

Обзор возникновения и характеристик вируса птичьего гриппа А(Н7N9)

31 мая 2013 года

Резюме

В этом документе представлен обзор возникновения и характеристики вируса птичьего гриппа А(Н7N9). Эпидемиологические исследования и лабораторные анализы вирусных изолятов в течение очень короткого срока дали огромное количество информации. Молекулярная и функциональная характеристика вируса выявила его возможное происхождение и помогла разработать диагностические тесты и вакцины, а также представить клиническое руководство по противовирусной терапии. Исследования на животных моделях начали прояснять патогенность и оценку риска. Эта деятельность была весьма важным ориентиром при реализации мер борьбы с заболеванием и была весьма важной в отношении получения информации для осуществления действий по обеспечению готовности к пандемии.

1. Вспышка

Тридцать первого марта 2013 года органы общественного здравоохранения Китая сообщили о трех случаях лабораторно подтвержденного заражения людей вирусом птичьего гриппа А(Н7N9) (далее – Н7N9). Два случая были выявлены среди жителей города Шанхай, и один произошел с жителем провинции Аньхой. Первый заболевший был 87-летним пациентом из города Шанхай, сообщившим о появлении симптомов гриппоподобного заболевания 19 февраля 2013 года. У второго и третьего заболевшего симптомы заболевания появились 27 февраля и 15 марта. К 29 мая 2013 года, примерно через 2 месяца после первого сообщения, число лабораторно подтвержденных случаев заражения достигло 132 (при 37 смертельных случаях) случаев, произошедших в этих местах и в семи других провинциях (Шаньдун, Чжэцзян, Хэнань, Хунань, Фуцзянь, Цзянси и Цзянсу) и в пекинском муниципалитете, наряду с одним случаем, зарегистрированным Тайбэем, Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) (этот заболевший вернулся из провинции Цзянсу).

У большинства пациентов первоначально развивалось гриппоподобное заболевание (ГПЗ), которое впоследствии прогрессировало до респираторного дистресс-синдрома, приводившего к госпитализации. Смертность достигала примерно 25%, что является предварительным показателем, поскольку по состоянию на 8 мая 2013 года многие пациенты остаются госпитализированными, а

число легких случаев остается неизвестным. Шесть пациентов было выявлено в ходе эпиднадзора за гриппоподобными заболеваниями, у двух из них были легкие симптомы, не требующие госпитализации. В большинстве случаев отмечены сопутствующие хронические заболевания. Средний возраст составлял 61 год, и преобладали мужчины (соотношение мужчин и женщин 2,4:1). В противоположность этому, прежние случаи заражения вирусами птичьего гриппа субтипа H7 обычно были легкими и сопровождались конъюнктивитом.

К настоящему моменту расследование случаев гриппа H7N9 показало, что, за исключением четырех подтвержденных кластеров из двух и более заболевших, состоявших в тесном контакте, пациенты, насколько это известно, по-видимому, не имели контактов друг с другом. Тем не менее, многие пациенты недавно контактировали с домашней птицей, как правило, на рынках живой птицы. Пятого апреля 2013 года Министерство сельского хозяйства Китая сообщило в Международное эпизоотическое бюро (МЭБ) о выявлении низкопатогенного птичьего гриппа A(H7N9) у голубя, образец у которого был взят на сельскохозяйственном оптовом рынке в муниципалитете Шанхай; это был первый зарегистрированный случай гриппа H7N9 среди птиц в Азии с 2011 года.

Эпиднадзор за ГПЗ среди людей, состоявших в тесном контакте с больными с лабораторно подтвержденным гриппом H7N9, показал, что зараженные лица едва ли являются источником инфекции. Эти предварительные исследования свидетельствуют о том, что, несмотря на многочисленные случаи заражения вирусом гриппа H7N9, связанные с контактом с домашней птицей, нет данных, свидетельствующих о продолжающейся устойчивой передаче вируса другим людям.

