

Методические особенности диагностики легионеллезной пневмонии в лечебно-профилактических учреждениях

И.С. Тартаковский¹, Г.М. Галстян², Т.И. Карпова¹, С.А. Катрыш,²
Ю.Е. Дронина¹, О.В. Садретдинова¹

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

² Гематологический научный центр, Москва, Россия

Цель. Определить значение легионеллезной этиологии пневмоний для гематологических больных в ОРИТ и оценить перспективы применения использованного алгоритма диагностики легионеллеза для более широкого круга нозокомиальных и внебольничных пневмоний.

Материалы и методы. Диагностику легионеллеза осуществляли у 37 пациентов, находящихся в ОРИТ Гематологического научного центра с декабря 2010 по февраль 2012 года. Для диагностики использовали бактериологическое исследование *бронхоальвеолярного лаважа* (БАЛ) и определение антигена легионелл в моче пациентов иммунохроматографическим методом.

Результаты. Диагноз легионеллезной инфекции был подтвержден у 4 (11%) больных. В трех случаях имел место летальный исход. В 3 случаях диагноз был установлен при исследовании БАЛ бактериологическим методом. Выделены культуры *Legionella pneumophila* серогруппы 1, субтип France/Allent (штамм Hem1), *Legionella pneumophila* серогруппы 3 (штамм Hem2) и серо-

группы 9 (штамм Hem3). У четвертого пациента диагноз инфекции, вызванной *Legionella pneumophila* серогруппы 1, подтвержден двукратным выявлением легионеллезного антигена в моче.

Заключение. При обследовании группы больных пневмониями были использованы два наиболее стандартизованных в мировой практике метода лабораторной диагностики легионеллеза – бактериологический анализ БАЛ и определение легионеллезного антигена в моче. Используемый в работе алгоритм диагностики представляется перспективным для обязательного включения в протокол обследования гематологических больных с пневмониями и других пациентов групп риска. Простота и доступность иммунохроматографического метода позволяют рекомендовать его для обследования всех больных тяжелыми пневмониями.

Ключевые слова: легионеллы, пневмонии, гематологические больные, диагностика, бронхоальвеолярный лаваж, иммунохроматографический тест.

Methodology Issues of *Legionella* Pneumonia Diagnosis in Medical Institutions

I.S. Tartakovskiy¹, G.M. Galstyan², T.I. Karpova¹, S.A. Katrysh²,
Yu.E. Dronina¹, O.V. Sadretdinova¹

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

² Hematological Scientific Center, Moscow, Russia

Objective. To determine significance of *Legionella* pneumonia for hematological patients in ICUs, and to evaluate prospects of the proposed algorithm for diagnosis of legionellosis.

Materials and Methods. A total of 37 hematological ICU patients were assessed for legionellosis between December 2010 and February 2012. *Bronchoalveolar lavage* (BAL) fluid culture and *Legionella* urinary antigen test (rapid immunochromatographic assay) were used to diagnose legionellosis.

Results. Diagnosis of legionellosis was confirmed in 4 (11%) patients, of which 3 had fatal outcome. The diagnosis was made using BAL culture in 3 of these 4 patients. *Legionella pneumophila* serogroup 1, subtype France/Allent (Hem1 strain), *Legionella pneumophila*

serogroup 3 (Hem2 strain), and *Legionella pneumophila* serogroup 9 (Hem3 strain) were isolated. Diagnosis of infection caused by *Legionella pneumophila* serogroup 1 in fourth patient was confirmed by the twice positive urinary antigen test.

Conclusions. Two standardized diagnostic tests for legionellosis (BAL fluid culture and urinary antigen test) were used for the assessment of patients with pneumonia. The proposed algorithm should be added to standard of care for hematological patients with pneumonia and other patients at risk. Rapid immunochromatographic assay is a simple and available test, and it can be recommended for the assessment of all patients with pneumonia.

