

DOI: 10.24290/1029-3736-2018-24-2-95-120

СОЦИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ “ЗАБЫТЫХ ТРОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ” (на примере “сывороточного кризиса”)

А.Р. Курбанов, канд. полит. наук, доц. кафедры философии образования философского факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, Ломоносовский проспект, д. 27, кор. 4., Москва, Российская Федерация, 119991*

Статья посвящена кризисной ситуации в глобальном здравоохранении, связанной с проблемой “забытых тропических заболеваний” (neglected tropical diseases) и ее социальным эффектам. Негативные социальные последствия, обусловленные ростом смертности и инвалидизации вследствие данной группы заболеваний, чаще всего связаны с тем, что их значение для современного общества рассматривается в контексте их эпидимического потенциала. Вследствие этого заболевания, распространенные в определенных регионах, но не имеющие инфекционной природы, могут вытесняться на периферию повестки дня в сфере здравоохранения, что приводит к соответствующим модификациям в поведении международных компаний, формирующих глобальный рынок биофармацевтических препаратов. На примере проблемы змеиных укусов, 9 июня 2017 г. включенной Всемирной организацией здравоохранения в перечень “забытых тропических заболеваний”, рассматриваются последствия “пренебрежения” подобными явлениями. С начала 2000-х гг. в различных тропических и субтропических странах отмечаются ситуации, получившие название “кризиса змеиных укусов” или “сывороточного кризиса”. Повышение стоимости основного средства терапии змеиных укусов – специфических иммуноглобулинов (противозмеиной сыворотки) приводит к тому, что системы здравоохранения развивающихся стран оказываются неспособны приобрести его, а производители теряют интерес к разработке этого вида биофармацевтической продукции. С начала 1980-х гг. несколько основных производителей сыворотки – Syntex, Behringwerke AG, Sanofi-Pasteur, Wyeth – прекратили ее производство или же совсем ушли с рынка. Следствием этого стал дефицит противозмеиной сыворотки, наблюдаемый в нескольких регионах, который привел к разрушению или искажению модели взаимодействия пациентов и медицинских структур, возрождению архаических практик, ставших альтернативой современным методикам, показавшим свою неэффективность из-за отсутствия ключевого препарата. Делается вывод о том, что качественное изменение ситуации возможно только в результате скоординированного взаимодействия различных групп акторов (представителей экспертного сообщества,

* Курбанов Артемий Рустямович, e-mail: ark112@yandex.ru

биофармацевтических компаний, национальных правительств, органов здравоохранения и международных организаций, включая ВОЗ).

Ключевые слова: забытые тропические заболевания, проблема змеиного укуса, сывороточный кризис, разрушение социального доверия.

SOCIAL EFFECTS OF “NEGLECTED TROPICAL DISEASES” (on the example of “antivenom crisis”)

Kurbanov Artemiy R., Candidate of Political Sciences, associated professor of Philosophy education department, Faculty of philosophy, Lomonosov Moscow State University, Lomonosov Avenue, 27, Moscow, Russian Federation, 119991, e-mail: ark112@yandex.ru

The article is devoted to the crisis situation in global health connected with the problem of neglected tropical diseases and its social effects. Negative social consequences of this group of diseases, include increase in mortality and disability, are most often due to the fact that their importance for modern society is considered in the context of their epidemiological potential. As a result, diseases that are prevalent in certain regions but are not of an infectious nature can be displaced to the periphery of the health agenda. This fact leads to appropriate modifications in the behavior of international companies that form the global market for biopharmaceuticals. As the example we take the problem of snake bites, which was on June 9, 2017 included by the World Health Organization in the list of “neglected tropical diseases”. Since the beginning of the 2000s, in various tropical and subtropical countries, there have been situations called “snake bite crisis” or “serum crisis”. Increasing the cost of the main means of therapy for snake bites – specific immunoglobulins (antiserum or antivenins) leads to the fact that the health systems of developing countries are unable to purchase it, and producers lose interest in developing this kind of biopharmaceutical products. Since the early 1980s, several major producers of antivenins – Syntex, Behringwerke AG, Sanofi-Pasteur, Wyeth – have stopped production of them or have completely left the market. This resulted in a deficit of antivenins observed in several regions, which led to the destruction or distortion of the model of interaction between patients and medical structures, the revival of archaic practices that have become an alternative to modern techniques that have shown inefficiency due to the lack of a key component. It is concluded that a qualitative change in the situation is possible only as a result of the coordinated interaction of various groups of actors (representatives of the expert community, biopharmaceutical companies, national governments, health authorities and international organizations, including WHO).

Key words: neglected tropical diseases, the problem of snake bite, whey crisis, the destruction of social confidence.

Медицина прошла долгий и сложный путь развития, однако, в ряде стран экономические проблемы разрушают институциональную систему здравоохранения, толкая население к альтернативным

практикам, в которых возрождаются архаические паттерны поведения, основанные на нерациональных установках. Сложный ансамбль социальных практик, связанных с профилактикой и лечением различных заболеваний, уязвим не только с точки зрения его институционального каркаса и ресурсного обеспечения, но и с точки зрения тех конвенций, которые делают возможным взаимодействие различных акторов в рамках этих практик. Одной из таких конвенций является доверие пациентов и их окружения к институту здравоохранения в целом, к врачам, к достижениям медицинской науки, к конкретным методикам лечения и препаратам¹. Деструктивное воздействие на эту сферу приводит к дисфункции всего механизма общественного здравоохранения. Подобное воздействие может быть связано со структурными преобразованиями в сфере здравоохранения, с общим социокультурным контекстом ее функционирования, а может стать следствием нарушения сложившегося ресурсного баланса, обусловленного экономическими стратегиями глобальных акторов, которое приводит к локальному дефициту медицинских препаратов и/или ослабляет возможности системы здравоохранения. Особенно уязвимы в этом отношении системы здравоохранения развивающихся стран, в настоящее время ставших заложниками глобальной экономической ситуации и деятельности транснациональных корпораций, в том числе, связанных с производством медицинской и биофармацевтической продукции. Институциональная слабость сферы здравоохранения в развивающихся странах, ограниченные возможности государственных структур и локальных сообществ, специфические вызовы, обусловленные природно-климатическими условиями, усугубляют кризисную ситуацию, сложившуюся к настоящему времени в ряде регионов мира. На примере одного из таких вызовов, значение которого недавно получило признание со стороны Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мы бы хотели рассмотреть особенности кризисных проявлений в этой сфере.

Интенсивная кампания по борьбе с инфекционными заболеваниями, осуществляемая Всемирной организацией здравоохранения с момента ее основания в 1948 г., привела к значительным успехам во второй половине XX в. (например, ликвидация оспы к началу 1980-х гг.). Дифференциация усилий ВОЗ в этом направлении привела к выделению ряда заболеваний, специфических для тропических и субтропических стран и ранее рассматривавшихся в общей совокупности тропических заболеваний, в особую группу, получив-

¹ См.: *Осипова Н.Г.* Социальное конструирование общественного здоровья // Вестник Московского университета. Серия 18. Социология и политология. 2016. Т. 22. № 4. С. 119–141. DOI: 10.24290/1029-3736-2016-22-4-119-141.

шую название “забытые тропические заболевания” (neglected tropical diseases). ВОЗ и ее партнеры по результатам изучения этих заболеваний на стратегическом техническом совещании в апреле 2005 г. в Берлине пришли к соглашению использовать для их профилактики и борьбы с ними общий и комплексный подход². В 2010 г. ВОЗ опубликовала первый доклад, посвященный “забытым тропическим заболеваниям”, их перечень состоял из 17 наименований³ и в дальнейшем несколько раз был дополнен. В этот перечень входят патологические состояния различной этиологии, основанием для объединения которых выступают два критерия – географический (“забытые тропические заболевания” распространены в экваториальной и субэкваториальной зоне и обусловлены природно-климатическими условиями этих территорий) и социально-экономический (синонимом термина “забытые тропические заболевания” выступает термин “болезни бедности”). Для большинства нозологических единиц, включенных в этот перечень, существуют препараты и терапевтические протоколы, с чисто медицинской точки зрения нет препятствий для борьбы с ними. Распространенность “болезней бедности” связана с низким уровнем социально-экономического развития в большинстве стран, входящих в эту зону, социальным неравенством в доступе к услугам здравоохранения, недостаточным уровнем развития сферы здравоохранения, неспособностью государства обеспечивать приоритеты социального развития, в том числе, здоровье населения. Немаловажным фактором в распространении “забытых тропических заболеваний” выступает образ жизни и структура экономики в большинстве стран региона, в которых преобладает сельскохозяйственный уклад, уровень урбанизации в целом невысокий, соответственно, высока степень непосредственного воздействия на людей природной среды. Есть и еще один объединяющий критерий – последствия “забытых тропических заболеваний” сопровождают человека в течение долгих лет, иногда – в течение всей жизни, они приводят к резкому ухудшению качества жизни, работоспособности, физическим страданиям и социальной стигматизации.

