# Надзор за сточными водами и окружающей средой
# Резюме по гриппу

Пилотная версия от 6 декабря 2024 г.

World Health Organization

В этом документе содержится информация о надзоре за сточными водами и окружающей средой (НСВОС) на наличие вирусов гриппа A и B. Данный документ следует использовать вместе с прилагающимся *Руководством НСВОС по одному или нескольким патогенам*, которое включает общую и сквозную информацию (доступно здесь).Это резюме составлено на основе актуальной на момент написания информации, взятой из общедоступных источников ВОЗ и ЦКЗ США.

## Краткий обзор НСВОС в отношении гриппа

- Грипп имеет большое значение для общественного здравоохранения во всем мире как из-за сезонного гриппа A и B, так и из-за пандемического потенциала человеческого и зоонозного гриппа A.
- Как было показано, в условиях наличия канализационных сетей НСВОС в отношении гриппа технически осуществим и оценивается как промежуточный с точки зрения его эффективности, операционной осуществимости, приемлемости, а также интеграции в рамках общих ответных мер на грипп и в качестве компонента многоцелевого НСВОС.
- Для оценки его использования в условиях отсутствия канализационных сетей фактических данных недостаточно.

*Таблица 1. Краткая оценка ключевых критериев НСВОС в отношении гриппа при наличии канализации*[a,b,c,d]

| Условия | Категориальная оценка (CA) / Убедительность доказательств (SoE) | Значимость для общественного здравоохранения | Осуществимость/ Относительная ценность | Техническая осуществимость | Операционная осуществимость | Приемлемость | Оптимизация: Комплексный ответ на заболевание | Оптимизация: Многоцелевой НСВОС |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Наличие канализации | CA | | | | | | | |
| | SoE | | | | | | | |

**Обозначения:**

**1. Категориальная оценка (CA) критериев**

| Категория | Код | Описание |
|---|---|---|
| Высокая | | Критерии оцениваются как соблюдающиеся на самом высоком уровне |
| Средняя | | Критерии оцениваются как соблюдающиеся на промежуточном уровне (возможно, что соблюдаются не все подкомпоненты критериев) |
| Низкая | | Соблюдение критериев оценивается как низкое |
| Не поддерживается | | Критерии оцениваются как не поддерживающиеся |
| Неприменимо | | Критерий неприменим ИЛИ не может оцениваться из-за недостаточных фактических данных |

**2. Убедительность доказательств (SOE)**

| Уровень доказательств | Код | Описание |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| Сильный | | Высококачественные последовательные доказательства, в том числе из нескольких соответствующих исследований/условий, масштабируемых, в течение длительного периода, с фактическими данными из условий выполнения программы, а не только из исследовательских работ или краткосрочных проектов. |
| Умеренный | | Соответствующие доказательства доступны, но не отвечают критериям классификации «Сильный»[c]. |
| Недостаточные доказательства | | Имеющиеся доказательства недостаточны, и необходимы дальнейшие исследования/оценки. |

[a] Более подробное описание критериев, используемых для оценки применимости НСВОС в отношении конкретного патогена, а также методов, используемых для оценки этих критериев, включено в *Руководство НСВОС по одному или нескольким патогенам*. Оценка в таблице 1 отражает краткую характеристику на глобальном уровне, но оценка на уровне отдельной страны может отличаться.

[b] Под наличием канализации понимается наличие закрытых канализационных сетей. Под отсутствием канализации понимается наличие различных установок, не объединенных в «канализационные сети», включая открытый дренаж и коллективные точки отбора проб. Небольшие септик-танки отдельных жилых домов или зданий не подходят для индивидуального отбора проб и отдельно здесь не рассматриваются. На сегодняшний день большая часть данных НСВОС получена с использованием канализационных сетей, зачастую в районах с высоким уровнем дохода. Тем не менее в мире большая часть населения пользуется разнородными неканализационными сооружениями, и это имеет значение для оценки различных категорий НСВОС.

[c] Эксперты не достигли консенсуса по оценке этих критериев. Здесь показано мнение большинства экспертов, есть другие оценки как выше, так и ниже.

[d] Доказательства, классифицированные как «умеренные», соответствуют одному или нескольким из следующих критериев: получены не из многочисленных источников, в течение короткого периода, без фактических данных на уровне выполнения программы, и/или когда результаты не являются последовательными или высококачественными.

ПОЛНАЯ ВЕРСИЯ

# Резюме

- **Сезонный, пандемический и зоонозный грипп оказывают глобальное влияние на здоровье человека и животных.** Сезонные вирусы гриппа А и В циркулируют среди людей каждый год, в умеренных климатических зонах заболеваемость ими носит сезонный характер. Вирусы гриппа А часто циркулируют также среди птиц, свиней и других видов животных. Они вызывают инфекции, склонные к межвидовому переносу, а также периодические зоонозные эпидемии и пандемии среди людей.
- Расширенная Глобальная система по эпиднадзору за гриппом и принятию ответных мер (рГСЭГО) обеспечивает глобальную платформу по контролю, поддержанию готовности и мерам реагирования на грипп, SARS-CoV-2 и другие респираторные патогены.
- Контроль гриппа и респираторных вирусов по конкретным случаям (у людей, птиц и других животных) дает важную эпидемиологическую, клиническую и вирусологическую информацию, необходимую для достижения приоритетных целей надзора по выявлению и оценке риска, мониторингу эпидемиологических и вирусологических характеристик гриппа и оценке мер профилактики и контроля гриппа на индивидуальном уровне. Кроме того, это позволяет отбирать образцы, необходимые для выбора штамма вакцины.
- В некоторых случаях НСВОС может предоставлять дополнительную значимую информацию о циркуляции вирусов гриппа, которую **могут использовать** местные органы власти для информирования о политике и мероприятиях в области общественного здравоохранения. Дополнительная информация НСВОС о наличии вирусов гриппа А, их геномных характеристиках и подтипах также может быть актуальной и полезной для здоровья как животных, так и людей.
- **Технически возможно** отслеживать уровни вируса гриппа А и В в ходе НСВОС с помощью фактических данных из разных канализационных установок, что коррелирует с количеством клинических случаев и позволяет получать своевременную информацию о тенденциях сезонного гриппа, включая время начала, пика и окончания сезонного гриппа. Несколько стран с высоким уровнем дохода были интегрированы в масштабный мониторинг гриппа А вместе с его подтипами (например, H5).
- Учитывая, что вирусы гриппа А циркулируют среди животных и людей, и существуют межвидовые инфекции, выбор аналитических методов и интерпретация результатов в отношении гриппа А представляет сложную задачу. Результаты НСВОС в отношении гриппа всегда следует рассматривать вместе с данными других мероприятий в рамках платформы «Единое здоровье». Одним из **ограничений** при объединении образцов НСВОС является невозможность различить источник обнаруженных вирусов гриппа, будь то человек, животное или оба источника.
- **Операционная осуществимость** программ НСВОС была продемонстрирована при масштабировании в районах со средним и высоким уровнем доходов и высоким охватом канализационными сетями, как правило, с добавлением гриппа к существующему НСВОС в отношении SARS-CoV-2.
- **Приемлемость** НСВОС оценивается как умеренная, есть опасения, что наличие гриппа А животного происхождения может усложнить интерпретацию результатов.
- При использовании НСВОС следует **интегрировать в качестве компонента мультимодального эпиднадзора в отношении гриппа.** НСВОС может быть относительно экономически эффективным и предоставлять своевременную информацию, представляющую большую часть населения, чем эпиднадзор на основе случаев заболевания, результаты которого зависят от индивидуального поведения при обращении за медицинской помощью, а также от доступности медицинских услуг.
- **Расширенный интегрированный контроль респираторных заболеваний**: Множественные респираторные патогены, включая грипп, SARS-CoV-2 и РСВ, были экономически эффективно интегрированы в качестве компонентов многоцелевого НСВОС, используя существующие

возможности НСВОС и действующие процессы отбора проб, лабораторных исследований и отчетности, если и когда они совпадали. Однако дизайн программы при этом приходится изменять, поскольку необходимы компромиссы между чувствительностью, своевременностью и экономической эффективностью.

- **Повышенная готовность к пандемии и реагирование на нее**: можно использовать гибкий режим НСВОС, если это уместно в текущих обстоятельствах. Например, как было показано в 2024 году во время затронувшей разные виды вспышки птичьего гриппа H5N1 (клада 2.3.4.4b), НСВОС обладает потенциалом ведущего индикатора в рамках надзора по линии «Единое здоровье» для выявления инфекции среди животных (например, как это было в США по сигналу, полученному при анализе сточных вод молочного производства вне периода сезонного гриппа).

- **Ключевые пробелы в знаниях** сохраняют приоритет для **дальнейших прикладных исследований**, к ним относятся:
  - контекстно-специфическое добавление ценности НСВОС в рутинном и гибком режиме к текущим приоритетам комплексного надзора системы рГСЭГО с учетом как сезонного гриппа, так и готовности к пандемии;
  - осуществимость и применение в общественном здравоохранении в обстоятельствах, где это может иметь дополнительную ценность и предоставлять полезную информацию наряду с текущим эпиднадзором в отношении гриппа;
  - методы характеристики, количественной оценки и интерпретации наличия вирусов гриппа А животного и человеческого происхождения и их подтипов с учетом фрагментированности генома и низких целевых показателей;
  - расчет затрат, соотношения плюсов и минусов для рутинного и гибкого режима НСВОС в отношении гриппа как компонента многоцелевого НСВОС.

