

# Inovācijas cilmes šūnu izmantošanas pamatprincipos sirds mazspējas ārstēšanā bērniem ar idiopātisku dilatācijas kardiomiopātiju: iespējas un izaicinājumi

## Aris Lācis,

*Dr.habil.med.*, profesors, konsultants, sirds ķirurgs, bērnu kardiologs, Bērnu KUS Kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnika

## Andrejs Ērglis,

*Dr.med.*, profesors, kardiologs, radiologs, diagnostas, LU Medicīnas fakultāte, LU Kardioloģijas zinātniskā institūta direktors, P. Stradiņa KUS Kardioloģijas centra vadītājs

## Inguna Lubaua,

*Dr.med.*, docente, bērnu kardioloģe, pediatre, RSU Pediatrijas katedra

## Ēriks Jakobsons,

LU doktorants, *Mg.rer.nat.*, P. Stradiņa KUS Šūnu transplantācijas centra vadītājs, LU Kardioloģijas zinātniskā institūta zinātniskais asistents

## Inta Bergmane,

bērnu kardioloģe, pediatre, Bērnu KUS Kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnika

## Īsumā

Idiopātisku dilatācijas kardiomiopātiju nevar sekmīgi ārstēt, nezinot slimības iemeslu. Tāpēc nozīmīga loma šo pacientu dzīvības uzturēšanā, strauji pasliktinoties viņu stāvoklim, ir sirds transplantācijai vai mehāniskās sirds izmantošanai, kas palīdz sagaidīt transplantāciju.

Ņemot vērā donoru trūkumu un pašlaik pieejamās mehāniskās sirds aparātūras nepiemerotību ilgstošai lietošanai bērniem agrīnā vecumā, gaidot uz varbūtēju sirds transplantāciju, jaunas izredzes paveras, lietojot reģeneratīvās medicīnas iespējas – cilmes šūnu implantāciju, izmantojot autologu kaulu smadzeņu punktāta substrātu.

## Kardiomiopātijas problēmas bērnu kardioloģijas praksē

No visām kardiomiopātijām visbiežāk sastopamā ir dilatācijas kardiomiopātija (DKMP). Savukārt dilatācijas kardiomiopātiju vidū visbiežākā ir tā sauktā idiopātiskā – nenosakāmas izcelsmes (> 60%) – kardiomiopātija. Minētajai pacientu grupai patoloģijas iemesls varētu būt arī pārsimots subklīniskais miokardīts un iedzimtība (ģenētiski nosacīta patoloģija). Atlikušie 40% iespēju – infekcijas (bakteriāla, sēnīšu, protozoju), endokrīni metaboliski iemesli (hipertireoidisms vai hipotireoidisms, diabēts, hipokaliēmija, mukopolisaharoze), kardiotoxiskas vielas, selēna un karnitīna deficīts uzturā u.c.

Visbiežākais sirds mazspējas attīstības iemesls bērnu vecumā ir dilatācijas kardiomiopātija. Informācija par situāciju Latvijā pagaidām vēl nav pieejama. Bet ASV Pediatrijas kardiomiopātijas reģistrs apliecina,

ka DKMP sastopama 0,57 gadījumos no 100 000 bērnu populācijas valstī vecumā līdz 18 gadiem. Visbiežāk to konstatē vecumā līdz vienam gadam (12,9 no 100 000), turklāt tikai 34% ir noteikts iemesls, bet 40% pacientu ir rezistenti pret medikamentozu terapiju. Mirstība līdz viena gada vecumam ir 30%, līdz 5 gadu vecumam – 36%, bet 80% bērnu mirst, nesasniedzot 10 gadu vecumu.

## Cilmes šūnu izmantošanas iespējas bērniem ar iedzimtām sirdskaitēm

Pēc bērnu kardioloģijas un kardiķirurģijas profila daudzcentru pētījuma datiem ASV [1], potenciāli plašas iespējas cilmes šūnu izmantošanai terapeitiskos nolūkos saskatāmas pamatā trīs sirdskaišu problēmu risināšanā (skat. 1. tabulu):

- sirds ishēmiski bojājumi;
- kardiomiopātijas;

## 1. tabula Potenciāla cilmes šūnu izmantošana bērniem ar sirdskaitēm

I. tabula	Potenciāla cilmes šūnu izmantošana bērniem ar sirdskaitēm
<b>I</b>	<b>Sirds ishēmija</b>
	Anomāla kreisās vainagarterijas atiešana no plaušu artērijās
	Kavasaki slimība
	Viljamsa sindroms
	Magistrālo asinsvadu transpozīcija
<b>II</b>	<b>Kardiomiopātija</b>
	Dilatācijas Idiopātiska
	Miokardīts
	Toksiska
	Restriktīva
	Hipertrofiska
<b>III</b>	<b>Iedzimtas sirdskaites</b>
	Kopīgs sirds kambaris
	Aortāla stenoze
	Endokarda fibroblastoze
	Iedzimta – koriģēta transpozīcija
	Plaušu artērijās atrēzija ar neskartu kambaru starpsieni
	Ebšteina anomālija

- smagas, komplikētas iedzimtas sirdskaites.

