

З.Д.Бобылева¹, И.В.Лещенко^{2,3}, А.Н.Винокурова³

Сравнительный анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных у пациентов с легионеллезной и нелегионеллезной пневмонией в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области

1 – Министерство здравоохранения Свердловской обл.: 620014, Екатеринбург, ул. Вайнера, 34 б;

2 – ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия Росздрав": 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

3 – Медицинское объединение "Новая больница": 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Z.D.Bobyleva, I.V.Leshchenko, A.N.Vinokurova

Comparison of clinical, laboratory, and radiological data of patients with pneumonia caused by Legionella vs other pathogens during epidemic outbreak of legionellosis at Sverdlovsk region

Summary

Course of community-acquired pneumonia (CAP) caused by Legionella was studied based on clinical, laboratory, and radiological data in comparison with CAP of other etiology. The study was designed as open prospective and retrospective case-control study. One hundred and twenty three patients were divided in 2 groups: 61 patients (the 1st group; mean age, 55.3 ± 15.6 years) with established diagnosis of CAP caused by Legionella, 62 patients (the 2nd group; mean age, 42.8 ± 17.9 years) with CAP caused by other pathogens. All the patients received antibacterial and symptomatic therapy. Clinical, radiological, and laboratory data and treatment results were analyzed. CAP caused by Legionella pneumophila was found to have more severe course as compared to CAP caused by other microorganisms. In the 1st group patients, symptoms and signs of bacterial aggression with extensive injury of the lung parenchyma prevailed ($p = 0.001$). In the 2nd group patients, productive cough with mucopurulent ($p = 0.0001$) or purulent ($p = 0.04$) sputum was more severe. At admission, immature neutrophil count was higher ($p = 0.0001$), lymphocyte count was lower ($p = 0.0040$), the erythrocyte sedimentation rate (ESR) was accelerated ($p = 0.001$) in the 1st group patients. They also demonstrated proteinuria ($p = 0.0007$), microhematuria ($p = 0.048$), hyperglycemia ($p = 0.001$), and increased level of alanine aminotransferase (ALT) ($p = 0.033$). To the discharge time, status of patients in both the groups improved but moderate thrombocytosis ($p < 0.0001$), leukocytosis ($p < 0.04$), ESR acceleration ($p < 0.0001$), increased levels of aspartate aminotransferase ($p < 0.01$) and ALT ($p < 0.03$) have been still registered in the 1st group as compared to the 2nd group. Therefore, Legionella pneumonia had typical clinical, laboratory, and radiological features differed from CAP caused by other pathogens during the same period. These findings suggest more severe course of Legionella pneumonia with systemic lesions.

Key words: community-acquired pneumonia, Legionella, diagnosis, clinical course, treatment.

Резюме

Изучались особенности течения легионеллезной внебольничной пневмонии (ВП) на основании сравнительного анализа клинико-лабораторных и рентгенологических данных с ВП нелегионеллезной этиологии. В открытом проспективном ретроспективном исследовании "случай–контроль" участвовали 123 больных, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа – 61 пациент (средний возраст – $55,3 \pm 15,6$ года) с установленным диагнозом легионеллезная ВП, 2-я группа – 62 пациента (средний возраст – $42,8 \pm 17,9$ года) с ВП нелегионеллезной этиологии. Всем больным назначалась антибактериальная и симптоматическая терапия. Анализировали клинико-рентгенологические данные, тесты по идентификации возбудителя, лабораторные показатели, оценивали результаты лечения. Установлено, что легионеллезная ВП имеет более тяжелое течение, чем нелегионеллезная. У больных 1-й группы преобладали симптомы бактериальной агрессии с признаками значительного поражения легочной паренхимы ($p = 0,001$). У пациентов 2-й группы, по сравнению с 1-й, чаще регистрировался кашель со слизисто-гнойной ($p = 0,0001$) и гнойной мокротой ($p = 0,04$). При госпитализации у больных 1-й группы, в сравнении с пациентами 2-й, обнаруживались преобладание палочкоядерных нейтрофилов ($p = 0,0001$), лимфоцитопения ($p = 0,004$), значительное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ; $p = 0,001$), протеинурия ($p = 0,0007$), микрогематурия ($p = 0,048$), гипергликемия ($p = 0,001$), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ; $p = 0,033$). При выписке в обеих группах достигнута положительная динамика заболевания. У пациентов 1-й группы, в отличие от больных 2-й группы, обнаружены умеренный тромбоцитоз ($p < 0,0001$), лейкоцитоз ($p < 0,04$), увеличение СОЭ ($p < 0,0001$), повышение уровня аспартатаминотрансферазы ($p < 0,01$) и АЛТ ($p < 0,03$). В сравнении с пациентами, перенесшими нелегионеллезную ВП в тот же период времени, у больных легионеллезной ВП установлены характерные отличия клинико-лабораторной и рентгенологической картины, свидетельствующие о более тяжелом течении заболевания с системными проявлениями.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, болезнь легионеров, диагностика, клиника, лечение.

Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения во многих странах. Ежегодно в мире ВП заболевают 3–5 человек на 1 000 населения [1]. По данным официальной статистики, показатель заболеваемости ВП в РФ в 2003 г. составил

4,1 ‰ [2]. В Свердловской обл. на протяжении 10 лет этот параметр колеблется от 4,8 ‰ (2000 г.) до 3,8 ‰ (2008 г.).

По данным Центра контроля и профилактики болезней в США, среди лидирующих причин смертности в 2006 г. пневмония заняла 8-е место, а среди

причин смертности от инфекционных заболеваний — 1-е место [3]. Среди негоспитализированных пациентов (с нетяжелым течением ВП) смертность составляет < 5 %, среди госпитализированных — 5–15 % и возрастает до 30 % среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4]. Смертность при болезни легионеров составляет, в зависимости от тяжести, от 10 до 15 % [5].