ПИЛОТНАЯ ВЕРСИЯ

# Содержание

1. Общая информация ..... 1
1.1. Вирус и связанные с ним заболевания и факторы риска ..... 1
1.2. Глобальное бремя, географическое распределение и сезонность ..... 1
1.3. Пути передачи ..... 1
1.4. Зоонозные вирусы гриппа и пандемический потенциал для человека ..... 2
2. Информация, связанная с вирусами гриппа, сточными и природными водами ..... 3
2.1. Потенциальные источники попадания в сточные и природные воды ..... 3
2.2. Источники, не относящиеся к человеку, и зоонозное распространение ..... 3
2.3. Персистенция, деградация и риск заражения вирусом гриппа ..... 4
2.4. Опыт использования НСВОС в отношении сезонного гриппа ..... 5
2.5. Опыт платформы «Единого здоровья» по НСВОС, охватывающему птичий, животный и переданный от животных грипп А ..... 6
3. Контроль гриппа ..... 7
3.1. Общий контроль гриппа и меры реагирования ..... 7
4. Цели, подходы и соответствующие действия по линии НСВОС в области общественного здравоохранения ..... 8
4.1. Рутинный НСВОС в отношении гриппа ..... 8
4.2. Гибкий режим НСВОС в отношении гриппа ..... 9
4.3. Потенциальные действия по линии общественного здравоохранения в результате добавления НСВОС в отношении сезонного гриппа ..... 11
5. Дополнительные методологические соображения по НСВОС в отношении гриппа ..... 13
5.1. Методы отбора проб ..... 13
5.2. Лабораторные методы, биоинформатика и интерпретация ..... 14
5.3. Отчетность и коммуникации ..... 15
5.4. Приемлемость НСВОС в отношении вирусов гриппа ..... 16
6. Соображения по комплексному эпиднадзору и многоцелевому НСВОС ..... 17
6.1. Интеграция НСВОС в отношении гриппа в существующую систему надзора и реагирования ..... 17
6.2. Интеграция гриппа в рамках многоцелевого эпиднадзора НСВОС ..... 17
7. Основные пробелы в знаниях и приоритеты прикладных исследований ..... 18
7.1. Основные сильные стороны и ограничения ..... 18

ПОЛНАЯ ВЕРСИЯ

7.2. Приоритеты прикладных исследований с учетом их потенциала для улучшения эпиднадзора за гриппом.....18

Использованння литература

ПИЛОТНАЯ ВЕРСИЯ

# 1. Общая информация

## 1.1. Вирус и связанные с ним заболевания и факторы риска

Вирусы гриппа относятся к оболочечным РНК-вирусам семейства *Orthomyxoviridae*. Хотя известно четыре типа вирусов гриппа: A, B, C и D, для человека значимыми патогенами являются только вирусы гриппа A и B. Инфекция вирусом гриппа C обычно вызывает легкую форму заболевания, не вносит заметного вклада в сезонные эпидемии и далее здесь не обсуждается[1]. Клинические проявления гриппа A и B у человека колеблются от легкой до тяжелой формы заболевания и могут привести к смерти. Симптомы появляются через 1–4 дня после заражения и длятся обычно около недели. Обычные симптомы гриппа включают повышенную температуру, кашель, боль в горле, головную боль, ломоту в теле и усталость. Симптомы гриппа могут совпадать и не отличаться от симптомов других вирусных респираторных заболеваний, таких как риновирусы, COVID-19 (SARS-CoV-2) и респираторно-синцитиальный вирус (РСВ).

Большинство людей, инфицированных вирусом сезонного гриппа, выздоравливают без серьезных осложнений или последствий. Однако у некоторых людей отмечают повышенный риск развития тяжелой формы болезни, госпитализации или смерти, включая пожилых людей старше 65 лет, детей младше 5 лет, беременных женщин и лиц с хроническими заболеваниями, такими как астма, диабет или болезни сердца[2,3]. Риск тяжелого исхода значительно снижается за счет вакцинации от гриппа, своевременного приема противовирусных препаратов и своевременного доступа к медицинской помощи и поддерживающей терапии. Доступ к вакцинам от гриппа, противовирусным препаратам и поддерживающей медицинской помощи может сильно различаться.

## 1.2. Глобальное бремя, географическое распределение и сезонность

Вирусы сезонного гриппа широко распространены по всему миру, а вирусы гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B(Victoria) в течение сезона гриппа 2023–2024 годов обнаруживали во всех регионах ВОЗ[4]. По оценкам, ежегодно регистрируется около одного миллиарда случаев сезонного гриппа, в том числе от трех до пяти миллионов случаев с тяжелым течением заболевания, что становится причиной 290 000–650 000 летальных исходов от респираторных заболеваний[2]. Из-за расходов на здравоохранение, прогулов и потери производительности прямой и косвенный экономический эффект от гриппа рассматривается как значительный[5,6]. Хотя сезонные вирусы гриппа выявляются круглый год, в регионах с умеренным климатом их уровень циркуляции осенью и зимой обычно выше. В тропическом и субтропическом климате динамика распространенности носит более сложный характер, циркуляция возможна в течение всего года и отличается высокой изменчивостью сроков и интенсивности.

## 1.3. Пути передачи

Сезонные вирусы гриппа передаются от человека к человеку с инфекционными аэрозольными частицами либо по воздуху, как правило, путем прямого осаждения в дыхательных путях, либо через контакт, прямой или косвенный.

## 1.4. Зоонозные вирусы гриппа и пандемический потенциал для человека

Кроме того, вирусы гриппа А широко и регулярно циркулируют среди многих видов животных, чаще всего птиц и свиней. Далее вирусы гриппа А классифицируются на подтипы в зависимости от вариантов белковых молекул гемагглютинина и нейраминидазы на поверхности вириона. Все известные подтипы вирусов гриппа А были обнаружены у птиц, за исключением подтипов A(H17N10) и A(H18N11), которые были выявлены только у летучих мышей. Хотя зоонозная передача вирусов гриппа А встречается редко, отмечены спорадические случаи заражения людей и вспышки вирусов гриппа А, которые обычно циркулируют среди животных. Сообщалось о вспышках с высокой смертностью, в то время как серологические исследования показывают ограниченное распространение этих вариантов[7,8,9,10]. С момента появления в 2020 году птичий грипп А H5N1 клады 2.3.4.4b расширил круг своих хозяев, заразив более 200 видов, включая домашнюю птицу, молочных коров и других сельскохозяйственных, домашних и диких животных. По состоянию на август 2024 года зарегистрировано тридцать пять случаев заболевания людей гриппом A(H5N1), из которых семнадцать случаев вызваны межвидовым переносом клады 2.3.4.4b[11,12].

Вирусы гриппа животного происхождения, которые переходят к людям, а затем передаются от человека к человеку, могут вызывать и вызывали пандемии; одной из самых смертоносных в истории человечества была пандемия гриппа H1N1 в 1919–1920 гг.[13].

ПИЛОТНАЯ ВЕРСИЯ

# 2. Информация, связанная с вирусами гриппа, сточными и природными водами

## 2.1. Потенциальные источники попадания в сточные и природные воды

**Выделение вируса человеком:** респираторные патогены могут попадать в сточные воды и загрязненные человеком природные воды из фекалий, мочи или других источников. Другие (не туалетные) выделения также попадают в сточные воды и могут содержать инфекционные вирусы или фрагменты нуклеиновых кислот; эти выделения возникают в результате таких действий, как чистка зубов и сплевывание, утилизация салфеток для лица, мытье рук, принятие душа и т.п.

В частности, вирусы сезонного гриппа выделяются преимущественно из дыхательных путей и носоглотки, при этом выделение вируса у здоровых людей длится обычно менее 6 дней с ранним пиком содержания вируса на 1–2 день. Этот пик можно снизить при использовании определенных противовирусных препаратов[14,15]. Было показано, что у госпитализированных, тяжелобольных и иммунодефицитных лиц наблюдается более высокая вирусная нагрузка и более продолжительное выделение вируса. РНК вирусов сезонного гриппа А и В можно обнаружить в стуле как госпитализированных, так и амбулаторных инфицированных лиц, в том числе при отсутствии желудочно-кишечных симптомов, однако по частоте выделения в фекалиях и по методологии исследования наблюдается значительная вариабельность[16,17]. Отсутствие целевых рецепторов в кишечнике, относительно низкая вирусная нагрузка и низкое количество положительных посевов позволяют предположить, что обнаружение РНК вирусов сезонного гриппа в фекалиях, вероятно, связано с проглоченными выделениями, содержащими вирус, а не является следствием прямой кишечной инфекции[18].