2. Клинические данные

К числу клинических признаков у госпитализированных пациентов с подтвержденным заражением гриппом H7N9 относятся высокая температура, сухой и мокрый кашель, одышка, диспноэ, гипоксия и признаки заболевания нижних дыхательных путей с отмечаемыми при получении рентгенографического изображения груди помутнениями, консолидацией и инфильтратами. Количество лейкоцитов было нормальным или низким, а в некоторых случаях отмечалась лейкопения, лимфопения и умеренная тромбоцитопения. К числу осложнений вызываемой вирусом гриппа H7N9 инфекции относились септический шок, дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, рефрактерная гипоксемия, острая почечная дисфункция, полиорганная недостаточность, острый некроз скелетных мышц, энцефалопатия и такие бактериальные и грибковые инфекции, как связанная с ИВЛ пневмония и инфекция кровяного русла, иногда вызванная мультирезистентной бактерией. Средний интервал между появлением симптомов и госпитализацией составляет 4,5 дня, и большая

доля пациентов с подтвержденным заражением гриппом H7N9 была госпитализирована в отделения интенсивной терапии. Средний интервал между появлением симптомов и смертью составляет примерно 11 дней, находясь в диапазоне от 7 до 20 дней. Среди детей и взрослых было отмечено несколько клинически легких случаев заражения вирусом H7N9, при которых грипп протекал без осложнений (лихорадочное заболевание верхних дыхательных путей). Недавнее исследование госпитализированных больных с пневмонией свидетельствует, что систематическое использование стероидов в больших дозах может привести к повышению риска пролонгированной репликации и выделения вируса, создавая благоприятные условия для появления устойчивости к противовирусным препаратам.

3. Лабораторная диагностика

Первоначально сообщалось, что клинические образцы от первых трех заразившихся вирусом гриппа H7N9 положительны на РНК вируса гриппа, но «несубтипировемы» при помощи обычно используемого медицинскими лабораториями теста на основе ОТ-ПЦР в реальном времени с обратной транскриптазой. Эти тесты были предназначены для определения того, содержит ли образец из респираторного источника РНК вируса гриппа типа А или В и, в случае с положительными на грипп типа А образцами, определяли ген НА как субтип Н1 или Н3 у сезонных вирусов гриппа А(Н1N1) или А(Н3N2), соответственно, или Н5 у вируса птичьего гриппа А(Н5N1). Вследствие этого, муниципальные и провинциальные медицинские лаборатории сообщали в результатах тестов на основе ОТ-ПЦР в реальном времени, предназначенных для циркулирующих в настоящее время сезонных вирусов или вируса гриппа А(Н5N1), о вирусах гриппа А неизвестного субтипа. Дополнительные тесты на основе ОТ-ПЦР в реальном времени и секвенирование этих клинических образцов в китайском Национальном центре по гриппу в Пекине показало, что НА принадлежит к субтипу Н7, а NA – к субтипу N9. Тестирование на другие респираторные патогены дало отрицательные результаты.

Предпочтительным методом анализа респираторных образцов для диагностики заражения вирусом гриппа H7N9 является реакция ОТ-ПЦР в реальном времени с праймерами и зондами, предназначенными для выявления евразийского гемагглютинина Н7. Этот и подобные ему тесты были разработаны, проверены и сделаны доступными для медицинских лабораторий. Третьего апреля 2013 года китайский Центр по контролю и профилактике заболеваний (китайский CDC) распространил специальные праймеры и зонды для вируса гриппа H7N9 среди всех лабораторий сети эпиднадзора за гриппом в Китае. Другие сотрудничающие центры ВОЗ по гриппу, включая Центры по контролю и профилактике заболеваний (Соединенные Штаты Америки) и Национальный институт инфекционных заболеваний (Япония) тоже разработали и предоставили специальные реагенты ПЦР для вируса гриппа H7N9.

К числу обычных лабораторных методов, используемых для размножения вирусов гриппа, относится культура клеток почек собак Мадин-Дарби с добавлением трипсина и оплодотворенные куриные яйца. Обе системы обеспечивают размножение вируса гриппа H7N9 из клинических образцов. Наличие и количество вируса в культуральных средах можно измерить путем агглютинации эритроцитов, полученных от кур, индеек, морских свинок или лошадей, однако в лабораториях Глобальной сети ВОЗ по эпиднадзору за гриппом и ответным мерам (ГСЭГОМ) предпочтение отдается красным кровяным тельцам индейки.

