

- alpha2a plus ribavirin in treatment-naïve genotype 1 chronic HCV patients. *J. Hepatol.* 2010; 52 (Suppl. 1): S467.
58. *Shih I., Vliegen I., Peng B.* et al. Mechanistic characterization of GS-9190 (tegobuvir), a novel non-nucleoside inhibitor of HCV NS5B polymerase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55: 4196–203.
59. *Gao M., Nettles R.E., Belema M.* et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature.* 2010; 465: 96–100.
60. *Nettles R., Chien C., Chung E.* et al. BMS-790052 is a first-in-class potent hepatitis C (HCV) NS5A inhibitor for patients with chronic HCV infection: results from a proof-of-concept study. *Hepatology.* 2008; 48 (Suppl. 1): 1025A.
61. *Lawitz E.J., Gruener D., Hill J.M.* et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled, three-day, dose-ranging study of GS-5885, an NS5A inhibitor, in patients with genotype 1 hepatitis C. *J. Hepatol.* 2012; 57: 24–31.
62. *Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B.* et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011; 54: 1433–44.
63. *Casey L.C., Lee W.M.* Hepatitis C virus therapy update 2013. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2013; 29: 243–9.
64. *Kanda T., Yokosuka D., Omada M.* Treatment of hepatitis C virus infection in future. *Clinical and Translational Medicine.* 2013; 2: www.clintransmed.com/content/2/1/9.

Поступила 15.04.13

**Сведения об авторах:**

**Николаева Людмила Ивановна**, доктор биол. наук, вед. науч. сотр., e-mail: L.i.nikolaeva@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.2-002.72-036.22

*Е.Н. Кочубеева, А.В. Липницкий, М.А. Гришина***ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОКЦИДИОИДОМИКОЗА**

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, 400131, Волгоград, ул. Голубинская, 7

*Кокцидиоидомикоз – респираторное заболевание, вызываемое диморфными грибами рода Coccidioides. Это эндемичный микоз, в связи с чем для точного и своевременного установления диагноза необходим сбор эпидемиологического анамнеза с учетом пребывания пациента в эндемичных районах. Возбудители кокцидиоидомикоза в сапробной фазе растут и размножаются в почвах США, а также некоторых регионов Центральной и Южной Америки. Кроме того, завозные случаи кокцидиоидомикоза диагностированы во многих странах мира.*

**Ключевые слова:** кокцидиоидомикоз, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, эндемичные микозы

*E. N. Kochubeeva, A. V. Lipnitskiy, M. A. Grishina*

## THE EPIDEMIOLOGY OF COCCIDIOIDOMYCOSIS

*Volgograd Anti-Plague Research Institute, 7, Golubinskaya Str., Volgograd, Russian Federation, 400131*

*Coccidioidomycosis - a respiratory disease caused by a dimorphic fungi of the genus Coccidioides. It is endemic mycosis, and therefore for accurate and timely diagnosis it is necessary to collect epidemiological history with taking into account the patient's stay in endemic districts. Causative agents of coccidioidomycosis in saprobe phase grow and multiply in soils of United States, as well as of some regions of Central and South America. In addition, imported cases of coccidioidomycosis were diagnosed in many countries over the world.*

**Key words:** coccidioidomycosis, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, endemic mycoses.

Миграция населения, снижение естественной резистентности организма, загрязнение окружающей среды и ятрогенные воздействия – основные причины роста заболеваемости населения микозами в мире и их возрастающей значимости в настоящее время. Среди десятков тысяч микроскопических грибов-возбудителей поверхностных и системных микозов имеется немногочисленная группа первичных патогенных микромицетов, которые способны вызывать особо опасные (глубокие) микозы у лиц с нормальным иммунным статусом. К ним относят возбудителей кокцидиоидомикоза – *Coccidioides immitis* и *C. posadasii*, гистоплазмоза – *Histoplasma capsulatum*,

бластомикоза – *Blastomyces dermatitidis*, паракокцидиоидомикоза – *Paracoccidioides brasiliensis*. Это диморфные грибы, существующие во внешней среде в виде мицелиальной (сапробной) формы, а в организме человека и животных – в тканевой (паразитической) форме. В соответствии с существующими санитарно-эпидемиологическими правилами перечисленные возбудители относятся ко второй группе патогенности [2].

