

«Сейчас, по-моему, возможно изменить ситуацию с «голубой кровью», что в бытность мою президентом Академии я сделать не сумел».

Академик А. П. АЛЕКСАНДРОВ

Г. Р. ИВАНИЦКИЙ

ВНОВЬ О «ГОЛУБОЙ КРОВИ»

В «Вестнике АН СССР» (1989, № 6, с. 55—66) опубликована подборка материалов, состоящая из статьи академика А. А. Баева «Еще раз о «голубой крови», «Заключения межведомственной комиссии», созданной бюро Отделения биохимии, биофизики и химии физиологически активных соединений АН СССР и «Справки для подготовки заключения межведомственной комиссии по вопросу о разработке газопереносящих гемокорректоров», подписанной директором Всесоюзного научно-исследовательского института технологии кровезаменителей и гормональных препаратов Г. Н. Хлябичем и его сотрудниками А. С. Новохатским, В. И. Корости-пым, В. А. Домбровским. Необходимо упомянуть, что в состав комиссии отделения входили академик АМН СССР А. И. Воробьев (председатель), доктор медицинских наук Г. Н. Хлябич, доктор биологических наук Е. Е. Фесенко, член-корреспондент АН СССР Р. П. Евстигнеева, доктор биологических наук Н. И. Кукушкин, кандидат химических наук К. Н. Макаров. Как отмечается в «Заключении» цель межведомственной комиссии состояла в «анализе современного состояния, проблем и перспектив создания и применения отечественных перфторуглеродных эмульсий». Казалось бы, цель обуславливает и состав комиссии: в нее следовало бы включить наиболее знающих специалистов, в частности, разработчиков первого отечественного кровезаменителя на основе перфторуглеродов («перфторан»), созданного семь лет назад. Из всех, кто имел какое-либо отношение к «перфторану», в комиссию был включен лишь кандидат химических наук К. Н. Макаров (Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова АН СССР), который подготовленное «Заключение» подписать отказался.

Допустим, члены комиссии считали, что достаточно компетентны и могут непредвзято разобраться в проблеме, воспользовавшись услугами специалистов. Тогда необходимо было хотя бы встретиться с создателями препарата и врачами, которые проводили его опробование в клинике.

Какую же форму работы для выяснения научных вопросов избрала комиссия? С моей точки зрения, весьма странную. Разослала анкету из 19 вопросов. Причем последние демонстрировали либо некомпетентность, либо незаинтересованность членов комиссии в решении важной государственной проблемы. Приведу пример. «Какое практическое применение, на ваш взгляд, могут иметь существующие в настоящее время в СССР эмульсии ПФОС (перфторорганических соединений)?», «Каковы основные предполагаемые направления использования эмульсии перфторугле-

© **ИВАНИЦКИЙ Генрих Романович** - член-корреспондент АН СССР, заведующий лабораторией Института биологической физики АН СССР.

Г. Р. Иваницкий

56

родов в биологии и медицине?», «Какие из этих направлений являются, на ваш взгляд, наиболее перспективными и какова их степень готовности для практической реализации?» и т. п.

Невероятно, но факт: все это спрашивается после проведения трех международных симпозиумов по проблеме «искусственной крови», а также после создания японского препарата «флюосол-ДА» (выпуск начат почти 15 лет назад), препарата «оксиферол» (фирма «Дюпон»), нового американского коммерческого препарата «адамантеч», французского препарата «монтаиокс» и т. д. Абсурдность ситуации заключается в том, что западные фирмы создают уже лекарственные средства второго поколения, а комиссия все еще выясняет, какие предполагаемые направления использования газотранспортных эмульсий на основе ПФОС существуют.

Кроме того члены комиссии, по-видимому, забыли, что в стране нарастает угроза эпидемии СПИДа, и нет ни донорской крови, ни свежзамороженной плазмы.

Отсутствие одноразовой техники подорвало идею донорства, а без кровезаменителей не могут работать ни «скорая помощь», ни хирурги, ни реаниматологи. Последнее понятно и неспециалисту.

В «Заключении» содержится такая фраза: «Большинство исследователей, к которым обратилась комиссия, прислали достаточно четкие ответы. Вместе с тем ... Г. Р. РТваницкий, который хотя и прислал ответ с изложением собственных предложений по организации изучения проблем вообще, но от самого анализа по существу поднятых комиссией вопросов отказался».

Для объяснения своей позиции приведу почти полностью мое письмо председателю комиссии академику АМН СССР А. И. Воробьеву.

