

СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГРИППА ПТИЦ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кихтенко Н.В., Ильичева Т.Н., Рыжиков А.Б.

ФБУН ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор»

630559, р.п. Кольцово Новосибирской области, Россия.

Тел. (383) 336 75 40. E.mail: ilyichev@mail.ru

Резюме: В обзоре представлен мета-анализ литературы, посвященной изучению популяционного иммунитета против гриппа птиц. В результате информационного поиска по базам данных РИНЦ, PubMed и SCOPUS на 15.08.2013 выявлена 61 публикация по данной теме, из них 56 – на английском языке, 4 – на русском и одна – на китайском. Дана характеристика вирусов гриппа птиц, в том числе вируса гриппа А/Н7N9, вызвавшего недавно вспышку заболевания среди людей в Китае, описаны уровни популяционного иммунитета против различных вирусов гриппа птиц и ситуация в России, а также рассмотрены критерии ВОЗ для проведения серологических исследований и ретроспективного серологического подтверждения случаев инфицирования человека вирусом гриппа птиц, методы проведения серологических исследований, кинетика образования антител против вируса гриппа птиц у человека, факторы риска заражения человека гриппом птиц.

Ключевые слова: популяционный иммунитет, человеческая популяция, грипп птиц, H5N1, H7N9, H9N2, сероэпидемиологические исследования.

AVIAN INFLUENZA SEROEPIDEMIOLOGY (REVIEW)

Kikhtenko N.V., Il'icheva T.N., Ryzhikov A.B.

State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR

630559, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia

Tel.: (383) 336 75 40. E.mail: ilyichev@mail.ru

Resume: Meta-analysis of literature concerning herd immunity against avian influenza is presented in this review. Sixty one papers on the subject were retrieved from Russian Science Citation Index, Pubmed, and Scopus, including 56 in English, 4 – in Russian, and one – in Chinese. Features of avian influenza viruses were described, including A/H7N9 influenza virus that caused recently outbreak among Chinese population. We described levels of herd immunity against different avian influenza viruses and showed situation in Russia. WHO criteria for conducting of serologic examinations were analyzed, as well as criteria for retrospective serologic confirmation of cases of human infection with avian influenza viruses. We also described methods of carrying out of serologic examinations, kinetics of producing of antibodies against avian influenza viruses in human, risk factors of human infection with avian influenza.

Keywords: population immunity, human population, avian influenza, H5N1, H7N9, H9N2, seroprevalence.

Введение. Грипп птиц, также известный как птичий грипп, чума птиц, птичий мор, куриная лихорадка Эбола – вирусное заболевание птиц со смертностью, достигающей до 100 %. Этиологический агент болезни – вирус гриппа типа А – вызывает инфекцию как среди диких, так и среди домашних птиц, которая может протекать как в бессимптомной форме, так и высоковирулентной.

По патогенности относительно птиц вирусы гриппа делятся на высоко- и низкопатогенные. Согласно гл. 10.4 Санитарного кодекса наземных животных, к высокопатогенным вирусам гриппа птиц относятся вирусы гриппа H5, H7 или любого другого подтипа с индексом внутривенной патогенности более чем 1.2 (что означает, что при внутривенном заражении кур в возрасте от 4 до 8 недель наблюдается по крайней мере 75 % смертность). Если же вирус подтипа H5 или H7 вызывает смертность ниже 75 %, то для отнесения нового изолята к высокопатогенному гриппу птиц необходимо провести сиквенс с целью определения возможных аминокислотных замен в сайте расщепления гемагглютинина. Если этот участок сходен с другими изолятами вируса ВПГП, то новый изолят также следует отнести к ВПГП, все остальные вирусы гриппа определяются как низкопатогенные [1].

Естественным резервуаром всех природных вирусов гриппа А являются перелётные водоплавающие птицы, у которых болезнь протекает преимущественно в субклинической форме. На домашних подворьях вспышки гриппа впервые были зарегистрированы в Италии в 1878 году [2]. Первоначально циркуляция гриппа птиц ограничивалась домашними птицами и дикими водоплавающими, однако в результате генетических изменений вирусы гриппа иногда преодолевали видовой барьер, приобретали способность передаваться среди новых хозяев и даже становились эндемичными для других видов животных, в том числе домашних, таких как свиньи [3].

Контроль за гриппом птиц затруднен из-за исключительно высокой изменчивости вируса. Непрерывная циркуляция вирусов гриппа в природе и способность к реассортации способствуют появлению новых вариантов вируса, в том числе с пандемическим потенциалом, который, в соответствии с позицией ВОЗ, определяется двумя ключевым факторами: появлением нового варианта вируса гриппа, способного передаваться от человека к человеку, и очень низким популяционным иммунитетом к этому вирусу гриппа или отсутствием оного [4]. Особую опасность в этом отношении представляют свиньи и морские млекопитающие, которые могут инфицироваться одновременно как вирусами

гриппа птиц, так и вирусами гриппа человека, представляя собой своеобразный «реакционный сосуд», в котором могут возникать новые варианты вируса [3].

Вирусы гриппа птиц редко поражают людей, однако, если интродукция в человеческую популяцию все-таки происходит и за ней следует передача вируса от человека к человеку, может возникнуть пандемия, охватывающая весь мир. Причинами пандемий гриппа XX-XXI века были вирусы гриппа птиц, преодолевшие видовой барьер от птиц к человеку и претерпевшие ряд реассортаций. Они относились к подтипам А (H1N1) (пандемия гриппа 1918-1920 гг., «испанка»; эпидемия 1946-1947 гг.; пандемия «русского гриппа» 1977-1978 гг.; пандемия «свиного» гриппа 2009-2010 гг.), А (H3N2) (пандемия «гонконгского гриппа» 1968 – 1970 гг.) и А (H2N2) (пандемия «азиатского гриппа» 1957 – 1959 гг.) [5]. В 1995 г. в Великобритании был зарегистрирован первый случай инфицирования человека вирусом гриппа птиц А (H7N7) [6], в 1997 г. в Гонконге – А (H5N1) [7], в 1998 г. тоже в Гонконге – А (H9N2) [8], в 2013 г. в Китае – А (H6N1) [9]. Таким образом, к настоящему времени известны случаи инфицирования человека вирусами гриппа птиц, относящиеся к подтипам H1, H2, H3, H5, H6, H7 и H9. Из них вирусы гриппа птиц подтипов H5, H7 и H9 рассматриваются Всемирной организацией здравоохранения в качестве обладающих наибольшим пандемическим потенциалом [10].

Сероэпидемиологические исследования. Первые исследования доли серопозитивных лиц к вирусу гриппа А (H5N1) среди человеческой популяции относятся к 1997-1998, когда были зарегистрированы первые случаи инфицирования человека вирусом гриппа птиц А (H5N1) [7, 11]. В 1999 г. появились первые работы, исследовавшие серопозитивность человеческой популяции к вирусу гриппа птиц А/Н7 и А/Н9 [12, 13, 14], а скрининг антител ко всем подтипам вируса гриппа стал проводиться с 2004 г. [15].