Key words: *Legionella*, pneumonia, hematologic patients, diagnosis, BAL, urinary antigen test.

Введение

За последние годы в Российской Федерации была разработана современная методическая база для выявления легионелл в окружающей среде и диагностики легионеллеза у больных тяжелыми пневмониями. Методология мониторинга легионелл в потенциально опасных водных системах, основанная на сочетании бактериологии и ПЦР в реальном времени, внедряется в практику эпиднадзора, в том числе в *лечебно-профилактических учреждениях* (ЛПУ) [1–3]. Вместе с тем собственно микробиологическая диагностика легионеллезной инфекции у больных пневмониями, несмотря на наличие национальных стандартов лабораторной диагностики легионеллеза, рекомендованных целым рядом документов, и успешный опыт применения этих стандартов во время крупной эпидемической вспышки легионеллезной инфекции в Верхней Пышме, остается «нелюбимой падчерицей» бактериологических лабораторий ЛПУ [4, 5]. Во многом такое отношение объясняется объективным фактором необходимости определенных затрат на внедрение новой методологии и субъективным фактором недооценки реальной роли возбудителя в этиологии пневмоний в Российской Федерации.

Известно, что легионеллез не является природно-очаговым заболеванием, частота заболеваемости зависит от уровня контаминации легионелла-

ми потенциально опасных водных систем (прежде всего, систем горячего водоснабжения и водных систем охлаждения общественных зданий и промышленных предприятий), с которыми соприкасается пациент группы риска. Полученные нами в 2009–2011 гг. данные свидетельствуют о высоком уровне контаминации легионеллами потенциально опасных водных систем на территории России, в том числе в зданиях ЛПУ [3, 6]. Число выявленных случаев легионеллеза при соответствующем уровне контаминации объектов окружающей среды зависит от широты применения современных стандартов лабораторной диагностики легионеллеза для больных тяжелыми внебольничными и нозокомиальными пневмониями. Так, введение обязательного применения метода определения легионеллезного антигена в моче для пациентов групп риска привело к троекратному увеличению числа выявляемых случаев легионеллезной пневмонии в США с 2001 по 2009 гг. (с 1000 до 3000 случаев в год). Количество ежегодно выявляемых случаев легионеллеза в США в настоящее время сравнимо с числом случаев острой формы гепатита В, значительно превосходит острый гепатит С, не уступая этим социально значимым заболеваниям по проценту летальных исходов [7].

В данной работе впервые в России два наиболее надежных и стандартизованных в мировой практи-

ке метода лабораторной диагностики легионеллеза (бактериологический анализ БАЛ и определение легионеллезного антигена в моче) были использованы при обследовании группы больных пневмониями, находящихся в ОРИТ Гематологического научного центра, что позволяет оценить значение легионеллезной этиологии для пациентов данной группы риска и перспективы применения использованного алгоритма диагностики для более широкого круга нозокомиальных и внебольничных пневмоний.

Материалы и методы

Диагностику легионеллеза осуществляли у 37 пациентов с заболеваниями системы крови, поступивших в ОРИТ Гематологического научного центра (ГНЦ) с декабря 2010 г. по февраль 2012 г. по поводу *острой дыхательной недостаточности* (ОДН) вследствие двусторонней пневмонии. 16 из 37 (40,5%) больных на момент обследования находились в состоянии агранулоцитоза. Возраст больных был от 22 до 80 лет (медиана – 56 лет). За исключением 4 больных (2 больных – с гаптенным агранулоцитозом, 1 больной – с гемолитической анемией и 1 – с иммунной тромбоцитопенией), у остальных были опухолевые заболевания крови (лимфомы, острые и хронические лейкозы, множественная миелома).

