

# МЕЛИОИДОЗ В АСПЕКТАХ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

И.Б. Захарова, А.В. Топорков, Д.В. Викторов

ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Волгоград, Россия

**Резюме.** Мелиоидоз — тяжелое инфекционное заболевание людей и животных, против которого в настоящее время не существует эффективной вакцины. Возбудитель мелиоидоза — *Burkholderia pseudomallei* — сапрофит, входящий в состав микробиоты влажных почв тропических и субтропических стран. Наблюдается значительный рост количества завозных случаев мелиоидоза в страны умеренного климата. Заражение мелиоидозом преимущественно происходит чрескожно, аэрогенно и при употреблении контаминированной воды. Описаны отдельные случаи вертикальной, половой, зоонозной и нозокомиальной передачи мелиоидоза. Предрасполагающими к развитию инфекции факторами в эндемичных странах являются возраст старше 45 лет, сахарный диабет 2 типа, алкоголизм, заболевания печени, хронические заболевания легких, почек и талассемия, а также длительное применение стероидов и иммуносупрессивной терапии. Достоверно подтвержденного влияния сопутствующих заболеваний на развитие мелиоидоза у путешественников не обнаружено — предрасполагающие факторы имели менее 50% заболевших. Инкубационный период заболевания варьирует в пределах 21 дня (в среднем 9 дней), при высокой инфицирующей дозе имеет продолжительность менее суток, но может быть и весьма длительным. Постинфекционного иммунитета нет, возможно повторное заражение. *B. pseudomallei* обладает обширным набором факторов вирулентности, позволяющим успешно избегать врожденного иммунного ответа хозяина, выживать и размножаться в широком диапазоне клеток, включая фагоцитирующие, что в совокупности с целым рядом других факторов определяет высокий уровень летальности мелиоидоза. Для острой формы мелиоидоза характерны пневмония, множественные абсцессы, бактериемия и системный сепсис. Лечение длительное, включает внутривенный и пероральный курсы антибиотиков. *B. pseudomallei* устойчив к пенициллинам, первому и второму поколению цефалоспоринов, аминогликозидам, макролидам, хлорамфениколу, фторхинолонам, тетрациклинам, триметоприму, а в некоторых случаях и ко-тримоксазолу и редко к цефтазидиму. Ранняя диагностика и надлежащее лечение имеют решающее значение для уменьшения ведущих к высокой смертности серьезных осложнений и предотвращения рецидивов заболевания. Однако мелиоидоз не имеет патогномоничных признаков, и это заболевание мало известно врачам и микробиологам. Выделение культуры *B. pseudomallei* из любого клинического образца является диагностическим. Колонии возбудителя выглядят как посторонняя микрофлора и часто выбрасываются как не имеющие клинического значения. Результаты серологических тестов на выявление антител к возбудителю мелиоидоза неоднозначны. Выявление антигенов лимитировано бактериальной нагрузкой в исследуемом образце. Из ускоренных методов выявления возбудителя мелиоидоза и его идентификации наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает ПЦР. Автоматическая идентификация с использованием микробиологических анализаторов обычно дает хорошие результаты, но около 15% изолятов идентифицируются неверно. Времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией точно идентифицирует практически все штаммы при дополнении базы данных эталонными спектрами для *B. pseudomallei*.

**Ключевые слова:** мелиоидоз, *Burkholderia pseudomallei*, эпидемиология мелиоидоза, сепсис, пневмония, антибиотикорезистентность, лабораторная диагностика.

---

#### Адрес для переписки:

Захарова Ирина Борисовна  
400131, Россия, г. Волгоград, ул. Голубинская, 7,  
ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский  
противочумный институт Роспотребнадзора.  
Тел.: 8 (844) 237-33-65.  
E-mail: zib279@gmail.com

#### Contacts:

Irina B. Zakharova  
400131, Russian Federation, Volgograd, Golubinskaya str., 7,  
Volgograd Plague Control Research Institute.  
Phone: +7 (844) 237-33-65.  
E-mail: zib279@gmail.com

---

#### Для цитирования:

Захарова И.Б., Топорков А.В., Викторов Д.В. Мелиоидоз в аспектах эпидемиологии, клиники и лабораторной диагностики // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 3. С. 409–422. doi: 10.15789/2220-7619-MIA-1584

#### Citation:

Zakharova I.B., Toporkov A.V., Viktorov D.V. Melioidosis in aspects of epidemiology, clinic, and laboratory diagnostics // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 409–422. doi: 10.15789/2220-7619-MIA-1584

## MELIOIDOSIS IN ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, CLINIC, AND LABORATORY DIAGNOSTICS

Zakharova I.B., Toporkov A.V., Viktorov D.V.

Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russian Federation

**Abstract.** Melioidosis is a life-threatening infection caused by *Burkholderia pseudomallei*, an environmental Gram-negative bacterium, inhabitant of moist soils in the tropics and subtropics. There is no licensed vaccine against melioidosis. The main routes of *B. pseudomallei* infection are percutaneous inoculation, inhalation, or ingestion. Individual cases of vertical, sexual, zoonotic, and nosocomial transmission of melioidosis are described. Risk factors for infection are contact with soil or water (especially during the rainy season). The age over 45, type 2 diabetes, alcoholism, liver disease, chronic lung disease, chronic renal disease, and thalassemia, as well as long-term use of steroids and immunosuppressive therapy, are the main susceptibility factors for melioidosis. Among the affected adult residents of endemic regions, 80% had one or more predisposing factors, among children — about 20%. No significant influence of concomitant diseases on the development of melioidosis in travelers was found. Less than 50% of patients had predisposing factors. The incubation period of melioidosis ranges within 1–21 days; on average, 9 days, in case of sizeable infectious dose, it can be less than one day. There is no post-infectious immunity, and reinfection can occur with a different *B. pseudomallei* strain after successful treatment. *B. pseudomallei* is a facultative intracellular pathogen that can invade and multiply inside a wide range of cells, including phagocytic. The acute form of melioidosis is characterized by pneumonia, multiple abscesses, bacteremia, and systemic sepsis. Chronic, subacute, and latent forms are also possible. Antimicrobial therapy is divided into the initial intensive phase and the subsequent eradication phase. *B. pseudomallei* is resistant to penicillins, first- and second-generation cephalosporins, aminoglycosides, macrolides, chloramphenicol, fluoroquinolones, tetracyclines, trimethoprim, and in some cases to co-trimoxazole, and rarely to ceftazidime. Early diagnosis and appropriate management are crucial in reducing severe complications leading to high mortality, and in preventing disease recurrences. However, there is no pathognomonic melioidosis-specific feature, and the disease is not well known to physicians and microbiologists. The results of serological tests for detection of specific antibodies are ambiguous. The bacterial load of the tested sample limits the detection of antigens. Among the accelerated methods for identifying the causative agent of melioidosis, PCR has the highest sensitivity and specificity. Automated identification using microbiological analyzers generally shows good results, but about 15% of isolates are misidentified. Time-of-flight mass spectrometry with matrix-assisted laser desorption ionization is potentially useful for rapid identification of *B. pseudomallei*. However, existing databases require optimization by adding the reference spectra for *B. pseudomallei*.

**Key words:** melioidosis, *Burkholderia pseudomallei*, epidemiology of melioidosis, sepsis, pneumonia, antibiotic resistance, laboratory diagnostics.

## Введение

Мелиоидоз — потенциально смертельное инфекционное заболевание людей и животных, против которого в настоящее время не существует эффективной вакцины. Для острой формы мелиоидоза характерны абсцедирование, различная степень вовлеченности в патологический процесс многих органов, бактериемия и системный сепсис. Другими клиническими проявлениями мелиоидоза являются хроническое или подострое заболевание и скрытая инфекция с последующей активацией. По оценочным данным в мире от мелиоидоза ежегодно погибает около 89 000 человек, что существенно выше, чем от лихорадки денге [37].

Возбудитель мелиоидоза — *Burkholderia pseudomallei* — сапрофитическая по своей природе бактерия, входящая в состав микробиоты ризосферы и значительно более глубоких слоев влажных почв эндемичных регионов мира. При этом она является универсальным патогеном, способным колонизировать растения, грибы и вызывать инфекцию у представителей практически всех классов позвоночных, включая человека, которые, наряду с почвой и водой, являются резервуаром и источником инфекции [20, 34, 51, 67].

Высокая природная резистентность *B. pseudomallei* к различным группам антибиотиков, включая цефалоспорины I и II поколений, пенициллины, рифамицины, аминогликозиды, полимиксины, а также относительная устойчивость к хинолонам и макролидам ограничивает терапевтические возможности для лечения мелиоидоза [16]. Возбудитель мелиоидоза обладает тропизмом к широкому кругу клеток и способностью избегать врожденного иммунного ответа хозяина, что в совокупности с целым рядом других факторов определяет высокий уровень летальности мелиоидоза, составляющий 10–50%, у выживших в 5–28% случаев наблюдаются рецидивы [50, 67]. При лечении неэффективными противомикробными препаратами показатели летальности могут превышать 70% [39], с развитием сепсиса — до 90% даже при адекватной терапии [23, 25]. Однозначных доказательств развития эффективного постинфекционного иммунитета нет, после успешного лечения мелиоидоза может произойти повторное заражение другим штаммом *B. pseudomallei* [50].