В отличие от сезонного гриппа А, о том, выделяются ли и насколько часто вирусы зоонозного гриппа с фекалиями и мочой инфицированных людей, известно мало. Высокопатогенный птичий грипп (ВППГ) H5N1 может приводить к повышению показателей желудочно-кишечных симптомов у людей, инфицированных от птиц, и ex-vivo было продемонстрировано связывание этих вирусов с рецепторами кишечника человека и их локальная репликация[19,20]. Аналогичным образом, эксперименты ex-vivo показали, что различные клеточные линии, включая эпителиальные клетки кишечника человека, восприимчивы к новому вирусу H1N1 свиного происхождения, а также к птичьему гриппу H5N1 и H9N2[21,22]. В совокупности это предполагает, что при пандемическом человеческом гриппе роль фекального источника распространения, включая возможное наличие инфекционных вирионов, может быть выше по сравнению с сезонным гриппом, если схожий тропизм к кишечным органам будет выявлен у пандемических штаммов[21,19,23,20,24].

## 2.2. Источники, не относящиеся к человеку, и зоонозное распространение

Вирусы гриппа А широко циркулируют также среди птиц, свиней и других животных-хозяев и могут способствовать загрязнению сточных вод и отходов другой деятельности человека[25,26]. Во время вызванной вирусами клады 2.3.4.4b продолжающейся вспышки высокопатогенного птичьего гриппа (ВППГ) H5N1 в 2024 году было инфицировано беспрецедентное количество новых видов животных. Среди них была первая зарегистрированная вспышка вируса ВППГ H5N1 среди

молочного скота в Соединенных Штатах Америки. В ходе этой вспышки контроль сточных вод, которые, вероятно, включали промышленные сбросы молочного производства, включая молоко, выявил вирусы гриппа А и подтвердил, что данные вирусы являются вирусами гриппа A(H5N1) и обладают дополнительной геномной характеристикой[27,28]. Эта информация позволяют получить ретроспективную информацию о временном и географическом распространении вируса среди крупного рогатого скота в тех районах США, где были взяты пробы.

Образцы, отобранные в ходе НСВОС, могут содержать отходы жизнедеятельности человека и животных. Это зависит от многих факторов, включая тип канализационной системы, порядок землепользования и среду обитания диких животных в пределах водосборного бассейна, масштаб и тип промышленных выбросов, ливневых вод и других инфильтратов. Этот контекст важен для интерпретации результатов обнаружения вируса гриппа в ходе НСВОС, особенно вирусов животного происхождения или инфицирующих человека зоонозных вирусов.

## 2.3. Персистенция, деградация и риск заражения вирусом гриппа

Для выявления целевых значений вируса гриппа в сточных водах, интерпретации количественных уровней РНК и их тенденций важно учитывать следующие обстоятельства: количество вируса, выделяемого в систему в различных точках, его относительное распределение в компонентах сточных вод; время транзита в системе сточных вод; скорость деградации до точки отбора проб; присутствие любых ингибирующих факторов, а также методологические подходы и ограничения по корректировке этих переменных.

В предыдущем разделе были отмечены текущие данные о распространении вируса из связанных с человеком и других источников, а также пробелы в знаниях, относящиеся к количеству вируса, выделяемого в систему в различных точках. Имеющиеся данные о скорости деградации РНК вируса гриппа в различных условиях в сточных водах ограничены. Повышение температуры связано с более быстрой деградацией. В одном исследовании вирусы гриппа А быстрее распадались по сравнению с другими протестированными патогенами, включая SARS-CoV-2, норовирус и сальмонеллу[29]. При этом другое исследование с участием нескольких патогенов показало, что в диапазоне температур и продолжительности, типичном для прохождения сточных вод, распад носил умеренный характер (<20%)[30].

Имеются доказательства того, что грипп распределяется в твердую, а не в жидкую фазу. При этом во взвешенных твердых частицах и в осадке создается гораздо более высокая концентрация РНК, чем в супернатанте[31,32,33]. В настоящее время нет доказательств того, что вирусы гриппа могут расти или размножаться вне организма хозяина.

Важно также учитывать возможность наличия инфекционного вируса, представляющего риск для санитарно-технических работников и других лиц, контактирующих со сточными водами и загрязненными человеком природными водами. Исследования, в ходе которых отбирали образцы кала у пациентов, инфицированных вирусами сезонного гриппа с тяжелой формой инфекции, показали низкий уровень положительных результатов посевов. Это позволяет предположить, что наличие инфекционного вируса в кале встречается редко[16,17]. Тем не менее, для лиц, подвергающихся профессиональному воздействию, рекомендуются стандартные меры защиты от инфекционных опасностей.

## 2.4. Опыт использования НСВОС в отношении сезонного гриппа

Расширяется многолетний опыт применения НСВОС в отношении сезонного гриппа A и B в различных странах с высоким и средним уровнем дохода, включая Европу, Северную Америку, Азию, Океанию и Африку[30]. Эмпирические данные, полученные в разных условиях, показывают, что аналитически возможно выявлять и интерпретировать результаты ПЦР для гриппа A и гриппа B. Кроме того, наблюдались последовательные и высокие корреляции между динамикой показателей наблюдения за состоянием здоровья населения в отношении гриппа (таких как количество амбулаторных случаев гриппоподобных заболеваний, лабораторно подтвержденных госпитализаций по поводу гриппа и пропусков занятий в школах) и результатами измерения проб из сточных вод в различных условиях и масштабах[31,35,36,37,38,39,40,41,42,43,30,44,45,33,46]. НСВОС в отношении гриппа обычно объединяют с SARS-CoV-2 в рамках многоцелевого НСВОС, исходя из существующих процессов сбора образцов и их обработки, которые проявляют синергию, и общедоступных национальных панелей НСВОС, показывающих результаты в отношении гриппа параллельно с SARS-CoV-2, респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) или другими патогенами. Однако извлечение вирусной РНК из твердой фазы намного выше, чем из жидкой, а мультиплексные подходы требуют оптимизации и корректировки, если уровень присутствия разных целевых объектов заметно различается. По этим причинам некоторые группы используют различные рабочие процессы отбора проб или анализа, включая параллельные анализы по одному показателю для оптимизации чувствительности. Существуют компромиссные и альтернативные варианты между оптимизацией чувствительности в отношении гриппа и/или других патогенов и экономической эффективностью рабочих процессов, оптимизирующих использование ресурсов.

Результаты НСВОС по гриппу обычно отображаются в виде количественных или полуколичественных показателей, которые можно нормализовать по фекальному или другому биомаркеру (например, по РНК вируса слабой крапчатости перца — PMMoV) или по потоку, который корректируется с учетом таких факторов, как разбавление и/или численность населения. Опыт работы с разными канализационными системами показывает, что в зависимости от сравниваемых систем наблюдения результат НСВОС можно использовать в качестве ведущего индикатора (или индикатора, близкого к реальному времени) для надежного выявления начала пика сезонного гриппа и его длительности в сообществах различных масштабов[31,36,39,41,45]). Есть также примеры экспериментальной проверки концепции в высоколокализованных условиях, таких как школы, университеты и другие учреждения[44,4733].

В литературе в большинстве примеров применения НСВОС в отношении гриппа используются лабораторные методы, которые могут различать вирусы гриппа по типу (A или B), но не по подтипу (например, различая тип A(H3N2) от A(H1N1)pdm09 или A(H5N1)). Сейчас многочисленные исследовательские и надзорные группы сообщают о своих методах определения подтипа вирусов гриппа в ходе НСВОС с использованием целевых праймеров и зондов, включая подтверждение последовательности[31,36,37,48,49]. Исследователи из Техаса сообщили о секвенировании методом гибридного захвата 450 различных патогенных вирусов, включая грипп, а также об идентификации подтипов вируса гриппа A H1N1, H3N2 и H5N1[42,28]. Учитывая вирусную фрагментацию и множество индивидуальных источников в объединенном образце, что исключает секвенирование с длительным чтением, все эти подходы должны решать методологические проблемы, включая

сопряжение последовательностей генов H и N из объединенных последовательностей в образцах сточных вод.

В настоящее время ведутся исследования и разработки для дальнейшего обновления и проверки этого и других применений НСВОС в отношении гриппа; они включают мониторинг серологических иммунных маркеров и оценку их связи с иммунитетом на уровне популяции[18].

## 2.5. Опыт платформы «Единого здоровья» по НСВОС, охватывающему птичий, животный и переданный от животных грипп А

Имеющийся опыт платформы «Единого здоровья» по НСВОС в отношении гриппа ограничен; для этого требуется учитывать все вирусы гриппа, которые могут попадать в сточные и природные воды, интерпретировать эти результаты и любые соответствующие действия. Для гриппа А они включают сезонные вирусы гриппа А человека, а также вирусы гриппа А, происходящие от птиц, животных, переданные от животных и пандемические вирусы человека. Как отмечалось ранее, уже существуют мультимодальные системы контроля гриппа, включая надзор за птицами, другими животными и людьми, и пока не ясно, соответствует ли НСВОС конкретному приоритету контроля там, где возникает пробел.

Тем не менее, следует рассмотреть один недавний пример — вспышку гриппа A(H5N1) в 2024 году среди молочного скота в Соединенных Штатах, когда сигналы НСВОС противоречили материалам клинического надзора; высокие уровни вирусов гриппа А в сточных водах не соответствовали количеству случаев гриппа у людей в ходе клинического надзора. Дополнительный ретроспективный анализ образцов из сточных вод пролил свет на сроки и масштабы вспышки вируса H5N1 у молочного скота в 2024 году в США, учитывая, что сточные воды могли содержать промышленные отходы от переработки молока или пострадавших ферм[50,28].

