



Andrejs Ērglis,
LZA akadēmiķis, profesors,
P. Stradiņa KUS Kardioloģijas
centra vadītājs

«Latvijā cilmes šūnas pēta pieaugušo un bērnu kardioloģijā, cukura diabēta pacientiem un traumatoloģijā.»

CILMES ŠŪNU TERAPIJAS iespējas Latvijā

Cilmes šūnu terapiju uzskata par vienu no nākotnes ārstniecības metodēm audu un orgānu reģenerācijas procesā. Pašlaik rezultāti cilmes šūnu terapijā ir daudzsoļīgi, bet ir nepieciešami lielāki, randomizēti pētījumi, lai precizāk izvērtētu terapijas efektivitāti.

Cilmes šūnas plaši izmanto dažādās medicīnas specialitātēs. Pasaulē cilmes šūnu terapiju pielieto kardioloģijā, traumatoloģijā, neiroloģijā, nefroloģijā, oftalmoloģijā u.c. Vēl joprojām ir plašas diskusijas, un norit pētījumi par piemērotāko cilmes šūnu paveidu (mononukleārās šūnas, embrionālās cilmes šūnas, inducētās pluripotētās šūnas u.c.) labāko ievadišanas veidu organismā (netiešā ievadišana asins sistēmā, tiešā šūnu ievadišana adatas injekcijas veidā, cilmes šūnu «transplanti», «pumpji», u.c.), šūnu noturēšanu jeb lokalizēšanu nepieciešamā vietā.

Latvijā cilmes šūnas pēta pieaugušo un bērnu kardioloģijā, cukura diabēta pacientiem un traumatoloģijā.

Iepriekš publicēti dati par cilmes šūnu programmu Latvijas Kardioloģijas centrā, kas sāka 2008. gadā, pacientiem pēc pārciesta akūta miokarda infarkta, kur N=102 pacientiem bija veikta viena gada apsekošana pēc sekmīgi implantētām cilmes šūnām koronārās artērijās. Iegūtie rezultāti pierāda metodes drošumu un pozitīvu ietekmi uz sirds kreisā kambara globālo sistolisko funkciju paralēli optimālai medikamentozai terapijai.

CILMES ŠŪNU TRANSPLANTĀCIJA PIEAUGUŠIEM PACIENTIEM

Latvijas Kardioloģijas centrā pieaugušiem pacientiem veic cilmes šūnu transplantāciju ar pierādītu hronisku sirds mazspēju (pacienti ar izteiktu sirds kreisā kambara mazspēju un sirds izviedes frakciju < 30%). Parasti šie pacienti ir kandidāti sirds resinhronizācijas ierīcēm (CRT-D) un sirds transplantācijas operācijai. Sirds mazspēja šiem pacientiem attīstījusies išēmiskas vai citas ģenēzes dilatācijas kardiomiopātijas dēļ. Cilmes šūnu terapijas mērķis ir stabilizēt sirds mazspējas pacientu, tādējādi mazinot iespējamo sirds mazspējas dekompensāciju un atkārtotu hospitalizāciju skaitu. Pēc literatūras datiem ir

zināms, ka pēc pirmās hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ 12% pacientu mirst pirmo 30 dienu laikā, bet 33% – gada laikā, un mirstība pieaug līdz ar katru atkārtotu hospitalizāciju. Piecu gadu mirstība pacientiem ar sirds kreisā kambara sistolisku disfunkciju un sirds mazspējas simptomiem ir 50%. Sirds mazspējas pacientu grupa, kas saņēma cilmes šūnu implantāciju koronārās artērijās, ir neliela (N=15), bet uzrāda labus viena gada kontroles rezultātus, tādēļ nākotnē plānojam palielināt pacientu skaitu. 1.attēlā ir redzama 10 gadu izdzīvošana pacientiem ar sirds mazspēju. Skaidri redzams, ka mirstība gada laikā ir aptuveni 15–20%.

