

# EPIDEMIILE SECOLULUI XXI – ASPECTE POLITICE ȘI DE DIAGNOSTIC

## *XXI's century epidemics – political aspects and diagnosis*

Asist. Univ. Dr. Gabriel Samașca<sup>1</sup>, Conf. Dr. Sorin Man<sup>2</sup>, Prof. Dr. Victor Cristea<sup>1</sup>,  
Prof. Dr. Vasile Puscaș<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de Imunologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca*

<sup>2</sup>*Catedra Pediatrie III, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca*

<sup>3</sup>*Institutul de Studii Internaționale, Universitatea „Babeș Bolyai”, Cluj-Napoca*

### REZUMAT

Sănătatea reprezintă un bun public, dar și un mijloc de prosperitate, fiind un obiectiv de o importanță strategică în politica oricărui stat. Scopul nostru a fost de a face o analiză complexă a celor mai recente epidemii ale secolului XXI, și anume infecția HIV și gripa aviară, în contextul politic și social actual. Infecția HIV a fost intens studiată, ca atare ne-am axat pe studiul infecției de gripă aviară, analizând situația României, precum și circulația virusului în țările învecinate.

**Cuvinte cheie:** globalizarea unor epidemii, infecția HIV, gripă aviară

### ABSTRACT

Health is a public good, but also a means of prosperity, being an objective of strategic importance in any state policy. Our goal was to make a comprehensive analysis of the latest epidemic of XXI century, HIV and avian influenza, in the current political and social context. HIV infection has been extensively studied as such we have focused on the study of avian influenza infection, analyzing the situation in Romania, and virus circulation in neighboring countries.

**Key words:** globalization of disease, HIV, avian influenza

## INTRODUCERE

Un ilustru înaintaș, Nicolae Cajal, întemeietorul școlii românești de virusologie, spunea în 1990: „Bolile infecțioase și virusologia ca știință, în principal, au luminat o serie de necunoscute legate de nașterea, structura și devenirea materiei vii pe planeta noastră, poate chiar și în univers”.

În anul 1348, Republica Veneția a luat decizia de a angaja 3 gardieni publici care aveau sarcina de a depista în porturi vapoarele pe care existau oameni bolnavi și de a împiedica debarcarea acestora. Mai târziu am aflat că boala de care se temeau era ciuma bubonică. Evoluția ulterioară a sistemelor de supraveghere a bolilor transmisibile o prezentăm în Tabelul 1.

## Politici de sănătate publică a bolilor transmisibile în contextul relațiilor internaționale

Pe plan global, evoluția sistemelor de sănătate începe cu înființarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), pe 7 aprilie 1948, cu sediul la Geneva, care a apărut cu scopul de a răspunde printr-o acțiune concretă la marile probleme ale umanității. În prezent numără 194 de state membre, incluzând Cook Island și Niue. În perioada care a urmat Războiului Rece, emergența și re-emergența pandemică a unor boli infecțioase reprezentau o provocare la adresa securității globale.

La începutul secolului XXI, Conferința de la Djakarta sublinia noua dimensiune globală a sănătății, „Noi jucători într-o nouă eră”, iar printre

Adresă de corespondență:

Dr. Gabriel Samașca, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Str. Pasteur Nr. 6, Cluj-Napoca

**Tabelul 1.** Scurt istoric al sistemelor de supraveghere a bolilor transmisibile (1)

Perioada	Sisteme de supraveghere a bolilor transmisibile
Secolul XVII	Sydenham a realizat primul sistem de clasificare a bolilor. John Graunt a fost primul care a estimat populația Londrei și a făcut analiza mortalității specifice pe cauze de deces, oferind rapoarte săptămânale (1662). Von Leibniz aplică analiza numerică în statistica mortalității (1680).
Secolul XVIII	Achenwall a introdus termenul „statistici” (1740). În Rhode Island, SUA, apare prima lege a sănătății (1741). În Germania apare poliția sanitară (1766).
Secolul XIX	În Europa începe raportarea obligatorie a bolilor transmisibile, în 1881 în Italia și în 1890 în Marea Britanie. În SUA, colectarea săptămânală a informațiilor datează încă din 1893, când această activitate a fost reglementată printr-o lege.
Secolul XX	A marcat: raportarea nominală în holeră, variolă și TBC (1901); raportarea poliomielitei (1910); raportarea gripei (1918); prima anchetă națională de sănătate în Statele Unite (1935); înființarea Centrului de Control a Bolilor (CDC) la Atlanta (1946).

