

CILMES ŠŪNU TERAPIJA pacientiem pēc pārciesta AKŪTA MIOKARDA INFARKTA

Pašlaik ir iespējams efektīvi ārstēt pacientus ar akūtu miokarda infarktu, izmantojot jaunākās reperfūzijas tehnikas un medikamentozu terapiju. Tomēr ir pacienti, kuriem pēc miokarda infarkta attīstās kreisā kambara remodelācija un sirds mazspēja.



Andrejs Ērglis,
profesors, P. Stradiņa KUS
Kardiologijas centra
vadītājs

**«Sirds mazspējas
profilakse un
ārstēšanā aizvien
meklē jaunas
terapijas metodes.
Viena no tām ir
autologu cilmes šūnu
transplantācija.»**

Sirds un asinsvadu slimības jeb kardiovaskulāras slimības ir visbiežākais nāves cēlonis pasaulei, izraisot nāvi aptuveni 17,5 miljoniem cilvēku gadā. Biežāk koronārās sirds slimības izpausme ir miokarda infarkts.

Tas ir išēmisks miokarda bojājums, kā iespāidā neatgriezeniski iet bojā kardiomiocīti. Nobrieduši kardiomiocīti zaudējuši spēju atjaunot miokardu, kā dēļ pēc pārciesta miokarda infarkta attīstās sirds mazspēja, kas parasti rodas, veidojoties kreisā kambara remodelācijai. Sirds kreisā kambara remodelācijas mehānisms pamatā ir kontraktīlās funkcijas zudums, tāpēc palielinās sirds kreisā kambara dobums. Tas maina formu no konikas uz sfērisku, un rodas sekundārā mitrālās vārstules nepieiekamiba (7. att.).

Kardiovaskulāro pacientu reabilitāciju un sekundārā profilakse mazina kardiovaskulāro mirstību pēc pārciesta miokarda infarkta par vidēji 20% līdz 30%. Koronārās reperfūzijas stratēģiju attīstība (jaunākās pauzēs zālēm pildītie stenti, efektīva trombu aspirācija no arterijas u.c.), ko apvieno ar optimālu medikamentozu terapiju un implantējamiem defibrilatoriem, ir būtiski samazinājusi mirstību pēc miokarda infarkta. Standaarta terapijas pamatzdevums pēc pārciesta miokarda infarkta ir noverst-

sirds kreisā kambara remodelācijas procesu un mazināt iespējamo sirds mazspējas attīstību. [1] Sirds mazspējas profilaksē un ārstēšanā aizvien meklē jaunas terapijas metodes. Viena no tādām ir autologu cilmes šūnu transplantācija.

CILMES ŠŪNU IEDALĪJUMS

Cilmes šūnas galvenokārt iedala divās lielās grupās – embrionālās cilmes šūnas un somatiskās jeb pieauguša organismā cilmes šūnas. Cilmes šūnām piemīt spēja reģenerēties un transformēties par konkrētu progenitoru šūnu tipu un diferencēties speciāli jeb konkrētā šūnu tipā (2. att.). Pluripotentās šūnas differencējas kardiomiocītos, un tās izmanto sirds muskuļa tiešā reģenerācijas terapija, savukārt multipotentās šūnas tiek izmantotas vairāk sirds muskuļa funkcijas uzlabošanā (sekundāri ar neovaskularizāciju u.c. funkcijām).

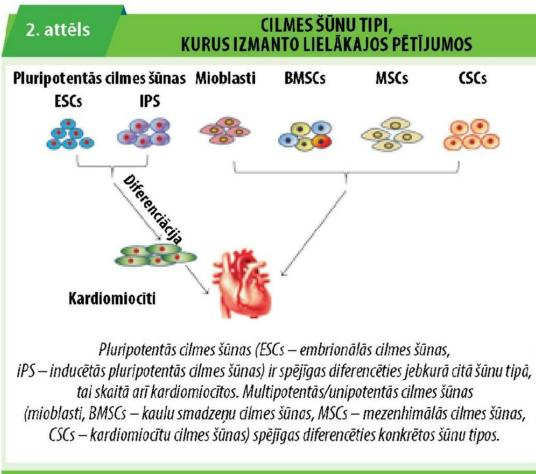
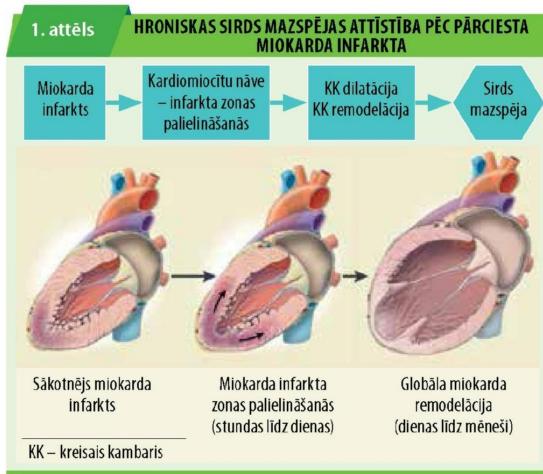
CILMES ŠŪNU DARBĪBAS MEHĀNISMIS