«Мне не понятна цель присланной мне анкеты (приложение 1). Если задача состоит в том, чтобы на основе ответов на вопросы сделать вывод о целесообразности закрытия работ по выпуску газотранспортных смесей на основе перфторуглеродов, в частности «перфторана», то закрыть работы таким способом легко. Работа уже в значительной степени загублена тенденциозностью предыдущей комиссии, слухами, которые она порожидала, о канцерогенности препарата, и затянувшимся следствием прокуратуры. Для принятия очередного негативного решения достаточно дать анкеты неспециалистам, предварительно поговорив с ними об «отрицательных» свойствах эмульсий перфторуглеродов, «недобросовестности» разработчиков или показав им статьи представителей альтернативного направления в мировой науке, и появится новый документ, обладающий для непосвященных «объективностью» позиции. В науке нельзя принимать решения на основе авторитета званий и должностей, а не авторитета специалистов. Голосованием с помощью анкет, распространяемых среди неспециалистов, можно загубить любую научную идею. Для выяснения истины необходимы открытый симпозиум с участием тех, кто уже имел опыт клинического применения «перфторана» и опыт экспериментальной работы с ним. Необходимо открытое и доброжелательное обсуждение и принятие, путем сближения точек зрения, совместного согласованного решения специалистов, которое может быть сформулировано только в процессе дискуссии, с учетом мирового опыта работ в этой области (приложение 2)...

Мое мнение по этому вопросу известно. Я излагал его еще три года назад и затем многократно в письмах в Минздрав СССР и Академию наук СССР. Широкое экспериментальное производство «перфторана» необходимо было начать еще два года назад. Необходимо было продолжать клиническую апробацию препарата при кон-

Вновь о «голубой крови»

57

сервационных органов, кардиоплегии при операциях на остановленном сердце, особенно при тяжелых черепно-мозговых травмах. Также следовало расширять исследовательские работы по выяснению новых областей применения эмульсий на основе перфторуглеродов. Сфера их применения в биологии и медицине может быть весьма разнообразной. Практическое использование эмульсий в качестве кровезаменителей может оказаться отнюдь не самым главным. Начальство и в Минздраве СССР, и в Академии наук СССР, и в Институте биофизики АН СССР, испугавшись три года назад реакции «компетентных органов», прокуратуры и медицинской комиссии, к моему мнению не прислушалось. Боюсь, что теперь реанимировать в Институте биологической физики АН СССР работу на прежнем уровне будет трудно... Межведомственный коллектив, работавший по программе ОЦ 042, распался. Связи с химическими предприятиями утрачены. Нет прежнего энтузиазма в работе. Для восстановления работы на существовавшем четыре года назад уровне потребуются время и большие усилия со стороны руководства института. Однако, если нынешнее положение продлится еще год, то ситуация станет еще хуже.

С уважением и пожеланием успешной работы комиссии Г. Иваницкий. Приложение: 1. Анкета на 3 листах. 2. Список публикаций последних лет по теме «Перфторуглероды в биологии и медицине» — на 29 листах».

Итог — к моему мнению не прислушались, меня в комиссию не пригласили, с клиницистами не беседовали ...

Теперь о сути заключения комиссии. Цитирую: «В нашей стране на основе ПФОС были созданы эмульсии — «перфторан» в Институте биофи-

Г. Р. Иваницкий

58

зики АН СССР (Пушино) и «перфукол» в Институте гематологии и переливания крови (Москва). Б 1984 г. было получено разрешение Фармкомитета Минздрава

СССР на проведение клинических испытаний этих эмульсий. Основная цель испытаний — выяснить, обеспечивают ли они эффективный транспорт кислорода к тканям в условиях недостаточной кислородтранспортной функции крови при тяжелых анемиях, гиповолемиях, обусловленных прежде всего массивными кровопотерями. Предложенные эмульсии фактически являются аналогами ранее созданного за рубежом «флюосола-ДА», причем по ряду показателей ему уступают...».

Я не могу здесь рассматривать достоинства и недостатки препарата «перфукол», так как он в нашем институте не разрабатывался. Что касается «перфторана» и его сравнения с «флюосолом-ДА», привожу таблицу.

Таким образом «перфторан» похож на «флюосол-ДА» не более, чем все перфторуглеродные газотранспортные смеси, используемые в качестве кровезаменителей, друг на друга. Оставим эту «неточность» на совести членов комиссии.

Теперь о замечаниях комиссии по газотранспортным свойствам. Да, перфторуглеродные эмульсии по кислородной емкости уступают донорской крови. Кислородная емкость крови порядка 20 объемных процентов,.

Вновь о «голубой крови»

59

эмульсии — порядка 7; однако у всех других кровезаменителей /полиглюкин, желатиноль, лактосол, в том числе и плазма крови/ около 2%. Среди неспециалистов постоянно возникает смешение понятий кислородной емкости и транспорта кислорода. Не избежали этой ошибки и члены комиссии.

Транспорт кислорода — понятие динамическое и зависит не только от газоемкости доставляющих кислород элементов, но и от соприкасающихся поверхностей, по которым идет газообмен, а также от механизмов передачи газа, от скорости кровотока и способности проникновения в сосуды с нарушенной микроциркуляцией (микротромбозы, стазы, сладж-синдром и др.). Приведу лишь один пример из недавних работ. У кроликов с имплантированными платиновыми электродами определяли напряжение O_2 в мозговой ткани при инфузии шести типов эмульсий перфторуглеродов. Заметное увеличение потребления O_2 в ткани мозга не соответствовало низкому уровню кислородной емкости перфторуглеродов в кровяном русле и показателям растворимости O_2 в эмульсии перфторуглеродов [1]. Мне такой феномен понятен.