Предварительные результаты указывают на то, что инфекцию можно также диагностировать ретроспективно при помощи реакций торможения гемагглютинации, которые выявляют увеличение числа специфических антител к вирусу гриппа H7N9 в образцах сыворотки, взятых в острый и реконвалесцентный период инфекции. Реакции торможения гемагглютинации с эритроцитами индеек и вирусом гриппа H7N9, размноженным в лаборатории, как было описано ранее, могут дать удовлетворительные предварительные результаты. ГСЭГОМ ВОЗ и лаборатории-партнеры разработали протоколы реакций торможения гемагглютинации и нейтрализации для выявления специфических антител к вирусу гриппа H7N9 в сыворотке человека.

4. Лабораторная биобезопасность

Правила по биобезопасности при работе с вирусами гриппа H7N9 в лаборатории должны быть основаны на существующих механизмах и руководящих принципах, например, на применении классификации по группам риска в Практическом руководстве ВОЗ по биобезопасности (WHO 2004) и на учете подхода к управлению биорисками, который приводится в CEN CWA 15793 (The_European_Committee_for_Standardization 2008). Только лаборатории, которые соответствуют надлежащему уровню биобезопасности и следуют имеющимся стандартам управления биорисками (например, CWA 15793), должны рассматривать возможность работы с этими вирусами под надзором компетентного национального органа власти. Конечная ответственность за определение и реализацию соответствующих оценки, смягчения и ограничения риска при работе с вирусами гриппа H7N9 лежит на отдельных странах и учреждениях. Соответственно, правила в разных странах могут отличаться, и решения необходимо принимать в свете имеющихся в настоящий момент знаний, контекста и применимых национальных требований. В проведенной ВОЗ предварительной оценке риска в отношении биобезопасности приводятся правила на этот счет (WHO 2013c). Для защиты здоровья людей и животных предельно важно соблюдать местные нормы биобезопасности в области здравоохранения и ветеринарии, применяемые в каждой стране.

5. Характеризация вирусов гриппа А(H7N9)

Полные геномные кодирующие последовательности первых трех вирусов гриппа H7N9, выделенных от людей в Китае, были размещены в базе данных ГИСАИД 31 марта 2013 года. Сравнение выровненных нуклеотидных последовательностей каждого из восьми генов показало, что эти три вируса очень похожи друг на друга и имеют сильнейшее сходство с генами вирусов птичьего гриппа, которые недавно циркулировали в Китае. Гены HA имели высочайшую степень сходства последовательности с вирусами гриппа H7N3, которые недавно были выявлены у птиц на рынках живой птицы в Восточном Китае. Гены NA были очень похожи (96-процентное сходство) на гены NA N9 от вирусов, недавно циркулировавших среди домашних птиц в Китае и Корее, но имели особенностью характерную делецию 15 нуклеотидов (аминокислоты 69-73), начинающуюся в позиции 215. Остальные шесть вирусных генов (PB2, PB1, PA, NP, M и NS) имели наибольшее сходство (99%) с вирусами домашней птицы A(H9N2), которые циркулируют в Китае с 1994 года.

Эти данные указывают на то, что вирусы гриппа H7N9 от заболевших людей имели наиболее близкое родство с невыявленным ранее вирусом птичьего гриппа с генами, полученными от нескольких возможных родительских штаммов. Анализ литературы показал, что случаи заражения людей вирусами гриппа H7N9 ранее не регистрировались. Аналогичным образом, до начала этой вспышки вирусы гриппа H7N9 не выявлялись среди животных в Китае. Четвертого апреля 2013 года, спустя всего несколько дней после объявления о вспышке среди людей, Министерство сельского хозяйства Китая сообщило о выявлении низкопатогенного гриппа птиц (НПГП) H7N9 у различных видов птиц в городе Шанхай (OIE 2013b). Через три дня, 7 апреля 2013 года, в базе данных ГИСАИД были размещены геномные последовательности вирусов птичьего гриппа H7N9, выделенных от голубя, цыпленка и одного образца окружающей среды из города Шанхай и провинции Цзянсу. Нуклеотидные последовательности 8 генов этих вирусов были практически идентичны друг другу и генам вирусов, выделенных в случаях заражения людей. Для большинства генов процент идентичности составлял 99% или выше. Одновременное выявление практически идентичных вирусов гриппа H7N9 у обитающих вблизи домов птиц и людей в одном и том же городе свидетельствует о том, что случаи заражения людей могут быть связаны с контактом с птицами.

