



# ЛЕГИОНЕРСКА БОЛЕСТ



## Въведение

г-р Мария  
Пшмишева-  
Пелева, гм,  
г-р Станислав  
Коцев,  
г-р Йоана Ненчева-  
Петрова

Инфекционно  
отделение,  
МБАЛ-Пазарджик

Легионерската болест (ЛБ) и Понтиак треската са двете заболявания, които се причиняват от микроорганизми от семейство Legionellaceae.

Понтиак треската е остро самоограничаващо се заболяване с доброкачествен ход, което протича с грипоподобни прояви без пневмония.

Легионерската болест е инфекциозно, потенциално фатално заболяване, което се характеризира с развитие на тежка пневмония. Възможно е да се развие дихателна недостатъчност, остър респираторен дистрес синдром (ARDS), наблюдават се и извънбелодробни прояви, а изходът не винаги е благоприятен<sup>[1,2]</sup>.

### Ключови думи:

Легионерска  
болест,  
пневмония,  
антигенурия

**ЛЕГИОНЕРСКАТА БОЛЕСТ Е ИНФЕКЦИОЗНО ЗАБОЛЯВАНЕ,** което се причинява от микроорганизми от семейство легионели. Заразяването става чрез аспириране, инхалиране и инстилиране на контаминирани аерозоли. Основна клинична проява е пневмонията, нерядко се развива и дихателна недостатъчност. Заболяването се отличава с клинично-рентгенологична дисоциация – оскъдни респираторни прояви – богата рентгенологична находка. Диагнозата е трудна само по клинични и рентгенологични находки. Тя се потвърждава с тестове, най-достъпен, евтин и лесен за изпълнение от които, е тестът за откриване на легионелен антиген в урината. Легионелите са едни от причинителите на пневмонии, придобити в обществото и тяхното значение се определя от тежкото протичане, продължителното лечение, нерядко забавеното поставяне на диагноза и големия финансов ресурс.

## История

Легионерската болест е описана през лятото на 1976 г. във Филаделфия по време на 58<sup>-мия</sup> Конгрес на Аме-

риканския легион. Всички делегати са настанени в един и същи хотел. Заболяват 221 от тях и 34 умират. Установява се, че източник на инфекцията са климатичните инсталации<sup>[1,2]</sup>.

## Етиология

Щамове на *Legionella* са изолирани най-напред от морски свинчета<sup>[3]</sup>. Първият щам е изолиран през 1943 г. (Tatlock), а през 1947 г. е изолиран втори щам (*Jackson et al.*)<sup>[4]</sup>. През 1954 г. *Drozanski* изолира бактерия, която заразява свободно живеещи амеби от почвата в Полша<sup>[5]</sup>. Този организъм е класифициран като вид *Legionella* през 1996 г.<sup>[6]</sup>. Родът *Legionella* е обособен през 1979 г. – три години след епидемията във Филадельфия.

Легионелите са Gr(-) отрицателни, неспорообразуващи полиморфни аеробни бактерии. Те са вискателни към хранителни среди и растат бавно – за 3-10 дни. Тяхната патогенност се определя от способността им да се размножават в алвеоларните макрофаги и моноцити и да потискат фаголизозомната фузия. Освен това отделят ендо- и екзотоксин.

До момента са идентифицирани 41 вида с 63 серогрупи, като патогенни за човека са 22 от тях. В над 90% от случаите етиологичен агент е *Legionella pneumophila*. Познати са 15 серогрупи на *L. Pneumophilla*, като бактериите от серогрупа 1 причиняват около 80% от заболяванията при човека. Освен нея причинители на заболяване при човека могат да бъдат и други легионели<sup>[7]</sup>.

Бактериите са устойчиви във външната среда. Те могат да преживяват в някои протозои (свободно живеещи амеби) в естествени и изкуствени водни басейни. Запазват се живи във влажна среда при температура до 60°C дори при наличие на дезинфектант (хлор)<sup>[8]</sup>.

## Епидемиология

Легионелите са широко разпространени водни сапрофити. Естественият им природен резервоар са сладководните водоеми – реки и езера, но естествените водоизточници рядко са източник на инфекция. По-голямо значение имат изкуствените водни съоръжения, които създават условия за преживяване и трансмисия на легионелите: подходяща температура (28-40°C), застояла вода и образуване на аерозоли<sup>[8]</sup>.