Грибы рода *Coccidioides* – наиболее вирулентные представители первичных грибных патогенов человека и животных. Они включены в число потенциальных агентов биотерроризма, так как отвечают большинству требований, предъявляемых к объектам такого рода. Основные инфицирующие элементы – артроспоры (артроконидии) – отличаются высокой инфекционностью и устойчивостью к воздействию неблагоприятных факторов, поэтому могут быть при-

**Для корреспонденции:** Кочубеева Екатерина Николаевна, науч. сотр. лаб. микроскопических грибов, e-mail: alekseevka-sever@yandex.ru

менены в виде аэрозолей. Степень угрозы обусловлена, кроме того, сложностью диагностики и терапии кокцидиоидомикоза, а также отсутствием иммунной прослойки и потому практически полной незащищенностью населения, проживающего вне эндемичных для *Coccidioides spp.* регионов [1, 10, 15].

Распространение грибов рода *Coccidioides* в природе установлено на основе выявления клинических случаев, экологических исследований в местах нахождения грибов, а также по результатам кожных (аллергических) проб. Все эти исследования четко показывают, что кокцидиоидомикоз эндемичен в Западном полушарии.

В нашей стране доказанные случаи кокцидиоидомикоза отсутствуют, но наличие широких экономических, туристических и других связей с эндемичными регионами не исключает возможности заноса микоза в Россию.

Клинически установить даже предварительный диагноз невозможно в связи с отсутствием патогномичных симптомов и вариабельностью клинических проявлений. Заподозрить инфекцию и, следовательно, провести необходимое лабораторное исследование позволяет эпидемиологический анамнез с учетом пребывания пациента в эндемичных очагах. Поэтому знание эпидемиологических особенностей этого особо опасного микоза приобретает первостепенное значение.

Эндемичные очаги кокцидиоидомикоза существуют во многих странах Американского континента. Зоны распространения возбудителя характеризуются жарким летом и небольшим количеством холодных дней зимой, почвой с высокой щелочностью. Экологические факторы, влияющие на рост и выживаемость *Coccidioides spp.*, изучены достаточно подробно. Высокие температуры и присутствие в почве солей (NaCl, CaCl<sub>2</sub>) служат благоприятными факторами для роста грибов рода *Coccidioides* и в то же время угнетающе действуют на его основных антагонистов (*Bacillus subtilis*, *Penicillium janthinellum*) [11]. Гриб растет и размножается во влажной почве, а когда почва высыхает, образуются артроконидии, которые попадают в воздух с ветром или вследствие каких-либо нарушений почвенного покрова. В конце лета и осенью, когда почва высыхает, возможность респираторного инфицирования грибом наиболее велика вследствие попадания в воздух значительного количества артроконидий.

Ареал обитания грибов рода *Coccidioides* включает в себя пустынную и полупустынную части юго-запада США (штаты Аризона, Калифорния, Невада, Юта, Нью-Мексико, Техас, Джорджия), где ежегодно регистрируют от 25 тыс. до 100 тыс. заболеваний [5, 18, 26, 28]. Вне США эндемичные районы расположены в некоторых странах Центральной и Южной Америки (Мексика, Бразилия, Венесуэла, Гватемала, Аргентина, Парагвай, Гондурас, Боливия, Колумбия) [10, 18, 27]. Названные регионы объединяют в так называемую зону Lower Sonora Life.

