

© В.И. ИЛЮХИН, Т.В. СЕНИНА, 2012

УДК 616.98:579.841.11

В.И.Илюхин, Т.В.Сенина

МЕЛИОИДОЗ: ИТОГИ СТОЛЕТНЕГО ИЗУЧЕНИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ЗРИМЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

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

*В статье обобщены данные научных исследований по изучению мелиоидоза, начиная с момента его открытия А. Whitmore в 1912 г. до наших дней. Особое внимание уделено современным представлениям об эпидемиологии, диагностике, лечении заболевания, а также экологии его возбудителя (*Burkholderia pseudomallei*). Высказаны предположения о ближайших перспективах организационно-методических и научных разработок по профилактике и лечению особо опасной инфекции.*

Ключевые слова: мелиоидоз, *Burkholderia pseudomallei*, эпидемиология, экология, химиотерапия

V.I. Ilyukhin, T.V. Senina

MELIOIDOSIS: RESULTS OF CENTENARY STUDY, MODERN PROBLEMS AND NEAREST PERSPECTIVES

Federal Treasury Institution of healthcare "Volgograd Research Institute for Plague Control" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, 7, Golubinskaya st., Volgograd, Russian Federation, 400131,

*The paper summarizes the data on scientific investigations of melioidosis from the date of its discovery by A. Whitmore in 1912 up to now. The particular attention has been attracted to the modern conception of epidemiology, diagnosis, treatment of the disease and also ecology of its agent (*Burkholderia pseudomallei*). The nearest perspectives on organizational, methodical and scientific developments on prophylaxis and treatment of this particularly dangerous infectious diseases are suggested.*

Key words: melioidosis, *Burkholderia pseudomallei*, epidemiology, ecology, chemotherapy.

История изучения

В 1912 г. английский патолог Alfred Whitmore (1876–1946) при вскрытии трупов людей с признаками септикопиемии и множественными абсцессами в печени и селезенке выделил возбудителя по своим биологическим и патогенным свойствам по многим параметрам сходного с возбудителем сапа. В своих публикациях [44, 45] он назвал возбудителя *Bacillus pseudomallei*, а заболевание обозначил как «септикопиемия морфинистов», ибо в анамнезе 38 погибших фигурировало употребление наркотиков и А. Whitmore считал, что заражение происходило в результате инъекций морфина.

Несколько позже А. Stanton и W. Fletcher [41, 42] описали сходное заболевание с выделением сапоподобной подвижной палочки от животных (лошади, кролики, кошки, собаки) и людей с симптомами, напоминающими холеру. Доказательство ее роли как этиологического фактора в развитии инфекции было получено ими путем заражения выделенной культурой подопытных обезьян. Название заболевания «melioidosis» (болезнь ослов) официально было при-

нято в 1921 г. на IV конгрессе Дальневосточной ассоциации тропической медицины [41]. Длительное время биномиальное наименование возбудителя, особенно в родовой его части претерпевало многократные изменения: *Bacillus* (1912), *Flavobacterium* (1930), *Actinobacillus* (1936), *Malleomyces* (1939), *Loefflerella* (1951), *Pseudomonas* (1957) [2, 5, 20, 47].

Некорректность включения возбудителя мелиоидоза в обширный род *Pseudomonas* особенно ярко была отмечена в период активного внедрения в таксономию микробов генотипических методов. Было показано, что уровень гомологии рРНК псевдомонад 2-й группы (куда входили возбудители мелиоидоза и сапа) отличался в большей степени от такового в 1-й группе (включающей типовой вид рода *Pseudomonas aeruginosa*) псевдомонад, чем от *Escherichia coli* [31].