Все больные обследовались по протоколу [8], принятому в ОРИТ ГНЦ для диагностики причин поражений легких при ОДН. У больных проводилась компьютерная томография легких высокого разрешения, по результатам которой определяли место проведения БАЛ: в области наибольшего поражения либо при диффузном поражении легких – в средней доле правого легкого или в язычковом сегменте левого легкого. Бронхоскопия выполнялась в условиях оксигенотерапии (ингаляция кислорода через носовые катетеры с помощью маски Вентури либо маски с резервуаром). Если не удавалось обеспечить достаточную оксигенацию крови, бронхоскопия выполнялась в условиях неинвазивной вентиляции легких. У больных на ИВЛ процедура выполнялась под общей анестезией в условиях миоплегии через адаптер респиратора, снабженный клапаном для бронхоскопа. БАЛ вводили по принятым правилам [8]. Фибробронхоскоп проводили в бронх до его заклинивания, после чего вводили подогретый до 37 °С 0,9% раствор натрия хлорида с помощью одноразовых шприцов 8 порций по 20 мл. С целью предотвращения коллапса альвеол отсасывание проводили при 50–80 мм рт ст. После окончания процедуры полученная жидкость перемешивалась и направлялась в лаборато-

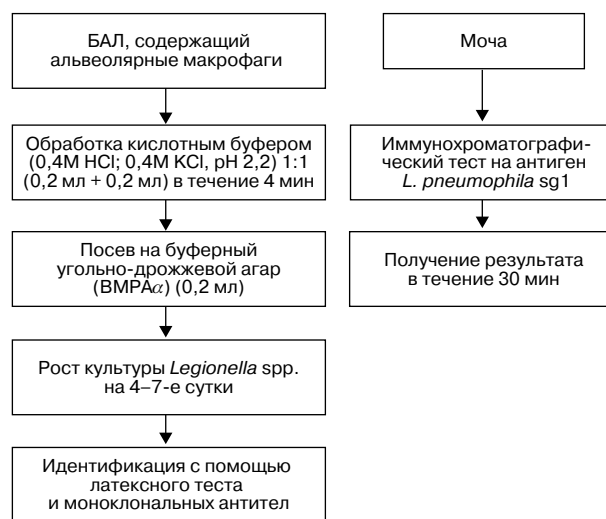


Схема исследования клинического материала от больных с подозрением на легионеллезную пневмонию.

рию легионеллеза НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи для бактериологического исследования. У больных, у которых не было олигоанурии, одновременно с лаважной жидкостью на исследование направляли образцы мочи для определения легионеллезного антигена.

Клинический материал исследовали в соответствии со схемой (рисунок). Для выделения легионелл использовали селективный буферный угольно-дрожжевой агар (*Legionella* ВМРАα selective medium, ОХОИД, Великобритания). Для серологической идентификации выделенных колоний легионелл использовали латексный тест (*Legionella* latex test, ОХОИД, Великобритания) и международную Дрезденскую панель моноклональных антител, предоставленную Dr.C. Luck и Dr. J. Helbig [9]. Ферментативную активность штаммов легионелл определяли по Т. Harrison и А. Taylor [10]. Глюкозилтрансферазную активность и способность к формированию биопленок определяли в соответствии с методикой, описанной ранее [11, 12]. Растворимый липополисахаридный антиген *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче больных определяли иммунохроматографическим методом с помощью тест-системы Бинакс (США, рег. уд. НИАРМЕДИК ПЛЮС от 19.06.2008 г., № ФСЗ 2008/02110) [13].

Результаты исследования

Образцы жидкости БАЛ были получены от 37 больных (17 мужчин, 20 женщин). Определение антигена легионелл в моче больных иммунохроматографическим методом провели у 23 больных. Диагноз легионеллезной инфекции был подтверж-

ден у 4 больных (3 мужчин в возрасте 58, 37 и 30 лет и 1 женщины в возрасте 52 лет). Двое из 4 больных страдали гемобластозами (неходжкинская лимфома, острый лимфобластный лейкоз), у оставшихся двух больных были иммунная тромбоцитопения и гаптенный агранулоцитоз. Трое из 4 больных на момент диагностики были в состоянии агранулоцитоза (число гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$): у одного больного был гаптенный агранулоцитоз, у двух – миелотоксический агранулоцитоз, вызванный проводимой по поводу гемобластоза химиотерапией. У четвертого больного не было лейкопении на момент установления диагноза легионеллеза, однако выраженная иммуносупрессия у него была обусловлена длительным приемом кортикостероидов по поводу иммунной тромбоцитопении. Интересно отметить, что 3 из 4 больных за 3–4 дня до поступления в стационар и появления лихорадки находились дома.