Pēc Latvijas Kardioloģijas centra datiem no 15 pacientiem, kuri saņēmuši cilmes šūnu transplantāciju, gada mirstība ir 6,6%. **Lai gan pacientu populācija ir maza, tomēr mūsu dati norāda, ka gada laikā pacientiem sirds kreisā kambara izviedes frakcija nesamazinās un ir tendence palielināties, kas ļauj domāt, ka šūnu terapija, iespējams, var stabilizēt hroniskas sirds mazspējas gaitu (2. attēls).**

CILMES ŠŪNU TRANSPLANTĀCIJA BĒRNIEM

Gadu vēlāk (2009.g.) tika sāka cilmes šūnu implantācija bērniem ar idiopātisku dilatācijas kardiomiopātiju, kuriem medikamentozā terapija vairs nebija efektīva. Dilatācijas kardiomiopātija (DKMP) ir nopietna sirds slimība bērniem. Tā ir reti sastopama, bet ar augstu mirstības koeficientu. Latvijā pagaidām nav pieejami epidemioloģiskie dati par DKMP bērniem. Konservatīvā terapija parasti neuzlabo pacienta prognozi, 40% pacientu ir rezistenti pret medikamentozo terapiju, un sirds transplantācijas iespējas Latvijā ir ierobežotas. Mirstība līdz 1 gada vecumam ir 30%, līdz 5 gadu vecumam – 36%, bet 80% bērnu mirst, nesasniedzot 10 gadu vecumu.



Ēriks Jakobsons,
Mg. biol., P. Stradiņa KUS
Šūnu transplantācijas centra
vadītājs

«Cilmes šūnu terapijas mērķis ir stabilizēt sirds mazspējas pacientu.»



Ieva Briede,
kardioloģe, P. Stradiņa KUS

«Pašlaik aptuveni 70 pacienti ir saņēmuši cilmes šūnu terapiju bojātās locītavās.»

Tādēļ, ņemot vērā pieaugušo pacientu rezultātus, tika nolemts veikt cilmes šūnu transplantāciju arī bērniem. Šis procedūras veiktas profesora A. Lāča vadībā Bērnu Klīniskajā universitātes slimnīcā, bērnu kardiologiem un kardiokirurgiem sadarbojoties ar invazīviem kardiologiem no Latvijas Kardioloģijas centra. Cilmes šūnas implantētas kopumā septiņiem bērniem vecumā no četriem mēnešiem līdz 17 gadiem un svarā no pieciem līdz 61 kilogramam. Sirds kreisā kambara izsviedes frakcija visiem pacientiem bija <45%. Atšķirībā no pieaugušo cilmes šūnu implantācijas bērniem autogās mononukleārās cilmes šūnas ievadītas intramiokardiāli (injicētas sirds muskulī). Ehokardiogrāfijas kontrolē transkatāni cilmes šūnas tika ievadītas sirds goltnē. Cilmes šūnu daudzums bērniem variēja no 17–90 miljoniem, un attiecīgi iegūtais šūnu materiāls no spārna kaula bija no 5–30 ml. Pēc cilmes šūnu implantācijas pacientus novēroja katrus divus mēnešus. Kontroles laikā veiktas neinvazīvas izmeklēšanas metodes (ehokardiogrāfija, elektrokardiogramma un fizikāls novērtējums). Kopējais kontroles laiks bija 6 gadi. Kontroles laikā novērota statistiski ticama sirds kreisā kambara izsviedes frakcijas palielināšanās ($p=0,003$), kur rezultāti attēloti 3. attēlā. Tā kā šāda intramiokardiāla autologu mononukleāro cilmes šūnu transplantācija bērniem bija viena no pirmajām pasaulē, profesors A. Lācis publicējis pirmos datus 2011. gadā starptautiskajā žurnālā un ticis acināts kā vieslektors vispasaules kongresos, lai runātu par šo pieredzi un rezultātiem.

