

## Фенотипическая характеристика и динамика чувствительности к антибактериальным препаратам российских штаммов *Haemophilus influenzae* (2004 – 2016 гг.)

М.А. Королева<sup>1</sup> (korolevamarina389@gmail.com), И.С. Королева<sup>1</sup>,  
И.М. Грубер<sup>2</sup>, Л.С. Черкасова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАН, Москва

### Резюме

**Цель.** Изучение фенотипических свойств и динамики чувствительности к антибактериальным препаратам российских инвазивных штаммов *H. influenzae*. **Материалы и методы.** Изучено 89 российских штаммов *H. influenzae* за 13-летний период (2004 – 2016 гг.). Исследовали метаболическую, ферментативную и пенициллиназную активность, а также биотиповую характеристику штаммов *H. influenzae*. Устанавливали чувствительность *H. influenzae* к ряду антибактериальных препаратов. **Результаты.** Большинство штаммов *H. influenzae* отнесены к серотипу b (95,5%). Определены биотипы исследуемых штаммов: II (69,7%), VII (16,9%), I (13,5%). Устойчивые к ампициллину штаммы составили 10,1%. Все они продуцировали фермент бета-лактамазу. **Заключение.** В популяции российских инвазивных штаммов *H. influenzae* ампициллин-резистентные штаммы составили 10,1%. Определен механизм резистентности устойчивых к ампициллину штаммов, а именно, продукция фермента бета-лактамазы.

**Ключевые слова:** гемофильная инфекция, гемофильная палочка, менингит, резистентность к антибактериальным препаратам

### Phenotypic Characteristics and the Susceptibility of *Haemophilus influenzae* to the Antimicrobial Agents in Russia (2004 – 2016)

M.A. Koroleva<sup>1</sup> (korolevamarina389@gmail.com), I.S. Koroleva<sup>1</sup>, I. M. Gruber<sup>2</sup>, L.S. Cherkasova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

<sup>2</sup> Federal State Budget Institution of Science «Research Institute of Vaccines and Sera», Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

### Abstract

**The aim.** The study of phenotypic characteristics and dynamics of sensitivity to antibiotics Russian invasive strains *H. influenzae*. **Materials and methods.** Studied 89 Russian invasive strains *H. influenzae* for the period 13-year period (2004 – 2016). To study metabolic, enzymatic activity and beta-lactamase and biotype characteristics *H. influenzae* strains. Studied *H. influenzae* sensitivity to antibiotics. **Results.** Most strains related *H. influenzae* serotype b (86,1%), biotype II (69,7%), VII (16,9%), I (13,5%). Ampicillin-resistant strains accounted for 10.1%. All of them produced the enzyme beta-lactamase. **Conclusion.** The population of the Russian invasive ampicillin-resistant *H. influenzae* strains accounted for 10.1%. The mechanism of resistance to ampicillin is the production of the enzyme beta-lactamase.

**Key words:** *Haemophilus influenzae*, meningitis, antimicrobial resistance

### Введение

Менингит и сепсис – самые значимые инвазивные формы гемофильной инфекции, возбудителем которой служит гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*, *H. influenzae*) [1]. Одним из наиболее хорошо изученных факторов вирулентности *H. influenzae* является полисахаридная капсула, которая определяет ее серотип. Маргарет Питман в 1931 году выделила 6 серотипов *H. influenzae* (a – f) на основании антигенных особенностей различных структур капсулы [2]. Большинство случаев гемофильной инфекции до введения вакцинации против *H. influenzae* серотипа b (Hib), были вызваны штаммами этого серотипа (Hib-инфекция) [3, 4]. С уменьшением числа случаев Hib-инфекции стало расти количество

гемофильных инфекций, вызываемых другими серотипами, включая и нетипируемые штаммы (HiNT) [5 – 7].

В зависимости от продукции индола, уреазы и орнитиндекарбоксилазы согласно классификации Killian M. (1976 г.) *H. influenzae* подразделяется на 8 биотипов (I – VIII) [8]. Определение биотипов имеет важное эпидемиологическое значение, так как заболевания чаще вызывают штаммы биотипов II (преимущественно) и I [9].

До недавнего времени амоксициллин и ампициллин являлись самыми эффективными средствами лечения гемофильной инфекции [10]. Впервые о появлении ампициллин-резистентных штаммов сообщено в 1972 году, и с тех пор у *H. influenzae* развилась резистентность

к нескольким антибактериальным препаратам (АБП) [11, 12]. Нечувствительность штаммов к ампициллину явилась результатом двух механизмов резистентности [13, 14]. Первый механизм заключается в ферментном гидролизе беталактама ферментом бета-лактамазой (БЛ); в вариациях TEM-1 БЛ или ROB-1 БЛ в зависимости от наличия у штамма кодирующего гена *bla*TEM или *bla*ROB. Такие штаммы, резистентные к ампициллину и продуцирующие БЛ, называются BLPAR. Фермент БЛ расщепляет бета-лактамное кольцо амоксициллина/ампициллина и делает препарат неспособным уничтожить бактериальный патоген [10]. Другой механизм связан со снижением аффинности беталактама к пенициллин-связывающему белку 3 (ПСБЗ) в результате изменения в кодирующем его гене *ftsI* [15 – 18]. Номенклатура такой резистентности *H. influenzae* достаточно сложна. Для устойчивых к ампициллину штаммов *H. influenzae*, не продуцирующих БЛ, обычно используется термин BLNAR [19]. Резистентность у таких штаммов связана только с мутациями в гене *ftsI*. Для штаммов, продуцирующих БЛ, устойчивых к амоксиклаву, используется термин BLPACR. В таких штаммах обнаружены два механизма резистентности: БЛ и мутации гена *ftsI* [20]. Штаммы с низким уровнем ПСБЗ-опосредованной резистентности (low-rPBP3) обладают заменами R517H (группа 1) или N526K (группа 2), в то время как штаммы с высоким уровнем ПСБЗ-опосредованной резистентности (high-rPBP3) обусловлены дополнительной заменой S385T [16, 21]. Различие эпидемиологически и клинически важно, так как штаммы с высоким уровнем ПСБЗ-опосредованной резистентности проявляют более выраженную резистентность к цефалоспорином широкого спектра действия [15, 16, 22 – 24]. Штаммы группы 2 low-rPBP3 являются преобладающим генотипом в Австралии [25], Европе [23, 26] и Северной Америке [24, 27], в то время как high-rPBP3 штаммы характерны для Японии и Кореи [18, 24]. В настоящее время изменения в ПСБЗ по сравнению с продукцией БЛ является более распространенным механизмом ампициллин-резистентности *H. influenzae* в нескольких географических регионах. Достоверное обнаружение таких штаммов с уточнением уровня их чувствительности становится чрезвычайно важным [18, 19, 24, 26, 27].