В последние два десятилетия в мире наблюдается растущее внимание к проблеме мелиоидоза. Интенсификация фундаментальных исследований биологических особенностей возбудителя,

разработка новых методов и средств диагностики инфекции, рандомизированные исследования эффективности противомикробных препаратов позволили снизить летальность инфекции до менее 10% при условии наличия ресурсов для быстрой диагностики, раннего применения эффективных при мелиоидозе антибиотиков и проведения интенсивной терапии.

В настоящем обзоре кратко изложены основные вопросы эпидемиологии, спектр клинических проявлений заболевания и особенности лабораторной диагностики мелиоидоза, а также некоторые характеристики *B. pseudomallei*, связанные с его патогенными свойствами.

## Краткий исторический очерк

Впервые инфекция была описана А. Whitmore и С. S. Krishnaswami как «септикопиемия морфинистов» в Рангуне (Бирма) с патоморфологической картиной, сходной с септикопиемией: казеозная консолидация легких, абсцессы в печени, селезенке, почках и подкожных тканях. Они же впервые изолировали возбудитель, по своим свойствам очень схожий с сапным микробом, но вновь выделенная бактерия оказалась подвижной и была названа *Bacillus pseudomallei* [66]. Впоследствии А. Stanton и W. Fletcher предложили для инфекции название Melioidosis (от греческого *melis* — сап (чума ослов), *oidēs* — сходство и *osis* — суффикс, указывающий на заболевание) [54].

Первые данные о вероятном сапрофитном существовании *B. pseudomallei* были получены в 1937 г. в Ханое М. Vaucel, выделившим культуру возбудителя от морской свинки, на коже зараженной водой из пруда. В 1955 г. L. Chambon выделил *B. pseudomallei* непосредственно из воды рисовых полей, а Н. LeClerc и P. Sureau годом позже показали присутствие специфических для палочки Уитмора бактериофагов в пробах застойных вод, отобранных в Ханое [3]. Таким образом, к середине прошлого века стало очевидно, что возбудитель мелиоидоза является почвенной бактерией.

Систематическое положение возбудителя в процессе его изучения неоднократно изменялось. Бактерию переносили из одного таксона в другой: *Bacillus whitmori*, *Malleomyces pseudomallei*, *Loefflerella pseudomallei*, *Pfeifferella whitmori*, *Pseudomonas pseudomallei*. С 1992 г. *B. pseudomallei* относится к роду *Burkholderia* [69].

## Эпидемиология

До недавнего времени считалось, что распространенность мелиоидоза ограничена отдельными регионами Юго-Восточной Азии и Северной Австралии. Однако в последнее десятилетие

установленные границы эндемичности значительно расширились и на данный момент охватывают территории 48 стран, расположенных между 30-ми параллелями всех континентов. Кроме того, вероятно, мелиоидоз является эндемическим для еще 34 стран, в которых до сих пор не было подтвержденных случаев [37]. Скорее всего, расширение зоны эндемичности связано с улучшением диагностики инфекции и, как следствие, обнаружением *B. pseudomallei* во внешней среде, где бактерия к тому времени уже обитала неопределенно долго. Также нельзя исключать влияние глобального потепления на расширение границ естественного ареала возбудителя [23].

Являясь сапрофитом, возбудитель мелиоидоза хорошо адаптирован к разнообразным стрессовым условиям среды обитания. Он способен выживать при ограничении питательных веществ, более того, Г. М. Ларионовым и соавт. показан логарифмический характер роста бактерии в первые двое суток в дистиллированной воде [4]. *B. pseudomallei* 16 лет сохраняла жизнеспособность в дистиллированной воде при температуре около 25°C [47]. Микроб быстро приспосабливается к недостатку кислорода, а также воздействию высоких концентраций солей [31]. *B. pseudomallei* активно размножается в диапазоне температур от 25 до 42°C. В лабораторных условиях большинство исследованных штаммов выживали в физиологическом растворе при 5°C более 160 дней [70], не менее 90 дней сохраняли жизнеспособность при 1°C и не менее 25 суток при температуре –18°C [1]. Возбудитель может переживать кратковременное (до одного часа) воздействие 50°C [59].

Мелиоидоз встречается у людей всех возрастов, максимум заболеваемости в эндемичных регионах наблюдается в возрастной группе от 40 до 60 лет. Считается, что заражение мелиоидозом преимущественно происходит при чрескожном проникновении возбудителя, и наибольшему риску подвержены лица, деятельность которых так или иначе связана с контактом с почвой. Относительно недавно опубликовано исследование, свидетельствующее о возможности аэролизации *B. pseudomallei* из почвы в штормовых условиях. Приведены молекулярно-генетические доказательства эпидемиологической связи между воздушными и почвенными штаммами *B. pseudomallei*, выделенными через 6 недель после госпитализации больного из внешней среды в месте предполагаемого заражения, и инфекцией пациента. Изоляты из внешней среды и клинический штамм имели общий сиквенс тип, вошли в одну группу по результатам анализа варибельного числа tandemных повторов и различались всего тремя однонуклеотидными заменами при

сравнении полногеномных последовательностей [24]. Доля случаев ингаляционного мелиоидоза существенно варьирует в зависимости от места и времени года. Отмечена корреляция между числом заразившихся и среднемесячным количеством осадков — максимум заболеваемости в эндемичных странах ежегодно приходится на влажный сезон и снижается в сухой [10, 12, 55, 71]. Аэрогенное заражение или инфицирование в результате аспирации связано с более коротким инкубационным периодом и более высоким риском развития септического шока и смерти, что, возможно, обусловлено не только спецификой входных ворот инфекции, но и более высокой инфицирующей дозой. Более распространенным, чем считалось ранее, является заражение при употреблении воды из хлорированных (или хлорированных недостаточно) источников водоснабжения или при заглатывании речной воды. Описаны отдельные случаи вертикальной и половой передачи, зоонозной передачи мелиоидоза от больных животных, а также случаи нозокомиальной передачи инфекции [26].

Инкубационный период заболевания может быть весьма длительным, но в основном варьирует в пределах 21 дня (в среднем симптомы инфекции проявляются в течение 9 дней), при высокой инфицирующей дозе может составлять даже менее суток.

Анализ заболеваемости на эндемичных территориях свидетельствует о значительном влиянии на развитие инфекционного процесса ряда сопутствующих заболеваний. Наиболее распространенным фактором предрасположенности к мелиоидозу является сахарный диабет 2 типа — у людей с сахарным диабетом риск развития мелиоидоза увеличивается в 12 раз в сравнении со здоровыми. Другие известные факторы включают чрезмерное употребление алкоголя, заболевания печени, хронические заболевания легких, почек и талассемию, а также длительное использование стероидов и иммуносупрессивной терапии. Тем не менее более 80% педиатрических и около 20% взрослых пациентов не имели вышеперечисленных факторов риска [69].

В последние десятилетия регистрируется возрастающее количество завозных случаев мелиоидоза в страны умеренного климатического пояса. Преобладающим регионом заражения по-прежнему остается Юго-Восточная Азия, увеличивается число импортированных случаев из Мексики, стран Южной Америки и Карибского бассейна, Восточной Африки, Мадагаскара, Океании, Китая и Индии — т. е. регионов, относящихся к популярным туристическим направлениям. В отличие от автохтонного населения, у путешественников риск развития инфекции не имеет очевидной корреля-

ции с наличием сопутствующих заболеваний — менее 50% заболевших путешественников имели предрасполагающие заболевания. Кроме того, прослеживается тенденция снижения среднего возраста заболевших туристов [2, 35].

Степень тяжести и клинические проявления мелиоидоза зависят от дозы и способа заражения, общего состояния организма пациента, и свойств самого штамма.

## Генетическая гетерогенность

### *B. pseudomallei*

Возбудитель мелиоидоза обладает обширным геномом, представленным двумя неравнозначными кольцевыми хромосомами, размеры которых у разных штаммов варьируют в пределах 3,8–4,23 млн пар нуклеотидов (м.п.н.) для большой хромосомы и 3,07–3,38 м.п.н. — для малой, что определяет существенную межштамбовую генетическую гетерогенность в рамках видового пангенома. Выявлены некоторые геномные различия, которые, возможно, связаны с вариациями вирулентности у разных штаммов, причем наиболее вирулентным оказался штамм с наименьшим размером генома [13].

Ядро основного генома — т. е. гены, обнаруженные у 99% штаммов, — составляет 74% от общего количества генов. Ведущим механизмом генетической диверсификации возбудителя является горизонтальное приобретение генов, в том числе благодаря способности *B. pseudomallei* к естественной трансформации [7]. Варибельная часть генома преимущественно представлена геномными островами, составляющими в среднем около 6% его протяженности [8, 52, 56]. Приобретение дополнительного генетического материала, как полагают, является основой значительных адаптационных возможностей *B. pseudomallei*, позволяющих микробу занимать самые разнообразные экологические ниши — от почвы до млекопитающих. Филогенетическое разнообразие *B. pseudomallei*, по-видимому, определяют процессы гомологичной рекомбинации, происходящие по всему геному, что приводит к аллельному полиморфизму генов, включая консервативные, при наблюдаемом сохранении порядка их расположения на хромосомах [53].