Для обнаружения и идентификации вирусов гриппа обычно используются реакция гемагглютинации (РГА) и реакция торможения гемагглютинации (РТГА). РТГА также используется для выявления антител к вирусу гриппа. Первоначально в этих реакциях использовались эритроциты индюка или кур, поскольку они крупнее, чем у некоторых других животных, и поэтому быстро осаждаются, что облегчает определение титра. Рецепторная специфичность вирусов гриппа А коррелирует с их способностью агглютинировать эритроциты разных видов птиц и млекопитающих. Таким образом, эритроциты от разных видов могут использоваться для предварительного определения рецепторной специфичности вирусов гриппа А. Эффективность связывания гемагглютинина зависит от типа связи, которой сиаловая кислота (последняя в сахаридной цепочке) связана с галактозой (предпоследний сахар в сахаридной цепочке гликопронеина или гликолипида). Однако в 2003 году при проведении серологических исследований в

ходе вспышки гриппа А (H7N7) в Нидерландах обычные серологические анализы не выявили нейтрализующих антител даже у лиц с лабораторно подтвержденным диагнозом. В связи с этим был разработан модифицированный метод РТГА, в котором эритроциты индюка были заменены на эритроциты лошади. Эта замена позволила повысить достоверность метода и добиться того, что результаты РТГА стали хорошо согласовываться с результатами реакции микронеutralизации, и при проведении крупномасштабных эпидемиологических исследований стало более целесообразно использовать менее дорогой, более простой и быстрый метод РТГА с эритроцитами лошади, в т.ч. и для гриппа птиц А (H5N1), а для подтверждения использовать «золотой стандарт» серологических исследования для вируса гриппа – реакцию микронеutralизации. В дальнейшем было показано, что эритроциты гусей и морских свинок более предпочтительны для РГА и РТГА с вирусами гриппа птиц, а использование эритроцитов от разных видов животных (в т.ч. эритроцитов морских свинок, лошадей, гусей) может существенно улучшить чувствительность РТГА [16].

В результате поиска научных публикаций, посвященных изучению популяционному иммунитету к вирусам гриппа птиц различных подтипов, по базам данных РИНЦ, PubMed и SCOPUS на 15.08.2013 было выявлено 61 публикации, из них 56 – на английском языке, 4 – на русском и одна – на китайском, она в дальнейший анализ не вошла.

Из 60 отобранных для дальнейшего анализа статей 47 освещали ситуацию с гриппом птиц H5, 20 – H9, 18 – H7, 9 – H6, 8 – H4, по 7 – H8 и H10, 6 – H11, 5 – H12, по 2 – H1 и H2 и только 1 – H3.

Таблица 1.

Подтип вируса гриппа	С какого года проводились исследования	Страны, в которых не были обнаружены серопозитивные лица	Страны, в которых были обнаружены серопозитивные лица	Кол-во исследований			Максимальная доля серопозитивных лиц, %	Источник
				все го, шт	в которых выявлены сероположительные лица			
					шт.	%		
H1	2004	США, Таиланд		0	0	0,0		15, 17
H2	2004	США	Таиланд	2	1	50,0	40,3 (Таиланд, 2008, сельские жители) ¹	15, 17
H3	2004	США	-	0	0	0,0		15
H4	2004	Перу, Таиланд, Нигерия, Румыния	США, Турция	8	4	50,0	7,5 (Турция, 2007, контактирующие с индюками) ¹	15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23

H5	1997	Индонезия, Германия, Великобритания, Италия, Бангладеш, Румыния	Гонконг, Вьетнам, Южная Корея, США, Китай, Япония, США, Камбоджа, Россия, Нигерия, Турция, Перу, Таиланд, Египет	48	24	50,0	29,1 (Гонконг, 1997, работники птицеферм) ²	7, 11, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60
H6	2004	Перу, Нигерия, Румыния, Китай	США, Турция, Таиланд	10	6	60,0	23,8 (США, 2004, ветеринары) ¹	15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 58
H7	1999	Перу, Турция, Нигерия, Румыния,	Италия, Нидерланды, США, Китай, Таиланд, Пакистан	20	12	60,0	63,5 (Нидерланды, 2003, контактировавшие с больными людьми) ² , 44,4 (Пакистан, 2013, сотрудники ветеринарных лабораторий) ¹	12, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 32, 52, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67
H8	2004	США, Перу, Таиланд, Нигерия, Румыния	Турция	7	1	14,3	3,2 (Турция, 2007, контактирующие с индюками) ¹	15, 17, 19, 20, 21, 22, 23
H9	1999	Великобритания, Перу	Гонконг, Вьетнам, США, Китай, Турция, Нигерия, Иран, Румыния, Пакистан	22	20	90,9	90,0 (Иран, 2009, работники птицеферм) ³	13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 32, 40, 55, 58, 63, 67, 68, 69, 70
H10	2004	Перу, Нигерия, Румыния	США, Турция, Таиланд	7	3	42,9	6,5 (Турция, 2007, контактирующие с индюками) ¹	15, 17, 19, 20, 21, 22, 23
H11	2004	Перу, Таиланд, Румыния	США, Турция, Нигерия	7	4	57,1	3,8 (Турция, 2007, контактирующие с индюками) ¹	15, 17, 19, 21, 22, 23
H12	2004	Нигерия	США, Перу, Таиланд	5	3	60,0	2,5 (США, 2004, ветеринары) ¹	15, 17, 19, 20, 22

¹ – титр в реакции микронейтрализации 1:10

² – титр в реакции микронейтрализация 1:80

³ – титр в РТГА 1:80

Из 47 статей, в которых исследовалось состояние популяционного иммунитета к вирусу гриппа А (H5N1), только в 28 случаях исследования проводились в соответствии с критериями ВОЗ, поскольку эти требования являются достаточно жесткими. В

соответствии с критериями ВОЗ для ретроспективного серологического подтверждения случая инфицирования человека вирусом гриппа А (H5N1) необходимо выполнение одного из двух условий [71]:

1. Не менее чем четырехкратный рост титра антител против вируса А (H5N1) в парных сыворотках (т.е. собранных в острую фазу заболевания и спустя 14 дней после начала заболевания). При этом парные сыворотки должны анализироваться в реакции микронейтрализации одновременно, и во второй сыворотке титр антител должен быть не менее 1:80.
2. Титр антител против вируса А (H5N1) равный 1:80 или выше в реакции микронейтрализации в одной сыворотке, взятой не ранее чем на 14 день после появления симптомов заболевания, и положительные результаты при обнаружении антител другим серологическим методом в этой же сыворотке (титр антител не ниже 1:160 в РТГА с использованием эритроцитов лошади или в H5-специфическом вестерн-блоте).

Поскольку для остальных вирусов таких требований нет, чаще всего авторы считали сыворотку положительной, если титр специфических антител в РТГА составлял не менее 1:40, поскольку именно этот титр, как было показано, достаточен для 50 % защиты человека от инфекции вируса гриппа [72].

Очень важен период, в который происходит забор сывороток. Среди пациентов, госпитализированных с явными симптомами инфекции H5N1, нейтрализующие антитела не выявлялись в течение первой недели после начала заболевания, в то время как к 14 дню после начала заболевания у 70 %, а к 21 дню – у 80 % заболевших титр антител достигал величины $\geq 1:80$. Это подтверждает целесообразность рекомендаций ВОЗ в части проведения серологических исследований пациентов после 2 недель после начала заболевания или контакта с вирусом [73].

При сравнении кинетики образования анти-H5N1 вирус-нейтрализующих антител у естественно инфицированных пациентов с тяжелым и асимптоматическим или легким течением болезни было выявлено, что, как правило, титры антител у госпитализированных пациентов с тяжелым течением болезни примерно в 3 раза выше, чем у бессимптомно инфицированных лиц. В случаях тяжелого течения болезни, титры антител сохраняются на высоком уровне (титр $\geq 1:80$) в период до 2 лет, в то время как в случае субклинического течения болезни титры антител становятся меньше 1:80 в течение 10 месяцев после предполагаемого воздействия. На основе действующих критериев серологического доказательства инфицирования вирусом гриппа H5, около половины

субклинических случаев не смогут быть выявлены, если тестирование проводится спустя год после контакта с вирусом. Следовательно, сероэпидемиологические исследования необходимо проводить как можно раньше (но не ранее 3 недель) после предполагаемой даты контакта с вирусом H5N1. Таким образом, даты контактов являются важными для корректной интерпретации популяционных сероэпидемиологических данных. Более долгий период сохранения высокого уровня антител у явно переболевших лиц, вероятно, объясняется более высоким титром антител в острой фазе болезни, а не разной скоростью распада антител. Это позволяет предположить, что проведение серологических исследований может быть релевантными в течение нескольких месяцев после экспозиции, и что титры антител в популяции человека, в сочетании с информацией о времени вспышек среди домашней птицы и о заболеваемости и смертности среди людей может служить инструментом для измерения и мониторинга масштабов передачи и факторов риска распространения заболевания в данном районе или помещении [73].