В структуре возбудителей тяжелой и жизнеугрожающей ВП выделяют 2 основных этиологических агента: *Streptococcus pneumoniae* и *Legionella pneumophila*. По данным T.J. Marrie, *Legionella spp.* обнаруживалась в среднем у 2 % (от 0,5 до 3,5 %) пациентов с нетяжелой (амбулаторной) ВП, в то же время среди больных, госпитализированных в ОРИТ с ВП, *Legionella spp.* встречалась в среднем в 10 % случаев (от 6 до 14 %) [6].

Улучшение медицинской помощи пациентам с ВП зависит, в первую очередь, от информированности врачей первичного звена о клинико-лабораторных и рентгенологических признаках заболевания, возможных инфекционных агентах (возбудителях) и их идентификации, что позволяет своевременно установить диагноз и назначить антибактериальную терапию.

Целью настоящего исследования явилось определение особенностей течения внебольничной легионеллезной пневмонии на основании сравнительного анализа клинико-лабораторных и рентгенологических данных с ВП нелегионеллезной этиологии.

Материалы и методы

Дизайн исследования — проспективное ретроспективное исследование по типу "случай—контроль".

Для выполнения поставленной цели проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных 123 больных с установленным диагнозом ВП, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включен 61 пациент ВП с идентифицированным возбудителем *L. Pneumophila* серогруппы I (легионеллезная пневмония), госпитализированный в период эпидемической вспышки легионеллеза в июле—августе 2007 г. в центральную городскую больницу (ЦГБ) г. Верхняя Пышма Свердловской обл. Во 2-ю группу вошли 62 пациента с ВП нелегионеллезной этиологии, госпитализированные в июле—сентябре 2007 г. в ГКБ № 33 Екатеринбурга. Всем больным назначалась антибактериальная и симптоматическая терапия в соответствии с принятыми стандартами и клиническими рекомендациями [7, 8].



Рисунок. Число ежедневно госпитализируемых пациентов, поступивших с легионеллезной ($n = 61$) и нелегионеллезной ($n = 10$) ВП

Антибактериальная терапия при болезни легионеров без синдрома системной воспалительной реакции (СВР) включала в себя курсы азитромицина 500 мг внутрь в течение 7 дней ($n = 10$) или левофлоксацина 500 мг внутрь в течение 10 дней ($n = 5$). При синдроме СВР лечение легионеллезной ВП проводилось азитромицином 500 мг в течение 3 дней внутривенно и 7 дней внутрь ($n = 17$) или левофлоксацином 750 мг в течение 2–3 дней внутривенно и 12 дней внутрь ($n = 29$). Данные по числу больных, госпитализированных по поводу легионеллезной и нелегионеллезной ВП, представлены на рисунке.

С 20 по 30 июля 2007 г. в ЦГБ Верхней Пышмы был госпитализирован 61 пациент с этиологически установленным диагнозом болезнь легионеров и только 10 пациентов — в ГКБ № 33 Екатеринбурга с нелегионеллезной ВП, что подтверждало эпидемическую вспышку легионеллеза. Чтобы сформировать репрезентативную группу больных, набор пациентов с нелегионеллезной ВП продолжался до 10 сентября включительно.

Основные демографические показатели представлены в табл. 1. В 1-й группе преобладали лица ≥ 50 лет (68,9 %), во 2-й — больные в возрасте < 50 лет (71,1 %).

Подтвержденным случаем ВП считали наличие характерных клинических и рентгенографических признаков. Анализировали данные электрокардиографии, показатели общего анализа периферической крови, мочи, данные биохимических исследований крови (общий белок, общий билирубин, в т. ч. конъюгированный, содержание уровня глюкозы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинина, мочевины, натрия). О наличии синдрома системной воспалительной реакции судили при установлении ≥ 2 его критериев [8].

Таблица 1
Распределение больных с легионеллезной (1-я группа) и нелегионеллезной ВП (2-я группа), Ме (95%-ный ДИ)

Наименование признака	1-я группа		2-я группа		p^*
Возраст, годы	$n = 61$	55,30 (51,33–59,32)	$n = 62$	42,80 (38,02–47,56)	0,001
Мужчины	$n = 43$	0,70 (0,58–0,82)	$n = 35$	0,56 (0,43–0,68)	–
Женщины	$n = 18$	0,30 (0,18–0,42)	$n = 27$	0,34 (0,29–0,55)	–
Курящие, %	$n = 26$	42,6	$n = 29$	46,8	–

Примечание: здесь и далее Ме — медиана, 95%-ный ДИ — 95%-ный доверительный интервал; * — указаны только достоверные различия.

Для подтверждения этиологической роли *L. pneumophila* использовались ≥ 1 лабораторных тестов [7, 9–16]:

- выделение *L. pneumophila* серогруппы I (sg1) из легочной ткани при помощи бактериологического метода, латекс-агглютинации, иммунофлюоресценции и полимеразной цепной реакции (ПЦР; ФГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва); чувствительность – 90–99 %, специфичность – 100 % [11–15];
- наличие специфического растворимого антигена *L. pneumophila* (sg1) в моче, выявленного количественным иммуоферментным методом (тест-система *Biotest*, Германия) в ФГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи РАМН или иммунохроматографическим методом посредством тест-системы *BinaxNOW* (*Inverness Medical Innovations Inc.*, США) в ФГУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области", МУ "Екатеринбургский диагностический центр"); чувствительность – 75–99 %, специфичность – 99–100 % [11, 12, 14, 17];
- определение специфических иммуноглобулинов IgM и IgG к *L. pneumophila* (sg1) в сыворотке крови методом твердофазного иммуоферментного анализа (МУ "Диагностический центр лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии болезней матери и ребенка", Екатеринбург; МУ "Екатеринбургский диагностический центр"); чувствительность – 70–90 %, специфичность – 95–99 %. Для обнаружения IgM и IgG к *L. pneumophila* использовались тест-системы *Legionella pneumophila* (sg1) ELISA IgM и IgG (*Vircell*, Испания). Для оценки результата рассчитывался индекс антител как отношение между средней оптической плотностью образца и предельной величиной оптической плотности, увеличенное в 10 раз. Результат считали положительным, если значение индекса антител составляло > 11 , сомнительным – при значении индекса 9–11, отрицательным – при величине индекса < 9 [6, 18]. Уровень IgM и IgG определяли в среднем на 8,5 дня от начала заболевания;
- обнаружение ДНК *L. pneumophila* (sg1) методом ПЦР (ФГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва; государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор", Новосибирск), чувствительность – 33–70 %, специфичность – 98–99 % [14, 16, 17].

Диагноз болезни легионеров устанавливался на основании теста на наличие антигена в моче в 36 случаях, серологического исследования – в 40 случаях и культивирования бактерий – в 1 случае при аутопсии. В 42 случаях (68,9 %) положительными оказались результаты ≥ 2 тестов.

У 43 пациентов (69,3 %) с ВП, госпитализированных в ГКБ № 33, проведена этиологическая диагностика заболевания. Этиологический диагноз ВП установлен у 10 пациентов (23,3 %): *S. pneumoniae* – у 4, *Haemophilus influenzae* – у 2, *Mycoplasma pneumoniae* – у 3, *Moraxella catarrhalis* – у 1. Идентификация *L. pneumophila* в этой группе больных не проводилась

ввиду отсутствия в это время тест-систем, тем не менее уточнение эпидемиологического анамнеза позволило с достаточной долей вероятности не считать *L. pneumophila* причиннозначимым возбудителем.

Для проведения ретроспективного анализа использованы медицинские карты госпитализированного больного, по которым оценивались следующие качественные и количественные показатели, внесенные в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты:

- преморбидное состояние: возраст, пол, курение;
- злоупотребление алкоголем;
- постоянный (> 6 мес.) прием иммуносупрессивных препаратов;
- наличие фоновых заболеваний;
- продолжительность инкубационного периода;
- длительность госпитализации;
- жалобы при поступлении в стационар и перед выпиской;
- симптомы и результаты физикального обследования при поступлении в стационар и перед выпиской;
- результаты стандартных гематологических и биохимических анализов образцов крови, общего анализа образца мочи;
- результаты исследований по идентификации возбудителя;
- данные рентгенографических исследований органов грудной клетки.

Результаты исследования были обработаны при помощи программы *Stata 5.0* (*Stata Corporation*, США). Для сравнения количественных показателей использовался критерий Стьюдента. Качественные признаки выражались в долях от целого с указанием 95%-ного ДИ. Сравнение ≥ 2 групп по качественным признакам проводилось с расчетом отношения шансов (ОШ). Использовались поправка Йейтса и точный критерий Фишера. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$ [18].

Результаты и обсуждение

На 4-е сут. от начала эпидемической вспышки в 65,5 % случаев получен положительный результат на наличие антигена *L. pneumophila* (sg1) в моче и в 52,3 % случаев определялся специфический IgM к *L. pneumophila*. Это позволило подтвердить клинически предполагаемую болезнь легионеров и провести соответствующую коррекцию антибактериальной терапии. Культура *L. pneumophila* (sg1) выделена из легочной ткани у 1 умершего пациента. Подтверждением диагноза легионеллезной пневмонии послужило также определение в 71,2 % случаев ДНК *L. pneumophila*, sg1. В целом этиологический диагноз легионеллезной пневмонии установлен у всех наблюдаемых пациентов. Подробные результаты этиологической диагностики болезни легионеров в период эпидемической вспышки и причины эпидемической вспышки опубликованы нами ранее [19].

Таблица 2
Статистические показатели у 1-й и 2-й групп, Ме (95%-ный ДИ)

Наименование признака	1-я группа, n = 61	2-я группа, n = 62	p
Длительность госпитализации, сут.	11,3 (9,6–12,9)	4,8 (13,4–16,3)	0,001
Продолжительность лихорадки, сут.	5,9 (3,9–7,9)	3,3 (2,3–4,3)	0,021
Число больных, госпитализированных в ОРИТ	n = 14; 0,23 (0,12–0,34)	n = 10; 0,16 (0,07–0,25)	–
Средняя длительность пребывания в ОРИТ, сут.	3,8 (2,7–5,0)	2,6 (2,1–3,1)	< 0,05
Летальность, n (%)	4 (6,6)	–	< 0,05
Летальность в ОРИТ, n (%)	4 (26,7)	–	< 0,05

Таблица 3
Частота признаков СВР у больных 1-й и 2-й групп

Наименование признака	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	p
t° > 38,5 °C	37 (60,7)	3 (4,8)	< 0,001
ЧСС > 90 мин ⁻¹	27 (44,3)	14 (22,6)	< 0,05
Количество лейкоцитов > 10 × 10 ⁹ /л или < 4 × 10 ⁹ /л	23 (37,7)	10 (16,1)	< 0,001
Содержание палочкоядерных нейтрофилов > 10 %	36 (59,0)	2 (3,2)	< 0,001

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

Прежде, чем проводить сравнительный анализ болезни легионеров и ВП нелегионеллезной этиологии, оценили частоту фоновых заболеваний в каждой из групп. Установлено, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и заболевания сердечно-сосудистой системы чаще определялись среди больных 1-й группы, по сравнению со 2-й. В 1-й и 2-й группах ХОБЛ диагностирована у 30 (0,49; 95%-ный ДИ – 0,37–0,63) и у 9 (0,15; 95%-ный ДИ – 0,05–0,36) человек соответственно; $p < 0,0001$. Заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 34 (0,56; 95%-ный ДИ – 0,42–0,68) и у 19 (0,31; 95%-ный ДИ – 0,06–0,47) человек соответственно; $p < 0,014$. Прочие фоновые заболевания (сахарный диабет, болезни гепатобилиарной системы, почек, крови, онкологические заболевания) в каждой из

групп встречались редко (у 1–7 человек) и достоверно не различались между собой.