Местом наибольшей концентрации *Coccidioides spp.* является долина святого Иоахима (округ Kern,

Калифорния), а также южные и центральные части Аризоны [5, 24], 95% всех когда-либо зарегистрированных случаев кокцидиоидомикоза приходится на эти районы. В Аризоне, например, среди наиболее часто выявляемых инфекций кокцидиоидомикоз занимает четвертое место [30, 14].

В США отдельные эпидемические вспышки кокцидиоидомикоза описаны и вне эндемичных зон. Их возникновение связано с пыльными бурями, ураганами, когда пыль из эндемичных областей переносится на многие десятки километров, вызывая среди населения вспышки кокцидиоидомикоза [18, 28].

По данным многих исследователей, в последние два десятилетия встречаемость кокцидиоидомикоза в эндемичных зонах увеличивается [32]. В середине девяностых годов было отмечено значительное повышение заболеваемости в южной части долины святого Иоахима. В округе Kern в это время было зафиксировано 8435 случаев, что в 7 раз превышало средние данные предыдущих лет. Полагают, что эта эпидемия была связана с необычно дождливой весной 1991 и 1992 гг. и последующей пятилетней засухой, а также миграцией населения из неэндемичных штатов в Южную Калифорнию и новыми проектами строительства [11]. Департаментом здравоохранения штата Аризона в 2003 г. были зарегистрированы 2695 случаев, в 2005 г. – 2515, а за первое полугодие 2006 г. – 3036 случаев кокцидиоидомикоза [30]. По последним данным, заболеваемость кокцидиоидомикозом на западе США составляет 15,2 случая на 100 000 населения [6]. Исследователи считают, что факторы, обусловившие повышение заболеваемости кокцидиоидомикозом в США, в большей степени связаны с внешней средой, чем с характеристикой возбудителей (повышение их вирулентности). Возросли деловые и туристические поездки в эндемичные зоны, повысился уровень диагностики вне этих районов, отмечено повышение миграции в южные штаты США [30].

Значимость проблемы кокцидиоидомикоза за последние десятилетия возросла не только для традиционно эндемичных регионов американских континентов, но и для стран, где заболевание ранее не регистрировалось. Случаи заболевания кокцидиоидомикозом имели место в Австралии, Финляндии, Чехии, Бельгии, Польше, Франции, Новой Зеландии, Соединенном Королевстве, Индии, Японии, Таиланде. Распространение этого заболевания по всему миру связано в первую очередь с развитием туризма: большинство лиц, инфицированных грибами рода *Coccidioides*, заболели при посещении тех стран, где гриб присутствует в почве [3, 7, 9, 11, 20, 22, 23, 33, 34]. В 2000 г. около 28 млн туристов посетили Аризону, из них около одного миллиона из-за границы. Еще большее количество людей посещают Калифорнию. Кроме того, возбудители кокцидиоидомикоза иногда попадают за пределы своего ареала с продуктами растениеводства [13].

Основной способ заражения – аэрогенный, инкубационный период в среднем составляет 1–4 нед. Первичной формой микоза являются острые забо-

левания с поражением верхних дыхательных путей, причем у 2/3 инфицированных заболевание протекает бессимптомно. Примерно у 1–5% пациентов с первичной легочной формой развивается диссеминированный кокцидиоидомикоз с поражением различных органов и систем. В отсутствие лечения диссеминация возбудителя приводит к фатальному исходу [11, 26, 29].

Возможно и развитие первичной кожной формы заболевания при травматической имплантации возбудителя.

Опасность естественного заражения человека, по видимому, в наибольшей степени зависит от концентрации гриба во вдыхаемом воздухе. Так, в период Второй мировой войны несколько военно-воздушных подразделений армии США были размещены в южной части долины святого Иоахима в Калифорнии. В течение года четверть всего персонала оказалась инфицированной грибом. С целью контроля над предполагаемым источником инфекции – пылью было проведено асфальтирование дорог, разбиты газоны, проводилось постоянное увлажнение не покрытых растительностью почвенных участков. В результате количество случаев болезни среди военнослужащих уменьшилось на 2/3, в то время как в близлежащих сельскохозяйственных районах заболеваемость не снизилась [21].