Tas ir neskaidrs, taču izšķir divus iespējamos cilmes šūnu darbības efektu: **tiešo** (pluripotentās šūnas) – noteik cilmes šūnu diferencēšanās kardiomiocītos un miokarda audu veidošana; **netiešo** (multipotentās šūnas) – parakrins efekts, kas kombinēts ar neovaskularizācijas (angio-

nēzes un vaskuloģenēzes) stimulāciju. Tieks uzskaitīts, ka cilmes šūnas sekretē citokinus un augšanas faktorus, kas veicina angioģenēzi, normāc šūnu apoptozi (pašiznicināšanos) infarkta skartajos kardiomiocītos. [2] Cilmes šūnām piemīt spēja veidot intersticiāla matriksa sastavu. Nemot vērā šo hipotezi, uzskata, ka cilmes šūnas var uzlabot perfūziju un kontraktilitāti bojāt miokarda. [3]

CILMES ŠŪNU REĢENERATĪVĀS SPĒJAS

Pēdējos desmit gados aktīvi pētītas cilmes šūnu reģeneratīvās spējas bojātos audos. Lielos pasaules prekliniskajos un kliniskajos pētījumos ir veikta dažādu cilmes šūnu tipu transplantācijas miokarda infarkta skartajās sirds zonās, meklējot labākās šūnu populācijas. Legūtie rezultāti ir diezgan pretrunīgi, kā arī tos dažādi interpretē. [4] Pētījumos atšķiras cilmes šūnu ievadišanas veidi. Ir tiešā kirurgiska intramiokardiāla ievadišana, ko visbiežāk veic, apvienojot ar koronāro arteriju šuntešanas operāciju vai citām kirurgiskām sirds operācijām. Visplašāk izmantotas katetrū ievadišanas metodes (intramiokardiāli, transendokardiāli, intrakoroniāri, intravenozi), no kurām pagaidām visvairāk publicēti dati par intrakoroniāro šūnu ievadišanas tehniku. Nesen



Pluripotentās cilmes šūnas (ESCs – embrionālās cilmes šūnas, iPS – inducētās pluripotentās cilmes šūnas) ir spējīgas diferencēties jebkurā citā šūnu tipā, tai skaitā arī kardiomiocitos. Multipotentās/unipotentās cilmes šūnas (mioblasti, BMSCs – kaulu smadzeņu cilmes šūnas, MSCs – mezenhīmālās cilmes šūnas, CSCs – kardiomiocito cilmes šūnas) spējīgas diferencēties konkrētos šūnu tipos.

analizēti un publicēti 29 pētījumi, kuros cilmes šūnas ievada intrakoronāri un kuros pacientu skaits svārstījās no 20 līdz maksimāli 200 pacientiem, 20 pētījumos izmantotas autologas kaulu smadzeņu mononukleārās cilmes šūnas. No šiem 29 pētījumiem 18 pētījumos izdevies pierādīt sirds kreisā kambara funkcijas uzlabošanos, bet 11 pētījumos sirds kreisā kambara funkcija nav uzlabojusies. Citā 13 pētījumu analizē cilmes šūnas ievadīja ķirurgiskā celā, veicot tiešas intrakardīālas injekcijas, 11 pētījumos pierādīta sirds funkcijas uzlabošanās. [5; 6] Pašlaik pētījumos lielākoties pierādīts, ka cilmes šūnu transplantācija (ipaši kaulu smadzeņu mononukleārā cilmes šūnu) ir droša metode, bet klinisko rezultātu efektivitāte vēl jāpierāda ar lielākām pacientu grupām.

Latvijas Kardioloģijas centrā kopš 2008. gada veic autogru kaulu smadzeņu mononukleārā cilmes šūnu intrakoronāru transplantāciju pacientiem pēc pārciesta un sekmīgi revaskularizēta akūta miokarda infarkta, kā arī pacientiem ar zināmu hronisku sirds mazspēju. Cilmes šūnu transplantācija mūsu centrā ir komandas darbs, kur iesaista dažādu specjalitātu ārstus, biotehnologus un laboratorijas speciālistus.

ŠŪNU SAGATAVOŠANAS UN TRANSPLANTĀCIJAS PROCESS

Cilmes šūnu materiāla panemšanu nodrošina neurokirurgi, kuri lokālā anestēzijā ar speciālu adatu veic punkciju pacienta spārna kaulu un aspirē kaulu smadzeņu materiālu (3. att.).

