

СЕРДЕЧНЫХ ДЕЛ МАСТЕРА



ПОКУШАЛОВ Евгений Анатольевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-экспериментальной работе Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск). Автор и соавтор 240 научных работ, 5 монографий и 16 патентов

Современная медицина не имеет в своем арсенале ни терапевтических, ни хирургических способов лечения патологий сердца, которые давали бы стопроцентный результат. Практически нет технологий, которые бы позволяли достичь даже 90% успеха. Поэтому исследования в кардиологии и кардиохирургии идут одновременно по многим направлениям, и главная задача врачей и ученых – создать не только эффективные, но и максимально щадящие методы с минимальными осложнениями. Деятельность Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск) включает в себя три взаимосвязанных направления: клиническое, научное и образовательное, которые подобны сообщающимся сосудам. Научная составляющая в последние годы развивается в тесном сотрудничестве с Сибирским отделением РАН. Совместные исследовательские проекты медиков и ученых направлены на поиски и разработку новых препаратов, технологий и методов и максимально быстрое внедрение их в практическую медицину

© Е. А. Покушалов, 2017



Мировая медицинская практика сегодня переходит от «открытой» кардиохирургии к *интервенционной* (малоинвазивной). Современные технологии позволяют лечить все большее число сердечных патологий без разрезания грудины – с помощью катетеров, через кровеносные сосуды. Речь не идет о полном переходе к малоинвазивной кардиохирургии, так как технологии проведения операций на открытом сердце также развиваются, к тому же некоторые патологии иным способом вылечить нельзя. Но вектор определенно направлен на поиск все более щадящих методов.

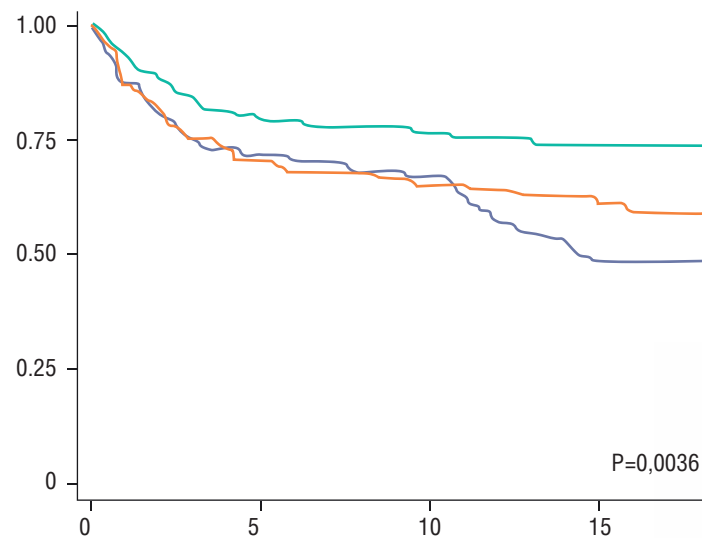
Например, раньше операцию по устранению фибрилляции предсердий *Maze* («Лабиринт») кардиохирурги выполняли на открытом сердце, а сегодня ее проводят через прокол в бедренной вене: при помощи катетеров к очагам аритмии подводятся электроды, на которые подаются электрические импульсы, разрушающие патологические очаги (*метод радиочастотной абляции*). А недавно мы научились лечить этот тип аритмии без какого-либо повреждения тканей сердца – путем

введения *ботулотоксина*, нейротоксического яда, временно блокирующего проведение нервных импульсов.

Значительную часть нашей деятельности занимают клинические исследования, направленные на отработку новых гипотез (пилотные исследования, *first-in-human*). Как правило, новые идеи приходят не в одну голову, и к тому же не в одной стране. Суть таких пилотных исследований в том, чтобы первыми доказать перспективность или несостоятельность какой-то идеи. Обычно это небольшой проект, который может стать еще одним кирпичиком на пути к щадящей и эффективной терапии. Если пилотное исследование доказывает, что новая

