



Болезнь легионеров: история открытия, основные этапы исследования возбудителя и инфекции

И.С. Тартаковский^{✉1}, В.В. Малеев²

¹ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

В статье рассматриваются основные направления и этапы 45-летнего изучения болезни легионеров. Анализ эпидемиологии и лабораторной диагностики инфекции показывает, как неизвестный до 1976 г. микроорганизм занял заметное место в этиологии тяжелых пневмоний. Отмечено важное значение профилактики легионеллезной инфекции на основе контроля и мониторинга потенциально опасных для человека водных систем, генерирующих водный аэрозоль, содержащий легионеллы в высокой концентрации.

Ключевые слова: болезнь легионеров, пневмония, лабораторная диагностика, профилактика

Для цитирования: Тартаковский И.С., Малеев В.В. Болезнь легионеров: история открытия, основные этапы исследования возбудителя и инфекции. Терапевтический архив. 2022;94(1):145–148. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201327

HISTORY OF MEDICINE

Legionnaires disease: history of the discovery, the main stages of the study pathogen and infection

Igor S. Tartakovsky^{✉1}, Viktor V. Maleev²

¹Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia; ²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

The article discusses main directions and stages of the 45 years of Legionnaires disease study. Analysis of epidemiology and laboratory diagnostics of infection show as unknown until 1976 microorganism occupied a notable niche in the etiology of severe pneumonia. Control and monitoring of potential dangerous water systems, generating water aerosol containing Legionella in high concentration, plays a major role in the prevention of Legionnaires disease.

Keywords: Legionnaires disease, pneumonia, laboratory diagnostic, prevention

For citation: Tartakovsky IS, Maleev VV. Legionnaires disease: history of the discovery, the main stages of the study pathogen and infection. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(1):145–148. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201327

За последние 40–50 лет структура инфекционной патологии человека претерпела существенные изменения во многом за счет появления целого ряда неизвестных ранее инфекционных агентов. Такие этиологические агенты, как возбудители COVID-19, ВИЧ-инфекции, оказали глобальное влияние практически на все аспекты существования человеческой популяции. Другая достаточно обширная группа микроорганизмов (кампилобактерии, хеликобактерии, легионеллы, боррелии и др.) играет более локальную, но достаточно заметную роль в инфекционной патологии человека. Анализ каждой встречи человеческой популяции с неизвестным ранее инфекционным агентом, вызывающим тяжелую инфекцию с высокой вероятностью летального исхода, представляет существенный интерес. В полной мере это утверждение относится к болезни легионеров (легионеллез), с которой человечество столкнулось 45 лет назад.

Американский легион – общественная организация, объединяющая ветеранов вооруженных сил США. В 70-е годы XX в. среди ветеранов в живых оставались еще немало участников Второй мировой войны. Многие из них принимали участие в 58-м ежегодном конгрессе органи-

зации 21–24 июля 1976 г., заботу о проведении которого взяло на себя региональное отделение Американского легиона в штате Пенсильвания. Именно региональное отделение выбрало в качестве штаб-квартиры и места проживания участников конгресса и членов их семей отель «Белью-Стратфорд» в столице штата Филадельфии. Построенный в 1904 г. 16-этажный отель пережил немало реконструкций. Около 700 номеров и 2 конференц-зала, предоставленных в распоряжение делегатов, по уровню комфорта в полной мере соответствовали требованиям к пятизвездочному отелю. Во время конгресса в отеле функционировала централизованная система охлаждения и увлажнения воздуха. В этом во всех отношениях рядовом мероприятии легиона принимали участие 4400 человек. В соответствии с повесткой дня делегаты конгресса и члены их семей участвовали в традиционном параде, заседаниях и увеселительных мероприятиях.

Однако 2 августа руководитель Пенсильванского департамента здравоохранения официально информировал Центр по борьбе с болезнями в г. Атланте (США) о 149 случаях пневмоний и 4 смертных случаях среди участников конгресса, проживавших в отеле «Белью-Стратфорд», после чего признали факт возникновения вспышки тяжело

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тартаковский Игорь Семенович – д-р биол. наук, проф., зав. лаб. легионеллеза ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи». Тел.: +7(495)190-25-81; e-mail: itartak@list.ru; ORCID: 0000-0003-4825-8951

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН ЦНИИЭ. ORCID: 0000-0001-5748-178X

[✉]Igor S. Tartakovsky. E-mail: itartak@list.ru; ORCID: 0000-0003-4825-8951

Viktor V. Maleev. ORCID: 0000-0001-5748-178X

протекающего острого респираторного заболевания. За последующие после съезда 4 нед 221 случай пневмонии зарегистрирован среди участников съезда и других лиц, находившихся во время съезда в отеле или непосредственной близости от него. В 34 случаях имел место летальный исход. Жертвами неизвестного заболевания стали 182 делегата съезда, 29 из них скончались после возвращения домой. Название «болезнь легионеров» заболевание получило с легкой руки многочисленных журналистов и репортеров, которые широко комментировали эту вспышку в прессе и на телевидении.

