

# Легионелози

Доц. Майда Тихолова<sup>1</sup>, проф. Иван Митов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра инфекциозни болести, МУ, София

<sup>2</sup>Катедра микробиология, МУ, София

## Определение

Остро инфекциозно заболяване, което се причинява от *Legionella pneumophila* и протича под формата на тежка пневмония (легионерска болест) или грипозно заболяване (трепка на Pontiac).

**Ключови думи:** водниста диария, противодиарийни средства, расесадотрил, рехидратираща терапия

## Етиология

Род *Legionella* включва 48 вида и повече от 70 серогрупи с множество серотипове. Около половината от тях причиняват инфекции в човека. Основният причинител на легионелозите е *Legionella pneumophila*, серотипове, които са отговорни за 85% от заболяванията. Те са нежни пръчковидни (0,3–0,9 x 1–8 µm) грам-отрицателни бактерии с изразен полиморфизъм. Подвижни са и имат 1 до 2 полярно разположени ресни. Притежават пили, които са важни фактори на адхезията. Много видове имат микрокапсули, които потискат фагоцитозата. Не образуват спори.

Легионелите са сапрофити в сладките води в околната среда. Те са облигатни аероби и са силно възкрателни за култивиране. За първична изолация се използват кръвен, шоколадов, серумен и др. агарови среди, снабдени с L-цистеин, α-кетоглутарат, хемоглобин или железни соли и грождев екстракт, както и антибиотици за потискане растежа на съпътстващата флора. Най-често използваната среда е BCYEА (буферирани възглицно-грождев екстракт агар). Развиват се за 3–5 дни в атмосфера на 3–5% CO<sub>2</sub>. Образуват характерни колонии – 2–3 mm в диаметър, плоски до леко изпъкнали, с гладка повърхност и сивобелезникави. Не ферментират захарите. Получават енергия от разграждането на аминокиселини.<sup>4, 11</sup>

## Епидемиология

Легионелозата е типична сапроноза. Резервоар на инфекцията и естественото място за обитаване на *Legionella pneumophila* са природните сладки води, като реки, езера, извори и термални замърсени води. Колонизацията с *Legionella pneumophila* на водопроводните системи зависи от множество фактори: температура, натруп-

ване на седимент и наличие на коменсална микрофлора. Микроорганизмът често се открива на гръното на резервоари за вода, където тези условия са оптимални за него. Водно-охладителните кули и изпарителните кондензори предават топлина на околния въздух чрез директен контакт с вода. Въздушният поток, който съществува от тези устройства, може да аерозолира водата и, когато тя е контаминирана, се получават условия за аерозолна трансмисия на *Legionella pneumophila*. Значение за разпространението на инфекцията имат съоръжения, генериращи аерозоли в обществените сгради, водоснабдителни системи, климатични инсталации, апарати за обдишване, фонтани, водопади, басейни и др. Установено е, че присъствието на симбиотични микроорганизми, включително амеби и цианобактерии, е необходимо условия за оптималното размножаване на *Legionella pneumophila*. Вътреклетъчната локализация и размножаване на легионелите в амебите допринася за устойчивостта им във външна среда.<sup>2, 3, 8</sup>

Механизмът на заразяване е чрез вдъшване на заразени аерозоли. Респираторни устройства, напълнени с чешмяна вода, могат да аерозолират причинителя и да доведат до нозокомиални инфекции. Аспирацията на контаминирана вода е важен път за разпространение на инфекцията. Проучванията показват, че душовите устройства не представляват риск. Няма доказателства за предаване инфекцията от човек на човек.

Заболяванията се срещат по-често с нарастване на възрастта, при пациенти, които пушат и при тези с диабет, хронични белодробни заболявания, хронични бъбречни и злокачествени заболявания и при имунокомпрометиран лица. Мъжете са засегнати 2,5 пъти по-често от жените.

Множество проучвания показват, че легионелите (сlegt *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) са сред трите водещи микробни причинителя, които предизвикват хоспитализации на пневмонии, придобити в обществото, като причиняват 3 до 15% от тези случаи. Легионелите предизвикват и между 10 и 50% от нозокомиалните пневмонии. Трепката Pontiac възниква

в епидемии с високото ниво на заболяемост (до 90%). Описани са вътреболнични епидемии сред хоспитализирани пациенти. Често инфекциите остават недиагностицирани.<sup>2, 3, 8</sup>