Lūk, kāds ieteikums no vadošu ASV klīniku pētnieku skatpunkta, domājot par problēmu tuvākajā nākotnē. Papildus vēl jāpievieno šo speciālistu ieteikumi cilmes šūnu izmantošanai sirds operāciju laikā, šūnas ievadot tieši miokardā.

## Izmantotie standarti un iespējas DKMP ārstēšanā bērniem

Parastā sirds mazspējas attīstības gaita bērniem ir tipiska sistoliskās un diastoliskās disfunkcijas kombinācija. Progresējot miokarda disfunkcijai, aktivizējas kompensējoši mehānismi, kas nodrošina adekvātu sirds izviedi (*cardiac output*). Piemēram, renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivizēšana nodrošina vazokonstrikciju un palielinātu intravaskulāru uzpildījumu (*volume*), tikmēr kateholamīnu izdalīšanās palielina sirds kontraktilitāti un pulsa frekvenci. Šis mehānisms sākumā var samazināt simptomus, taču ilgtermiņā veicina miocītu hipertrofiju, fibrozi un apoptozi [2].

### Pirmais līmenis

Sirds mazspējas ārstēšanu uzsāk ar diurētiskiem līdzekļiem (furosemīds, spironolaktons) un digoksīnu, kā rezultātā samazinās pirmslodze [3–5]. Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori (kaptoprils, enalaprils) savukārt samazina vazokonstrikciju lielajā asinsrites lokā, tā samazinot miokarda pārslodzi [6–8].

Terapijā mērķtieciīgi izmantojami bēta blokatori, kas samazina beigu diastolisko spiedienu un pārslodzi, samazina pulsa frekvenci, tādējādi palielinot kreisā sirds kambara dilatācijas kardiomiopātijai raksturīga sirds kameru dilatācija, tad trombu veidošanās novēršanai profilaktiski nozīmējams aspirīns. Parādotes sirds ritma izmaiņām, mērķtieciīgi jālieto amiodarons vai kāds cits antiaritmisks preparāts.

### Otrais līmenis

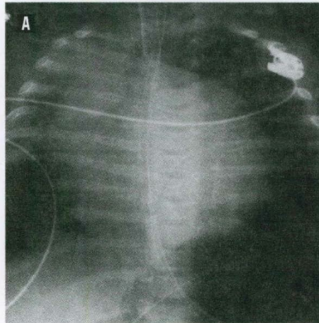
Ja iepriekš aprakstītā ārstēšana pakāpeniski kļūst neefektīva (individuāli atšķirīgos tempos un atkarībā no miokarda bojājuma apjoma, tā, cik laikus sāka ārstēšana, pacienta vecuma u.c.) un pacienta stāvoklis pasliktinās, jāgatavojas pēdējai iespējai – sirds transplantācijai.

Pacients jāiekļauj orgānu transplantācijas reģistrā.

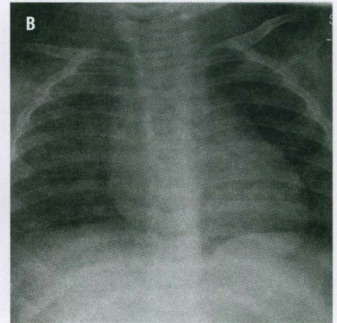
Stacionāra apstākļos tiek sāka inotropu preparātu *i/v* lietošana; mākslīga plaušu ventilācija; mehāniskas sirds implantācija (piemēram, *Berlin Heart*); mākslīga asinsrite – ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*); sirds resinhronizācija [9].

Tas viss paredz dzīvības saglabāšanu, lai pēc iespējas īsākā laikā sekotu sirds transplantācija.

## 1. attēls | Krūškurvja rentgenogramma pirms procedūras



**A** Palielināta, lodveida sirds, kardiotorakālais indekss (KTI) 0,75



**B** Krūškurvja rentgenogramma pēc 11 mēnešiem Gandrīz normāla sirds, KTI 0,54

### Trešais līmenis

Ko darīt, ja jāizšķiras par nākamo soli – veikt sirds pārstādīšanu –, bet pie mums, Latvijā, tuvākajā nākotnē sirds transplantācija praktiski nav plānojama?