У всех больных заболевание протекало крайне тяжело. Характеризовалось быстрой прогрессией легочной симптоматики: от появления лихорадки до тяжелой острой дыхательной недостаточности ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$), потребовавшей перевода больных на ИВЛ, проходило не более 3–4 суток. В 1 случае отмечен симптом Фэгета (несоответствие повышения частоты сердечных сокращений выраженности гипертермии) [14].

При компьютерной томографии у всех больных выявлялась субтотальная консолидация легочных полей обоих легких. В 1 случае после разрешения воспалительных изменений в легких были выявлены полости распада. Заболевание протекало с высокой лихорадкой (до 41°C), признаками тяжелого сепсиса: выраженная интоксикация, повышение уровня прокальцитонина до 86 нг/мл, С-реактивного белка до 300–400 мг/л (норма до 6 мг/л), повышением содержания внесосудистой воды легких до 15–30 мл/кг (норма 7 мл/кг). До установления диагноза легионеллеза все больные получали карбапенемы и аминогликозиды. После верификации диагноза назначались левофлоксацин (в 3 случаях), в одном случае в сочетании с тигециклином. В одном случае проводилась терапия моксифлоксацином в сочетании с кларитромицином. В 1 случае легионеллезная инфекция сочеталась с аспергиллезом легких и грамположительным сепсисом, в другом – с пневмонией, вызванной *Acinetobacter baumannii*.

В 3 случаях больные умерли, причем в одном случае терапию легионеллеза не успели начать, так как рост легионелл из БАЛ был получен только после смерти больного. В 2 случаях смерть больных наступила от прогрессии ОДН, рефрактерной

гипоксемии, в 1 случае – от прогрессии основного заболевания.

В 3 случаях диагноз был установлен при исследовании БАЛ бактериологическим методом. Выделены культуры *Legionella pneumophila* серогруппы 1, субтип France/Allent (штамм Hem1), *Legionella pneumophila* серогруппы 3 (штамм Hem2) и *Legionella pneumophila* серогруппы 9 (штамм Hem3). Штамм *L. pneumophila* Hem1 был выделен в острой фазе заболевания при первичном и повторном взятии БАЛ с интервалом в неделю. При выделении штамма Hem2 повторный анализ БАЛ пациента не проводили из-за летального исхода. Штамм Hem3 был выделен из БАЛ и из материала аутопсии легочной ткани. У четвертого пациента диагноз инфекции, вызванной *Legionella pneumophila* серогруппы 1, подтвержден двукратным выявлением легионеллезного антигена в моче.

Выделенные клинические штаммы легионелл обладали типичными фенотипическими характеристиками вида *L. pneumophila*. Для них показано наличие каталазной, оксидазной, желатиназной и β -лактамазной активности; гидролиз гипшурата Na. Штаммы Hem1, Hem2 и Hem3 обладали глюкозилтрансферазной активностью (Lgt1 и Lgt3) и умеренной способностью к формированию моновиовых биопленок.

Обсуждение результатов

В данном исследовании впервые в России для больных пневмониями из группы риска, находящихся в стационаре, был применен современный алгоритм исследования на легионеллез. Ранее столь значительный контингент в России обследовали лишь во время эпидемической вспышки внебольничного легионеллеза в Верхней Пышме [15].