Предварительные исследования показывают, что секвенирование нуклеиновых кислот вируса гриппа А, обнаруженных в образцах сточных вод, позволяет дополнительно различать подтипы вируса гриппа А, тем самым создавая возможность для перспективного мониторинга гриппа человеческого и животного происхождения в пробах одного и того же водоема[26]. Сообщается, что разработка и применение целевых праймеров и зондов, соответствующих новым эпидемическим/пандемическим контекстам, и с быстрым временем выполнения в рамках прикладных исследовательских лабораторий технически осуществимы[37]. С мая 2024 года в дополнение к продолжающемуся надзору за сезонными вирусами гриппа А, SARS-CoV-2 и другими патогенами Национальная система контроля сточных вод США интегрировала масштабный контроль подтипа H5 с использованием опубликованных методов[50] на более чем 150 участках в 41 штате[51].

# 3. Контроль гриппа

## 3.1. Общий контроль гриппа и меры реагирования

Глобальная стратегия по гриппу охватывает период 2019–2030 годов и всесторонне описывает целостный подход к гриппу от эпиднадзора до профилактики и контроля заболеваний, включая усиление сезонной профилактики и контроля, а также готовность к будущим пандемиям[33]. Возглавляемая ВОЗ расширенная Глобальная система эпидемиологического надзора за гриппом и принятия ответных мер (рГСЭГО) состоит из лабораторных, эпидемиологических и надзорных групп, которые регулярно осуществляют комплексный контроль гриппа, SARS-CoV-2 и РСВ на базе соответствующих учреждений[53,54]. рГСЭГО обеспечивает глобальный механизм контроля, готовности и реагирования на сезонный, пандемический и зоонозный грипп, а также платформу для эпидемиологического мониторинга гриппа и оповещения о новых вирусах гриппа и других респираторных патогенах.

Можно использовать разные подходы контроля для обнаружения вирусов гриппа, мониторинга циркуляции вирусов, тяжести сезонного и несезонного гриппа[55]. Интегрированный дозорный эпиднадзор за гриппом человека обычно проводят по всему миру, он включает синдромный надзор за гриппоподобными заболеваниями (ГПЗ) и тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ) наряду со связанными клиническими, демографическими и лабораторными исследованиями. Для получения информации о тяжести заболевания и циркуляции вирусов гриппа также важен контроль смертности и вирусологии. Нехватка ресурсов может ограничивать надзор за гриппом только теми месяцами, которые обычно отмечены более высокими уровнями циркуляции сезонных вирусов. Для разработки и оптимизации состава вакцин против гриппа необходим контроль случаев заболевания, который позволяет получить образцы для геномной характеристики циркулирующих штаммов гриппа. Приоритеты рГСЭГО заключаются в укреплении контроля случаев заболевания с интеграцией его в национальные системы диагностики и надзора.

Национальные системы, в свою очередь, дополняют надзор платформы «Единого здоровья», включающий контроль вирусов гриппа А у птиц, других животных и в окружающей среде, а также другие межведомственные мероприятия по обеспечению готовности к пандемии, с учетом того, что грипп А остается пандемической угрозой с вероятным зоонозным источником.

# 4. Цели, подходы и соответствующие действия по линии НСВОС в области общественного здравоохранения

НСВОС всегда рассматривается как часть местного мультимодального надзора. Данные контроля из разных источников должны дополнять друг друга и интегрироваться, чтобы формировать актуальную информацию, а не разрозненные сведения. Чтобы рассматривать вопрос о внедрении НСВОС, он должен обладать потенциалом для формирования дополнительной ценности в местных обстоятельствах. Кроме того, внедрение НСВОС означает отсутствие вреда, в том числе сохранение контроля гриппа по случаям заболеваний.

В некоторых странах с высоким и средним уровнем дохода на национальном или субнациональном уровнях с 2022 года был реализован масштабный НСВОС, в основном в отношении сезонного гриппа вместе с другими респираторными патогенами. В настоящее время ВОЗ не требует, чтобы страны представляли отчеты по НСВОС в рамках системы рГСЭГО.

НСВОС может способствовать достижению 2-й стратегической цели Глобальной стратегии по гриппу на 2019–2030 годы по укреплению глобального надзора за гриппом. В частности, это может включать укрепление интегрированных систем надзора и лабораторных систем, расширение возможностей для межсекторальных расследований и реагирования на вспышки сезонного гриппа человека, а также на вспышки зоонозного гриппа и других респираторных заболеваний и изучение бремени заболеваний[56].

Конкретные подходы к НСВОС в отношении гриппа могут включать одно или несколько из следующих направлений:

## 4.1. Рутинный НСВОС в отношении гриппа

**Рутинный НСВОС в отношении гриппа** в соответствующих географических рамках и в интересующие периоды, обеспечивающий

> **Рутинный НСВОС** в отношении гриппа включает последовательные методы отбора проб и анализа в согласованные периоды времени (например, до и во время ожидаемого сезона гриппа).

- количественные сезонные тенденции гриппа с идентификацией начала сезона или вспышки, его пика, колебаний и окончания/смещения, а также циркуляции вируса гриппа вне сезонных рамок (с постоянством во времени, не зависящим от изменений в поведении при обращении за медицинской помощью или от доступности услуг);
- идентификацию циркулирующих подтипов вируса гриппа и/или интересующие целевые мутации.

## 4.2. Гибкий режим НСВОС в отношении гриппа

**Гибкий режим НСВОС в отношении гриппа**, когда он вызван (и если вызван) конкретной локальной оценкой риска или повышенным риском распространения, или пандемией гриппа, предоставляющий

- Обнаружение вирусов гриппа с помощью целенаправленного отбора проб, а также соответствующих лабораторных анализов, может помочь в:
  - раннем предупреждении;
  - определении пространственных и временных параметров реагирования на вспышку или для лучшего изучения эпидемиологии сезонного гриппа (например, в других климатических условиях, помимо умеренных);
  - определении геномной характеристики (подтипы и мутации, представляющие интерес).

**Гибкий режим НСВОС** означает ограниченный по времени надзор с определенным триггером для начала и отличается от рутинного контроля; гибкий режим НСВОС включает в себя проведение новых ограниченных по времени мероприятий или целенаправленных изменений в существующей программе НСВОС, например, более частый отбор проб или в дополнительных местах, сокращение времени выполнения до получения результатов и/или выполнение новых или других анализов.

Страны могут добавлять конкретные подходы и цели НСВОС, соответствующие их контексту и потребностям.

Обратите внимание, что все они требуют **конкретных мероприятий по обеспечению готовности** для формирования местных возможностей и потенциала для внедрения, а также **непрерывного улучшения качества** в целях укрепления экономически эффективного контроля сезонного гриппа и комплексного респираторного надзора в рамках многоцелевого НСВОС. Для масштабирования необходимо провести контекстную методологическую проработку, валидацию и оптимизацию, включая нормализацию для корректировки по разбавлению и численности популяции, а также для изучения геномов или для определения подтипов.

Что касается вирусов гриппа А животных, их распространения и готовности к пандемии, протоколы по идентификации циркулирующих подтипов в рамках контроля были разработаны в отношении гриппа A/H5, A/H7 и A/H9. В контексте новой вспышки A/H5N1 клада 2.3.4.4b среди молочного скота в США, охватившей несколько штатов, в рамках программы NWSS Центров по контролю и профилактике заболеваний США был реализован масштабный надзор за подтипом H5 совместно с контролем вируса гриппа А, который с мая 2024 года охватил более 340 участков. Однако, по всей видимости, в других местах в подобном масштабе мониторинг подтипов еще не был реализован[51]. Многие лаборатории, проводящие тестирование сточных вод, сформировали определенный потенциал для оценки вируса гриппа А, включая определение подтипов и/или секвенирование, поскольку в рамках глобального синхронизированного отбора проб GLOWACON с участием более 30 стран вирусы гриппа А и H5N1 были выбраны в качестве целевых объектов, характеризующихся широким глобальным распространением.

Дополнительным преимуществом является то, что методологические достижения по линии НСВОС, вероятно, можно будет напрямую применять для других форм контроля гриппа в рамках

платформы «Единое здоровье», таких как надзор за птицами и в местах высокого риска контакта человека и животных, например, на рынках, фермах и скотобойнях.

ПИЛОТНАЯ ВЕРСИЯ

## 4.3. Потенциальные действия по линии общественного здравоохранения в результате добавления НСВОС в отношении сезонного гриппа

**Вероятные действия по линии общественного здравоохранения в результате <u>рутинного</u> НСВОС в отношении гриппа** (по сравнению с другими видами надзора за гриппом) могут включать:

- своевременное выявление выхода за границы обычной сезонной циркуляции, а также начало, интенсивность, пик и смещение/конец местного сезона или вспышки (что иными методами невозможно), это, в свою очередь, позволяет принимать конкретные и эффективные решения в области общественного здравоохранения, которые оптимизируют распределение ресурсов и результаты по линии здравоохранения. Они могут включать в себя один или несколько следующих вариантов:
  - административные решения по срокам проведения вакцинации, логистике, кадровому обеспечению системы здравоохранения и т.д.;
  - оказание медицинской помощи пациентам с рекомендациями по категориям повышенного риска, использованию противовирусных препаратов и т.д.;
  - коммуникации в СМИ для информирования о защитных мерах (использование масок, социальное дистанцирование и т. д.) и мероприятиях по охране здоровья (доступ к вакцинам, противовирусным препаратам и/или медицинской помощи и т. д.).
- экономически эффективный интегрированный контроль респираторных заболеваний, своевременно выявляющий тенденции по активности инфекции вируса гриппа, а также SARS-CoV-2, РСВ и/или других респираторных патогенов для информирования о патоген-специфичных и патоген-независимых действиях, включая расширение услуг системы здравоохранения, клинической помощи и коммуникаций в СМИ, дополняющих отслеживание по симптомам;
- сравнение многолетних, многосезонных данных симптоматического надзора с результатами стабильного режима НСВОС (с учетом того, что внедрение клинического тестирования и доступ к нему зависят от множества факторов и относятся только к пациентам с симптомами).