В дальнейшем на основании результатов генотипических исследований, изучения состава жирных кислот, клеточных липидов и фенотипических характеристик псевдомонады 2-й группы рРНК-гомологии выделили в самостоятельный род – *Burkholderia*, включающий в настоящее время порядка 30 видов бактерий, подавляющее большинство которых состоит из свободноживущих сапрофитов и фитопатогенов [21, 47]. В род *Burkholderia* (с типовым видом *B. cepacia*) помимо *B. pseudomallei* входят также филогенетически близкие ей виды *B. mallei* и

Для корреспонденции Илюхин Владимир Иванович, д-р мед. наук, проф., зав. отделом сапа и мелиоидоза, e-mail: vari2@sprint-v.com.ru

B. thailandensis, уровень фенотипического сходства которых с возбудителем мелиоидоза при наличии определенных различий в размерах и функциях хромосом позволяет их объединить в одну таксономическую группу [4, 13, 23, 25]. Стоит отметить, что некоторые исследователи считают, что *B. mallei* и *B. thailandensis* являются делеционными мутантами *B. pseudomallei*, утратившими в одном случае способность к сапрофитному существованию, а в другом – наоборот, сохранившими свойства только для обитания во внешней среде, потеряв при этом факторы патогенности для человека и животных [5, 32].

Стабильная утрата патогенных свойств *B. thailandensis* позволяет использовать штаммы этого вида для разработки вакцинных препаратов, а также применять их в качестве имитаторов возбудителя мелиоидоза при обучении курсантов и проведении занятий по индикации патогенных биологических агентов [4, 5].

Эпидемиология и экология

Длительное время источником заражения мелиоидозом людей считали крыс, однако проведенные в 30-х годах прошлого столетия исследования диких грызунов, в том числе крыс, опровергли исходную гипотезу резервуара инфекции. Более того, было показано, что все случаи заболевания людей и животных связаны с наличием возбудителя мелиоидоза в почве и воде окружающей среды [7, 14, 20, 37]. В настоящее время является аксиомой, что *B. pseudomallei* относится к свободноживущим естественным обитателям почвы на территориях с влажным субтропическим климатом, в географических регионах между 20° северной и 20° южной широты [2, 14, 27, 40, 43, 46]. Эндемичными по мелиоидозу помимо стран Юго-Восточной Азии в настоящее время считаются Китай, Индия, Австралия, Корея, Индонезия, Бразилия, Нигер, Сальвадор, Иран и ряд островных стран Тихого и Индийского океанов [14–16, 18, 30, 33, 35, 37, 46, 48].

Основными механизмами заражения в этих регионах считаются чрескожный, чаще всего профессиональный, – у рисоводов, и аэрогенный (доказано на примере вертолетчиков), заражение алиментарным путем является более редким, чаще всего у животных при поедании грубого корма, контаминированного возбудителем, с повреждением слизистой оболочки рта [7, 15, 20, 26, 33, 34, 37, 48]. Отчетливо проявляется сезонность пика заболеваемости, наибольший подъем которой наступает через 2 нед после начала сезона летних дождей [14, 15, 34]. В период подсыхания почвы концентрация возбудителя мелиоидоза под влиянием дегидратации и инсоляции резко снижается и *B. pseudomallei* при специальных исследованиях с помощью биопроб и селективных сред обнаруживают, как правило, на глубине 15–30 см от поверхности, в концентрации 10^2 – 10^6 м. к. на 1 мл почвенного экстракта [14, 27, 43, 46]. Кстати, подобная же концентрация микробов характерна и для других видов буркхольдерий, считающихся типичными представителями ризосферы [8, 9, 17].

Наиболее часто возбудитель мелиоидоза выделяется из ризосферы риса, маиса и ряда других тропических растений [27, 34, 46]. Особое внимание привлекает регулярное выделение *B. pseudomallei* в районах выращивания каучуковых деревьев (*Hevea brasiliensis*, *Manihot glaziovii*), импортированных в ныне эндемичные регионы Юго-Восточной Азии, Австралии, Западной Африки в XIX веке из Бразилии. Высказывается гипотеза, что исторически возбудитель мелиоидоза был завезен из Южной Америки в нынешние эндемичные территории с каучуковыми деревьями или с остатками почвы на их корнях; дополнительным аргументом в пользу этой теории являются данные о генотипической идентичности штаммов *B. pseudomallei*, выделенных в Бразилии и регионах Австралии и Юго-Восточной Азии с плантациями каучуконосцев [27, 35].

В нормальных условиях возбудитель мелиоидоза не обнаруживается в виде монодисперсной, планктонной суспензии. Естественным состоянием популяции микробов *B. pseudomallei* являются биопленки в области ризосферы или в местах соприкосновения водных поверхностей с растениями и почвой. Биопленки состоят из популяции бактерий с замедленным ростом и экстраклеточного полисахарида [19, 27, 38], рост и отмирание клеток биопленки обеспечивается системой quorum-sensing, микробные клетки в состоянии биопленки обладают более высокой степенью устойчивости к неблагоприятным факторам внешней среды, в том числе и к антибиотикам.