Вирус гриппа А/Н5. Ситуация с высокопатогенным вирусом гриппа А (H5N1) рассматривалась нами ранее [74], за последние полгода она не претерпела кардинальных изменений. По состоянию на 01.07.2013 ВОЗ подтверждено 630 случаев инфицирования человека вирусом высокопатогенного гриппа H5N1, при этом уровень смертности составил 59,5 % (375 случаев). Однако вопрос об истинном масштабе распространения вирусов гриппа птиц, и, в частности, об уровне смертности от вируса гриппа А (H5N1) остается открытым. По некоторым оценкам, реальная летальность от ВПП А (H5N1) оценивается на уровне 14-33 %, что, тем не менее, в десятки раз выше уровня прошедших пандемий и ежегодных эпидемий [75]. Известен по крайней мере один случай ретроспективного выделения вируса гриппа А (H5N1) из образцов, взятых от больного с гриппоподобным заболеванием, спустя несколько лет после забора образцов и гибели пациента [76]. При обследовании лиц, принимавших участие в забое больной птицы в Китае (провинция Гуандун) где в 2003-2004 гг. происходили вспышки высокопатогенного гриппа H5N1 среди домашней птицы, у 2,5 % обследованных были выявлены антитела к А (H5N1), а у 4,9 % - антитела к вирусу гриппа А (H9N2) и у 0,1 % - антитела к вирусу гриппа А (H7N7). Эти результаты свидетельствуют о том, что среди жителей провинции Гуандун имела место скрытая инфекция гриппом птиц, причем инфекция передавалась, по-видимому, напрямую от птиц к человеку. Повторное исследование, проведенное на следующий год, показало, что все ранее серопозитивные лица стали серонегативными, за исключением серопозитивных к вирусу гриппа А (H5N1). При этом ни у одного человека не развились клинические симптомы заболевания [32]. Аналогичные результаты

наблюдались в Камбодже в 2007-2008 гг. [38]. Кроме того, принимая во внимание тот факт, что большинство случаев инфицирования вирусом гриппа А (H5N1) происходит в странах с низким уровнем жизни, где доступ к услугам здравоохранения затруднен или очень дорог, достаточно убедительным выглядит предположение о том, что многие люди, у которых болезнь протекает в легкой или субклинической форме, просто не обращаются к врачам и потому не могут быть обследованы надлежащим образом в соответствии с критериями ВОЗ [60, 77]. Некоторые авторы считают маловероятным, чтобы заболевание, вызванное высокопатогенным вирусом гриппа H5N1 может протекать бессимптомно [58], в этом случае важным инструментом для выявления риска распространения зоонозных инфекций являются серологические исследования.

Антитела к вирусу гриппа птиц А (H5N1) впервые были обнаружены у клинически здоровых людей в 1997-1998 гг. в Гонконге, при этом в контрольных группах доля сероположительных лиц достигала 0,6 %, среди медицинских работников, среди имевших контакты с больными – 3,7 %, а среди работников птицеферм, на которых происходили вспышки А (H5N1) – 29,1 % [7, 11, 24]. В дальнейшем подобные исследования проводились во Вьетнаме, Южной Корее, США, Таиланде, Китае, Японии, Индонезии, Камбодже, России, Нигерии, Германии, Турции, Перу, Великобритании, Италии, Бангладеш, Румынии, Египте. Наибольшее внимание уделялось сывороткам, собранным в 2004-2010 гг. При этом ни разу не были выявлены лица, серопозитивные к вирусу А/Н5, во всех европейских странах - Великобритании, Германии, Италии, Румынии, а также в Индонезии, Бангладеш и Южной Корее. Как правило, серопозитивные лица обнаруживались в Гонконге, Китае, Вьетнаме, Камбодже среди забойщиков больной птицы, работников на рынках живой птицы, жителей деревень, в которых или рядом с которыми наблюдались вспышки гриппа А (H5N1) среди птиц, а также медицинского персонала, контактировавшего с больными гриппом А (H5N1). В остальных странах сыворотки считались положительными при титре в РТГЕ 1:10, в связи с чем проводить сравнение с предыдущими исследованиями, проводившимися в соответствии с требованиями ВОЗ, представляется некорректным. Однако все исследования подтверждают, что в группах риска находятся лица, потенциально контактирующие с вирусом гриппа А (H5N1) - жители деревень, в которых или рядом с которыми наблюдались вспышки гриппа среди птиц, охотники, которые контактируют с дикими водоплавающими, представляющими природный резервуар вируса гриппа А (H5N1), работники рынков живой птицей и особенно – забойщики птицы.

Вирус гриппа А/Н7. Первый случай инфицирования человека вирусом гриппа подтипа А (Н7N7) был зафиксирован в Великобритании в 1996 г.: после того, как во время уборки в сарае, где содержались утки, в глаз женщины попала соломинка, у нее развился конъюнктивит, и в образце, взятом из конъюнктивы, был обнаружен низкопатогенный вирус гриппа А (Н7N7) [6]. В 2003 г. в Нидерландах более 200 птицеводческих ферм были поражены высокопатогенным вирусом гриппа А (Н7N7). Одновременно было зафиксировано 89 случаев инфицирования человека этим вирусом, один из которых закончился летальным исходом, при этом была подтверждена ограниченная передача вируса от человека к человеку [78, 79]. В это же время вирус гриппа А (Н7N7) циркулировал среди людей в Италии [12]. Годом позже о случае инфицирования вирусом А (Н7N7) сообщалось в Канаде [80]. В 2007 в Северном Уэльсе (Великобритания) после вспышки среди кур на небольшой ферме были зафиксированы 4 случая инфицирования людей низкопатогенным вирусом гриппа А (Н7N2) [81].

В марте 2013 года трое жителей китайских городов Шанхай и Анхой были госпитализированы с быстро прогрессирующей инфекцией верхних дыхательных путей, вызванной новым реассортантным вирусом гриппа А (Н7N9) птичьего происхождения [82]. По состоянию на 31 июля 2013 года было подтверждено 132 случая инфицирования человека новым вирусом гриппа А(Н7N9), из которых 39 закончились летальным исходом. У большинства пациентов наблюдались тяжелая пневмония и острый респираторный дистресс синдром [83]. Большинство случаев заболевания происходило среди пожилых людей (лица старше 60 лет составили более 61 % заболевших [84]), находящихся в группе повышенного риска по осложнениям от гриппа из-за их возраста и/или по медицинским показаниям. Дети заболевали гораздо реже и заболевание протекало у них в легкой или субклинической форме [85]. В отличие от предыдущих случаев инфицирования людей вирусом гриппа А/Н7, который вызывал в основном легкие формы заболевания или конъюнктивиты, большинство случаев заболевания, вызванных вирусом А (Н7N9), отличались тяжелым течением болезни, представленным тяжелыми пневмониями и острым респираторным дистресс синдромом. Необходимо отметить, что человеческая популяция наивна по отношению к вирусу А (Н7N9) и текущая сезонная вакцинация не могла обеспечить защиту людей [83]. Однако благодаря тому, что сразу после первых выявленных случаев заболевания был введен в действие план готовности и противодействия пандемии, включая закрытие рынков живой птицы и санитарное просвещение, эпидемия эффективно и своевременно была взята под контроль [86].