Заражение спорами кокцидиоидного гриба через предметы внешней среды возможно, хотя достоверно оно может быть подтверждено лишь вне эндемичной зоны. Так, описано заражение детей кокцидиоидомикозом при контакте с хлопком, поступившим из эндемичного района [19]. Отсутствие передачи инфекции от больного здоровому в настоящее время не вызывает сомнений. Теоретически такая возможность имеется лишь при наличии у больного артроконидий гриба. Такие чрезвычайно редкие находки были обнаружены в мокроте больных с кавернами в легких, однако практически риск заражения настолько мал, что при использовании обычных гигиенических норм и правил его можно игнорировать. Имеется опасность заражения при не прямой передаче (размножение гриба на предметах ухода за больными, гипсовых повязках и другом перевязочном материале). Известны редкие случаи заражения пациентов, перенесших трансплантацию органов, полученных от инфицированных доноров. Так, например, причиной смерти двух пациентов, которым трансплантировали печень и почку, стал диссеминированный кокцидиоидомикоз. Ретроспективно у донора также была обнаружена диссеминированная форма кокцидиоидомикоза, в связи с чем другому реципиенту его почки была назначена профилактическая антифунгальная терапия. У другого пациента из Франции после пересадки легкого обнаружили в бронхиальных смывах культуру *Coccidioides spp.* Позже выяснилось, что донор посещал Аризону за несколько месяцев до операции [35].

Описан случай заражения кокцидиоидомикозом через укус больной кошки с диссеминированной формой заболевания [17].

*Coccidioides spp.* способны инфицировать все виды млекопитающих и по меньшей мере некоторых

рептилий. Так, чувствительность к инфекции собак соответствует таковой у людей [31].

Клинически выраженный микоз отмечается во всех возрастных группах, чаще всего у пациентов 30–75 лет. Основную группу риска составляют люди, по характеру своей работы связанные с почвой, – сельскохозяйственные и дорожные рабочие, фермеры [8]. Во время пребывания в эндемичной зоне часто заражаются археологи, антропологи, зоологи. Однако наибольшему риску подвержены сотрудники микологических лабораторий, особенно при манипуляциях с большими объемами взвеси гриба [11].

Организм человека не обладает естественным иммунитетом к данным грибам, поэтому восприимчивость человека к ним считается всеобщей [11]. Тяжелые формы кокцидиоидомикоза, требующие госпитализации, чаще всего развиваются у людей пожилого возраста [6, 16], афроамериканцев [12, 26], филиппинцев [26] и приезжих представителей европеоидной расы [33], а также у больных сахарным диабетом [28, 29] и курильщиков [29, 32]. Беременные женщины, у которых повышается уровень гормонов, стимулирующих рост грибов, также подвержены большему риску инфицирования и развития диссеминированного кокцидиоидомикоза [11]. Кроме того, диссеминация заболевания чаще происходит при подавлении клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных, пациентов, перенесших трансплантацию органов, больных, подвергавшихся гемодиализу, а также пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [4, 25].

Как видно из данных, приведенных в этом обзоре, изучению экологии *Coccidioides spp.* и эпидемиологии кокцидиоидомикоза уделяется достаточно внимания, однако далеко не все вопросы можно считать решенными. Как следствие этого, пока остаются неполными сведения о распространении и природных резервуарах (кроме почвы) возбудителей кокцидиоидомикоза, причинах эндемичности и «карманной» локализации грибов даже на одной и той же территории. Оценить истинные масштабы заболеваемости и ареал распространения кокцидиоидомикоза в мире мешают отсутствие обязательной регистрации, а также проблема точной и своевременной диагностики данного микоза. Для постановки окончательного диагноза заболевания у людей чаще всего необходимо выделение возбудителя в культуре, причем как в мицелиальной, так и в тканевой форме, а для этого требуются квалифицированный персонал и соблюдение повышенных мер безопасности. Помимо своей трудоемкости, культуральный метод диагностики занимает большое количество времени. Экспрессные методы выявления возбудителей пока малоэффективны вследствие недостаточной чувствительности или специфичности (иммунологические тесты, ПЦР-тест-системы).