Филогеографическая реконструкция, основанная на комплексном анализе представительного количества полногеномных последовательностей штаммов различного географического происхождения, подтвердила гипотезу австралийского происхождения *B. pseudomallei* и продемонстрировала четкие различия между изолятами из Австралии и Азии и азиатский корень клады африканских и американских штаммов [19].

## Факторы вирулентности и резистентность к антибиотикам

Возбудитель мелиоидоза обладает чрезвычайно большим набором факторов вирулентности и естественной устойчивостью к широкому спектру противомикробных препаратов.

Геном возбудителя содержит более ста детерминант с доказанной функцией факторов вирулентности (и значительно больше предполагаемых), наиболее значимые из которых кластеры генов систем секреции II, III, IV, V и VI типов, кластер генов биосинтеза капсульного полисахарида, гены, ответственные за биосинтез липополисахаридов (ЛПС). Компоненты перечисленных систем секреции обеспечивают возбудителю мелиоидоза адгезию, инвазию и избегание фагоцитоза, внутриклеточное выживание, актин-зависимую подвижность и формирование у хозяина гигантских многоядерных клеток. ЛПС и полисахаридная капсула обеспечивают устойчивость *B. pseudomallei* к воздействию комплемента, а также лизосомальным дефензином и катионным пептидам, благодаря чему возбудитель выживает в сыворотке крови и способен проникать и размножаться в клетках млекопитающих, включая фагоцитирующие [48]. У возбудителя мелиоидоза описано три серотипа ЛПС (А, В и В2), причем серотип А является наиболее распространенным, серотипы В и В2 обнаружены преимущественно у австралийских штаммов [57]. Исследование, посвященное анализу клинических проявлений и исходов случаев инфекции, обусловленных штаммами с ЛПС типов А и В, показало сходные уровни летальности (12 и 12%), сопоставимую частоту бактериемии (57 и 53%) и септического шока (22 и 18%) [63], что свидетельствует о равнозначности указанных типов ЛПС в патогенезе инфекции. У возбудителя мелиоидоза обнаружен мощный цитотоксин — BLF1 (*Burkholderia lethal factor 1*), сходный с цитотоксическим некротизирующим фактором 1 *Escherichia coli*. BLF1 необратимо ингибирует инициацию трансляции в эукариотических клетках, инактивируя фактор инициации EIF4A [21]. *B. pseudomallei* продуцирует протеазы, липазы, лецитиназу, каталазу, пероксидазу, супероксиддисмутазу, гемолизин, цитотоксический экзолипид, сидерофор, жгутики, пили типа IV и другие адгезины [24].

В отличие от вариантов ЛПС, для некоторых других факторов вирулентности, имеющих варианты паралоги или вариабельность присутствия в геноме, показана связь со специфическими проявлениями мелиоидоза. Так, все штаммы *B. pseudomallei* кодируют VimA — фак-

тор внутриклеточной подвижности, являющийся автотранспортером T5SS, однако примерно 12% австралийских штаммов обладают вариантом *bimA*, который на 95% гомологичен ортологу *B. mallei* (*bimA<sub>Bm</sub>*) и имеет только 54% гомологии с *bimA<sub>Bp</sub>*, и оба варианта обеспечивают способность полимеризации актина. Вариант *bimA<sub>Bm</sub>* еще не наблюдался в штаммах из Юго-Восточной Азии. Было показано, что наличие в геноме *B. pseudomallei* аллеля *bimA<sub>Bm</sub>* ассоциировано с проявлением неврологического мелиоидоза в форме энцефаломиелита. Напротив, у пациентов, инфицированных *B. pseudomallei* с вариантом *bimA<sub>Bp</sub>*, частота развития пневмонии была в 2 раза выше чем у пациентов, инфицированных штаммами с вариантом *bimA<sub>Bm</sub>* [49].

У всех штаммов *B. pseudomallei* имеется основной нитевидный гемагглютинин FhaB, кроме того, дополнительно есть три вариабельно присутствующих локуса, кодирующих три варианта FhaB (1, 2 и 3), из которых штаммы *B. pseudomallei* могут содержать один, два или все три варианта гена *fhaB*. У пациентов, инфицированных *fhaB3*-позитивными штаммами, бактериемия наблюдается в два раза чаще. Штаммы *B. pseudomallei*, лишенные *fhaB3*, значительно реже вызывают тяжелые формы инфекции и, возможно, что *fhaB3* в сочетании с другими факторами вирулентности способствует неблагоприятному исходу мелиоидоза [49].

Необходимо отметить, что приведенный перечень факторов вирулентности возбудителя мелиоидоза является далеко не полным: в качестве примеров перечислены лишь избранные факторы с хорошо доказанной ролью в патогенезе инфекции.

*B. pseudomallei* обладает высоким уровнем устойчивости к большинству антибиотиков, обычно используемых при лечении бактериального сепсиса [67]. К настоящему времени у нее описаны практически все известные бактериальные механизмы избегания ингибирующего воздействия антибиотиков, доминирующим среди которых является активное выведение антибиотика из клетки — эффлюкс, определяющий устойчивость к аминогликозидам, макролидам, хлорамфениколу, фторхинолонам, тетрациклинам, триметоприму, а в некоторых случаях и котримоксазолу и β-лактамам [46, 61]. Основным механизмом устойчивости к β-лактамам у возбудителя мелиоидоза в настоящее время считается энзиматическая инактивация, и основную роль играет гидролитическая активность β-лактамазы класса А — PenA. Исследования приобретенной во время терапии устойчивости к β-лактамам выявили три различных механизма, обусловленные мутациями *penA*:

гиперпродукция фермента, связанная с мутациями в его промоторной области [72], нечувствительность к ингибиторам и повышенная аффинность к цефтазидиму [9].

Однако имеются данные об участии в повышении уровня резистентности к антибиотикам этого класса и иных механизмов. В частности, это такие, казалось бы, противоположные механизмы, как полная утрата гена пенициллин-связывающего белка РВР 3, который является основной мишенью для цефтазидима [14], или же, наоборот, возрастание экспрессии генов РВР, включая РВР 3, т. е. гиперпродукция основной и альтернативных мишеней для антибиотика [22].

Несмотря на активные исследования, специфические механизмы вирулентности *B. pseudomallei* так до конца и не ясны. Возможно, это связано с тем, что бактерия в процессе инфекции использует свой колоссальный адаптационный потенциал к экстремальным и непредсказуемым биотическими и абиотическими проблемами, возникающим при сапрофитическом существовании, а млекопитающие для нее являются лишь одной из сред обитания.

## Клинические формы и синдромы мелиоидоза

Полиморфизм клинических проявлений заболевания настолько велик, что даже в эндемичных регионах поставить диагноз на основании клинической картины крайне проблематично. Клинические проявления мелиоидоза могут варьировать от острой септицемии до хронической инфекции при отсутствии специфических признаков и симптомов, поскольку возбудитель способен поражать практически любые органы и ткани. В связи с этим дифференциация между мелиоидозом и другими острыми и хроническими бактериальными инфекциями часто невозможна. Пациентам нередко диагностируют внебольничную пневмонию, туберкулез, вирусные лихорадки, онкологические и другие заболевания. Эмпирическое лечение при ошибочном диагнозе, как правило, неэффективно из-за устойчивости *B. pseudomallei* ко многим стандартно используемым при бактериальном сепсисе противомикробным препаратам.

Клинические формы мелиоидоза по продолжительности симптомов подразделяются на острый мелиоидоз (менее 2 недель), подострый (симптомы сохраняются между 2 неделями и двумя месяцами) и хронический (более 2 месяцев). Латентный мелиоидоз представляет собой бессимптомную инфекцию: *B. pseudomallei* присутствует в организме в течение длительного времени, никак себя не про-

являя, с возможностью пролиферации в перспективе. Рецидивом принято считать развитие новых симптомов и признаков мелиоидоза после первоначально успешной терапии, обусловленное тем же штаммом, что и первоначальная инфекция. Повторная инфекция — мелиоидоз, вызванный повторным заражением новым штаммом *B. pseudomallei* [38].

Острая форма мелиоидоза является наиболее распространенной (85%) и развивается вскоре после заражения [25]. Независимо от пути заражения острый мелиоидоз в большинстве случаев проявляется в виде локализованных или множественных абсцессов с пневмонией или без нее и часто осложняется сепсисом. Помимо этого, при мелиоидозе описаны поражения различных органов, а также отсутствие выраженного фокуса инфекции [23]. Частота рецидивов у выздоровевших пациентов, по разным оценкам, не так давно варьировала от 5% до 28% [16, 42]. С улучшением стратегии лечения количество рецидивов снизилось до менее 5% [45]. Летальность рецидивов несколько ниже, чем при первичной инфекции, и составляет 15–24% [38]. Стойкий иммунитет после перенесенного заболевания отсутствует, в связи с чем возможно реинфицирование [50].

Хронический мелиоидоз наблюдается приблизительно у 11% заболевших и может прогрессировать в течение многих месяцев или лет с периодами чередующихся ремиссий и рецидивов. Как и при острой инфекции, могут поражаться любые органы, возможна бактериемия. У большинства пациентов наблюдается лихорадка и потеря веса, а также симптомы, характерные для вовлеченного органа, например хронический кашель, хронические поражения кожи. Основной проблемой, связанной с хроническим мелиоидозом, является сложность его диагностики. Хронический мелиоидоз может имитировать многие инфекционные, в частности туберкулез, и онкологические заболевания, так что эмпирическое лечение вряд ли будет успешным. Смертность при хроническом мелиоидозе варьирует от 0% в Австралии и примерно до 25% в Таиланде [38].