9 июня 2017 г. Всемирная организация здравоохранения дополнила список “забытых тропических заболеваний” еще одной строкой –

² Забытые тропические болезни. Профилактика, борьба и полная или частичная ликвидация. Доклад Секретариата Всемирной организации здравоохранения. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB132/B132_19-ru.pdf (дата обращения: 15.11.2017).

³ Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. First WHO report on neglected tropical diseases. WHO/HTM/NTD/2010.1. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44440/1/9789241564090_eng.pdf (accessed: 15.11.2017).

“последствия змеиных укусов”, признав тем самым глобальный статус медицинской, социально-экономической и политической проблемы, о которой специалисты говорили начиная с 2000-х гг.⁴ В строгом смысле слова, укусы змей, как и укусы других животных, относятся к категории травм⁵, но собственно травматическое воздействие на организм человека, за исключением укусов крупных удавов и питонов, незначительно. Патологическое состояние организма развивается под воздействием химических соединений, из которых состоит яд – продукт сильно модифицированных слюнных желез. При попадании яда в кровь человека начинается цепь каскадных реакций, конечным итогом которых становится комплексное нарушение деятельности основных систем организма и разрушение его тканей. Поскольку укус является результатом взаимодействия человека и змеи, подобные происшествия имеют очевидную привязку к географическим ареалам распространения последних⁶. Укус змеи не обладает эпидемическим потенциалом инфекционных и паразитарных заболеваний. Локализованность проблемы змеиных укусов наряду с другими факторами (изначальная категоризация змеиных укусов как несчастных случаев или травм, а не как тропического заболевания, отсутствие точных данных, свидетельствующих об их медицинском и социально-экономическом бремени, сложность и высокая стоимость лечения, конкуренция приоритетов в сфере здравоохранения в тропических странах⁷) повлияла на то, что среди всех “забытых” вызовов обще-

⁴ См.: *Chippaux J.-P.* Snakebite envenomation turns again into a neglected tropical disease! // *The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. 2017. Vol. 23. P. 38. DOI:10.1186/s40409-017-0127-6.

⁵ В МКБ-10 (версия 2016 г.) укусы змей отнесены к классу XX “Внешние причины заболеваемости и смертности (V01-Y98)” (рубрика “Контакт с ядовитыми животными и растениями (X20-X29)” – для ядовитых змей, рубрика “Воздействие живых механических сил (W50-W64)” – для неядовитых змей) (подробнее см.: <http://mkb-10.com>, <http://www.who.int/classifications/icd/en/>).

⁶ Значительная модификация форм взаимодействия животных и человека, обусловленная развитием и коммерциализацией зоокультуры во второй половине XX – начале XXI в., сделала возможным возникновение подобных инцидентов далеко за пределами естественных ареалов обитания этих животных. В специализированной литературе для их обозначения используется термин “exotic venomous snake bite”. Так, Американская ассоциация токсикологических центров (American Association of Poison Control Centers) сообщила о 900-х случаях укусов экзотических ядовитых змей в период с 2000 по 2009 г. в этой стране, причем в 40–50% степень отравления классифицировалась как тяжелая (подробнее см.: *Othong R., Sheikh S., Alruwaili N. et al.* Exotic venomous snakebite drill // *Clinical Toxicology*. 2012. Vol. 50. Iss. 6. P. 490–496. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2012.690882>).

⁷ *Harrison R.A., Gutiérrez J.M.* Priority actions and progress to substantially and sustainably reduce the mortality, morbidity and socioeconomic burden of tropical snakebite // *Toxins*. 2016. Vol. 8. N 12. P. 351. DOI: 10.3390/toxins8120351.

ственного здравоохранения она оказалась самой “забытой”⁸. Вместе с тем ее масштаб весьма значителен: по данным ВОЗ, в мире ежегодно происходит до 5 млн укусов змей, из них около 2,4 млн приводят к развитию отравления, не менее 100 тысяч приводят к летальному исходу⁹. Эти данные не являются исчерпывающими, поскольку во многих странах нет надежных систем сбора сведений о подобных инцидентах. Реальное количество пострадавших может быть значительно больше, поскольку достаточно часто они не обращаются за медицинской помощью в силу удаленности соответствующих учреждений, бедности, недоверия к врачам¹⁰. И наконец, эти данные позволяют оценить только крайние показатели – общее количество пострадавших и количество летальных исходов. Между тем, значительное количество нелетальных отравлений змеиным ядом сопровождается стойким ухудшением здоровья пострадавших, нарушением функций отдельных органов, подвижности конечностей, может приводить к возникновению долго заживающих некротических ран и к ампутациям. Такие последствия почти не находят отражения на уровне обобщенных статистических данных, однако именно они становятся фактором, ограничивающим социальные возможности человека¹¹. Кроме того, проблему змеиных укусов в полной мере можно назвать “болезнью бедности”. Исследователи,

⁸ *Gutiérrez J.M., Burnouf T., Harrison R.A. et al. A multicomponent strategy to improve the availability of antivenom for treating snakebite envenoming // Bulletin of the World Health Organization. 2014. N 92. P. 526–532. URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/92/7/13-132431/en/> (accessed: 15.11.2017).*

⁹ Информационный бюллетень ВОЗ. 2013. Февр. № 373. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs373/ru/> (дата обращения: 15.11.2017).

¹⁰ Ряд экспертов оценивают значение показателя годовой смертности, вызванной укусами змей, как более высокое, чем совокупное значение аналогичного показателя для самых известных “забытых тропических болезней”, признанных ВОЗ (геморрагическая лихорадка денге, холера, лейшманиоз, шистосомоз, японский энцефалит и болезнь Чагаса) (см.: *Williams D., Gutiérrez J.-M., Harrison R. et al. The global snake bite initiative: an antidote for snake bite // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 89–91*).

¹¹ В настоящее время практически отсутствуют комплексные исследования, посвященные этому вопросу. Первые попытки изучить социоэкономические последствия змеиных укусов с использованием DALY-методологии (сокр. от *disability-adjusted life year* – “годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности”), и QALY-методологии (сокр. *quality-adjusted life-year* – “годы жизни, откорректированные на ее качество”) были предприняты в 2015–2017 гг. и имеют локальный характер (подробнее см.: *Hamza M., Idris M.A., Maiyaki M.B., et al. Cost-effectiveness of antivenoms for snakebite envenoming in 16 countries in West Africa // PLoS Neglected Tropical Diseases. 2016. Vol. 10. N 3. Doi:10.1371/journal.pntd.0004568; Habib A.G., Lamorde M., Dalhat M.M. et al. Cost-effectiveness of antivenoms for snakebite envenoming in Nigeria // PLOS Neglected Tropical Diseases. 2015. Vol. 1. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003381/>; *Kasturiratne A., Pathmeswaran A., Wickremasinghe A.R. et al. The socio-economic burden of snakebite in Sri Lanka // PLOS Neglected Tropical Diseases. 2017. Vol. 7. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005647>).**

обобщив доступные данные по числу змеиных укусов, уровню смертности, сопоставив их с показателями ИРЧП и ВВП на душу населения по странам мира, доли рабочей силы, занятой в сельском хозяйстве, пришли к выводу, что уровень смертности является самым высоким в тех странах, которые менее других способны выдержать финансовую нагрузку, связанную с профилактикой и лечением змеиных укусов. Выявлено наличие устойчивой обратной связи между показателем смертности, вызванной змеиными укусами, и государственными расходами на здравоохранение¹².

Ключевым элементом лечения последствий змеиных укусов в настоящее время является использование специфических иммуноглобулинов, образующихся в крови животных-доноров (как правило, лошадей или овец) вследствие их гипериммунизации ядами змей соответствующих видов – серотерапия. Своевременное применение сыворотки¹³ позволяет избежать развития большинства системных и местных эффектов, хотя и само по себе способно вызвать осложнения (аллергические реакции и “сывороточную болезнь”). В связи с этим, применение сыворотки возможно только в условиях медицинского учреждения и должно сопровождаться дополнительной симптоматической терапией. В целом, лечение последствий змеиных укусов представляет собой комплексную задачу, требующую специальных компетенций со стороны тех, кто оказывает медицинскую помощь на всех этапах, эффективной и скоординированной работы органов здравоохранения и привлечения всего потенциала современной биофармацевтической промышленности и достижений современной науки.