В рамках европейского проекта TEST (The Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial – глобальное исследование активности тигециклина и ряда других АБП в отношении клинически значимых грамотрицательных микроорганизмов, выделенных с 2004 по 2012 год у пациентов 1 – 17 лет) изучено 4166 штаммов *H. influenzae*. Штаммы относились как к инвазивным, так и не инвазивным. Исследована их чувствительность к амоксиклаву, ампициллину, цефепиму, цефтриаксону, левофлоксацину, имипенему, меропенему, тигециклину. Отмечены высокие уровни чувствительности

*H. influenzae* ко всем АБП, за исключением ампициллина, чувствительность к которому варьировалась от 60% (Азия, Тихоокеанский регион) до 90% (Африка) [28], Европе и Северной Америке – от 70 до 92% [29]. Глобальный показатель продукции БЛ составил 22%. В рамках TEST указано об отсутствии статистически существенных различий в показателях чувствительности *H. influenzae*, выделенных от больных разных возрастных групп [29].

Инвазивные штаммы *H. influenzae* представляют наибольший интерес из-за тяжелых форм гемофильной инфекции, которую они вызывают. По данным итальянских исследователей, устойчивые к ампициллину инвазивные штаммы составили 10,2% с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) 8 – >256, все они продуцировали БЛ. С течением времени доля ампициллин-резистентных штаммов увеличивалась с 6,9% в 1998 – 1999 годах, 15,4% в 2000 – 2001 годах до 19% в 2002 – 2003 годах. Такие штаммы выявлены среди Hib (12%), HiNT (8,4%), среди других серотипов не встречались. Штаммы из ликвора чаще обладали резистентностью к ампициллину, чем штаммы, выделенные из других стерильных в норме жидкостей. Продукция БЛ не влияла на чувствительность штаммов к цефотаксиму и имипенему, все штаммы оказались чувствительными к данным АБП [30].

В испанском исследовании инвазивных *H. influenzae* уровень BLPAR составил 24,2% [7].

По данным исследования, проведенного в Швеции (2009 – 2014 гг.) из 32 инвазивных штаммов 7 (21,9%) были BLPAR, 5 (15,6%) – BLNAR. Не было обнаружено штаммов BLPACR [31].

В немецком исследовании среди 706 штаммов *H. influenzae* (2009 – 2012 гг.) 549 (77,8%) оказались нетипируемые, а 157 штаммов (22,2%) были капсулированы и имели серотип. Из них 36 (22,9%) были Hib. Большинство штаммов (624 штаммов – 88,4%) были чувствительными к ампициллину, резистентными оказались 82 штамма (11,6%). Доли резистентных штаммов, выделенных от пациентов старше и моложе 60 лет не отличались. Продукция БЛ была отмечена у 65 ампициллин-резистентных штаммов (79%). Все эти штаммы продуцировали TEM-1 БЛ, в то время как ROB-1 БЛ не была выявлена. За 4 года исследования повышения доли BLNAR в Германии не отмечено. Из 65 ампициллин-резистентных штаммов 6 были резистентными к амоксиклаву (BLPACR). Остальные 17 резистентных к ампициллину штаммов (20,7%) не продуцировали БЛ (BLNAR) [1].

По данным Setchanova et al. (2013), в Болгарии доля инвазивных устойчивых к ампициллину штаммов *H. influenzae*, составила 22% [29].

Ученые Великобритании (2008) сообщают, что среди штаммов *H. influenzae*, выделенных из ликвора и крови, резистентными к ампициллину оказались 16,2% [32].

Проведенное в Японии исследование тенденции развития лекарственной резистентно-

сти у *H. influenzae* за 10-летний период показало быстрое развитие устойчивости к ампициллину к 2004 году в результате широкого использования цефалоспоринов. Уровень резистентности составил 60% и оставался неизменным в последующие годы. Японские исследователи считают введение в 2010 году в Японии вакцинации против Hib-инфекции большим вкладом в значительное снижение инвазивной гемофильной инфекции. По их мнению, существует настоятельная необходимость в дальнейшем распространении Hib-вакцины. Ученые считают, что крайне важно сфокусироваться на использовании АБП должным образом. Важно понимать степень развития лекарственной устойчивости посредством проведения постоянного мониторинга и пропаганды правильного использования АБП [33].

По данным зарубежных исследователей, не было выявлено связи между инкапсуляцией штамма и его резистентностью к ампициллину [12]. На сегодняшний день вакцины против «не b» *H. influenzae*, ответственных за большинство случаев гемофильной инфекции в развитых странах, не существует, и только лечение АБП является методом борьбы с болезнью. Следовательно, система надзора за инвазивной гемофильной инфекцией должна быть дополнена мониторингом всех серотипов *H. influenzae*, а также HiNT, выделенных из стерильных в норме жидкостей человека [34].

По данным Референс-Центра по мониторингу за бактериальными менингитами, осуществляющего сбор и анализ персонифицированных данных о гнойных бактериальных менингитах (ГБМ), а также проводящего исследование биоматериала от больных ГБМ (Информационное письмо Роспотребнадзора № 01/9620-0-32 от 29.06.2010 «О взаимодействии территориальных органов Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами»), в Российской Федерации заболеваемость гемофильным менингитом (ГМ) не теряет своей актуальности. В 2015 году на основании лабораторно подтвержденных случаев показатель заболеваемости составил 0,09 на 100 тыс. населения (127 случаев) (табл. 1).

Подавляющее большинство случаев ГМ пришлось на детей до 5 лет, показатель заболеваемости в данной возрастной группе был самым высоким – 1,2 на 100 тыс. нас. (110 случаев), превысив общий показатель в 13 раз. Показатель летальности от ГМ в 2015 году составил 12%, среди детей до 5 лет – на уровне 11%, среди детей до года – 14% [35]. До настоящего времени степень чувствительности популяции российских инвазивных штаммов *H. influenzae* к

ампициллину и другим АБП оставалась неизвестной, аналогично с изучением метаболической, ферментативной и пенициллиназной активности современных штаммов. В этой связи **цель настоящего исследования** – изучение фенотипических свойств и динамики чувствительности к АБП российских инвазивных штаммов *H. influenzae*.