Вторым вариантом сохранения и существования во внешней среде *B. pseudomallei* является интернализация в фагосомах простейших, чаще всего в *Acanthamoeba astronyxys*, *A. castellanii*, *A. polyphaga*, *Hartmannella vermiformis*. Образно говоря, почвенные простейшие «пасутся» на влажных биопленках буркхольдерий, которые в свою очередь проникают в амёбы и в состоянии симбиоза поддерживают рост популяции, так как в интернализированном состоянии они более устойчивы к воздействию факторов внешней среды [14, 27]. В период накопления бактерий в фагосомах простейших не только происходит сохранение популяции, но и отмечено повышение вирулентности культур [8].

Особенности экологии *B. pseudomallei* определяют и формирование резервуара возбудителя инфекции, а тем самым и эпидемиологию мелиоидоза. Стоит отметить сразу, что относительно данной инфекции понятие «механизм передачи» является условным, ибо *B. pseudomallei* относится к типичным незавершенным паразитам и объекты внешней среды нельзя рассматривать в качестве факторов передачи, поскольку в них происходит естественное обитание и накопление возбудителя [6, 7, 27, 40]. Основные механизмы заражения (чрескожный и воздушно-пылевой) определяют и контингент заболевших мелиоидозом в эндемичных районах. Так, в странах Юго-Восточной Азии более 80 % случаев мелиоидоза регистрируется среди рисоводов, основной возраст заболевших 40–60 лет, в большинстве своем это мужчины (> 70%). Среди заболевших бо-

лее молодого возраста в анамнезе травмы, аварии с обязательным повреждением кожных покровов [15, 20, 24, 30, 34].

Особое внимание привлекает преобладающее значение как предрасполагающего фактора диабета, который в анамнезе больных мелиоидозом превышает 50 % [14, 15, 34, 48]. Кроме того, к факторам, способствующим формированию мелиоидоза, относят онкологические заболевания, алкоголизм, тяжелые травмы, ретровирусные инфекции, переутомление и прочие заболевания и воздействия, снижающие иммунитет организма. Тем не менее отнести мелиоидоз к оппортунистической инфекции, конечно, не представляется возможным, так как имеются многочисленные (> 20 % от обычного числа заболевших) зафиксированные случаи заболевания среди абсолютно здоровых молодых людей (военнослужащих, спортсменов), сюда же можно включить и заболевания среди медицинского персонала в случае внутрилабораторного заражения при работе с культурой *B. pseudomallei* [24, 26, 34, 39].

Превращение мелиоидоза из экзотической инфекции в мировую проблему, доказательства опасности этой инфекции для ареала с более чем 2-миллиардным населением, факты заноса инфекции в страны с умеренным и даже холодным климатом, конечно, обусловлены существенным повышением качества методов выделения и идентификации *B. pseudomallei* и диагностики мелиоидоза у человека и животных.

Диагностика

Основным методом диагностики в довоенные годы был морфологический – патоморфология очагов болезни (абсцессы во внутренних органах) плюс характеристика этиологического фактора (подвижная аэробная палочка, фенотипически сходная с *P. aeruginosa*). Внедрение в лабораторную практику иммунологических методик привело к существенному прогрессу диагностики мелиоидоза. В середине XX века стали активно использовать реакцию агглютинации для идентификации культур и РПГА для выявления специфических антител при подозрении на наличие заболевания у человека и животных [5, 20, 28].

Тщательное изучение фенотипических свойств бактерий параллельно с внедрением в практику нумерической таксономии позволило не только использовать в лабораторных исследованиях дихотомические ключи для определения вида бактерий, но и заложить основу полуавтоматических систем идентификации, широко используемых в настоящее время в практике клинических лабораторий (API, Vitek, Microbact, Nefermtest, Rapid NE). Применение этих систем не только в клинических исследованиях, но и при исследовании образцов почвы и воды с использованием селективных сред позволило существенно изменить взгляд медицинского сообщества на ареал распространения *B. pseudomallei* в природе и уровень заболеваемости населения на эндемичных территориях [10, 11, 22, 29].

