

LEGIONIERIŲ LIGOS DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

NERINGA VAGULIENĖ, JOLITA VĖBRIENĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: legionierių liga, etiopatogenezė, laboratorinė diagnostika, gydymas.

Santrauka. Lietuva nepriklauso šalims, kur paplitę *Legionella* genties sukėlėjai, tačiau užsikrėtimo atvejų daugėja, ypač dėl kelionių. Straipsnyje pateikiami duomenys apie bakterijų sukeltą plaučių uždegimą, jo diagnostiką ir gydymą.

1976 metais rugpjūčio mėnesį Filadelfijos viešbutyje vyko Amerikos legionierių suvažiavimas. Per suvažiavimą 221 žmogus susirgo neaiškios kilmės plaučių uždegimu ir 34 iš jų mirė. Kitais metais Jungtinių Amerikos Valstijų Ligų kontrolės centro mikrobiologai iš protrūkio metu mirusio ligonio plaučių išskyrė gramneigiamas bakterijas ir įrodė, kad jos yra šios ligos sukėlėjai. Bakterijos buvo pavadintos *Legionella pneumophila*.

Legionella – judrios, gramneigiamos, aerobinės, negaminančios sporų ir kapsulių *Legionellaceae* šeimos lazdelės. Yra apie 16 *L. pneumophila* serogrupių, ir 70–90 proc. atvejų legionierių ligą sukelia 1 serogrupės *L. pneumophila*.

Legionella pneumonija gali pasitaikyti protrūkiams, pavieniais atvejais, gali būti visuomenėje įgyta ar nozokominė. Dažniau serga vyresnio amžiaus žmonės (50–60 metų). Vyrų serga tris kartus dažniau nei moterų.

Infekcija plinta lašiniu būdu per orą, per užkrėstą vandenį, kondicionierių orą, dušų galvutes, dulkes. Aukštesnė nei 50 °C ir žemesnė nei 20 °C temperatūra neleidžia *Legionella* daugintis. *Legionella* nesidaugina steriliame vandenyje. Žmogus žmogaus neužkrečia.

ETIOPATOGENEZĖ

Užsikrečiama, kai su oru įkvėptų legionelių patenka į apatinius kvėpavimo takus. Alveoliniai makrofagai fagocituoja *Legionella*, o šios gamina virulentišką faktorių, kuris sustiprina fagocitozę ir sudaro sąlygas gyvuoti ir daugintis ląstelės viduje. Ląstelei suirus, išsilaisvinusias bakterijas fagocituoja kiti makrofagai. Prasidėjus šiam intraceliuliniam dauginimuisi, neutrofilai, kiti makrofagai ir eritrocitai infiltruoja alveoles, padidina kapiliarų pralaidumą ir vystosi edema [1]. Ląstelinis imunitetas yra pirmasis gynybinis mechanizmas prieš *Legionella* infekciją ir jo nepakanka-

mumas – pagrindinis legioneliozės rizikos veiksnys. Humoralinio imuniteto reikšmė tik antrinė.

Rizikos veiksniai:

- rūkymas;
- lėtinės plaučių ligos;
- imunosupresija (onkologinės ligos, imunosupresinis gydymas gliukokortikosteroidais, ŽIV/AIDS);
- galutinis inkstų funkcijos nepakankamumas;
- cukrinis diabetas;
- vyresnis amžius.

Ligoniai, sergantys lėtinėmis širdies ir plaučių ligomis, turi didesnę riziką susirgti sunkia *Legionella* sukelta pneumonija. Manoma, kad reikšmės turi apatinių kvėpavimo takų mukociliarinis klirensas, kuris yra labai svarbus gynybinis mechanizmas. Apsaugos procesuose dalyvauja ir neimuniniai antibakteriniai veiksniai: laktoferinas, lizocimas. Pagrindinis imuninis veiksnys, nulemiantis atsparumą *Legionella* infekcijai, dar neišsiaiškintas.