Эпидемиологические и микробиологические исследования во время и в течение полугодия после вспышки осуществлялись специалистами Центра по борьбе с болезнями (г. Атланта) и Департамента здравоохранения штата Пенсильвания. Быстро удалось установить, что болезнь не контагиозна и не связана с потреблением продуктов питания. Риски заражения оказались максимальными у посетителей бара на 1-м этаже и сервисного центра на 14-м этаже. Первоначально среди медиков преобладали мнения о вирусной или токсической природе заболевания, клинически заболевание не отличалось от тяжелых форм пневмонии различной этиологии. В частности, антитела к различным антигенам вируса гриппа практически всегда присутствуют при обследовании большой группы лиц, а дискуссия о «токсической природе» болезни не сразу утихла даже после открытия этиологического агента заболевания в 1977 г.

Выделение и изучение неизвестного ранее возбудителя связано с именами сотрудников Центра по борьбе с болезнями Мак-Дейда и Шепарда [1]. Используя риккетсиологическую технику, суспензию легочной ткани умерших пациентов вводили морским свинкам, вызвав у них острую лихорадку. Суспензией легочной ткани морских свинок заражали 5-дневные куриные эмбрионы. Исследователям потребовалось почти полгода, чтобы адаптировать классическую риккетсиологическую методику для получения чистой культуры грамтрицательной палочки в куриных эмбрионах и подтверждения этиологической роли выделенного микроорганизма при изучении сывороток пациентов и контрольных сывороток здоровых людей. Высокий уровень специфических антител к неизвестному микроорганизму в сыворотках переболевших пациентов подтвердил диагноз. R. Weaver и соавт. (1978 г.), получив от Мак-Дейда и Шепарда суспензию желточных мешков куриных эмбрионов, зараженных возбудителем, высевали ее на 17 вариантов различных бактериологических сред. Единственным вариантом среды, поддерживающим рост возбудителя, оказался агар Мюллера–Хинтона с добавками гемоглобина (1%) и изовиталекса (1%). Первичный рост колоний имел место через 4–5 сут. На других богатых средах, включая триптически-соевый, тиогликолевый и кровяной агар, роста возбудителя не наблюдалось. На этом завершён недолгий «риккетсиологический» период изучения возбудителя, отныне пополнившего ряды бактериального сообщества [2].

Проводившееся несколько месяцев ретроспективное изучение сывороток переболевших и других материалов, собранных во время эпидемических вспышек пневмоний и респираторных заболеваний неясной этиологии в Центре по борьбе с болезнями в г. Атланта в 50–60-е годы XX в., показало, что ни заболевание, ни возбудитель не являются новыми. Доказали, что возбудитель «болезни легионеров» является этиологическим агентом не расшифрованных ранее вспышек острых респираторных заболеваний и пневмоний, имевших место в 1965 г. в Вашингтоне в госпитале Святой Елизаветы, в офисе департамента здравоохранения

в г. Понтиак (штат Мичиган) в 1968 г. и 1973 г. в курортном городе Бенидорм (Испания). Несколько близких по свойствам к возбудителю болезни легионеров штаммов микроорганизмов выделено от больных респираторной лихорадкой или пневмонией в 40–50-е годы прошлого века и хранилось в коллекциях в качестве неидентифицированных «риккетсиоподобных микроорганизмов» [3, 4].

В ноябре 1978 г. на первом международном симпозиуме по изучению болезни легионеров на основании ряда таксономических признаков, из которых основное место принадлежало гомологии по гибридизации ДНК, D. Brenner и соавт. предложили для нового возбудителя видовое название *Legionellapneumophila*, рода *Legionellagenusnovum*, семейства *Legionellaceae*. В том же 1978 г. культура *Legionellapneumophila* выделена во время нескольких вспышек из водного контура централизованных систем кондиционирования воздуха, подтвердив тем самым роль водных систем в распространении возбудителя [5, 6].

На наш взгляд, можно выделить 3 основных этапа изучения возбудителя и инфекции.