И если вполне можно осознать, что эти исследования показали, что в ряде стран Юго-Восточной

Азии мелиоидоз является в настоящее время доминирующей нозологической единицей по показателю летальности среди всех инфекционных заболеваний [14, 34], то уж совсем неожиданным оказалось выявление заболеваний мелиоидозом практически во всех странах Европы и Северной Америки среди не только иммигрантов, но и коренных жителей стран с умеренным климатом, посещавших по службе или в качестве туриста эндемичные территории [7, 14, 20, 26]. Ранее в этих случаях, не имея оснований для эпидемиологической настороженности, выделяемые культуры *B. pseudomallei* идентифицировались как беспигментная *P. aeruginosa* или просто как глюкозунеферментирующая бактерия.

Внедрение в микробиологию генетических методов сыграло серьезную роль не только в таксономии и идентификации, но и во внутривидовом типировании патогенных культур, создав условия для эпидемиологического анализа вспышек заболеваний, в том числе и мелиоидоза [1, 23, 47, 48]. Именно проведение фундаментальных исследований состава нуклеиновых кислот, ДНК – рРНК гибридизации, секвенирования 16S рРНК и позволили выделить из обширного семейства *Pseudomonadaceae* самостоятельный род *Burkholderia* семейства *Burkholderiaceae*. Метод ДНК - ДНК-гибридизации считается весьма убедительным при определении таксономического положения микроорганизмов, однако он оказался неэффективным для разграничения видов группы *pseudomallei*. Для диагностических целей дифференциации видов *B. pseudomallei*, *B. mallei* и *B. thailandensis* оказались пригодными ДНК-зонды, сконструированные за счет негомологичных участков ДНК этих близкородственных видов [1].

Наиболее чувствительным и вполне применимым в практике в настоящее время считается метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Праймеры на основе генов 23S рРНК обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, позволяя выявлять возбудитель мелиоидоза в концентрации $n \cdot 10^2$ м.к/мл при исследовании крови и мокроты больных людей и животных [1, 14, 34]. Принципиальный шаг вперед за счет использования молекулярно-биологических методов типирования сделан в области расшифровки эпидемических вспышек в очагах мелиоидоза. К этим методам относятся ПЦР-амплификация с произвольными праймерами (RAPD), определение сходных варьированных по длине нуклеотидных повторов (VNTR), метод мультилокусного сиквенс-типирования (MLST). В данное время именно MLST обеспечивает наиболее высокий уровень внутривидового типирования штаммов *B. pseudomallei* [1, 23]. Молекулярно-биологические методы полезны не только при эпидемиологическом анализе, но и для оценки характера повторных заболеваний, позволяя дифференцировать случаи рецидива инфекции вторичного инфицирования [14, 15, 34].

Клиника

Клиническая картина заболевания мелиоидозом весьма варьируется, вполне оправдывая метафори-

ческие названия «болезнь с обезьяньим лицом» и «великий имитатор» [5, 36]. В литературе на равных правах существуют 2 классификации – одна построена на скорости течения болезни (молниеносная, острая, подострая и латентная), другая – на анатомических проявлениях (септическая, септикопиемическая, местная, включая легочную). Более распространенной является первая классификация клинических форм мелиоидоза [2, 15, 20, 34]. Инкубационный период при мелиоидозе при точно установленном сроке заражения (внутрилабораторная авария, травма с повреждением кожного покрова) составляет 3–4 дня [24, 34, 39]. В то же время мелиоидоз относится к уникальным заболеваниям, при которых манифестация клинических проявлений может наступать через несколько месяцев и даже лет (максимально из достоверно описанных случаев через 24 и 26 лет) после пребывания в эндемичной зоне [5, 14, 16, 34].

Для молниеносной формы характерно бурное начало, резкий подъем температуры, головные и мышечные боли, одышка. Больные, как правило, поступают в клинику в бреду, с явлениями поноса и рвоты. Болезнь стремительно прогрессирует с развитием коллапса, и больной погибает нередко уже в первые часы после поступления. При острой форме у больных преобладают лихорадка, общая слабость, одышка, на коже отмечают пустулы, сыпь, первичный диагноз нередко определяется как сыпной или брюшной тиф, малярия, спирохетоз, чума. Бактериологическая диагностика в этих случаях, как правило, положительная: культура *B. pseudomallei* выделяется из крови, пустул, содержимого абсцессов. При вовлечении в патологический процесс легких развивается пневмония с явлениями лихорадки, кашля, болей в груди, рентгенологически выявляются модулярные инфильтраты, каверны, экссудативный плеврит [5, 15, 20].