В качестве диагностических критериев легионеллезной пневмонии действуют международные, а с 2010 г. – и национальные стандарты, в соответствии с которыми диагноз легионеллеза в случае острой инфекции нижних дыхательных путей (клинически и рентгенологически подтвержденной) считается установленным при: а) выделении культуры легионелл из отделяемого респираторного тракта или легочной ткани; б) 4-кратном или более нарастании титра специфических антител к *Legionella pneumophila* серогруппы 1 в реакции непрямой иммунофлюоресценции; в) определении растворимого антигена *Legionella pneumophila* серогруппы 1 в моче иммуноферментным или иммунохроматографическим методом.

При отсутствии сыворотки крови, взятой в ранние сроки болезни, выявление достоверно высокого уровня антител к *Legionella pneumophila* серогруппы

пы 1 (1:128 и выше) в одиночной сыворотке методом непрямой иммунофлюоресценции позволяет считать диагноз легионеллеза предположительно установленным. Аналогичным образом интерпретируются результаты, полученные на основании выявления возбудителя или его ДНК в респираторном секрете или легочной ткани с помощью прямой иммунофлюоресценции или ПЦР [16–18].

С 1980-х годов в отечественной практике диагностики легионеллеза основным методом считался метод непрямой иммунофлюоресценции [19, 20]. Причем доступной часто могла быть лишь одиночная сыворотка, что позволяло установить предполагаемый диагноз. При наличии даже парных сывороток диагноз носил запоздалый ретроспективный характер (4-кратное нарастание титров антител занимает порядка 3 недель) и не позволял скорректировать схему антибиотикотерапии тяжелой пневмонии легионеллезной этиологии. Техника взятия материала для бактериологического исследования (БАЛ, биопсия) и сейчас далеко не всегда доступна при обследовании больных тяжелыми пневмониями.

В качестве базового метода диагностики легионеллеза в нашей стране в настоящее время выбран иммунохроматографический метод [13, 18]. По данным ВОЗ в почти 90% случаев легионеллеза в мире первичный диагноз внебольничной легионеллезной пневмонии устанавливается по определению антигена легионелл в моче [17]. В случае острой тяжелой пневмонии диагностику легионеллеза иммунохроматографическим методом можно осуществить непосредственно в ОРИТ в течение 40–50 мин., так как методика не требует специального оборудования. Вместе с тем используемые в настоящее время иммунохроматографические и иммуноферментные тест-системы позволяют выявить в моче лишь антиген *L. pneumophila* серогруппы 1, что значительно сужает возможности лабораторной диагностики в отделениях групп риска ЛПУ. В ОРИТ гематологических, онкологических центров, центров трансплантации органов на фоне иммуносупрессивной терапии инфекцию часто вызывают штаммы других серогрупп и видов *Legionella* spp. [21–24]. Настоящее исследование подтверждает значение сочетанного применения бактериологического и иммунохроматографического метода, что позволило впервые в России подтвердить диагноз легионеллезной инфекции, вызванной *L. pneumophila* серогрупп 3 и 9.

Клинически дифференцировать легионеллезную пневмонию от инфекционных поражений легких другой этиологии у гематологических больных очень сложно. С подобными клиническими проявлениями у этого контингента больных могут про-

текать пневмонии другой этиологии – пневмоцистные, бактериальные, инвазивный аспергиллез легких. Диагностика осложняется и тем, что у иммунокомпрометированных больных могут нередко выявляться сразу несколько разных возбудителей поражений легких. Поэтому у иммунокомпрометированных гематологических больных при пневмониях, протекающих с высокой лихорадкой, быстрой прогрессией легочного поражения, развитием острой дыхательной недостаточности, обследование на легионеллез должно носить обязательный характер. Следует отметить быстротечность инфекционного процесса – от появления лихорадки до развития тяжелой ОДН, потребовавшей перевода больных на ИВЛ, проходило всего несколько дней. При исследовании мочи на антиген *L. pneumophila* серогруппы 1 с помощью иммунохроматографического теста диагноз может быть поставлен в тот же день. У иммунокомпрометированных больных отсрочка с началом терапии значительно ухудшает прогноз. В среднем, от начала лечения до ответа на терапию легионеллеза у онкологических больных требуется 8 суток [25]. В наших наблюдениях у одного больного терапию легионеллеза просто не успели начать, а у другого она начата была слишком поздно. Поэтому представляется целесообразным у иммунокомпрометированных больных при появлении подозрения на легионеллезную пневмонию одновременно с началом обследования сразу же назначать респираторные фторхинолоны, которые при не подтверждении диагноза легионеллеза могут быть отменены.