Методика лечения змеиных укусов совершенствовалась с течением времени. Укусы ядовитых змей стали рассматриваться в контексте социальных аспектов здравоохранения в XVII–XIX вв. по мере активной колониальной экспансии европейских государств в страны тропического и субтропического пояса и освоения территории Северной Америки. Поскольку социоэкономические системы

¹² Подробнее см.: *Harrison R.A., Hargreaves A., Wagstaff S.C. et al. Snake envenoming: a disease of poverty // PLOS Neglected Tropical Diseases. 2009. Vol. 3. N 12. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000569.*

¹³ Здесь и далее мы будем использовать устоявшийся в отечественной литературе терминологический ряд “противозмеиная сыворотка”, “сыворотка против яда змей” и т.д., невзирая на определенную условность, связанную с этим. В полной мере эти термины применимы для обозначения соответствующих продуктов первой трети XX в., поскольку их современные аналоги являются результатом сложных биохимических технологий и также соотносятся с сыворотками прежних поколений, как “чистый пенициллин с сырым экстрактом из заплесневелого хлеба” (*Stock R.P., Massougoudji A., Alagón A. et al. Bringing antivenoms to Sub-Saharan Africa // Nat. Biotechnol. 2007. Vol. 25. N 2. P. 173–177.*)

в тропических колониях Старого света и независимых государствах обеих Америк в тот период были основаны на сельскохозяйственной деятельности, в которой преобладал ручной труд, неизбежные контакты с ядовитыми змеями стали причиной значительного количества несчастных случаев. Большой процент летальности и тяжелых последствий для здоровья вследствие этих инцидентов обусловил внимание со стороны общественности к вопросам их эффективной терапии. Заимствования методик лечения, принятых в местах распространения ядовитых змей (использование различных растений, в Африке – применение так называемого “черного камня”¹⁴), не позволяли достичь выраженного улучшения состояния пострадавших. К примеру, в Бразилии в конце XIX в. общество придавало столь высокое значение этому вопросу, что демонстрация первой научно обоснованной методики лечения укусов ядовитых змей, основанной на применении перманганата калия, была осуществлена ее автором – Жуан Батиста де Ласерда – в присутствии императора Бразилии Педру II¹⁵.

Поворотным моментом в лечении последствий змеиных укусов, который обусловил в последующем весь комплекс социальных практик, формирующийся вокруг подобных инцидентов, стало открытие иммунизирующего эффекта змеиного яда в последней четверти XIX в. Две группы французских ученых почти одновременно представили результаты своих исследований, показывающих перспективы применения антител, сформировавшихся в крови животных под воздействием возрастающих доз змеиного яда, для лечения последствий змеиных укусов у человека¹⁶. Собственно создание первого антидота к яду змеи связано с именем Альбера Кальметта, который организовал производство сыворотки на основе яда кобры из французского Индокитая (*Naja* sp.)¹⁷.

В дальнейшем, в 1900-е гг., ученые в нескольких странах повторяют опыты А. Кальметта и внедряют в производство сыворотки

¹⁴ *Chippaux J.-P., Diédhiou I., Stock R.* Étude de l'action de la pierre noire sur l'envenimation expérimentale // Cahiers d'études et de recherches francophones. Santé. 2007. Vol. 17. N 3. P. 127–131. DOI: 10.1684/san.2007.0076.

¹⁵ *Gomes A.C.V.* “Too Good to be true”: the controversy over the use of permanganate of potash as an antidote to snake poison and the circulation of Brazilian physiology in the nineteenth century // Bulletin of the History of Medicine. Vol. 86. N 2. P. 153–177. DOI: 10.1353/bhm.2012.0039

¹⁶ *Bochner R.* Paths to the discovery of antivenom serotherapy in France // Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases. 2016. Vol. 22. P. 20. URL: <https://dx.doi.org/10.1186/s40409-016-0074-7>.

¹⁷ *Hawgood B.J.* Doctor Albert Calmette 1863–1933: founder of antivenomous serotherapy and of antituberculous BCG vaccination // Toxicon. 1999. Vol. 37. N 9. P. 1241–1258. DOI: 10.1016/s0041-0101(99)00086-0.

к яду других змей. Витал Бразил Минейро да Кампанья в Бразилии выдвигает два тезиса, лежащих в основе теоретической токсикологии и производства сывороток до настоящего времени и получает их экспериментальное подтверждение: о видоспецифичности ядов (яд каждого вида змей уникален по своему химическому составу, соответственно, антитела к нему также являются уникальными) и о возможности создания поливалентной (полиспецифической) сыворотки, способной нейтрализовать яды нескольких видов змей (для ее производства животное-донор иммунизируется нарастающими дозами этих ядов)¹⁸. В настоящее время большинство продуктов, предлагаемых производителями противозмеиных сывороток, являются поливалентными.

Витал Бразил стал основателем первого в мире научно-производственного предприятия, специализирующегося на изготовлении противозмеиной сыворотки – Института Бутантан. Подобные объекты, обязательным элементом которых является серпентарий – место содержания змей, у которых получают яд для иммунизации животных-доноров, затем создаются и в других странах мира.

До настоящего времени не разработано методов лечения змеиных укусов, сравнимых по эффективности с сывороточной терапией. Появление в конце XX в. сывороток нового поколения свело к минимуму риск возникновения побочных эффектов при использовании этих препаратов, весьма распространенных ранее¹⁹. Вместе с тем, переход к новым технологиям очистки плазмы крови жи-

¹⁸ *Brazil V.* A defesa contra o ophidismo. São Paulo, 1911. URL: <http://dx.doi.org/10.5962/bhl.title.70080>

¹⁹ Сыворотки первого поколения представляли собой неочищенную плазму крови иммунизированных животных, которая, помимо антител к ядам, содержала значительное количество неспецифических белков. Вероятность развития аллергических реакций и сывороточной болезни при их применении достигала, в некоторых случаях, 50%. Сыворотки второго поколения основаны на технологии фракционирования иммуноглобулинов, что позволяет отделить неспецифические белки, в частности, высокоаллергенный альбумин. Сыворотки третьего поколения основаны на технологии протеолитической обработки иммуноглобулинов, позволяющей удалить потенциально аллергенные фрагменты Fc и сохранить фрагменты F(ab)₂ (единый комплекс из двух элементов) или же Fab (те же элементы по отдельности), с которыми связана нейтрализующая функция антител. В соответствии с названием активного компонента, мексиканские исследователи предложили термин “фаботерапия” вместо “серотерапия” (Подробнее см.: *Перельгина О.В., Комаровская Е.И.* Сравнительный анализ требований к качеству гетерологичных сывороточных препаратов в фармакопеех ведущих стран – производителей лекарственных средств // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017. Т. 1. № 61. С. 32–40; *Alagón A.* Anticuerpos seguros y eficaces: la revolución de los nuevos antivenenos // Revista de la Universidad Nacional Autónoma de México. 2002. N 617. URL: http://www.revistadeluniversidad.unam.mx/ojs_rum/index.php/rum/article/view/15507/16745/ (accessed: 15.11.2017)).

вотных-доноров существенно повысил стоимость конечного продукта, вследствие чего конечная стоимость лечения одного инцидента (обычно требуется не менее пяти доз сыворотки) может достигать нескольких десятков тысяч долларов²⁰. По мере развития наукоемкости биофармацевтической отрасли, одним из элементов которой является производство антител к змеиным ядам, стали возрастать затраты на разработку и внедрение новых противоядий. Несмотря на сохранение общих принципов получения антител к ядам змей (получение исходного антигена (змеиного яда), иммунизация животных-доноров – извлечение из плазмы крови антител к яду змей – обработка иммуноглобулинов и получение финального продукта – доклинические и клинические испытания), – каждый из элементов этой цепочки в отдельности стал существенно сложнее в технологическом и дорожке в финансовом плане. Соответственно, производство сыворотки с учетом ориентации на локальные фармацевтические рынки либо требует поддержки со стороны государства, либо становится частью глобальной стратегии фармацевтических предприятий, причем, производитель рано или поздно сталкивается с тем, что это направление не приносит ожидаемой выгоды (как пример, можно привести свертывание деятельности компании Beringwerke AG в конце 1980-х гг., отказ австралийской компании CLS Australia от продолжения исследовательских работ в области змеиных ядов при сохранении производства ранее разработанных сывороток после ее приватизации в 1994 г., прекращение Wyeth Laboratories производства всех видов сыворотки для США с 2003 г.).