При экстрапульмональных формах в процесс вовлекаются мочеполовая, опорно-двигательная системы, характерным является выявление абсцессов во внутренних паренхиматозных органах. У детей очень часто формируется гнойный паротит. Для всех форм заболевания независимо от локализации основных очагов поражения характерно затяжное течение с рецидивами в непредсказуемые сроки [14, 19, 34].

Характерным, далеко не изученным проявлением мелиоидоза, из-за которого его именуют «бомбой замедленного действия», является латентная (инаппарантная) форма инфекции, которая может неожиданно приводить при манифестации к любой клинической форме в разные сроки как у жителей эндемичных территорий, так и у лиц, находившихся в служебных или туристических поездках в эндемичных по мелиоидозу районах. Только в США таких лиц по данным серологических обследований насчитывается более 200 тыс. [26, 39]. Выделение культуры в этих случаях обычными бактериологическими методами невозможно, есть предположение, что сохранение *B. pseudomallei* в макроорганизме происходит или в виде L-форм или в форме так называемых некультивируемых клеток (VBNC), кото-

рые формируются у *B. pseudomallei* в анаэробных условиях [3, 27].

Лечение больных мелиоидозом определяется комбинацией факторов: формой заболевания, состоянием пациента в момент поступления, особое значение придается его возрасту и иммунному статусу, и, конечно, необходимо быстрое определение антибиотикограммы выделенной культуры. *B. pseudomallei* высокоустойчивый микроб к большинству известных в настоящее время антибиотиков [5, 14, 19, 30]. Наиболее активными химиотерапевтическими препаратами являются тетрациклины, цефалоспорины третьей генерации, карбапенемы, некоторые хинолоны и ко-тримоксазол. При этом следует отметить, что многие антибиотики, активные *in vitro*, в процессе лечения оказываются неэффективными как по причине внутриклеточного расположения возбудителя, так и вследствие формирования *in vivo* микроколоний, окруженных гликокаликсом. В обоих случаях инфект оказывается в значительной мере более резистентным к воздействию химиопрепарата, чем он был при исследовании его *in vitro* в планктоническом состоянии [19, 38]. В процессе лечения необходимо проводить повторные исследования антибиотико-чувствительности, ибо в процессе химиотерапии возможна селекция резистентных клонов *B. pseudomallei*.

В настоящее время наиболее успешной считается следующая схема лечения. При тяжелых формах мелиоидоза с явлениями септицемии и (или) пневмонии лечение требует внутривенного введения цефтазидима (100 мг/кг в день) в сочетании с ко-тримоксазолом (48 мг/кг в день). Альтернативой этому сочетанию может служить меропенем (25 мг/кг в день). Суточную дозу вводят в три приема с интервалом 8 ч. Подобный курс парентеральной терапии продолжается до появления отчетливых признаков улучшения клинического состояния пациента, обычно он длится 10–14 дней. Затем переходят к пероральной поддерживающей терапии, при которой используют чаще всего доксициклин, ко-тримоксазол, амоксициллин-клавулат, длится эта фаза лечения от 8 до 20 нед. Контроль окончательного выздоровления осуществляется по сочетанию клинических признаков и результатов серологических исследований [5, 14, 16, 19, 34].

При лечении локальных форм заболевания препараты вводят перорально (доксициклин, ко-тримоксазол, амоксициллин-клавулат). Длительность лечения при этом обычно короче – в пределах 6 нед. При любом курсе лечения требуется проводить терапию по индивидуальным клиническим показаниям (сердечные препараты, инсулин при наличии диабета, оксигенация, хирургические вмешательства при абсцессах и т. п.) [14, 34].

Эффективность лечения при различных формах заболевания колеблется в зависимости от качества медицинской помощи (ранняя диагностика, подготовленность персонала, наличие эффективных средств лечения). В настоящее время уровень летальности при острых формах в клиниках стран

Юго-Восточной Азии доходит до 50%, а в Австралии – до 20%, при локальных формах мелиоидоза этот показатель существенно ниже (менее 10%) [14, 15, 19, 34].