**Другие потенциальные применения в общественном здравоохранении** (которые потребуют дополнительных исследований и проверки), способные повысить ценность по сравнению с текущим режимом контроля:

- своевременное выявление необычных сигналов и начало дополнительного расследования, например
  - выявление подтипа, вызывающего беспокойство, или быстрое увеличение уровня вируса в популяции;
  - несогласованные результаты по сточным водам и клиническому наблюдению, что может указывать на появление зоонозного источника (или изменение тропизма тканей и выделения вируса.)

ПРОЕКТ ВЕРСИЯ

Описанные ниже потенциальные применения гибкого режима контроля в первую очередь требуют дополнительных исследований, а также локальной валидации, оптимизации и специальных мероприятий по обеспечению готовности.

**Потенциальные применения по линии общественного здравоохранения и связанные с ними действия, вытекающие из гибкого режима НСВОС в отношении гриппа**, включают:

- Изучение географических и временных параметров обнаружения вируса в ответ на вспышку или особенно тяжелую эпидемию (с высоким бременем заболевания) для определения географических рамок и оценки ответных мер (аналогично действиям во время чрезвычайной фазы пандемии SARS-CoV-2).
- В рамках реагирования на распространяющуюся среди людей эпидемию животных, в соответствии с подходом «Единого здоровья» можно использовать гибкий режим НСВОС для понимания географических и временных тенденций при обнаружении определенного подтипа гриппа А. Однако необходимо будет тщательно учесть потенциальный вклад человека и других животных в загрязнение сточных и природных вод.
    - Целевая стратегия отбора проб в рамках подхода «Единого здоровья» будет определяться конкретными целями надзора, который может быть ориентирован на людей и/или животных.
    - Именно передача от человека к человеку (а не межвидовой перенос) с сопутствующей угрозой пандемии может инициировать усиленные ответные меры НСВОС, аналогичные пандемии COVID.
    - Требуются целевые праймеры и зонды для определения подтипов и/или секвенирования угрожающего в данном контексте патогена (например, сезонного штамма гриппа, ВППГ H5N1, другого ВППГ, нового свиного штамма H1N1 или другого) на фоне циркулирующих сезонных и животных вирусов гриппа. Они также потребуют локальной валидации, оптимизации и интерпретации в рамках данного контекста.

Существуют и другие потенциальные варианты использования высоколокализованных условий, например, для домов престарелых, больниц или исправительных учреждений или для других групп населения, как подвергающихся повышенному риску, так и для тех, кому могут быть полезны целевые вмешательства.

ПРОЕКТ ВЕРСИЯ

# 5. Дополнительные методологические соображения по НСВОС в отношении гриппа

Этот раздел следует читать вместе с общими методологическими соображениями в разделе 5 *Надзор за сточными водами и окружающей средой в отношении одного или нескольких патогенов: Руководство по расстановке приоритетов, внедрению и интеграции* (доступно здесь).

## 5.1. Методы отбора проб

Рутинный режим НСВОС требует стабильного отбора проб со стабильным местом, типом и частотой отбора проб для мониторинга количественных тенденций по уровню вируса гриппа в популяции в течение интересующего периода. Для сезонного гриппа в умеренных климатических зонах целевым является период сезона гриппа; в том числе непосредственно перед началом сезона гриппа (для определения начала) и периодически до окончания сезона. Тем не менее внесезонный отбор проб можно рассматривать как характеризующий циркуляцию внесезонного гриппа, а также в целях ситуационной осведомленности.

Выбор места отбора проб направлен на выявление информативных дозорных участков и, как правило, приоритет при этом отдается высокому охвату населения с географическим представительством крупных населенных пунктов. Как при наличии канализационных сетей, так и в их отсутствие, поиск дозорных участков ведут в таких местах, где популяция данного водосбора является репрезентативной для интересующего сообщества, а последующее обобщение результатов в отношении более широких слоев подверженного риску населения представляется обоснованным. Эти участки в большинстве случаев соответствуют текущим приоритетам по отбору проб в рамках НСВОС в отношении как SARS-CoV-2, так и полиомиелита, но могут отличаться для трох или других патогенов с отличающейся эпидемиологией.

Выбор мест отбора проб требует знания местных условий, включая системы санитарии и динамику поступления продуктов человеческой жизнедеятельности от лиц, проживающих, работающих или посещающих выбранные места. Поскольку вирусы гриппа А человеческого и животного происхождения циркулируют совместно, и их РНК можно обнаружить в продуктах жизнедеятельности человека и животных, следует предпринять усилия для дифференциации источников отходов, попадающих на данный участок, в том числе от людей, животных или в результате промышленных, коммерческих или производственных процессов. Еще одним обстоятельством, которое необходимо учитывать, является разбавление и ингибирование, обусловленное химическими загрязнителями. Все эти входные данные могут меняться со временем.

Как подчеркивается в последнем разделе о пробелах в знаниях, существует относительно немного фактических данных, касающихся оптимальных параметров отбора проб (например, тип выборки, образец (в твердом или жидком виде), частота отбора, место) в зависимости от различных глобальных условий в отсутствие канализационной сети, все это требует дальнейших прикладных исследований[32,34].

Затраты можно оптимизировать, если использовать рабочие процессы отбора проб в рамках уже существующего НСВОС там и тогда, где и когда это возможно, при согласовании с конкретными целями контроля. Это означает использование тех же самых процессов отбора проб и транспортировки, которые уже применяются в отношении SARS-CoV-2, полиомиелита или других целевых объектов НСВОС. В умеренных климатических зонах периодический одномоментный отбор проб в начале сезона, в середине сезона и в конце сезона может обеспечить получение адекватных данных, если цель контроля гриппа (или комбинированного респираторного заболевания) заключается в первую очередь в выявлении начала и конца сезона и/или в определении относительной распространенности подтипов.

При гибком режиме контроля для соответствия конкретным, ограниченным по времени целям частоту отбора проб, время выполнения от начала до конца и, при необходимости, место предполагаемого отбора проб также можно изменять с учетом осуществимости и затрат для минимизации дополнительных потребностей в ресурсах. Сохранение образцов, собранных в рамках многоцелевой программы НСВОС, позволяет также ретроспективно проводить дополнительное тестирование образцов, если это окажется необходимо.

Другие соображения по отбору проб, такие как выбор типа отбора проб (жидкие ловушки, составные, пассивные пробы, осевшие твердые частицы/активированный осадок), частота отбора проб, время транспортировки и оборота, а также пороговые значения для изменения режима отбора проб, рассматриваются в Руководстве НСВОС в отношении одного или нескольких патогенов.

## 5.2. Лабораторные методы, биоинформатика и интерпретация

В контексте многоцелевого НСВОС, основанного на уже существующем НСВОС в отношении SARS-CoV-2, методы обработки образцов перед анализом, включая сбор проб, экстракцию и концентрацию, согласованы и являются синергетическими с методами, установленными для SARS-CoV-2[18]. В местных условиях методы необходимо оптимизировать и валидировать для каждого конкретного патогена. Многие лаборатории сообщали о превосходных результатах (включая извлечение и чувствительность) при использовании твердой матрицы по сравнению с жидкими образцами для вирусов гриппа, однако для других патогенов обычно используют другие типы проб (например, ловушки и ковши для полиомиелита и пассивный отбор проб или жидкой фазы для SARS-CoV-2). Кроме того, вирусы гриппа обычно присутствуют в более низкой концентрации, чем SARS-CoV-2, а также фекальные биомаркеры. Поэтому использование мультиплексных анализов требует учета различных целевых значений для разных патогенов и корректировок по таким параметрам, как относительный объем образца, чтобы свести к минимуму возможность ошибки в виде нераспознавания более редкого целевого объекта. В настоящее время, даже при использовании одного и того же образца, в нескольких исследовательских лабораториях запускают параллельные одноплексные анализы, что влечет за собой значительное повышение затрат. Принимая во внимание эти технические соображения, необходимо искать компромиссные варианты, поскольку возможность объединять рабочие процессы, насколько это обоснованно и практически осуществимо, обеспечит значительную экономию затрат и ресурсов. Сообщается, что широко используемые и проверенные молекулярные методы, включая одноплексные и мультиплексные анализы, обнаруживают присутствие РНК вирусов гриппа А и В на уровне выше предела обнаружения и позволяют нормализовать количественные результаты по фекальным

биомаркерам или скорости потока для возможности корректировки по численности популяции, разбавлению и другим факторам[45,57–61].