Было установлено, что при болезни легионеров продолжительность лихорадочного периода, средняя длительность пребывания в ОРИТ, больничная летальность, в т. ч. в ОРИТ, достоверно превышали аналогичные показатели в группе пациентов с нелегионеллезной пневмонией (табл. 2).

Полученные статистические данные, свидетельствующие о более тяжелом течении легионеллезной ВП (1-я группа), по сравнению с нелегионеллезной ВП у больных, госпитализированных в это же время вне эпидемической вспышки легионеллеза (2-я группа), подтверждались и более частыми признаками синдрома СВР среди пациентов с болезнью легионеров (табл. 3).

Таблица 4
Клиническая характеристика больных, Ме (95%-ный ДИ)

Жалобы	При госпитализации		ОШ (95%-ный ДИ)	p	При выписке		ОШ (95%-ный ДИ)	p
	1-я группа, n = 61	2-я группа, n = 62			1-я группа, n = 54	2-я группа, n = 62		
Озноб, частота	0,31 (0,20–0,44)	0,05 (0,01–0,13)	8,90 (2,47–32,01)	0,0004	0,00* (0,00–0,07)	0,00 (0,00–0,06)		
Кашель, частота	0,87 (0,76–0,94)	0,94 (0,82–0,97)	0,58 (0,18–1,89)	–	0,11*** (0,04–0,23)	0,35*** (0,24–0,49)	0,19 (0,07–0,53)	0,001
Кашель малопродуктивный, частота	0,79 (0,68–0,89)	0,29 (0,17–0,41)	9,03 (3,97–20,54)	0,001	0,05 (0,00–0,13)	0,12 (0,04–0,26)	0,4 (0,10–1,58)	–
Мокрота, частота	0,21 (0,12–0,34)	0,71 (0,56–0,80)	0,11 (3,65–18,46)	0,0001	0,06* (0,01–0,15)	0,23*** (0,13–0,35)	0,18 (0,05–0,65)	0,01
слизистая, частота	0,16 (0,06–0,26)	0,31 (0,20–0,44)	0,44 (0,19–1,06)	0,099	0,04 (0,005–0,13)	0,21 (0,12–0,33)	0,13 (0,03–0,59)	0,006
слизисто-гнойная, частота	0,05 (0,00–0,10)	0,32 (0,20–0,44)	9,21 (2,57–33,07)	0,0003	0,02 (0,00–0,09)	0,02*** (0,00–0,09)	1,02 (0,06–16,60)	–
гнойная, частота	0,00 (0,00–0,06)	0,10 (0,04–0,20)	–	0,04	0,00 (0,00–0,07)	0,00** (0,00–0,06)	–	–
Температура, °C	39,0 (38,8–39,2)	37,1 (36,8–37,4)	–	0,001	36,67*** (36,50–36,84)	36,5*** (36,5–36,6)	–	–
ЧДД, мин ⁻¹	24,5 (23,0–26,0)	20,7 (19,8–21,7)	–	0,001	17,63*** (17,24–18,01)	17,2*** (16,9–17,5)	–	–
ЧСС, мин ⁻¹	97,3 (92,3–102,4)	93,9 (89,8–97,9)	–	–	82,0*** (78,2–85,9)	74,0*** (72,9–75,1)	–	0,001
Укорочение перкуторного звука, частота	0,33 (0,22–0,47)	0,11 (0,05–0,22)	3,83 (1,48–9,92)	0,008	0,02*** (0,00–0,10)	0,00** (0,00–0,06)	–	–
Хрипы влажные, частота	0,42 (0,29–0,55)	0,50 (0,37–0,60)	0,69 (0,34–1,42)	–	0,02*** (0,00–0,10)	0,00*** (0,00–0,06)	–	–
Хрипы сухие, частота	0,38 (0,26–0,52)	0,19 (0,09–0,30)	2,81 (1,22–6,45)	0,023	0,15*** (0,07–0,27)	0,10 (0,04–0,20)	1,41 (0,46–4,33)	–

Примечания: здесь и далее * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; ЧДД – частота дыхательных движений.

СВР, подтвержденная наличием ≥ 2 критериев, встречалась в 2,4 раза чаще у больных легионеллезной ВП, по сравнению с больными нелегионеллезной ВП, — у 46 (75,4 %) и у 19 (30,6 %) пациентов соответственно [8]. Среди пациентов 1-й группы наиболее часто одновременно регистрировались повышение температуры тела $> 38,5^\circ\text{C}$ (в 60,7 % случаев) и увеличение содержания палочкоядерных нейтрофилов $> 10\%$ (в 59,0 %). У пациентов 2-й группы наиболее частыми критериями СВР являлись сочетание тахикардии $> 90\text{ мин}^{-1}$ и увеличение количества лейкоцитов $> 10,0 \times 10^9/\text{л}$ (у 11,3 % больных).

В табл. 4 приведен сравнительный анализ достоверных изменений в клинической картине (жалоб и объективных данных) больных с легионеллезной и нелегионеллезной ВП при госпитализации и при выписке из стационара.