Pēc tam šo materiālu nogādā Šūnu transplantācijas centrā, kur biotehnoloģi atdala mononukleārās cilmes šūnas no pārējā bioloģiskā materiāla (asins formelementiem, plazmas) (4. att.). Šūnas saskaņa un sagatavo transplantācijas procesam. Vidējais mononukleārā cilmes šūnu skaits vienā transplantācijas materiālā mūsu pacientiem ir $41,7 \times 10^6$ ($\pm 21,5 \times 10^6$). Šūnu skaitu ietekmē pacienta faktori – vecums, smēķēšana u.c., kā arī materiāla paņemšanas process. Gados jaunākiem pacientiem novēro lielāku cilmes šūnu skaitu.

Kad cilmes šūnu transplantējamais materiāls ir sagatavots, notiek tā intrakoronāra ievadišana. Procedūra norit līdzīgi kā koronāro arteriju angioplastija, pacientam ievieto ievadkatetu radiālā vai femorālā arterijā, caur ko ar speciālam zondēm invazīvi kardiologs nonāk līdz koronārām arterijām. Pacientiem pēc akūta miokarda infarkta mononukleārās cilmes šūnas ievada revaskularizētājā koronārajā arterijā, kas atbildīga par samazināto miokarda perfūziju konkrētā zonā. Pacientiem ar sirds mazspēju cilmes šūnas ievada tajā arterijā, kas apsīsto lielāko miokarda zonu, dažreiz arī visās koronārās arterijās (5. att.).

LATVIJAS KARDIOLOGIJAS CENTRA DATI

Pašlaik Latvijas Kardioloģijas centrā kopējais transplantēto cilmes šūnu pacientu skaits ir $n = 108$, no kuriem 102 pacientiem ir veikti vismaz viena gada apsekošanas dati (telefoniska aptauja, ehokardiogrāfijas un miokarda

perfūzijas scintigrāfijas kontrole).

Pacientus, kuriem piedāvā cilmes šūnu terapiju, kardiologu komanda speciāli atlasa, nemot vērā sirds ehokardiogrāfijas datus, laboratorisko analīzu rezultātus. Cilmes šūnu transplantāciju piedāvā tiem, kuriem pēc ehokardiogrāfijas datiem ir samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija un ir veikta sekmīga revaskularizācija (koronārās arterijās atjaunoata asins plūsmu). Lielākoties pacientiem pēc pārciesta akūta miokarda infarkta cilmes šūnu terapija notiek tajā pašā stacionēšanas reizē piecu dienu laikā pēc sekmīgas revaskularizācijas veikšanas. Hroniskas sirds mazspējas pacientus stacionē slimnīcā atsevišķi pēc kardiologa konsultācijas uz konkrētu cilmes šūnu transplantācijas procedūru. Šobrid ir statistiski apkopoti rezultāti par $n = 75$ pacientiem pēc akūta miokarda infarkta un autologas mononukleārā cilmes šūnu transplantācijas. Latvijas Kardioloģijas centra dati pierāda šīs metodes drošumu ar pozitīvu ietekmi uz sirds kreisā kambara globālo sistolisko funkciju pēc trijiem un 12 mēnešiem (6. att.). Visi pacienti, kuri saņēmuši autologu mononukleārā cilmes šūnu terapiju, lieto optimālu standarta medikamentozu terapiju, kas netiek pārtraukta arī pēc šūnu transplantācijas.

Jāpiemin arī citi projekti, kas saistīti ar cilmes šūnu transplantāciju. Viens no pirmajiem pētījumiem sākās 2009. gadā sadarbībā ar Bērnu klinisko universitātes slimnicu, kur kliniskā pētījuma ietvaros veica autogru mononukleārā cilmes šūnu transplantāciju bēr-



Eriks Jakobsons,
P. Stradiņa KUS ūnī
transplantācijas centra
vadītājs

**«Pluripotentās ūnīs
diferencējās
kardiomiocītūs un
izmanto sirds
muskuļa tiešā
reģenerācijas
terapijā, savukārt
multipotentās ūnīs
izmanto galvenokārt
sirds muskuļa
funkcijas
uzlabošanā.»**



Ieva Briede,
kardioloģe,
P. Stradiņa KUS

**«Latvijas Kardioloģijs
centrā kopš
2008. gada veic
autologu kaulu
smadzeņu mononuk-
leāro cilmes ūnī
intrakoronāru
transplantāciju
pacientiem pēc
pārceļta un sekmiņi
revaskularizēta
akūta miokarda
infarkta, kā arī
pacientiem ar
zināmu hronisku
sirds mazspēju.»**