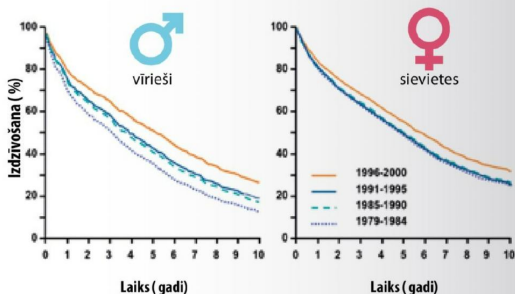
CILMES ŠŪNU TRANSPLANTĀCIJA DIABĒTA PACIENTIEM

Papildus cilmes šūnu implantācijai pieaugušo un bērnu kardioloģijā sākām cilmes šūnu implantāciju aizkuņģa dziedzera apasinošanas sistēmā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un sliktu metabolo kompensāciju. 2. tipa cukura diabēta rašanās galvenais mehānisms ir aizkuņģa dziedzera β -šaliņu šūnu darbības un reģenerācijas traucējumi. Cilmes šūnu terapijas mērķis bija iedarboties uz β -šaliņu šūnām. Kopā iekļauti 13 pacienti ar zināmu 2. tipa cukura diabētu vismaz piecu gadu garumā un hipoglikēmijas terapiju (orālie medikamenti vai insulina terapija). Visiem pacientiem bija koronāro artēriju slimība un iepriekš veikta vai plānota koronāro artēriju angioplastija. Pacientiem cilmes šūnu iegūšana un apstrāde notika līdzīgi kā visiem kardioloģiskajiem pacientiem, tikai šūnu ievade notika aizkuņģa dziedzera apasinošanas sistēmā (visbiežāk *A. pancreaticoduodenalis superior et inferior*). Līdzīgi kā izveloties koronārās artērijās, rūpīgi izvēlējamies mērķa artēriju arī cukura diabēta pacientiem, izmērījām tās diametru un, procedūras laikā okcludējot artēriju, ievadījām pacienta cilmes šūnas (4. attēls). Pirms cilmes šūnu terapijas visiem pacientiem veikta 48 stundu nepārtraukta glikozes līmeņa monitorēšana, kas tika atkārtota pēc viena mēneša, lai izvērtētu šūnu terapijas efektivitāti. Glikozes monitorēšanas laikā pacientam bija nepieciešams ievadīt monitorā pielietotās glikozes kontroles terapijas devu, ko pacients regulāri lieto. Pacientiem veikta viena gada apsekošana, kā laikā tika noteikts pacienta glikozes līmenis, C peptīds un veikta pacienta aptauja.

5. un 6. attēlā ir redzami viena pacienta glikozes monitorēšanas dati pirms cilmes šūnu implantācijas un vienu mēnesi pēc terapijas. Pirms cilmes šūnu implantācijas pacienta vidējā insulina deva dienā bija 24 DV. Viena mēneša kontrolē insulina dienas deva samazinājās līdz 15 DV, bet pēc viena gada tā bija vairs tikai 7 DV dienā. Analizējot

1. attēls

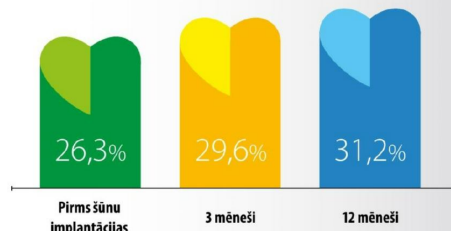
DZĪVĪLĪZE PACIENTIEM AR ZINĀMU SIRDŠ MAZSPĒJU 10 GADU LAIKĀ



Avots: Hronisks sirds mazspējas klīniskās vadlīnijas, Rīga, 2013

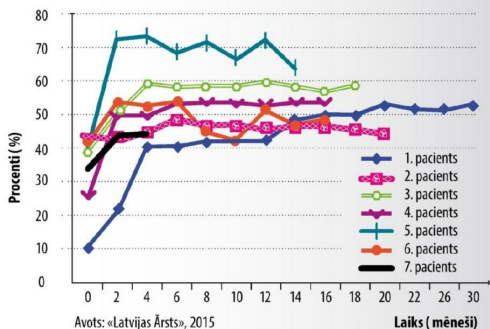
2. attēls

VIDĒJĀ SIRDŠ KREISĀ KAMBARA IZSVIODES FRAKCIJA (%) PACIENTIEM AR HRONISKU SIRDŠ MAZSPĒJU PIRMS CILMES ŠŪNU IMPLANTĀCIJAS UN PĒC 3–12 MĒNEŠIEM



3. attēls

SIRDŠ KREISĀ KAMBARA IZSVIODES FRAKCIJAS PALIEĻINĀŠANŠ PĒC INTRAMIOKARDIĀLAS CILMES ŠŪNU TRANSPLANTĀCIJAS LAIKA PERIODĀ LĪDZ 6 GADIEM



Avots: «Latvijas Ārsts», 2015

4. attēls



Angiogrāfiski atrod artēriju, kas apasiņo aizkuņģa dziedzeri (*A. lienalis*) un, okludējot artēriju ar speciālu balonu, tiek ievadītas pacienta cīlmes šūnas aizkuņģa dziedzērī.

