotest Legionella urinary antigen Eia. Clin Microb Infect 1998; 4: 359-65.
 32. Pasculle W. Update on Legionella. Clin Microbiol Newsletter 2000; 22: 97-101.
 33. Fraser D.W., Tsai T.R., Ovenstein W., et al. Legionnaires' disease: Description of an epidemic of pneumonia. N Engl J Med 1977; 297:1189-97.
 34. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2000; 31: 347-82.