Ļoti reāla iespēja, ja ne pilnībā atveseļot miokardu, tad vismaz pagarināt šo transplantācijas gaidīšanas laiku, ir cilmes šūnu potenciāla izmantošana.

Tieši šim līmenim piemērojama šķiet mūsu piedāvātā metode – autologu kaula smadzeņu mononukleāro šūnu implantācija miokardā.

Kopdarbībā ar profesoru Andreju Ērgli 2009. gadā nolēmām sākt cilmes šūnu implantāciju bērniem, ņemot vērā profesionālo pieredzi un darbam atbilstošu visaugstākāji

līmenī organizētu darba apstākļu tehnisku aprīkojumu, lietojot to pacientiem, kuriem medikamentoza ārstēšana perspektīvā vairs nav efektīva saistībā ar idiopātisku dilatācijas miopātijas agrīnā vecumā.

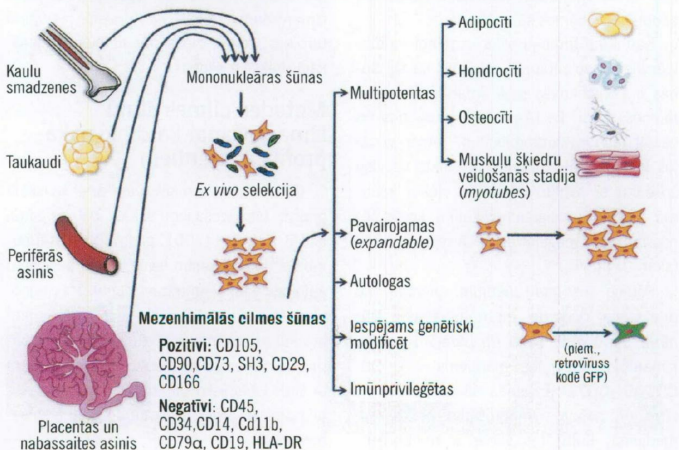
Izmantotā metode – transkutāna, intramiokardiāla cilmes šūnu implantācija – bērniem tobrīd bija pirmā pasaulē [10]. (Skat. 1. attēlu.)

### Izmantoto cilmes šūnu izvēle

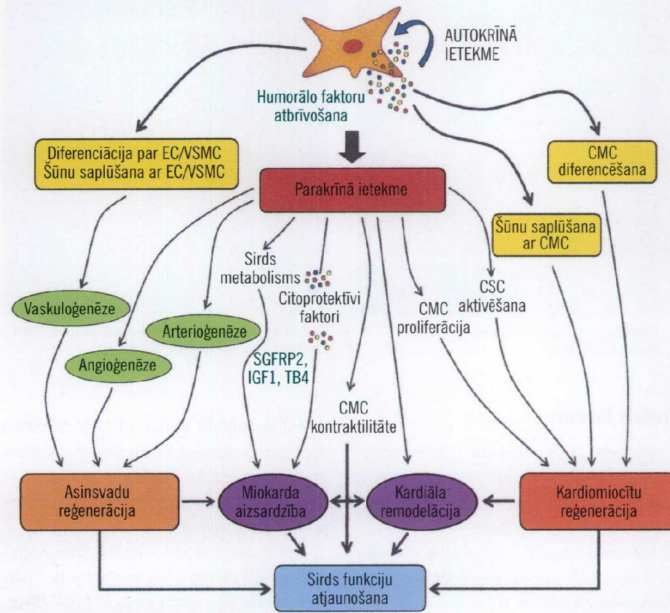
Cilmes šūnas var iegūt no dažādiem audiem – kaulu smadzenēm, taukaudiem, asins rauģiem, nabassaites u. c. (Skat. 2. attēlu.)

Kardiologu un kardiokirurgu praksē visbiežāk tiek lietotas šūnas, kas iegūtas no

## 2. attēls | Mezenhimālās cilmes šūnas



3. attēls Cilmes šūnu darbība organismā [11]



EC – endotēlija šūnas  
 VSMC – asinsvadu gludās muskulatūras šūnas  
 CSC – kardiālas cilmes šūnas  
 CMC – kardiomiocīti

autogām kaulu smadzenēm, bērnu ārstniecībā pamatā izmantojot punktātu no zaru kaula.

Kaulu smadzeņu punktāta substrāts satur dažādas šūnas, no kurām speciāli ekipētās laboratorijās atdala mononukleāras šūnas, kas pārstāv dažāda vecuma cilmes šūnas (mezenhimālās, hematopoētiskās un endoteliālās cilmes šūnas).