При сравнительной оценке клинической картины у пациентов 1-й и 2-й групп при госпитализации достоверно чаще у больных с легионеллезной ВП наблюдались озноб ($p = 0,0004$) с лихорадкой в среднем 39°C , сопровождающийся более выраженной одышкой ($p = 0,001$) и укорочением перкуторного звука ($p = 0,008$), т. е. клинические признаки значительного поражения легочной паренхимы с симптомами бактериальной агрессии. Из местных симптомов легионеллезной ВП наиболее часто встречался малопродуктивный кашель (78,7 % больных). Преобладание сухих рассеянных хрипов у больных 1-й группы может быть связано с более частой сопутствующей ХОБЛ по сравнению с пациентами 2-й группы ($p = 0,023$). У пациентов с нелегионеллезной ВП, по сравнению с болезнью легионеров, в клинической картине преобладали местные симптомы: кашель со слизисто-гнойной ($p = 0,0001$) и гнойной мокротой ($p = 0,04$).

Достоверных различий между группами больных по другим жалобам и физикальным признакам ВП не установлено. С одинаковой частотой определялись среди пациентов легионеллезной и нелегионеллезной ВП кровохарканье, боль в грудной клетке при кашле и глубоком дыхании, потливость, тошнота, рвота, диарея, боль в области сердца, живота, влажные хрипы, увеличение печени, селезенки. Не обнаружено достоверной разницы между группами больных по частоте сердечных сокращений, уровню артериального давления. Умеренная тахикардия установлена при поступлении у больных 1-й и 2-й групп, артериальное давление регистрировалось в пределах нормальных показателей.

После проведенного курса лечения в обеих группах достигнута положительная динамика: исчезли озноб, одышка, тахикардия, расстройство других органов и систем, нормализовалась температура тела. Длительность лихорадочного периода у пациентов 1-й группы превышала на 2,5 дня продолжительность лихорадки у больных 2-й группы ($p = 0,021$; табл. 2). У 89 % пациентов с болезнью легионеров кашель прекратился через 11,3 дня (95%-ный ДИ — 9,63–12,89), в то же время у $1/3$ пациентов с нелегионеллезной ВП при выписке кашель сохранялся

($p < 0,001$), в т. ч. с отделением мокроты слизистого характера ($p < 0,01$; табл. 4).

В объективной картине при выписке из стационара не выявлено каких-либо различий между группами больных. Только у 1 пациента 80 лет с легионеллезной ВП перед выпиской определялось укорочение перкуторного звука слева над проекцией нижней доли легкого за счет развития карнификации легочной ткани в результате затяжного течения пневмонии (31 койко-день). Сохраняющиеся сухие рассеянные хрипы у пациентов 1-й и 2-й групп (15 % и 10 % соответственно) над легочными полями на фоне ослабленного дыхания, как уже отмечалось выше, обусловлены ХОБЛ, которая диагностирована у 30 и 9 больных соответственно.

В табл. 5 представлены достоверные различия лабораторных показателей у больных 1-й и 2-й групп при госпитализации и при выписке из стационара.

При госпитализации у больных 1-й группы, в сравнении со 2-й группой, регистрировались: относительная тромбоцитопения ($p = 0,001$); выраженный палочкоядерный сдвиг, превышающий медианное значение доли палочкоядерных нейтрофилов в 5,6 раза ($p = 0,0001$); относительная лимфоцитопения ($p = 0,004$), хотя абсолютное число лимфоцитов в обеих группах достоверно не различалось (1 834 и 2 175 клеток соответственно). В 1-й группе, по сравнению со 2-й, была значительно повышена скорость оседания эритроцитов (СОЭ; $p = 0,001$), что характерно для пневмонии, вызванной атипичными возбудителями, в т. ч. легионеллезной [10]. Достоверных различий между пациентами обеих групп в медианных значениях количества эритроцитов, уровня гемоглобина, доли базофилов, эозинофилов не обнаружено.

При микроскопии осадка мочи у пациентов 1-й группы, в отличие от 2-й, выявлялись значимая протеинурия ($p = 0,0007$), микрогематурия ($p = 0,048$) и цилиндрурия ($p = 0,0001$).

Биохимический анализ крови у пациентов 1-й группы также показал более выраженные изменения — рост уровня гликемии и АЛТ как в сравнении с нормативными значениями, так и с показателями 2-й группы ($p = 0,001$ и $p = 0,035$ соответственно). Медианный уровень креатинина не превышал норму, но был в 1,6 раза выше, чем у пациентов 2-й группы ($p = 0,001$), — так же, как и уровень мочевины, составивший в среднем 7,24 ммоль/л (в 1,6 раза выше, чем во 2-й группе; $p = 0,001$).

При выписке у пациентов 1-й группы, в отличие от 2-й, регистрировались умеренный тромбоцитоз ($p < 0,0001$) и лейкоцитоз ($p < 0,04$), повышение СОЭ ($p < 0,0001$), цилиндрурии ($p < 0,05$) и медианного уровня АСТ ($p < 0,01$) и АЛТ ($p < 0,03$).