### Материалы и методы

Исследование проведено на базе Референс-Центра по мониторингу за бактериальными менингитами ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва (РПЦ). Изучено 89 штаммов *H. influenzae*, выделенных из крови и спинномозговой жидкости больных инвазивной гемофильной инфекцией из лечебно-профилактических учреждений городов Москва, Ярославль, Нижний Новгород, Челябинск, поселка Советский Республики Марий Эл, городов Выборг, Тихвин, Астрахань, Красноярск за 13-летний период (2004 – 2016 гг.). Для выявления особенностей показателей чувствительности *H. influenzae* к АБП условно определены три этапа наблюдения: 1-й период – с 2004 по 2007 год (24 штамма), 2-й период – с 2008 по 2012 год (32 штамма) и 3 период – с 2013 по 2016 год (34 штамма) (табл. 2).

Штаммы хранились в музейной коллекции РПЦ при температуре -70 °С. Все штаммы идентифицированы как род *Haemophilus*, вид *influenzae*, серотипированы, согласно нормативно-методическим документам в стационарах, и реидентифицированы в РПЦ с использованием стандартных методик.

С помощью набора SLIDEX® Meningite-Kit 5 («BioMerieux», Франция) выявляли принадлежность штамма *H. influenzae* к серотипу b.

Метаболическую, ферментативную и пенициллиназную активность, а также биотиповую характеристику штаммов *H. influenzae* устанавливали с помощью идентификационной системы API NH («BioMerieux», Франция).

Исследование чувствительности *H. influenzae* к АБП с определением МИК ампициллина, цефтриаксона и хлорамфеникола осуществляли методом Е-тестов, используя Etest® («BioMerieux», Франция). Методика выполнения теста основывалась на МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», во втором издании Руководства по лабораторной диагностике ВОЗ (Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, WHO Manual, 2nd edition,

**Таблица 1.**  
**Показатели заболеваемости ГМ в РФ в 2010 – 2015 годах (на 100 тыс. населения)**

Годы	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Заболеваемость гемофильным менингитом	0,09	0,1	0,08	0,08	0,09	0,09

**Таблица 2.**  
**Исследованные штаммы *H. influenzae***

Годы	Москва	Ярославль	Челябинск	Н.Новгород	Выборг	п. Советский Тихвин Астрахань Красноярск	Итого
2004	12	0	0	0	0	0	12
2005	2	0	0	0	0	0	2
2006	9	0	0	0	0	0	9
2007	1	0	0	0	0	0	1
2008	7	4	0	0	0	0	11
2009	3	0	0	0	0	0	3
2010	6	0	1	0	1	1 (Тихвин)	9
2011	3	0	0	0	0	0	3
2012	5	0	0	0	1	0	6
2013	10	0	2	0	0	1 (Мар. Эл)	13
2014	8	0	0	0	0	1 (Астр.)	9
2015	5	0	1	3	0	1(Красн.)	10
2016	0	0	0	1	0	0	1
Всего	71	4	4	4	2	4	89

2011, [http:// WHO\\_IVB\\_11.09\\_eng.pdf](http://WHO_IVB_11.09_eng.pdf)), а также инструкции по использованию, приложенной к Etest®. Чувствительность *H. influenzae* к широкой панели АБП (ампициллина, амоксиклаву, цефалотину, тетрациклину, офлоксацину, ко-тримоксазолу, рифампицину, хлорамфениколу, цефуроксиму, цефаклору и цефтаксиму) изучали с помощью системы АТВ НАЕМО («BioMerieux», Франция).

Из замороженного состояния штаммы высевали на чашки с шоколадным агаром («Готовая питательная среда Шоколадный агар с факторами роста», ООО «Биомедиа», Россия) при 37 °С в условиях 5% CO<sub>2</sub>. Через 24 часа просматривали качество роста и осуществляли повторный пересев на аналогичные чашки, инкубировали в тех же условиях. Средой для проведения Е-тестов явилась питательная среда для проверки чувствительности гемофильных штаммов к антибиотикам, приготовленная в соответствии с МУК 4.2.1890-04 на основе среды Мюллера-Хинтона, для чего к Mueller Hinton agar (38 г/л) добавляли экстракт дрожжевой растворимый 5г/л (ООО «Биотехнология»). После автоклавирования и охлаждения основы среды до 48 – 50 °С в нее асептически вносили приготовленные стерильные растворы гемаина (Sigma, США), до конечной концентрации 15 мг/л, и никотинамид аденин динуклеотид (ICN Biomedicals Inc., Германия) до конечной концентрации 15мг/л. Среду разливали в чашки Петри диаметром 150 мм глубиной агара 4 мм. Изолированные колонии с чашки с шоколадным

агаром стерильным ватным тампоном переносили в 1 мл физиологического раствора до мутности 0,5 по стандарту МакФарланда. Приготовленную микробную взвесь засеивали тампоном, не отжимая о стенки пробирки, на чашки Петри. Посев проводили «сплошным газоном», трижды поворачивая чашку на 60 градусов, используя только одно, первичное, погружение тампона в микробную взвесь. Чашки оставляли при комнатной температуре на 5 – 10 мин до полного высыхания агаровой поверхности. Стерильным пинцетом наносили на каждую чашку три разных полоски Etest®. Чашки инкубировали 24 часа при 37 °С в условиях 5% CO<sub>2</sub>, затем проводили учет результатов. Последнюю концентрацию, при которой наблюдали задержку роста, считали МИК АБП. Результаты интерпретировали согласно стандартам Европейского комитета по определению чувствительности микроорганизмов к АБП (EUCAST 2015 г.), наиболее часто используемым и обновляемым (табл. 3).

Устойчивость к ампициллину, цефтриаксону, хлорамфениколу подтверждена с использованием двух методик определения чувствительности к АБП: E-test и АТВ НАЕМО.

Контроль качества питательной среды и полосок Etest® проводили с использованием контрольного штамма *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. МИК АБП, протестированных с данным штаммом, соответствовали референтным значениям. Контроль качества и концентрации физио-

Таблица 3.

Стандарты МИК антибактериальных препаратов для *H. influenzae* по EUCAST15

Антибактериальные препараты	S < или = мкг/мл	R > мкг/мл
Ампициллин	1	1
Цефтриаксон	0,125	0,125
Хлорамфеникол	1	2

Примечание: S – чувствительный, R – резистентный.

логического раствора с внесенной в него культурой проводили в разведении 1:100, культивируя 24 часа при 37°C в условиях 5% CO<sub>2</sub>. Количество выросших колоний составило около 300, что соответствовало положительному контролю.

Данные вводили и анализировали с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel 2011.

### Результаты и обсуждение

Изучение серотиповой характеристики продемонстрировало принадлежность подавляющего большинства исследуемых штаммов *H. influenzae* к серотипу b (85 из 89 – 95,5%).