Около 5% всех случаев мелиоидоза протекают в латентной форме (т. е. инфекция протекает бессимптомно, однако возбудитель в организме сохраняется) [25]. Описаны случаи латентной инфекции, длившейся несколько десятков лет, прежде чем иммуносупрессия или другие стрессовые реакции хозяина активировали бактериальную пролиферацию с развитием клинических проявлений мелиоидоза.

Латентная форма выявляется исключительно ретроспективно, когда инфекция становится клинически очевидной, иногда спустя много лет после заражения. Наиболее убедитель-

ные доказательства существования скрытого мелиоидоза представлены в отчетах о случаях мелиоидоза в эндемичных регионах. Самый длинный период между временем последнего возможного контакта с *B. pseudomallei* и развитием активного заболевания составил 62 года [26]. До настоящего времени не ясно, является ли причиной латентного мелиоидоза перенесенная и давно забытая пациентом легкая форма инфекции, или это чрезвычайно длительный инкубационный период.

Независимо от основной клинической картины для мелиоидоза характерны вторичные очаги, предположительно, вследствие гематогенного распространения инфекции — висцеральные абсцессы обычно регистрируются в селезенке, печени, надпочечниках и почках [16]. Бактериemia развивается в 55% случаев. Сепсис-ассоциированный мелиоидоз присутствует в 21% случаев с летальностью, составляющей 50–90% [25, 26].

Наиболее распространенным клиническим проявлением мелиоидоза является пневмония, на которую приходится более половины случаев среди взрослых и около 20% — у детей. Мелиоидозная пневмония с мультифокальными инфильтратами в легких может сопровождаться развитием острого молниеносного сепсиса и летальностью до 90% даже при адекватной терапии [26, 43] или переходить в хроническую форму, которая имитирует туберкулез как клинически, так и рентгенологически [65]. Мелиоидозная пневмония может быть первичной и вторичной. Вторичная пневмония распространена у пациентов с инфекцией мочеполовой системы, септическим артритом и/или остеомиелитом, а также бактериемией без явного первоначального фокуса инфекции. Второй по распространенности является мелиоидозная инфекция мочеполовой системы — абсцессы предстательной железы, почечные абсцессы, эпидидимо-орхиты, абсцессы стенки матки. Абсцессы предстательной железы могут быть как первичным, так и вторичным очагом, обычно при пневмонии. В Австралии мочеполовой мелиоидоз встречается гораздо чаще, чем в Юго-Восточной Азии. Все чаще наблюдается бактериemia без клинически очевидного фокуса, особенно у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [26]. Следующими по распространенности являются кожные проявления мелиоидоза — поверхностные пустулы, подкожные абсцессы и пиомиозиты могут быть основным или вторичным очагом [38]. Кожная форма мелиоидоза чаще присутствует у детей (60% случаев), чем у взрослых (13%) [41]. Кожные поражения в отдельных случаях могут прогрессировать до некротического фасциита [36, 62].

Мелиоидоз центральной нервной системы (ЦНС) представляет собой гетерогенное заболевание, которое может проявляться в виде энцефаломиелита, абсцесса мозга, изолированного менингита или изолированного экстрааксиального поражения. Общим проявлением всех видов мелиоидоза ЦНС является лихорадка выше 39°C. Большинство случаев энцефаломиелита были зарегистрированы на севере Австралии. Доминирующим проявлением энцефаломиелита является энцефалитный синдром без миелита. Клиническая картина соответствует инфекции ствола мозга, и почти все пациенты имеют нормальное или почти нормальное начальное состояние сознания. Характерные симптомы включают одностороннюю слабость верхних двигательных нейронов, признаки поражения мозжечка, паралич VI, VII черепных нервов, бульбарный паралич [26, 29]. Могут возникать серьезные остаточные неврологические нарушения, в том числе у детей [41, 64]. Другие подтипы энцефаломиелита включают комбинированный энцефалит с миелитом и изолированный миелит. У пациентов с чистым миелитом клинические проявления поражения спинного мозга включают парапарез или квадрипарез, сопровождающиеся сенсорными нарушениями и дисфункцией кишечника. В странах Юго-Восточной Азии мелиоидоз ЦНС ассоциирован с формированием абсцесса головного мозга. Наиболее распространенным признаком является очаговый неврологический дефицит, паралич черепных нервов встречается нечасто. В отличие от абсцессов мозга, вызванных другими причинами, при мелиоидозе более распространено проявление лихорадки. Другие признаки включают головную боль, измененное сознание, ригидность затылочных мышц, судороги, одностороннюю слабость, параплегию, квадриплегию и паралич черепных нервов [68]. Уникальными характеристиками мелиоидоза ЦНС являются распространение микроабсцессов вдоль путей белого вещества и частое вовлечение тройничного нерва [33]. У пациентов, в анамнезе у которых имел место прием нейролептиков, могут присутствовать экстрапирамидные симптомы, в частности общая мышечная ригидность [15].

Мелиоидозные септические артриты/остеомиелиты могут быть как первичной, так и вторичной формой инфекции, клинические проявления могут варьировать от острого сепсиса до хронического заболевания. Очаги поражения часто локализованы в метафизарной области длинных костей или на теле позвонков. Рентгенограмма может демонстрировать эрозию кортикального слоя или кистозные изме-

нения. Поражение костей и суставов при мелиоидозе в Австралии встречается значительно реже (7,6%), чем в Северо-Восточном Таиланде (14–27%) [44].

Острый гнойный паротит часто встречается у детей в Юго-Восточной Азии, причем при отсутствии явных факторов риска, редко встречается у взрослых и ограничивается единичными случаями в Австралии. Мелиоидозный паротит может быть осложнен образованием абсцессов, разрывом слухового канала, параличом лицевого нерва и некротическим фасциитом, остеомиелитом с септическим артритом и сепсисом [28, 30, 40].

Педиатрический мелиоидоз при доступности специфического лечения в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз, но в условиях ограниченных ресурсов при использовании более коротких протоколов лечения или ограниченной доступности эффективных при мелиоидозе антибиотиков показатели летальности резко возрастают. Так, сравнение двух ретроспективных исследований детского мелиоидоза в двух эндемичных регионах показало, что общая летальность среди детей в Северной Австралии была значительно ниже (7%) [41], чем в Камбодже — общая летальность составила 17%, а в случаях бактериемии доходила до 72% [58].

Помимо перечисленных выше клинических проявлений, были описаны случаи мелиоидоза с поражением других органов: лимфадениты, микотические аневризмы, абсцессы надпочечников, средостения, перикардит, глубокий абсцесс шеи, острый средний отит, синуситы, язвы роговицы, орбитальный целлюлит, абсцесс молочной железы и абсцесс мошонки [38].

Независимыми факторами риска смерти и неудачи лечения являются бактериемия (отношение шансов [ОШ]: 2,9), дыхательная недостаточность (ОШ: 6,7), почечная недостаточность (ОШ: 3,1) и возраст более 50 лет (ОШ: 2,0) [12].

Лечение и постконтактная профилактика (ПКП) мелиоидоза и сапа в настоящее время основаны на рекомендациях, разработанных ведущими мировыми экспертами на основании результатов серии крупных рандомизированных клинических исследований [27, 39].

Исследования принятой схемы постконтактной профилактики (ПКП) на моделях лабораторных животных показали ее недостаточную эффективность [27]. В связи с этим рекомендуется при назначении ПКП сопоставлять потенциальную пользу экстренного лечения с последствиями серьезных побочных эффектов рекомендуемого препарата первой линии — триметоприма/сульфаметоксазола (ко-тримоксазола).

Согласно рекомендациям, лечение делится на две фазы: в первой интенсивной (острой) фазе для предотвращения смерти от сепсиса назначается внутривенное введение противомикробных препаратов на 10–14 дней (или дольше, если клинически показано). В тяжелых случаях, например при септическом шоке, глубоких абсцессах, обширной инфекции легких, остеомиелите, септическом артрите или мелиоидозе ЦНС, необходимо проведение парентеральной терапии не менее 4 недель. Кроме того, для пациентов с тяжелой инфекцией рекомендуется добавлять в схему лечения триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) в течение всей острой фазы. Основным препаратом в интенсивной фазе лечения является цефтазидим. Карбапенемы предназначены для тяжелых инфекций или неудач лечения, а амоксициллин/клавулановая кислота (ко-амоксиклав) является препаратом второй линии.

Во второй фазе, или стадии эрадикации, назначаются пероральные препараты в течение не менее 12 недель с целью предотвращения рецидива. Специфическое лечение для отдельных пациентов должно быть адаптировано в соответствии с клиническими проявлениями и реакцией. Предпочтительным для фазы эрадикации является ко-тримоксазол, альтернативный препарат — ко-амоксиклав. Кроме того, необходимо дренирование абсцессов, когда это возможно, и поддерживающая интенсивная терапия. Подробные рекомендации по дозировке и частоте введения препаратов доступны в Интернете [27, 39].