Сравнительный анализ результатов лабораторных показателей у больных 1-й и 2-й групп при госпитализации и после лечения позволил выявить изменения в 1-й группе пациентов, характерные для болезни легионеров [20]:

- относительное снижение числа тромбоцитов при госпитализации с последующим тромбоцитозом при выписке;

Таблица 5

Сравнение лабораторных показателей у больных 1-й и 2-й групп, Ме (95%-ный ДИ)

Наименование показателя, нормативное значение	При госпитализации		p	При выписке		p
	1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа	
Общий анализ крови	n = 61	n = 62		n = 57	n = 62	
Количество тромбоцитов, $180-405 \times 10^9/\text{л}$	248,1 (225,5–270,7)	333,2 (301,4–365,0)	0,001	409,0 ^{***} (365,6–452,4)	349,0 (311,0–387,0)	0,04
Количество лейкоцитов, $4,0-8,8 \times 10^9/\text{л}$	11,6 (10,37–12,85)	9,6 (7,84–11,34)	–	10,2 [*] (9,20–11,19)	7,60 [*] (6,80–8,48)	0,0002
Лейкоцитарная формула						
базофилы, 0–1 %	0,11 (0,01–0,21)	0,06 (0,00–0,12)	–	0,46 ^{***} (0,26–0,64)	0,07 (0,00–0,16)	0,0004
эозинофилы, 0–5 %	1,30 (0,62–1,98)	1,44 (0,92–1,95)	–	2,75 ^{**} (1,96–3,54)	1,69 (1,13–2,46)	0,055
палочкоядерные нейтрофилы, 1–6 %	15,47 (12,87–18,07)	3,71 (2,78–4,64)	0,001	4,15 ^{***} (3,04–5,27)	1,69 ^{***} (1,40–1,98)	0,001
сегментоядерные нейтрофилы, 45–70 %	60,46 (57,55–63,37)	66,71 (63,64–69,78)	0,004	56,59 (53,66–59,52)	59,7 ^{***} (57,25–62,31)	–
лимфоциты, 18–37 %	15,81 (13,42–18,20)	22,66 (19,80–25,52)	0,004	28,62 ^{***} (25,89–31,35)	30,64 ^{***} (27,99–33,06)	–
моноциты, 3–11 %	5,73 (4,91–6,55)	5,32 (4,71–5,94)	–	7,78 ^{***} (6,91–8,66)	5,88 (5,36–6,39)	0,0004
Скорость оседания эритроцитов 2–10 мм/ч	49,08 (45,39–52,77)	31,13 (27,33–34,93)	0,001	38,47 [*] (34,07–42,88)	13,87 ^{***} (10,77–16,97)	0,0001
Общий анализ мочи	n = 61	n = 62		n = 57	n = 52	
Уровень белка, отсутствие	0,34 (0,20–0,49)	0,07 (0,01–0,09)	0,007	0,06 ^{***} (0,00–0,15)	0,16 (0,05–0,21)	–
Количество эритроцитов 0–2 в поле зрения	5,246 (1,636–8,586)	1,500 (1,574–2,074)	0,048	2,149 (0,231–4,066)	1,316 (0,050–1,366)	–
Количество цилиндров, отсутствие в поле зрения	1,11 (0,70–1,53)	0,036 (0,00–0,04)	0,001	0,15 ^{***} (0,00–0,29)	0,00 (0,00–0,00)	0,05
Биохимический анализ крови	n = 61	n = 52		n = 57	n = 12	
Уровень билирубина 3,4–20,0 мкмоль/л	9,15 (7,98–10,32)	12,58 (10,54–14,66)	0,005			
Уровень билирубина конъюгированного 0–5,1 мкмоль/л	0,99 (0,18–1,80)	0,64 (0,12–1,16)	–			
Уровень глюкозы 3,58–6,10 ммоль/л	6,63 (6,09–7,17)	5,33 (5,05–5,61)	0,001	6,40 (5,45–7,35)	5,84 (5,37–6,31)	–
Уровень АСТ < 40 МЕ	36,14 (23,78–48,51)	37,38 (28,18–46,58)	–	81,0 [*] (41,3–120,6)	28,7 (7,8–41,5)	0,01
Уровень АЛТ < 30 МЕ	41,53 (30,42–52,63)	27,63 (21,14–34,12)	0,033	83,6 (36,6–130,9)	31,00 (13,6–48,4)	0,03
Уровень креатинина 50–115 мкмоль/л	110,65 (101,00–120,30)	67,35 (43,90–78,80)	0,001			
Уровень мочевины 2,50–8,32 ммоль/л	7,24 (5,85–8,63)	4,50 (3,60–5,40)	0,001			
Уровень натрия 135–145 ммоль/л	138,0 (136,0–139,9)	135,7 (132,6–138,9)	–			

- значительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных нейтрофилов и лимфопению при госпитализации;
- высокую СОЭ и умеренный лейкоцитоз при госпитализации и сохраняющиеся при выписке;
- повышенный уровень протеинурии, гематурии и цилиндрурии при поступлении в стационар;
- умеренную гипергликемию при поступлении и при выписке из стационара;
- увеличение уровня АЛТ при госпитализации и 2-кратный рост уровня АЛТ и АСТ при выписке больных из стационара.

Локализация и объем поражения легочной ткани у больных с легионеллезной (1-я группа) и нелегионеллезной ВП (2-я группа) представлены в табл. 6.

У пациентов с болезнью легионеров достоверно чаще по сравнению с нелегионеллезной ВП отмечалось поражение нижней доли правого легкого ($p = 0,001$). При рентгенологическом исследовании

органов грудной клетки в 1-й группе больных, по сравнению со 2-й группой, регистрировалось долевое ($p = 0,0001$) или 2-стороннее поражение легких ($p = 0,001$). У пациентов с нелегионеллезной ВП пневмоническая инфильтрация чаще распространялась в пределах 1 сегмента ($p = 0,002$). Значительный объем поражения легочной ткани у пациентов с болезнью легионеров подтверждал клинические признаки более тяжелого течения заболевания по сравнению с нелегионеллезной ВП.