В целях диагностики особо опасных микозов, а также для предупреждения их завоза и распространения на территории РФ приказом руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 17.03.08 «О мерах по совершенствованию мониторинга за возбудителя-

ми инфекционных и паразитарных болезней» на базе Федерального казенного учреждения здравоохранения (ФКУЗ) «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека создан Референс-центр по мониторингу за возбудителями глубоких микозов.

Референс-центр является научным, консультационно-методическим, диагностическим и экспертным органом на территории Российской Федерации по вопросам идентификации и изучения биологических, молекулярно-генетических и биохимических характеристик возбудителей глубоких микозов, в том числе штаммов с атипичными свойствами. В круг задач Референс-центра также входят разработка новых диагностических препаратов и методов лабораторной диагностики особо опасных (глубоких) микозов; проведение лабораторного исследования проб биологического материала и объектов окружающей среды, зараженных или подозрительных на зараженность возбудителями глубоких микозов; оказание консультативно-методической и практической помощи органам и учреждениям Роспотребнадзора и здравоохранения; повышение профессиональной подготовки специалистов Роспотребнадзора и здравоохранения по вопросам лабораторной диагностики особо опасных (глубоких) микозов.

Учитывая вероятность обнаружения глубоких микозов, вызываемых патогенными микромицетами рода *Coccidioides*, у лиц, прибывших из эндемичных регионов, следует обращать пристальное внимание на случаи пневмонии с затяжным течением и необычным поражением кожи либо на рентгенологическую картину туберкулеза легких в отсутствие *Mycobacterium tuberculosis* в мокроте. Клинический материал, пробы из объектов окружающей среды с подозрением на содержание возбудителей особо опасных (глубоких) микозов необходимо отправлять в ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Практическое пособие для подготовки врачей-бактериологов и эпидемиологов по вопросам противодействия биотерроризму. Волгоград; 2004.
2. Санитарно-эпидемиологические правила СП 1.3.1285-03. Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности). М.: Госсанэпиднадзор России; 2003.
3. Alanko K., Kahanpää A., Pätäilä J. The first two cases of coccidioidomycosis in Finland. *Acta Med. Scand.* 1975; 198(3): 235-40.
4. Ampel N.M. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV-1. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1111: 336-42.
5. Ampel N.M. New perspectives on coccidioidomycosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7(3): 181-5.
6. Baddley J.W., Winthrop K.L., Patkar N.M. et al. Geographic distribution of endemic fungal infections among older persons, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(9): 1664-9.
7. Batura-Gabryel H., Brajer B. Coccidioidomycosis in a 38-year-old man: a case report. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118(6): 387-90.
8. Catanzaro A. Coccidioidomycosis. *Semin. Respir. Care Med.* 2004; 25: 123-8.
9. Chandesris M.O., Hot A., Dannaoui E. et al. Coccidioidomycosis: an imported invasive fungal disease in France. *Med. Mal. Infect.* 2008; 38: 336-42.
10. DiCaudo D.J. Coccidioidomycosis: a review and update. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 55(6): 929-42.
11. Cox R.A., Magee D.M. Coccidioidomycosis: host response and vaccine development. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 17(4): 804-39.
12. Coccidioidomycosis. A descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies / Crum N.F., Lederman E.R., Stafford C.M. et al. *Medicine*; 2004.