### Патогенезата и вирулентността на легионелите е полифакторно обусловена

Легионелите проникват в белите дробове чрез аспирация, инхалиране или по хематогенен път от друго огнище в организма. Не е доказано колонизиране на орофаринкса с легионели. След навлизане на причинителя в горните дихателни пътища цилиарните епителни клетки започват да го елиминират активно. Въпреки това легионелите адхерират към респираторните епителни клетки чрез своите пили и се размножават в тях. Критичният момент за по-нататъшния ход на инфекцията е достигането на легионелите до алвеоларния епител.<sup>4, 11</sup>

Легионелите са факултативни вътреклетъчни бактерии. В белите дробове бактериите активират комплемента и се покриват с неговия С3b-компонент. Така опсонизираните бактерии адхерират към С3b-рецепторите на алвеоларните макрофаги, поглъщат във фагозоми. Бактериите преживяват и се размножават в мононуклеарните фагоцити, тъй като образуването на фаголизозоми е инхибирано. Размножаващите се бактерии продуцират протеолитични ензими, фосфолипаза, липаза и нуклеаза. Отделените от разградените макрофаги окислителни радикали и лизозомни хидролазни ензими действат токсично на околните клетки и амплифицират възпалението. Освободените бактерии попадат в нови макрофаги. Този процес е свързан с освобождаване на хемотаксични цитокини и хемокини, които привличат полиморфонуклеарните левкоцити (ПМН) и макрофаги. Пневмонията е следствие от възпалителния отговор и развиващия се клетъчно-медиан имунитет (КМИ). Като грам-отрицателни, легионелите притежават ендотоксин, който има роля в патогенезата на заболяването.

Клетъчно медианният имунитет (КМИ) е основният специфичен защитен механизъм на инфекцията. Вътреклетъчното размножаване на легионелите се потиска от активирани макрофаги, които се активират от секретирания от специфичните (сенсублизирани) Th1-лимфоцити IFN- $\gamma$ . Заболяването е по-често и протича по-тежко при хора с потиснат КМИ.<sup>4, 11</sup>

### Клинична картина

Инфекцията с *Legionella spp.* протича в две твърде различни клинични форми:

- треската Pontiac и
- пневмония („легионерска болест“ в тесния смисъл на понятието).

Счита се, че факторите, които повлияват протичането на заболяването под една или друга форма, са: големината на инфектиращата доза, механизма на предаване и защитните механизми на организма.

Инкубационният период на легионерската болест е 2–10 дни, обикновено 5–6 дни, а на треската Pontiac е по-къс: 5–66 h, средно 24–28 h.<sup>2, 9, 11</sup>

Треската Pontiac е остро грипозно самоограничаващо се заболяване. Началото е остро с общо неразположение, миалгии, фебрилитет до 39–40°C, втрисане и главоболие. Пряко пациентите са със суха кашлица, главозамаяване и загене. В кръвната картина не се установяват промени. Рентгеновото изследване на белите дробове не показва отклонения от нормата. Заболяването преминава за 1 седмица. Лечението е симптоматично.

### Легионерска болест

Заболяването обхваща широк спектър прояви: от лека кашлица до тежка пневмония, с дихателна недостатъчност и мултиорганно засягане. Започва остро с фебрилитет, миалгии, анорексия и главоболие. Болните често са потиснати, объркани. Може да имат коремни болки, преходна диария. През първите дни кашлицата е лека и непродуктивна, постепенно се усилва, става мъчителна с отделяне на гъсти слузно-гнойни храчки, при част от болните примесени с кръв. Налице е задух. Болка в гърдите може да бъде водещо оплакване при болните. В случаите, когато е съчетана с кръвохрак, често се поставя диагнозата бактериален тромбоемболизъм. При обективното изследване се установяват данни за лобарна или лобуларна пневмония. В около ¼ от болните има плеврален излив. При възрастни пациенти е налице релативна брадикардия, склонност към хипотензия.

При имунокомпетентни индивиди смъртността е около 10%, но при имунокомпрометирани тя достига 30 до 50%, особено ако диагнозата е закъсняла.

Симптомите от страна на НС са разнообразни – от главоболие и летаргия до енцефалопатия. Качествените и количествените промени в съзнанието са най-честите нарушения.<sup>2, 9, 11</sup>

Тежките форми се характеризират с: дихателна недостатъчност, двустранна пневмония, бързо напредване на белодробните инфилтративни промени или наличие на 2 от следните критерии:

- кръвна урея >30 mg/dL;
- диастолно кръвно налягане <60 mmHg;
- дихателна честота >30/min.

Клинико-лабораторните данни показват лев-

коцитоза с неутрофилно олеяване, ускорена СУЕ, хематурия, хипофосфатемия, хипонатриемия. Последната (серумен натрий <130 mEq/L) е значително по-честа при легионерската, отколкото при другите бактериални пневмонии.