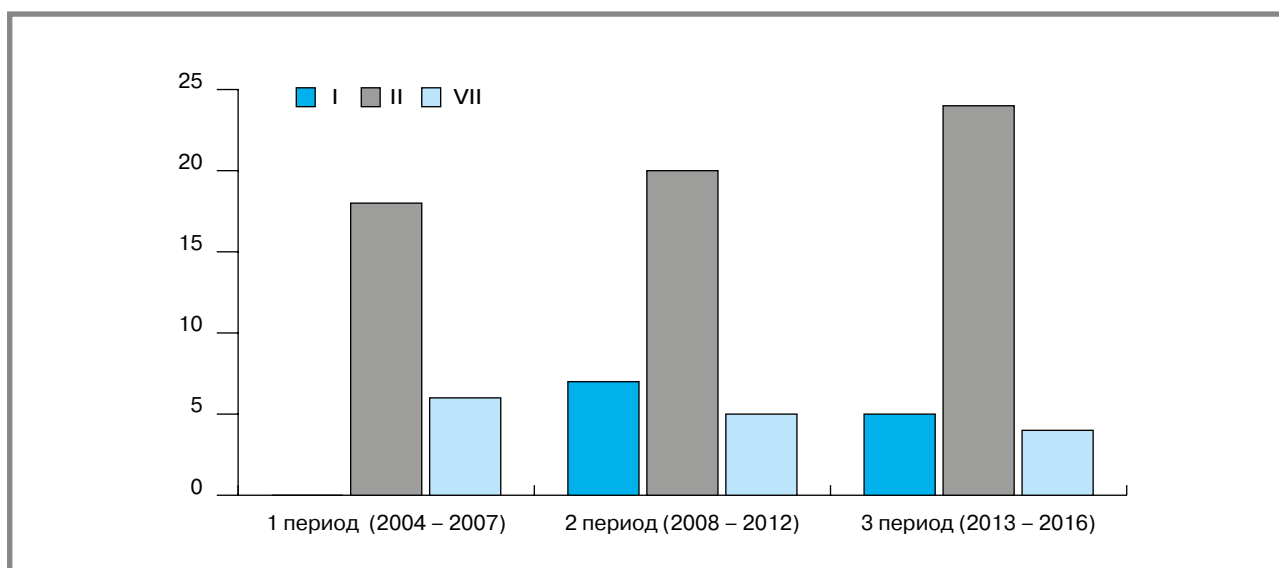
Изучение метаболической и ферментативной активности *H. influenzae* показало неоднородность некоторых свойств у различных штаммов. Способность разлагать фруктозу отмечена у 32 штаммов (36%), продуцировать орнитиндекарбоксилазу – у 12 штаммов (13,5%), уреазу – у 74 штаммов (83,1%). Некоторые свойства были одинаковыми и обнаруживались во всех штаммах. Так, все штаммы не разлагали мальтозу, сахарозу, липазу, бетагалактозидазу, пролинарамидазу, гаммаглутамилтрансферазу. Одновременно с этим все штаммы разлагали глюкозу, продуцировали

щелочную фосфатазу и индол. Большинство штаммов (62 – 69,7%) отнесены к биотипу II, далее следовали штаммы биотипа VII (15 – 16,9%) и штаммы биотипа I (12 – 13,5%). Во все три периода исследования соотношение биотипов практически не менялось, характеризуя устойчивое разнообразие циркулирующих штаммов, за исключением факта отсутствия циркуляции штаммов серотипа I в 1-м периоде исследования (рис. 1).

В предыдущем исследовании московских инвазивных штаммов 1997 – 1999 годов показано более широкое разнообразие фенотипических свойств *H. influenzae* [9]. Была отмечена циркуляция биотипов III и IV, не обнаруженных в настоящем исследовании. Соотношение преобладающих биотипов в предыдущий период исследования было схожим с данными настоящего исследования: первое место отведено биотипу II (43,5%), второе (с небольшим отрывом) – биотипу VII (34,9%), третье (по 8,7%) – биотипу I и IV и 4,3% – биотипу III. Биотип VII выделяли от больных из городов Москва, Выборг, Ярославль, поселка Советский Республики Марий Эл. В зарубежных источниках литературы не было обнаружено информации о циркуляции штаммов данного биотипа как во вре-

Рисунок 1.

Распределение российских инвазивных штаммов *H. influenzae* по биотипам за три периода исследования. (I, II, VII – биотипы)





мя проведения предыдущего исследования (1997 – 1999 гг.), так и настоящего. К примеру, в Канадском исследовании из 122 инвазивных штаммов *H. influenzae*, выделенных в 2000 – 2006 года, не обнаружено ни одного штамма биотипа VII, все относились к биотипам I – VI [35]. Таким образом, биотип VII *H. influenzae* можно охарактеризовать как «российский» биотип.

Не выявлено особенностей распределения биотипов среди штаммов из регионов Российской Федерации. Отсюда следует, что за 19-летний период исследования в свойствах циркулирующих российских инвазивных штаммов *H. influenzae* отмечена устойчивая мозаичность с преобладанием биотипа II и следующих за ним биотипов VII и I. По данным зарубежной литературы, установлена корреляция между серотипами и биотипами. К примеру, изучение инвазивных штаммов *H. influenzae*, выделенных в 2000 – 2006 годах в Канаде, показало преимущество биотипа II среди наиболее распространенных в этой стране нетипируемых *H. influenzae* (69) и штаммов серотипа **a** (36). Все штаммы серотипа **b** (5) принадлежали к биотипу I [34].

Большинство штаммов в настоящем исследовании оказались чувствительны к ампициллину (80 – 89,9%). Устойчивые к ампициллину штаммы составили 10,1% (9 штаммов), с МИК 4 – 256 мкг/мл. Все они продуцировали фермент БЛ, то есть могут быть охарактеризованы как BLPAR. Штаммов *H. influenzae*, устойчивых к ампициллину и не продуцирующих БЛ, BLNAR, обнаружено не было. Штаммов *H. influenzae*, устойчивых к амоксиклаву, BLPCR, также не было установлено. Факт обнаружения BLPAR с одновременным отсутствием циркуляции BLNAR и BLPCR свидетельствует о наличии в популяции российских инвазивных *H. influenzae* только одного механизма резистентности – БЛ, теряющего на сегодняшний день свою актуальность среди штаммов *H. influenzae* в раз-

витых странах, где широко распространен механизм резистентности из-за изменений в ПСБЗ [18, 19, 24, 26, 27]. Согласно предыдущему исследованию московских инвазивных штаммов (1997 – 1999 гг.), впервые БЛ-продуцирующие *H. influenzae* обнаружены в 1998 году – в 2 штамма [9].