13. Desai S.A., Minai O.A., Gordon S.M. et al. Coccidioidomycosis in non-endemic areas: a case series. *Respir. Med.* 2001; 95(4): 305-9.
14. Dionne S.O., Podany A.B., Ruiz Y.W. et al. Spherules derived from *Coccidioides posadasii* promote human dendritic cell maturation and activation. *Infect. and Immun.* 2006; 74(4): 2415-22.
15. Dixon D.M. Coccidioides immitis as a select agent of bioterrorism. *J. Appl. Microbiol.* 2001; 91: 602-5.
16. Flaherman V.J., Hector R., Rutherford G.W. Estimating severe coccidioidomycosis in California. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 1087-90.
17. Gaidici A., Saubolle M.A. Transmission of coccidioidomycosis to a human via a cat bite. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47(2): 505-6.
18. Galgiani J.N. Coccidioidomycosis: a regional disease of national importance. Rethinking approaches for control. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 293-300.
19. Gehlbach S.H., Hamilton J.D., Conant N.F. Coccidioidomycosis an occupational disease in cotton mill workers. *Arch. Intern. Med.* 1973; 131(2): 254-5.
20. Goegebuuer T.T., Nackaerts K.K., Himpe U.U. et al. Coccidioidomycosis: an unexpected diagnosis in a patient with persistent cough. *Acta Clin. Belg.* 2009; 64(3): 235-8.
21. Hirschmann J.V. The early history of coccidioidomycosis: 1892-1945. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 1202-7.
22. Keckich D.W., Blair J.E., Vikram H.R. Coccidioides fungemia in six patients, with a review of the literature. *Mycopathologia.* 2010; 170(2): 107-15.
23. Kishi Kazuma, Takeshi F., Hisashi T. et al. Pulmonary coccidioidomycosis found in healthy Japanese individuals. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2008; 13(2): 252-6.
24. Laniado-Laborin R. Expanding understanding of epidemiology of coccidioidomycosis in the Western hemisphere. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1111: 19-34.
25. Logan J.L., Blair J.E., Galgiani J.N. Coccidioidomycosis complicating solid organ transplantation. *Semin. Respir. Infect.* 2001; 16: 251-6.
26. Murthy M.H., Blair J.E. Coccidioidomycosis. *Curr. Fungal Infect. Rep.* 2009; 3: 7-14.
27. Mondragón-González R., Bernal-Vázquez L.J., Hernández-Hernández E. et al. Detection of coccidioides immitis infection in Coahuila, Mexico. *Rev. Argent. Microbiol.* 2005; 37(3): 135-8.
28. Pappagianis D., Zimmer B.L. Serology of coccidioidomycosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1990; 3(3): 247-68.
29. Rosenstein N.E., Emery K.W., Werner S.B. et al. Risk factors for severe pulmonary and disseminated coccidioidomycosis: Kern County, California, 1995-1996. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32: 708-15.
30. Saubolle M.A., McKellar P.P., Sussland D. Epidemiologic, clinical and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45: 26-30.
31. Shubitz L. F. Comparative aspects of coccidioidomycosis in animals and humans. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1111: 395-403.
32. Sunenshine R.H., Anderson S., Erhart L. et al. Public health surveillance for coccidioidomycosis in Arizona. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1111(96): 102.
33. Tarcha E.J., Basrur V., Hung C.-Y. et al. Multivalent recombinant protein vaccine against coccidioidomycosis. *Infect. and Immun.* 2006; 74(10): 5802-13.
34. Tomsíková A.A. case of coccidioidomycosis in Plzen. *Česk Epidemiol. Mikrobiol. Immunol.* 1993; 42(2): 83-6.
35. Vikram H.R., Dosanjh A., Blair J.E. Coccidioidomycosis and lung. *Transplantation.* 2011; 92(7): 717-21.

Поступила 04.04.12

#### Сведения об авторах:

**Липницкий Анатолий Васильевич**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаборатории сибирской язвы; **Гришина Марина Анатольевна**, канд. мед. наук, зав. лаб. микроскопических грибов.