



ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ПЯТЬДЕСЯТ ПЯТАЯ СЕССИЯ
ВСЕМИРНОЙ АССАМБЛЕИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Пункт 13.16 предварительной повестки дня

A55/21
5 апреля 2002 г.

Ликвидация оспы: уничтожение запасов вируса натуральной оспы

Доклад Секретариата

1. В мае 1999 г. Пятьдесят вторая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения резолюцией WHA52.10 постановила разрешить временное сохранение, но не позже 2002 г., остающихся запасов вируса натуральной оспы в двух местах их хранения¹ в настоящее время для целей дальнейших международных исследований. Она также предложила Генеральному директору:

(1) назначить новую группу экспертов, которая определит, какие исследования должны быть проведены (если вообще возникнет в них необходимость) для достижения глобального консенсуса о времени уничтожения существующих запасов вируса натуральной оспы, и которая:

(a) будет оказывать ВОЗ консультативную помощь по всем мерам, принимаемым в отношении оспы;

(b) разработает план научных исследований для приоритетной работы над вирусом натуральной оспы;

(c) разработает механизм отчетности по результатам исследований перед всемирным сообществом здравоохранения;

(d) кратко изложит график инспекций для подтверждения строгих условий хранения существующих запасов и для обеспечения безопасных условий проведения исследований при работе с вирусом натуральной оспы, а также составит рекомендации по этим вопросам;

¹ Центры по борьбе с болезнями и их предупреждению, Атланта, Джорджия, Соединенные Штаты Америки, а также Российский государственный научно-исследовательский центр вирусологии и биотехнологии, Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация.

(2) содействовать участию в полной мере в работе новой группы экспертов ограниченного числа ученых и экспертов общественного здравоохранения из государств-членов каждого региона ВОЗ;

(3) сообщить первоначальные рекомендации и планы этой группы экспертов, включая соответствующие расходы для ВОЗ, Исполнительному комитету на его Сто шестой сессии в мае 2000 г., при условии, что для этой цели будет обеспечено внешнее финансирование;

(4) представить подробный доклад, включая информацию о ходе осуществления исследовательской программы по вирусу натуральной оспы, Исполнительному комитету и Ассамблее здравоохранения как можно скорее, но в любом случае не позднее 2002 г., а также сделать рекомендации Исполнительному комитету и Ассамблее здравоохранения в отношении предложений Группы экспертов о дате окончательного уничтожения остающихся запасов вируса натуральной оспы.

2. Консультативный комитет ВОЗ по изучению вируса натуральной оспы, состоящий из 18 членов со всех регионов ВОЗ, при котором в качестве консультантов имеются 10 ученых-экспертов, имеющих отношение к общественному здравоохранению, фундаментальным прикладным научным исследованиям, агентствам по вопросам регулирования, был создан позднее и провел три встречи. Доклады по итогам первых двух совещаний были уже представлены Ассамблее здравоохранения¹. Настоящий документ содержит доклад о третьем совещании (Женева, 3 и 4 декабря 2001 г.).

ТРЕТЬЕ СОВЕЩАНИЕ КОНСУЛЬТАТИВНОГО КОМИТЕТА ВОЗ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВИРУСА НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ

3. Комитет согласился с тем, что, несмотря на значительные достижения в изучении вируса натуральной оспы, значительная часть этих исследований, и, прежде всего такие, как совершенствование и использование животных моделей, созданных в 2001 г., и создание противовирусных препаратов, по всей вероятности, не будут завершены к концу 2002 года. Кроме того, во время широкой дискуссии в отношении потенциального использования животной модели было указано на необходимость проведения дополнительных научных исследований, которые требуют доступа к запасам живого вируса натуральной оспы после намеченной на 2002 г. даты предполагаемого уничтожения.

4. С учетом этого основная рекомендация Комитета заключается в том, что следует серьезно взвесить все аргументы, с тем чтобы отложить намеченное уничтожение вируса натуральной оспы и позволить завершить основополагающие научные исследования. Кроме того, эти дополнительные научные исследования с живым вирусом натуральной оспы будут проходить под руководством и наблюдением,

¹ Документы A53/27 и A54/16.

осуществляемым непосредственно под эгидой ВОЗ. При этом должны быть осуществлены необходимые шаги, для того чтобы соответствующие научные исследования были ориентированы на достижение конкретных результатов, ограничены во времени и был обеспечен их периодический обзор.