alte aminte și de pericolul reprezentat de HIV/SIDA, pericol neglijat de interesele naționale ale statelor (2). Consiliul de Securitate al Națiunilor Unite, în anul 2000, susține o sesiune specială dedicată infecției cu HIV și provocării pe care această problemă o reprezintă pentru securitatea internațională (3). A fost pentru prima dată când o problemă de sănătate publică a fost pusă pe agenda celui mai înalt for internațional. În Parlamentul European, în iulie 2004, David Byrne, Comisarul European pentru probleme de sănătate, afirma că țelul suprem al politicii de sănătate a Uniunii Europene este „o sănătate bună pentru toți”. Între mijloacele pe care Uniunea Europeană le angajează pentru acest obiectiv se numără protecția cetățenilor în fața pericolelor pentru sănătate, prin crearea, în condițiile în care amenințările la adresa sănătății nu recunosc granițele statale (a se vedea infecția cu HIV și, mai nou, amenințarea pandemiei de gripă), a instrumentelor instituționale și logistice necesare pentru combaterea epidemiilor acolo unde și atunci când apar. Această obligație va fi stipulată în noua Constituție Europeană și este realizată prin noua structură care funcționează începând cu 2005, European Center for Diseases Prevention and Control (ECDC).

## SĂNĂTATEA CA BUN PUBLIC GLOBAL (4)

Dimensiunile globale ale sănătății sunt determinate de o serie de factori, printre care se remarcă globalizarea unor epidemii, una dintre provocările secolului XXI, pe care le vom analiza în continuare:

a) Infecția HIV/SIDA a devenit o problemă de sănătate publică la nivel mondial, datorită impactului potențial pe care îl are asupra stabilității regionale și naționale în țările unde incidența și prevalența infecției HIV este de peste 90% dintre bolnavi (Africa Centrală) și unde a devenit deja o problemă de securitate. Proiecția cifrelor pentru 2007 era de 33 de milioane de oameni infectați global – 5 la 1.000 de locuitori (5). Distribuția globală a bolnavilor HIV/

SIDA înregistrează variații mari între numărul de cazuri raportat (totdeauna subestimat) și cel estimat (mai apropiat de realitate).

În ultima statistică pe anul 2011 elaborată de Organizația Mondială a Sănătății (6), legat de România se remarcă următoarele:

- prevalența HIV în rândul adulților în vârstă de 15-49 ani este de 0,1%, o prevalență scăzută, comparativ cu celelalte țări europene;
- acoperirea tratamentului antiretroviral în rândul persoanelor cu infecție HIV avansată este de 81%, o prevalență care ne situează pe prima poziție în Europa.

b) Virusul H5N1 („noutate antigenică”) – gripa (la concurență cu SIDA), se propagă de-a lungul rutelor intercontinentale cu viteza celor mai rapide mijloace de transport și este singura infecție virală care, potențial, poate determina milioane de victime. Pericolul generat de acest virus la om a subliniat necesitatea unor acțiuni concertate la nivel mondial, în cadrul unor programe de supraveghere antigripală, și anume:

- depistarea precoce a puseelor epidemice și definirea agentului etiologic implicat;
- estimarea impactului gripei asupra nivelurilor de morbiditate și mortalitate;
- definirea grupelor de populație expusă și cu risc de apariție a complicațiilor;
- actualizarea vaccinului gripal (păcatul antigenic primar).

Gripa aviară este o boală infecțioasă, cauzată de o tulpină de tipul A a virusului gripal, adaptată la păsări. Acum mai bine de 100 de ani, boala a fost identificată pentru prima dată în Italia. Virusurile gripei aviare sunt distribuite în principal de către păsările migratoare. Diferite animale cum ar fi păsări, porci, cai, mamifere marine și, în cele din urmă, oamenii sunt sensibili la virusurile gripale A. Dintre păsările de curte, curcanii și puii sunt cei mai vulnerabili. Posibilitățile mari de modificări genomice sunt cauzate de segmentarea genomului ARN (7).

Primele raportări ale virusului gripal H5N1 au apărut în 1997 în Hong Kong. Mai apoi, începând

din anul 2003, țări asiatice precum China, Japonia, Coreea de Sud, Laos, Thailanda, Cambodgia, Vietnam, Indonezia, raportau focare ale gripei aviare, creând panică în lumea întreagă și vorbindu-se de un nou virus gripal pandemic. În 2004, un focar a fost raportat în Malaezia. Mongolia a raportat detectarea virusului H5N1 la păsările migratoare în august 2005.