В то же время в «Заключении комиссии» читаем: «О неэффективности в настоящее время использования эмульсий ПФОС первого поколения в качестве кровезаменителя-переносчика кислорода свидетельствуют, например, данные Трепег а. е./1984/, которыми показано, что при клиническом применении 20% вес/об. эмульсии «флюосола-ДА» в дозе 20 мл/кг флюорокрит составляет приблизительно 3%, что соответствует 0,5 г% гемоглобина. Трудно представить, что дополнительные 0,5 г% смогли бы значительно повлиять на кислородный и гемодинамический статус больного».

Однако при этом члены комиссии умолчали, что средний диаметр эритроцита порядка $7-8$ мкм, а шарика перфторуглерода в эмульсии около 0,1 мкм (см. рис.). Следовательно, соотношение их поверхностей при одном и том же интегральном объеме будет отличаться в $6 \cdot 10^3$. Даже с учетом разности веса гемоглобина и перфторуглерода и способа отдачи кислорода (у гемоглобина — химическое связывание, у перфторуглеродов — физическое растворение) появляется колоссальная разность поверхностей, по которым идет газообмен, а, следовательно, и эффективность газообмена.

Расчеты показывают, что при введении «перфторана», полностью насыщенного кислородом, в объеме 0,5 л, что составляет 10^{25} мл/кг, существуют предпосылки к газообмену, превышающему в 100 раз эффект от того же объема донорской крови. К сожалению, этот эффект оказывается меньше, так как эмульсия не насыщается полностью кислородом в альвеолах легких при том парциальном давлении кислорода, которое мы имеем в воздухе. Именно потому при внутривенном введении «перфторана» при массивных кровопотерях (50%-80%) необходимо содержать больного в первые двое-трое суток в атмосфере кислорода с pO_2 300-500 мм. рт. ст., что и рекомендовалось в Инструкции фармакологического комитета по клиническому изучению «перфторана» от 16 марта 1984 г. Если членов комиссии интересуют подробности, то им необходимо почитать старую публикацию [2] или пригласить для обсуждения В. В. Мороза, или учесть мнение Е. И. Маевского, или, наконец, ознакомиться с более поздними зарубежными сообщениями [3]. В указанном

Г. Р. Иваницкий

60

томе собраны материалы третьего Международного симпозиума по кровезаменителям. Там исследователями Японии, США и Великобритании подтверждаются данные, полученные ранее разработчиками «перфторана».

Далее, комиссия считает своим долгом указать также на ряд якобы неизученных или плохо изученных вопросов медицинского плана, решение которых является, по ее мнению, обязательным для принятия будущих рекомендаций по практическому использованию перфторуглеродных эмульсий в клинике. Первое, что отмечается — «сравнение реологического действия перфторуглеродов с аналогичным действием свежемороженой плазмы». Зачем? Известно, что «перфторан» снижает вязкость крови, улучшает ее реологические свойства и микроциркуляцию. А главное, в отличие от плазмы и донорской крови, он не содержит антигенов, исключает риск передачи возбудителей инфекций, в частности, вирусного гепатита и СПИДа.

Невольно возникает встречный вопрос к членам комиссии: даже если допустить, что свежемороженая плазма чем-то лучше «перфторана» (хотя из изложенного выше видно, что это не так!), то где ее, эту плазму, взять, если не хватает донорской крови?

Чтобы не утомлять читателя, отвечу лишь на главные замечания комиссии — о канцерогенности, выведении препарата из организма, о его стерильности и сроках хранения. А далее перейду к оценке ситуации с кровезаменителями в нашей стране, к конкретным предложениям.

Вопрос о канцерогенности препарата «перфторан» сегодня следует считать закрытым. Институт проблем онкологии им. Р. Е. Кавецкого АН УССР, начав исследования в 1983 г. по поручению Фармкомитета СССР, провел их в полном объеме. Препарат неканцерогенен. Членам данной комиссии, в отличие от комиссии 1985 г., это известно, так как теперь они не приводят никаких доводов в пользу распространяемых ранее слухов. С отчетом киевлян можно ознакомиться в Фармкомитете СССР.

Теперь о выведении препарата из организма. Частицы перфторуглеродов выводятся по многим каналам. Безопасность эмульсий ПФОС зависит от правильно подобранной концентрации перфторуглеродов, размеров частиц, концентрации поддерживающих осмотическое давление компонентов и добавок поверхностно-активных веществ, препятствующих адгезии и слиянию частиц эмульсии. Эти вопросы рассматривались в Институте биологической физики АН СССР в лаборатории покойного Ф. Ф. Белоярцева еще в 1983-1984 гг., и опубликованы теперь в широко известных сборниках [4—6]. Из сравнительно новых обзоров можно рекомендовать работу, опубликованную два года назад [7].

