

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

М.А. Королева¹ (korolevamarina389@gmail.com), И.С. Королева¹,
И.М. Грубер², Л.С. Черкасова²

¹ ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

² 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. Koroleva¹ (korolevamarina389@gmail.com), I.S. Koroleva¹, I. M. Gruber², L.S. Cherkasova²

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

² 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 blaTEM или blaROB. 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 гемфильной 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 (ампициллин, амоксицилин, цефалотин, тетрацилин, офлоксацин, ко-тримоксазол, рифампицин, хлорамфеникол, цефуроксим, цефаклор и цефтаксим) 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% CO₂. 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 гемина (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 газом», 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% CO₂, 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% CO₂. 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

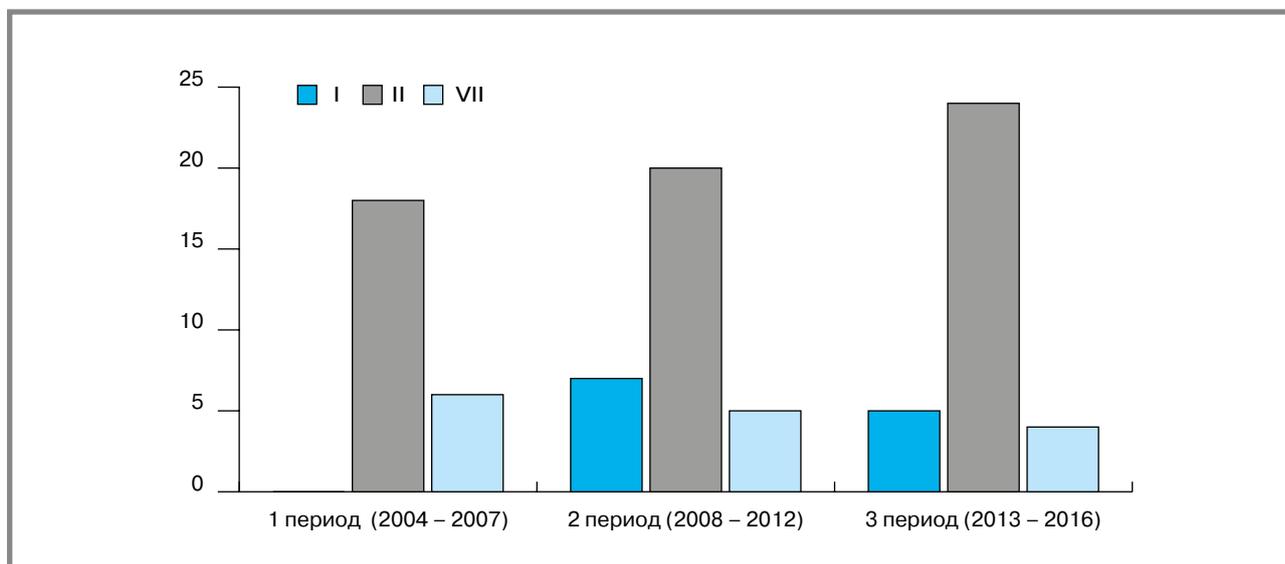
Изучение серотиповой характеристики продемонстрировало принадлежность подавляющего большинства исследуемых штаммов *H. influenzae* к серотипу b (85 из 89 – 95,5%).

Изучение метаболической и ферментативной активности *H. influenzae* показало неоднозначность 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 амоксициклину, BLPACR, также не было установлено. Факт обнаружения BLPAR с одновременным отсутствием циркуляции BLNAR и BLPACR 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