Образните изследвания при ЛБ не установяват специфични промени. Характерно е бързо асиметрично прогресиране на инфилтративните изменения в белите дробове. При около ¼ от болните се откриват инфилтрати, описани като интерстициални. Обичайно промените са едностранни и разположени предимно в долните белодробни дялове. При ¼ от пациентите се срещат плеврални изливи. Кухини и абсцеси са редки и се установяват предимно при имунокомпрометирани.

Съществена особеност на легионерската болест е, че няма съответствие между обхвата на рентгеновите изменения и тежестта на клиничното протичане и прогнозата. Рентгеновата находка изостава във времето от обективното подобрение на болните с няколко дни. Пълното обратно развитие на патологичните рентгенови промени е между 1 и 4 месеца.<sup>6, 9, 11</sup>

### Усложнения

При бактериална дисеминация на причинителя, особено при имунокомпрометирани пациенти, се наблюдават целулити, панкреатити, ендокардити и синуити. Описани са редица патологични състояния, свързани с легионерска болест: кожни обриви, хепатити, гломерулонефрит, рабдомиолиза, ДИК, тромбцитопения и др. Те отразяват тежестта на инфекцията, подлежащото състояние или са нежелани ефекти от лечението.<sup>11</sup>

### Диагноза

Въпреки че легионерската пневмония се разграничава трудно клинически от други бактериални пневмонии, съществени диагностични белези са откриването на хипонатриемия (серумен натрий <130 mEq/L), както и терапевтичното неповлияване от бета-лактамни антибиотици и аминогликозиди. Епидемиологичните данни за възможна експозиция или вътреболнична инфекция са от полза. Окончателната диагноза е микробиологична.

С Решение на Европейската комисия № 2002/253/ЕС от 19.03.2002 г. са приети следните критерии за диагноза:

■ **вероятен случай:** с клинични данни за легионерска болест и микробиологични резултати за вероятен случай или със сходна клинична картина и наличие на епидемиологична връзка;

■ **потвърден случай:** с клинични данни за легионерска болест и потвърден микробиологично.<sup>1</sup>

### Микробиологична диагноза

Изследват се храчки, транстрахеални аспирати, бронхоалвеоларен лаваж, материали, взети при отворена белодробна биопсия или транстрахеална биопсия, материал от трансторакална тънкоиглена аспирация, плеврален ексудат.

Бактериите се оцветяват трудно по Грам в клиничните материали. За целта се използва прекия имунофлуоресцентен метод (с моноклонални антители, белязани с флуоресцентно багрило), който е високо специфичен, но с малка чувствителност от 25–75% главно поради серогрупите и серотиповите различия на причинителя. Антигените на причинителя се излъчват в урината до 1 година от началото на инфекцията. Антигените различия обаче намаляват значението и на ELISA тестовете за доказване на антиген в урината и други клинични материали, поради което антигенният тест винаги се съпътства от културелно изследване.

Материалите се посяват на специфични за легионели хранителни среди. Характерният растеж (колонии с цвят на матово стъкло) на BCYE агар или среди, съдържащи L-цистеин и хемоглобин, и липсата на растеж в среди без тези добавки спомага за идентификация на легионелите. Допълнително се изготвят микроскопски препарати по Грам (слабо оцветени, полиморфни пръчици) и за имунофлуоресценция. Точната видова идентификация е възможна в референтни лаборатории чрез изследване на разклонените мастни киселини от клетъчната стена и чрез хибридизационни тестове с ДНК сонди.

Амплификационните тестове (PCR) засега не се използват, поради присъствието в секретите на инхибитори на амплификацията и честите фалшиво отрицателни резултати.

За серологично изследване се прилага индиректният имунофлуоресцентен тест. Титри над 1:128 към края на 3 седмица се приемат за диагностични. Показателно е 4-кратното нарастване на титъра на антителата в серума на болния, кое-

Тест	Чувствителност (%)	Специфичност (%)
Културелен	80	100
Уринарен антиген	70	100
Двойни серумни проби*	70–80	>90
Имунофлуоресцентен тест	25–75	95

\* Титър от единично изследване на антитела няма диагностична стойност

Табл. 1. Чувствителност и специфичност на диагностичните тестове за легионели

то се наблюдава в 25–40% от изследваните. Сероконверсията може да се забави до период от 6 месеца.<sup>1, 2, 8, 12</sup>

На практика за поставяне на етиологична диагноза предпочитаните тестове са: доказване на уринарен антиген или култивиране на причинителя от респираторни секрети върху селективни среди.