## Диагноз. Ограничения клинической диагностики

Учитывая ограниченную осведомленность о мелиоидозе практикующих врачей вне эндемичных регионов и неспецифическую клиническую картину, установить диагноз только на основании клинических данных очень сложно. Наиболее часто больным диагностируют туберкулез, реже — широкий спектр других инфекций бактериальной (*Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Legionella*, *Brucella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia* spp., *Yersinia* spp., *Borrelia* spp., *Klebsiella* spp., *Pasteurella* spp., *Rickettsia* spp.), вирусной (СПИД, цитомегаловирусная инфекция, вирус Эпштейна–Барр, лихорадка денге, чикунгунья), паразитарной (малярия, шистосомоз) и микотической этиологии [35].

При диагностике тяжелых инфекций с лихорадкой, абсцессами (особенно в печени, селезенке, простате), паротитами у детей или пневмонией неясной этиологии необходима настороженность в отношении мелиоидоза при



наличии у пациента истории посещения эндемичных и потенциально эндемичных стран (перечислены в источнике [37]). Для подтверждения диагноза «melioidosis» необходимы лабораторные исследования. Клиницисты должны уведомлять диагностические лаборатории о подозрении на мелиоидоз в целях проведения регламентированного объема исследований с обеспечением биобезопасности персонала.

У больных с подозрением на мелиоидоз вне зависимости от клинической формы болезни производят взятие крови, мочи, мазка слизистой зева. Кроме того, проводится отбор содержимого абсцессов, пунктатов лимфоузлов, мокроты, отделяемого язв, полостных экссудатов, цереброспинальной жидкости и др., в зависимости от клинической формы болезни. Клинические образцы следует транспортировать в лабораторию при комнатной температуре и обрабатывать как можно скорее, а мазки желательно помещать в транспортную среду.

## Лабораторная диагностика

Чувствительность бактериологического метода выделения *B. pseudomallei* не превышает 60% и зависит от ряда объективных и субъективных причин, включая опыт микробиолога. Работа по выделению возбудителя мелиоидоза в Российской Федерации может проводиться только в лабораториях, имеющих разрешение на работу с возбудителями II группы патогенности (опасности). Наиболее предпочтительной средой для выделения возбудителя мелиоидоза является селективный агар Эшдауна, но в большинстве стран он коммерчески недоступен. В качестве альтернативы можно использовать агар *B. cepacia*, колумбийский агар или агар МакКонки. Необходимо учитывать невысокую скорость роста возбудителя и наблюдать посевы ежедневно на протяжении не менее чем 6 суток. В качестве накопительных сред можно использовать кровяной и триптиказо-соевый агары. Характерным признаком колоний *B. pseudomallei* на средах с кристаллвиолетом является металлический блеск, на средах без красителя — перламутровый блеск. На кровяном агаре гемолиз отсутствует, на агаре МакКонки молодые культуры бледно-розовые, при старении приобретают более яркую окраску. Для *B. pseudomallei* характерно присутствие на одной чашке разных типов колоний: в первые 24–48 часов колонии гладкие, затем начинают диссоциировать с образованием R-форм. Причем клинические штаммы преимущественно образуют шероховатые колонии, возможно также образование слизистых или мукоидных колоний. По морфологии роста

на агаризованных средах *B. pseudomallei* может быть принят за постороннюю микрофлору. Поэтому необходимо помнить о том, что любые неферментирующие, оксидазоположительные, грамотрицательные палочки, не относящиеся к *Pseudomonas aeruginosa*, выделенные из любого клинического образца, могут быть возбудителем мелиоидоза [32]. *B. pseudomallei* представляет собой прямые или слегка изогнутые грамотрицательные биполярные палочки с закругленными концами, размером 2–6 × 0,5–0,8 мкм. Морфология клеток возбудителя от пациентов, получавших противомикробные препараты, может быть крайне нетипичной — встречаются коккобациллярные, нитевидные и дрожжеподобные формы микроба. Биполярность может быть не выражена или отсутствовать у клеток молодых или старых культур, культивированных при дефиците питательных веществ. Для отбора подозрительных колоний полезно использовать антибиотикограмму — *B. pseudomallei*, как правило, устойчив к гентамицину и полимиксину, но чувствителен к амоксицилину/клавулановой кислоте.

Для прямого обнаружения *B. pseudomallei* в клинических образцах и для последующей идентификации выделенных культур рекомендуется использовать метод флуоресцирующих антител (МФА), реакцию непрямой гемагглютинации (РНГА) и полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Использование МФА и РНГА при анализе нативного материала ограничено чувствительностью методов. Бактериальная нагрузка в клинических образцах варьирует от 0,1–100 КОЕ/мл (кровь) до 10<sup>2</sup>–10<sup>9</sup> КОЕ/мл (мокрота) [32], что в ряде случаев, в первую очередь при исследовании образцов крови, ниже достижимого уровня обнаружения возбудителя этими методами и ведет к получению ложноотрицательных результатов. Из ускоренных методов выявления возбудителя мелиоидоза наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает ПЦР. При использовании двух тест-систем для выявления независимых мишеней или амплификации в мультиплексном формате, одновременно выявляющей несколько разных локусов, значительно возрастает специфичность анализа, и вероятность получения ложных результатов становится минимальной. В Российской Федерации имеются зарегистрированные диагностические наборы для выявления и идентификации возбудителя мелиоидоза всеми перечисленными методами [6, 74].

Серологические тесты, направленные на выявление антител к возбудителю мелиоидоза имеют ограниченное клиническое применение из-за ложноотрицательных результатов на ран-

них стадиях заболевания и отсутствия сероконверсии приблизительно в 30% случаев инфекции [17]. Кроме того, у местного населения эндемичных регионов наблюдается высокая серопревалентность, причем фоновый уровень антител к возбудителю мелиоидоза в разных странах сильно варьирует [11, 18, 60]. Предполагалось, что для туристов, заразившихся мелиоидозом во время краткосрочных визитов на эндемичные территории, серодиагностика является более информативным методом, чем для людей, постоянно или долгосрочно проживающих в зоне эндемичности. Однако, судя по результатам ретроспективного исследования завозных случаев мелиоидоза, диагностированных в Европе в период с 2000 по 2018 г., серодиагностика неэффективна и в этом случае — антитела были обнаружены только у 9% путешественников с подтвержденным диагнозом [35].

При использовании коммерческих систем биохимической идентификации *B. pseudomallei* приблизительно в 15% случаев возбудители мелиоидоза определяются ошибочно, чаще всего как виды комплекса *B. cepacia*, реже — как *C. violaceum*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. alcaligenes*, *Aeromonas salmonicida*, *Shewanella putrefaciens*, *Comamonas testosteroni* и *Sphingomonas paucimobilis*. Большинство систем идентификации не дифференцирует *B. pseudomallei* от близкородственных видов, таких как *B. thailandensis* [73].

Времяпролетные масс-спектрометрические системы с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией обеспечивают быструю и точную идентификацию *B. pseudomallei* при условии дополнения баз данных референсными масс-спектрами обще клеточных белков [5], поскольку в коммерческих базах они либо отсутствуют, либо представлены только рибосомальными белками.

## Заключение

Клиническая диагностика мелиоидоза сама по себе является весьма непростой задачей и многократно усложняется при недостаточной осведомленности об этой инфекции клиницистов и лабораторного персонала. Прогноз мелиоидоза во многом зависит от своевременного установленного диагноза и сроков начала эффективного лечения. В регионах, не эндемичных по мелиоидозу, эмпирическая antimicrobная терапия острого сепсиса может не включать препараты, активные против *B. pseudomallei*, и вряд ли будет успешной. Последние достижения в области лабораторной диагностики значительно улучшили точную идентификацию *B. pseudomallei*, однако ошибочная идентификация с использованием автоматизированных микробиологических систем еще имеет место. Серологические тесты на выявление специфических антител могут иметь значение при диагностике лихорадочного заболевания у путешественников, которые не жили, но побывали в эндемичных регионах. Отрицательный результат не исключает мелиоидоза, но положительный результат подразумевает инфицирование *B. pseudomallei*. Развитие молекулярно-генетических технологий, включая определение полногеномных последовательностей, значительно упрощает идентификацию возбудителя, а практически повсеместная в нашей стране доступность ПЦР при необходимости позволяет своевременно его выявить. В заключение хочется еще раз подчеркнуть необходимость настороженности в отношении мелиоидоза при диагностике тяжелых инфекционных заболеваний неясной этиологии у лиц, посещавших эндемичные по мелиоидозу территории или длительно находившихся там, причем независимо от срока давности.