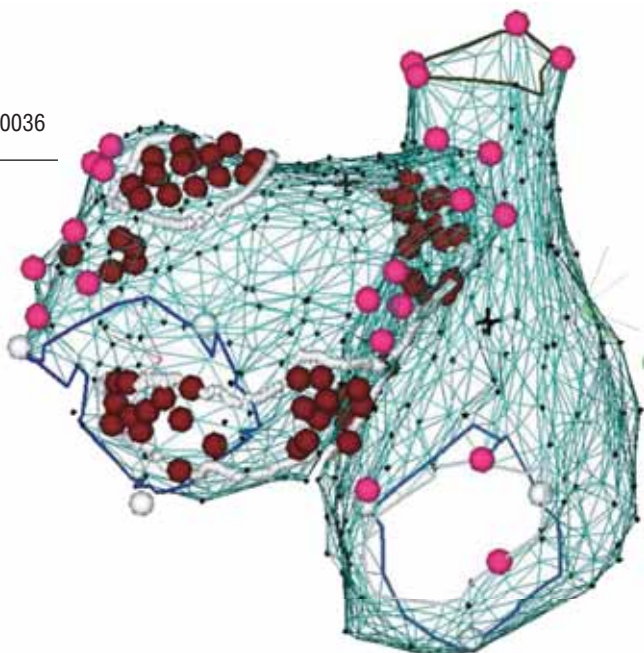
Ключевые слова: автономная нервная система, плюрипотентные клетки, кардиология, аритмии сердца, инновационные технологии, Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина.

Key words: autonomic nervous system, pluripotent cells, cardiology, cardiac arrhythmia, innovation, E. N. Meshalkin Siberian Federal Biomedical Research Center



На графике показана эффективность метода изоляции легочных вен совместно с аблацией ганглионарных сплетений (PVI+GP). Этот метод превосходит изоляцию только легочных вен (PVI) и аблацию только ганглионарных сплетений (GP). Вертикальная ось: доля пациентов без предсердных аритмий. Горизонтальная ось: длительность наблюдения пациентов (мес.)

P=0,0036



3D-модель левого и правого предсердий. Бордовыми точками обозначены места радиочастотной аблации (прижигания) ганглионарных сплетений сердца, а пурпурными – устья легочных вен

технология лучше существующей, то тут же запускается серия многоцентровых исследований, а потом эта методика попадает в практическое здравоохранение. Отрицательный результат – тоже результат: значит, на эту идею можно больше не тратить время и средства. Два раза никто одну гипотезу подтверждать не будет: кто первый, тот и на коне.

Подобная деятельность, с одной стороны, помогает клинике быть в тонусе, с другой, – задавать тренды и менять медицинскую практику. Здесь многое зависит не только от профессионализма врачей, но и возможностей самой клиники. Для нашего центра проверка новых гипотез – приоритетное направление: экспертный совет центра каждую неделю запускает в обработку порядка 5–7 новых исследований.

Впервые на человеке

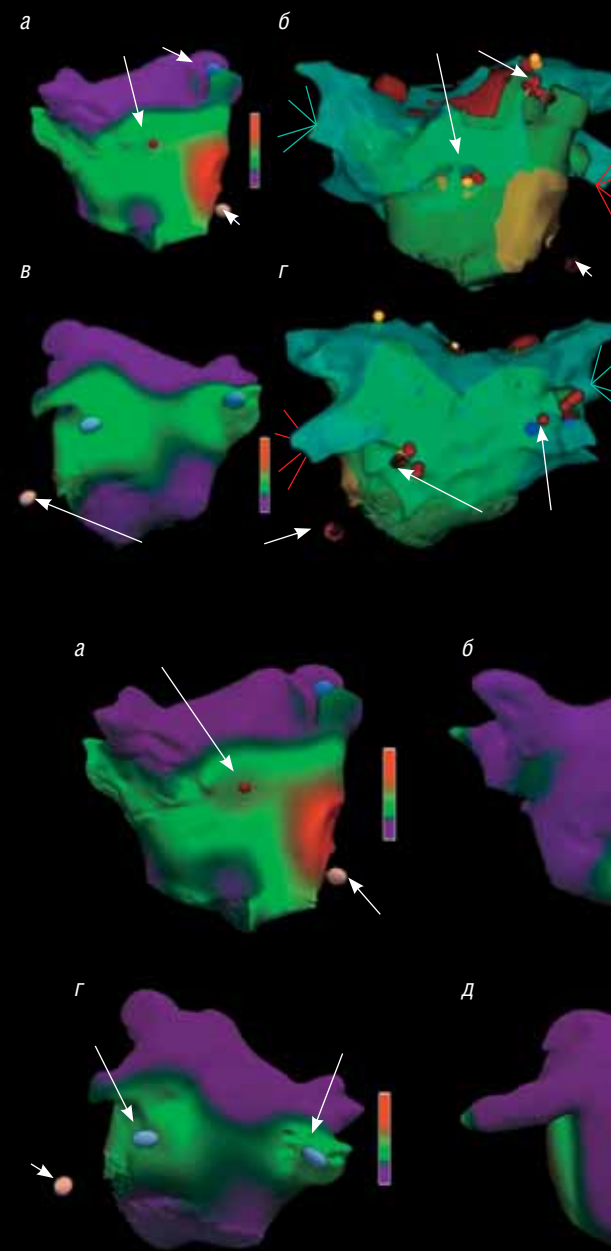
Перед тем, как начать обрабатывать гипотезу, которая должна быть актуальной и глубоко проработанной, мы проводим серию доклинических исследований, которые в первую очередь доказывают ее безопасность. Например, согласно классическому варианту лечения фибрилляции предсердий, сначала нужно использовать медикаментозное, а потом лечение с помощью катетерной радиочастотной аблации. Идею, что прогрессирующую фибрилляцию предсердий нельзя остановить медикаментозным способом, и чтобы не запускать болезнь, лучше сразу использовать катетерную аблацию, мы позаимствовали у известного специалиста, президента германского общества аритмологов К. Х. Кука. Пока наши иностранные коллеги искали спонсоров на проведение пилотного исследования, мы осуществили его своими силами и подтвердили гипотезу, опу-