Заразяване на човек става най-често при вдишване на воден аерозол, съдържащ легионели, но може да възникне и при използване на заразена вода за респираторни манипулации. Най-голямо значение имат охлаждателни системи, душове, овлажнителни системи, изкуствени фонтани, вани, тангентори, машини за лед, джакузи и др. Възможно е и заразяване на новородено при раждане във водна среда. Доскоро е смятано, че заболяването се среща сред лица от крайните възрасти, такива с имunosупресия, хронични белодробни заболявания, захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, пушачи. Описаните взривове сред млади и здрави военнослужещи може би ще доведе до преоценка на това мнение<sup>[8]</sup>.

И Легионерската болест, и Понтиак треската са повсеместно разпространени. Легионелите са сред първите четири причинителя на придобитата в обществото пневмония, като причиняват 12-15% от тях, а леталитетът е 5-10%.

Легионерската болест се среща като спорадични случаи. Описани са и няколко по-големи взрива: през 1976 г. във Филадельфия, през 1999 г. в Холандия, през 2001 г. в Испания, през 2002 г. в Англия. Описани са и

вътреболнични инфекции сред имунокомпрометирани болни. За възникването им е допринесло наличието на легионели в кранове, по повърхности, в оборудването за дихателна терапия<sup>[9,10]</sup>.

Мъжете боледуват три пъти по-често от жените, а най-засегнатата възраст е над 50 години. Счита се, че заболяването не се предава от човек на човек. Най-много случаи се регистрират от късна пролет до есента, когато се използват най-много климатични системи.

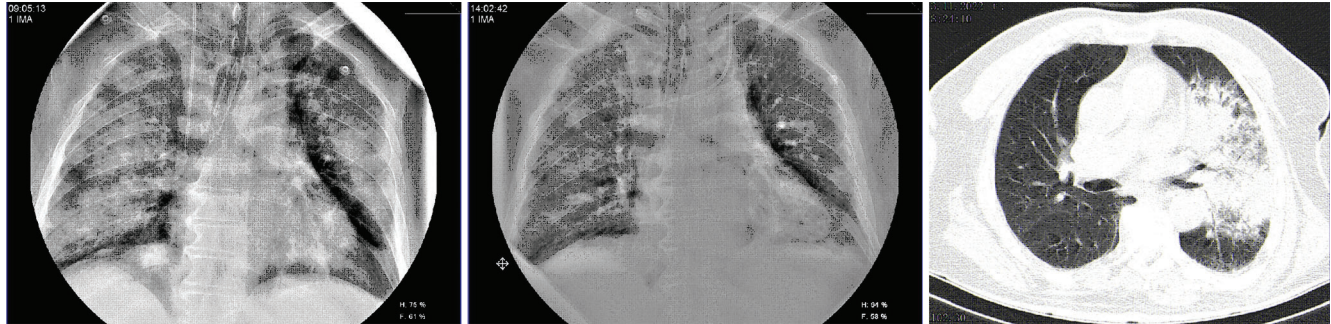
## Патогенеза

Входна врата на инфекцията са най-често лигавиците на дихателните пътища. Легионелите достигат голните дихателни пътища чрез аспириране, инхалиране или инстилиране на контаминирана вода. Те навлизат в алвеоларните макрофаги, размножават се в тях и ги разрушават, след което се освобождават и заразяват нови клетки. Това иницира възпалителна реакция и развитие на белодробни инфилтрати, съставени от макрофаги и неутрофили. При имунокомпрометирани индивиди се развива бактериемия с ангажиране на други органи и системи. За елиминиране на инфекцията решаваща роля играе клетъчният имунитет. Активирани Т-лимфоцити произвеждат цитокини, които стимулират антимикуробната активност на макрофагите и това води до ограничаване и прекратяване на вътреклетъчното размножаване на легионелите. Хуморалният имунитет има второстепенно значение.

*Патоморфология:* Промените са основно в алвеолите – откриват се голям брой полинуклеарни клетки,

**фигури  
1-3:**

Рентгенови  
изменения при  
Легионерска  
болест –  
собствени  
наблюдения



алвеоларни макрофаги и некротичен дебрис. Ексудатът в бронхите е незначителен. Интра- и екстрацелуларно може да се открият бактерии, а в белодробния паренхим – микроабсцеси.

## Клинична картина

За тежестта на клиничното протичане на ЛБ значение имат инфекциозната доза, начинът на заразяване и имунната система на макроорганизма.

Понтиак треска се развива след инкубационен период (ИП) – 24-48 ч. Заболяването протича остро с развитие на токсико-инфекциозен синдром (ТИС), а някои болни имат и суха кашлица. Липсват физикални и рентгенови данни за пневмония. Контагиозният индекс е >90%. Преминува за седмица и завършва с пълно оздравяване. Често остава недиагностицирана.