На I этапе (1978–1984 гг.) сформулированы основные представления о таксономии легионелл, биологии и экологии возбудителя, изучены особенности эпидемиологии и клиники, разработаны методические основы диагностики и профилактики инфекции, во многом сохраняющие свое значение до настоящего времени. К особенностям данного этапа исследований следует отнести то, что возбудитель с учетом высокого удельного веса летальных исходов при эпидемических вспышках и спорадических случаях болезни легионеров рассматривался как особо опасный микроорганизм. В свою очередь это повлияло на выбор направлений экспериментальных исследований, среди которых существенное значение уделялось выделению и характеристике факторов патогенности возбудителя; разработке экспериментальных моделей инфекций и вакцинных препаратов; дифференциальной диагностике с другими особо опасными инфекциями, для которых характерна легочная патология (туляремия, лихорадка Ку и др.). С учетом этих взглядов на возбудитель болезни легионеров строилась программа изучения нового инфекционного агента и в СССР, начатая в 1978 г. под руководством академиков С.В. Прозоровского и В.И. Покровского [7, 8].

К особенностям II-го этапа (1985–1998 гг.) следует отнести пришедшее понимание того обстоятельства, что легионеллы не имеют никакого отношения к возбудителям особо опасных инфекций, а представляют собой «безобидный» широко распространенный водный микроорганизм, способный при определенных обстоятельствах вызвать эпидемические вспышки и спорадические случаи тяжелых пневмоний с высоким удельным весом летальных исходов. Эти обстоятельства обусловлены прежде всего хозяйственной деятельностью человека, создавшего оптимальные искусственные условия для накопления возбудителя в потенциально опасных водных системах (циркулирующий водный контур системы охлаждения или застойные участки системы водоснабжения), что требует постоянного микробиологического мониторинга и регулярного проведения дезинфекционных мероприятий. Открытие T. Rowbotham (1980 г.) основных хозяев легионелл – широко распространенных в воде и почве амёб *Acanthamoeba* и *Naegleria* – сыграло важнейшую роль не только в изучении экологии легионелл, но и в понимании причины возникновения и особенностей патогенеза инфекции, в основе которых лежат проникновение водного аэрозоля, содержащего легионеллы, в нижнюю часть респираторного тракта и взаимодействие возбудителя с основной

мишенью в макроорганизме – альвеолярными макрофагами, во многом воспроизводящее взаимодействие с природными хозяевами [9].

В качестве важной характеристики для этого периода исследования необходимо отметить стандартизацию методов лабораторной диагностики инфекции на базе трех основных методических подходов: выделение возбудителя из отделяемого нижней части респираторного тракта, выявление 4-кратного и более нарастания титров специфических антител в сыворотке больных, определение растворимого антигена легионелл в моче больных в острой стадии болезни. Внедрение стандартов диагностики значительно повысило качество лабораторной диагностики инфекции, способствовало увеличению числа выявляемых эпидемических вспышек и спорадических случаев болезни легионеров во многих странах мира на всех 5 континентах.

На данном этапе пришло также понимание важности проблемы и необходимости профилактики легионеллеза, ассоциированного с путешествиями (travel-associated legionellosis). Во 2-й половине 80-х годов XX в. стало ясно, что отели и другие здания общественного пользования (офисные и торговые комплексы) являются наиболее значимыми объектами в отношении возможности заражения легионеллами туристов и иных групп путешествующих людей. Первая вспышка болезни легионеров в отеле «Белью-Стратфорд» в Филадельфии оказалась лишь предтечей многочисленных вспышек инфекции в отелях многих стран, что потребовало консолидации усилий мирового сообщества и создания международных программ профилактики болезни легионеров у путешественников под эгидой Всемирной организации здравоохранения (1986 г.) и Европейской рабочей группы по легионеллезу в 1994 г. [10, 11].

Кроме того, в медицинском сообществе окончательно утвердилось мнение о неконтагиозной природе данного заболевания. Заражение от человека практически невозможно, так как легионеллы в организме человека локализуются в альвеолярных макрофагах нижней части респираторного тракта и не могут закрепиться в клетках мерцательного эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Легионеллез – всегда острая инфекция, отсутствуют какие-либо проявления хронической инфекции, персистенции и носительства возбудителя.