Есть и еще ряд обстоятельств, на которые обращает внимание ВОЗ и специалисты в сфере герпетологии и токсикологии. С учетом видоспецифичности ядов змей, невозможно ввести в коммерческое производство сыворотки, обладающие прямым (специфи-

²⁰ Самый дорогой продукт на рынке противозмеиных сывороток – CroFab®, поливалентная сыворотка, нейтрализующая яд ямкоголовых змей, распространенных в Северной Америке (виды, принадлежащие к родам *Crotalus*, *Agkistrodon*, *Sistrurus*). Сыворотка производится международной биофармацевтической компанией BTG plc, главный офис и производственные мощности которой находятся в Лондоне. Животные-доноры – австралийские овцы, иммунизация ядом североамериканских змей, поступающим из США, производится в Австралии. Для производства сыворотки используется только компонент Fab2 получившихся иммуноглобулинов, дополнительно осуществляется очистка от неспецифических чужеродных белков. Средняя терапевтическая доза – шесть ампул. Стоимость 1 ампулы в розничной продаже составляет 3106 долл., по данным www.drugs.com, но может достигать и 4100 долл. (данные приведены по: *Boyer L.V. Commentary: on 1000-fold pharmaceutical price markups, and why drugs cost more in the US than in Mexico // American Journal of Medicine. Vol. 128. N 12. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.08.007*).

ческим) действием против яда каждого вида (в настоящее время в мире насчитывается порядка 600 видов змей, считающихся ядовитыми). Производство противозмеиных сывороток строится по принципу разумной достаточности – на основе эмпирических данных определяется совокупность видов, имеющих максимальную медицинскую значимость для конкретного региона, и их яд используется для получения необходимых иммуноглобулинов. Как правило, такая совокупность включает в себя до десяти видов, обычно – четыре–пять (классический пример – так называемая *Vig Four* – “большая четверка” индийских змей)²¹. По этому принципу до настоящего времени формируются комбинации ядов, используемые в поливалентных сыворотках. Часто сыворотки могут обладать параспецифической активностью в отношении ядов близкородственных видов²². Вместе с тем, медицинская статистика и современные токсикологические исследования показывают, что состав и действие яда змей разных популяций внутри одного вида могут существенно различаться, что делает неэффективным противоядие, полученное на основе применения яда змей из других популяций (точно так же может различаться состав яда змей одного вида, но разного возраста). Поэтому производство сыворотки сильно зависит от комплексных биохимических исследований, стоимость которых возрастает, а также от качества и места происхождения исходного сырья, что также повышает затраты на его организацию. Наконец, сам готовый продукт вне зависимости от его формы – жидкой или же сухой, требующей восстановления физраствором перед применением, – чувствителен к условиям хранения и транспортировки и имеет ограниченный срок годности, что заставляет органы здравоохранения внимательно относиться к планированию закупок.

Начиная с 1980-х гг. в различных регионах стали формироваться ситуации дефицита противоядий, иначе называемых “сывороточ-

²¹ Очковая кобра (*Naja naja*), гадюка Рассела (*Daboia russeli*), обыкновенный крайт (*Bungarus caeruleus*), песчаная эфа (*Echis carinatus*).

²² В настоящее время активно развивается веномика – новое перспективное направление биохимических исследований в рамках протеомики, изучающее химический состав белковых компонентов ядов животного происхождения и механизм их воздействия на другие живые организмы с использованием современных методов анализа. Результаты, полученные веномикой, позволяют на доклиническом этапе оценивать параспецифические способности конкретных сывороток, т.е. их способности к нейтрализации активных компонентов ядов змей других видов на основании тождества токсичных компонентов (См.: *Calvete J.J., Sanz L., Angulo Y. et al. Venoms, venomics, antivenomics // FEBS Letters. 2009. Vol. 583. Iss. 11. P. 1736–1743. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.03.029*).

ными кризисами”²³. В 2000-х гг. они переходят в новое качество, один из самых масштабных охватывает страны Тропической Африки. В целом, к кризисам приводят два взаимосвязанных фактора:

– рост затрат на разработку и производство препаратов нового поколения становится невыгодным для производителя;

– итоговая цена препаратов становится слишком высокой для конечного потребителя вне зависимости от того, кто им является – частные лица, гражданские общины, государственные структуры.

Первым историческим примером кризисной ситуации в сфере обеспечения сферы здравоохранения противовирусной сывороткой являются события в Бразилии в начале 1980-х гг. Эта ситуация была спровоцирована прекращением производства сыворотки компанией, занявшей в этой сфере доминирующие позиции. Бразилия являлась одним из лидеров в области производства противовирусных сывороток благодаря Институту Бутантан в Сан-Паулу – детищу Витала Бразила, на многие годы задавшему стандарты научной и производственной деятельности в ней. Помимо Института Бутантан, сыворотки производились в г. Нитерой (штат Рио-де-Жанейро) в Институте Витала Бразила и в Институте Пинеирос. До 1950-х гг. правительство контролировало национальный рынок биофармацевтических препаратов, протекционистскими мерами ограничивая присутствие на нем иностранных компаний. С 1950-х гг., а особенно в период президентства Жуселину Кубичека, в результате нескольких реформ начинается экспансия иностранных фармацевтических компаний на бразильский рынок. К 1970-м гг. он в значительной степени (по некоторым оценкам, до 90%) переходит под их контроль. В основном проникновение осуществляется в форме прямого приобретения национальных компаний или же образования совместных предприятий, основная доля в которых принадлежит иностранным компаниям со смешанным (транснациональным) капиталом. Институт Бутантан и Институт Витала Бразила всегда были государственными предприятиями и избежали продажи, однако доля их продукции, в том числе противовирусных сывороток, начинает стремительно снижаться. Основным производителем сывороток становится Институт Пинеирос, который в итоге был приобретен американской компанией Syntex Laboran. Совместное предприятие Syntex Laboran Pharmaceuticals S.A. к началу 1980-х гг. выпускало до 80% противовирусных сывороток в стране. Претензии со стороны INCQS – Национальной системы

²³ “Сывороточный кризис” (*crise de soro*) – термин, появившийся в средствах массовой информации Бразилии в 1985–1986 гг. для описания первой подобной ситуации.

качества – к характеристикам биофармацевтических препаратов (противозмеиные сыворотки, противодифтерийная сыворотка и др.) заставили Syntex пересмотреть производственную политику. В 1983 г. компания объявила о прекращении производства антидотов к ядам змей в связи с его нерентабельностью, а в 1985 и вовсе ушла с рынка. Государственные предприятия (Институт Бутантан, Институт Витала Бразила, Фонд Езекиеля Диаса) не могли нарастить объем производства в силу объективных причин – нехватка финансирования, кадров, производственных мощностей, организационные затруднения. Вследствие этого по мере истощения запасов сыворотки в различных районах страны стала ощущаться ее нехватка в медицинских учреждениях. В средствах массовой информации появились сообщения о летальных исходах, вызванных укусами змей, которые были обусловлены отсутствием у врачей сыворотки. Настоящим шоком для бразильцев стала ситуация в июне 1986 г., когда в столице страны, Бразилиа, медики не смогли спасти пострадавшего от укуса змеи ребенка, поскольку в одной из центральных больниц не оказалось необходимого антидота. Страна, которая одной из первых в мире смогла создать систему производства и распространения противозмеиной сыворотки, в которой впервые в мире было получено эффективное поливалентное противоядие, оказалась перед лицом “*crise de soro*” – сывороточного кризиса. Нехватку других видов биофармацевтических препаратов можно было возместить в экстренном порядке за счет закупок за рубежом, но антидоты к ядам змей видоспецифичны и адекватных аналогов, произведенных с использованием ядов других видов, даже близкородственных, для них подобрать невозможно.

Правительство отреагировало быстро. В рамках самой масштабной в новейшей истории Бразилии реформы сферы здравоохранения были выделены следующие направления усилий для ликвидации кризиса и предотвращения его повторения:

– производство всех видов антидотов к ядам животных (змей, скорпионов, пауков, насекомых) было сосредоточено в четырех государственных центрах – Институте Бутантан, Институте Витала Бразила, Фонде Езекиеля Диаса (FUNED) и CPPI²⁴; были утверждены стандарты качества, предъявляемые к готовой продукции, а ее ассортимент обновляется в соответствии со статистическими данными об отравлениях зоотоксинами на территории страны;

– производство всех видов антидотов было включено в Национальную программу иммунизации населения как одна из приори-

²⁴ Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos – Центр производства и разработки иммунобиологических продуктов.