Филогенетический анализ геномных последовательностей вирусов гриппа H7N9 и репрезентативных вирусов гриппа от различных хозяев дал более детальное представление о происхождении и эволюции каждого гена вируса. Гены HA вируса гриппа A/Shanghai/2/2013 вместе с человеческими изолятами A/chicken/Shanghai/S1053/2013 и A/pigeon/Shanghai /S1069/2013, а также A/Hangzhou/1/2013 и A/Anhui/1/2013 образовывали кластер, в то время как вирус A/Shanghai/1/2013 был более дивергентным. Гены HA, относящиеся к данной вспышке, образовывали кластер с вирусами гриппа

A(H7N3) от уток, у которых в этом регионе недавно брались образцы, например, с вирусом A/duck/Zhejiang/12/2011 (H7N3). Генетические расстояния соответствовали ограниченной эволюции, не прослеженной путем взятия образцов. Гены NA тоже происходят от предшественника утиных вирусов, недавно выявленных в регионе, например, вируса A/wild bird/Korea/A9/2011 (H7N9). У вирусов птиц из Кореи и Китая не было делеции 15 нуклеотидов в NA, что свидетельствует о том, что ее отбор мог произойти в течение трех или менее предшествующих лет. Как и в случае с HA, генетические дистанции в NA указывают на очень ограниченную эволюцию, не прослеженную путем взятия образцов. Оставшиеся шесть генов имеют общего близкого предшественника вместе с вирусами гриппа A(H9N2), недавно выявленными у домашней птицы из восточного Китая, например, с вирусом A/chicken/Zhejiang/611/2011 (H9N2). Некоторые вирусы гриппа H7N9 имеют дивергентные гены, которые свидетельствуют об отличающейся эволюционной траектории. Ген NP вируса A/Shanghai/1/2013(H7N9) имеет отчетливо иную эволюционную историю, нежели другие вирусы гриппа H7N9, и точно так же у вируса A/Pigeon/Shanghai/S1069/2013(H7N9) наблюдается аналогично дивергентный ген PB1, имеющий другое происхождение. Гены PA вирусов A/Zhejiang/DTIDZJU01/2013 и A/Zhejiang/2/2013 тоже отличаются от тех, которые имеют известные вирусы гриппа H7N9. По мере появления новых данных о нуклеотидных последовательностях, вероятно, будут выявлены новые вирусы с реассортантными геномами.

Хотя отдельные гены вирусов гриппа H7N9 были очень похожи на гены вирусов, которые недавно циркулировали среди домашней птицы из этого региона, вирусы с таким же составом генов (генотипом) ранее среди животных не выявлялись. Вследствие этого, генотип вирусов гриппа H7N9, выделенных от людей, мог появиться в Китае путем реассортации вирусов гриппа домашней птицы A(H9N2) с утиными вирусами, несущими в себе гены H7 и N9.

В недавнем исследовании было проведено сравнение дивергенции последовательностей генов HA, NA и PB2, наблюдавшейся во время датской вспышки гриппа A(H7N7) и итальянской вспышки гриппа A(H7N1), с первыми последовательностями вируса гриппа H7N9, относящегося к данной вспышке в Китае. В исследовании был сделан вывод о том, что генетическая дистанция, наблюдающаяся между имеющимися геномными последовательностями, свидетельствует о том, что вирусы гриппа H7N9 до их выявления у людей и животных в течение нескольких месяцев циркулировали среди животных – резервуара в Азии.