DIAGNOSTIKA

Klinikiniai simptomai

Pneumonija – vyraujantis legionierių ligos simptomas. Po inkubacinio periodo, trunkančio 2–10 dienų, pasireiškia:

- nespecifiniai simptomai (karščiavimas, šaltkrėtis, bendras silpnumas, nuovargis, nerimas, raumenų skausmas);
- kvėpavimo takų simptomai (dusulys, sausas kosulys, kraujo atkosėjimas, pleurinio pobūdžio krūtinės ląstos skausmas).

Kiti galimi simptomai:

- neurologiniai simptomai: galvos skausmas, mieguistumas, susijaudinimas, sumišimas, sutrikusi judesių koordinacija, stuporas.
- virškinamojo trakto sutrikimai: pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas (1/3 ligonių).

- Ekstrapulmoninė legioneliozė pasitaiko retai. Suaugusiems daugiausia pažeidžiama širdis, vaikams – kepenys, blužnis, galvos smegenys, limfmazgiai. Ekstrapulmoninė legioneliozė gali pasireikšti sinusitu, celiulitu, peritonitu, pielonefritu, pankreatitu, miokarditu, perikarditu, limfadenopatija.

Naujagimiams legionierių liga paprastai pasireiškia žaibiškos eigos septicemija ir/ar pneumonija.

Objektyvūs duomenys – nespecifiniai.

98 proc. atvejų būna karščiavimas. 20–60 proc. ligonių temperatūra pakyla virš 40 °C.

Vyresnio amžiaus žmonėms galima bradikardija.

17 proc. ligonių, sergančių visuomenėje įgyta pneumonija, pasireiškia hipotenzija.

Ekstrapulmoninės legioneliozės atveju objektyvaus tyrimo duomenys priklauso nuo pažeisto organo.

Laboratoriniai tyrimai

Nespecifiniai laboratoriniai tyrimai

- Bendras kraujo tyrimas: gali būti leukopenija ar leukocitozė su nuokrypiu į kairę, trombocitozė ar trombocitopenija.
- Padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis ir C reaktyviojo baltymo kiekis.
- Biocheminis kraujo tyrimas: hiponatremija (su legionierių liga susijusi labiau nei su kitos kilmės pneumonija), hipofosfatemija, transaminazių ir kreatinkinazės kiekio padidėjimas.
- Šlapimo tyrimas: gali būti proteinurija ir hematurija.

Specifiniai laboratoriniai tyrimai

- *L. pneumophila* antigeno nustatymas šlapime naudojant patvirtintus reagentus. Tai vienas iš jautriausių ir specifiskiausių metodų šiai ligai nustatyti (jautrumas – 70 proc., specifiskumas – 100 proc.). Jautrumas didesnis, kai tiriamas koncentruotas šlapimas (iki 88 proc.), paimtas per 7 dienas nuo pneumonijos pradžios. Kai kuriems pacientams pirmąsias penkias ligos dienas tyrimas gali būti neigiamas, jį reikia kartoti. Tyrimo rezultatai lieka teigiami iki 6–14 dienų, o kartais ir kelias savaites ar mėnesius, nepaisant antibakterinio gydymo. Tyrimą rekomenduojama atlikti visiems ligoniams, sergantiems sunkia visuomenėje įgyta pneumonija.
- Pasėlis į selektyvias terpes. Tai jautrus ir specifiskas tyrimas (tiriant bronchų ir alveolių išplovus jautrumas – 90 proc., specifiskumas – 100 proc., kvėpavimo takų sekretą – atitinkamai 80 proc. ir 100 proc.), tačiau dėl tyrimo trukmės ir sudėtingumo klinikinėje praktikoje atliekamas retai.
- Tiesioginė imunofluorescencija taikoma epidemiologinėse studijose (jautrumas – 20–80 proc., priklauso nuo terpės kokybės, organizmų kiekio

ir tyrėjo patirties, specifiskumas – 99 proc.). Galimos klaidingai teigiamos reakcijos su kitomis bakterijomis (pvz., su *Pseudomonas*). Jei rezultatas neigiamas, *Legionella* infekcijos tikimybės atmesti negalima.