При отрицательном результате исследования мочи на легионеллез необходимым является выполнение БАЛ. Легионеллы – факультативный внутриклеточный паразит, мишенью которого в организме человека являются альвеолярные макрофаги. Поэтому лишь с помощью технически правильно выполненного БАЛ можно получить достаточное количество альвеолярных макрофагов. Причем, чем больше объем БАЛ, тем большее количество клеток можно получить [26]. Во многих учреждениях страны до сих пор выполняется не «классический» БАЛ, а смыв с трахеобронхиального дерева. Этого, как правило, достаточно для верификации пневмонии, вызываемой большинством бактериальных патогенов, но малоинформативно для выявления внутриклеточных микроорганизмов (пневмоцист, легионелл и др). Этим, возможно, и объясняется, почему до начала настоящих исследований культуру легионелл удавалось выделить только из секционного материала [5, 27].

Важно, что диагноз легионеллеза, установленный с помощью использованных в работе методов,

является окончательным, не требует подтверждения другими методами и является основанием для немедленного проведения этиотропной терапии. Легионеллы не относятся к эндогенной микрофлоре, для них не показаны такие важные для современной инфекционной патологии человека феномены, как персистенция или носительство, характерные для многих других возбудителей пневмоний у пациентов групп риска. В отличие от вирусной или пневмоцистной инфекции, где выявление возбудителя в жидкости БАЛ не является доказательством соответствующей этиологии, выделение легионелл из разрушенных альвеолярных макрофагов БАЛ, как и выявление антигена легионелл в моче пациента, свидетельствует об активном развитии легионеллезной инфекции. Не должна вызывать сомнения и сама возможность заражения легионеллами в результате аспирации водопроводной воды или распространения мелкодисперсного водного аэрозоля циркулирующими водными системами (градирни, централизованные водные системы охлаждения и увлажнения воздуха, джакузи). Исследования последних лет свидетельствуют о высоком уровне контаминации легионеллами потенциально опасных водных систем, в том числе в ЛПУ в Российской Федерации [3, 6].

Частота выявленных случаев легионеллеза в данном исследовании (11%) не противоречит частоте выявления легионеллезных пневмоний (5–30%) в аналогичных зарубежных исследованиях по анализу этиологии пневмоний среди пациентов групп риска [24, 28–31].

Полученные данные, наряду с данными литературы, подтверждают, что легионеллы являются не столь редким, сколь редко диагностируемым возбудителем пневмоний. Возбудитель относится к группе микроорганизмов, диагностика которых не вписывается в «мейнстрим» современной клинической микробиологии, нацеленной, прежде всего, на определение антибиотикорезистентности традиционных грамотрицательных и грамположительных бактерий или диагностику инфекций, вызванных эндогенными персистирующими агентами (хламидии, микоплазмы, вирусы, пневмоцисты) с помощью количественных модификаций серологических методов и ПЦР. В качестве близкого по значимости этиологического агента можно отметить листерии. Листерийные менингиты у

гематологических и онкологических больных не редкость [32, 33], достоверность диагноза при выделении культуры из ликвора не подлежит сомнению. Для листерий, как и для легионелл, до настоящего времени не показано наличие штаммов, резистентных к антибиотикам выбора, поэтому своевременный диагноз позволяет быстро начать этиотропную терапию. С учетом тяжести течения заболеваний, вызываемых данными возбудителями (около 10% летальных исходов при легионеллезной пневмонии, около 20% – при листериозном менингите), актуальность более широкого охвата пациентов групп риска диагностикой легионеллеза и листериоза при соответствующей клинической симптоматике не вызывает сомнения.