бликовав результаты в одном из самых престижных медицинских журналов (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23748210>). Так произошло изменение в мировой практике лечения фибрилляции предсердий.

Следующей идеей в этом же направлении было использование ботулотоксина. Это была уже наша гипотеза: мы предположили, что точечные инъекции этого нейротоксина в определенные зоны предсердия будут блокировать возникновение фибрилляции предсердий. Мы провели большое количество исследований на моделях лабораторных животных прежде чем начать исследования *first-in-human*. Нам удалось доказать, что эта технология действительно работает, по крайней мере в случае, когда фибрилляция предсердий развивается

как осложнение после открытой операции на сердце (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104535>).

Для тяжелых пациентов с постоянными эпизодами фибрилляции предсердий совместно с коллегами из Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН мы разработали новый препарат, который позволяет пролонгировать действие ботулотоксина. Разработка успешно прошла этап доклинических исследований. Мы видим, что данная технология может стать золотым стандартом в профилактике нарушения сердечного ритма у пациентов после кардиохирургических операций.



Слева: изображения системы SUMO с 3D-реконструкцией левого предсердия 56-летней женщины во время процедуры аблации. Эпизоды пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП) впервые были задокументированы в 2005 г. Антиаритмическая терапия была неэффективной. а, в: изображения системы SUMO с областями накопления радиофармпрепарата (ОНП) в левом предсердии и левом желудочке. б, г: 3D-реконструкции левого предсердия с наложением на SUMO сканы. Коричневые точки – ОНП, красные точки – место аблации, желтые и синие точки – положительный ответ на высокочастотную стимуляцию (индикатор местоположения ганглионарных сплетений)

Внизу: изображения системы SUMO на исходный момент (а, г), через 6 дней (б, д) и через 6 месяцев (в, е) наблюдения. Изображения системы SUMO в период наблюдения показали отсутствие областей накопления радиофармпрепарата в левом предсердии и одну точку в левом желудочке, как и на исходном изображении. В течение всего периода наблюдения по данным имплантируемого монитора сердечного ритма был стабильный синусовый ритм без приема антиаритмических препаратов. Процент ФП – 0%

БОЛЕЗНИ «В ЧАШКЕ ПЕТРИ»

Наши первые совместные проекты с СО РАН были связаны с биотехнологиями, конкретнее – с созданием «клеточных продуктов». Нашим партнером стал Институт цитологии и генетики СО РАН, в том числе лаборатория клеточной и тканевой инженерии, которой руководит д. б. н. С. М. Закиян.