Распределение устойчивых к ампициллину штаммов по трем изучаемым периодам показало преобладание таких штаммов во 2-м периоде исследования (рис. 2).

Устойчивые к ампициллину штаммы *H. influenzae* выделены из ликвора (7 штаммов) и крови (2 штамма) среди детей 5 месяцев – 4 лет из Москвы (7 штаммов), Ярославля (1 штамм), п. Советский Республики Марий Эл (1 штамм) в 2005 (1 штамм), 2008 (1 штамм), 2010 (2 штамма), 2012 (2 штамма), 2013 (2 штамма) и 2014 (1 штамм) годах. Все они относились к серотипу **b**, биотипам II (преимущественно, 7) и VII (2 штамма). Одновременную устойчивость к тетрациклину проявили 8 штаммов. Пять из 9 штаммов были мультирезистентными, помимо ампициллина и тетрациклина проявляя резистентные свойства к хлорамфениколу, а 1 штамм – дополнительно к ко-тримоксазолу.

К хлорамфениколу из общего количества исследованных штаммов устойчивыми оказались 6 штаммов (6,7%), с МИК 4 – 128 мкг/мл. Все они принадлежали к серотипу **b**, биотипам II (6) и VII (1).

Все штаммы были чувствительны к цефтриаксону, с МИК < 0,016.

Без учета устойчивых штаммов *H. influenzae*, в среднем МИК ампициллина и хлорамфеникола были выше во 2-м периоде исследования (рис. 3).

За увеличением во 2-м периоде числа резистентных к АБП штаммов *H. influenzae*, а также повышением МИК ампициллина и хлорамфеникола, последовало снижение этих показателей к 3-му периоду на фоне введения в 2010 году в РФ

**Рисунок 2.**

**Чувствительность российских инвазивных штаммов *H. influenzae* к ампициллину за три периода исследования**

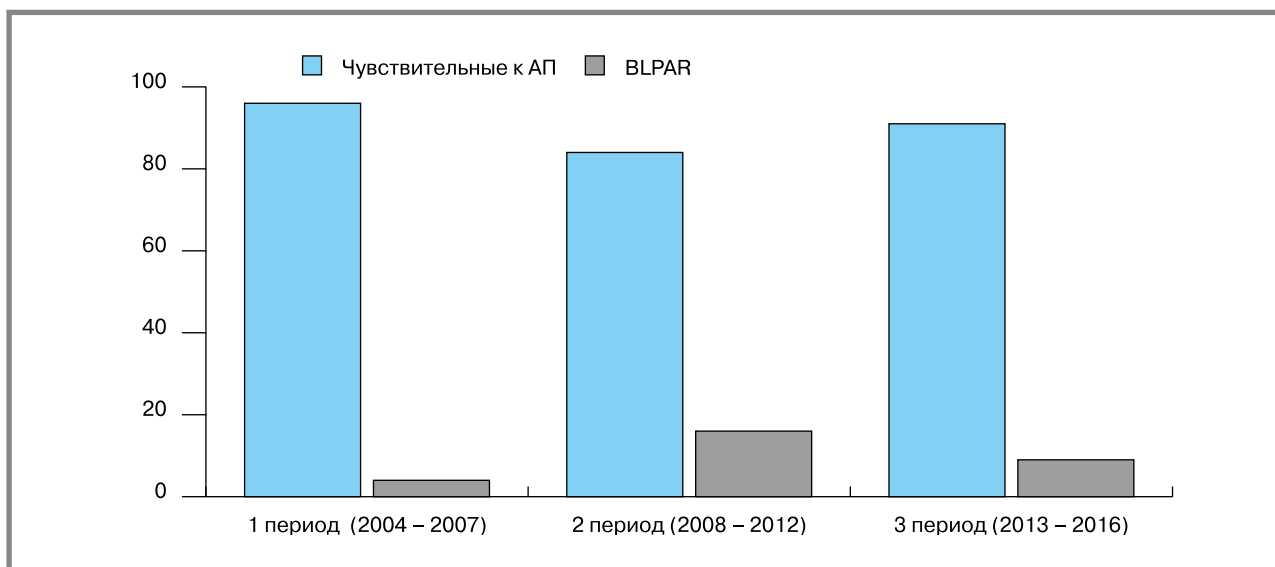


Рисунок 3.

Динамика чувствительности российских инвазивных штаммов *H. influenzae* к ампициллину, хлорамфениколу и цефтриаксону за три периода исследования (мкг/мл)



вакцинации против Hib-инфекции (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 31 января 2011 г. № 51н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»). Данный факт согласуется с опытом зарубежных и отечественных ученых, сообщающих о благотворном влиянии вакцинации на вирулентные свойства *H. influenzae* в результате снижения циркуляции как инвазивных, так и носительских штаммов [33]. В исследовании И.С. Королевой на фоне вакцинации отмечено снижение более чем в 2 раза уровня носительства Hib в коллективе детей до 5 лет [9].

К ко-тримоксазолу в настоящем исследовании были устойчивы 4 (4,5%) штамма *H. influenzae*. Все они принадлежали к серотипу b, биотипам II (3 штамма) и VII (1 штамм). По зарубежным данным, в настоящее время отмечается увеличение распространения устойчивых к ко-тримоксазолу респираторных и инвазивных штаммов, относящихся преимущественно к нетипируемой *H. influenzae* [34].

Вышеуказанные 8 (9%) устойчивых к тетрациклину штаммов *H. influenzae* относились к серотипу b, биотипам II (6 штаммов) и VII (2 штамма).

Шесть (6,7%) штаммов были не чувствительны к цефалотину: устойчивы и умеренно устойчивы были по 3 штамма. Все кроме одного относились к серотипу b, биотипам II (3 штамма), I (2 штамма), VII (1 штамм).

Все исследованные штаммы *H. influenzae* были чувствительны к амоксиклаву, офлоксацину, рифампицину, цефуроксиму, цефаклору, цефтаксиму.

## Выводы

1. Подавляющее большинство (95,5%) штаммов *H. influenzae* относится к серотипу b, биотипу II

(69,7%). Биотип VII, занимающий 2-е место по частоте встречаемости среди изученных штаммов *H. influenzae* (16,9%), в совокупности с отсутствием упоминания этого биотипа в зарубежных источниках литературы, может быть охарактеризован как «русский» биотип.