5. attēls



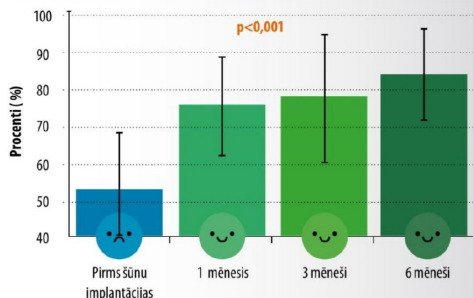
Pacienta glikozes monitorēšana 48 stundas pirms cīlmes šūnu implantācijas. Likne attēlo glikozes līmeņa svārstības divās dienāktīs, viszemākais glikozes līmenis ir laikā no 2 līdz 7 no rīta un visaugstākais laikā pēc 12 dienām.

6. attēls



Pacienta 48 stundu glikozes monitorēšanas dati vienu mēnesi pēc cīlmes šūnu implantācijas. Salīdzinājumā ar 5. attēlu, manāma atšķirība glikozes līmeņa mērījumos. Nevienš mērījums nepārsniedz 15 mmol/l, un likne ir daudz vienmērīgāka, salīdzinot ar likni pirms šūnu terapijas.

7. attēls



Pacientu aptaujas skalu rezultāti pirms šūnu terapijas un uzlabojums visiem pacientiem (%) kontroles periodā (1, 3, 6 mēneši) pēc cīlmes šūnu implantācijas ceļu un gūžu locītavās. Aprēķināta statistiski ticama atšķirība starp iekļaušanas aptauju rezultātiem un kontroles periodu.

Iegūtos monitorēšanas datus, secinām, ka cīlmes šūnu implantācija šiem pacientiem ir palīdzējusi stabilizēt glikozes līmeni, un dažiem pacientiem ir būtiski samazinājies nepieciešamais insulīna vienību skaits. Tā kā izdevās pierādīt, ka šo procedūru varam veikt droši un papildus ieguvām pozitīvu terapeitisku efektu, plānojam nākotnē iekļaut vairāk šādu pacientu.

CĪLMES ŠŪNU TRANSPLANTĀCIJA TRAUMATOLOĢIJĀ

Pēdējais, bet ne mazāk nozīmīgais projekts cīlmes šūnu transplantācijā, kas aizsāks 2013. gadā, notiek sadarbībā ar Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcu. Tiek veikta cīlmes šūnu transplantācija pacientiem, kuri slimo ar gūžu un ceļu locītavu osteoarītu un ceļu locītavu hondropātijām. Cīlmes šūnu terapijas mērķis ir atjaunot locītavas skrimšļa reģenerāciju un tādējādi, iespējams, paildzināt laiku līdz locītavas endoprotezēšanas operācijai. Pašlaik aptuveni 70 pacienti ir saņēmuši cīlmes šūnu terapiju bojātās locītavās. Pirmajiem 14 pacientiem novērota terapijas drošība un iespējamā efektivitāte. Pacienti tikai novēroti sešus mēnešus pēc vienreizējas cīlmes šūnu injekcijas mērķā

locītavā. Visi pacienti pirms un pēc šūnu terapijas aizpildīja speciālas kliniskā novērtējuma skalas, kas ļāva analizēt terapijas efektivitāti (7. attēls). Pēc sešiem mēnešiem kontroles rezultāti pierādīja statistiski ticamu uzlabojumu pacientu pašsajūtā (osteoarītu simptomu un sāpju skalas mazināšanās, kā arī locītavas kustību mobilitāte). Pašlaik tikai diviem pacientiem cīlmes šūnu terapija nav bijusi efektīva, visi pārējie pacienti pēc simptomu skalu novērtējuma uzrāda labus rezultātus.

NOSLĒGUMS

Vēlami es atzīmēt, ka tas ir sarežģīts process daudzu nozaru ārstu un biologu savstarpējā sadarbībā. Tikai pateicoties neatlaidīgam komandas darbam, esam sasnieguši rezultātus. Joprojām tiek meklēts un pētīts cīlmes šūnu istais iedarbības mehānisms un labākais šūnu materiāls, un tiek publicēti dati par terapijas efektivitāti. ●

Vēres redakcijā vai pie raksta autoriem.