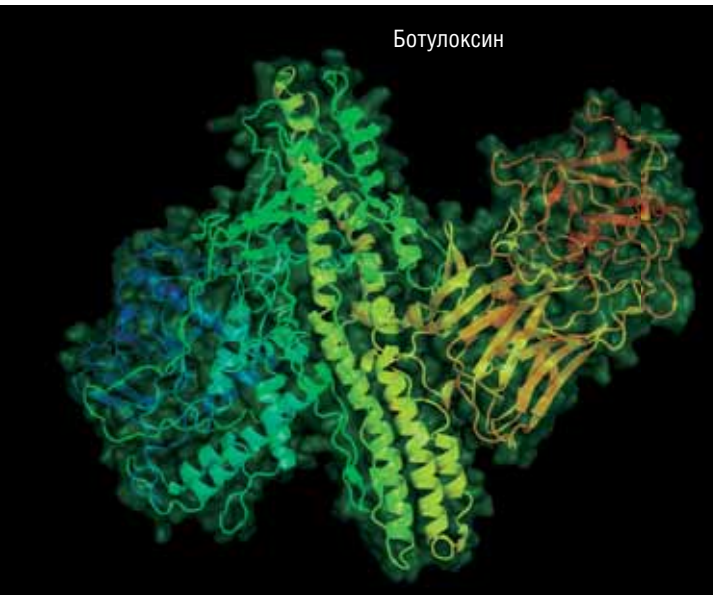
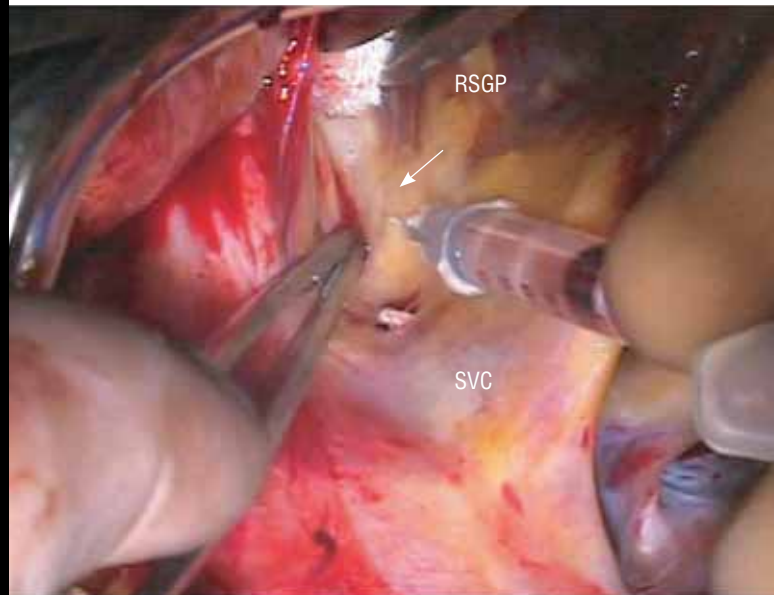
Одно из важных направлений – изучение орфанных (редких) заболеваний сердца. Существует ряд генетических сердечных патологий, таких как кардиомиопатия, синдром удлиненного QT и др., которые пока вылечить невозможно. Подобные заболевания не интересуют фармакологический бизнес, поскольку потенциальный рынок слишком мал. Соответственно, не существует и лабораторных моделей этих заболеваний, что затрудняет их изучение. Однако люди с подобными заболеваниями рождаются каждый год, и они ждут помощи. Сейчас таким больным назначают только симптоматическое лечение. Например, синдром удлиненного QT означает, что у пациента очень часто возникает фибрилляция желудочков – по сути, человек много раз умирает на протяжении всей жизни. Пока единственный выход – дефибриллятор, который вшивается под кожу пациента.

Первый шаг – создать «пациента в пробирке». Мы берем клетки у больного с редким наследственным заболеванием сердца, переводим их в плюрипотентное (эмбриональное) состояние – по сути, выращиваем эти клетки в чашке Петри. На этой культуре уже можно экспериментировать с самыми разными агентами, например, с химическими соединениями, которые воздействуют на клеточный метаболизм. А с помощью методов геной инженерии можно вести исследования по поиску способов устранения генетических «поломок».