5. Обзор состояния штаммов вируса натуральной оспы в двух хранилищах. Как уже было отмечено раньше, Центры по борьбе с болезнями и их предупреждению хранят 451 вирусный изолят, полученный с различных континентов и стран, когда оспа была эндемической¹. Последний проведенный обзор и исследования, рассмотренные на указанном совещании, были сосредоточены на 50 изолятах, находящихся в русской коллекции, которые отсутствуют в коллекции американской. Из числа этих изолятов 23 штамма из струпаго материала и лиофилизированных образцов присутствовали в культуре тканей. Выделение ДНК из указанных штаммов продолжается; были клонированы полностью два генома и, по крайней мере, пять других будут клонированы к концу 2002 года. Комитет согласился с тем, что до конца 2002 г. следует вновь рассмотреть вопрос о необходимости сохранения широкого перечня изолятов, имеющих сегодня в двух хранилищах.

6. Виды диагностики на основе нуклеиновой кислоты. Недавно были разработаны несколько методов для чувствительной пробы на наличие ДНК вируса натуральной оспы, а также для того, чтобы отличить этот ДНК от других ортопоксвирусов. Самым обещающим из них стал анализ полимеразной цепной реакции (ПЦР) длины рестрикционных фрагментов полиморфизмов, мультиплексный ПЦР-анализ и реальный ПЦР с флуоригенными образцами. Некоторые из указанных анализов использовались в конкретной диагностике недавних имевших место в лабораторных условиях инфекций ортопоксвирусов, не относящихся к оспе.

7. Полученные результаты указывают на то, что полиморфизм длины рестрикционных фрагментов на основе одного гена и методы выявления полиморфизма ПЦР используются для установления наличия вируса оспы в клинических образцах. Комитет отмечает, что хотя анализ ПЦР в реальном времени является гораздо более чувствительным и может определять наличие инфекции на ранних этапах, он требует гораздо более дорогого оборудования и пока не может достаточно последовательно дифференцировать различные виды ортопоксвирусов. Расширенный анализ ПЦР в отношении полиморфизма длины рестрикционных фрагментов является действенным для определения природы изолята, но это может, однако, потребовать предварительного пассирования культуры ткани клинических образцов.

8. Комитет отметил значительные достижения в области молекулярной диагностики и согласился с тем, что необходимо добиваться улучшения "чувствительности" анализов. Так, например, было бы полезно узнать о том, как рано может быть установлено инфицирование вирусом натуральной оспы на продромальном этапе. Конечная цель при этом может состоять в разработке дешевого и портативного оборудования для выявления ДНК вируса натуральной оспы и диагностики инфекции.

¹ Документ A54/16.

9. Для содействия в развитии этого важного направления работы Комитет предложил научным работникам пользоваться общими диагностическими реагентами в основной первичной последовательности для оценки ПЦР и протоколов там, где это возможно. Такое сотрудничество окажется особенно полезным для увеличения потенциала различных стран в отношении быстрого и надежного выявления и диагностики инфекций, связанных с вирусом натуральной оспы.

10. **Последовательность анализа ДНК вируса натуральной оспы.** Комитет был поставлен в известность о том, что полные геномы дополнительных семи изолятов вируса оспы были установлены в порядке своего следования, что увеличивает число полномасштабной геномной последовательности до 10 (девять штаммов *variola major* и один штамм *variola minor*). Указанная последовательность была строго консервативной. В противовес критическим замечаниям о том, что этот результат скорее указывает на пассированность различных клеточных культур, Комитет предложил продолжить изучение вопроса о том, может ли быть установлена последовательность ДНК непосредственно из материала струпов.

11. Комитет установил, что значительный объем информации имеется сегодня в отношении связанных с нуклеиновой кислотой последовательностей вируса оспы. После состоявшейся дискуссии участники пришли к решению о том, что дальнейшее выявление последовательностей терминалей генома должно быть более приоритетным, чем определение последовательностей дополнительного полного генома. Это может оказаться полезным для судебно-медицинских целей, если когда-нибудь произойдет умышленное распространение вируса оспы, и именно с учетом этого необходимо сохранение реферативных образцов ДНК.