3. attēls

KAULU SMADZENU MATERIĀLA ASPIRĀCIJA



4. attēls

MONONUKLEĀRO CILMES ŪNĪ MATERIALĀS APSTRĀDES PROCESĀ



5. attēls

SHEMATISKS CILMES ŪNĪ INTRAKORONĀRĀS IMPLANTĀCIJAS ATTĒLOJUMS



(Canadian Medical Association, 2004)

niem ar dilatācijas kardiomiopātiju un plaušu hipertensiju. Pētījumam bija labi un daudzsoļoši rezultāti. Papildus Latvijas Kardiologijas centrā izdarīta autologu mononukleāro cilmes ūnī transplantācija aizkunča dziedzera artērijā pieaugušiem pacientiem ar zināmu un slikti kompensētu 2. tipa cukura diabētu. 2013. gadā, sadarbojoties ar Latvijas Traumatoloģijas un ortopēdijas centru, sākta mononukleāro cilmes ūnī transplantācija ceļa un gužas locītavās pacientiem ar 2.–3. pakāpes osteoartritu. Pirmie rezultāti jau publicēti žurnālā *Latvijas Ārsts* 2013. gadā.

NOSLĒGUMĀ

Cilmes ūnī reģeneratīvā terapija ir progresīva nākotnes ārstēšanas metode. Joprojām cilmes ūnī terapijā neskaidri paliek daži jautājumi:

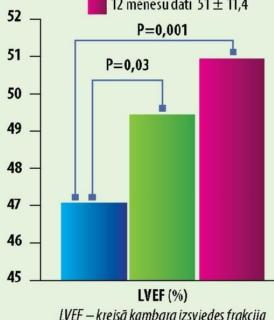
- 1) optimāla ūnī transplantācijas metode;
- 2) labākais ūnī tips transplantācijai;
- 3) visefektīvākais transplantējamais ūnī daudzums;
- 4) implantācijas laiks.

Kad šie jautājumi būs izpētīti un atrisināti, tiks nodrošināta labākā ūnī reģeneratīvā terapija. Cilmes ūnī reģeneratīvai terapijai jāklūst

6. attēls

SIRD SIREISĀ KAMBARA IZSVIEDES FRAKCIJA (%) UZSĀKOT DALĪBU PĒTĪJUMĀ UN PĒC TRĪS UN 12 MĒNĒSIEM

■ leiklaušana $47,1 \pm 6,3$
■ 3 mēnešu dati $49,5 \pm 10,5$
■ 12 mēnešu dati $51 \pm 11,4$



pieejamākai un plašāk lietojamai kliniskā praksē. [7]

Cilmes ūnī transplantāciju Latvijā veic, pateicoties saskaņotam komandas darbam,
kurā iesaistījušies Andrejs Ērglis,
Eriks Jakobsons,
Inga Narbutē, Inese Čakstiņa,
Anda Ramata-Stunda, Sanda
Jēgere, Ieva Briede,
Raimonds Mikijanskis,
Alona Grāve, Kristaps Ērglis un
daudzi citi Latvijas Kardiologijas
centra darbinieki.

Vēres

1. Wollert K.C. *Cell therapy for acute myocardial infarction. Current Opinion in Pharmacology*, 2008, 8:202–210.
2. Samer Arnous, Abdul Mojid. *Bone marrow mononuclear cells and acute myocardial infarction. Stem Cell Research & Therapy*, 2012, 3:2.
3. Alvarez-Dolado M., Pardal R., Garcia-Verdugo J.M., Fike J.R., Lee H.O., Pfeffer K., Lois C., Morrison S.J., Alvarez-Buylla A. *Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes*. *Nature*, 2003 Oct 30, 425(6961): 968–73.
4. James J.H., Chong. *Cell therapy for Left Ventricular Dysfunction: An Overview for Cardiac Clinicians*. *Heart, Lung and Circulation*, 2012, 21: 532–542.
5. Sheng C.C. et al. *Current stem cell delivery methods for myocardial repair*. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:547902.
6. Shannon B. et al. *Stem Cell Therapy for Heart Disease*. *J Gen Intern Med*, 2013, 28(10):1353–63.
7. Mäki M.T., Koskenvuo J.W., Ukkonen H., Saraste A., Tuunanan H., Pietilä M., Nesterov S.V., Aalto V., Airaksinen K.E., Pärkkä J.P., Lautamäki R., Kervinen K., Miettinen J.A., Mäkkitallo T.H., Niemelä M., Säily M., Koistinen P., Savolainen E.R., Ylitalo K., Huikuri H.V., Knutti J. *Cardiac Function, Perfusion, Metabolism, and Innervation following Autologous Stem Cell Therapy for Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. A FINCELL-INSIGHT Sub-Study with PET and MRI*. *Front Physiol*, 2012 Jan 30, 3:6.