2. Доля устойчивых к ампициллину российских инвазивных штаммов *H. influenzae* составила 10,1%. Все они охарактеризованы как BLPAR, так как продуцировали фермент БЛ. Факт обнаружения BLPAR и одновременного отсутствия циркуляции BLNAR и BLPACR свидетельствует об актуальности для популяции российских инвазивных *H. influenzae* только одного механизма резистентности – БЛ.

3. Благотворный эффект применения вакцинации на снижение резистентности *H. influenzae* к АБП свидетельствует о необходимости дальнейшего распространения Hib-вакцины в Российской Федерации.

4. Серотиповая и биотиповая характеристика российских инвазивных штаммов *H. influenzae*, а также их свойства по отношению к АБП проявили меньший полиморфизм, нежели аналогичные характеристики зарубежных штаммов. В совокупности с низким по мировым меркам уровнем ампициллин-резистентных БЛ-продуцирующих штаммов *H. influenzae*, данный факт может свидетельствовать о меньшей подверженности генетическим мутациям российских штаммов *H. influenzae*, что требует своего подтверждения посредством точной молекулярной характеристики штаммов с использованием генетических методов исследования.

5. Таким образом, мониторинг фенотипических свойств и чувствительности к АБП всех серотипов *H. influenzae*, выделенных из стерильных в норме жидкостей человека, чрезвычайно ва-

жен как компонент в системе надзора за инвазивной гемофильной инфекцией для оптими-

зации тактики лечения и эпидемиологического маркирования возбудителя.

## Литература

- Thien-Tri Lam, Heike Claus, Johannes Elias, Matthias Frosch, Ulrich Vogel. Ampicillin resistance of invasive *Haemophilus influenzae* in Germany 2009 – 2012. *Int. J. Med. Microbiol.* 2015; 50990: 1 – 8.
- Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *Haemophilus influenza*. *J Exp Med.* 1931. 53: 471 – 492.
- Wenger J.D., Piere R., Deaver K., Franklin R., Bosley G., Pigott N. et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: a population-based evaluation of the role of capsular polysaccharide serotype. 1992. *J. Infect. Dis.* 165, S34 – S35.
- Falla T.J., Dobson S.R.M., Crook D.W.M., Kraak W.A.G., Nichols W.W., Anderson, E.C. et al. Population-based study of non-typable *Haemophilus influenzae* invasive disease in children and neonates. 1993. *Lancet.* 341: 851 – 854.
- Cerquetti M., Ciofi degli Atti M.L., Renna G., Tozzi A.E., Garlaschi L. Characterization of non-type b *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with invasive disease. 2000. *J. Clin. Microbiol.* 38: 4649 – 4652.
- Bajanca P., Canica M. The Multicenter Study Group. Emergence of nonencapsulated and encapsulated non-b-type invasive *Haemophilus influenzae* isolates in Portugal (1989 – 2001). 2004. 42: 807 – 810.
- Campos J., Hernando M., Roman F., Va zquez M.P., Aracil B., Oteo J. et al. Analysis of invasive *Haemophilus influenzae* infections after extensive vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *J. Clin. Microbiol.* 2004. 42: 524 – 529.
- Kilian M. A taxonomic study of the genus *Haemophilus*, with the proposal of a new species. 1976. *J. Gen. Microbiol.* 93: 9 – 62.
- Королева И.С. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойными бактериальными менингитами. Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. Москва. 2000: 31.
- Rashid H., Rahman M. Detection of b-lactamase in *Haemophilus influenzae* isolates by Double Disk Synergy Test. 2015. 7 (6): 417 – 418.
- Gunn B.A., Woodall J.B., Jones F., Thornsberry C. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. 1974. *Lancet* ii: 845.
- Sill L.M., Tsang S.W.R. Antibiotic susceptibility of invasive *Haemophilus influenzae* strains in Canada. 2008. *Antimicrob Agents Chemomother.* 52: 1551 – 1552.
- Markowitz S.M. Isolation of an ampicillin-resistant, non-blactamase-producing strain of *Haemophilus influenzae*. 1980. *Antimicrob Agents Chemomother.* 17: 80 – 83.
- Mendelman P.M., Chaffin D.O., Stull T.L., Rubens C.E., Mack K.D., Smith A.L. Characterization of non-b-lactamase mediated ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. 1984. *Antimicrob Agents Chemomother.* 26: 235 – 244.
- Van Eldere J., Slack M.P., Ladhani S., Cripps A.W. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. 2014. *Lancet Infect `dis.* 14: 1281 – 1292.
- Tristram S., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. 2007. *Clin. Microbiol. Rev.* 20: 368 – 389.
- Bajanca-Lavado M.P., Simoes A.S., Betencourt C.R., Sa-Leao R. The Portuguese Group for Study of *Haemophilus influenzae* invasive infection. C Characteristics of *Haemophilus influenzae* invasive isolates from Portugal following routine childhood vaccination against *Haemophilus influenzae* serotype b (2002 – 2010). 2014. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 33 (4): 603 – 610.
- Park C., Kim K.H., Shin N.Y., Byun J.H., Kwon E.Y., Lee J.W. et al. International Circumpolar Genetic diversity of the *fts* gene in beta-lactamase- nonproducing ampicillin-resistant and beta-lactamase-producing amoxicillin-/clavulanic acid-resistant nasopharyngeal *Haemophilus influenzae* strains isolated from children in South Korea. 2013. *Microb. Drug Resist.* 19 (3): 224 – 230.
- Skaare D., Anthonisen I.L., Caugant D.A., Jenkins A., Lia A., Strand L. et al. Multilocus sequencing: a powerful tool for surveillance of penicillin-binding protein 3-mediated beta-lactam resistance in nontypeable *Haemophilus influenzae*. 2014. *BMC Microbiol.* 14:131.
- Hasegawa K., Yamamoto K., Chiba N., Kobayashi R., Nagai K., Jacobs M.R. et al. Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States. 2003. *Microb. Drug Resist.* 9 (1): 39 – 46.
- Ubukata K., Shibasaki Y., Yamamoto K., Chiba N., Hasegawa K., Takeuchi Y. et al. Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with beta-lactam resistance in beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. 2001. *Antimicrob. Agents Chemomother.* 45: 1693 – 1699.
- Osaki Y., Sanbongi Y., Ishikawa M., Kataoka H., Suzuki T., Maeda K. et al. Genetic approach to study the relationship between penicillin-binding protein 3 mutation and *Haemophilus influenzae* beta-lactam resistance by using site-directed mutagenesis and gene recombinants. 2005. *Antimicrob Agents Chemomother.* 49: 2834 – 2839.
- Skaare D., Anthonisen I.L., Kahlmeter G., Jenkins A., Lia A., Strand L. et al. Emergence of clonally related multidrug resistant *Haemophilus influenzae* with penicillin-binding protein 3-mediated resistance to extended-spectrum cephalosporins, Norway, 2006 to 2013. 2014. *Euro Surveill.* 19: 6 – 18.
- Ubukata K. Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. 2003. *J. Infect. Chemomother.* 9:285-291.
- Wetherden E.A., Montgomery J., Henderson B., Tristram S.G. Prevalence and genotypic characteristics of beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in Australia. 2011. *J. Antimicrob. Chemomother.* 66: 1013 – 1015.
- Puig C., Grau I., Marti S., Tubau F., Calatayud L., Pallares R. et al. Clinical and molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* causing invasive disease in adult patient. 2014. *PLoS One.* 9:e112711.
- Shuel M., Hoang L., Law D.K.S., Tsang R. Invasive *Haemophilus influenzae* in British Columbia: non-Hib and non-typeable strains causing disease in children and adults. 2011. *Int. J. Infect. Dis.* 15: e167 – e173.
- Kehl C.K., Dowzicky M.J. Global assessment of antimicrobial susceptibility among Gram-negative organisms collected from pediatric patient between 2004 and 2012: results from the Tigecycline evaluation and surveillance trial. 2015. 53 (4): 1286 – 1293.
- Setchanova L.P., Kostyanov M., Markovska R., Miloshev G., Mitov I.G. Serotypes, antimicrobial susceptibility, and beta-lactam resistance mechanisms of clinical *Haemophilus influenzae* isolates from Bulgaria in a pre-vaccination period. 2013. *Scand. J. Infect Dis.* 45 (2): 81 – 87.
- Cerquetti M., Cardines R., Giuffre M., Mastrantonio P. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains isolated from invasive disease in Italy. 2004. *J. Antimicrob. Chemomother.* 54: 1139 – 1143.
- Cherkaoui A., Diene S.M., Emonet S., Francois P., Schrenzel J. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolates in Geneva: serotype, antimicrobial susceptibility, and beta-lactam resistance mechanisms. 2015. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*
- Ladhani S., Health PT., Ramsay M.E. Changes in antibiotic resistance rates of invasive *Haemophilus influenzae* isolates in England and Wales over the last 20 years. 2008. *J. Antimicrob. Chemomother.* 62: 776 – 779.
- Shiro H., Sato Y., Toyonaga Y., Hanaki H., Sunakawa K. Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric fields in 2000 – 2001, 2004, 2007, 2010, and 2012: Evaluation of the changes in drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* and patients' background factors. 2014: 1 – 10.
- Sill L.M., Law D.K.S., Zhou J., Skinner S., Wylie J., Tsang R.S.W. Population genetics and antibiotic susceptibility of invasive *Haemophilus influenzae* in Manitoba, from 2000 to 2006. 2007. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 51: 270 – 276.
- Королева И.С., Королева М.А., Белошицкий Г.В. Информационно-аналитический обзор: менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации, 2015 год. 2016: 42.