Легионерската болест се развива след ИП – 2-10 дни. Най-често заболяването започва остро, с изразен ТИС (повишаване на температурата до 40°C, втрисане, болки по мускули и стави, безапетитие, гадене). Пневмонията е основна проява на Легионерската болест. Респираторните прояви в началото са слабо изразени – рядка непродуктивна кашлица с оскъдна негнойна експекторация. Част от болните отделят хракчи,

примесени с кръв, но обилното хемоптоие не е характерно. При въвлечане на плеврата във възпалителния процес може да има болки и боджежи в гърдите. Ранен симптом в хода на инфекцията е диспнеята. Независимо от липсата на респираторни прояви, аускултаторно се установяват физикални данни за пневмония и бързо се развива дихателна недостатъчност (ДН) с хипоксемия, респираторна и метаболитна ацидоза. Може да се развие и остър респираторен дистрес синдром (ARDS).

Около третия ден от началото на заболяването се установяват рентгенови данни за пневмоничен инфилтрат, обикновено двустранно, с базална локализация и склонност към консолидация. Абсцедирание и плеврални изливи се наблюдават по-често при имунокомпрометирани болни. Рентгеновите данни не винаги корелират с тежестта на заболяването и могат да персистират до 4 месеца след клинично подобрение. Нерядко се наблюдават симптоми и от други органи и системи: сърдечно-съдова система – относителна брадикардия и хипотония. В 25-50% има и прояви от страна на храносмилателната система – болки в корема, диария (понякога и с примеси на кръв), хепатомегалия. От страна на нервната система се описват депресии, нарушена концентрация, емоционална лабилност и др. При

тежките форми се установява енцефалопатия, рядко гърчове и парализа на черепно-мозъчни нерви<sup>[11]</sup>.

При имunosупресирани болни е възможно да настъпи дисеминация с полиорганни прояви и развитие на абсцеси, синуит, перикардит, панкреатит и др.

*Параклинични отклонения:* В кръвта се установяват левкоцитоза с неутрофилия и олевяване, а при тежките форми – и токсични грануляции в неутрофилите. СУЕ е силно ускорена. Има умерено повишени стойности на цитолитичните ензими, по-рядко на билирубина. Възможно е да се повишат и стойностите на азотните деривати. Хипонатриемия и хипофосфатемия се среща по-често, отколкото при други пневмонии. Нивото на феритина и на креатин-фосфокиназата (СРК) са повишени. С-реактивният протеин (CRP) е силно повишен (Фиг. 1).

## Диагноза

Етиологичната диагноза на заболяването е трудна само по клинични и рентгенологични белези. Изолването на микроорганизмите-причинители е златен стандарт в диагностиката. Легионелите са възискателни и трудни за култивиране и растат относително бавно. Те изискват специални хранителни



среду и култивиране при 37°C, в атмосфера с 3% CO<sub>2</sub> и влажност 80%. Затова изолирането на легионели не е рутинен диагностичен метод<sup>[12]</sup>.

Подходящи за микробиологично изследване материали са: храчка, трахеален аспират, плеврален пунктат, материал от бронхоалвеоларен лаваж, биопсичен материал от бял гроб.

Тестът за доказване на легионелен антиген в урината е бърз, нескъп и лесен за изпълнение. Антигенът се появява в урината рано в хода на заболяването (от третия ден) и персистира седмици. Затова антигенурията не може да се използва за контрол на ефикасността на терапията. Недостатък на теста е, че с него се доказва само *L. pneumophilla*, серотип 1 – антиген, който е причинител в над 80% от случаите. На пазара вече се предлагат тестове и за други серотипове. Днес положителен резултат от него при пациенти с пневмония е включен от Европейската работна група по легионелни инфекции като сигурен и практически водещ метод в бързото поставяне на етиологично „потвърдена диагноза ЛБ“.

Директната имунофлуоресценция е бърз и полезен метод за идентификация и серотипизиране на легионели от клиничен материал и от водни проби. При изследване на храчка с моноклонални серуми положителен резултат се отчита при наличие на 5 специфично светещи бактерии с типична морфология, докато за другите материали тази стойност е >25.

Серологичните тестове (ELISA, IFA) за установяване на антитела също са застъпени в клиничната практика. Уместно е да се използва валидиран поливалентен имуноглобулинов ре-

гент, тъй като имунният отговор включва антитела от IgG, IgM и IgA. Изследват се две серумни проби – в острата фаза и няколко седмици по-късно. За положителен резултат се счита четирикратно нарастване на титъра на специфичните антитела. Късното отчитане на антитела забавя поставянето на диагноза, още повече, че антитялообразуването може да се забави поради имunosупресия или антибиотично лечение. От друга страна, е възможно да има фалшиво-положителен резултат поради кръстосани реакции с други бактерии или поради кумуляция на антислегионелни антитела при честа среща с причинителя.