- Serologinis tyrimas nustatant specifinius *L. pneumophila* antikūnus. Kad diagnozė būtų patvirtinta, ūminės ligos fazėje ir po 4–8 savaičių reikia nustatyti keturis kartus padidėjusį antikūnų titrą (bent iki 1:128) poriniuose serumuose atliekant netiesioginę imunofluorescenciją. Pavienis titro padidėjimas daugiau kaip 1:128 nepatvirtina diagnozės; iki 1:256 padidėjęs titras nustatomas 1–16 proc. sveikų žmonių. Šis metodas taikomas epidemiologiniuose tyrimuose (jautrumas – 20–70 proc., specifiskumas – 95–99 proc.).
- PGR testu nustatomos legionelės DNR šlapime, bronchų ir alveolių išplovose, kraujo serume. Tai jautrus, specifiskas, greitas ir nepriklausomas nuo antibakterinio gydymo metodas. Plačiau jis nenaudojamas, kadangi yra brangus, be to, galima nustatyti ne tik *L. pneumophila*, bet ir kitas legionelių rūšis. Suaugusiems žmonėms šis tyrimas yra labai specifiskas, tačiau mažai jautrus.

Instrumentiniai tyrimai

Krūtinės ląstos rentgenogramoje būdinga alveoliniai infiltratai, segmentinė ar skiltinė infiltracija, retais atvejais tik intersticiniai infiltratai, 1/3 atvejų būna pleuros pokyčių. Plaučių infiltratų rezorbcija lėta, užtrunka net iki keturių mėnesių, 1/4 atvejų išryškėja plaučių fibrozė.

GYDYMAS

Legionierių ligą galima įtarti, kai yra plaučių uždegimas ir ekstrapulmoninių simptomų (pvz., viduriavimas, neurologinių sutrikimų), hiponatremija ir neveiksmingi β laktamazės inhibitoriai ar aminoglikozidai. Svarbu kuo anksčiau pradėti antibakterinį gydymą. Ligoniams, sergantiems sunkia visuomenėje įgyta pneumonija, rekomenduojamas empirinis gydymas antibakteriniais vaistais, veikiančiais ne tik *S. pneumoniae*, gramneigiamas bakterijas, bet ir *Legionella* [2].

Legionella bakterija – viduląstelinis parazitas, todėl gydyti vartojami antibakteriniai vaistai, kurių didelė koncentracija susidaro ląstelės viduje: makrolidais, chinolonais, tetraciklinu. β laktamazės inhibitoriai ir aminoglikozidai labai gerai veikia *Legionella in vitro*, tačiau *in vivo* nėra efektyvūs [1].

Antimikrobinio gydymo efektyvumui įvertinti nėra atlikta jokių perspektyviųjų atsitiktinių imčių tyrimų, taigi rekomendacijos grįstos retrospektyviais duomenimis ir eksperimentinėmis studijomis (laboratorijose ir su gyvūnais).

Kokiais vaistais siūloma gydyti nesunkią pneumoniją nesant imunodeficito, nurodyta 1 lentelėje. Sunkios pneumonijos atveju, kai imunitetas nuslopintas, gydymas turi būti pradėtas į veną leidžiamu vienu iš nurodytų chinolonų ar azitromicinu. (2 lentelė). Kadangi makrolidai slopina citochromo P450 izofermentus (CYP1A2 ir CYP3A4), jų negalima vartoti su vaistais, kurie yra metabolizuojami šių izofermentų (pvz., ciklosporinai). Vaikams pirmiausias vaistas yra azitromicinas. Gydymo azitromicinu trukmė – 5–10 dienų, gydant kitais vaistais rekomenduojamas 2–3 savaičių kursas, o jei legionierių liga sunki, imunodeficito atvejais ir ilgiau.

Legionierių liga gali komplikuotis pankreatitu, miokarditu, hepatitu, perikarditu, pleuros empiema, o komplikacijos gali būti užsitęsusių karščiavimo ar blogo atsako į gydymą priežastis.

Mirštamumas siekia nuo 5 iki 80 proc. – priklauso nuo rizikos veiksnių.

LEGIONNAIRES DISEASE DIAGNOSIS AND TREATMENT

NERINGA VAGULIENĖ, JOLITA VĖBRIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: Legionnaires' disease, etiopathogenesis, laboratory diagnosis, treatment.