На сегодняшний день уже созданы модели некоторых генетических заболеваний сердца, но работа еще далеко не закончена. Ведь, к примеру, у той же кардиомиопатии существует несколько форм, и каждой из них соответствует свое генетическое нарушение. Так что «чашек Петри» становится все больше. На сегодняшний день в нашем биобанке уже более 115 клеточных линий, с которыми могут работать ученые Центра и институтов СО РАН.

Вероятно, к концу 2017 г. мы будем просить разрешение на проведение первых клинических испытаний в рамках некоторых из этих генно-инженерных проектов

Редакция благодарит специалиста по связям с общественностью СФБМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Е. А. Воронову за помощь в подготовке публикации. Фотографии предоставлены пресс-службой СФБМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина



Наша мечта – вводить этот препарат с помощью инъекционного катетера. Пока такие исследования ведутся только на лабораторных животных. В долгосрочной перспективе мы планируем вводить препарат на основе ботулотоксина внутривенно. Есть даже идея – «цеплять» это вещество к наночастицам железа, и накапливать их в нужных зонах сердца с помощью магнитного поля.

Для подобных работ также очень важны технологии визуализации. С нашими израильскими партнерами мы уже сейчас разрабатываем технологию визуализации патологических нервных узлов-ганглиев с использованием радиофармпрепарата MIBG (мета-йод-бензил-гуанидина). Этот препарат представляет собой аналог норэпинефрина, природного нейротрансмиттера (химического передатчика нервного импульса), меченый радиоактивным изотопом йода. Обычно его используют для диагностики нейроblastом и других опухолей, но сейчас известно, что он способен накапливаться в нейрональных окончаниях разных органов, в том числе в миокарде. По этой технологии начались клинические исследования, и первые результаты уже опубликованы (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27752762>).

Путь к сердцу – через АНС

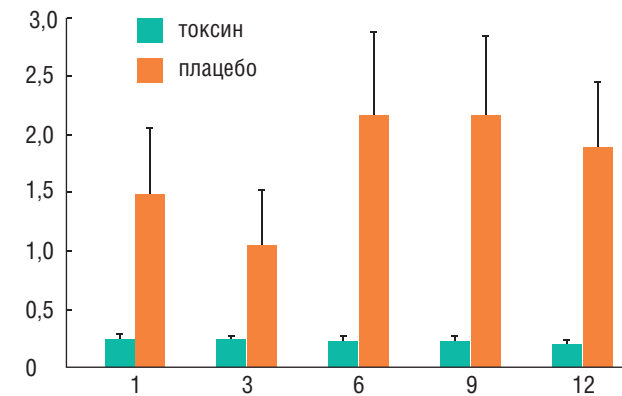
Зачастую медики, получая нужный терапевтический эффект от тех или иных манипуляций, после серии исследований на безопасность и эффективность начинают использовать новый метод в клинической практике. При этом не всегда требуется досконально знать, какой

механизм стоит за новой технологией. Как правило, параллельно работает фундаментальная наука, которая и дает ответы на подобные вопросы.

Так произошло и с разработанным в нашем центре методом *рентальной абляции* у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, суть которого заключается в воздействии на ганглии *автономной нервной системы* (АНС) в области почечной артерии. Мы до сих пор точно не знаем и можем только предполагать, почему таким способом удается корректировать работу сердца, но это не помешало новому методу выйти на фазу многоцентровых клинических испытаний.

АНС состоит из нервных волокон и ганглиев (нервных узлов), своего рода «микрокомпьютеров», которые посылают импульсы к конкретным органам. Структура эта иерархически организована, «главным» ганглием является головной мозг. Информации по работе АНС накопилось уже много, но до последнего времени не существовало технологий их «транслирования» в медицинскую практику. Наши совместные доклинические исследования АНС, которые мы вели со специалистами Государственного университета Оклахомы (США), позволили все полученные знания транслировать в клиническую практику на базе уже нашего института.