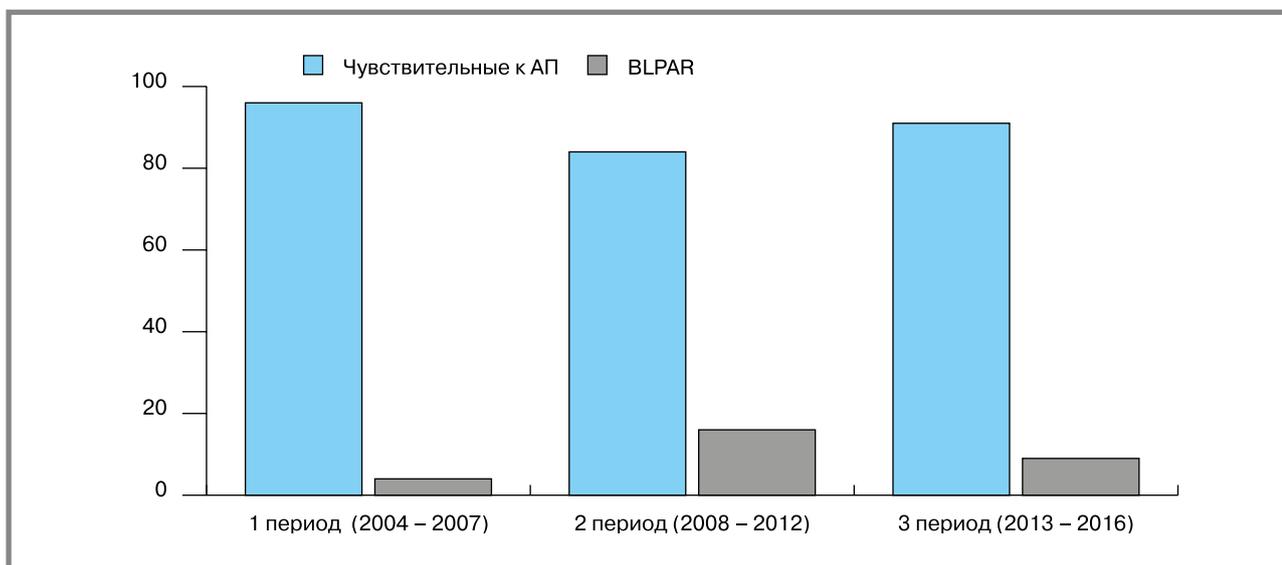
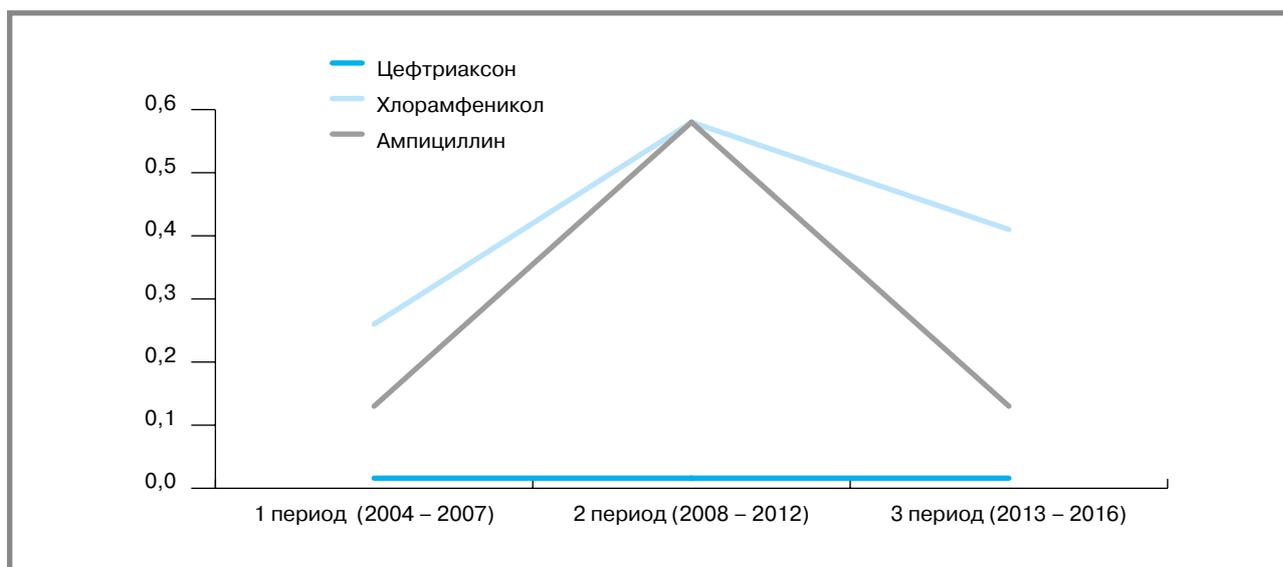


Рисунок 3.

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.

- 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.
- Благотворный эффект применения вакцинации на снижение резистентности *H. influenzae* к АБП свидетельствует о необходимости дальнейшего распространения Hib-вакцины в Российской Федерации.
- 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.
- 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 influenzae*. *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 Tigeccyline evaluation and surveillance trial. 2015. 53 (4): 1286 – 1293.
- Setchanova L.P., Kostyaney N., 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., Giufre 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 influenzae*. *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`dis.* 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 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.
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 children 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 Chemomother.* 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. Chemomother.* 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., Giufre 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 здравоохранения, 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 смертности приходится на регионы Африканского континента, 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 случаев малярии (0,07 на 100 тыс. населения) в 33 субъектах в 2015 году. Наибольшее число случаев завезено 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, Зимбабве, Кении, Либерии, Нигер, Сенегала, Сомали, Сьерра-Леоне, Центральной Африканской Республики, Экваториальной Гвинеи, Эфиопии).

В 2016 году зарегистрированы летальные исходы малярии в Ленинградской области в связи с поздней диагностикой и в Москве по причине позднего обращения.

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

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