Анализ 11 вирусных белковых последовательностей, полученных из последовательностей генов вирусов гриппа H7N9, дал необходимые представления об их эволюции и биологических свойствах. Отличительным признаком белков HA является единственная основная аминокислота в сайте

расщепления HA0, который дает HA1 и HA2. В последовательности гемагглютинина не было выявлено аминокислотных вставок или делеций. Наличие или отсутствие множества аминокислот или других вставок в последовательность в сайте расщепления HA0 является одним из критериев, используемых для определения потенциала вирулентности вирусов гриппа для кур и других видов птиц (OIE 2009). В данном случае, отсутствие таких изменений подтверждает отнесение вирусов к классу «низкопатогенных» для кур, несмотря на способность этих вирусов вызывать тяжелую и приводящую к смерти инфекцию у людей. Структура сайта связывания с рецептором показывает консерватизм типичных для HA H7 аминокислот за исключением лейцина или изолейцина, заменяющих глутамин в позиции 217 (эквивалентной 226 в нумерации для H3) в большинстве выделенных от людей и птиц вирусов. Это изменение связано с адаптацией вирусов птиц к людям, свиньям и наземным домашним птицам, а также с повышенной трансмиссивностью среди экспериментально заражавшихся хорьков. Роль замены аланина на серин в позиции 128 (137 в H3) в HA вируса A/Shanghai/1/2013 изучена плохо, но заслуживает дальнейшего исследования.

Белки NA в человеческих и птичьих изолятах, относящихся к данной вспышке, имеют делецию пяти аминокислот (позиции 69-73), которая укорачивает стеблевой домен. Похожие делеции у NA различных субтипов являются признаком вирусов водоплавающих птиц, которые адаптировались к наземным птицам. Остатки активного сайта NA консервативны у всех относящихся ко вспышке вирусов гриппа H7N9 за исключением вируса A/Shanghai/1/2013, у которого наблюдается аминокислотная замена лизина на аргинин в 289 позиции (292 в нумерации для N2), которая, как предполагается, влияет на восприимчивость препаратам, являющимся ингибиторами нейраминидазы.

Белки PB2 от некоторых вирусов гриппа H7N9, выделенных от людей, имеют мутации в позиции 627 (замена глутаминовой кислоты на лизин в человеческих изолятах из провинций Аньхой, города Ханчжоу и Шанхая) или 701 (замена аспарагиновой кислоты на аспарагин в вирусе A/Zhejiang/DTID-ZJU01/2013), которые обеспечивают усиленную репликацию при температурах, близких к температуре верхних дыхательных путей хозяев-млекопитающих и, возможно, также и людей. В противоположность этому, белки PB2 вирусов гриппа H7N9, выделенных от птиц, сохраняют глутаминовую кислоту в позиции 627 и аспарагиновую кислоту в позиции 701, давая веские основания предполагать, что данная мутация положительно отбирается при репликации в людях-хозяевах, как это прежде отмечалось с зоонозными инфекциями, вызываемыми вирусами гриппа A(H7N7) и A(H5N1). Как показано в таблице 2, у белков PB1-F2, M1 и NS1 отмечены дополнительные маркеры адаптации к хозяевам, которые не являются птицами, или вирулентности. Белок M2 имеет в 31 позиции мутацию

замены серина на аспарагин, которая связана с устойчивостью к адамантанам.

6. Инфекция у животных

Вызываемая вирусами гриппа H7N9 инфекция у кур, уток и других птиц, развившаяся в природных условиях, протекает бессимптомно и вызывает иммунную реакцию, которую можно выявить серологически. Вирус размножается в дыхательных путях и в пищеварительном тракте и передается воздушно-капельным путем или при контакте (прямом или опосредованном). Предварительные экспериментальные заражения кур интраназальным или внутривенным путем тоже были бессимптомными. Наряду с молекулярными особенностями HA (отсутствие многоосновного сайта расщепления), эти биологические свойства являются основой для отнесения международными ветеринарными санитарными органами, ответственными за защиту здоровья животных, связанных со вспышкой вирусов гриппа H7N9 к категории вирусов низкопатогенного гриппа птиц (НПП).