Из крови ПФОС выводятся у крыс через 8 часов, у собак и у людей приблизительно через сутки. Из печени и селезенки, после замещения 70% объема циркулирующей крови, перфторпараметилциклогексилпиперидин (ПМЦП) один из компонентов «перфторана», составляющий 33% используемых в препарате перфторуглеродов, выводится в течение пяти-шести месяцев. Из экспериментов на животных известно, что большая его часть выводится в течение 14 дней. Количество клеток, содержащих ПМЦП, снижается от 40 до 15%. Второй компонент «перфторана» — перфтордекалип (67% от ПФОС в препарате) выводится быстрее. И затем патологических изменений в органах не наблюдается. Также не отмечается угнетения пролиферации клеток и вакуолизации цитоплазмы или хро-

Вновь о «голубой крови»

64

мосомных aberrаций. Не зарегистрировано повреждений митохондрий. Другими словами, токсические длительные эффекты отсутствуют. Хотя при неправильно подобранной концентрации ПФОС и размерах частиц могут возникать побочные явления на печени и фагоцитирующих клетках. Скорость выведения ПФОС зависит от их липофильности. Эти данные получены в нашем институте еще в 1983 г. и опубликованы. В последние годы специалистами фирмы «Грин кросс корпорейшн» в Японии на основе фармакокинетики компонентов эмульсии построена двумерная модель для описания перераспределения перфторуглеродов между кровью и органами при кровезамещениях [7].

Таким образом, сделанная в «Заключении» констатация, что «отложение и длительная задержка фторуглеродных соединений в органах и тканях реципиента является лимитирующим фактором» их практического применения, мягко говоря, не соответствует действительности. Ошибочен также следующий пассаж: «не существует ни одного доказательного наблюдения, в котором бы четко прослеживалась лечебная эффективность эмульсий». Сегодня на фоне широкого

фронта исследовательских и клинических работ в Японии, США, Франции, Китае и других странах такие заявления недостойны обсуждения.

Теперь о стерильности и сроках хранения препарата. В «Заключении» отмечается, что «ухудшение качества эмульсии при хранении в замороженном виде (выпадение свободной фазы ПФОС при размораживании, возрастание реактогенности)» и «невозможность стерилизации известными способами» также являются лимитирующими факторами для широкого их применения в качестве кровезаменителей. С таким утверждением можно согласиться, если бы члены комиссии сообщили, что они обладают технологией или хотя бы идеями как сделать газотранспортную смесь, свободную от этих недостатков.

Существующее альтернативное направление в мировой науке — создание кровезаменителя с функциями газотранспорта на основе получения свободного от стром гемоглобина из донорской крови с истекшим сроком годности или из крови животных (путем его пиридоксилирования, а затем вторичной полимеризации, например, сшиванием глутаральдегидом, и помещения в липосомы), также сохранит указанные выше недостатки. Стерилизовать такой препарат автоклавированием невозможно.

Нельзя стерилизовать нагревом и донорскую кровь, и плазму крови. Свежезамороженная плазма крови, как явствует из самого названия, требует для хранения заморозки. Наивно думать, что донорская кровь и плазма стерильны. Помимо опасности вирусных инфекций, они еще содержат белковые фракции, которые при больших кровезамещениях вызывают иммунные реакции. Так что приходится выбирать из двух зол меньшее.

В Инструкции по применению «Перфторана» 1984 г. записано: «Препарат следует хранить при температуре от (-5°) до (-12°) С. Срок хранения — 1 год. В размороженном виде препарат можно хранить не более 2-х недель в холодильнике при 4° С». Эти пределы взяты не менее чем со 150% страховкой. Кроме того, там же отмечено: «перед введением перфторана необходимо оценить визуально качество препарата, обратив внимание на однородность эмульсии. При наличии на дне флакона хлопьев или капель бесцветной жидкости, «перфторан» не пригоден к:

Г. Р. Иванецкий

62

применению».

Индустриальное производство «перфторана» делает недостаток этот не «толь существенным. Все медицинские препараты имеют ограниченный срок годности, и тем не менее они используются в клинической практике.

О технологии его производства и стерильности. Препарат получают из компонентов, каждый из которых легко может быть простерилизован. Высокое давление (200—500 кг/см²) в процессе приготовления эмульсии является также существенным фактором стерилизации. Занос микроорганизмов возможен лишь на последней стадии — разливе готового препарата и герметизации посуды. Условия, обеспечивающие стерильность на последних стадиях очевидны: пятикратный обмен воздуха через фильтры, УФ-облучение, стерилизующее воздух в помещении, использование автоматической разливочной техники. Если в 1980—1985 гг. в Институте биологической физики АН СССР удавалось готовить стерильные препараты (процент брака составлял не более 10%) в плохо приспособленных для этого помещениях с участием людей на всех стадиях подготовки препарата, то в декабре 1986 г. сдано помещение, в котором предусмотрен весь комплекс мер, необходимых для технологического регламента производства стерильного препарата.