тетных задач и получило соответствующую государственную поддержку;

– была создана национальная система сбора данных обо всех инцидентах с участием ядовитых животных (в настоящее время – часть системы SINAN²⁵), включающая получение и обработку статистических данных о ключевых параметрах этих инцидентов. В дальнейшем информация SINAN используется при планировании производства и распределения сыворотки по медицинским учреждениям страны с учетом видового разнообразия и периодов максимальной активности ядовитых животных²⁶.

В случае бразильского кризиса налицо был первый фактор из описанной выше диады. Другая ситуация подобного рода (в Папуа-Новой Гвинее) была вызвана, скорее, вторым фактором.

В 2000-х гг. формируется кризисная ситуация в Папуа-Новой Гвинее, связанная с отсутствием противоядия в государственных медицинских учреждениях. Офиофауна Папуа-Новой Гвинеи в части ключевых видов, важных с точки зрения здравоохранения, идентична офиофауне северной части Австралии. Существующая в Австралии система медицинской помощи при укусах ядовитых змей, включая доклинический этап, работу экстренных служб, точную биохимическую и иммунобиологическую диагностику вида, к которому принадлежит змея, нанеся укусы, и, наконец, этап клинической помощи, специалистами единодушно оценивается как лучшая в мире²⁷. В связи с этим уровень смертности от укусов ядовитых змей (а на территории континента распространены виды, лидирующие по токсичности яда среди всех наземных змей)²⁸ рекордно низкий – с 2000 по 2016 г. змеиный яд в Австралии стал причиной смерти 35 человек (ежегодно в медицинские учреждения страны попадают около 550 человек, пострадавших от укусов змей)²⁹. Производителем противозмеиных сывороток является

²⁵ Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Система обязательного уведомления о заболеваниях.

²⁶ Подробнее см.: *Bochner R., Struchiner C.J.* Acidentes por animais peçonhentos e sistemas nacionais de informação // *Cad. Saúde Pública.* 2002. Vol. 18. N 3. P. 735–746. URL: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2002000300017>

²⁷ *Williams D.* Are Australian snakes the deadliest in the world? Not even close // *The Conversation*, CC BY-ND. 2016. 10 Jan. URL: <https://theconversation.com/are-australian-snakes-the-deadliest-in-the-world-not-even-close-50963> (accessed: 16.11.2017).

²⁸ По данным лабораторных исследований, самым токсичным ядом из всех наземных змей обладает тайпан внутренних территорий (*Oxyuranus microlepidota*), на втором месте находится коричневая змея (*Pseudonaja textilis*), на третьем – береговой тайпан (*Oxyuranus scutellatus*). Все эти виды – коренные обитатели Австралии.

²⁹ *Welton R.E., Liew D., Braitberg G.* Incidence of fatal snake bite in Australia: a coronial based retrospective study (2000–2016) // *Toxicon.* 2017. Vol. 131. P. 11–15.

глобальная биофармацевтическая компания CLS Australia, штаб-квартира которой расположена в Мельбурне.

Папуа-Новая Гвинея представляет собой абсолютную противоположность Австралии с точки зрения социально-экономической и медицинской статистики. ВВП Австралии, по данным Всемирного банка, составил в 2016 г. 1204 млрд долл., ВВП Папуа-Новой Гвинеи – 16 млрд долл.³⁰ Точная эпидемиологическая статистика по стране отсутствует, но по приблизительным оценкам количество змеиных укусов составляет около четырех тысяч в год, причем смертельные исходы – не менее 500 (по мнению отдельных специалистов – 1000 случаев) в год³¹. Далеко не все пострадавшие оказываются в медицинских учреждениях, что обусловлено неразвитостью их сети и крайне низким уровнем жизни местных жителей. Основным виновником летальных исходов является новогвинейский подвид берегового тайпана (*Oxyuranus scutellatus canni*), печально известным сочетанием крупных размеров, чрезвычайной подвижности, агрессивности, склонности к нанесению нескольких точных укусов и крайней токсичности яда. По австралийским данным, до создания специфического антитода известно всего два случая выживания после укуса тайпана³². Трагическая ситуация с укусами тайпана в Папуа-Новой Гвинее связана в первую очередь с высокой стоимостью австралийской поливалентной и специфической сыворотки: еще в 2000 г. стоимость ампулы поливалентного противоядия была в стране в 40 раз дороже, чем в Австралии с точки зрения соотношения валового внутреннего продукта на душу населения³³. Вследствие этого противоядие обоих видов закупается правительством в ограниченном объеме и находится только в крупных учреждениях, прежде всего, в государственном госпитале в Порт-Морсби. Эффективность применения противоядия при укусах всех видов змей тем выше, чем раньше начата терапия; большинство пострадавших в Папуа-Новой Гвинее получает ее по прошествии нескольких часов после инцидента, когда клиническая кар-

³⁰ GDP (current US\$). World Development Indicators. World Bank. URL: [Rhttps://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD?year_high_desc=true](https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD?year_high_desc=true) (accessed: 14.11.2017).

³¹ См.: *Kasturiratne A., Wickremasinghe A.R., de Silva N. et al.* The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths // *PLoS Medicine*. 2008. Vol. 5. N 11. URL: <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050218>; Charles Campbell Toxinology Centre (<http://www.cctcpng.org>) – официальный сайт Токсикологического центра Чарльза Кэмпбелла в Порт-Морсби (Папуа-Новая Гвинея).

³² http://www.toxinology.com/generic_static_files/cslavh_antivenom_taipan.html

³³ *McGain F., Winkel K.D., Limbo A. et al.* Snakebite mortality at Port Moresby General Hospital, Papua New Guinea, 1992–2001 // *The Medical Journal of Australia*. 2004. Vol. 181. N 11. P. 687–691.

тина уже успевает развиваться. Ответом на ситуацию с дефицитом антидота к яду новогвинейского тайпана стало международное сотрудничество между Папуа-Новой Гвинеей, Австралией и Коста-Рикой с целью создания нового противоядия с доступной ценой, которое успешно продолжается в настоящее время³⁴.

Повышение внимания к проблеме змеиных укусов связано с развитием ситуации с дефицитом противозмеиным сывороток, которая сложилась в начале 2010-х гг. в странах Тропической Африки. В средствах массовой информации эта ситуация получила название “Snakebite Crisis” (“кризис змеиных укусов”)³⁵.

Широкое применение сывороток на Африканском континенте вошло в медицинскую практику в 1950-е гг., и в 1960-е гг. было зафиксировано снижение смертности и инвалидности вследствие укусов ядовитых змей³⁶. Однако, уже с 1970-х гг. в Африке отмечалось уменьшение обеспечения антидотами на фоне неадекватности либо отсутствия протоколов их применения. Это было связано с недостаточностью статистических данных по проблеме змеиных укусов, несовершенством систем здравоохранения, а также высоким контрастом между стоимостью антидотов и уровнем доходов местного населения³⁷. Дефицит противозмеиных сывороток в регионе нарастал в течение ряда лет. До начала нулевых годов основными их производителями были Behringwerke AG (компания, основанная в Марбурге Эмилем фон Берингом), Aventis Pasteur (подразделение Sanofi Pasteur) и SAIMR (Южноафриканский институт медицинских исследований – South African Institute of Medical Research, в настоящее время – Национальная медицинская лаборатория, NHLS – National Health Laboratory Service). В продуктовой линейке каждого производителя присутствовали поливалентные сыворотки (у Behringwerke – North Africa и Central Africa, у Aventis Pasteur – Iperser Afrique, у SAIMR – Polyvalent Snake Antivenom, способные нейтрализовать яды основных значимых с медицинской точки зрения змей региона). SAIMR уже в то время начал произ-

³⁴ Vargas M., Segura A., Herrera M., et al. Preclinical evaluation of Caprylic acid-fractionated IgG antivenom for the treatment of taipan (*Oxyuranus scutellatus*) envenoming in Papua New Guinea // PLOS Neglected Tropical Diseases. 2011. Vol. 5. N 5. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001144.

³⁵ См.: Schiermeier Q. Africa braced for snakebite crisis // Nature. 2015. 17 Sept. Vol. 525. P. 299. DOI: 10.1038/525299a; Arnold C. Vipers, mambas and taipans: the escalating health crisis over snakebites // Nature. 2016. 01 Sept. Vol. 537. P. 26–28. DOI: 10.1038/537026a.