В сердце и в других органах нашего тела находится множество ганглионарных сплетений. Некоторые из ганглиев могут «выходить из строя», и если их сигналы не будут подавляться другими нервными узлами, то это может привести к развитию фибрилляций предсердий, гипертензии и другим патологиям сердца. И где бы ни находился такой «испорченный» нервный узел



Инъекции ботулотоксина в эпикардиальные жировые скопления, около которых располагаются нервные волокна и ганглии, могут служить профилактическим средством предотвращения фибрилляции предсердий после кардиохирургических операций. На графике показано сравнение группы плацебо и группы, в которой была сделана инъекция ботулотоксина. Вертикальная ось – процент случаев фибрилляции предсердий. Горизонтальная ось – длительность наблюдения пациентов в месяцах. Изображение ботулотоксина генерировано А. Бакулиной (НГУ, Новосибирск)

(не обязательно в сердце), его надо найти и выполнить радиочастотную абляцию, либо временно инактивировать при помощи ботулотоксина. Последнее, вероятно, предпочтительнее: временно заблокировав патологический ганглий, мы даем ему возможность «отдохнуть и перезагрузиться». Мы получили данные, которые позволяют говорить, что технология действительно «перезагружает» и восстанавливает корректную работу ганглия (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26486855>).

Когда мы в деталях поймем, как работает АНС и научимся регулировать ее, это приведет к революции в практическом здравоохранении. К сожалению, произойдет это еще очень нескоро.

По трансляционной цепочке

Многие наши достижения за последние годы были получены в результате сотрудничества с академическими институтами Сибирского отделения РАН. Совместные работы начались более десяти лет назад с целью создания коллаборации фундаментальных исследователей и практиков – врачей нашей клиники. Главной задачей стал выбор направлений исследований, результаты которых могут либо в ближайшее время войти в клиническую практику, либо задать новые векторы поиска.

Но мало просто создать что-то новое. Как известно, путь научной разработки до практического применения долг и тернист. Поэтому мы начали работать над

организацией механизма трансляции. В России о трансляционной медицине только начинают говорить, практических шагов в этом направлении почти нет. Благодаря же нашему взаимодействию с СО РАН мы получили возможность выстроить такую структуру, которая обеспечивает успешное и быстрое внедрение в клиническую практику новых разработок.

На деле эта идея выразилась в создании совместных лабораторий по наиболее интересным и перспективным с точки зрения медицины направлениям – кардиохирургии, кардиологии, нейрохирургии и онкологии, где мы являемся экспертами. Они и должны были курировать всю трансляционную цепочку. И уже через пару лет совместной работы нам удалось получить первые результаты.

В качестве примера совместной деятельности с Сибирским отделением, можно привести исследования с новосибирским Институтом органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, с которыми мы разработали новый полифункциональный препарат, объединяющий в себе свойства эффективного гемостатика и антибиотика. Такое кровоостанавливающее средство, предотвращающее развитие постоперационных инфекционных осложнений и способствующее регенерации костной ткани, жизненно необходимо при сложных кардиохирургических операциях, выполняющихся на открытом сердце. Эффективность препарата на основе окисленной целлюлозы, содержащего антибиотик, для заживления грудины уже доказана, и сегодня он проходит стадию доклинических испытаний на лабораторных животных.

На следующем этапе – клиническом, который проводится на людях, разработка становится привлекательной для потенциального потребителя – производителя медицинской продукции. Мы переходим на следующую ступень трансляции, где идет работа с бизнес-структурами, появляются производственные площадки, на которых научные идеи реализуются в коммерческие продукты.

Важно понимать, что любой продукт, в том числе медицинский, должен постоянно совершенствоваться. В мире каждые два года происходит смена производственной линейки медицинских препаратов – происходит апгрейд на основе новых знаний. Учитывая, что от рождения идеи до ее реализации проходит от четырех до восьми лет, при создании нового продукта параллельно нужно обязательно создавать и «промежуточные» продукты, т. е. работать в режиме научного «нон-стоп». Генерацией таких новых вариантов продукта обычно занимается специальный отдел исследования и развития, который сегодня есть в любой крупной клинике, – например, в Медицинском центре при Стэнфордском университете и клинике Мейо (США).