Точкой отсчета для начала современного III периода является 1999 г. В феврале–марте 1999 г. зарегистрирована одна из крупнейших в мире эпидемических вспышек болезни легионеров, связанная с посещением выставки цветов (West Frisian Flower Show) в городке Бовенкарспель, Голландия [12]. С 19 по 28 февраля выставку посетили 77 тыс. гостей; 188 посетителей выставки заболели, в 21 случае имел место летальный исход. Новый бассейн с циркулирующей под давлением водой типа whirlpool spa (джакузи), всего 4 дня как введенный в действие и использовавшийся для создания необходимого цветам уровня влажности в выставочном центре, оказался источником распространения возбудителя. Медикам потребовалось 14 дней после первого случая пневмонии, когда госпитализировали уже 91 пациента, для подтверждения легионеллезной этиологии вспышки пневмоний. Запоздавшим диагнозом скорее всего и объясняется столь высокий удельный вес летальных исходов (11%). Хотя к этому времени возбудитель болезни легионеров изучали более 20 лет и сотни эпидемических вспышек инфекции зарегистрированы в Европе и США, драматические события в Бовенкарспеле показали, что в здравоохранении многих стран имеет место определенная недооценка значимости проблемы. Характерно, что в течение

10 лет до «цветочной вспышки» в Голландии регистрировали ежегодно не более 45 случаев болезни легионеров. С 2000 г. число ежегодно регистрируемых случаев выросло примерно в 4 раза, что свидетельствует о недостаточно эффективном уровне диагностики до вспышки.

Анализ «цветочной» и целого ряда других эпидемических вспышек болезни легионеров после 1999 г. свидетельствует, что любая недооценка проблемы легионеллезной инфекции приводит при вспышках к увеличению числа заболевших и летальных исходов.

Показательным позитивным примером в этом отношении является расследование крупнейшей в мире за 2007 г. эпидемической вспышки болезни легионеров в России, Верхняя Пышма, Свердловская область [13]. Своевременная регистрация эпидемической вспышки тяжелых пневмоний, оперативное применение современного алгоритма лабораторной диагностики позволили минимизировать число жертв и быстро ликвидировать вспышку. Окончательное подтверждение легионеллезной этиологии вспышки пневмоний в Верхней Пышме в соответствии с международными стандартами Всемирной организации здравоохранения осуществлено спустя 72 ч после официальной регистрации вспышки в лаборатории легионеллеза ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи». Быстрая и эффективная работа оперативного штаба регионального Минздрава при консультативной помощи главного терапевта и инфекциониста Минздрава России того периода – академиков А.Г. Чучалина и В.В. Малеева – позволила своевременно начать эффективное лечение более 100 заболевших, что привело к минимальным потерям (всего 4 летальных случая у лиц с сопутствующими заболеваниями).

Современный методический уровень диагностики болезни легионеров и контроля объектов окружающей среды при своевременном применении позволяет достаточно эффективно и быстро выявлять случаи болезни легионеров и осуществлять необходимые профилактические мероприятия. Тем не менее ежегодно выявляемые достаточно крупные вспышки болезни легионеров с летальными исходами, в том числе в странах, где эпидемиологический надзор за легионеллезом давно является неотъемлемой частью эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями, подтверждают необходимость развития прежде всего профилактического направления. Так, из 3642 эпидемических вспышек и групповых случаев легионеллезной инфекции, зарегистрированных в мире в 2006–2017 гг., 2083 связаны с эксплуатацией водных систем охлаждения общественных зданий и промышленных предприятий, 564 – с системами горячего водоснабжения общественных зданий, 319 – с системами типа джакузи, в остальных случаях источник не установлен [14]. Ряд исследований последних лет в Российской Федерации свидетельствует об актуальности легионелл в этиологии тяжелой внебольничной пневмонии у взрослого населения [15, 16].

В последние годы получено много новых данных в области биологии и экологии легионелл, разработаны и активно применяются методы молекулярно-генетического типирования, позволяющие выявлять эпидемически значимые клоны возбудителя при расследовании эпидемических вспышек легионеллезной инфекции. Своевременное применение методов экспресс-диагностики, прежде всего доступного и простого метода определения легионеллезного антигена в моче иммунохроматографическим методом, привело к росту числа выявляемых случаев инфекции как в высокоразвитых индустриальных, так и в развивающихся странах. Легионелла – убиквитарный водный микроорганизм, требующий выполнения целого ряда условий для