* * *

Далее мне хотелось бы публично задать несколько вопросов доктору медицинских наук Г. И. Хлябичу, академику АМН СССР А. И. Воробьеву и доктору биологических наук Е. Е. Фесеико.

В «Заключении» отмечается: «...необходимо подчеркнуть, что широко распространенное мнение о существовании при Институте биофизики АН СССР (Пушино) опытно-промышленного производства перфторуглеродных эмульсий «перфторан» не соответствует действительности. В целях предполагаемого выпуска «перфторана» в институте оборудованы помещения общей площадью около 1000 квадратных метров. Однако при существующей ситуации на этой базе выпуск лекарственных форм недопустим:

- а) помещения не оборудованы и не сданы по требованиям РДП для стерильной работы, воздушные фильтры не проконтролированы, система контроля стерильности не организована;
- б) законченная и единая технологическая цепочка отсутствует, в реальной ситуации сомнительно воспроизведение даже лабораторного регламента;
- в) в силу главным образом незавершенности технологической проработки нет никаких оснований для подготовки опытно-промышленного регламента;
- г) отсутствует стерилизация препарата на заключительном этапе, закрытая схема смешения и разлива предварительно простерилизованных компонентов также отсутствует;
- д) отсутствует контрольно-аналитическая служба, отделенная от разработчиков и производителей препарата, нет ОТК или ОБК».

Удивительно, но эту справку составляет и подписывает профессор Г. Н. Хлябич, бывший заместитель министра Минздрава СССР, того са-
Вновь о 'голубой крови'

63

мого министерства, которое должно было выступить заказчиком выпуска кровезаменителей в нашей стране, он же директор Всесоюзного научно-исследовательского института технологии кровезаменителей и гормональных препаратов Минмедбиопроба СССР.

Уважаемый Георгий Николаевич, разрешите Вас спросить — почему в стране нет самых элементарных, даже без газотранспортной функции, кровезаменителей? Почему академический институт вынужден из-за нерадивости Вашего министерства и института, видя, что творится в стране с медпрепаратами, заниматься не только фундаментальными исследованиями, но покрывать Вашу бездеятельность, проводя технологическую проработку и создавая опытно-промышленный регламент? Так не лучше ли Вам срочно заняться технологическим регламентом, а заодно найти промышленное предприятие, которое может в дальнейшем наладить массовый выпуск «перфторана»?

Кто же подписал «Заключение» с концовкой, что «в настоящее время в стране нет препаратов на основе перфторуглеродных эмульсий¹, предназначенных для практического применения»? Это академик АМН СССР А. И. Воробьев. К нему тоже есть вопрос.

Уважаемый Андрей Иванович, Вы — академик медицины и Ваш Центр отвечает за фундаментальные работы по системам кроветворения и кровезаменителям. Почему же в СССР до сих пор нет кровезаменителей с газотранспортной функцией? Сразу после трагического землетрясения в Армении в Доме актера Вы уверяли общественность, что «пер-фторан» не нужен, у нас достаточно свежемороженой плазмы, а доставка ее со всех концов света в Армению — это всего лишь акт милосердия, от которого неудобно отказаться, но он лишь создает дополнительные сложности, так как плазму надо перепроверять на СПИД. Однако год спустя Вы же, выступая по московскому телевидению, убеждали москвичей сдавать кровь, так как в Москве умирают люди из-за отсутствия свежемороженой плазмы и донорской крови. Тогда почему Вы участвовали в разгроме работ по препарату «перфторан» в комиссии 1985 г. и в комиссии 1988 г.? Напомню, что заключение комиссии 1985 г., которое Вы подписали, было безграмотным (все дальнейшее развитие мировой науки подтверждает это) и тенденциозным, к тому же на нем стоял гриф «секретно».

У меня есть вопрос и к профессору Е. Е. Фесенко, подписавшему «Заключение».

Вы, Евгений Евгеньевич, официально вступили на пост директора Института биологической физики АН СССР в начале 1987 г. Напомню Вам документ, принятый тогда. Цитирую: «Акт приемки в эксплуатацию корпуса «искусственной крови» в ИБФ АН СССР. Нами, представителем Серпуховской СЭС Михалевым С. Ф. в присутствии ответственного за РК ИБФ АН СССР Слободской Л. А., зам. директора ИБФ АН СССР Третьяка Б. Ф., рук. группы корпуса «искусственной крови» Воробьева С. И., и. о. главного инженера ИБФ АН СССР Некрасова Н. В. проведено сан-гигиеническое обследование корпуса «искусственной крови» с целью приемки в эксплуатацию. При проверке установлено: 1. Освещение соответствует нормам, установленным СН и ПП-4-79 гл. «Естествен-

¹ Могут добавить - нет и других кровезаменителей с газотранспортной функцией.