Как стать конкурентоспособным

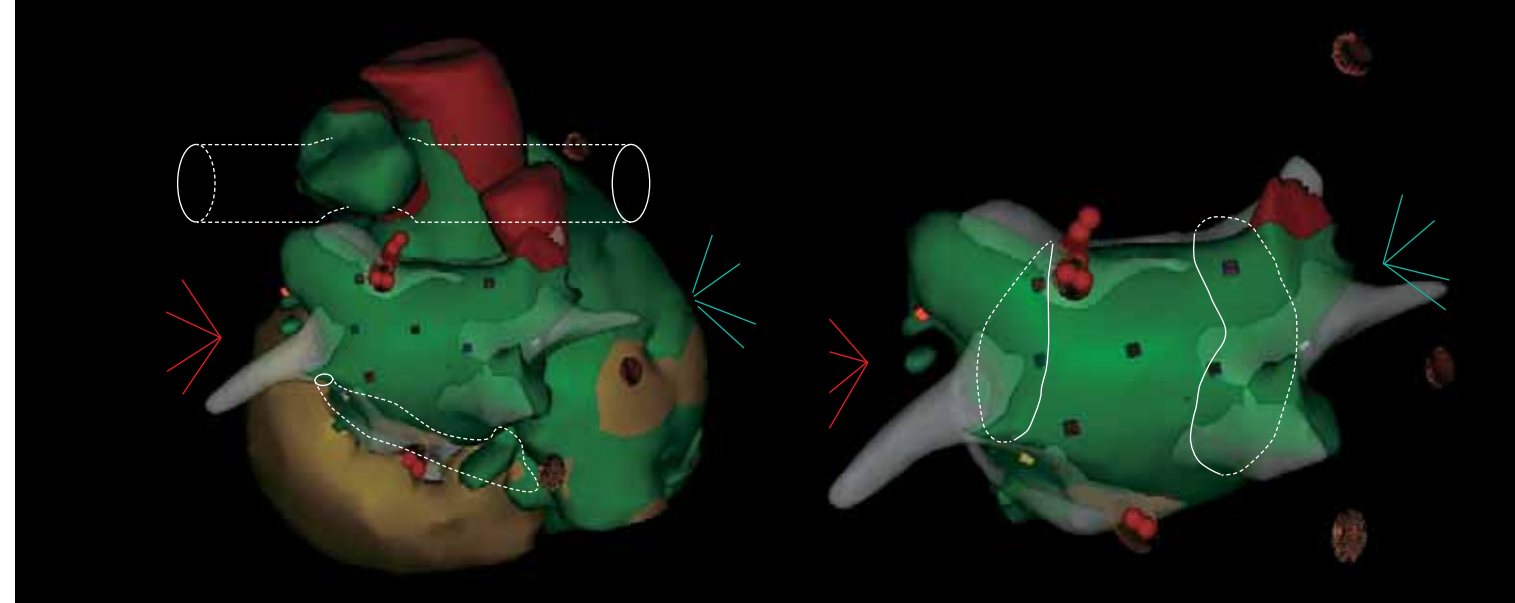
Мы сейчас думаем о создании такого «акселератора», на площадке которого будут не просто разрабатываться новые продукты, а возникать конкретные стартапы – новые оригинальные бизнес-проекты, которые будут сразу реализовываться на производстве. Это означает, что на выходе трансляционной цепочки будет уже не просто прототип будущего лекарства, а производящая его небольшая компания. Так работает большинство крупных мировых клиник, и это будет логическим продолжением нашей инновационной деятельности.

Для оптимизации работы такую производственную площадку желательно было бы организовать вблизи новосибирского Академгородка. Такая близость производителей к «мозговому» центру должна породить эффект Силиконовой долины. Мы уже запустили проект под названием «Зеленая долина» (по аналогии), который предполагает создание центров коллективного пользования, проектных офисов, отделов инжиниринга... Создание такой мультифункциональной структуры – процесс многофазовый и требующий колоссальных затрат, но только в таком формате эта идея будет давать результат.

Здесь необходимо затронуть и тему импортозамещения. Ведь медицине нужны не только инновации – может существовать огромная потребность в совершенно традиционном продукте. Например, сегодня в нашей клинике около 90% расходных материалов – импортного производства. Такая ситуация связана с тем, что отечественного аналога не существует, либо к нему нет доверия, а рисковать мы не имеем права. При этом в России есть свои производители, которые пытаются реализовать качественную продукцию, но которая из-за отсутствия крепкой исследовательской базы не прошла испытаний, отвечающих мировым стандартам.