Конечно, применение рекомендованного в данной работе алгоритма исследования требует владения техникой сбора БАЛ или биопсии легкого в ЛПУ. Постановка иммунохроматографического теста для определения антигена легионелл в моче, напротив, доступна самому широкому кругу клинических лабораторий.

Имунохроматографический тест важен при обследовании не только контингентов групп риска в условиях ЛПУ, но для более широкого спектра пневмоний: дифференциальная диагностика тяжелых внебольничных пневмоний, пневмоний путешественников (*travel-associated legionellosis*). Важно, что иммунохроматографический тест Binax разработан и в модификации для определения в моче пневмококкового антигена. Именно при тяжелых формах пневмококковой и легионеллезной пневмонии (в отличие от средней тяжести микоплазменной и хламидийной инфекции) липополисахаридный антиген возбудителя можно выявить в моче. Поскольку клинически дифференцировать тяжелую пневмококковую и легионеллезную пневмонию практически невозможно, только применение данного методического подхода позволяет в течение 30–40 минут установить окончательный диагноз.

Предлагаемая в статье методология представляется перспективной для обязательного включения в протокол обследования гематологических больных с пневмониями и других пациентов групп риска. Простота и доступность иммунохроматографического метода позволяют рекомендовать его для обследования всех больных тяжелыми пневмониями.

онеллеза: алгоритм действия при эпидемических вспышках и профилактическом мониторинге. Журн микробиол 2008; 2:5-9.

Литература

1. Онищенко Г.Г., Покровский В.И., Тартаковский И.С. и др. Современные взгляды на эпидемиологию леги-