Нормализация рентгенологической картины у больных обеих групп наступила на 22,6 сут. (95%-ный ДИ – 18,3–26,9) и на 20,2 сут. (95%-ный ДИ 18,4–22,0) и выявлялась в 71,9 % и 81,1 % случаев соответственно. При окончательном рентгенологическом исследовании частота и характер изменений в легочной ткани – признаки очагового пневмосклероза, адгезивного плеврита в области пневмонической инфильтрации, одиночных булл, очагового

Таблица 6

Локализация и объем поражения легочной ткани у больных 1-й и 2-й групп

Локализация и объем поражения легочной ткани	1-я группа		2-я группа		ОШ (95%-ный ДИ)	p
	n	Me (95%-ный ДИ)	n	Me (95%-ный ДИ)		
Справа, верхняя доля	16	0,26 (0,16–0,39)	11	0,18 (0,09–0,30)	1,65 (0,69–3,92)	–
Справа, средняя доля	5	0,08 (0,03–0,18)	11	0,18 (0,09–0,30)	0,41 (0,13–1,27)	–
Справа, нижняя доля	31	0,51 (0,38–0,64)	13	0,23 (0,12–0,33)	3,89 (1,77–8,59)	0,001
Слева, верхняя доля	8	0,13 (0,06–0,24)	4	0,06 (0,02–0,16)	2,19 (0,62–7,69)	–
Слева, нижняя доля	26	0,43 (0,30–0,56)	29	0,47 (0,34–0,60)	0,84 (0,41–1,72)	–
Поражение 1 сегмента	12	0,20 (0,11–0,32)	30	0,48 (0,35–0,61)	0,26 (0,12–0,58)	0,002
Поражение ≥ 2 сегментов	36	0,59 (0,46–0,71)	30	0,50 (0,35–0,61)	1,54 (0,75–3,13)	–
Поражение доли	16	0,26 (0,16–0,39)	1	0,02 (0,00–0,09)	21,69 (2,77–169,61)	0,001
1-сторонний процесс	41	0,70 (0,57–0,81)	58	0,95 (0,84–0,98)	0,16 (0,05–0,52)	0,002
2-сторонний процесс	18	0,30 (0,19–0,43)	3	0,05 (0,01–0,13)	8,23 (2,28–29,72)	0,001
Плевральный выпот	8	0,13 (0,06–0,24)	5	0,08 (0,03–0,18)	1,72 (0,53–5,59)	–

туберкулеза в стадии кальцинации — не различались достоверно между группами (табл. 7).

Сравнение электрокардиографических показателей не выявило достоверных различий между группами больных.

Заключение

В настоящем исследовании представлены результаты сравнительного анализа клинико-лабораторных и рентгенологических данных при госпитализации и перед выпиской у пациентов с болезнью легионеров (1-я группа) в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской обл. и у больных с нелегионеллезной ВП (2-я группа), лечившихся в пульмонологическом отделении ГКБ № 33 Екатеринбурга.

Были установлены следующие факторы риска легионеллезной ВП и наиболее частые (типичные) для этой патологии клинико-лабораторные и рентгенологические признаки:

- Лица старшего возраста в большей степени подвержены болезни легионеров, по сравнению с нелегионеллезной ВП ($p = 0,001$).
- Пациенты с легионеллезной ВП, по сравнению с больными нелегионеллезной ВП, в 1,6 раза чаще страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы и ХОБЛ ($p = 0,014$ и $p = 0,008$ соответственно).
- Болезнь легионеров имеет более тяжелое течение по сравнению с ВП другой этиологии, что подтверждается более частым СВР (чаще в 2,4 раза), более длительным пребыванием в ОРИТ ($p < 0,05$)

и высокими показателями больничной летальности ($p < 0,05$), в т. ч. в ОРИТ ($p < 0,05$).

- Для болезни легионеров, по сравнению с нелегионеллезной ВП, наиболее характерными в дебюте были фебрильная лихорадка ($p = 0,001$) с ознобом ($p = 0,0004$), малопродуктивный кашель ($p = 0,0001$), одышка ($p = 0,001$).
- При легионеллезной ВП чаще, чем при нелегионеллезной, выявлялись 2-стороннее поражение легких ($p = 0,001$), локализация пневмонической инфильтрации в нижней доле справа ($p = 0,001$) и долевое поражение ($p = 0,001$), тогда как при нелегионеллезной ВП чаще определялась 1-сторонняя локализация пневмонической инфильтрации с поражением 1 сегмента легочной ткани ($p = 0,002$).

Следует отметить, что у больных с легионеллезной ВП, в отличие пациентов с нелегионеллезной ВП, при выписке из стационара выявлено повышение медианного уровня тромбоцитов по сравнению с таковым при поступлении ($p = 0,001$). По данным Л. Хиггинс, умеренный тромбоцитоз (от 400 до $1\,000 \times 10^9/\text{л}$) является относительно частым феноменом, который может наблюдаться при сильном стрессе, вызванном травмой или операцией, тяжелой инфекции, хроническом воспалении. В случае болезни легионеров имели место и стресс (со слов больных, "неизвестная", "опасная", "смертельная" болезнь), и тяжелая инфекция [21].

Кроме того, после лечения у пациентов 1-й группы зарегистрировано увеличение в 2,2 раза уровня АСТ ($p < 0,05$) и в 2 раза — уровня АЛТ, по сравнению

Таблица 7

Исход рентгенологических изменений у больных 1-й ($n = 57$) и 2-й ($n = 53$) групп *

Изменения в легочной ткани	1-я группа		2-я группа		ОШ (95%-ный ДИ)
	n	Me (95%-ный ДИ)	n	Me (95%-ный ДИ)	
Инфильтрация отсутствует	41	0,72 (0,60–0,84)	43	0,81 (0,70–0,92)	0,60 (0,24–1,46)
Локальный пневмосклероз	4	0,10 (0,004–0,190)	4	0,08 (0,002–0,150)	1,32 (0,31–5,65)
Адгезивный плеврит	9	0,22 (0,09–0,35)	5	0,09 (0,01–0,18)	2,70 (0,83–8,80)
Очаговый туберкулез (кальцинаты)	1	0,02 (0,00–0,07)	–	–	–
Буллы	2	0,05 (0,00–0,12)	–	–	–

Примечание: * – достоверных различий в изменениях легочной ткани между группами больных не установлено.