Г. Р. Иваницкий

64

ное и искусственное освещение». 2. Вентиляция — приточно-вытяжная. 3. Заземление — контурное. 4. Комнаты оборудованы противопожарными средствами, а также подключены к пульту межведомственной охраны. (Подписи). 31 марта 1987 г.».

Что же Вы сделали для того, чтобы запустить опытное производство? •Сначала попытались его демонтировать (май 1987 г.), затем законсервировать. Назначив Н. И. Кукушкина — человека далекого по своим научным интересам от перфторуглеродной тематики — заведующим бывшей лабораторией профессора Ф. Ф. Белоярцева, практически затормозили и в значительной степени уничтожили результаты работы. Когда в институт приехал Г. Н. Хлябич с сотрудниками, была еще надежда, что у Вас есть желание продолжать работу. К сожалению, я ошибся. Оказывается помощь Г. Н. Хлябича должна была состоять в том, чтобы написать документ, оправдывающий бездеятельность. Ознакомившись со «Справкой», им подписанной, могу сообщить, что он Вам оказал плохую услугу. Помещение под опытное производство было готово в конце 1986 г., первую пробную партию «перфторана» С. И. Воробьев получил здесь в декабре 1986 г. В марте опытное производство было сдано Серпуховской санэпидемстанции. Таким образом, за четыре года Вы не смогли организовать проверку воздушных фильтров на готовой к эксплуатации возду-хообменной вентиляции. Проведение этой работы требует двух дней. Что касается остальных пунктов «Справки», то на их реализацию потребовалось бы не более двух-трех месяцев.

Не знаю как Вам, а мне обидно, когда я читаю в журнале: «Такой кровезаменитель разработал и успешно опробован на экспериментальных животных с тяжелым ишемическим инсультом исследователями из Медицинского колледжа им. Джефферсона (Филадельфия) Дж. Остер-холмом и его сотрудниками. В состав этого препарата входят питательные вещества и кислородпереносящее перфторуглеродное соединение — перфторбутилтетрагидрофуран. Головной мозг омывался этим раствором, который поступал через катетер, введенный внутрь черепной коробки. Оказалось, что даже те животные, у которых электроэнцефалограмма имела вид прямой линии (общепринятый критерий гибели мозга), после введения кровезаменителя выживали, и в дальнейшем у них восстанавливалась нормальная электроэнцефалограмма. Если препарат окажется эффективным в клинике, то тем самым будет сделан первый большой шаг в борьбе с инсультом — одной из основных причин смертности и нетрудоспособности» [8].

Наша же работа, уже переданная в клинику Днепропетровского медицинского института в 1985 г., остановлена не без стараний комиссии Минздрава СССР, а позднее и с Вашим участием. Чтобы не быть голословным, приведу текст письма Л. В. Усенко от 21 января 1986 г. на имя тогдашнего министра здравоохранения СССР С. П. Бурепкова.

«Глубокоуважаемый Сергей Петрович! Зная Вас как человека всегда поддерживающего все передовое, что может способствовать быстрейшему восстановлению и сохранению здоровья советских людей, просим Вас, в порядке исключения, разрешить продолжить испытания препарата «перфторан» в острых ситуациях по жизненным показаниям (в условиях реанимационного отделения — острая тяжелая че-

Вновь о «голубой крови»

65

репно-мозговая травма, политравма с геморрагическим шоком, постасистолический синдром, отек головного мозга независимо от причины).

Наша просьба основана на материалах конференции, проведенной Институтом биологической физики АН СССР 14.01.86 года, а также на нашем небольшом опыте. Согласно разрешения Фармакологического комитета МЗ СССР от 3/IV 85 года II фаза клинических испытаний препарата «перфторан» дала обнадеживающие результаты при вышеупомянутых критических состояниях: снизилась на 8,3% по сравнению с контрольной группой летальность среди больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой при одновременном укорочении времени пребывания пострадавших N₁ больничной койке, сокращение продолжительности комы и улучшение социальной сохранности их личности. При постасистолическом синдроме летальность составила всего 33%. Использование «перфторана» у этих больных позволило не только сохранить им жизнь, но и вернуть к труду по профессии в максимально короткие сроки (через 1-2 месяца после клинической смерти). Мы отмечаем также, что применение «перфторана» у больных с политравмой позволило быстро снять присущие шоку дефицит объема циркулирующей крови и расстройств

микроциркуляции и при этом в 10 раз сократить объем донорской крови, используемо й для лечения этих больных.

К сожалению, в связи с приказом МЗ СССР № 1380 от 25.10.85 г. мы прекратили применение «перфторана» и двое больных (16 и 30 лет), поступившие в клинику из районов области, после, казалось бы, успешной реанимации на месте происшествия, погибли. Их гибель, вероятно, можно было бы предотвратить, включив в комплексное лечение «перфторан». Доводим до Вашего сведения, что у 4 больных, которым проводилось вливание «перфторана», через 6 и 9 месяцев получены положительные отдаленные результаты. Ускорение внедрения «перфторана» в клиническую практику не только даст возможность высвободить большое количество донорской крови, но и максимально приблизить внутривенную инфузию с кислородотранс-портной функцией к месту происшествия, что позволит вернуть большое количество пострадавших в сферу трудовых ресурсов.