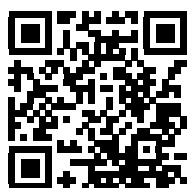
проявления своих патогенных свойств и создания реальной угрозы здоровью человека. Парадокс состоит в том, что сам человек и создал эти условия для вполне безобидного микроорганизма, паразитирующего в водных простейших, сконструировав соответствующие водные системы в интересах современной цивилизации. Наиболее важным направлением профилактики легионеллезной инфекции являются контроль и мониторинг потенциально опасных водных систем, в которых идет накопление возбудителя до опасных для человека концентраций прежде всего за счет образования биопленок, а также разработка методов элиминации природных биопленок, ассоциированных с легионеллами, с помощью различных методов дезинфекции. В настоящее время основной прогресс в области профилактики легионеллеза может быть достигнут на основе изучения особенностей водных систем и условий, необходимых для накопления возбудителя в концентрациях, угрожающих здоровью людей; создания новых методических подходов к выявлению и изучению легионелл в потенциально опасных водных системах.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McDade JE, Shepard CC, Fraser DM. Legionnaires disease. Isolation of bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N Engl J Med.* 1977;297:1197-203.
- Weaver RE. Cultural and staining characteristics. In: Legionnaires disease, the bacterium and methodology. Ed. CL Jones, GA Hebert. Atlanta, 1979; p. 39-43.
- McDade JE, Brenner DJ, Bozeman FM. Legionnaires disease bacterium isolated in 1947. *Ann Intern Med.* 1979;90:659-61.
- Thacker SB, Bennett JV, Tsai TF. An outbreak in 1965 of severe respiratory illness caused by the Legionnaires disease bacterium. *J Infect Dis.* 1968;138:512-9.
- Brenner DJ, Streigerwait A, McDade JE. Classification of the Legionnaires disease bacterium: *Legionella pneumophila*, genus novum, species nova of the family Legionellaceae, familia nova. *Ann Intern Med.* 1979;90:656-8.
- Fraser DW. Legionnaires disease: four summer's harvest. *Amer J Med.* 1980;68:1-2.
- Прозоровский С.В. Болезнь легионеров – неизвестное ранее инфекционное заболевание бактериальной природы. *Журн. микробиологии.* 1979;2:8-14 [Prozorovsky SV. Legionnaires' disease is a previously unknown infectious disease of a bacterial nature. *Journal Microbiology.* 1979;2:8-14 (in Russian)].
- Прозоровский С.В., Покровский В.И., Тартаковский И.С. Болезнь легионеров (легионеллез). М.: Медицина, 1984 [Prozorovsky SV, Pokrovsky VI, Tartakovsky IS. Bolezn' legionerov (legionellez). Moscow: Meditsina, 1984 (in Russian)].
- Rowbotham TJ. Preliminary report on the pathogenicity of *Legionella pneumophila* for fresh water and soil amoebae. *J Clin Pathol.* 1980;33:1179-83.
- Epidemiology, prevention and control of legionellosis: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization.* 1990;68(2):155-64.
- Joseph C. EWGLINET: a star is born. Abstracts of the 25th EWGLI meeting. Copenhagen, Denmark, 2010; p. 14-5.
- Lettinga KD. An outbreak of Legionnaires Disease at a Flower show: Clinical findings and studies on host defense mechanisms. Thela Thesis, Amsterdam, 2003.
- Тартаковский И.С., Гинцбург А.Л., Лазикова Г.Ф., и др. Стандарты лабораторной диагностики легионеллеза и их применение во время эпидемической вспышки пневмоний в г. Верхняя Пышма. *Журн. микробиологии.* 2008;2:16-9 [Tartakovsky IS, Gintsburg AL, Lazikova GF, et al. Standards for laboratory diagnosis of legionellosis and their application during an epidemic outbreak of pneumonia in Verkhnyaya Pyshma. *Journal Microbiology.* 2008;2:16-9 (in Russian)].
- Hamilton KA, Prussin AJ, Ahmed F, et al. Outbreaks of legionnaires disease and pontiac fever 2006–2017. *Curr Environ Health Rep.* 2018;5:263-71. DOI:10.1007/s40572-018-0201-4
- Zakharenkov I, Rachina S, Kozlov R, et al. Etiology and antibiotic resistance patterns in adults with severe community-acquired pneumonia in Russia. *Eur Respir J.* 2019;54. DOI:10.1183/13993003.congress-2019.PA290
- Тартаковский И.С., Рачина С.А., Синопальников А.И., и др. Внебольничная пневмония, вызванная *Legionella pneumophila* («болезнь легионеров»): краткий обзор и клинические наблюдения. *Пульмонология.* 2020;30(3):350-60 [Tartakovsky IS, Rachina SA, Sinopalnikov AI, et al. Community-acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila* ("Legionnaire's Disease"): a brief overview and clinical observation. *Pulmonology.* 2020;30(3):350-60 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-3-350-360

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.05.2021



OMNIDOCTOR.RU