с исходным значением, в сочетании с повышением содержания эозинофилов ($p < 0,01$), что, возможно, явилось проявлением "нежелательной реакции", в ответ на длительные курсы антибактериальной терапии [22]. Повышение содержания уровня трансаминаз после курсов азитромицина в течение 10 дней и левофлоксацина — до 14 дней у больных легионеллезной ВП требует дополнительного анализа.

Эпидемия легионеллеза, ставшая крупнейшей зарегистрированной вспышкой в Российской Федерации, связанная с использованием населением горячей воды из системы центрального водоснабжения, контаминированной *L. pneumophila* [19], предоставила уникальную возможность выявить особенности клинико-лабораторной и рентгенологической картины при болезни легионеров.

Внезапный рост распространенности ВП требует должной оценки случаев "компактной" заболеваемости и госпитализации, анализа связи развития ВП с использованием бытовых водных систем и может оказаться единственным определяющим фактором, позволяющим предположить легионеллезную этиологию.

Комплексный подход, учитывающий эпидемиологические факторы, предшествующие заболеванию, характерные особенности клинико-лабораторных и рентгенологических изменений, будет способствовать своевременной диагностике легионеллезной ВП.

Авторы благодарят главного врача ЦГБ Верхней Пышмы Е.М. Бубнову за помощь в сборе клинических данных, проф. И.С. Тартаковского (ФГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва), проф. Я.Б. Бейкина (МУ "Диагностический центр лабораторной диагностики", Екатеринбург), к. м. н. Е.П. Амон (МУ "Екатеринбургский диагностический центр") за своевременное проведение лабораторных исследований у больных в период эпидемической вспышки, к. т. н. А.А. Лившица ("Преображенская клиника", Екатеринбург) за консультативную помощь при статистической обработке материала.

Литература

1. Чучалин А.Г. Пульмонология. Белая книга. М.; 2003.
2. Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2006; 8 (1): 54–86.
3. National Vital Statistics Report. Volume 57, Number 14, April 2009. Deaths: Final Date for 2006. Centers for Disease Control and Prevention. Available at www.cdc.gov/nchs/data/nvcr/nvcr57/nvcr57_14pdf
4. Dambrava P.G., Torres A., Valles X. et al. Adherence to guidelines empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. Eur. Respir. J. 2008; 38: 892–901.
5. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 2007; 44: S27–S72.
6. Epidemiology, pathogenesis and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. Available at www.uptodate.com
7. Horney B., Ewig S., Tartakovsky I.S. et al. Legionellosis. In: Bartram J., Chartier Y., Lee J.V., eds. Legionella and prevention of Legionellosis. Geneva: WHO; 2007. 1–27.
8. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS. J. A. M. A. 1992; 268: 3452–3455.
9. Чучалин А.Г. (ред.). Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: Атмосфера; 2006.
10. Mandell L., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 2007; 44: 27–72.
11. Edelstein P.H., Meyer R.D. Legionella pneumonias. In: Pennington J.E., ed., Respiratory infections: diagnosis and management. New York: Raven Press Ltd.; 1994. 26–43.
12. Harrison T. A multicenter evaluation of the Biotest Legionella urinary antigen EIA. Clin. Microbiol. Infect. 1998; 4 (7): 359–365.
13. Maiwald M., Helbig J., Lück P.C. Laboratory methods for the diagnosis of Legionella infections. J. Microbiol. Meth. 1998; 33: 59–79.
14. Lück P.C., Helbig J.H. et al. Epidemiology and laboratory diagnosis of Legionella infections. J. Lab. Med. 2002; 26 (2 / 3): 174–182.
15. Тартаковский И.С., Гинцбург А.Л., Лазикова Г.Ф. и др. Стандарты лабораторной диагностики легионеллеза и их применение во время эпидемической вспышки пневмонии в г. Верхняя Пышма. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2008; 2: 16–19.
16. Uldum S.A., Molbak K. PCR as a routine method for diagnosis of Legionnaires' disease. In: Marre R. et al., eds. Legionella. Washington: ASM Press; 2002. 213–215.
17. Fields B.S., Benson R.F., Besser R.E. Legionella and Legionnaire's disease: 25 years of investigation. Clin. Microbiol. Rev. 2002; 15 (3): 506–526.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
19. Бобылева З.Д., Лещенко И.В. Клиническое течение легионеллезной пневмонии в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области. Урал. мед. журн. 2009; 3: 123–133.
20. den Boer J.W., Yzerman E.P.F., Schellekens J. et al. A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. Emerg. Infect. Dis. 2002; 8: 37–43.
21. Хиггинс Л. Расшифровка клинических лабораторных анализов. 3-е изд.: Пер. с англ. под ред. В.Л. Эммануэля. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2008.
22. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина (гл. ред.), Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. М.: Эхо; 2009; вып. X.

Информация об авторах

Бобылева Зинаида Давыдовна — к. м. н., главный терапевт Министерства здравоохранения Свердловской обл.; тел. / факс: (343) 270-18-61, (343) 270-18-69; e-mail: zbobyleva@mail.ru
Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., проф. кафедры фтизиатрии с курсом пульмонологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии; тел. / факс: (343) 246-44-75, (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru
Винокурова Анна Николаевна — врач-ординатор пульмонологического отделения медицинского объединения "Новая больница", тел. / факс: (343) 242-48-42, (343) 246-44-75

Поступила 22.06.09
© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.24-002-022-07(470.54)