В ответ на зарегистрированные случаи заражения людей вирусом гриппа H7N9 Министерство сельского хозяйства Китайской Народной Республики расширило и усилило эпиднадзор на рынках живой птицы и фермах с домашней птицей, а также на свинофермах и скотобойнях по всей стране, и особенно в затронутом заболеванием районе и соседних провинциях восточного Китая. Поскольку вирус гриппа H7N9 не вызывает у птиц заболевания, для выявления вируса в респираторных/клоакальных мазках или специфических антител в сыворотке путем лабораторного тестирования, требовалось взятие образцов у животных, не имеющих симптомов. В Китае, имеющем самое большое население в мире, а также около 4,8 миллиарда кур, это огромная проблема. Тестирование десятков тысяч образцов от птиц и из окружающей их среды в течение шести недель после сообщения о первом случае привело к выявлению 51 изолята вируса гриппа H7N9 в провинциях Аньхой, Хэнань, Чжэцзян, Фуцзянь и Цзянсу, а также в городе Шанхай, преимущественно на рынках живой домашней птицы. Источник(и) инфекции на рынках, где были выявлены вирусы гриппа H7N9, еще не установлены. Важно отметить, что некоторые вирусы низкопатогенного гриппа птиц H7 могут эволюционировать в вирусы высокопатогенного гриппа птиц, как это наблюдалось в Канаде, Чили, Австралии и различных странах Европы. По этой причине в руководстве МЭБ указано, что сообщение о выявлении вируса птичьего гриппа субтипа H7 среди домашней птицы является обязательным.

Ранее было отмечено заражение свиней вирусами птичьего гриппа субтипа A(H7N2) в естественных условиях в Корее, побудившее ветеринарные органы Китая проводить эпиднадзор среди этих видов. Было

сообщено, что несколько тысяч респираторных и серологических образцов, собранных на свиных фермах и свиных скотобойнях в провинциях Аньхой, Чжэцзян и Цзянсу и в городе Шанхай, не содержат вируса гриппа H7N9.

О восприимчивости диких водоплавающих птиц к вирусу гриппа H7N9 известно мало. Распространение вируса гриппа A(H5N1) среди домашней птицы и других птиц в Азии, Африке и Европе в 2005-2006 гг. могло быть усилено миграцией диких птиц. Вследствие этого, для выявления и контроля за распространением этого вируса с целью снижения вероятности его дальнейшей адаптации к людям будет необходим постоянный целенаправленный эпиднадзор за гриппом H7N9 в популяциях домашних и диких птиц и млекопитающих.

7. Противовирусная терапия

С учетом последовательности белка M2, предполагается, что вирусы гриппа H7N9 устойчивы к адамантановым противовирусным средствам, которые, вследствие этого, не рекомендуется использовать. Как и данные секвенирования NA (нейраминидазы), тестирование вируса A/Anhui/1/2013 в реакции нейтрализации нейраминидазы указывает на то, что этот вирус восприимчив к являющимся ингибиторами нейраминидазы противовирусным препаратам озельтамивиру и занамивиру (CDC 2013b). Первоначально замена аргинина (R) на лизин (K) в остатке 292 (нумерация для N2), которая, вероятно, снижает эффективность озельтамивира и занамивира, была выявлена у вируса A/Shanghai/1/2013. Тем не менее, тестирование вируса A/Shanghai/1/2013 в реакции ингибирования нейраминидазы дало противоречивые результаты, которые могут быть связаны со смесью из R и K вирусных остатков 292. Клинический образец, содержащий вирус Shanghai/1/2013, был взят через два дня после начала лечения озельтамивиром.

В ходе упомянутого ранее исследования Ху и его коллег по госпитализированным пациентам с пневмонией было обнаружено, что снижение вирусной нагрузки после лечения противовирусными средствами коррелирует с лучшим исходом. Мутанты R292K были выявлены у двух из трех человек, плохо реагировавших на противовирусную терапию ингибиторами нейраминидазы (ИНА), с постоянно высокой вирусной нагрузкой в горле. У одного из двух пациентов на второй день противовирусной терапии в 292 остатке нейраминидазы был аргинин, а на 9 день – лизин, что свидетельствует об отборе устойчивого вируса, доминирующего в инфекционном процессе.

Хотя нет данных о раннем лечении ингибиторами людей, зараженных вирусом гриппа H7N9, потенциальная тяжесть связанного с гриппом H7N9 заболевания служит основанием для рекомендации, чтобы все лица с подтвержденным заболеванием, вероятным заболеванием, и лица,

находящиеся на обследовании по поводу гриппа H7N9, получали противовирусное лечение являющимся ингибитором нейраминидазы препаратом как можно раньше.