³⁶ Stock R.P., Massougboji A., Alagón A. et al. Bringing antivenoms to Sub-Saharan Africa // Nat Biotechnol. 2007. Vol. 25. N 2. P. 173–177.

³⁷ Chippaux J.-P. The development and use of immunotherapy in Africa // Toxicon. 1998. Vol. 36. Iss. 11. P. 1503–1506.

водство моновалентной сыворотки против яда *Echis ocellatus*, по оценкам специалистов превосходящую по эффективности продукты других компаний. Вследствие санкционного режима, введенного в отношении ЮАР из-за политики апартеида, легальный экспорт продукции SAIMR до середины 1990-х гг. был невозможен, но сыворотки Южноафриканского института поступали в страны региона контрабандным путем. В ценовом отношении наиболее доступной была продукция Behringwerke, однако ее качество вызывало критику, особенно в части терапии отравлений, вызванных ядом *Echis ocellatus* (для достижения положительного клинического эффекта требовались очень большие дозы препарата³⁸). Behringwerke AG прекратила существование в 1997 г., а производство антител к змеиным ядам – еще раньше. В 2000 г. в журнале “Ланцет” появилась одна из первых публикаций, в которых ситуация с обеспечением региона противозмеиными сыворотками была названа кризисной³⁹. Aventis Pasteur, вошедшая в состав Sanofi Pasteur, в 1998 г. завершила производство основной поливалентной сыворотки для региона Ipser Afrique⁴⁰ и заменила ее сывороткой Fav Afrique с улучшенными характеристиками. Эта сыворотка нейтрализует яд 11 видов змей региона (Ipser Afrique – 7), ее аллергенность существенно ниже, но стоимость одной дозы превышает 150 долл. Параллельно с этим начинается приватизация SAIMR и модернизация его производственной базы, вследствие чего сокращаются объемы производства антител.

В этой ситуации правительства и органы здравоохранения большинства стран региона обращают внимание на недорогие и непроверенные альтернативы, которые предлагают индийские производители сывороток. Это фактически запускает механизм “кризиса змеиных укусов”, поскольку закупки Fav Afrique снижаются, а вместо него в государственные и частные больницы и аптеки начинают поступать препараты сомнительного качества и эффективности. В Индии производством сывороток занимаются несколько предприятий, включая VINS Bioproducts и Bharat Serums And Vaccines Limited – именно их продукция стала поступать на африканский рынок и, по оценкам специалистов Medicens Sans Frontiers, к концу

³⁸ В тропической Африке эфы (*Echis*) являются группой видов, ответственных за наибольшее число укусов. В клинике отравления преобладают нарушения свертываемости крови и работы внутренних органов, легальность без лечения превышает 10% от числа пострадавших.

³⁹ Theakston R.D.G., Warrell D.A. Crisis in snake antivenom supply for Africa // *The Lancet*. 2000. Vol. 356. P. 2104.

⁴⁰ Ipser Afrique antivenom [Supplementary Concept]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/67059820> (accessed: 18.11.2017).

2000-х гг. достигла 90% всего объема доступного антидота⁴¹. Результаты ее применения оказались катастрофическими: в некоторых странах уровень смертности вырос до 12–15%, что сопоставимо с соответствующим показателем для лечения без применения сыворотки вообще (было установлено, что для производства этих препаратов использовался яд не африканских, а азиатских змей)⁴². Однако социальные эффекты кризиса не ограничивались только ростом показателей смертности и инвалидности — был нанесен удар по доверию к основному методу лечения змеиных укусов вследствие его кажущейся неэффективности⁴³. Снижение доверия как со стороны врачей, так и со стороны пациентов привело к модификации комплекса социальных практик, связанных с лечением последствий змеиных укусов. С одной стороны, у врачей снизилась вера в эффективность серотерапии, что повлекло за собой отклонения от протоколов лечения, импровизацию, в некоторых случаях — отказ от использования сыворотки; скептическое отношение было воспринято органами управления здравоохранением, что помимо чисто экономических соображений внесло свою лепту в снижение закупок сыворотки. С другой стороны, пострадавшие в ситуации неуверенности стали обращаться к традиционным практикам лечения, и прибегать к медицинской помощи по прошествии длительного времени, что усиливало тяжесть последствий укуса.

Критическая ситуация в тропической Африке зачастую реконструируется с использованием схемы так называемого “порочного круга” (*vicious cycle*), в рамках которой оказываются взаимосвязаны ее технологические, экономические, социальные и психологические факторы⁴⁴.

⁴¹ Potet J., Cohn J. A market failure case study: African snake antivenoms. URL: http://www.globe-network.org/sites/default/files/en/network/resource/3.jennifer-cohn-and-julien-potet-a-market-failure-case-study-snake-anti-venoms_.pdf/ (accessed: 18.11.2017).

⁴² Косвенным свидетельством низкого качества препаратов индийских производителей является исследование, осуществленное в 2007 г. Я. Симпсоном и Р. Норрисом. Проанализировав сопроводительную документацию к ампулам с сывороткой (вкладыши к препаратам) и руководства по их применению, подготовленные шестью крупнейшими компаниями страны, авторы пришли к выводу о том, что все они содержат неточную и ошибочную информацию, способную повлечь за собой самые серьезные последствия для пострадавших при соблюдении этих рекомендаций (подробнее см.: *Simpson I.D., Norris R.L. Snake antivenom product guidelines in India: “the devil is in the details” // Wilderness Environ Med. 2007. Vol. 18. N 3. P. 163–168. DOI: 10.1580/07-WEME-ED-099R.1).*

⁴³ “Если люди не будут понимать, что мы делаем, они никогда не придут в наши клиники”. URL: <https://ru.msfn.org/ru/efiopiya-esli-lyudi-ne-budut-ponimat-chto-my-delaem-oni-nikogda-ne-pridut-v-nashi-kliniki> (accessed: 19.11.2017).

⁴⁴ *Stock R.P., Massougbdji A., Alagón A. et al. Bringing antivenoms to Sub-Saharan Africa // Nat Biotechnol. 2007. Vol. 25. N 2. P. 173–177.*



Рис. “Порочный круг” сывороточного кризиса в тропической Африке

В дальнейшем проявили себя последствия рыночного демпинга и снижения объемов закупок дорогих антидотов. В 2010 г. Sanofi Pasteur, в состав которой вошла Aventis Pasteur, объявила о предстоящем прекращении производства Fav Afrique в связи с его дальнейшей нерентабельностью и в 2014 г. завершила его. Корпорация была готова передать технологию производства сывотки, что было специально отмечено в официальном заявлении ее руководства, однако, желающих перенять ее не нашлось. В 2016 г. запасы произведенного Fav Afrique подошли к концу⁴⁵. С этого времени в средствах массовой информации регулярно появляются алармистские по своему содержанию публикации, посвященные сывороточному кризису в странах Африки южнее Сахары.

В 2010-е гг. в кризисную ситуацию в Тропической Африке активно включаются различные внешние акторы, в том числе представители экспертного сообщества, исследовательские группы, биофармацевтические компании и общественные организации.

⁴⁵ Sanofi Pasteur’s information on Fav-Afrique®. URL: http://www.sanofipasteur.com/en/Documents/PDF/Fav-Afrique%20statement_11May2016_EN.pdf (accessed: 18.11.2017).

В числе последних нужно упомянуть негосударственную международную ассоциацию “Врачи без границ” / *Médecins Sans Frontières* (MSF) и *Global Snakebite Initiative*. “Врачи без границ” в рамках своей работы в регионе MSF все чаще оказывают помощь пострадавшим от змеиных укусов и по мере осознания масштабов этой проблемы прилагают все большие усилия для привлечения к ней внимания ВОЗ и международного сообщества. *Global Snakebite Initiative Limited* (GSI) – зарегистрированная некоммерческая благотворительная организация, которая базируется в Австралии и объединяет специалистов в сфере токсикологии, герпетологии, тропической медицины по всему миру. Она была основана специально с целью объединения усилий для поисков решения глобальной “пренебрегаемой” проблемы змеиных укусов⁴⁶. GSI инициировала международный проект, объединивший усилия исследовательских групп в Испании, Коста-Рике, Австралии и Соединенном Королевстве, целью которого стала разработка нового панафриканского поливалентного противоядия с повышенной эффективностью и безопасностью для использования в странах Африки к югу от Сахары. Участники этого проекта достигли успеха в разработке как моновалентных сывороток против яда *Echis ocellatus*, так и поливалентных препаратов, нейтрализующих яды змей и обладающих схожим действием, некоторые из них уже внедрены в клиническую практику⁴⁷. Так, результатом сотрудничества между федеральным министерством здравоохранения Нигерии, Институтом Клодомиро Пикадо (*Instituto Clodomiro Picado*) из Коста-Рики⁴⁸, компанией *MicroPharm Ltd* из Уэльса, учеными Ливерпульской школы тропической медицины (*Liverpool School of Tropical Medicine*) и Оксфордского университета стала организация производства, доклиническое тестирование и клиническое тестирование эффективности и поставка двух новых противоядий для Нигерии – *EchiTAB-Plus-ICP*⁴⁹ и *EchiTABG*⁵⁰.