Возможная передача вируса от человека к человеку была выявлена в единственном случае, при плотном незащищенном контакте больного отца, заразившегося от домашней птицы, и ухаживающей за ним дочери [87], в целом же передача вируса *pnH7N9* от птиц к человеку, по-видимому, связана с рынками живой птицы [84, 88], о чем свидетельствует тот факт, что в Шанхае в 29 из 33 подтвержденных случаях инфицирования заболевание началось до закрытия рынков живой птицы 6 апреля 2013 года, а остальные 4 случая заболевания были выявлены в течение первого инкубационного периода после закрытия рынков. При этом 90,9 % (30 из 33) подтвержденных случаев до начала заболевания имели контакты с восприимчивыми животными или находились в экологических условиях, способствовавших инфицированию. [86].

Для выявления потенциального источника нового вируса и возможных путей реассортации было собрано 970 образцов, включая питьевую воду, почву, клоакальные и трахеальные смывы домашней птицы с рынков живой птицы и птицеводческих ферм в провинциях Шанхай и Анхой. 20 образцов (все собраны на рынке живой птицы в Шанхае) оказались позитивны на вирус А (H7N9). Филогенетический анализ показал, что шесть внутренних генов этого нового вируса получены от вируса А (H9N2), предки генов NA и NA остались невыясненными. При рассмотрении филогенетического родства между вирусами, выделенными на рынках живой птицы, и вирусами, вызвавшими инфекцию у людей, было обнаружено, что они обладают высокой гомологией между всеми восемью генными сегментами. Таким образом, было определено, что вирусы, вызвавшие инфекцию у людей, произошли напрямую от птиц. [89]. Филогенетический анализ, проведенный другой группой исследователей, также показал, что новый вирус гриппа А (H7N9) – это тройной реассортант вирусов гриппа птичьего происхождения и для птиц он является низкопатогенным [90]. Гены нейраминидазы и гемагглютинаина нового вируса гриппа А (H7N9), вероятно, получены от евразийских вирусов гриппа птиц, остальные гены тесно связаны с вирусом гриппа птиц А (H9N2) [89]. Ген NA, возможно, взят от вирусов гриппа птиц, циркулирующих среди уток, а ген NA, вероятно, передан от инфицированных птиц, мигрирующих по Восточно-Азиатскому пролетному пути. Шесть внутренних генов этого вируса, вероятно, берут свое начало от различных групп вируса гриппа птиц А (H9N2), ранее выделенных от кур. Вероятно, при появлении нового вируса гриппа А (H9N7) утки и куры выступили в роли промежуточных хозяев. Генотипические и потенциальные фенотипические различия свидетельствуют о том, что изоляты, вызвавшие эти вспышки, принадлежат к двум различным субкладам. Таким образом, новый вирус гриппа птиц А (H7N9) мог появиться, по крайней мере, из четырех источников.

Разнообразие среди изолятов вируса гриппа А (H7N9) свидетельствует о том, что этот вирус эволюционировал, по меньшей мере, в две различные линии. В будущем необходимо установить промежуточных хозяев, которые могли быть вовлечены в этот процесс, а также необходимо продолжение глобального надзора за вирусом гриппа, причем особое внимание должно быть уделено возможной передаче вируса от домашней птицы к человеку [91].

Сиквенс гена NA нового вируса гриппа А(H7N9) выявил 96 % сходство со штаммом вируса гриппа птиц А (H11N9), выделенного в Чехии в 2010 году. В то же время, в новом вирусе гриппа обнаружены 5 аминокислотных делеций, а у одного из новых штаммов выявлены отличия в ферментативно активных сайтах, что могло стать причиной инфицирования человека и высоким уровнем летальности [92]. Некоторые характерные аминокислотные замены в NA и PB2 полимеразной субъединице (в том числе G186Y, Q226L и K627K), вероятно, способствовали повышению уровня связывания вируса с рецепторами клеток человека и эффективной репликации у млекопитающих [90]. В то же время сравнение генетических последовательностей нового вируса с вирусом гриппа А (H7N7), вызвавшего в 2003 г. вспышку в Нидерландах, и А (H7N1), вызвавшего в 1999-2000 гг. эпидемию в Италии, показывает, что в Китае неизбежно должно было произойти широкое распространение вируса гриппа А (H7N9). Это связано с появлением в PB2 маркера адаптации к человеку - E627K, этот же маркер был обнаружен в изолятах вируса гриппа А (H7N7), инфицировавших людей в Нидерландах в 2003г. [93].

Антитела к вирусу гриппа А/Н7 впервые были обнаружены в 2003 году у контактировавших с больной птицей в Италии и Нидерландах. Поскольку до 2013 г. ВОЗ не определила никаких требований к проведению исследований по вирусу гриппа птиц, кроме А/Н5, большинство исследователей считали сыворотку положительной при титре в РТГА 1:10. При этом доля сероположительных лиц в контрольных группах во всех исследованиях составляла 0 %, а среди лиц, контактировавших или потенциально контактировавших с вирусом, была значительно выше, чем в случае с вирусом гриппа А/Н5 – до 63,5 % у контактировавших с больными людьми, и до 40-50 % у контактировавших с больной птицей, ветеринаров и лиц, вакцинировавших птицу. При этом антитела к вирусам гриппа А/Н7 обнаруживались в основном у жителей Нидерландов (до 49,4 %), Пакистана (до 44,4 %), США (до 14,6 %) и Италии (до 9,3 %). В Китае и Таиланде доля серопозитивных лиц колебалась в пределах от 0 до 0,5 %. Среди

обследованных, ни разу антитела не были выявлены у жителей Перу, Турции, Румынии, Нигерии.

Вирус гриппа А/Н9. Вирус гриппа А (H9N2) был впервые выделен в 1966 году от птиц в США. С тех пор он не только распространился по всему миру, но и значительно расширил круг хозяев [70]. С середины 90-х годов прошлого века он стал вызывать вспышки заболевания среди домашней птицы [94], а в 1998 году вирус гриппа А (H9N2) впервые был выделен от 5 пациентов с гриппоподобным заболеванием в юго-восточном Китае [8], в 1999 году – от двух детей в Гонконге [14, 95] и в 2003 году снова в Гонконге от пятилетнего мальчика [96, 97]. В первых двух случаях трое инфицированных до развития болезни имели контакты с больной птицей, в последнем случае установить источник инфицирования не удалось. В 2011 году сообщалось о случае инфицирования человека вирусом гриппа А (H9N2) в Бангладеш [98].

Необходимо отметить, что вирусы А (H9N2), выделяемые от домашней птицы в Азии, имеют рецепторную специфичность, подобную вирусам человека, что указывает на возможность интродукции вируса в человеческую популяцию [99]. Если вирусы А (H9N2) приобретут способность передаваться от человека к человеку, то они с большой долей вероятности могут стать причиной следующей пандемии. В материковой части Китая вирус гриппа А (H9N2) впервые был выделен в 1994 году и в последнее десятилетие стал наиболее распространенным подтипом вируса гриппа среди домашней птицы. Хотя вирусы гриппа А (H9N2) классифицируются как низкопатогенные вирусы гриппа, широкое распространение этого вируса среди птиц привело к большим экономическим потерям в птицеводстве из-за значительного понижения яйценоскости и высокой смертности, вызванной коинфекцией с другими патогенами [70]. Хотя до сих пор не сообщалось о доказанных случаях передачи вируса гриппа А (H9N2) от человека к человеку, было показано, что некоторые штаммы А (H9N2) эффективно реплицируются на мышах без предварительной адаптации. Кроме того, остаток лейцина в положении 226 в рецептор-связывающем сайте гемагглютинаина делает возможным связывание вируса А (H9N2) с рецепторами, подобными человеческим, и облегчает перенос от хорька к хорьку. Все это вместе показывает, что вирусы гриппа А (H9N2) могут преодолеть видовой барьер и расширить свой круг хозяев [70].