## References

- Thien-Tri Lam, Heike Claus, Johannes Elias, Matthias Frosch, Ulrich Vogel. Ampicillin resistance of invasive *Haemophilus influenzae* in Germany 2009 – 2012. *Int. J. Med. Microbiol.* 2015; 50990: 1 – 8.
- Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *Haemophilus influenza*. *J Exp Med.* 1931. 53: 471 – 492.
- Wenger J.D., Piere R., Deaver K., Franklin R., Bosley G., Pigott N. et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: a population-based evaluation of the role of capsular polysaccharide serotype. 1992. *J. Infect. Dis.* 165, S34 – S35.
- Falla T.J., Dobson S.R.M., Crook D.W.M., Kraak W.A.G., Nichols W.W., Anderson, E.C. et al. Population-based study of non-typable *Haemophilus influenzae* invasive disease in children and neonates. 1993. *Lancet.* 341: 851 – 854.
- Cerquetti M., Ciofi degli Atti M.L., Renna G., Tozzi A.E., Garlaschi L. Characterization of non-type b *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with invasive disease. 2000. *J. Clin. Microbiol.* 38: 4649 – 4652.
- Bajanca P., Canica M. The Multicenter Study Group. Emergence of nonencapsulated and encapsulated non-b-type invasive *Haemophilus influenzae* isolates in Portugal (1989 – 2001). 2004. 42: 807 – 810.