Кроме того, ряд других производителей предложили свои продукты для региона, которые в настоящее время находятся на разных этапах испытаний: мексиканский *Instituto Bioclon S.A.* (под-

⁴⁶ About GSI. URL: http://www.snakebiteinitiative.org/?page_id=567 (accessed: 19.11.2017).

⁴⁷ *Habib A.G.* Public health aspects of snakebite care in West Africa: perspectives from Nigeria // *The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. 2013. Vol. 19. P. 27. DOI: 10.1186/1678-9199-19-27.

⁴⁸ В настоящее время Институт Клодомиро Пикадо (ICP), наряду с Институтом Бутантан, является одним из лидеров в сфере биофармакологических исследований и производства антитодов к зоотоксинам в Латинской Америке и в мире.

⁴⁹ Поливалент, нейтрализует яд гадюк рода *Bitis*, эфы *Echis ocellatus* и чернойшейной кобры *Naja nigricollis*.

⁵⁰ Моновалент против яда *Echis ocellatus*.

разделение компании Silanes, ориентированной на глобальный фармацевтический рынок)⁵¹, испанская Inosan Biopharma, бразильский Институт Бутантан (Instituto Butantan)⁵². Поливалентная сыворотка Antivipmyn-Africa мексиканского производства в настоящее время применяется в некоторых странах региона, однако информация о ее клинической эффективности противоречива⁵³.

Появление новых производителей на региональном рынке является позитивным фактором, который может способствовать преодолению критической ситуации в странах Центральной Африки. Однако в настоящее время она далека от разрешения в силу нескольких обстоятельств – дефицита эффективных биофармацевтических препаратов, отсутствия адекватных методик их применения (зачастую грамотные специалисты находятся только в центральных медицинских учреждениях), бедности местного населения, для которого стоимость транспортировки в больницу и лечения может составлять непреодолимую преграду, экономических стратегий органов здравоохранения, порожденных ограниченностью финансирования и отсутствием поддержки со стороны международных организаций, и наконец, кризиса доверия к современным моделям лечения, который сформировался за последнее десятилетие. Неслучайно исследователи отмечают необходимость отдельного направления работы в конкретных регионах, направленного на изменение сложившихся в локальных сообществах установок в отношении ситуации змеиных укусов, включая общение с представителями местной традиционной медицины для минимизации вредных или неэффективных действий⁵⁴.

Современный глобальный кризис в сфере преодоления последствий змеиных укусов качественно отличается от тех вызовов, которые раньше возникали перед сообществами и государствами, расположенными в соответствующих природно-географических

⁵¹ Ramos-Cerrillo B., de Roodt A.R., Chippaux J.-P. et al. Characterization of a new polyvalent antivenom (Antivipmyn Africa) against African vipers and elapids // *Toxicon*. 2008. Vol. 52. N 8. P. 881–888. DOI: 10.1016/j.toxicon.2008.09.002.

⁵² Guidolin F.R., Caricati C.P., Marcelino J.R. et al. Development of equine IgG antivenoms against major snake groups in Mozambique // *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016. Vol. 10. N 1. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004325>

⁵³ Brown N.I. Consequences of neglect: analysis of the Sub-Saharan African snake antivenom market and the global context // *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2012. Vol. 6. N 6. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001670.

⁵⁴ Gutiérrez J.M., Burnouf T., Harrison R.A. et al. A multicomponent strategy to improve the availability of antivenom for treating snakebite envenoming // *Bulletin of the World Health Organization*. 2014. Vol. 92. P. 526–532. URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/92/7/13-132431/en/> (accessed: 15.11.2017).

зонах. Глобализация биофармацевтической сферы изменила равновесие между спросом и предложением на противозмеинные сыворотки, установившееся в 50–70-е гг. прошлого века. Развитие биомедицинских технологий привело к росту производственных затрат и стоимости конечного продукта, что вывело его в разряд недоступных или малодоступных для стран с ограниченными экономическими возможностями и превратило проблему змеиных укусов в “болезнь бедности”, одновременно отодвинув ее на периферию повестки дня в сфере здравоохранения, что способствовало закреплению социального неравенства в доступе к его возможностям. Появление на региональных рынках некачественных препаратов привело к “кризису доверия” в отношении единственного эффективного способа лечения последствий змеиных укусов, способствовало актуализации архаичных социальных практик, усугубляющих негативные эффекты от неадекватной терапии змеиных укусов. Современная наука и промышленность предлагают достаточно возможностей для преодоления этой проблемы, но ее решение должно осуществляться за счет скоординированных усилий представителей экспертного сообщества, биофармацевтических компаний, национальных правительств, органов здравоохранения и международных организаций, включая ВОЗ. Только за счет этого возможен кумулятивный синергетический эффект, вследствие которого змеиные укусы можно будет исключить из перечня “забытых тропических заболеваний”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

“Если люди не будут понимать, что мы делаем, они никогда не придут в наши клиники”. URL: <https://ru.msf.org/ru/efiopiya-esli-lyudi-ne-budut-ponimat-chto-my-delaem-oni-nikogda-ne-bridut-v-nashi-kliniki> (дата обращения: 19.11.2017).

Забытые тропические болезни. Профилактика, борьба и полная или частичная ликвидация. Доклад Секретариата Всемирной организации здравоохранения. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB132/B132_19-ru.pdf (дата обращения: 15.11.2017).

Информационный бюллетень ВОЗ. 2013. Февр. № 373. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs373/ru/> (дата обращения: 15.11.2017).

Осипова Н.Г. Социальное конструирование общественного здоровья // Вестник Московского университета. Серия 18. Социология и политология. 2016. Т. 22. № 4. С. 119–141. Doi:10.24290/1029-3736-2016-22-4-119-141.

Перельгина О.В., Комаровская Е.И. Сравнительный анализ требований к качеству гетерологичных сывороточных препаратов в фармакопеях ведущих стран – производителей лекарственных средств // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017. № 1 (61). С. 32–40.

REFERENCES

“Esli ljudi ne budut ponimat’, chto my delaem, oni nikogda ne pridut v nashi kliniki” [“If people do not understand what we are doing, they will never come to our clinics”]. URL: <https://ru.msf.org/ru/efiopiya-esli-lyudi-ne-budut-ponimat-chto-my-delaem-oni-nikogda-ne-pridut-v-nashi-kliniki> (accessed: 19.11.2017) (in Russian).

About GSI. URL: http://www.snakebiteinitiative.org/?page_id=567 (accessed: 19.11.2017).

Alagón A. Anticuerpos seguros y eficaces: la revolución de los nuevos antivenenos // Revista de la Universidad Nacional Autónoma de México. 2002. N 617. URL: http://www.revistadelauniversidad.unam.mx/ojs_rum/index.php/rum/article/view/15507/16745/ (accessed: 18.11.2017).

Arnold C. Vipers, mambas and taipans: the escalating health crisis over snakebites // Nature. 2016. Sept. N 537. P. 26–28. Doi:10.1038/537026a.

Bochner R. Paths to the discovery of antivenom serotherapy in France // Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases. 2016. Vol. 22. P. 20. URL: <https://dx.doi.org/10.1186/s40409-016-0074-7>

Bochner R., Struchiner C.J. Acidentes por animais peçonhentos e sistemas nacionais de informação // Cad. Saúde Pública. 2002. Vol. 18. N 3. P. 735–746. URL: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2002000300017>

Boyer L.V. Commentary: on 1000-fold pharmaceutical price markups, and why drugs cost more in the US than in Mexico // American Journal of Medicine. Vol. 128. N 12. Doi:10.1016/j.amjmed.2015.08.007.