Антитела к вирусу гриппа А/Н9 впервые были выявлены в крови доноров в Гонконге в 1999 г., затем они чаще всего выявлялись у жителей Ирана (до 90,0 %), Пакистана (до 85,7 %), Китая (до 15,5 %), США (до 10,5 %), Индии (до 6,2 %), Таиланда (до 4,8 %), Турции (до 4,3 %), Вьетнама (до 3,5 %), и в единственной европейской стране –

Румынии (9,9 %). При этом неоднократно было показано, что в Китае доля серопозитивных лиц к вирусу гриппа А/Н9 значительно выше, чем доля серопозитивных лиц к вирусу гриппа А/Н5 [55]. Среди обследованных ни разу антитела к этому вирусу не были выявлены у жителей Великобритании и Перу.

Другие подтипы вируса гриппа А. Несмотря на то, что внимание исследователей в основном привлекают вирусы гриппа А подтипов Н5, Н7 и Н9, нельзя упускать из вида и остальные субтипы вируса. Совсем недавно было установлено, что человека может инфицировать и вирус гриппа А (Н6N1), а значит, он тоже должен рассматриваться как обладающий пандемическим потенциалом [9].

Работы по скринингу антител к другим подтипам вируса гриппа А в крови здоровых людей весьма немногочисленны, но они подтверждают возможное инфицирование человека практически всеми подтипами вируса гриппа А. Так, у сельских жителей Таиланда были обнаружены антитела к вирусу гриппа А/Н2, в США и Турции – к вирусу гриппа А/Н4, в США, Турции, Таиланде – к субтипу А/Н6, в Турции – к А/Н8, в США, Турции и Таиланде – к А/Н10, в США, Турции и Нигерии – к А/Н11, в США, Перу и Таиланде – к А/Н12 (см. Таблицу 1). При этом в группах риска оказались ветеринары, охотники на уток и жители сельских районов или работники птицефабрик, контактирующих с домашней птицей, в т.ч. с индюками.

Ситуация в России. Ситуация в России не имеет принципиальных отличий от мировой. Как и во всем мире, среди диких водоплавающих птиц России циркулируют разные подтипы вируса гриппа А [100, 101]. Выделены и охарактеризованы штаммы вируса гриппа на территории Красноярского края и Республики Хакасия [102], акватории Каспийского моря [103], Алтайского края [104], Новосибирской области [105], Республики Тыва [106], Приморского края [107]. Циркуляция вируса гриппа среди диких водоплавающих птиц и близость человека к местам их обитания является потенциальным источником угрозы для здоровья населения. Работы по проведению серологического мониторинга в России весьма немногочисленны. Так, было показано, что в 2005-07 гг., вскоре после появления высокопатогенного вируса гриппа птиц А (Н5N1) на территории РФ, в сыворотках крови жителей Западной Сибири не обнаруживались антитела к новому вирусу. Однако в 2008-2009гг. 29 сывороток из 251 образца сывороток крови людей, собранных в Ханты-Мансийском АО, и 2 сыворотки из 1106 образцов, собранных в Новосибирской области, оказались положительными к А/Н5 в РТГА и 8 из них имели нейтрализующие антитела к вирусу А (Н5N1) в титре $\geq 1:80$. Все положительные сыворотки были получены от пациентов, в анамнезе которых не было заболевания

высокопатогенным вирусом гриппа птиц A(H5N1) или контакта с погибшей домашней птицей. На территории Ханты-Мансийского автономного округа не фиксировались вспышки гриппозной инфекции среди домашней птицы, поэтому антитела в сыворотках людей, возможно, появились либо в результате непосредственного контакта с инфицированной дикой птицей, либо через воду естественных и искусственных водоемов, где гнездилась инфицированная птица. Появление антител в сыворотках крови у жителей Новосибирской области, возможно, связано с эпизоотиями, вызванными высокопатогенным вирусом гриппа A(H5N1) в 2005-2007 гг. [40]. После этого на территории России ни у одного из обследованных людей не было обнаружено антител к вирусу H5N1 [38, 56].

Факторы риска. Таким образом, нельзя утверждать, что вирусы гриппа птиц поражают людей постоянно, однако выявление антител к вирусам гриппа птиц подтверждает, что в целом в человеческой популяции уровень инфицирования этими вирусами может быть гораздо выше, чем предполагалось ранее. Это, в свою очередь, влечет за собой необходимость учитывать потенциал этих вирусов в качестве агентов, способных вызвать очередную пандемию гриппа.

Ранее было показано, что люди заражаются вирусами гриппа птиц преимущественно при прямом контакте с инфицированной птицей или контаминированными продуктами птицеводства. В связи с этим, повышенному риску инфицирования вирусом гриппа птиц подвергаются прежде всего работники птицеводческих хозяйств, охотники на водоплавающую птицу, особенно с большим охотничьим стажем и лица, занимающиеся забоем птицы. Показано, что у жителей штата Айовы (США), контактировавших в 2004 – 2006 гг. с живой птицей (охотников и работников птицеферм), наблюдался повышенный уровень антител против низкопатогенных вирусов гриппа H5, H6 и H7, в то время как антитела к вирусам гриппа H4 и H9 не выявлялись [15]. При этом у охотников были повышены уровни антител к вирусу гриппа H7, а у работников птицеферм – к вирусу гриппа H5 [108]. В Китае у 4,6 % работников птицеферм титры антител к вирусу гриппа A(H9N2) оказались выше 1:80, в то время как антитела к вирусу гриппа A(H5N1) не были обнаружены ни у одного человека. Таким образом, значительное количество людей могут быть инфицированы вирусом гриппа A(H9N2) подтипа, что представляет потенциальный риск для здоровья всего населения [55].

Еще один фактор риска – купание на общественных пляжах (прудах). Как правило, к прудам имеют свободный доступ и дикие, и домашние птицы, кроме того, зачастую они

используются для разведения рыбы, которую кормят калом домашней птицы. При купании людей в этих прудах возможно как прямое попадание воды в нос или глаза, так и заглатывание или вдыхание загрязненной воды, что может привести к инфицированию [48]. Тем не менее в Нигерии, где многократно происходили вспышки высокопатогенного гриппа птиц H5N1 среди домашней птицы в период с 2008 по 2010 гг. статистический анализ не выявил специфических факторов риска, связанных с этими случаями. Данные свидетельствуют лишь о редких случаях передачи вируса гриппа людям в районах, которые предположительно являются энзоотическими для вируса гриппа птиц [22].

Заключение. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что в популяции человека постоянно происходит циркуляция вирусов гриппа птиц. При этом популяционный иммунитет ко многим субтипам отсутствует или очень слабый и не в состоянии защитить население от нового вируса. При интродукции вируса гриппа птиц в человеческую популяцию высока вероятность быстрого распространения патогена среди людей, что может вызвать как локальную вспышку, так и эпидемию мирового масштаба. Для выявления новых вирусов гриппа среди людей и своевременного принятия необходимых мер противодействия пандемии необходим как постоянный систематический мониторинг циркулирующих штаммов вируса гриппа человека и животных, в первую очередь птиц, так и исследование популяционного иммунитета ко всем потенциально опасным подтипам вируса гриппа А.