Серьезнейшей проблемой при лечении любой формы мелиоидоза является опасность рецидива заболевания, процент рецидивов, по данным различных авторов, колеблется от 13 до 30 % [14, 19, 34]. При этом рецидивы практически не встречаются у излеченных детей. Обращает на себя внимание, что более 90% культур, выделенных от больных при рецидивах, являются генетически изогенными по отношению к изолятам, выделенным при первичном заболевании. При этом не исключается вероятность (в пределах 10 %) и повторного заражения гетерогенными штаммами [34].

Перспективы

Для повышения эффективности лечения мелиоидоза лежат, конечно, в подборе наиболее активных антибиотиков и их сочетаний с препаратами, повышающими активность клеточного иммунитета, например гранулоцит-колониестимулирующий фактор (G – CSF), а также препятствующими формированию биопленок *in vivo* [14, 19]. Принципиальное значение имеют также исследования, направленные на выявление при латентной инфекции некультивируемых форм клеток-VBNC и разработка методов санации от них организма.

Все усилия по разработке средств специфической профилактики пока остаются безуспешными. Вакцины, разработанные на основе аттенуированных штаммов или протективных антигенов, имеют низкую эффективность и совершенно бесполезны при аэрогенном заражении [5, 12]. Есть основания предполагать, что перспективы в области усовершенствования мелиоидозной вакцины лежат в создании химических вакцин на основе конъюгатов CpG олигонуклеотидов с иммуногенными протеинами или с рекомбинантной ДНК, кодирующей факторы патогенности. В условиях эксперимента вакцинация подобными конъюгатами защищала от не только парентерального, но и аэрогенного заражения культурами *B. pseudomallei* и *B. mallei* [5, 19]. Профилактика заболевания сводится к проведению жестких ветеринарных санитарных мероприятий в районах, где обнаружены случаи мелиоидоза, соблюдению режима санитарных норм для медицинских и ветеринарных учреждений, по характеру своей работы связанных с возбудителем мелиоидоза. В ряде западных стран лица, посещавшие территории, эндемичные по мелиоидозу, имеют соответствующую отметку в своих медицинских карточках, что повышает настороженность лечащих врачей при различных лихорадящих состояниях у этих пациентов [5, 19, 26].

Тяжесть течения заболевания, устойчивость возбудителя к антибактериальным препаратам, отсутствие эффективной вакцины в сочетании с возможностью аэрогенного заражения послужили основанием включения *B. pseudomallei* в категорию возбудителей II группы патогенности, являющихся