Объем литературы по стандартизированным, масштабируемым методам определения подтипов в образцах сточных вод с помощью ОТ-ПЦР и геномного секвенирования растет[31,37,49,50]. Существуют различные платформы и биоинформативные панели, в которых используются глобальные справочные базы данных по нуклеотидным последовательностям вируса гриппа. Доступны справочные последовательности, ЦКЗ предоставляет такую опубликованную справочную информацию по результатам секвенирования[62].

В частности, с учетом того, что вирусы гриппа А являются также патогенами животных с широким спектром хозяев — птиц, свиней и других животных, и могут потенциально инфицировать широкий спектр видов, необходимо учитывать вероятность вклада других видов, помимо людей, в результаты НСВОС при их интерпретации (и ценность НСВОС для контроля в рамках подхода «Единого здоровья», включая эпиднадзор за животными). Необходимо иметь проверенные масштабируемые методы, чтобы различать подтипы вируса гриппа А, а также для получения дальнейшего подтверждения и геномной характеристики в референтных лабораториях в случае необходимости информирования о соответствующих действиях. Выявленные подтипы вируса гриппа А, которые обычно имеют животное происхождение, нельзя приписать к человеческому источнику только по результатам НСВОС (например, как следствие межвидового переноса). В зависимости от контекста может потребоваться дальнейшее расследование и перекрестные проверки с другой информацией клинического и зоонозного эпиднадзора; например, повторное обнаружение в ходе НСВОС подтипа H5 или последовательности H5N1 при отсутствии известных местных инфекций животных. Хотя невозможность различить источник в объединенной выборке образцов накладывает известное ограничение на интерпретацию, она также дает возможность НСВОС вносить свой вклад в результаты как клинического, так и зоонозного эпиднадзора одновременно[26,50,63].

## 5.3. Отчетность и коммуникации

Во всем мире существует широкий спектр отдельных отчетов и панелей мониторинга, специфичных для стран и локаций, включая результаты НСВОС и полезные визуализации для гриппа, а также других респираторных патогенов (например, SARS-CoV-2, РСВ, метапневмовируса человека) с нормализацией по фекальным биомаркерам. Одним из таких ресурсов с ежемесячными отчетами, в которых обобщается имеющаяся глобальная деятельность НСВОС в отношении SARS-CoV-2, гриппа, РСВ и других патогенов со ссылками на страновые и субнациональные панели мониторинга, является Обсерватория Европейского союза по сточным водам для общественного здравоохранения[64].

Несмотря на происходящую конвергенцию, сохраняется большое разнообразие аналитических и отчетных подходов, включая способы нормализации, корректировки, агрегации и отображения данных. Как описано в руководящем документе, информация, представляющая интерес в отношении гриппа, включает данные, связанные со всеми аспектами НСВОС. К этим данным относятся: тенденции (изменения) активности вирусов гриппа географически и с течением времени; типы и подтипы гриппа (если установлены), географический контекст мест отбора проб (например, мобильность населения между водосборным бассейном и соседними общинами,

источники отходов, которые собираются на месте, близость этого места к источникам птичьего и животного происхождения). Наилучшей практикой является визуализация и представление данных НСВОС вместе с остальными данными эпиднадзора за гриппом и другими респираторными патогенами, что обеспечивает дополнительный контекст для данных НСВОС и улучшает интеграцию соответствующего контроля гриппа для доступного объединенного наблюдения и реагирования. Этот подход проиллюстрирован на панели мониторинга инфекционных заболеваний в Швейцарии[65].

Коммуникация со значимыми заинтересованными сторонами должна быть адаптирована в соответствии с целью и контекстом контроля, включая ответственные департаменты здравоохранения, администраторов системы здравоохранения, врачей, широкую общественность и, при необходимости, участников платформы «Единого здоровья» из представителей правительства, промышленности и практикующих ветеринаров.

## 5.4. Приемлемость НСВОС в отношении вирусов гриппа

В рамках большой объединенной популяционной выборки анализы отдельных лиц в ходе НСВОС не идентифицируются, а образцы отбирают для конкретных целей общественного здравоохранения с контролем, осуществляемым ответственным органом здравоохранения. Похоже, что отбор проб для НСВОС не вызывает этических проблем на уровне населения в отношении респираторных патогенов в целом.

Однако для гриппа А существуют некоторые особые опасения, вызванные сложностью интерпретации результатов ПЦР для вирусов гриппа А. Как отмечалось ранее, если система НСВОС в отношении гриппа будет внедрена, важно учитывать вирусы гриппа животного происхождения и информацию клинического эпиднадзора, чтобы гарантировать принятие соответствующих мер и не отвлекать ресурсы от более приоритетных мероприятий по контролю гриппа. Как уже отмечалось, внедрение НСВОС в отношении гриппа не должно нарушать или ставить под угрозу более приоритетные мероприятия по контролю гриппа, такие как дозорный эпиднадзор за гриппоподобными или тяжелыми острыми респираторными заболеваниями и вирусологический эпиднадзор. Межведомственные этические вопросы обсуждаются в обзорном документе НСВОС.

ПРОЕКТ ВЕРСИЯ

# 6. Соображения по комплексному эпиднадзору и многоцелевому НСВОС

## 6.1. Интеграция НСВОС в отношении гриппа в существующую систему надзора и реагирования

- Поскольку НСВОС в отношении сезонного гриппа появился сравнительно недавно и его место в мультимодальном эпиднадзоре за гриппом развивается, пока существенной интеграции на глобальном или локальном уровнях еще не произошло (за некоторыми исключениями в виде лидеров, таких как Венгрия и Швейцария[65]). Существует потенциал улучшения интеграции, в том числе на этапе планирования для оптимизации дополнительного мультимодального эпиднадзора, а также на этапе анализа и отчетности для лучшей визуализации и использования объединенной информации по гриппу в целях информирования о политике и практических решениях в области общественного здравоохранения.

## 6.2. Интеграция гриппа в рамках многоцелевого эпиднадзора НСВОС

- Существующие мероприятия НСВОС в отношении SARS-CoV-2 или других патогенов позволяют интегрировать НСВОС в отношении гриппа с низкой предельной стоимостью и существенной согласованностью с несколькими рабочими процессами, хотя может потребоваться компромисс между оптимальными методами для индивидуальной чувствительности к патогенам и распределением ресурсов.
- Точно так же рутинные мероприятия НСВОС в отношении гриппа обеспечивают местные возможности, которые позволяют инициировать гибкий режим НСВОС, повышая **локальную готовность к эпидемиям/пандемиям и способность реагирования на возникающий зоонозный или пандемический грипп.**
- Во многих районах с высоким уровнем дохода многоцелевой эпиднадзор в рамках НСВОС уже объединяет обнаружение нескольких респираторных патогенов из одних и тех же образцов, включая, например, грипп, РСВ и SARS-CoV-2, что способствует **интегрированному респираторному эпиднадзору** с общедоступными панелями мониторинга, выявляющими тенденции по нескольким респираторным патогенам.

ПРОЕКТ ВЕРСИЯ

# 7. Основные пробелы в знаниях и приоритеты прикладных исследований

## 7.1. Основные сильные стороны и ограничения

Основные сильные стороны и ограничения НСВОС описаны в общем руководящем документе, в котором отмечается относительно малый объем фактических данных НСВОС из районов с неблагоприятными санитарными условиями (за исключением полиомиелита).

Ограничения, характерные для НСВОС в отношении вирусов гриппа, подчеркнуты и в этом резюме, они включают:

- как правило, в сточных водах концентрации сезонных вирусов гриппа A и B намного ниже по сравнению с SARS-CoV-2 (и в зонах умеренного климата носят преимущественно сезонный характер);
- разработка, гармонизация и стандартизация НСВОС в отношении гриппа, затрагивающая все аспекты деятельности, находится на ранней стадии; эти аспекты включают оптимальный отбор проб, влажные и сухие аналитические методы, биоинформативные панели, интерпретацию, интеграцию и отчетность (при наличии некоторых лидеров в этих процессах);
- текущее отсутствие надежных масштабируемых аналитических методов, включая определение подтипов и секвенирование;
- невозможность отличить источник любого вируса гриппа A из образцов НСВОС от птичьего гриппа, гриппа A другого животного происхождения и/или от вируса, перенесенного в популяцию человека;
- ограниченные данные о распространении вирусов гриппа среди людей, в том числе инфицированных вирусами гриппа зоонозного происхождения;
- недостаток информации о стабильности в сточных и природных водах в соответствующих условиях конкретных патогенов, включая вирусы сезонного гриппа и другие вирусы гриппа A, а также о вероятности присутствия инфекционного вируса.