Примером эффективного сотрудничества исследователя центра и производителей может служить отечественная компания «Ангиолайн», которая производит медицинские изделия, в частности, коронарные стенты – конструкции, которые размещают в кровеносных сосудах. Несколько лет назад компания зарегистрировала новую линейку коронарных стентов, но у врачей они не пользовались популярностью. В совместном многоцентровом исследовании «ПАТРИОТ» мы сравнили их продукцию с продукцией одного из лучших американских производителей. Оказалось, что российские стенты по некоторым показателям даже превосходят аналогичные зарубежные конструкции. Благодаря этому доверие со стороны врачей к продукции «Ангиолайна» возросло.

Конечно, подобные исследования – это сложная и дорогостоящая работа, но необходимая. Мало произвести



Технологии визуализации патологических нервных узлов-ганглиев с использованием радиофармпрепарата MIBG позволяют распознать источники, вызывающие нарушения ритма сердца. Слева: сердце мужчины, 48 лет. Пароксизмальная ФП с 2006 г. В том же году была сделана изоляция легочных вен (абляция) в г. Бордо (Франция). До 2013 г. не было эпизодов ФП. Справа: на изображении системы SUMO было выявлено пять областей накопления радиофармпрепарата (коричневые точки) – две в левом предсердии и три в средостении. Линии абляции, проведенной в 2006 г., обозначены белым. Красные точки – места абляции

и зарегистрировать, нужно провести все клинические исследования по мировым стандартам. Чтобы российский производитель медицинской продукции был конкурентоспособным, в том числе и на зарубежном рынке, он должен всю линию поведения строить сообразно существующим мировым стандартам. И тогда врачи сами сделают выбор в пользу качественного и недорогого отечественного продукта.

Десять лет назад то, как мы выстроили систему взаимоотношений с Сибирским отделением, создав трансляционную цепочку от идеи до реализации в практическом здравоохранении, было очень прогрессивным. Сегодня это становится единственно возможной логикой развития и совершенствования практического здравоохранения.

Как правило, каждые пять лет публикуются рекомендации (Guidelines) по лечению конкретных заболеваний. Их составляют ведущие мировые эксперты на основе результатов последних исследований. Когда говорят, что какое-то исследование поменяло мировую медицинскую практику, это означает, что оно попало в такой топ-лист. Мы можем с гордостью сказать, что в очередном топе, который выйдет в мае 2017 г., будут отмечены 18 исследований нашего

центра. Среди них – работы с препаратом на основе ботулотоксина для лечения фибрилляций предсердий, ренальная абляция ганглиев и др.

...Человек по природе своей любопытен и пытлив, и он оптимист. Наше дело – получать «кирпичики». Провели исследование, получили новые знания – положили один кирпичик, потом следующий. Получится ли из этих кирпичиков стена, взобравшись на которую мы поймем, как создан мир и человек?

Литература:

Bayazitov D. R., Medvedev S. P., Dementyeva E. V. et al. Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Afford New Opportunities in Inherited Cardiovascular Disease Modeling // *Cardiology Research and Practice*. 2016:3582380.

Pokushalov E. The role of autonomic denervation during catheter ablation of atrial fibrillation // *Current Opinion Cardiology*. 2008. V. 23(1). P. 55–59. doi: 10.1097/HCO.0b013e3282f26d07. Review.

Pokushalov E., Kozlov B., Romanov A. et al. Long-Term Suppression of Atrial Fibrillation by Botulinum Toxin Injection Into Epicardial Fat Pads in Patients Undergoing Cardiac Surgery: One-Year Follow-Up of a Randomized Pilot Study // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015. V. 8(6). P. 1334–1341.

Romanov A., Minin S., Breault C., Pokushalov E. Visualization and ablation of the autonomic nervous system corresponding to ganglionated plexi guided by D-SPECT 123I-mIBG imaging in patient with paroxysmal atrial fibrillation // *Clin. Res. Cardiol*. 2017. V. 106(1) P. 76–78.

Pokushalov E., Kozlov B., Romanov A. Botulinum toxin injection in epicardial fat pads can prevent recurrences of atrial fibrillation after cardiac surgery: results of a randomized pilot study // *J Am Coll Cardiol*. 2014. V. 64(6). P. 628–629.

Zakharova I. S., Zhiven' M. K., Saaya S. B. et al. Endothelial and smooth muscle cells derived from human cardiac explants demonstrate angiogenic potential and suitable for design of cell-containing vascular grafts // *J. Transl. Med*. 2017. V. 15(1). 54 p.