## Список литературы/References

1. Захарова И.Б., Вуй Т.Л.А., Шпак И.М., Тетерятникова Н.Н. Мелиоидоз во Вьетнаме. Актуальные вопросы мониторинга *Burkholderia pseudomallei*. В кн.: Актуальные направления и перспективы Российско-Вьетнамского сотрудничества в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия / Под ред. А.Ю. Поповой, А.В. Топоркова. Волгоград: Издательство «Волга-Пресс», 2019. С. 70–94. [Zakharova I.B., Vui T.L.A., Shpak I.M., Teteryatnikova N.N. Melioidosis in Vietnam. Topical issues of monitoring *Burkholderia pseudomallei*. In: Actual directions and prospects of Russian-Vietnamese cooperation in the sphere of ensuring sanitary and epidemiological welfare. Ed. by A.Yu. Popova, A.V. Toporkov. Volgograd: Volga-Press, 2019, pp. 70–94. (In Russ.)]
2. Захарова И.Б., Топорков А.В., Викторов Д.В. Мелиоидоз и сап: современное состояние проблемы и актуальные вопросы эпидемиологического надзора // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. № 6. С. 103–109. [Zakharova I.B., Toporkov A.V., Viktorov D.V. Melioidosis and glanders: current state and actual issues of epidemiological surveillance. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2018, no. 6, pp. 103–109. (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-2018-6-103-109
3. Илюхин В.И., Сенина Т.В. Мелиоидоз: итоги столетнего изучения, современные проблемы и зримые перспективы // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 5. С. 41–46. [Ilyukhin V.I., Senina T.V. Melioidosis: Results of centenary study, modern problems and nearest perspectives. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2012, no. 5, pp. 41–46. (In Russ.)]
4. Ларионов Г.М., Гавенский С.Д., Погасий Н.И. Эпидемиология и профилактика мелиоидоза. В кн.: Мелиоидоз / Под ред. Н.Г. Тихонова. Волгоград: Нижневолжское книжное издательство, 1995. 224 с. [Larionov G.M., Gavenskij S.D.,

- Pogasij N.I. Epidemiology and prevention of melioidosis. In: Melioidosis. Ed. by N.G. Tikhonov. *Volgograd: Nizhnevolzhskoe Publishing House, 1995. 224 p. (In Russ.)*
5. Лопастейская Я.А., Молчанова Е.В., Шаров Т.Н., Кузютина Ю.А., Захарова И.Б., Викторов Д.В., Топорков А.В. Применение времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-ToF) для идентификации возбудителей сапа и мелиоидоза // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61, № 8. С. 502–507. [Lopasteiskaya Ya.A., Molchanova E.V., Sharov T.N., Kuziutina Yu.A., Zakharova I.B., Victorov D.V., Toporkov A.V. The application of time-of-flight mass spectrometry with matrix activated laser desorption-ionization (MALDI-ToF) for identifying agents of glanders and melioidosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics, 2016, vol. 61, no. 8, pp. 502–507. (In Russ.)*]
  6. Прохвятилова Е.В., Антонов В.А., Викторов Д.В., Храпова Н.П., Ткаченко Г.А., Илюхин В.И., Захарова И.Б., Гришина М.А., Плеханова Н.Г., Новицкая И.В., Кулаков М.Я., Булатова Т.В., Корсакова И.И., Савченко С.С., Бондарева О.С., Тетерятникова Н.Н., Сенина Т.В., Лопастейская Я.А., Батулин А.А., Куликова А.С. Сравнительная оценка информативности иммунологических и молекулярно-генетических методов и средств на этапах специфической индикации возбудителя мелиоидоза // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. № 12. С. 55–59. [Prokhvatilova E.V., Antonov V.A., Viktorov D.V., Khrapova N.P., Tkachenko G.A., Ilyukhin V.I., Zakharova I.B., Grishina M.A., Plekhanova N.G., Novitskaya I.V., Kulakov M.Ya., Bulatova T.V., Korsakova I.I., Savchenko S.S., Bondareva O.S., Teteryatnikova N.N., Senina T.V., Lopasteyskaya Ya.A., Baturin A.A., Kulikova A.S. Comparative evaluation of the informativeness of immunological and molecular genetic methods and means for the stage ah of specific indication of the pathogen melioidosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics, 2014, no. 12, pp. 55–59. (In Russ.)*]
  7. Тарасова Т.Д., Ряпис Л.А., Меринова Л.К., Сычева Н.М. Использование трансформации для картирования хромосомы *Pseudomonas pseudomallei* Трансформация бактерий на плотной среде // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1983. № 7. С. 8–13. [Tarasova T.D., Riapis L.A., Merinova L.K., Sycheva N.M. Use of transformation for the chromosome mapping of *Pseudomonas pseudomallei*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 1983, no. 1, pp. 8–13. (In Russ.)*]
  8. Bartpho T., Wongsurawat T., Wongratanacheewin S., Talaat A.M., Karoonuthaisiri N., Sermswan R.W. Genomic islands as a marker to differentiate between clinical and environmental *Burkholderia pseudomallei*. *PLoS One, 2012, vol. 7, no. 6: e37762. doi: 10.1371/journal.pone.0037762*
  9. Bugrysheva J.V., Sue D., Gee J.E., Elrod M.G., Hoffmaster A.R., Randall L.B., Chirakul S., Tuanyok A., Schweizer H.P., Weigel L.M. Antibiotic resistance markers in *Burkholderia pseudomallei* strain Bp1651 identified by genome sequence analysis. *Antimicrob. Agents Chemother., 2017, vol. 61, no. 6, pp. e00010–17. doi: 10.1128/AAC.00010-17*
  10. Bulterys P.L., Bulterys M.A., Phommason K., Luangraj M., Mayxay M., Klopogge S., Miliya T., Vongsouvath M., Newton P.N., Phetsouvanh R., French C.T., Miller J.F., Turner P., Dance D.A.B. Climatic drivers of melioidosis in Laos and Cambodia: a 16-year case series analysis. *Lancet Planet Health., 2018, vol. 2, no. 8, pp. e334–e343. doi: 10.1016/S2542-5196(18)30172-4*
  11. Chaichana P., Jenjaroen K., Amornchai P., Chumseng S., Langla S., Rongkard P., Sumonwiriya M., Jeeyapant A., Chantratita N., Teparrukkul P., Limmathurotsakul D., Day N.P.J., Wuthiekanun V., Dunachie S.J. Antibodies in melioidosis: the role of the indirect hemagglutination assay in evaluating patients and exposed populations. *Am. J. Trop. Med. Hyg., 2018, vol. 99, no. 6, pp. 1378–1385. doi: 10.4269/ajtmh.17-0998*
  12. Chakravorty A., Heath C.H. Melioidosis: an updated review. *Aust. J. Gen. Pract., 2019, vol. 48, no. 5, pp. 327–332. doi: 10.31128/AJGP-04-18-4558*
  13. Challacombe J.F., Stubben C.J., Klimko C.P., Welkos S.L., Kern S.J., Bozue J.A., Worsham P.L., Cote C.K., Wolfe D.N. Interrogation of the *Burkholderia pseudomallei* genome to address differential virulence among isolates. *PLoS One, 2014, vol. 9, no. 12: e0122178. doi: 10.1371/journal.pone.0115951*
  14. Chantratita N., Rholl D.A., Sim B., Wuthiekanun V., Limmathurotsakul D., Amornchai P., Thanwisai A., Chua H.H., Ooi W.F., Holden M.T., Day N.P., Tan P., Schweizer H.P., Peacock S.J. Antimicrobial resistance to ceftazidime involving loss of penicillin-binding protein 3 in *Burkholderia pseudomallei*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, vol. 108, no. 41, pp. 17165–17170. doi: 10.1073/pnas.1111020108*
  15. Chen G.B., Tuan S.H., Chen L.H., Lin W.S. Neurological melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*) in a chronic psychotic patient treated with antipsychotics: a case report. *Medicine (Baltimore), 2018, vol. 97, no. 24: e11110. doi: 10.1097/MD.0000000000001110*
  16. Cheng A.C., Currie B.J. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin. Microbiol. Rev., 2005, vol. 18, no. 2, pp. 383–416. doi: 10.1128/CMR.18.2.383-416.2005*
  17. Cheng A.C., O'Brien M., Freeman K., Lum G., Currie B.J. Indirect hemagglutination assay in patients with melioidosis in northern Australia. *Am. J. Trop. Med. Hyg., 2006, vol. 74, no. 2, pp. 330–334. doi: 10.4269/ajtmh.2006.74.330*
  18. Cheng A.C., Wuthiekanun V., Limmathurotsakul D., Chierakul W., Peacock S.J. Intensity of exposure and incidence of melioidosis in Thai children. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2008, vol. 102, no. 1, pp. S37–S39. doi: 10.1016/S0035-9203(08)70010-5*
  19. Chewapreecha C., Holden M.T., Vehkala M., Välimäki N., Yang Z., Harris S.R., Mather A.E., Tuanyok A., De Smet B., Le Hello S., Bizet C., Mayo M., Wuthiekanun V., Limmathurotsakul D., Phetsouvanh R., Spratt B.G., Corander J., Keim P., Dougan G., Dance D.A., Currie B.J., Parkhill J., Peacock S.J. Global and regional dissemination and evolution of *Burkholderia pseudomallei*. *Nat. Microbiol., 2017, vol. 2, pp. 162–163. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.263*
  20. Choy J.L., Mayo M., Janmaat A., Currie B.J. Animal melioidosis in Australia. *Acta. Trop., 2000, vol. 74, no. 2–3, pp. 153–158. doi: 10.1016/s0001-706x(99)00065-0*
  21. Cruz-Migoni A., Hautbergue G.M., Artymiuk P.J., Baker P.J., Bokori-Brown M., Chang C.T., Dickman M.J., Essex-Lopresti A., Harding S.V., Mahadi N.M., Marshall L.E., Mobbs G.W., Mohamed R., Nathan S., Ngugi S.A., Ong C., Ooi W.F., Partridge L.J., Phillips H.L., Raih M.F., Ruzhenikov S., Sarkar-Tyson M., Sedelnikova S.E., Smither S.J., Tan P., Titball R.W., Wilson S.A., Rice D.W. A *Burkholderia pseudomallei* toxin inhibits helicase activity of translation factor eIF4A. *Science, 2011, vol. 334, no. 6057, pp. 821–824. doi: 10.1126/science.1211915*