Brazil V. A defesa contra o ophidismo. São Paulo, 1911. URL: <http://dx.doi.org/10.5962/bhl.title.70080>

Brown N.I. Consequences of neglect: analysis of the Sub-Saharan African snake antivenom market and the global context // PLOS Neglected Tropical Diseases. 2012. Vol. 6. N 6. Doi:10.1371/journal.pntd.0001670.

Calvete J.J., Sanz L., Angulo Y. et al. Venoms, venomics, antivenomics // FEBS Letters. 2009. Vol. 583. Iss. 11. P. 1736–1743. Doi: 10.1016/j.febslet.2009.03.029.

Charles Campbell Toxinology Centre. URL: <http://www.cctcpng.org> (accessed: 14.11.2017).

Chippaux J.-P. The development and use of immunotherapy in Africa // Toxicon. 1998. Vol. 36. Iss. 11. P. 1503–1506.

Chippaux J.-P. Snakebite envenomation turns again into a neglected tropical disease! // The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases. 2017. Vol. 23. P. 38. Doi:10.1186/s40409-017-0127-6.

Chippaux J.-P., Diédhiou I., Stock R. Étude de l’action de la pierre noire sur l’envenimation expérimentale // Cahiers d’études et de recherches francophones. Santé. 2007. Vol. 17. N 3. P. 127–131. Doi:10.1684/san.2007.0076.

GDP (current US\$). World Development Indicators. World Bank. URL: Rhttps://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD?year_high_desc=true (accessed: 14.11.2017).

Gomes A.C.V. “Too Good to be true”: the controversy over the use of permanganate of potash as an antidote to snake poison and the circulation of Bra-

zilian physiology in the nineteenth century // *Bulletin of the History of Medicine*. Vol. 86. N 2. P. 153–177. Doi: 10.1353/bhm.2012.0039

Guidolin F.R., Caricati C.P., Marcelino J.R. et al. Development of equine IgG antivenoms against major snake groups in Mozambique // *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016. Vol. 10. N 1. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004325>

Gutiérrez J.M., Burnouf T., Harrison R.A. et al. A multicomponent strategy to improve the availability of antivenom for treating snakebite envenoming // *Bulletin of the World Health Organization*. 2014. Vol. 92. P. 526–532. URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/92/7/13-132431/en/> (accessed: 15.11.2017).

Habib A.G. Public health aspects of snakebite care in West Africa: perspectives from Nigeria // *The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. 2013. Vol. 19. P. 27. DOI: 10.1186/1678-9199-19-27.

Habib A.G., Lamorde M., Dalhat M.M. et al. Cost-effectiveness of antivenoms for snakebite envenoming in Nigeria // *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015. Vol. 1. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003381/>

Hamza M., Idris M.A., Maiyaki M.B., et al. Cost-effectiveness of antivenoms for snakebite envenoming in 16 countries in West Africa // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2016. Vol. 10. N 3. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004568.

Harrison R.A., Gutiérrez J.M. Priority actions and progress to substantially and sustainably reduce the mortality, morbidity and socioeconomic burden of Tropical Snakebite // *Toxins*. 2016. Vol. 8. N 12. P. 351. DOI: 10.3390/toxins8120351.

Harrison R.A., Hargreaves A., Wagstaff S.C. et al. Snake envenoming: a disease of poverty // *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2009. Vol. 3. N 12. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000569.

Hawgood B.J. Doctor Albert Calmette 1863–1933: founder of antivenomous serotherapy and of antituberculous BCG vaccination // *Toxicon*. 1999. Vol. 37. N 9. P. 1241–1258. DOI: 10.1016/s0041-0101(99)00086-0.

<http://mkb-10.com>

http://www.toxinology.com/generic_static_files/cslavh_antivenom_taipan.html

<http://www.who.int/classifications/icd/en/>

Informacionnyj bjulleten' VOZ [WHO Newsletter]. 2013. Fevr. N 373. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs373/ru/> (data obrashhenija: 15.11.2017) (in Russian).

Ipsier Afrique antivenom [Supplementary Concept]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/67059820> (accessed: 18.11.2017).

Kasturiratne A., Pathmeswaran A., Wickremasinghe A.R. et al. The socio-economic burden of snakebite in Sri Lanka // *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2017. Vol. 7. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005647>

Kasturiratne A., Wickremasinghe A.R., de Silva N. et al. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths // *PLOS Medicine*. 2008. Vol. 5. N 11. URL: <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050218>

McGain F., Winkel K.D., Limbo A. et al. Snakebite mortality at Port Moresby General Hospital, Papua New Guinea, 1992–2001 // *The Medical Journal of Australia*. 2004. Vol. 181. N 11. P. 687–691.

Osipova N.G. Social'noe konstruirovanie obshhestvennogo zdorov'ja [Social construction of public health] // Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija 18. Sociologija i politologija [Bulletin of Moscow University. Series 18. Sociology and Political Science]. 2016. T. 22. N 4. S. 119–141. DOI: 10.24290/1029-3736-2016-22-4-119-141 (in Russian).

Othong R., Sheikh S., Alruwaili N. et al. Exotic venomous snakebite drill // Clinical Toxicology. 2012. Vol. 50. Iss. 6. P. 490–496. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2012.690882>.

Perelygina O.V., Komarovskaja E.I. Sravnitel'nyj analiz trebovanij k kachestvu geterologichnyh syvorotochnyh preparatov v farmakopejah vedushhijh stran – proizvoditelej lekarstvennyh sredstv [Comparative analysis of the requirements for the quality of heterologous serum preparations in pharmacopoeias of the leading countries - manufacturers of medicines] // Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie [Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment]. 2017. N 1 (61). S. 32–40 (in Russian).

Potet J., Cohn J. A market failure case study: African snake antivenoms. URL: http://www.globe-network.org/sites/default/files/en/network/resource/3.jennifer-cohn-and-julien-potet-a-market-failure-case-study-snake-anti-venoms_.pdf/ (accessed: 18.11.2017).

Ramos-Cerrillo B., de Roodt A.R., Chippaux J.-P. et al. Characterization of a new polyvalent antivenom (Antivipmyn Africa) against African vipers and elapids // Toxicon. 2008. Vol. 52. N 8. P. 881–888. Doi: 10.1016/j.toxicon.2008.09.002.

Sanofi Pasteur's information on Fav-Afrique®. URL: http://www.sanofi-pasteur.com/en/Documents/PDF/Fav-Afrique%20statement_11May2016_EN.pdf (accessed: 18.11.2017).

Schiermeier Q. Africa braced for snakebite crisis // Nature. 2015. Sept. N 525. P. 299. Doi:10.1038/525299a.

Simpson I.D., Norris R.L. Snake antivenom product guidelines in India: “the devil is in the details” // Wilderness Environ Med. 2007. Vol. 18. N 3. P. 163–168. DOI: 10.1580/07-WEME-ED-099R.1.

Stock R.P., Massougboji A., Alagón A. et al. Bringing antivenoms to Sub-Saharan Africa // Nat. Biotechnol. 2007. Vol. 25. N 2. P. 173–177.

Theakston R.D.G., Warrell D.A. Crisis in snake antivenom supply for Africa // The Lancet. 2000. Vol. 356. P. 2104.

Vargas M., Segura A., Herrera M., et al. Preclinical Evaluation of Caprylic acid-fractionated IgG antivenom for the treatment of taipan (*Oxyuranus scutellatus*) envenoming in Papua New Guinea // PLOS Neglected Tropical Diseases. 2011. Vol. 5. N 5. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001144.

Welton R.E., Liew D., Braitberg G. Incidence of fatal snake bite in Australia: a coronial based retrospective study (2000–2016) // Toxicon. 2017. Vol. 131. P. 11–15.

Williams D. Are Australian snakes the deadliest in the world? Not even close // The Conversation, CC BY-ND. 2016. 10 Jan. URL: <https://theconversation.com/are-australian-snakes-the-deadliest-in-the-world-not-even-close-50963> (accessed: 16.11.2017).

Williams D., Gutiérrez J.-M., Harrison R. et al. The global snake bite initiative: an antidote for snake bite // *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 89–91.

Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. First WHO report on neglected tropical diseases. WHO/HTM/NTD/2010.1. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44440/1/9789241564090_eng.pdf (accessed: 15.11.2017).

Zabytye tropicheskie bolezni. Profilaktika, bor'ba i polnaja ili chastichnaja likvidacija. Doklad Sekretariata Vsemirnoj organizacii zdravoohranenija [Forgotten tropical diseases. Prevention, struggle and total or partial elimination. Report of the Secretariat of the World Health Organization]. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB132/B132_19-ru.pdf (data obrashhenija: 15.11.2017) (in Russian).