12. **Серологические обследования.** Поликлональные и моноклональные антитела против вируса вакцины были использованы в различных энзимных иммуносорбентных исследованиях для оценки их действенности при выявлении антигенов вируса натуральной оспы. Поликлональные антитела выявляли все вирусные штаммы гораздо точнее, чем моноклональные антитела, которые используются в настоящее время, однако хотя указанные методы, как представляется, являются весьма чувствительными, они не облегчают выявления всех вирусных изолятов. Комитет пришел к выводу, что специфическая серологическая оценка вируса оспы могла бы дополнить подходы молекулярной диагностики как еще один метод для выявления инфекции. Вместе с тем, необходимо дальнейшее совершенствование указанных тестов.

13. **Животные модели.** Комитет был поставлен в известность об успешном инфицировании обезьян вида *сynomolgus* двумя различными штаммами вируса оспы внутривенно и одновременно внутривенно и аэрозолем. Вызванное этим заболевание приводило к некоторым патологическим проявлениям, характерным для большого оспой человека. Однако в данном конкретном эксперименте доза вируса была очень большой и болезнь протекала гораздо быстрее.

14. Дополнительные исследования необходимы для улучшения и апробации данной животной модели, что потребует продолжения работы после 2002 года. Модель, использующая обезьян, обеспечивает достаточный потенциал, чтобы использоваться

для оценки профилактических или терапевтических исследований с живым вирусом оспы и может также обеспечить доступ к хорошим диагностическим реагентам. Другие суррогатные модели животных исследуются параллельно, в частности инфицирование обезьян вирусом обезьяньей оспы, а также инфицирование грызунов вирусом коровьей оспы, с тем чтобы получить данные, в значительно большей степени взаимосвязанные с моделями, использующими вирус натуральной оспы.

15. **Создание лекарственных средств.** Большая часть исследований сосредоточена до настоящего времени на эффективности сидофовира против вирусов оспы. Указанный компонент является очень активным против коровьей оспы у мышей и против обезьяньей оспы у обезьян. В Соединенных Штатах Америки сидофовир может использоваться при чрезвычайных обстоятельствах в качестве нового исследовательского лекарственного средства для лечения того, что связано с побочными реакциями после иммунизации современной вакциной против оспы и в случае маловероятного повторного возникновения оспы.

16. Изучение *in vitro* других химических субстанций выявило более 140 дополнительных соединений, обладающих антивирусным действием против вирусов оспы. Выявление того, что некоторые из этих составляющих действуют селективно, ингибируя один или большее число ортопоксвирусов, но необязательно вирус натуральной оспы, указывает на возможность того, что доступ к живому вирусу натуральной оспы является необходимым для эффективной работы по выявлению основных дополнительных составляющих. Наиболее активные соединения, установленные до настоящего времени, воздействуют на вирусную полимеразу ДНК, и это рассматривается в качестве важного момента для выявления других вирусных генных препаратов, на которые можно воздействовать с помощью лекарственных средств.

17. **Разработка вакцины.** Комитет согласился с тем, что лучшим средством для предупреждения инфекции является вакцинация. Эта стратегия успешно менялась во время кампании по ликвидации, но имеющаяся сегодня вакцина против оспы связана с целым рядом побочных действий. Это указывает на то, что хотя имеющаяся вакцина и доказала свою эффективность и полезность, необходимы определенные улучшения, особенно в том, что касается безопасной и эффективной иммунизации наиболее уязвимых групп населения (с недостаточным иммунитетом, пожилых людей, беременных женщин и детей с экземой).

18. Комитет с учетом этого положительно оценивает определение сферы дальнейших исследований в стратегии вакцинации, которые, возможно, в большей степени будут использовать ослабленные штаммы вируса, подтипы вакцин или другие многообещающие подходы, включая вакцины ДНК. Результаты, о которых сообщалось на совещании и в многочисленных публикациях, в отношении рекомбинантности составляющих вакцину вирусов, включающих антитела других патогенов, указывают на потенциальную значимость таких альтернативных стратегий для разработки вакцин. Было отмечено также, что доступ к живому вирусу натуральной оспы будет необходим для оценки эффективности новых улучшенных

вакцин против оспы и, в конечном итоге, - для получения соответствующих разрешений по их использованию.

19. **Выводы и рекомендации.** Комитет отмечает значительные достижения в области связанных со здравоохранением исследований вируса натуральной оспы. Вместе с тем он пришел к выводу о том, что многие из основных исследований не будут завершены к концу 2002 года. Комитет рекомендует, чтобы дополнительные, ориентированные на конкретные результаты исследования, которые продлятся за пределы предполагавшихся сроков уничтожения вируса, установленных на 2002 г., за предполагавшееся в 2002 г. уничтожение вируса, рассматривались как оправданные, с тем чтобы население мира было должным образом подготовлено к маловероятному, но потенциально катастрофическому повторному возникновению оспы.