Summary. Lithuania is one of the countries, where Legionella infection is not common, but the number of new cases of the disease is increasing during the last years because of travelling to foreign countries. The diagnostic possibilities and treatment of pneumonia caused by Legionella is discussed in this article.

LITERATŪRA

- Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Diseases, sixth edition. 2005; 2:2711-2726.
- Lietuvos pulmonologų sutarimas. Suaugusiųjų apatinių kvėpavimo takų ir plaučių infekcijų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas 2006.
- Laiškonis A, Bareišienė M.V, Budnikas V, Vėlyvytė D. Infekcinių ligų žinynas. Kaunas 2005.
- Blazquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Frances L, et al. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. Clin Infect Dis. Mar 15 2005; 40(6):800-6.
- Edelstein PH. Chemotherapy of Legionnaires' disease with macrolide or quinolone antimicrobial agents. Washington: ASM Press; 2002: 183-188.
- Edelstein PH. Detection of antibodies to Legionella spp. Washington: ASM Press; 2002: 468-476.
- Boccia S, Laurenti P, Borella P, et al. Prospective 3-year surveillance for nosocomial and environmental Legionella pneumophila: implications for infection control. Infect Control Hosp Epidemiol. May 2006;27(5):459-65.
- American Academy of Pediatrics. Legionella pneumophila infections. In: McMillan JA, ed. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:417-18.
- Murdoch DR. Diagnosis of Legionella infection. Clin Infect Dis. 2003; 36:64
- Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep. Mar 26 2004;53(RR-3):1-36.
- Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, et al. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. Chest. Feb 2000;117(2):398-403.
- Ciancioto NP. Patogenicity of Legionella pneumophila Int J Med Microbiol. 2001; 291:331-343.
- Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease. Clin Microbiol Rev. 2002; 15:506-526.
- CDC. Legionnaires disease associated with a whirlpool spa display--Virginia, September-October, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Jan 31 1997;46(4):83-6.
- Payne NR, Horwitz MA. Phagocytosis of Legionella pneumophila is mediated by human monocyte complement receptors. J Exp Med. 1987; 166:1377-1389.
- Frainbank JT, Mamourian Ac, Dietrich PA. The chest radiograph in Legionnaires disease. Radiology. 1983; 147: 33-34.
- Edelstein PH. Detection of Legionella antigen by direct immunofluorescence. Washington: ASM Press; 2004: 11.3.1-11.3.7.

1 lentelė. ANTIBAKTERINIS GYDYMAS, KAI PNEUMONIJA NESUNKI, IMUNITETAS NORMALUS

Vaistai	Dozė
Eritromicinas	500 mg gerti 4 k. per parą 12–21 d.
Klaritromicinas	500 mg gerti 2 k. per parą 12–21 d.
Azitromicinas	500 mg gerti 1 k. per parą 3–5 d.
Telitromicinas	800 mg gerti 1 k. per parą 7–10 d.
Doksiciklinas	200 mg, vėliau 100 mg gerti 2 k. per parą 12–21 d.
Levofloksacinas	500 mg gerti 1 k. per parą 7–10 d.
Ciprofloksacinas	500 mg gerti 2 k. per parą 7–10 d.
Moksifloksacinas	400 mg gerti 1 k. per parą 7–10 d.

2 lentelė. ANTIBAKTERINIS GYDYMAS, KAI PNEUMONIJA SUNKI, YRA IMUNODEFICITO BŪKLĖ

Pirmaeiliai vaistai	Dozė	Alternatyvūs vaistai	Dozė
Azitromicinas	500 mg į veną 1 k. per parą 7–10 d.	Ciprofloksacinas	750 mg 2 k. 14 d.
		Moksifloksacinas	400 mg į veną 1 k. per parą 14 d.
Levofloksacinas	500 mg į veną 1 k. per parą 10–14 d.	Eritromicinas	1 g į veną 4 k. per parą 3–7 d, vėliau 500 mg 4 k., iš viso 21 d.
		Rifampicinas*	300–600 mg 2 k. per parą

* Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. spalio 11 d. įsakymu Nr. 544 rifampicino skiriama tik tuberkuloze sergantiems asmenims gydyti.