22. Cummings J.E., Slayden R.A. Transient in vivo resistance mechanisms of *Burkholderia pseudomallei* to Ceftazidime and molecular markers for monitoring treatment response. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2017, vol. 11, no. 1: e0005209. doi: 10.1371/journal.pntd.0005209
23. Currie B.J., Kaestli M. Epidemiology: a global picture of melioidosis. *Nature*, 2016, vol. 529(7586), pp. 290–291. doi: 10.1038/529290a
24. Currie B.J., Price E.P., Mayo M., Kaestli M., Theobald V., Harrington I., Harrington G., Sarovich D.S. Use of whole-genome sequencing to link *Burkholderia pseudomallei* from air sampling to mediastinal melioidosis. *Australia. Emerg. Infect. Dis.*, 2015, vol. 21, no. 11, pp. 2052–2054. doi: 10.3201/eid2111.141802
25. Currie B.J., Ward L., Cheng A.C. The epidemiology and clinical spectrum of melioidosis: 540 cases from the 20 year Darwin prospective study. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2010, vol. 4, no. 11: e900. doi: 10.1371/journal.pntd.0000900
26. Currie B.J. Melioidosis: evolving concepts in epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 36, no. 1, pp. 111–125. doi: 10.1055/s-0034-1398389
27. Dance D. Treatment and prophylaxis of melioidosis. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2014, vol. 43, no. 4, pp. 310–318. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.005
28. Dance D.A., Davis T.M., Wattanagoon Y., Chaowagul W., Saiphan P., Looareesuwan S., Wuthiekanun V., White N.J. Acute suppurative parotitis caused by *Pseudomonas pseudomallei* in children. *J. Infect. Dis.*, 1989, vol. 159, no. 4, pp. 654–660. doi: 10.1093/infdis/159.4.654
29. Deuble M., Aquilina C., Norton R. Neurologic melioidosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2013, vol. 89, no. 3, pp. 535–539. doi: 10.4269/ajtmh.12-0559
30. Fu Z., Lin Y., Wu Q., Xia Q. Pediatric suppurative parotitis caused by *Burkholderia pseudomallei*. *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.*, 2016, vol. 22: 31. doi: 10.1186/s40409-016-0086-3
31. Hamad M.A., Austin C.R., Stewart A.L., Higgins M., Vázquez-Torres A., Voskuil M.I. Adaptation and antibiotic tolerance of anaerobic *Burkholderia pseudomallei*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, vol. 55, no. 7, pp. 3313–3323. doi: 10.1128/AAC.00953-10
32. Hoffmaster A.R., AuCoin D., Baccam P., Baggett H.C., Baird R., Bhengsi S., Blaney D.D., Brett P.J., Brooks T.J., Brown K.A., Chantratita N., Cheng A.C., Dance D.A., Decuyper S., Defenbaugh D., Gee J.E., Houghton R., Jorakate P., Lertmemongkolchai G., Limmathurotsakul D., Merlin T.L., Mukhopadhyay C., Norton R., Peacock S.J., Rolim D.B., Simpson A.J., Steinmetz I., Stoddard R.A., Stokes M.M., Sue D., Tuanyok A., Whistler T., Wuthiekanun V. Melioidosis diagnostic workshop, 2013. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015, vol. 21, no. 2: e141045. doi: 10.3201/eid2102.141045
33. Hsu C.C., Singh D., Kwan G., Deuble M., Aquilina C., Korah I., Norton R. Neuromelioidosis: craniospinal MRI findings in *Burkholderia pseudomallei* infection. *J. Neuroimaging*, 2016, vol. 26, no. 1, pp. 75–82. doi: 10.1111/jon.12282
34. Kaestli M., Schmid M., Mayo M., Rothballer M., Harrington G., Richardson L., Hill A., Hill J., Tuanyok A., Keim P., Hartmann A., Currie B.J. Out of the ground: aerial and exotic habitats of the melioidosis bacterium *Burkholderia pseudomallei* in grasses in Australia. *Environ. Microbiol.*, 2012, vol. 14, no. 8, pp. 2058–2070. doi: 10.1111/j.1462-2920.2011.02671.x
35. Le Tohic S., Montana M., Koch L., Curti C., Vanelle P. A review of melioidosis cases imported into Europe. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2019, vol. 38, no. 8, pp. 1395–1408. doi: 10.1007/s10096-019-03548-5
36. Lim W.K., Gurdeep G.S., Norain K. Melioidosis of the head and neck. *Med. J. Malaysia*, 2001, vol. 56, no. 4, pp. 471–477.
37. Limmathurotsakul D., Golding N., Dance D.A., Messina J.P., Pigott D.M., Moyes C.L., Rolim D.B., Bertherat E., Day N.P., Peacock S.J., Hay S.I. Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis. *Nat. Microbiol.*, 2016, vol. 1, no. 1(1): 15008. doi: 10.1038/nmicrobiol.2015.8
38. Limmathurotsakul D., Peacock S.J. Melioidosis: a clinical overview. *Br. Med. Bull.*, 2011, vol. 99, pp. 125–139. doi: 10.1093/bmb/ldr007
39. Lipsitz R., Garges S., Aurigemma R., Baccam P., Blaney D.D., Cheng A.C., Currie B.J., Dance D., Gee J.E., Larsen J., Limmathurotsakul D., Morrow M.G., Norton R., O'Mara E., Peacock S.J., Pesik N., Rogers L.P., Schweizer H.P., Steinmetz I., Tan G., Tan P., Wiersinga W.J., Wuthiekanun V., Smith T.L. Workshop on treatment of and postexposure prophylaxis for *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei* infection, 2010. *Emerg. Infect. Dis.*, 2012, vol. 18, no. 12: e2. doi: 10.3201/eid1812.120638
40. Lumbiganon P., Chotechuangnirun N., Kosalaraksa P., Teeratakulpisarn J. Localized melioidosis in children in Thailand: treatment and long-term outcome. *J. Trop. Pediatr.*, 2011, vol. 57, no. 3, pp. 185–191. doi: 10.1093/tropej/fmq078
41. McLeod C., Morris P.S., Bauert P.A., Kilburn C.J., Ward L.M., Baird R.W., Currie B.J. Clinical presentation and medical management of melioidosis in children: a 24-year prospective study in the Northern Territory of Australia and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 60, no. 1, pp. 21–26. doi: 10.1093/cid/ciu733
42. Maharjan B., Chantratita N., Vesaratchavest M., Cheng A., Wuthiekanun V., Chierakul W., Chaowagul W., Day N.P., Peacock S.J. Recurrent melioidosis in patients in northeast Thailand is frequently due to reinfection rather than relapse. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, vol. 43, no. 12, pp. 6032–6034. doi: 10.1128/JCM.43.12.6032-6034.2005
43. Meumann E.M., Cheng A.C., Ward L., Currie B.J. Clinical features and epidemiology of melioidosis pneumonia: results from a 21-year study and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 54, no. 3, pp. 362–369. doi: 10.1093/cid/cir808
44. Morse L.P., Smith J., Mehta J., Ward L., Cheng A.C., Currie B.J. Osteomyelitis and septic arthritis from infection with *Burkholderia pseudomallei*: A 20-year prospective melioidosis study from northern Australia. *J. Orthop.*, 2013, vol. 10, no. 2, pp. 86–91. doi: 10.1016/j.jor.2013.04.001
45. Pitman M.C., Luck T., Marshall C.S., Anstey N.M., Ward L., Currie B.J. Intravenous therapy duration and outcomes in melioidosis: a new treatment paradigm. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2015, vol. 9, no. 3: e0003586. doi: 10.1371/journal.pntd.0003586
46. Podnecky N.L., Wuthiekanun V., Peacock S.J., Schweizer H.P. The BpeEF-OprC efflux pump is responsible for widespread trimethoprim resistance in clinical and environmental *Burkholderia pseudomallei* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013, vol. 57, no. 9, pp. 4381–4386. doi: 10.1128/AAC.00660-13
47. Pumpuang A., Chantratita N., Wikraiphat C., Saiprom N., Day N.P., Peacock S.J., Wuthiekanun V. Survival of *Burkholderia pseudomallei* in distilled water for 16 years. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2011, vol. 105, no. 10, pp. 598–600. doi: 10.1016/j.trstmh.2011.06.004