Литература

1. Cited 29 Aug 2013. Available from: http://www.oie.int/en/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/?htmfile=chapitre_1.10.4.htm
2. Dhama K, Chakraborty S, Tiwari R, et al. Avian/bird flu virus: Poultry pathogen having zoonotic and pandemic threats: A review. // Journal of Medical Sciences (Faisalabad). -2013. – Vol. 13, № 5. - P. 301-315.
3. Runstadler G, Hill G, Hussein GT, et.al. Connecting the study of wild influenza with the potential for pandemic disease. // Infect Genet Evol. – 2013. - Vol. 17 – P. 162-87.
4. Cited 29 Aug 2013. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/index.html
5. Taubenberger J.K., Morens D.M. 1918 influenza: the mother of all pandemics // Emerg Infect Dis. – 2006. - V. 12. – P. 15 – 22.
6. Kurtz J, Manvell RJ, Banks J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. // Lancet. -1996. –Vol. 348 – P. 901–902.

7. Saw TA, Lim W, Shortridge K, et.al. Update: isolation of avian influenza A(H5N1) viruses from humans—Hong Kong, 1997–1998. // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 1998. – Vol. 46. – P. 1245-1247.
8. Guo Y, Li J, Cheng X. [Discovery of men infected by avian influenza A (H9N2) virus]. // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi – 1999. – Vol. 13. – P.105–108.
9. Laboratory-confirmed case of human infection with avian influenza A(H6N1) virus in Taiwan recovered; Taiwan CDC urges public to take precautions to stay healthy [cited 29 Aug 2013]. Available from: <http://www.cdc.gov.tw/english/info.aspx?treeid=BC2D4E89B154059B&nowtreeid=EE0A2987CFBA3222&tid=E36A5E9AB3D3A216>
10. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness [cited 29 Aug 2013]. Available from: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/201302_h5h7h9_vaccinevirusupdate.pdf
11. Bridges, CB, Katz, JM, Seto, WH, et.al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong // Journal of Infectious Diseases. – 2000. – Vol.181, №1. - P. 344-348.
12. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, et al. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. // J Infect Dis. – 2005. – Vol. 192. – P. 1318–1322.
13. Uyeki TM, Chong YH, Katz JM et al. Lack of evidence for human-to-human transmission of avian influenza A (H9N2) viruses in Hong Kong, China 1999. // Emerg Infect Dis. – 2002. – Vol. 8, № 2ю – P.154-159.
14. Peiris M, Yuen KY, Leung CW et al. Human infection with influenza H9N2. // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 916–917.
15. Gill JS, Webby R, Gilchrist MJ, Gray GC. Avian influenza among waterfowl hunters and wildlife professionals. // Emerg Infect Dis. – 2006. – Vol. 12. – P. 1284–1286.
16. Курская О.Г., Дурьманов А.Г., Шаршов К.А. и др. Реакция торможения гемагглютинации для ретроспективной диагностики гриппа птиц у млекопитающих. // ЖМЭИ – 2009. - № 5. - С.75-79.
17. Khuntirat BP, Yoon IK, Blair PJ, et al. Evidence for subclinical avian influenza virus infections among rural Thai villagers. // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 53. – P. 107-116.
18. Gray GC, McCarthy T, Capuano AW, et al. 2008: Evidence for avian influenza A infections among Iowa's agricultural workers. // Influenza Other Respi Viruses. – 2008. – Vol. 2, № 2. – P. 61–69.

19. Ortiz EJ, Kochel TJ, Capuano AW, et al. Avian influenza and poultry workers, Peru, 2006. // *Influenza and other respiratory viruses*. – 2007. – Vol. 1, № 2. – P. 65-69.
20. Myers KP, Setterquist SF, Capuano AW, and Gray GC. 2007: Infection due to 3 avian influenza subtypes in United States veterinarians. // *Clin Infect Dis*. – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 4–9.
21. Kayali G, Ortiz EJ, Chorazy ML, Gray GC. Evidence of previous avian influenza infection among US Turkey workers. // *Zoonoses and Public Health*. – 2010. – Vol. 57, № 4. – P. 265-272.
22. Okoye J, Eze D, Krueger WS, et al. Serologic evidence of avian influenza virus infections among Nigerian agricultural workers. // *Journal of Medical Virology*. – 2013. – Vol. 85, № 4. – P. 670-676.
23. Coman A, Maftai DN, Krueger WS, et al. Serological evidence for avian H9N2 influenza virus infections among Romanian agriculture workers. // *J Infect Public Health*. – 2013. – Article in Press <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2013.05.003>.
24. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997–1998. // *J Infect Dis*. – 2002. – Vol. 185. – P. 1005–1010.
25. Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. // *Journal of Infectious Diseases*. – 1999. – Vol. 180, № 6. – P. 1763-1770.
26. Uyeki TM, Nguyen DC, Rowe T, et al. Seroprevalence of Antibodies to Avian Influenza A (H5) and A (H9) Viruses among Market Poultry Workers, Hanoi, Vietnam, 2001. // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 8. – e43948.
27. Kwon D, Lee J-Y, Choi W, et al. Avian influenza A (H5N1) virus antibodies in poultry cullers, South Korea, 2003–2004. // *Emerg Infect Dis*. – 2012. – Vol. 18. – P. 986-988.
28. World Health Organization International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam, Nguyen TL, Wilina L. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. // *Emerg Infect Dis*. – 2005. – Vol. 11. – P. 210-215.
29. Schultz C, Dong VC, Chau NV, et al. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. // *Emerg Infect Dis*. – 2005. – Vol. 11. – P.1158.
30. Apisarnthanarak A, Erb S, Stephenson I, et al. Seroprevalence of anti-H5 antibody among Thai health care workers after exposure to avian influenza (H5N1) in a tertiary care center. // *Clin Infect Dis*. – 2005. – Vol. 40. – e16-8.
31. Hinjoy S, Puthavathana P, Laosiritaworn Y, et al. Low frequency of infection with avian influenza virus (H5N1) among poultry farmers, Thailand, 2004. // *Emerging Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 499-501.

32. Lu CY, Lu JH, Chen WQ, et al. Potential infections of H5N1 and H9N2 avian influenza do exist in Guangdong populations of China. // *Chin Med J (Engl)*. – 2008. – Vol. 121, № 20. – P. 2050-2053.
33. Okabe N, Tashiro M. Japan: serological investigation among humans involved in the mass culling operation. // *FIC (Flu in China)*. - 2005. - [cited 29 Aug 2013]. Available from: <http://www.flu.org.cn/en/news-7398.html>.
34. Dejpichai R., Laosiritaworn Y., Phuthavathana P., et al. Seroprevalence of antibodies to avian influenza virus A (H5N1) among Residents of villages with human cases, Thailand, 2005. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 756-60.
35. Santhia K, Ramy A, Jayaningsih P, et al. Avian influenza A H5N1 infections in Bali province, Indonesia: A behavioral, virological and seroepidemiological study. // *Influenza and other Respiratory Viruses*. – 2009. – Vol. 3, № 3. - P. 81-89.
36. Schultsz C, Nguyen VD, Hai le T, et al. Prevalence of antibodies against avian influenza a (H5N1) virus among cullers and poultry workers in Ho Chi Minh City, 2005. // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4. – P. e7948.
37. Vong S, Coghlan B, Mardy S, et al. Low frequency of poultry-to-human H5N1 virus transmission, southern Cambodia, 2005. // *Emerging Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 12, № 10. - P. 1542-1547.
38. Каримова Т.В., Малявина Т.А., Якунина О.Ю. Итоги работы по выявлению РНК, специфических антител против вируса гриппа А (H5N1) в материале от людей. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. - 2006. - № 5. - С. 82-83
39. Дубинина О.А., Шарухо Г.В., Валицкая А.В. Некоторые аспекты птичьего гриппа в Тюменской области. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2006. - №5. - С.106-107.
40. Онищенко Г.Г., Ильичева Т.Н., Курская О.Г. и др. Случаи выявления антител к вирусу гриппа А/H5N1 у жителей Российской Федерации. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2010. - № 2. - С.13-16.
41. Ortiz JR, Katz MA, Mahmoud MN. Lack of evidence of avian-to-human transmission of avian influenza A (H5N1) virus among poultry workers, Kano, Nigeria, 2006. // *J Infect Dis*. – 2007. – Vol. 196. – P. 1685-1691.
42. Wang M, Di B, Zhou DH, et al. Food markets with live birds as source of avian influenza. // *Emerg Infect Dis*. – 2006. – Vol. 12. – P. 1773-1775.