În octombrie 2005, virusul H5N1 a ajuns și în România, fiind identificat la păsări, în localitatea Ceamurlia de Jos, județul Tulcea. România a fost prima țară europeană unde prezența acestui virus a fost confirmată în mod oficial. Focare izolate de infecție la păsările de curte și la păsările sălbatice au fost raportate și în Kazahstan, Rusia, Ucraina, Croația și Turcia, infecții datorate probabil păsărilor migratoare. În 2005 au fost raportate la OMS 118 cazuri de virus H5N1 la om, cu 61 decese, ca urmare a intrării în contact cu păsări infectate sau cu carne crudă de pasăre (8).

Boala este cauzată de tulpinile de subtipul H5 sau H7. Aceste virusuri apar spontan de la celule progenitoare prin mutație inserțională în gena HA (9). Virusuri H5 sau H7 au fost izolate de la păsările de curte din Italia (H7N3 între 2002-2003; H5N2 în 2005), Țările de Jos (H7N3 în 2002), Franța (H5N2 în 2003), Danemarca (H5N7 în 2003), Taiwan (H5N2 în 2004) și Japonia (H5N2 în 2005). În această perioadă au fost raportate multe subtipuri la păsările domestice și sălbatice. Infecțiile cu virusurile subtip H9N2 au fost larg răspândite în Asia între anii 2002-2006 (10).

În România, 161 de focare de subtip H5N1 au fost raportate la păsările de curte în sate românești, între octombrie 2005 și iunie 2006. Raportarea focarelor a avut loc în trei valuri: octombrie-decembrie (14%), februarie-martie (16%) și mai-iunie (68%). Focare au apărut pentru prima dată în estul și sudul României, în special într-o zonă din care face parte fluviul Delta Dunării. Cea mai mare parte a satelor afectate de epidemie au fost în centrul, sudul și estul României, dar focare au apărut și în centrul României. Focare ale infecției au apărut și de la est, spre vest. Evoluția epidemiei ar putea fi caracterizată în două părți: 1) introducerea bolii, cu răspândirea locală, precum și izbucniri sporadice; și 2) răspândirea bolii și epidemiei pe distanțe lungi. Direcția răspândirii epidemiei arată că un rol important în introducerea și răspândirea virusului subtip H5N1 în România l-a jucat Delta Dunării (11). Alte studii au arătat că factorii de mediu și antropici au influențat riscul apariției unor focare subtip H5N1 la păsările de curte din satele românești (12).

Cercetătorii români declarau, în 2006, prezența unei epizootii H5N1 fără precedent la păsările domestice și sălbatice în România, ceea ce a determinat abordarea

moleculară a acestei tulpini H5N1 înalt patogenă. Izolarea virusului și extragerea ARN s-au efectuat la Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală, în timp ce analiza *polymerase chain reaction* și secvențializarea au fost efectuate în Institutul Cantacuzino, care a raportat prima dovadă a prezenței H5N1 la păsări în România. Analiza filogenetică a genei hemaglutinină și neuraminidază a indicat o relație strânsă a tulpinilor românești cu cele din Siberia și China. Analiza virusologică și moleculară a tulpinilor de virus aviar, prima din România, a confirmat prezența subtipului H5N1, aparținând liniei genetice Z. Aceste rezultate au indicat faptul că virusul aviar de la această linie genetică este derivat direct din virusuri înalt patogene izolate din China și Rusia în 2005 (13).

Anii următori, 2007, consemnau reapariția gripei H5N1, dar în focare izolate. Republica Cehă raporta primul focar de gripă înalt patogenă la păsările de curte comerciale. Analiza moleculară și filogenetică a tulpinii re-emergente a virusului H5N1, din Republica Cehă și Slovacă, a clasificat virusurile H5N1 colectate în cursul anului 2006 în sub-cladele 2.2.1 și 2.2.2, care au predominat în Europa în perioada 2005-2006. Virusurile H5N1 nou apărute au fost clasificate în sub-clada 2.2.3. În cadrul sub-cladei 2.2.3, tulpinile H5N1 cehe au arătat relații mai apropiate cu virusuri simultane circulate din 2007 din Germania, România și Rusia (Krasnodar), și cu virusuri circulante din 2006 din Afganistan și Mongolia (14).