8. Вакцины

Предварительная антигенная характеристика вируса гриппа H7N9 при помощи постинфекционной сыворотки хорьков выявила антигенные различия с кандидатными вакцинами против вирусов гриппа субтипа H7 Евразийской и Североамериканской линий. Лаборатории ГСЭГОМ ВОЗ, медицинские исследовательские центры и частный сектор активно вовлечены в общемировые усилия по разработке вакцины против гриппа H7N9 с целью проведения клинических испытаний для выяснения иммуногенности и определения оптимальной схемы вакцинации и дозы. Ведущаяся в настоящее время работа по разработке кандидатных вирусов для вакцины, в основе которых лежат гены гемагглютинаина и нейраминидазы подобных вирусу A/Anhui/1/2013 вирусов гриппа H7N9, реассортированные с генами внутренних белков вируса PR8 для усиления размножения в яйцах и ослабления вирулентности, уже привела к созданию кандидатных вирусов для вакцины. Несколько кандидатных вирусов для вакцины недавно были сделаны доступными для заинтересованных производителей вакцин. В результате совместных усилий государственного и частного сектора была начата параллельная работа по разработке живых аттенуированных кандидатных вирусов гриппа для вакцин. Был разработан документ, представляющий собой обновленную оценку риска в отношении биобезопасности, проведенную ВОЗ, и рекомендации по производству и контролю качества человеческих гриппозных вакцин против вируса птичьего гриппа H7N9. Кроме того, могут быть использованы новые технологии производства вакцины, например, вакцинные антигены, полученные из культуры клеток ткани, и рекомбинантный HA. По-видимому, эти усилия сократят срок получения и производства вакцины против гриппа H7N9, если она будет необходима, однако до того, как в наличии будут иметься большие количества вакцины, вероятно, пройдет много месяцев.

9. Оценка факторов риска

Судя по низкой частоте выявления у домашней птицы и относительно большому числу случаев заболевания людей, выявленных с начала вспышки, вирусы гриппа H7N9, по-видимому, лучше передаются от животных людям, чем вирусы гриппа A(H5N1) азиатской линии. Шестого апреля 2013 года, как только эпидемиологические данные указали на то, что случаи заражения гриппом H7N9 связаны с контактом с домашней птицей на рынках живой птицы, муниципальные власти Шанхая распорядились закрыть рынки живой птицы. Некоторые крупные города восточного Китая предприняли аналогичные действия. Показатель числа новых случаев заражения людей гриппом H7N9, в которых клинические симптомы проявлялись в

последующие недели, после закрытия рынков значительно снизился, дополнительно свидетельствуя о том, что главным фактором риска является контакт с зараженной домашней птицей, особенно на рынках, где продается живая домашняя птица.

К настоящему времени расследования не выявили свидетельств устойчивого (продолжающегося) распространения этого вируса от человека к человеку; однако в нескольких небольших кластерах случаев заражения людей вирусом гриппа H7N9 нельзя исключить возможность ограниченного распространения вируса от человека человеку. Эпидемиологическое расследование, связанное с вступающими в контакт лицами, основывалось на развитии гриппоподобных симптомов, служившим основанием для сбора клинических образцов для лабораторной диагностики. Вследствие этого, бессимптомные случаи заражения, происходившие в результате контакта с зараженными людьми, могли избежать выявления, и для изучения этого вопроса необходимо будет тестировать образцы сыворотки, взятые от не имеющих симптомов лиц, вступающих в контакт с людьми, у которых болезнь была подтверждена. Знание знаменателя общего числа случаев заражения гриппом H7N9, включая бессимптомные, легкие с клинической точки зрения, тяжелые и смертельные случаи заболевания поможет получить информацию для оценки общей тяжести среди населения в целом. ВОЗ и государства-члены сохраняют бдительность в отношении данных о событиях большой значимости, включая следующие:

1. Новые случаи и кластеры заражения людей вирусом гриппа H7N9 в Китае и за пределами Китая
2. Передача вируса гриппа H7N9 от человека к человеку.
3. Мутации, включая те, которые связаны с афинностью связывания с рецептором, восприимчивостью к противовирусным средствам, вирулентностью и трансмиссивностью
4. Реассортация с человеческими сезонными вирусами или вирусами птичьего гриппа A(H5N1)

ВОЗ, в качестве ведущего технического ведомства, очень пристально следит за ситуацией и в сотрудничестве со своими партнерами разрабатывает и применяет соответствующие меры вмешательства.