43. Vong S, Ly S, Van Kerkhove MD, et al. Risk factors associated with subclinical human infection with avian influenza A (H5N1) virus—Cambodia, 2006. // *J Infect Dis.* – 2009. – Vol. 199. – P. 1744-1752.
44. Cai W, Schweiger B, Buchholz U, et al. Protective measures and H5N1-sero-prevalence among personnel tasked with bird collection during an outbreak of avian influenza A/H5N1 in wild birds, Ruegen, Germany, 2006. // *BMC Infect Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 170.
45. Ceyhan M, Yildirim I, Ferraris O, et al. Serosurveillance study on transmission of H5N1 virus during a 2006 avian influenza epidemic. // *Epidemiology and Infection.* – 2010. – Vol. 138, № 9. – P.1274-1280.
46. Powell TJ, Fox A, Peng Y, et al. Identification of H5N1-specific T-cell responses in a high-risk cohort in vietnam indicates the existence of potential asymptomatic infections. // *J Infect Dis.* – 2012. – Vol. 205, № 1. – P. 20-27.
47. Wang H, Feng Z, Shu Y, et al. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 1427-1434.
48. Cavailler P, Chu S, Ly S, et al. Seroprevalence of anti-H5 antibody in rural Cambodia, 2007. // *Journal of Clinical Virology.* – 2010. – Vol. 48, № 2. - P. 123-126.
49. Robert M, Holle du Rv, Setiawaty V, et al. Sero-prevalence of avian influenza A/H5N1 among poultry farmers in rural Indonesia, 2007. // *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* – 2010. – Vol. 41. – P. 1095-1103.
50. Wang M, Fu CX, Zheng BJ. Antibodies against H5 and H9 avian influenza among poultry workers in China. // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2583-2584.
51. Wallensten A, Salter M, Bennett S, et al. No evidence of transmission of H5N1 highly pathogenic avian influenza to humans after unprotected contact with infected wild swans. // *Epidemiology and Infection.* – 2010. – Vol. 138, № 2. - P. 210-213.
52. Di Trani L, Porru S, Bonfanti L, et al. Serosurvey against H5 and H7 avian influenza viruses in Italian poultry workers. // *Avian Diseases.* – 2012. – Vol. 56 (4 SUPPL.1). – P. 1068-1071.
53. Nasreen S., Khan S.U., Azziz-Baumgartner E., et al. Seroprevalence of H5N1 antibodies among poultry workers in Bangladesh, 2008–09. // *International Conference on Emerging and Infectious Diseases, Atlanta, GA, 11–14 March 2012, p116 [cited 29 Aug 2013]. Available from: http://www.iceid.org/images/iceid_2012_finalprogram_final.pdf Accessed 12/05/12.*
54. Zhang R, Rong X, Pan W, Peng T. Determination of serum neutralization antibodies against seasonal influenza A strain H3N2 and the emerging strains 2009 H1N1 and avian H5N1. // *Scand J Infect Dis.* – 2011. – Vol. 43. – P. 216-220.

55. Yu Q, Liu L, Pu J, et al. Risk perceptions for avian influenza virus infection among poultry workers, China. // *Emerg Infect Dis.* - Vol. 19, № 2. – P. 313-316.
56. Чапоргина Е.А., Ляпунов А.В., Арбатская Е.В. и др. Серопреэпидемиологическое обследование жителей г. Иркутска на наличие антител к вирусу гриппа. // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* - 2011. - № 1-1. - С. 173-176.
57. Huo X, Zu R, Qi X, et al. Seroprevalence of avian influenza A (H5N1) virus among poultry workers in Jiangsu Province, China: An observational study. // *BMC Infectious Diseases.* – 2012. – Vol. 12. - Art. no. 93.
58. Chen Y, Zheng Q, Yang K., et al. Serological survey of antibodies to influenza A viruses in a group of people without a history of influenza vaccination. // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2011. – Vol. 17, № 9. - P. 1347-1349.
59. Su S, Ning Z, Zhu W, et al. Lack of evidence of avian-to-human transmission of avian influenza A (H5N1) virus among veterinarians, Guangdong, China, 2012. // *Journal of Clinical Virology.* – 2013. – Vol. 56, № 4. - P. 365-366.
60. El-Sayed A, Prince A, Fawzy A, et al. Sero-prevalence of Avian Influenza in Animals and Human in Egypt. // *Pakistan Journal of Biological Sciences.* – 2013. – Vol. 16. – P. 524-529.
61. Capua I, Mutinelli F, Pozza MD, et al. The 1999-2000 avian influenza (H7N1) epidemic in Italy: veterinary and human health implications. // *Acta Trop.* – 2002. – Vol. 83, № 1. – P. 7-11.
62. Meijer A, Bosman A, van de Kamp EE, et al. Measurement of antibodies to avian influenza virus A(H7N7) in humans by hemagglutination inhibition test. // *J Virol Methods.* – 2006. – Vol. 132, № 1-2. – P. 113-20.
63. Jia N, de Vlas SJ, Liu Y-X, et al. Serological reports of human infections of H7 and H9 avian influenza viruses in northern China. // *Journal of Clinical Virology.* – 2009. – Vol. 44, № 3. - P. 225-229.
64. Yang P, Ma C, Shi W, et al. A Serological Survey of Antibodies to H5, H7 and H9 Avian Influenza Viruses amongst the Duck-Related Workers in Beijing, China. // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, № 11. - art. no. e50770.
65. Bai T, Zhou J, Shu Y. Serologic study for influenza A (H7N9) among high-risk groups in China. // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368, № 24. – P. 2339-2340.
66. Xu W, Lu L, Shen B, et al. Serological investigation of subclinical influenza A (H7H9) infection among healthcare and non-healthcare workers in Zhejiang Province of China. // *Clin Infect Dis.* – 2013. – Vol. 57, № 6. – P. 919-921.

67. Ahad A, Rabbani M, Yaqub T, et al. Serosurveillance to H9 and H7 avian influenza virus among poultry workers in Punjab Province, Pakistan. // *Pak Vet J.* – 2013. – Vol. 33. – P. 107–112.
68. Hadipour M.M. Seroprevalence of H9N2 avian influenza virus in human population in Boushehr province, Iran. // *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances.* – 2011. – Vol. 6, № 2. - P. 196-200.
69. Pawar SD, Tandale BV, Raut CG, et al. Avian influenza H9N2 seroprevalence among poultry workers in Pune, India, 2010. // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, № 5. - art. no. e36374.
70. Huang R, Wang A-R, Liu Z-H, et al. Seroprevalence of avian influenza H9N2 among poultry workers in Shandong Province, China. // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* – 2013. - Article in Press. [cited 29 Aug 2013]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733318>
71. Recommendations and laboratory procedures for detection of avian influenza A(H5N1) virus in specimens from suspected human cases Revised August 2007. [cited 29 Aug 2013]. Available from: http://www.who.int/influenza/resources/documents/h5n1_laboratory_procedures/en/
72. Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination // *Virus Res.* – 2004. - V. 103. – P. 133 – 138.
73. Buchy P, Vong S, Chu S, et al. Kinetics of neutralizing antibodies in patients naturally infected by H5N1 virus. // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5, № 5. - Art. no. e10864.
74. Шестопалов А.М., Кихтенко Н.В., Сергеев А.Н. и др. Высокопатогенный грипп птиц А(Н5N1): ситуация в 2009-2012 гг. и прогноз пандемического потенциала. // *Проблемы особо опасных инфекций.* – 2013. - Вып. 1. - С. 44-50.
75. Li FCK, Choi BCK, Sly T, Pak AWP. Finding the real case-fatality rate of H5N1 avian influenza. // *Journal of Epidemiology and Community Health.* – 2008. – Vol. 62, № 6. - P. 555-559.
76. Kosasih H., Roselindaa Nurhayati, Klimov A., et al. Surveillance of Influenza in Indonesia, 2003-2007 // *Influenza and other Respiratory Viruses.* – 2013. – Vol. 7, № 3. - P. 312-320.
77. Wang TT, Parides MK, Palese P. Seroevidence for H5N1 influenza infections in humans: meta-analysis. // *Science.* – 2012. – Vol. 335, № 6075. – P.1463.
78. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 587–593.

79. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2004. – Vol. 101. – P. 1356–1361.
80. Tweed SA, Skowronski DM, David ST, et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. // *Emerg Infect Dis*. – 2004. – Vol. 10. – P. 2196–2199.
81. Editorial team. Avian influenza A/(H7N2) outbreak in the United Kingdom. // *Euro Surveill*. – 2007. – Vol. 12. – P. 3206.
82. Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin. // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368, № 20. - P. 1888-1897.
83. Zhou J, Wang D, Gao R, et al. Biological features of novel avian influenza A (H7N9) virus. // *Nature*. – 2013. – Vol. 499, № 7459. – P. 500-503.
84. Guan Y, Farooqui A, Zhu H, et al. H7N9 Incident, immune status, the elderly and a warning of an influenza pandemic. // *Journal of Infection in Developing Countries*. – 2013. – Vol. 7, № 4. - P. 302-307.
85. Zhu, Y.-M. A limited understanding of hazard of influenza A virus subtype H7N9 in children. // *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. – 2013. – Vol. 15, № 6. - P. 409-411.
86. Chen J, Mao S-H, Hu J-Y, Wu F. Epidemiological characteristics and control strategies of avian influenza A (H7N9) // *Academic Journal of Second Military Medical University*. – 2013. – Vol. 34. № 6. - P. 585-590.
87. Qi X, Qian YH, Bao CJ, et al. Probable person to person transmission of novel avian influenza A (H7N9) virus in Eastern China, 2013: epidemiological investigation. // *BMJ*. – 2013. – Vol. 347. - f4752.
88. Han J, Jin M, Zhang P, et al. Epidemiological link between exposure to poultry and all influenza A(H7N9) confirmed cases in Huzhou city, China, March to May 2013. // *Eurosurveillance*. – 2013. – Vol. 18. – P. 20.
89. Shi JZ, Deng GH, Liu PH, et al. Isolation and characterization of H7N9 viruses from live poultry markets - Implication of the source of current H7N9 infection in humans. // *Chinese Science Bulletin*. – 2013. – Vol. 58, № 16. - P. 1857-1863.
90. Liu C-Y, Al J-H. Virological characteristics of avian influenza A H7N9 virus. // *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. – 2013. – Vol. 15, № 6. - P. 405-408.
91. Liu D, Shi W, Shi Y, et al. Origin and diversity of novel avian influenza A H7N9 viruses causing human infection: Phylogenetic, structural, and coalescent analyses. // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 381, № 9881. - P. 1926-1932.

92. Guan W, Lin J, Li Z.-X. et al. Evolutionary analysis of neuraminidase gene of the novel avian influenza virus A/H7N9. // Academic Journal of Second Military Medical University. – 2013. – Vol. 34, № 6. – P. 602-606.
93. Jonges M, Meijer A, Fouchier RA. et al. Guiding outbreak management by the use of influenza a(H7NX) virus sequence analysis. // Eurosurveillance. – 2013. – Vol. 18. – P. 16 - 34.
94. Alexander DJ. An overview of the epidemiology of avian influenza. // Vaccine. – 2007. – Vol. 25. – P. 5637–44.
95. Guo Y, Xie J, Wang M. A strain of influenza A H9N2 virus repeatedly isolated from human population in China. // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. – 2000. – Vol. 14. – P. 209–212.
96. World Health Organization. Influenza A (H9N2) in Hong Kong Special Administrative Region of China (SAR). [cited 29 Aug 2013]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/updates/en.
97. Butt KM, Smith GJ, Chen H, et al. Human infection with an avian H9N2 influenza A virus in Hong Kong in 2003. // J Clin Microbiol. – 2005. – Vol. 43. – P. 5760–5767.
98. Outbreak of mild respiratory disease caused by H5N1 and H9N2 infections among young children in Dhaka, Bangladesh. // Health and Science Bulletin, International Centre for Diarrhoeal Disease Research (ICDDR), Dhaka, Bangladesh. – 2011. – Vol. 9, № 2. – P. 5–12.
99. Aamir UB, Wernery U, Ilyushina N, Webster RG. Characterization of avian H9N2 influenza viruses from United Arab Emirates 2000 to 2003. // Virology. - 2007. – Vol. 361. – P. 45–55.
100. Sivay MV, Baranovich T, Marchenko VY et al. Influenza A (H15N4) virus isolation in Western Siberia, Russia. // J Virol. – 2013. – Vol. 87, № 6. – P. 3578-3582.
101. Донченко А.С., Юшков Ю.Г., Сивай М.В. и др. Генотипирование вирусов гриппа А, выделенных от диких птиц на юге Западной Сибири в 2011 году. // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. 2012. № 6. С.84–89.
102. Савченко А.П., Карпова Н.В., Емельянов В.И. и др. Опыт проведения орнитологического мониторинга на территории Красноярского края для ранней диагностики гриппа птиц. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. - 2007. - № 3S. - С. 160-164.
103. Яшкулов К.Б., Щелканов М.Ю., Львов С.С. и др. Изоляция вирусов гриппа А (Orthomyxoviridae, Influenza A Vims), Дхори (Orthomyxoviridae, Tlwgotovirus) и болезни Ньюкасла (Paramyxoviridae, Avulavirus) на острове Малый Жемчужный в северо-западной части акватории Каспийского моря. // Вопросы вирусологии. - 2008. - Т. 53, № 3. - С. 34-40.

104. Салдан И.П., Чевтаева Л.А., Разумовская Н.А., Меркушев О.А. Птичий грипп в Алтайском крае. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. - № 5. - С. 104-105.
105. Юшков Ю.Г., Алексеев А.Ю., Золотых С.И. и др. Циркуляцию вирусов гриппа типа А среди домашней птицы в предэпизоотический период 2005 года в Новосибирской области. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 2006. - № 5. - С. 59-64.
106. Зайковская А.В. Сарыглар Л.К., Сайфутдинова С.Г. и др. Результаты мониторинга высокопатогенного вируса гриппа H5 N1 субтипа на территории республики Тыва // Сборник статей, посвященных 90-летию службы «Гигиенические аспекты в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения», Новосибирск, 2012, С. 326 – 330.
107. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Львов Д.И. и др. Комплексный эколого-вирусологический мониторинг на территории Приморского Края в 2003-2006 гг. // Вопросы вирусологии. – 2007. - Т. 52, № 5. - С.37-48.
108. Gray GC, McCarthy T, Capuano AW, et al. 2008: Evidence for avian influenza A infections among Iowa's agricultural workers. // Influenza Other Respi Viruses. – 2008. – Vol. 2, № 2. – P. 61–69.