20. Далее было также рекомендовано, чтобы существующий консультативный комитет продолжил осуществление своей роли в том, что касается мониторинга и обзора всех научных исследований в отношении вируса натуральной оспы, и были предприняты необходимые дальнейшие шаги, для того чтобы все утвержденные исследования были ориентированы на конкретные результаты и определенное время.

ИНВЕНТАРИЗАЦИОННЫЕ ПЕРЕЧНИ ОСПЕННОЙ ВАКЦИНЫ

21. **Готовность на случай вспышки оспы.** Имевшая место в недавнем прошлом преднамеренное использование *Bacillus anthracis* (спор сибирской язвы), с тем чтобы нанести ущерб гражданскому населению вызвало большую озабоченность органов здравоохранения государств-членов в связи с возможным преднамеренным использованием *Variola virus* (вируса натуральной оспы) и других биологических агентов. Действия ВОЗ для оказания помощи государствам-членам как в случае преднамеренного использования вируса натуральной оспы в качестве биологического оружия или возникновения других ортопоксвирусных инфекций, включая действия, направленные на укрепление готовности за счет мониторинга и расследования слухов о заболевании оспой; наличие необходимых возможностей для диагностики ортопоксвирусов; глобальная инвентаризация запасов вакцины против оспы и ее производителей; обеспечение доступа к материалам для подготовки и необходимого опыта; определение стандартных мер, инструментов и списков экспертов в данной области в порядке принятия ответных мер и изучения причин вспышки. Новое руководство, а также материалы по инвентаризации будут предоставлены по мере их подготовки государствам-членам.

22. **Мониторинг и расследования слухов появления оспы.** На 1 января 2000 г. и 14 марта 2002 г. слухи с подозрениями на заболевания оспой были зарегистрированы восемь раз в пяти различных регионах ВОЗ. Исследования всех указанных случаев было осуществлено на основе Глобальной сети по оповещению ответным мерам. В одном случае был установлен факт заражения детей вирусом вакцины, что привело к госпитализации восьми детей. Два случая оказались случаями ветряной оспы, один - заболеванием кори и четыре - неизвестной этиологии.

23. На протяжении того же периода в ВОЗ поступило уведомление о двадцати двух случаях подозрения на обезьянью оспу - все, за исключением одного, - в Демократической Республике Конго. В результате проведенных лабораторных исследований одиннадцать были подтверждены как случаи обезьяньей оспы, четыре - оказались случаями ветряной оспы. Лабораторные результаты в отношении пяти случаев все еще неизвестны. В двух случаях лабораторное исследование оказалось невозможным.

24. **Инвентаризация национальных запасов оспенной вакцины.** Специальный обзор был проведен для того, чтобы установить наличие необходимых запасов вакцины и числа имеющихся доз. Наличие условий для производства вакцин и наличие планов по производству или по поставкам вакцины из иных, нежели национальные источники. Соответственно, 26 октября 2001 г. через Постоянные представительства Организации Объединенных Наций или через региональные бюро ВОЗ в 191 государство-член были направлены полные вопросники с просьбой прислать на них ответ.

25. По состоянию на 14 марта 2002 г. 91 (48%) государство-член прислали ответ на вопросник. Тринадцать ответивших (14%) сообщили о наличии запасов оспенной вакцины и 25 (27%) заявили о наличии производственных мощностей, позволяющих обеспечить производство вакцин на национальной территории, 19 (21%) государств планирует или уже производят вакцину. В 40 (44%) странах органы власти заявили о намерении приобрести вакцину где-то еще или о том, что они уже сделали это; большинство из указанных стран отметили, что они намерены производить закупки вакцины лишь в ответ на реальную угрозу или рекомендацию об этом со стороны ВОЗ.

26. **Перечень производителей оспенной вакцины.** С 10 ноября 2001 г. по 6 марта 2002 г. установлен контакт с 63 вероятными производителями оспенной вакцины. С помощью соответствующего вопросника была получена информация в отношении наличия запасов вакцины, ее качества и ее характеристик (года производства, штамма вируса, использованной вакцины и фармакологической эффективности), а также планы по производству, с тем чтобы сделать данную вакцину коммерчески доступной. Ответы были получены от 33 из 63 производителей (52%). Среди них девять (27%) производителей сообщили о наличии запасов вакцины, которая была произведена между 1972 г. и 1980 г. и была получена на основе ряда штаммов. Семь производителей указали на то, что эффективность вакцин была апробирована между 1999 г. и 2002 годом. Из десяти производителей, которые рассматривают вопрос о начале производства, шесть указали, что они могут поставить вакцину на рынок уже в апреле 2002 г., обеспечив уровень производства, составляющий 500 миллионов доз в год.