## 7.2. Приоритеты прикладных исследований с учетом их потенциала для улучшения эпиднадзора за гриппом

Ключевые рекомендуемые области прикладных исследований включают:

- гармонизация (и стандартизация, где это возможно и целесообразно) методов НСВОС в рамках всего рабочего процесса с определением подходов и требований передовой практики;
- фактические данные для определения контекстно-зависимой дополнительной ценности и ограничений как рутинного, так и гибкого режима НСВОС для текущих приоритетов эпиднадзора за гриппом с учетом сезонного гриппа, гриппа животных, представляющего зоонозную угрозу для людей (например, вспышка H5N1 клады 2.3.4.4b), а также готовность к пандемии;
    - включая моделирование относительной ценности НСВОС вместе с другими данными контроля респираторных заболеваний и реагирование в отношении различных целевых

объектов эпиднадзора в целях раннего предупреждения, определения количественных тенденций и геномной характеристики;

- с особым акцентом на недостаточно изученных контекстах, в которых НСВОС может повысить ценность текущего эпиднадзора за гриппом и позволит получить полезную информацию;

- дальнейшая разработка, оптимизация и оценка масштабируемых и недорогих методов для изучения характеристик, количественной оценки и распознавания вирусов животных, вирусов, подвергшихся межвидовому переходу, и вирусов человека сезонного гриппа A$ эти методы могут включать определение подтипов гемагглютинина, мультиплексный, метагеномный и другие подходы;
- расчет затрат местных и контекстных ресурсов для инициирования и поддержания рутинного и гибкого режима НСВОС в отношении гриппа и связанное с этим соотношение затрат и выгод в рамках многоцелевого тестирования и с учетом различных глобальных контекстов;
- характеристики и связанные с ними генетические мутации, способствующие популяционной или этиологической изменчивости в отношении тканевого тропизма и распространения данного подтипа вируса гриппа (включая вирусы сезонного гриппа, птичьего гриппа и гриппа других животных).

Другие способные расширить полезность НСВОС основные и прикладные направления исследований для оценки того, может ли и в какой степени НСВОС предоставлять надежную, достоверную информацию, включают:

- Изучение параметров необычных сигналов, например
  - выявление вызывающего беспокойство подтипа вируса гриппа или быстрый рост уровня вируса;
  - рассогласование результатов по сточным водам и по клиническим наблюдениям, например, из-за наличия источника животного вируса, отличающегося от вируса человека (или вследствие изменения тропизма тканей и характера выделения вируса).

- Репрезентативный, полный и своевременный мониторинг циркулирующих штаммов, позволяющий:
  - улучшение анализа эпидемиологической и вирусологической обстановки в условиях, где такой анализ отсутствовал;
  - оценка в реальном времени циркулирующих в данный момент штаммов и их соответствия/несоответствия имеющейся вакцине.
- Молекулярные маркеры повышенного риска распространения и пандемического потенциала штаммов гриппа.

Этот последний пункт обусловлен демонстрацией того, что специфические мутации гемагглютинина в птичьем гриппе изменяют сродство к человеческим рецепторам с тканеспецифическим тропизмом. В сочетании с улучшенным охватом населения методами НСВОС по сравнению с клиническим наблюдением случаев заболевания это делает полезным мониторинг таких молекулярных маркеров для оценки пандемического потенциала полевых изолятов[66].

## Использованная литература


1. CDC - Centers for Disease Control & Prevention. Signs and Symptoms of Flu. CDC - Influenza (Flu). 2024. Дата обращения: 3 декабря 2024 г. https://www.cdc.gov/flu/signs-symptoms/index.html

2. WHO. Burden of Disease - Influenza. Global Influenza Programme. 2024. Дата обращения: 3 декабря 2024 г. https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/burden-of-disease

3. CDC - Centers for Disease Control & Prevention. About Estimated Flu Burden. CDC - Flu Burden. 2024. Дата обращения: 3 декабря 2024 г. https://www.cdc.gov/flu-burden/php/about/index.html

4. WHO. *Influenza Update No 442*.; 2023. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/influenza-updates/2023/2023_04_03_surveillance_update_442.pdf?sfvrsn=ddc25db5_1&download=true

5. de Francisco Shapovalova N, Donadel M, Jit M, Hutubessy R. A systematic review of the social and economic burden of influenza in low- and middle-income countries. *Vaccine*. 2015;33(48):6537-6544. doi:10.1016/j.vaccine.2015.10.066

6. De Courville, S C SM, Wissinger E, Alvarez FP. The economic burden of influenza among adults aged 18 to 64: A systematic literature review. Influenza and Other Respiratory Viruses - Wiley Online Library. 2022. Дата обращения: 12 июня 2024 г. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/irv.12963

7. WHO. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2003-2023. 2023. Дата обращения: 3 декабря 2024 г. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/human-animal-interface-risk-assessments/cumulative-number-of--confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who--2003-2023.pdf?sfvrsn=c6600b55_1

8. CDC - Centers for Disease Control & Prevention. What Causes Bird Flu Virus Infections in Humans. CDC - Avian Influenza (Bird Flu). 2024. Дата обращения: 3 декабря 2024 г. https://www.cdc.gov/bird-flu/virus-transmission/avian-in-humans.html

9. Wang TT, Parides MK, Palese P. Seroevidence for H5N1 Influenza Infections in Humans: Meta-Analysis. *Science*. 2012;335(6075):1463-1463. doi:10.1126/science.1218888

10. Gomaa M, Moatasim Y, El Taweel A, et al. We are underestimating, again, the true burden of H5N1 in humans. *BMJ Glob Health*. 2023;8(8):e013146. doi:10.1136/bmjgh-2023-013146

11. Caserta LC, Frye EA, Butt SL, et al. Spillover of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus to dairy cattle. *Nature*. Опубликовано онлайн 25 июля 2024 г.: 1-8. doi:10.1038/s41586-024-07849-4

12. WOAH F, WHO. *Updated Joint FAO/WHO/WOAH Assessment of Recent Influenza A(H5N1) Virus Events in Animals and People*.; 2024. https://openknowledge.fao.org/handle/20.500.14283/cd1970en

13. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):9.

14. Aoki FY, Boivin G. Influenza virus shedding—excretion patterns and effects of antiviral treatment. *J Clin Virol*. 2009;44(4):255-261.

15. Lee N, Chan PKS, Hui DSC, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis*. 2009;200(4):492-500. doi:10.1086/600383

16. Chan MCW, Lee N, Chan PKS, et al. Seasonal Influenza A Virus in Feces of Hospitalized Adults. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(11):2038-2042. doi:10.3201/eid1711.110205

17. Minodier L, Charrel RN, Ceccaldi PE, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with influenza, clinical significance, and pathophysiology of human influenza viruses in faecal samples: what do we know? *Virol J*. 2015;12(1):215. doi:10.1186/s12985-015-0448-4

18. Parkins MD, Lee BE, Acosta N, et al. Wastewater-based surveillance as a tool for public health action: SARS-CoV-2 and beyond. *Clin Microbiol Rev*. 2024;37(1):e0010322. doi:10.1128/cmr.00103-22

19. Shu Y, Li CK fai, Li Z, et al. Avian influenza A(H5N1) viruses can directly infect and replicate in human gut tissues. *J Infect Dis*. 2010;201(8):1173-1177. doi:10.1086/651457

20. Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsiriwut K, et al. Influenza A H5N1 Replication Sites in Humans. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(7):1036-1041. doi:10.3201/eid1107.041313

21. Li IWS, Chan KH, To KWK, et al. Differential susceptibility of different cell lines to swine-origin influenza A H1N1, seasonal human influenza A H1N1, and avian influenza A H5N1 viruses. *J Clin Virol*. 2009;46(4):325-330. doi:10.1016/j.jcv.2009.09.013

22. Qu B, Li X, Gao W, et al. Human intestinal epithelial cells are susceptible to influenza virus subtype H9N2. *Virus Res*. 2012;163(1):151-159. doi:10.1016/j.virusres.2011.09.007

23. Buchy P, Mardy S, Vong S, et al. Influenza A/H5N1 virus infection in humans in Cambodia. *J Clin Virol*. 2007;39(3):164-168. doi:10.1016/j.jcv.2007.04.010

24. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med*. 2006;12(10):1203-1207. doi:10.1038/nm1477

25. Heijnen L, Medema G. Surveillance of Influenza A and the pandemic influenza A (H1N1) 2009 in sewage and surface water in the Netherlands. *J Water Health*. 2011;9(3):434-442. doi:10.2166/wh.2011.019

26. Lee AJ, Carson S, Reyne MI, et al. Wastewater monitoring of human and avian influenza A viruses in Northern Ireland: a genomic surveillance study. *Lancet Microbe*. Опубликовано онлайн 9 октября 2024 г.: 100933. doi:10.1016/S2666-5247(24)00175-7

27. Wolfe MK, Duong D, Shelden B, et al. Detection of Hemagglutinin H5 Influenza A Virus Sequence in Municipal Wastewater Solids at Wastewater Treatment Plants with Increases in Influenza A in Spring, 2024. *Environ Sci Technol Lett*. 2024;11(6):526-532. doi:10.1021/acs.estlett.4c00331

28. Tisza MJ, Hanson BM, Clark JR, et al. Virome Sequencing Identifies H5N1 Avian Influenza in Wastewater from Nine Cities. Опубликовано онлайн 10 мая 2024 г.: 2024.05.10.24307179. doi:10.1101/2024.05.10.24307179

29. Fu S, Zhang Y, Wang R, et al. Longitudinal wastewater surveillance of four key pathogens during an unprecedented large-scale COVID-19 outbreak in China facilitated a novel strategy for addressing public health priorities-A proof of concept study. *Water Res*. 2023;247:120751. doi:10.1016/j.watres.2023.120751

30. Zhang M, Roldan-Hernandez L, Boehm A. Persistence of human respiratory viral RNA in wastewater-settled solids. *Appl Environ Microbiol*. 2024;90(4):e02272-23. doi:10.1128/aem.02272-23