7. Campos J., Hernando M., Roman F., Va zquez M.P., Aracil B., Oteo J. et al. Analysis of of invasive *Haemophilus influenzae* infections after extensive vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. J. Clin. Microbiol. 2004. 42: 524 – 529.
8. Kilian M. A taxonomic study of the genus *Haemophilus*, with the proposal of a new species. 1976. J. Gen. Microbiol. 93: 9 – 62.
9. Koroleva I.S. Microbiological monitoring of the system of epidemiological surveillance of purulent bacterial meningitis: PhD of med. sci. diss. Moscow. 2000. 31 (in Russian).
10. Rashid H., Rahman M. Detection of b-lactamase in *Haemophilus influenzae* isolates by Double Disk Synergy Test. 2015. 7 (6): 417 – 418.
11. Gunn B.A., Woodall J.B., Jones F., Thornsberry C. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. 1974. Lancet ii: 845.
12. Sill L.M., Tsang S.W.R. Antibiotic susceptibility of invasive *Haemophilus influenzae* strains in Canada. 2008. Antimicrob Agents Chemomother. 52: 1551 – 1552.
13. Markowitz S.M. Isolation of an ampicillin-resistant, non-blactamase-producing strain of *Haemophilus influenzae*. 1980. Antimicrob Agents Chemomother. 17: 80 – 83.
14. Mendelman P.M., Chaffin D.O., Stull T.L., Rubens C.E., Mack K.D., Smith A.L. Characterization of non-b-lactamase mediated ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. 1984. Antimicrob Agents Chemomother. 26: 235 – 244.
15. Van Eldere J., Slack M.P., Ladhani S., Cripps A.W. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. 2014. Lancet Infect. 14: 1281 – 1292.
16. Tristram S., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. 2007. Clin. Microbiol. Rev. 20: 368 – 389.
17. Bajanca-Lavado M.P., Simoes A.S., Betencourt C.R., Sa-Leao R. The Portuguese Group for Study of *Haemophilus influenzae* invasive infection. C Character-istics of *Haemophilus influenzae* invasive isolates from Portugal following routine childhood vaccination against *Haemophilus influenzae* serotype b (2002 – 2010). 2014. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 33 (4): 603 – 610.
18. Park C., Kim K.H., Shin N.Y., Byun J.H., Kwon E.Y., Lee J.W. et al.: International Circumpolar Genetic diversity of the fts gene in beta-lactamase- nonproducing ampicillin-resistant and beta-lactamase-producing amoxicillin-/clavulanic acid-resistant nasopharyngeal *Haemophilus influenzae* strains isolated from chil-dren in South Korea. 2013. Microb. Drug Resist. 19 (3): 224 – 230.
19. Skaare D., Anthonisen I.L., Caugant D.A., Jenkins A., Lia A., Strand L et al. Multilocus sequencing: a powerful tool for surveillance of penicillin-binding protein 3-mediated beta-lactam resistance in nontypeable *Haemophilus influenzae*. 2014. BMC Microbiol. 14:131.
20. Hasegawa K., Yamamoto K., Chiba N., Kobayashi R., Nagai K., Jacobs M.R. et al. Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States. 2003. Microb. Drug Resist. 9 (1): 39 – 46.
21. Ubukata K., Shibasaki Y., Yamamoto K., Chiba N., Hasegawa K., Takeuchi Y. et al. Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with beta-lactam resistance in beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. 2001. Antimicrob. Agents Chemomother. 45: 1693 – 1699.
22. Osaki Y., Sanbongi Y., Ishikawa M., Kataoka H., Suzuki T., Maeda K. et al. Genetic approach to study the relationship between penicillin-binding protein 3 mutation and *Haemophilus influenzae* beta-lactam resistance by using site-directed mutagenesis and gene recombinants. 2005. Antimicrob Agents Chemo-mother. 49: 2834 – 2839.
23. Skaare D., Anthonisen I.L., Kahlmeter G., Jenkins A., Lia A., Strand L. et al. Emergence of clonally related multidrug resistant *Haemophilus influenzae* with penicillin-binding protein 3-mediated resistance to extended-spectrum cephalosporins, Norway, 2006 to 2013. 2014. Euro Surveill. 19: 6 – 18.
24. Ubukata K. Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. 2003. J. Infect. Chemo-mother. 9:285-291.
25. Witherden E.A., Montgomery J., Henderson B., Tristram S.G. Prevalence and genotypic characteristics of beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in Australia. 2011. J. Antimicrob. Chemomother. 66: 1013 – 1015.
26. Puig C., Grau I., Marti S., Tubau F., Calatayud L., Pallares R. et al. Clinical and molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* causing invasive disease in adult patient. 2014. PLoS One. 9:e112711.
27. Shuel M., Hoang L., Law D.K.S., Tsang R. Invasive *Haemophilus influenzae* in British Columbia: non-Hib and non-typeable strains causing disease in children and adults. 2011. Int. J. Infect. Dis. 15: e167 – e173.
28. Kehl C.K., Dowzicky M.J. Global assessment of antimicrobial susceptibility among Gram-negative organisms collected from pediatric patient between 2004 and 2012: results from the Tigecycline evaluation and surveillance trial. 2015. 53 (4): 1286 – 1293.
29. Setchanova L.P., Kostyanov T., Markovska R., Miloshev G., Mitov I.G. Serotypes, antimicrobial susceptibility, and beta-lactam resistance mechanisms of clinical *Haemophilus influenzae* isolates from Bulgaria in a pre-vaccination period. 2013. Scand. J. Infect Dis. 45 (2): 81 – 87.
30. Cerquetti M., Cardines R., Giffre M., Mastrantonio P. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains isolated from invasive disease in Italy. 2004. J. Antimicrob. Chemomother. 54: 1139 – 1143.
31. Cherkaoui A., Diene S.M., Emonet S., Francois P., Schrenzel J. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolates in Geneva: serotype, antimicrobial susceptibility, and beta-lactam resistance mechanisms. 2015. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.
32. Ladhani S., Health P.T., Ramsay M.E. Changes in antibiotic resistance rates of invasive *Haemophilus influenzae* isolates in England and Wales over the last 20 years. 2008. J. Antimicrob. Chemomother. 62: 776 – 779.
33. Shiro H., Sato Y., Toyonaga Y., Hanaki H., Sunakawa K. Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric fields in 2000 – 2001, 2004, 2007, 2010, and 2012: Evaluation of the changes in drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* and patients' background factors. 2014: 1 – 10.
34. Sill L.M., Law D.K.S., Zhou J., Skinner S., Wylie J., Tsang R.S.W. Population genetics and antibiotic susceptibility of invasive *Haemophilus influenzae* in Manitoba, from 2000 to 2006. 2007. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 51: 270 – 276.
35. Koroleva I.S., Koroleva M.A., Beloshitsky G.V. Information-analytical review: Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in Russia, 2015. 2016: 42 (in Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

## 25 апреля - Всемирный день борьбы с малярией

По информации Всемирной организации здравоохра-нения, ежегодно регистрируется свыше 200 млн новых случаев малярии и 429 тыс. летальных исходов. Каждые 2 минуты в мире от малярии гибнет один ребенок.

Наибольший уровень заболеваемости и смертно-сти приходится на регионы Африканского континен-та, расположенные южнее Сахары. Имеется риск заражения и в Юго-Восточной Азии, в основном в Индии, Афганистане, Таиланде.

В 2016 году в Российской Федерации зарегистрировано 100 завозных случаев малярии в 35 субъектах Российской Федерации против 99 случа-ев малярии (0,07 на 100 тыс. населения) в 33 субъ-ектах в 2015 году. Наибольшее число случаев заве-зено из четырех стран (Конго – 10 случаев, Анголы и Нигерии – по 7 случаев, Танзании – 6 случаев) из

Камеруна, Кот-д'Ивуара, Судана, Южного Судана – по 4 случая, из Бенина, Ганы, Гвинеи, Замбии, Мали, Уганды, Чада – по 2 случая, из 13 стран – по 1 случаю (Буркина-Фасо, Бурунди, Гвинеи-Бисау, Зим-бабве, Кении, Либерии, Нигер, Сенегала, Сомали, Сьерра-Леоне, Центральной Африканской Республи-ки, Экваториальной Гвинеи, Эфиопии).

В 2016 году зарегистрированы летальные исхо-ды малярии в Ленинградской области в связи с поздней диагностикой и в Москве по причине позд-него обращения.

В январе – феврале 2017 года вновь зарегистрированы три летальных исхода малярии в Сверд-ловской, Самарской и Ульяновской областях, все умершие были в туристических поездках в Индию, штат Гоа.

Источник: <http://www.rospotrebnadzor.ru/>