Най-подходящи материали за изследване са урина и материал от дихателните пътища<sup>[13]</sup>.

За поставяне на диагнозата Легионерска болест при пациенти с пневмония е необходим поне един от следните критерии<sup>[12,13]</sup>:

- Изолиране на легионели от подходящ материал.
- Доказване на легионелен антиген в урината.
- Доказване на специфичен антитяло-отговор в двойна серумна проба.

Лечението на ЛБ е комплексно – етиологично, патогенетично, симптоматично, а при тежките форми с развитие на ARDS – инвазивна белодробна вентилация.

Повечето легионели произвеждат бета-лактамази. Проведените тестове *in vitro* потвърждават чувствителността на микроорганизмите към макролиди (Azitromylin) и респираторни флуорохинолони (Moxifloxacin, Levofloxacin). Те достигат висока вътреклетъчна концентрация и са първо средство на

избор за лечение. Приложение намирам още Doxycycline, Rifampin, Cotrimoxazole<sup>[7,14]</sup>.

Медикаментите се прилагат като монотерапия, а при тежки форми – и в комбинация. Продължителността на лечение зависи от формата, тежестта, усложненията и придружаващите заболявания на болния.

Важно значение има патогенетичната терапия, чиято цел е възстановяване на нормалната хомеостаза – борба с дихателната недостатъчност (инвазивна и неинвазивна вентилация, кислородотерапия, грижи за проходимостта на дихателните пътища), борба с хипотонията, овладяване на симптомите от страна на гастроинтестиналния тракт (гагене, диария, чернодробни отклонения), на нервната система и др. Симптоматична терапия се прилага съобразно субективните симптоми на заболяването и цели тяхното облекчаване.

Легионелите са патогени с важно значение за възникване на придобити в обществото пневмонии, както и на нозокомиални инфекции, но са недооценени или “забравени” от клиницистите. За да се постави диагнозата Легионерска болест, клиницистът трябва да мисли за нея! ■

#### Книгопис:

1. Legionnaires' Disease. Retrieved on 2008-10-19.
2. Winn WC Jr (1996). "Legionella". Baron's Medical Microbiology (Baron S et al, eds.) (4th ed.). University of Texas Medical Branch. ISBN 0-9631172-1-1.
3. McDade J E, C. C. Shepard, D. W. Fraser, T. R. Tsai, M. A. Redus, and W. R. Dowdle. 1977. Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. N. Engl. J. Med. 297:1197-1203.
4. Tatlock, H. 1944. A Rickettsia-like organism recovered from guinea pigs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57:95-99.
5. Drozanski, W. 1956. Fatal bacterial infection in soil amoebae. Acta Microbiol. Pol. 5:315-317.
6. Hookey, J. V., N. A. Saunders, N. K. Fry, R. J. Brittes, and T. G. Harrison. 1996. Phylogeny of legionellaceae based on small-subunit ribosomal DNA sequences and proposal of Legionella lytica comb. nov. for Legionella-like amoebal pathogens. Int. J. Syst. Bacteriol. 46:526-531.
7. Fields BS, Benson RF, Besser EF. Legionella and Legionnaires' Diseases: 25 Years of Investigation. Clinical Microbiology Reviews 2002;15 (3):506-526.
8. Burke A Cunha. "Legionnaires, Diseases Updates: Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/220163-overview>.
9. Павлов П. "Легионерска болест", InSpiro, 1 (5),03-2009,сmp.12-15.
10. Ambrose J, Hampton LM, Flemming-Dutra U, et al. "Large outbreak of Legionnaires Disease and Pontiac fever at a military base. Epidemiol. Infect. (2014), 142:2336-2346. Cambridge University Press.
11. Легионели – "Инфекционна болест – учебник", под редакцията на Пагжа Араваба, стр137-138, изд. Медицина и физкултура, ISBN 978-954-420-306-1.
12. Томова И, Чапарова Г., Нендова П и др. „Бърза и точна диагностика на легионерска болест: серум vs урина“, MEDICAL magazine,20160 35/11/50-52.
13. Spalekova M., Epidemiology of Legionellosis in Europe. Bratisl. Lek Listy 2006, 107-221.
14. Костов К. "Хионолиди – съвременните ридари на антибактериалната терапия", InSpiro, 2 (22)06-2013: 6-11.