2. Методические указания по выявлению бактерий *Legionella pneumophila* в объектах окружающей среды. МУК 4.2.22-17-07. М., 2007.
3. Садретдинова О.В., Груздева О.А., Карпова Т.И. и соавт. Контаминация *Legionella pneumophila* систем горячего водоснабжения зданий общественного назначения, в том числе лечебно-профилактических учреждений. Клин микробиол антимикроб химиотер 2011; 14(2):163-7.
4. Тартаковский И.С., Демина Ю.В. Методология и стандарты профилактики легионеллеза. Жизнь без опасности 2010; 4:108-20.
5. Тартаковский И.С., Гинцбург А.Л., Лазикова Г.Ф. и соавт. Стандарты лабораторной диагностики легионеллеза и их применение во время эпидемической вспышки пневмоний в г. Верхняя Пышма. Журн микробиол 2008; 2:16-9.
6. Груздева О.А., Филатов Н.Н., Садретдинова О.В. и соавт. Анализ уровня и частоты контаминации *Legionella pneumophila* систем горячего водоснабжения лечебно-профилактических учреждений г. Москвы. Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; (принята к печати).
7. Legionellosis – United States, 2000-2009. Morb Mort Weekly Report 2011; (32):1083-6.
8. Соколов А.Н., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Респираторные проявления внелегочных заболеваний. Гематологические заболевания. В кн.: Респираторная медицина. Под ред А.Г. Чучалина. М. 2007 г., ГЭОТАР-Медиа, Т. 2 : 605-19.
9. Helbig J., Bernander S., Castellani Pastoris M., et al. Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: distribution of *Legionella pneumophila* serogroups and monoclonal subgroups. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21:710-6.
10. Harrison T.G., Taylor A.G. ed. A Laboratory manual for *Legionella*. Chichester: John Wiley&Sons Ltd. 1988.
11. Карпова Т.И., Дронина Ю.Е., Алексеева Н.В. и соавт. Формирование биопленок *Legionella* spp. в эксперименте. Журн микробиол 2008; 1:3-5.
12. Belyi Y., Tabakova I., Stahl M., Aktories K. Lgt: a family of cytotoxic glucosyltransferases produced by *Legionella pneumophila*. J Bacteriol 2008; 190:3026-35.
13. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Тартаковский И.С. и соавт. Практические рекомендации по диагностике и лечению легионеллезной инфекции, вызываемой *Legionella pneumophila* серогруппы 1. Пособие для врачей. Российское Респираторное общество, МАКМАХ, Москва 2009.
14. Cunha V.A. Severe *Legionella* pneumonia: rapid presumptive clinical diagnosis with Winthrop-University Hospital's weighted point score system (modified). Heart Lung 2008; 37:311-20.
15. Бобылева З.Д. Легионеллезная пневмония: диагностика, клиническая картина, лечение, отдаленные результаты (по материалам эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области.). Дисс. д-ра мед. наук. М. 2010 г.
16. WHO Recommended Surveillance Standarts.1999.
17. Legionella and the prevention of legionellosis. WHO. 2007.
18. Санитарные Правила СПЗ.1.2.2626-10 «Профилактика легионеллеза». М. 2010.
19. Покровский В.И., Прозоровский С.В., Малеев В.В., Тартаковский И.С. Этиологическая диагностики и этиотропная терапия острых пневмоний. М.: Медицина, 1995 г.
20. Прозоровский С.В., Васильева В.И., Тартаковский И.С. и соавт. Выявление болезни легионеров на территории СССР. Журн микробиол 1980; 7:105-7.
21. Guidelines for preventing health-care associated pneumonia 2003: recommendation of CDC and the Health care Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep 2004, 26, 53(RR-3):1-36.
22. Stout J.E., Yu V.L. Hospital-acquired Legionnaires Disease: new developments. Curr Opin Infect Dis 2003; 16(4):337-33.
23. Темежникова Н.Д., Тартаковский И.С. Легионеллезная инфекция. М.Медицина. 2007.
24. Siegel M., Federko D., Drake S., et al. Legionella feeley serotype 2 pneumonia in a man with chronic lymphocytic leukemia: a challenging diagnosis. J Clin Microbiol 2010; 48(6):2294-97.
25. Jacobson K., Miceli M., Tarrend J., Kantayannis D. *Legionella* pneumonia in cancer patients. Medicine (Baltimore) 2008; 87(3):152-9.
26. Klech H., Pohl W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Europ Respir J 1989; (2):561-85.
27. Тартаковский И.С., Прозоровский С.В., Попов В.Л. Выделение первых штаммов *Legionella pneumophila* в СССР. Журн микробиол 1983; 11:41-6.
28. Fernandes-Alves F., Battle M., Ribera J.M., et al. *Legionella* sp. pneumonia in patients with hemathologic diseases. A study of 10 episodes from a series of 67 cases of pneumonia. Haemathologica 1999; 84:474-75.
29. Shurman D., Ruf B., Pflannkuch F., et al. Fatal legionellosis in patients with malignant hemathologic diseases. Annals of Hemathology 1988; 56(1):27-31.
30. Legionellosis-USA (New Jersey) Nosocomial, fatal, ProMED-mail, Newsday, 2008, Okt 3.
31. Sabria M., Modoj J.M., Garcia-Nunez M., et al. Environmental cultures and hospital-acquired legionnaires disease: a 5 years prospective study in 20 hospitals of Catalonia, Spain. Infection control and Hospital Epidemiol 2004; 25:1072-6.
32. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Грибанова Е.О. и соавт. Менингит, вызванный *Listeria monocytogenes* у больного с множественной миеломой. Тер арх 2003; 75(7):76-8.
33. Rivero G.A., Torres H.A., Rolston K.V., Kontoyianis D.P. *Listeria monocytogenes* in patients with cancer. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 47:393-8.