Чувствителността и специфичността на лабораторните тестове е показана на табл. 1.<sup>8, 12</sup>

**Диференциалната диагноза** на треската Pontiac включва всички ОРЗ – грип, парагрип, агеновирусни, коксаки вирусни инфекции и др. Легионерската пневмония трябва да се разграничи от други пневмонии с бактериален произход, вирусни пневмонии, ПАП от вирусен или бактериален произход. Характерно за тях е развитието им като следствие от остри респираторни заболявания, което обуславя остроото им начало. При легионерската болест началото е постепенно, локализацията на болестните промени в белите дробове е базална, чести са проявите от страна на другите органи и системи. Хипонатриемията е подчертана.

Микоплазмената пневмония започва с проявите на ОКГДП, боледуват предимно млади хора, често е под формата на малки взривове в семейства или колективи. В диференциалната кръвна картина преобладават мононуклеарните клетки. Пневмониите, причинени от *Chlamidia pneumoniae*, се откриват предимно при пациенти в напреднала възраст. Началните прояви са тези на фарингит или ларингит. Еволюира по-бавно, кашлицата се явява в края на първата седмица. Тя е суха, непродуктивна и протрахирана. Рентгенографски се намира алвеоларен или алвеоларно-интерстициален инфилтрат. Засягането на плеврата е по изключение. Изходът е благоприятен, но еволюцията е подчертано бавна.

Прогнозата на заболяването при леките случаи е добра. При тежките форми и пациенти, при които не е провеждано адекватно лечение, леталитетът е 15–20%. При имunosупресирани болни той достига до 50%.<sup>2, 6, 11</sup>

## Профилактика

Установяването на резервоара на легионелите във външната среда прави профилактиката на тази пневмония възможно. Дезинфекцията на системите за водно снабдяване в рискови сгради (болници, хотели) е ефективна профилактична мярка. Техниката за свръхзагряване и промиване, при която във всички крайни точки на системата се постига температура от 600°C, е успешна и се използва, особено при спешни състояния. Хипер-

хлорирането вече не се препоръчва, поради неопределената му ефективност, корозивния ефект на тръбите и канцерогенността на страничните продукти, които възникват в процеса на дезинфекция. Съществуват ефективни методи на мека и сребърна йонизация.

В болниците не трябва да се използва чешмяна вода в устройствата за апаратна вентилация.<sup>2, 9</sup>

## Лечение

Pontiac треската се лекува със симптоматични средства. Легионерската болест се лекува комплексно. Антибиотици на избор са антибиотици, които имат висока вътреклетъчна концентрация. Подходящи са макролидите (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин) и хинолоновите производни (ципрофлоксацин, левофлоксацин) в обичайните терапевтични дози. В тежките случаи се препоръчва комбинирана терапия с макролиди и рифампин. Съществено е ранното започване на етиологична терапия преди резултатите от микробиологичната диагноза.<sup>5, 7, 9, 10</sup> Патогенетичното лечение и борбата с ОДН са от решаващо значение за прогнозата.

## Литература

1. Решение на Европейската комисия № 2002/253/ЕС от 19.03.2002 г.
2. МЗ, Методично указание № 3 от 25.11.2003 г. за борба с легионелозите
3. МЗ, Наредба № 21 от 18.07.2005 за борба с легионелозите
4. Cianciotto NP. Pathogenicity of *Legionella pneumophila*. *Int J Med Microbiol* 2001; 291:331–43
5. Falcò V, Molina I, Juste C, Crespo M, Almirante B, Pigrau C, Ferrer A, Bravo C, Palomar M, Pahissa A. Treatment for Legionnaires' disease. Macrolides or quinolones? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006 Jun-Jul; 24(6):360–4
6. Garcia-Vidal C, Carratalà J. Current clinical management of Legionnaires' disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006 Dec; 4(6):995–1004
7. Grau S, Antonio JM, Ribes E, Salvada M, Garcés JM, Garau J. Impact of rifampicin addition to clarithromycin in *Legionella pneumophila pneumonia*. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Sep; 28(3):249–52. Epub 2006 Jul 25
8. Muraca PW, Yu VL, Goetz A. Disinfection of water distribution systems for *Legionella*: a review of application procedures and methodologies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11:79–88
9. Mykietiuik A, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Dorca J, Verdaguier R, Manresa F, Gudiol F. Clinical outcomes for hospitalized patients with *Legionella pneumonia* in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 15; 40(6):794–9. Epub 2005 Feb 17
10. Sabrià M, Pedro-Botet ML, Gómez J, Roig J, Vilaseca B, Sopena N, Baños V. Legionnaires Disease Therapy Group. Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease. *Chest*. 2005 Sept; 128(3):1089–93
11. Stout JE, Yu VL. Current concepts: legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337; 12:322–8
12. Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. Legionella and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Med* 2001; 110:41–8