Polonia raporta șapte focare de gripă aviară înalt patogenă H5N1 izolate în 2006 (n = 5) și 2007 (n = 2) de la păsările sălbatice și păsările de curte. Pe baza analizei polimorfismelor genetice, s-a stabilit că virusurile H5N1 care circulă în Polonia fac parte din linia 2.2. Cu toate acestea, cele izolate în 2006 au fost genetic diferite de cele izolate în 2007 și grupate diferit. Virusurile H5N1 izolate de la păsările sălbatice în 2006 au fost aproape identice și au fost clasificate împreună cu un grup de virusuri izolate în Germania de la păsările domestice și sălbatice. Izolatele din 2007 au fost, de asemenea, strâns legate între ele, și au fost grupate împreună cu tulpini de la păsări sălbatice și domestice colectate din Europa de Est și Centrală (România, Germania), și Orientul Mijlociu (Kuweit, Arabia Saudită) (15).

În cursul lunii martie 2010, un focar de gripă înalt patogenă a fost suspectat la examinarea post-mortem a două găini de curte din județul Tulcea, România. Virusul de subtip H5N1 a fost confirmat prin reacția de polimerizare în lanț revers transcriere (RT-PCR). Un al doilea focar a fost confirmat două săptămâni mai târziu prin RT-PCR, care a afectat toate găinile situate efectiv la 55 km est de primul grup. În aceeași zi, un virus H5N1 a fost detectat dintr-o mostră de țesut colectată de la o pasăre *Buteo Buteo* moartă,

găsită pe coasta Mării Negre din Bulgaria. Caracterizarea genetică detaliată a hemaglutininei a arătat concordanța cu virusuri H5N1 de înaltă putere patogenă aparținând cladei 2.3.2 Eurasia. Concluzia cercetătorilor a fost că virusurile de la alte clade decât 2.2 se pare că s-au extins la păsările sălbatice, cu potențial de întreținere și răspândire prin intermediul acestor populații.

Deși amploarea amenințării cladei 2.3.2 rămânea incertă, s-a recomandat vigilență la apariția semnelor clinice de boală și recomandarea raportării prompte a cazurilor suspecte la păsările de curte (16).

Care este situația actuală la nivelul Europei? Anul acesta, Fiebiq ș.c. de la Institutul Robert Koch din Germania, la o analiză a cazurilor de gripă aviară raportate de Organizația Mondială a Sănătății, remarcă că din 235 de cazuri confirmate la om în perioada septembrie 2006 și august 2010, acestea au avut o rată de mortalitate de 56% (132/235), care a variat de la 28% (27/98) în Egipt la 87% (71/82) în Indonezia. Într-o analiză multivariabilă, mortalitatea a crescut cu 33% cu fiecare zi care a trecut de la debutul simptomelor până la spitalizare (OR: 1,33,  $p = 0,002$ ). În ceea ce privește copiii de 0-9 ani, mortalitatea a fost de șase ori mai mare la vârsta 10-19 ani și 20-29 ani (OR: 6,06, CI 95%: 1,89-19,48,  $p = 0,002$  și OR: 6,16, CI 95%: 2,05 - 18,53,  $p = 0,001$ ), și de aproape cinci ori mai mare la pacienții peste 30 de ani (OR: 4,71, CI 95%: 1,56-14,27,  $p = 0,006$ ), indiferent din țară (17).

România, prin Institutul Național Cantacuzino și Organizația Mondială a Sănătății, au răspuns în fața acestei provocări prin vaccinul antigripal pre-pandemic, capabil să asigure protecție împotriva unor tulpini de H5N1. Totuși, în 18 octombrie 2011, Ministerul Sănătății sistează achiziționarea de vaccin antigripal pentru sezonul rece 2011-2012 de la Institutul Cantacuzino, banii alocați pentru cele un milion de doze fiind distribuiți direcțiilor de sănătate publică județene, acestea urmând să-și facă singure stocurile necesare, relate agenția de știri NewsIn. Motivul era faptul că nu asigura protecție suficientă. Mai târziu, Centrul Național de Supraveghere a Bolilor Transmisibile raporta, în săptămâna 24-30 octombrie 2011, un număr de 94.111 de persoane cu infecții respiratorii acute, care s-au prezentat la medic, fapt care confirma ineficiența vaccinului antigripal actual.