реальными агентами БО [2, 5, 14, 19, 34]. В то же время регулярная регистрация в странах с умеренным климатом (Северная Америка, Европа, включая Скандинавию) спорадических случаев заболевания мелиоидозом среди лиц, посещавших или прибывших из эндемичных территорий на фоне отсутствия зарегистрированных случаев этого заболевания в РФ является в определенной мере индикатором недостаточной санитарно-просветительной работы и эпидемиологической настороженности при мизерном количестве используемых в клинических лабораториях автоматических систем идентификации микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов В.А., Илюхин В.И. Молекулярно-биологические подходы к диагностике и внутривидовому типированию возбудителей сапа и мелиоидоза // Молекул. генетика. – 2005. – № 2. – С. 3–9.
2. Беляков В.Д., Рятис Л.А., Илюхин В.И. Псевдомонады и псевдомонады – М., 1990.
3. Замараев В.С., Илюхин В.И., Саямов С.Р. Л-трансформация возбудителей как один из путей реализации хронического носительства бактерий рода *Pseudomonas* // Микробиол. журн. – 1987. – Т. 49, № 3. – С. 91–96.
4. Илюхин В.И., Сенина Т.В., Плеханова Н.Г. *Burkholderia thailandensis*: биологические свойства, идентификация и таксономическая позиция // Молекул. генетика. – 2002. – № 1. – С. 7–11.
5. Илюхин В.И., Алексеев В.В., Королев Ю.С. Буркгольдерии - возбудители сапа и мелиоидоза // В кн.: Руководство по мед. Микробиологии. Под ред. А.С. Лабинской и др. – М., -2010. – Кн. 2. – С. 755–787.
6. Калина Г.П. Род *Pseudomonas*: новые аспекты старой проблемы // Журн. микробиол. – 1985. – № 5. – С. 91–98.
7. Ларионов Г.М. Заносы мелиоидоза и эпидемиологический надзор за его распространением // Микробиол. журн. – 1987. – № 3. – С. 93–97.
8. Литвин В.Ю., Гинцбург А.Л., Пушкарева В.И. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. – М., 1998.
9. Пушкарева В.И., Величко В.В., Каминская А.А. *Burkholderia* серасия в разных экологических условиях: численность и изменчивость бактериальной популяции // Журн. микробиол. – 2005. – № 3. – С. 39–44.
10. Рятис Л.А., Ширяев Д.Т. К методу выделения возбудителя мелиоидоза // Журн. микробиол. – 1974. – № 1. – С. 139.
11. Ashdown L.R. An improved screening technique for isolation of *Pseudomonas pseudomallei* from clinical specimens // Pathology. – 1979. – Vol. 11, N 2. – P. 293–297.
12. Bondi S.K., Goldberg J.B. Strategies toward vaccines against *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei* // Expert. Rev. Vaccines. – 2008. – Vol. 7 – P. 1357–1365.
13. Brett P.F., Deshazer D., Woods D.E. *Burkholderia thailandensis* sp. nov. a *Burkholderia pseudomallei*-like species // Intern. J. Syst. Bacteriol. – 1998. – Vol. 48. – P. 317–320.
14. Cheng A.C., Currie B. J. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management // Clin. Microbiol. Rev. – 2005. – Vol. 18, N 2. – P. 383–416.
15. 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. – P. 900.
16. Deris Z.Z., Hasan H., Suraiya M.N. Clinical characteristics and outcomes of bacteraemic melioidosis in a teaching hospital in a north-eastern state of Malaysia: a five – year review // J. Infect. Dev. Ctries. – 2010. – Vol. 4. – P. 430–435.