27. **Наличие оспенной вакцины в глобальных масштабах.** На основании информации, полученной в ходе обзоров, проведенных государствами-членами, которые могут производить вакцины, в настоящее время в мире имеется около 100 миллионов доз оспенной вакцины, включая запас в 500 тысяч доз в штаб-квартире в Женеве. Такие подсчеты являются достаточно скромными, так как некоторые из респондентов не были уверены в отношении числа доз, которыми они располагали: разница составляла в несколько миллионов доз. Ряд государств-членов и

производителей в этих странах не смогли ответить на вопросы. Кроме того, ряд респондентов не пожелали сообщить информацию о запасах вакцины в их стране. Кроме того, фармакологическая эффективность указанных доз не во всех случаях известна.

28. Предварительные результаты осуществляемых исследований по испытанию эффективности введенных вакцин являются многообещающими и могут позволить пятикратное увеличение имеющихся запасов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ГЕНЕРАЛЬНОГО ДИРЕКТОРА

29. Приняв к сведению доклад Консультативного комитета по изучению вируса натуральной оспы, включая рекомендации в отношении исследовательских приоритетов, и вывод о том, что научно-исследовательская программа не будет завершена к концу 2002 г., Генеральный директор рекомендует, чтобы:

- Консультативный комитет ВОЗ по изучению вируса натуральной оспы продолжил надзор за выполнением программы научных исследований по вирусу натуральной оспы, и чтобы указанная исследовательская программа осуществлялась открытым и очевидным образом;
- научно-исследовательская программа была завершена как можно скорее, и был установлен новый срок для уничтожения вируса, после того, как научные достижения и результаты позволят прийти к консенсусу в отношении времени уничтожения запасов вируса натуральной оспы;
- регулярные инспекции безопасности условий, связанных с хранением вируса и научными организациями, были продолжены, с тем чтобы обеспечить соблюдение строгих условий хранения существующих запасов и безопасную для научных исследований обстановку при работе с вирусом оспы;
- в зависимости от хода работы доклад о научных исследованиях должен быть представлен Исполнительному комитету и Ассамблее здравоохранения через два-три года.

30. Исполнительный комитет на своей Сто девятой сессии принял настоящие рекомендации.

ДЕЙСТВИЯ АССАМБЛЕИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

31. Ассамблее здравоохранения предлагается рассмотреть вопрос о принятии следующего проекта резолюции.

Пятьдесят пятая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения,

ссылаясь на резолюцию WHA52.10 о ликвидации оспы;

рассмотрев доклад о ликвидации оспы: уничтожение запасов вируса натуральной оспы¹;

принимая к сведению, что программа исследований не будет завершена к концу 2002 г.,

1. ПОСТАНОВЛЯЕТ разрешить дальнейшее временное хранение существующих запасов вируса натуральной оспы в местах их нынешнего хранения, указанных в резолюции WHA52.10, в целях создания возможности для проведения дальнейших международных исследований, при том понимании, что эти исследования должны быть завершены как можно скорее и что после того, как результаты и итоги исследований позволят достичь консенсуса относительно сроков уничтожения запасов вируса натуральной оспы, должна быть установлена предполагаемая новая дата уничтожения;

2. ПРЕДЛАГАЕТ Генеральному директору:

(1) продолжить работу Консультативного комитета по исследованиям вируса натуральной оспы в отношении исследований, связанных с запасами вируса натуральной оспы, и обеспечить проведение исследовательской программы открытым и транспарентным образом;

(2) обеспечить дальнейшее осуществление регулярных инспекций мест хранения и исследовательских объектов на предмет проверки биобезопасности в целях подтверждения строгой изоляции существующих запасов и обеспечить безопасные условия исследований для работы с вирусом натуральной оспы;

(3) в зависимости от результатов, достигнутых в ходе данной исследовательской программы, представить доклад не позднее Пятьдесят восьмой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения через посредство Исполнительного комитета.

= = =

¹ Документ A55/21.