48. Reckseidler-Zenteno S.L., DeVinney R., Woods D.E. The capsular polysaccharide of *Burkholderia pseudomallei* contributes to survival in serum by reducing complement factor C3b deposition. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 2, pp. 1106–1115. doi: 10.1128/IAI.73.2.1106-1115.2005
49. Sarovich D.S., Price E.P., Webb J.R., Ward L.M., Voutsinos M.Y., Tuanyok A., Mayo M., Kaestli M., Currie B.J. Variable virulence factors in *Burkholderia pseudomallei* (melioidosis) associated with human disease. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 3: e91682. doi: 10.1371/journal.pone.0091682
50. Sarovich D.S., Ward L., Price E.P., Mayo M., Pitman M.C., Baird R.W., Currie B.J. Recurrent melioidosis in the Darwin Prospective Melioidosis Study: improving therapies mean that relapse cases are now rare. *J. Clin. Microbiol.*, 2014, vol. 52, no. 2, pp. 650–653. doi: 10.1128/JCM.02239-13
51. Sim S.H., Ong C.E.L., Gan Y.H., Wang D., Koh V.W.H., Tan Y.K., Wong M.S.Y., Chew J.S.W., Ling S.F., Tan B.Z.Y., Ye A.Z., Bay P.C.K., Wong W.K., Fernandez C.J., Xie S., Jayarajah P., Tahar T., Oh P.Y., Luz S., Chien J.M.F., Tan T.T., Chai L.Y.A., Fisher D., Liu Y., Loh J.J.P., Tan G.G.Y. Melioidosis in Singapore: clinical, veterinary, and environmental perspectives. *Trop. Med. Infect. Dis.*, 2018, vol. 3, no. 1: 31. doi: 10.3390/tropicalmed3010031
52. Sim S.H., Yu Y., Lin C.H., Karuturi R.K., Wuthiekanun V., Tuanyok A., Chua H.H., Ong C., Paramalingam S.S., Tan G., Tang L., Lau G., Ooi E.E., Woods D., Feil E., Peacock S.J., Tan P. The core and accessory genomes of *Burkholderia pseudomallei*: implications for human melioidosis. *PLoS Pathog.*, 2008, vol. 4, no. 10: e1000178. doi: 10.1371/journal.ppat.1000178
53. Spring-Pearson S.M., Stone J.K., Doyle A., Allender C.J., Okinaka R.T., Mayo M., Broomall S.M., Hill J.M., Karavis M.A., Hubbard K.S., Insalaco J.M., McNew L.A., Rosenzweig C.N., Gibbons H.S., Currie B.J., Wagner D.M., Keim P., Tuanyok A. Pangenome analysis of *Burkholderia pseudomallei*: genome evolution preserves gene order despite high recombination rates. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 10: e0140274. doi: 10.1371/journal.pone.0140274
54. Stanton A.T., Fletcher W. Melioidosis, a disease of rodents communicable to man. *Lancet*, 1925, no. 205, pp. 10–13. doi: 10.1016/S0140-6736(01)04724-9
55. Tang Y., Deng J., Zhang J., Zhong X., Qiu Y., Zhang H., Xu H. Epidemiological and clinical features of melioidosis: a report of seven cases from Southern Inland China. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2018, vol. 98, no. 5, pp. 1296–1299. doi: 10.4269/ajtmh.17-0128
56. Tuanyok A., Leadem B.R., Auerbach R.K., Beckstrom-Sternberg S.M., Beckstrom-Sternberg J.S., Mayo M., Wuthiekanun V., Brettin T.S., Nierman W.C., Peacock S.J., Currie B.J., Wagner D.M., Keim P. Genomic islands from five strains of *Burkholderia pseudomallei*. *BMC Genomics*, 2008, vol. 9: 566. doi: 10.1186/1471-2164-9-566
57. Tuanyok A., Stone J.K., Mayo M., Kaestli M., Gruendike J., Georgia S., Warrington S., Mullins T., Allender C.J., Wagner D.M., Chantratita N., Peacock S.J., Currie B.J., Keim P. The genetic and molecular basis of O-antigenic diversity in *Burkholderia pseudomallei* lipopolysaccharide. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2012, vol. 6, no. 1: e1453. doi: 10.1371/journal.pntd.0001453
58. Turner P., Klopogge S., Miliya T., Soeng S., Tan P., Sar P., Yos P., Moore C.E., Wuthiekanun V., Limmathurotsakul D., Turner C., Day N.P., Dance D.A. A retrospective analysis of melioidosis in Cambodian children, 2009–2013. *BMC Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, no. 1: 688. doi: 10.1186/s12879-016-2034-9
59. Vanaporn M., Vattanaviboon P., Thongboonkerd V., Korbsrisate S. The rpoE operon regulates heat stress response in *Burkholderia pseudomallei*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2008, vol. 284, no. 2, pp. 191–196. doi: 10.1111/j.1574-6968.2008.01216.x
60. Vandana K.E., Mukhopadhyay C., Tellapragada C., Kamath A., Tipre M., Bhat V., Sathiakumar N. Seroprevalence of *Burkholderia pseudomallei* among adults in coastal areas in Southwestern India. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2016, vol. 10, no. 4: e0004610. doi: 10.1371/journal.pntd.0004610
61. Viktorov D.V., Zakharova I.B., Podshivalova M.V., Kalinkina E.V., Merinova O.A., Ageeva N.P., Antonov V.A., Merinova L.K., Alekseev V.V. High-level resistance to fluoroquinolones and cephalosporins in *Burkholderia pseudomallei* and closely related species. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2008, vol. 102, no. 1, pp. S103–S110. doi: 10.1016/S0035-9203(08)70025-7
62. Wang Y.S., Wong C.H., Kurup A. Cutaneous melioidosis and necrotizing fasciitis caused by *Burkholderia pseudomallei*. *Emerg. Infect. Dis.*, 2003, vol. 9, no. 11, pp. 1484–1485. doi: 10.3201/eid0911.030370
63. Webb J.R., Sarovich D.S., Price E.P., Ward L.M., Mayo M., Currie B.J. *Burkholderia pseudomallei* lipopolysaccharide genotype does not correlate with severity or outcome in melioidosis: host risk factors remain the critical determinant. *Open Forum Infect. Dis.*, 2019, vol. 6, no. 4: ofz091. doi: 10.1093/ofid/ofz091
64. White M.E., Hunt J., Connell C., Langdon K. Paediatric neurological melioidosis: a rehabilitation case report. *Rural Remote Health*, 2016, vol. 16, no. 1: 3702. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13374-0
65. White N.J. Melioidosis. *Lancet*, 2003, vol. 361, no. 9370, pp. 1715–1722. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13374-0
66. Whitmore A., Krishnaswami C.S. A hitherto undescribed infective disease in Rangoon. *Ind. Med. Gaz.*, 1912, vol. 47, no. 7, pp. 262–267.
67. Wiersinga W.J., Virk H.S., Torres A.G., Currie B.J., Peacock S.J., Dance D.A.B., Limmathurotsakul D. Melioidosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 2018, vol. 1, no. 4: 17107. doi: 10.1038/nrdp.2017.107
68. Wongwandee M., Linasmita P. Central nervous system melioidosis: a systematic review of individual participant data of case reports and case series. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2019, vol. 13, no. 4: e0007320. doi: 10.1371/journal.pntd.0007320
69. Yabuuchi E., Kosako Y., Oyaizu H., Yano I., Hotta H., Hashimoto Y., Ezaki T., Arakawa M. Proposal of *Burkholderia* gen. nov. and transfer of seven species of the genus *Pseudomonas* homology group II to the new genus, with the type species *Burkholderia cepacia* (Palleroni and Holmes 1981) comb. nov. *Microbiol. Immunol.*, 1992, vol. 36, no. 12, pp. 1251–1275. doi: 10.1111/j.1348-0421.1992.tb02129.x
70. Yabuuchi E., Wang L., Arakawa M., Yano I. Survival of *Pseudomonas pseudomallei* strains at 5 degrees C. *Kansenshogaku Zasshi*, 1993, vol. 67, no. 4, pp. 331–335. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.67.331
71. Yazid M.B., Fauzi M.H., Hasan H., Md Noh A.Y., Deris Z.Z. An 11-year analysis of emergency presentations of melioidosis in northeastern Malaysia. *J. Immigr. Minor Health*, 2017, vol. 19, no. 3, pp. 774–777. doi: 10.1007/s10903-016-0429-8
72. Yi H., Cho K.H., Cho Y.S., Kim K., Nierman W.C., Kim H.S. Twelve positions in a  $\beta$ -lactamase that can expand its substrate spectrum with a single amino acid substitution. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 5: e37585. doi: 10.1371/journal.pone.0037585

73. Zakharova I.B., Lopasteyskaya Y.A., Toporkov A.V., Viktorov D.V. Influence of biochemical features of Burkholderia pseudomallei strains on identification reliability by Vitek 2 System. *J. Glob. Infect. Dis.*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 7–10. doi: 10.4103/jgid.jgid\_39\_17
74. Zakharova I., Teteryatnikova N., Toporkov A., Viktorov D. Development of a multiplex PCR assay for the detection and differentiation of Burkholderia pseudomallei, Burkholderia mallei, Burkholderia thailandensis, and Burkholderia cepacia complex. *Acta Trop.*, 2017, vol. 174, pp. 1–8. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.06.016

---

**Авторы:**

**Захарова И.Б.**, к.б.н., доцент, зав. отделом микробиологического мониторинга особо опасных инфекций ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Волгоград, Россия;

**Топорков А.В.**, д.м.н., доцент, директор ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Волгоград, Россия;

**Викторов Д.В.**, д.б.н., доцент, зам. директора ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Волгоград, Россия.

**Authors:**

**Zakharova I.B.**, PhD (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russian Federation;

**Toporkov A.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Director of Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russian Federation;

**Viktorov D.V.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Deputy Director of Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russian Federation.

---

Поступила в редакцию 13.08.2020  
Принята к печати 27.03.2021

Received 13.08.2020  
Accepted 27.03.2021