С искренним уважением депутат Верховного Совета УССР, ректор Днепропетровского медицинского института, Заслуженный деятель науки УССР, профессор Л. В. Новицкая-Усенко».

А теперь мне хотелось бы обратиться к коллегам по АН СССР. Хочу сообщить членам академии, что никогда не стал бы писать этот комментарий, если бы не три обстоятельства.

Во-первых, недавно избранный новый академик-секретарь Отделения биохимии, биофизики и химии физиологически активных соединений АН СССР академик Д. Г. Кнорре попросил меня подготовить этот ответ именно в «Вестник АН СССР», дабы прекратить дискуссию и не давать лишний повод корреспондентам возвращаться к проблеме на страницах массовой печати.

Во-вторых, некоторые мои коллеги по отделению упрекали меня в том, что интервью в прессе — это якобы мое желание завоевать популярность или, хуже того, удовлетворить свои амбиции, а это наносит ущерб Академии наук СССР, которую я как ее член, должен защищать. Однако, полагаю, Академия наук, в свою очередь, должна защищать и меня как своего члена. Приведу пример. На общем собрании АН СССР я выступил с просьбой, цитирую по опубликованной в «Вестнике» стенограмме: «Большинству присутствующих, вероятно, известно, что в 1980 г. Инсти-

3 Вестник АН СССР, J* 10

Г. Р. Иваницкий

№

тут биологической физики АН СССР начал работу по созданию препарата «искусственной крови» и за эти три года ценой больших усилий сделал ее. Однако в ходе научно-исследовательских работ были нарушены некоторые инструкции Минздрава СССР. Разрешением конфликта занялись правоохранительные органы, причем в сути самой работы не разобрались и только опирались на инструкции Минздрава СССР. Вместо-того, чтобы рассмотреть, правильно или нет составлены инструкции Минздрава, решили остановить работу и наказать разработчиков. Поэтому моральный ущерб от того, что случилось, мне кажется огромным. Однако это уже вопрос прошлого. Вопрос будущего — будет ли практически осуществлен выпуск препарата заменителя крови, который жизненно необходим для решения проблем травматологии и даже борьбы с распространением СПИДа? Работы остановлены, и наш международный приоритет может быть потерян. У меня просьба — вернуться еще раз к этой проблеме, рассмотреть ее, и в конце концов ознакомить меня с теми претензиями, которые предъявлены непосредственно в мой адрес. Желательно обсудить вопрос с министром здравоохранения СССР академиком Е. И. Чазовым. Если эта работа нужна советской медицине, то надо выпускать готовую продукцию...» («Вестник АН СССР». 1987 г. № 8. С. 52).

Обращаю внимание — это выступление прозвучало в марте 1987 г. Как отреагировало на него руководство Академии наук СССР? Последовало решение о демонтаже оборудования, установленного в помещении только что сданном под опытное производство «перфторана», а за два месяца до этого меня сняли с поста директора института, так и не сообщив, в чем же состояла моя вина. 5 июня 1987 г. я был вынужден дать телеграмму М. С. Горбачеву. Цитирую: «Институтом биофизики Академии наук в Пущине создан эффективный кровезаменитель, имеющий важное значение в связи с распространением вируса СПИД. Ведущие клиницисты страны, проводившие его испытания, дали высокую оценку. Однако вице-президентом Овчинниковым развернута кампания против препарата и меня как директора института. Используются пресса, правоохранительные, партийные органы, идет дезинформация, порочащая препарат и мое имя. Мое обращение в

МК КПСС и КПК более месяца остается без ответа. В соответствии с распоряжением Овчинникова от 20 мая подлежит ликвидации уникальное опытное производство. Внедрение препарата растянется на годы, наше опережение западных стран будет потеряно. Убедительно прошу Вас принять меня по изложенному вопросу. Член-корреспондент АН СССР лауреат Ленинской и Государственной премий Иваницкий».

После такого отчаянного шага позвонила референт вице-президента АН СССР академика В. А. Котельникова и сообщила, что распоряжение-академика Ю. А. Овчинникова отменено, демонтаж оборудования производиться не будет.

Использование массовой печати для научных дискуссий, с моей точки зрения, не лучший путь. Если ученый вынужден прибегнуть к такой защите, это означает, что не существует нормального механизма решения научных споров. Я предлагал собрать сторонников и противников препарата «перфторан» и снять все вопросы в открытой научной дискуссии. Однако создавались закрытые комиссии. Например, Ю. А. Овчинников

Вновь о «голубой крови»

67

отменил Всесоюзную конференцию по применению фтороуглеродных кровезаменителей, которая должна была состояться еще 10 октября 1985 г. В течение трех лет, с 1983 г. по 1985 г., несмотря на постановление Президиума АН СССР от 1980 г. и просьбы академика В. С. Фогкина, И. Л. Кнунянца и мою, этот вопрос не ставился на Президиуме АН СССР. Были закрыты для меня публикации на эту тему не только в «Вестнике АН СССР», но и в других академических журналах.