17. *Di Cello, Bevivino A., Chiarini L.* Biodiversity of a *Burkholderia cepacia* population isolated from the maize rhizosphere at different plant growth stages // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1997. – Vol. 63. – P. 4485–4493.
18. *Dodin A., Ferry D.* Decouverte du bacilli de Whitmore en Afrique // *Med. Mal. Infec.* – 1975. – Vol. 5. – P. 97–98.
19. *Estes D.M., Dow S.W., Schweizer H.P. et al.* Present and future therapeutic strategies for melioidosis and glanders // *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther.* – 2010. – Vol. 8. – P. 325–338.
20. *Fournier J., Chambon L.* La melioidose, maladie, d, actualite et le bacille de Whitmore (*Malleomyces pseudomallei*). – Paris, 1958. – P. 47–90.
21. *Garrity G.M., Johnson K.L., Bell G., Searles D.B.* Taxonomic outline of the prokaryotes // *Bergey, s Manual of Systematic Bacteriology. -2-nd Ed. - New York, 2002. – 2-nd ed., P. 58–60.*
22. *Glass M.B., Popovic T.* Preliminary evaluation of the API 20 NE and rapid NE plus systems for rapid identification of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43. – P. 479–483.
23. *Godoy D., Randle G., Simpson A.J. et al.* Multilocus sequence typing evolutionary relationships among the causative agents of melioidosis and glanders, *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41, N 5. – P. 2068–2079.
24. *Green R.N., Tuffnell P.G.* Laboratory acquired melioidosis // *Am. J. Med.* – 1968. – Vol. 44. – P. 599–605.
25. *Holden M.T.C., Titball R.W., Peacoc K.S. et al.* Genomic plasticity of the causative agent of melioidosis, *Burkholderia pseudomallei* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 14240–14245.
26. *Howe C., Sampath A., Spotnitz M.* The *pseudomallei* group: a review // *J. Infect. Dis.* – 1971. – Vol. 124, N 6. – P. 598–606.
27. *Inglis T.J.J., Sagripanti J.L.* Environmental factors that affect the survival and persistence of *Burkholderia pseudomallei* // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2006. – Vol. 72. – P. 6865–6875.
28. *Laboratory Procedures for the Diagnosis of Melioidosis.* – Washington, 1968.
29. *Lowe P., Engler C., Norton R.* Comparison of automated and nonautomated systems for identification of *Burkholderia pseudomallei* // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P.4625–4627.
30. *Mukhopadhyay C., Chawla K., Krishna S. et al.* Emergence of *Burkholderia pseudomallei* and pandrug-resistant non-fermenters from southern Karnataka, India // *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – Vol. 102. – P. 12–17.
31. *Palleroni N.J., Kunisawa R., Contopoulou R. et al.* Nucleic acid homologies in the genus *Pseudomonas* // *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1973. – Vol. 23. – P. 333–339.
32. *Pearson T., Giffard P.M., Beckstromsternberg S. et al.* Evolutionary history of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* // the 5-th World Melioidosis Congres. – Khon Kaen, 2007. – P. 76.
33. *Pourtaghva M., Machoun A., Dodin A.* Mise en evidence de *Pseudomonas pseudomallei* (Bacille de Whitmore) dans la boue des rezieres iraniennes // *Bull. Soc. Path. Exot.* – 1975. – Vol. 68, N 4. – P. 367–370.
34. *Puthucheary S.D., Vadivelu J.* Human Melioidosis Singapore, 2002.
35. *Rolim D.B.* Melioidosis. Northeastern Brazil // *Emerg. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 11. – P. 1458–1460.
36. *Sanford J.P.* Melioidosis: another great imitator // *Infectious Diseases: Current Topics.* – N.Y. – 1979. – Vol. 1. – P. 147– 52.
37. *Saravu K., Vishwanath S., Kumar R.S. et al.* Melioidosis – a case series from south India // *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – Vol. 102. – P. 18–20.
38. *Sawasdidolon C., Taweechaisupapong S., Sermswan R.W. et al.* Growing *Burkholderia pseudomallei* in biofilm stimulating conditions significantly induces antimicrobial resistance // *PLoS One.* – 2010 - Vol. 5 – P. 9196.
39. *Schlech W.F., Turchik J.B., Westlake R.E. et al.* Laboratory-acquired infection with *Pseudomonas pseudomallei* (melioidosis) // *N. Engl. J. Med.* – 1981. – Vol. 305 – P. 1133–1135.
40. *Shams A.M., Rose L.J., Hodges L. et al.* Survival of *Burkholderia pseudomallei* on environmental surfaces // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2007. – Vol. 73. – P. 8001–8004.
41. *Stanton A.T., Fletcher W.* Melioidosis: a new disease of the tropics // *Transactions. 4-th congress Far East Association of Tropical Medicine.* – Batavia, 1921. – Vol. 2 – P. 196–198.
42. *Stanton A.T., Fletcher W.* Melioidosis, a disease of rodents communicable to man // *Lancet.* – 1925. – Vol. 1. – P. 10–13.
43. *Thomas A., Forbes-Faulkner J.C.* Persistence of *Pseudomonas pseudomallei* in soil // *Aust. Vet. J.* – 1981. – Vol. 57. – P. 535–536.
44. *Whitmore A., Krishnaswami C.S.* An account of the discovery of the hitherto undescribed infective disease occurring among the population of Rangoon // *Indian Med. Gazette.* – 1912. – Vol. 47. – P. 262–267.
45. *Whitmore A.* An account of a glanders-like disease occurring in Rangoon // *J. Hyg. (Lond.).* – 1913. – Vol. 18 – P. 1–34.
46. *Wuthiekanum V., Smith M.D., Dance D.A. et al.* Isolation of *Pseudomonas pseudomallei* from soil in north-eastern Thailand // *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1995. – Vol. 89. – P. 41–43.
47. *Yabuuchi E., Kosako Y., Oyaizu H. et al.* Proposal of *Burkholderia gen. nov.* and transfer of seven species of the genus *Pseudomonas* homology group 2 to the New Genus, with the Type Species *Burkholderia cepacia* (Palleroni and Holmes 1981) comb. nov. // *Microbiol. and Immunol.* - 1992. - Vol. 36, № 12. – P. 1251–1275.
48. *Yang S.* Melioidosis research in China // *Acta Trop.* – 2000. – Vol. 77. – P. 157–165.

Поступила 07.11.11

Сведения об авторе:

Сенина Татьяна Васильевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. диагностики и химиотерапии.