Ce este de făcut? La ultima reuniune a OMS de la Geneva, Elveția, din 14-16 iunie 2010, privind îmbunătățirea vaccinului antigripal s-au subliniat următoarele aspecte:

- rolul extins și îmbunătățit al Centrului OMS de supraveghere și reacție la gripa globală (GISRS), care, timp de aproape 60 de ani, a

fost factorul cheie în monitorizarea evoluției și răspândirii virusurilor gripale și în recomandarea tulpinii care urmează să fie utilizate în vaccinurile antigripale umane. GISRS a lucrat, de asemenea, la monitorizarea continuă și evaluarea riscului reprezentat de virusurile pandemice potențiale și pentru a ghida răspunsurile adecvate de sănătate publică;

- procesul de selecție a tulpinii care urmează să fie utilizată în vaccinurile antigripale umane este coordonat continuu pe tot parcursul anului, prin integrarea datelor virusologice și informațiilor epidemiologice de către Centrele Naționale de Gripă, și caracterizarea genetică și antigenică aprofundată a virusurilor de către centrele colaboratoare a OMS (WHOCCs);
- asigurarea eficienței optime a vaccinurilor a fost asistată în ultimii ani de progresele în diagnosticul molecular și disponibilitatea datelor de secvențiere genetică. Cu toate acestea, există în continuare o serie de constrângeri dificile, inclusiv variații în testele utilizate, posibilitatea de complicații rezultate din modificări non-antigenice, disponibilitatea limitată de virusuri adecvate și cerința de recomandări care să fie efectuate până la un an în avans a vârfului sezonului de gripă, din cauza constrângerilor de producție;
- colaborarea eficientă și coordonarea între rețelele de virusuri gripale umane și animale este tot mai mult recunoscută ca o cerință esențială pentru evaluarea riscurilor de pandemie și de selecție a virusurilor candidate pentru vaccinurile pandemice;
- atelierele de formare, evaluările și donațiile au dus la creșteri semnificative ale personalului de laborator instruit și a echipamentelor, rezultând o acoperire geografică și supraveghere și de către alte laboratoare. Acest lucru a dus la o creștere semnificativă a volumului de informații raportate la OMS cu privire la răspândirea, intensitatea și impactul gripei. În plus, inițiative cum ar fi Proiectul OMS privind transporturile au facilitat schimbul în timp util a probelor clinice și a izolatelor de virus și au contribuit la o înțelegere mai cuprinzătoare a distribuției globale și circulației în timp a unor virusuri diferite;
- deși testul de inhibare a hemaglutinării (HAI) este probabil să rămână testul de alegere pentru caracterizarea antigenică a virusurilor, în viitorul previzibil, teste alternative, pe baza ADN-ului recombinant, pot fi mai adap-

tabile la automatizare. Alte tehnologii, cum ar fi testele de inhibare a neuraminidazei, pot avea, de asemenea, implicații semnificative pentru selecția virusului pentru vaccin;

- testele de microneutralizare oferă un adjuvant important pentru testul HAI în caracterizarea antigenică a virusului. Îmbunătățirile în utilizarea și potențialul de automatizare a testelor ar trebui să faciliteze pe scară largă studii serologice, în timp ce alte tehnici avansate, cum ar fi de cartografiere a epitopilor, ar trebui să permită o evaluare mai exactă a calității unui răspuns imun de protecție și ajutor pentru dezvoltarea de criterii suplimentare de măsurare a imunității;
- anchetele standardizate seroepidemiologice pentru a evalua impactul gripei într-o populație ar putea ajuta la stabilirea băncilor bine caracterizate de seruri reprezentative pe categorii de vârstă ca o resursă națională, regională și globală, oferind în același timp dovezi directe a beneficiilor specifice de vaccinare;
- progresele în secvențierea genetică cuplate cu instrumente de bioinformatică, împreună cu date cristalografice cu raze X, ar trebui să accelereze înțelegerea schimbărilor genetice și fenotipice care stau la baza evoluției virusului și, pentru a prezice influența schimbărilor de aminoacizi privind antigenitatea virusului;