После создания в США коммерческого препарата — эмульсии «адамантеч» («адамантан») — устойчивого к тепловой стерилизации и сохраняющего стабильность около года при охлаждении до 4° С и позволяющ^а щего делать кровезамещение до 93%, имея ЛД₅₀ при величине введения 138 мл/кг, доказывать что-либо и даже заниматься этой проблемой в Академии наук СССР становится бессмысленным. Научная задача решена полностью, но не у нас.

Что же мы имеем в итоге?

Профессора Ф. Ф. Белоярцева нет в живых. Коллектив, созданный им, за последнее время распался, часть сотрудников ушла из института, часть перешла на другие темы. Я не могу заменить его, так как у меня нет достаточного клинического опыта и широких медицинских знаний, а также нет его авторитета в медицинском мире.

В-третьих, и это самое главное, хотелось бы, чтобы все мы извлекли из истории с «голубой кровью» нравственные уроки. Пора покончить с практикой, прибегания к помощи «компетентных органов» при решении научных вопросов.

Когда я слышу возражения, что не академическое это дело заниматься выпуском медицинских препаратов, то у меня возникает недоумение. Если горит дом, то не только вызывают пожарников, но и совместно гасят пожар, чтобы не остаться на руинах. Наша медицина — это горящий дом. Только в прошлом году на дорогах страны погибло 58 тыс. человек и около 280 тыс. получили травмы. Из 58 тыс. не менее половины умирают от черепно-мозговых травм, а наши клиники не имеют элементарных кровезаменяющих препаратов. «Перфторан» нужен не абстрактному человеку, а любому из нас, кто каждый день подвергается риску. Именно этим руководствовались Ф. Ф. Белоярцев и его коллектив, когда брались за проблему.

И, наконец, последнее. О конструктивной части организации работы. Было бы целесообразно академику АМН СССР А. И. Воробьеву, профессорам Г. Н. Хлябичу и Е. Е. Фесенко объединить усилия и все же довести имеющийся в Институте биологической физики АН СССР препарат до массового производства. Что касается меня, то я мог бы, если потребуется, в меру сил принять в этом участие. Кроме того, я просил бы Президиум АН СССР заслушать на своем заседании предложение о не менее важной для медицины и техники комплексной программе по исследованию мозга и нейроинформатике. (Для справки могу сообщить, что по данным Конгресса США 50 млн. американцев в той или иной степени страдают заболеваниями мозга, и американский бюджет теряет от этих заболеваний 305 млрд. долларов в год. У нас из-за плохо поставленной диагностики и статистики достоверных данных по этому вопросу получить не удалось). В программе могут принять участие 23 института пяти отделений Академии наук СССР, Академии медицинских наук СССР,

т. Р. Иваницкий

68

Минздрава СССР и Гособразования СССР. Целесообразно в качестве одного из разделов включить в эту программу тему: «Использование пер-фторуглеродных эмульсий и композиций для восстановления мозгового кровообращения после инсультов, коррекции деятельности мозга при нарушениях метаболизма нервной ткани, восстановления деятельности сенсорно-анализаторных систем, в частности, зрения, а также лечения отеков мозга при черепно-мозговых травмах». Опираясь на собственный опыт, могу оказать помощь в организации подобных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Clare Lenard C. etc.* Polarographic cerebral oxygen availability, iluorocarbon blood levels and efficacy of oxygen transport by emulsions//Biomater., Artif. Cells and Artif. Organs. 1988. V. 16. N 1-3. P. 375-393.
- Крылов Н. Л., Белоярцев Ф. Ф., Маевский Е. И., Мороз В. В.* Возможности и перспективы фторуглеродных эмульсий как заменителей крови на этапах медицинской эвакуации. В сб.: Медико-биологические аспекты применения эмульсий пер-фторуглеродов. Под ред. проф. Ф. Ф. Белоярцева. Пушине 1983. С. 48-67.
- Biomater., Artif. Cells and Artif. Organs. 1988. V. 16. N. 1-3.*
- Перфторированные углероды в биологии и медицине. Под ред. Ф. Ф. Белоярцева. Пушино. 1980.
5. Медико-биологические аспекты применения эмульсий перфторуглеродов. Под ред. Ф. Ф. Белоярцева. Пушино. 1983.
6. Фторуглеродные газопереносящие среды. Под ред. Ф. Ф. Белоярцева. Пушино. 1984.
- Tsuda Y., Yamanouchi K. etc.* Discussion and considerations for the excretion mechanism of perfluorochemical emulsion // Biomater., Artif. Cells and Artif. Organs. 1988. V. 16. N. 1-3. P. 473-483.
- В мире науки. 1986. № 12. С. 57.