31. Mercier E, D'Aoust PM, Thakali O, et al. Municipal and neighbourhood level wastewater surveillance and subtyping of an influenza virus outbreak. *Sci Rep*. 2022;12(1):15777. doi:10.1038/s41598-022-20076-z

32. Roldan-Hernandez L, Oost CV, B. Boehm A. Solid–liquid partitioning of dengue, HCBOCt Nile, Zika, hepatitis A, influenza A, and SARS-CoV-2 viruses in wastewater from across the USA. *Environ Sci Water Res Technol*. Опубликовано онлайн в 2024 г. doi:10.1039/D4EW00225C

33. Wolfe MK, Duong D, Bakker KM, et al. Wastewater-Based Detection of Two Influenza Outbreaks. *Environ Sci Technol Lett*. 2022;9(8):687-692. doi:10.1021/acs.estlett.2c00350

34. Dlamini M, Msolo L, Ehi Ebomah K, Nontongana N, Ifeanyi Okoh A. A systematic review on the incidence of influenza viruses in wastewater matrices: Implications for public health. *PloS One*. 2024;19(4):e0291900. doi:10.1371/journal.pone.0291900

35. Ahmed W, Bivins A, Stephens M, et al. Occurrence of multiple respiratory viruses in wastewater in Queensland, Australia: Potential for community disease surveillance. *Sci Total Environ*. 2023;864:161023. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.161023

36. Boehm AB, Wolfe MK, White BJ, Hughes B, Duong D, Bidwell A. More than a Tripledemic: Influenza A Virus, Respiratory Syncytial Virus, SARS-CoV-2, and Human Metapneumovirus in Wastewater during Winter 2022–2023. *Environ Sci Technol Lett*. 2023;10(8):622-627. doi:10.1021/acs.estlett.3c00385

37. Boehm AB, Hughes B, Duong D, et al. Wastewater concentrations of human influenza, metapneumovirus, parainfluenza, respiratory syncytial virus, rhinovirus, and seasonal coronavirus nucleic-acids during the COVID-19 pandemic: a surveillance study. *Lancet Microbe*. 2023;4(5):e340-e348. doi:10.1016/S2666-5247(22)00386-X

38. de Melo T, Islam G, Simmons DBD, Desaulniers JP, Kirkwood AE. An alternative method for monitoring and interpreting influenza A in communities using wastewater surveillance. *Front Public Health*. 2023;11:1141136. doi:10.3389/fpubh.2023.1141136

39. Schoen ME, Bidwell AL, Wolfe MK, Boehm AB. United States Influenza 2022–2023 Season Characteristics as Inferred from Wastewater Solids, Influenza Hospitalization, and Syndromic Data. *Environ Sci Technol*. 2023;57(49):20542-20550. doi:10.1021/acs.est.3c07526

40. Toribio-Avedillo D, Gómez-Gómez C, Sala-Comorera L, et al. Monitoring influenza and respiratory syncytial virus in wastewater. Beyond COVID-19. *Sci Total Environ*. 2023;892:164495. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.164495

41. DeJonge PM. Wastewater Surveillance Data as a Complement to Emergency Department Visit Data for Tracking Incidence of Influenza A and Respiratory Syncytial Virus — Wisconsin, August 2022–March 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72. doi:10.15585/mmwr.mm7237a2

42. Tisza M, Javornik Cregeen S, Avadhanula V, et al. Wastewater sequencing reveals community and variant dynamics of the collective human virome. *Nat Commun*. 2023;14(1):6878. doi:10.1038/s41467-023-42064-1

43. Wolken M, Sun T, McCall C, et al. Wastewater surveillance of SARS-CoV-2 and influenza in preK-12 schools shows school, community, and citywide infections. *Water Res*. 2023;231:119648. doi:10.1016/j.watres.2023.119648

44. Germano ER, Flores T, Freed GS, et al. Building-level wastewater surveillance localizes interseasonal influenza variation. *mSphere*. 2024;9(1):e0060023. doi:10.1128/msphere.00600-23

45. Nadeau S, Devaux AJ, Bagutti C, et al. Influenza transmission dynamics quantified from RNA in wastewater in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2024;154(1):3503. doi:10.57187/s.3503

46. Lehto KM, Länsivaara A, Hyder R, et al. Wastewater-based surveillance is an efficient monitoring tool for tracking influenza A in the community. *Water Res*. 2024;257:121650. doi:10.1016/j.watres.2024.121650

47. Vo V, Harrington A, Chang CL, et al. Identification and genome sequencing of an influenza H3N2 variant in wastewater from elementary schools during a surge of influenza A cases in Las Vegas, Nevada. *Sci Total Environ*. 2023;872:162058. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.162058

48. Markt R, Stillebacher F, Nägele F, et al. Expanding the Pathogen Panel in Wastewater Epidemiology to Influenza and Norovirus. *Viruses*. 2023;15(2):263. doi:10.3390/v15020263

49. Ando H, Ahmed W, Iwamoto R, Ando Y, Okabe S, Kitajima M. Impact of the COVID-19 pandemic on the prevalence of influenza A and respiratory syncytial viruses elucidated by wastewater-based epidemiology. *Sci Total Environ*. 2023;880:162694. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.162694

50. Wolfe MK, Duong D, Shelden B, et al. Detection of Hemagglutinin H5 Influenza A Virus Sequence in Municipal Wastewater Solids at Wastewater Treatment Plants with Increases in Influenza A in Spring, 2024. *Environ Sci Technol Lett*. 2024;11(6):526-532. doi:10.1021/acs.estlett.4c00331

51. CDC - Centers for Disease Control & Prevention. Avian Influenza A(H5) Wastewater Data. CDC - Avian Influenza (Bird Flu) - Wastewater Data. 2024. Дата обращения: 3 декабря 2024 г. https://www.cdc.gov/nwss/about-data.html#avian

52. World Health Organization. *Global Influenza Strategy 2019-2030*. World Health Organization; 2019. Дата обращения: 1 ноября 2024 г. https://iris.who.int/handle/10665/311184

53. WHO. Expanded Global Influenza Surveillance and Response System (GIRS). 2022. https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system

54. WHO. *Influenza Update No 496*.; 2024. Дата обращения: 3 декабря 2024 г. https://www.who.int/publications/m/item/influenza-update-n--496

55. Всемирная организация здравоохранения. «Создание мозаики»: программа для эффективного эпиднадзора за респираторными вирусами, имеющими эпидемический и пандемический потенциал. 2023 г. Дата обращения: 22 ноября 2024 г. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372847/9789240071612-rus.pdf

56. World Health Organisation. Global Influenza Strategy 2019–2030. 2019. Дата обращения: 1 ноября 2024 г. https://www.who.int/publications/i/item/9789241515320

57. Yun J, Park JH, Kim N, et al. Evaluation of Three Multiplex Real-time Reverse Transcription PCR Assays for Simultaneous Detection of SARS-CoV-2, Influenza A/B, and Respiratory Syncytial Virus in Nasopharyngeal Swabs. *J Korean Med Sci*. 2021;36(48):e328. doi:10.3346/jkms.2021.36.e328

58. Hayes EK, Gouthro MT, LeBlanc JJ, Gagnon GA. Simultaneous detection of SARS-CoV-2, influenza A, respiratory syncytial virus, and measles in wastewater by multiplex RT-qPCR. *Sci Total Environ*. 2023;889:164261. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.164261

59. Pabbaraju K, Wong AA, Ma R, Zelyas N, Tipples GA. Development and validation of a multiplex reverse transcriptase-PCR assay for simultaneous testing of influenza A, influenza B and SARS-CoV-2. *J Virol Methods*. 2021;293:114151. doi:10.1016/j.jviromet.2021.114151

60. Shu B, Kirby MK, Davis WG, et al. Multiplex Real-Time Reverse Transcription PCR for Influenza A Virus, Influenza B Virus, and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(7):1821-1830. doi:10.3201/eid2707.210462

61. Gao P, Fan Y, Kong X, et al. A novel assay based on DNA melting temperature for multiplexed identification of SARS-CoV-2 and influenza A/B viruses. *Front Microbiol*. 2023;14:1249085. doi:10.3389/fmicb.2023.1249085

62. US-CDC. CDC's Influenza SARS-CoV-2 Multiplex Assay. https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/coronavirus/2019-ncov/lab/multiplex.html

63. Tisza MJ, Hanson BM, Clark JR, et al. Virome Sequencing Identifies H5N1 Avian Influenza in Wastewater from Nine Cities. Опубликовано онлайн 10 мая 2024 г. 2024.05.10.24307179. doi:10.1101/2024.05.10.24307179

64. European Union. Monthly Bulletin October 2024. EU Wastewater Observatory for Public Health. 2024. Дата обращения: 16 октября 2024 г. https://wastewater-observatory.jrc.ec.europa.eu/media/bulletin_files/09_Oct_2024_Bulletin_091024.pd

65. Switzerland Federal Office of Public Health. Infectious Diseases Dashboard. Respiratory Diseases. Дата обращения: 16 октября 2024 г. https://www.idd.bag.admin.ch/topics/respiratory-pathogens

66. Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, et al. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature*. 2006;444(7117):378-382. doi:10.1038/nature05264