- complexul tehnici matematice de modelare sunt tot mai folosite pentru a obține perspective asupra evoluției și epidemiologiei virusurilor gripale. Cu toate acestea, valoarea lor în precizarea modificărilor genetice este probabil să fie limitate în prezent;
- adoptarea de tehnologii de vaccinare alternative, cum ar fi vaccinurile vii atenuate, tetravalente – au implicații semnificative pentru selectarea virusului pentru vaccin, precum și pentru procesele de reglementare și de fabricație a vaccinului. Colaborarea între GISRS și producătorii de vaccinuri a dus la o disponibilitate crescută a izolatelor pe ouă și la dezvoltarea culturilor de celule standardizate, precum și la anchetarea metodelor alternative de testare privind potența vaccinului. OMS va continua să sprijine aceste și alte eforturi pentru a crește aprovizionarea la nivel mondial cu vaccin gripal;
- OMS prin GISRS și partenerii săi sunt lucrează continuu pentru a identifica îmbunătățirile, a îngloba tehnologii noi și a consolida și a menține o colaborare. OMS va continua, în rolul său central de coordonare a expertizei la nivel mondial, pentru a satisface tot mai mult nevoia pentru vaccinurile gripale, să sprijine eforturile de îmbunătățire a procesului de selecție a vaccinului, inclusiv prin convocarea unor consultări periodice internaționale.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Proiectul Phare** RO-2002/000-586.04.11.01
2. **Ilona Kickbush** – Global public health: revisiting healthy public policy at the global level. *Health Promotion International* 1999; 14: 285-288.
3. **United Nations Security Council** – Resolution 1325 – S/RES/1325 (2000), 31 Oct. 2000
4. **Chen L.C., Evans T.G., Cash R.A.** – Health as a Global Public Good: International Cooperation in the 21<sup>st</sup> Century. *New York: Oxford University Press*, 1999
5. **Stefan Elbe** – HIV/AIDS and the changing landscape of war in Africa. *Int Secur* 2002; 27:159-177
6. **World Health Statistics 2011**. <http://www.who.int/whosis/whostat/2011/en/index.html>.
7. **Allwinn R., Doerr H.W.** – How dangerous is avian flu for mankind? *Med Klin (Munich)* 2005; 100:710-713
8. **Timen A., van Vliet J.A., Koopmans M.P., et al.** – Avian influenza H5N1 in Europe: little risk as yet to health in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 2547-2549.
9. **Werner O.** – Classic fowl plague – a review. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2006; 119: 140-50.
10. **Alexander D.J.** – Summary of avian influenza activity in Europe, Asia, Africa, and Australasia, 2002-2006. *Avian Dis* 2007; 51: 161-166
11. **Ward M.P., Maftei D., Apostu C., et al.** – Geostatistical visualisation and spatial statistics for evaluation of the dispersion of epidemic highly pathogenic avian influenza subtype H5N1. *Vet Res* 2008; 39: 22
12. **Ward M.P., Maftei D., Apostu C., et al.** – Environmental and anthropogenic risk factors for highly pathogenic avian influenza subtype H5N1 outbreaks in Romania, 2005-2006. *Vet Res Commun* 2008; 32: 627-34
13. **Oprîșan G., Coste H., Lupulescu E., et al.** – Molecular analysis of the first avian influenza H5N1 isolates from fowl in Romania. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2006; 65:79-82
14. **Nagy A., Vostinakova V., Pindova Z., et al.** – Molecular and phylogenetic analysis of the H5N1 avian influenza virus caused the first highly pathogenic avian influenza outbreak in poultry in the Czech Republic in 2007. *Vet Microbiol* 2009; 133: 257-263.
15. **Smietanka K., Fusaro A., Domanska-Blicharz K., et al.** – Full-length genome sequencing of the Polish HPAI H5N1 viruses suggests separate introductions in 2006 and 2007. *Avian Dis* 2010; 54: 335-339
16. **Reid S.M., Shell W.M., Barboi G., et al.** – First reported incursion of highly pathogenic notifiable avian influenza A H5N1 viruses from clade 2.3.2 into European poultry. *Transbound Emerg Dis* 2011; 58: 76-78.
17. **Fiebig L., Soyka J., Buda S., et al.** – Avian influenza A(H5N1) in humans: new insights from a line list of World Health Organization confirmed cases, September 2006 to August 2010. *Euro Surveill* 2011; 16(32)
18. **WHO Writing Group, Ampofo W.K., Baylor N., et al.** – Improving influenza vaccine virus selection Report of a WHO informal consultation held at WHO headquarters, Geneva, Switzerland, 14-16 June 2010. *Influenza Other Respi Viruses* 2012; 6: 142-152