Kad šūnu terapiju sāka izmantot kardioloģiskiem pacientiem, uzskatīja, ka šīs šūnas ir perspektīvas sirds infarkta skartajos rajonos, cerot, ka tās varētu iedzīvoties un veidot jaunus kardiomiocītus. Tomēr pēdējos gados lielāks uzsvars tiek likts uz visu šo šūnu tā saukto parakrīno efektu kopumā – lielām un signālmolekulām, ko šīs šūnas izstrādā, reaģējot uz apkārtējo vidi [11] (skat. 3. attēlu.)

Pēdējo trīs gadu pētījumi pierāda, ka priekšroka dodama mezenhimālajām šūnām. Šūnu atdalīšanu no pārējām panāk, izmantojot speciālus marķierus – CD90, CD105, CD73. Izdalītās šūnas kultivē *in vitro* un gatavo izmantošanai praktiskajā medicīnā. Kultivētās šūnas ir multipoten-

tas, kā arī iespēja nodrošināt lielāku terapeitisko devu – atšķirībā no pašreiz iespējamās metodes – dod lielāku cerību miokarda reģenerācijai. Pirmie klīniskie pierādījumi pasaules vadošajās kardioloģijas klīnikās to apstiprina [12].

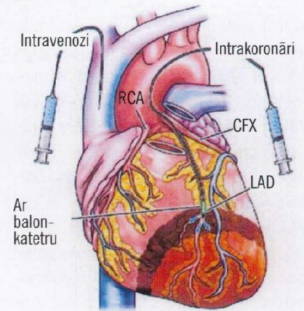
Ģenētiski modificētās cilmes šūnas ir jaunākais lielākais sasniegums potenciālai izmantošanai klīniskajā praksē. Pētījumi turpinās, tomēr ziņas par lietojumu klīniskajā praksē ir skopas.

**Metodes cilmes šūnu izmantošanai kardioloģiska profila pacientiem**

Cilmes šūnu izmantošana ārstnieciskajā praksē pieaugušajiem sākās 2001. gadā, kad B. Štrauers (2001. gada 30. martā) pirmoreiz intrakoronāri ievadīja nefrakcionētu autologu kaulu smadzeņu punktāta mononukleāras šūnas 46 gadus vecam pacientam ar akūtu miokarda infarktu [13]. Latvijā pirmoreiz cilmes šūnas intrakoronāri pacientam ar sirds išēmisko slimību 2008. gadā ievadīja prof. A. Ērglis, iegūstot pozitīvu ārstēšanas efektu.

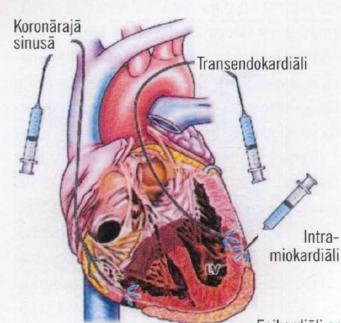
**Cilmes šūnu transplantācijas veidi sirds slimību gadījumos [12]**

**A INTRAKORONĀRI**



CFX – a. circumflexa  
 LAD – kreisā priekšējā lejuvejošā artērija  
 LV – kreisais kambaris  
 RCA – labā vainagartērija

**B INTRAMIOKARDIĀLI**



Epikardiāli ar kolagēna/cilmes šūnu plāksteri

Cilmes šūnu implantācijai pieaugušo praksē izmanto dažādas metodes (skat. shēmu 4. attēlā):

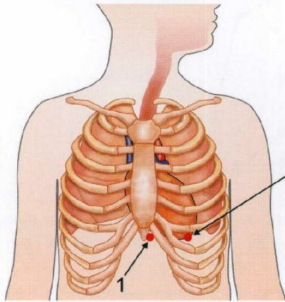
- intrakoronāri (visbiežāk lietotā metode);
- intramiokardiāli (operācijas laikā) [12];
- transendokardiāli, lietojot NOGA zondi [15].

Cilmes šūnu implantācija bērnu kardioloģijas praksē ir reti lietota, un līdz 2014. gada decembrim publiski pieejami dati bija par mazāk nekā 50 pacientiem. Visos gadījumos, izņemot Latviju, izmantota intrakoronāra transplantācijas metode.

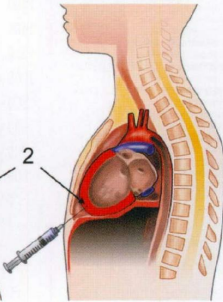
**Mūsu pieredze cilmes šūnu implantācijā**

Pētījumu veikšanai tika saņemta Centrālās medicīnas ētikas komitejas atļauja (Atzinums Nr. 01-09. Nr.3, 01.06.2012.).

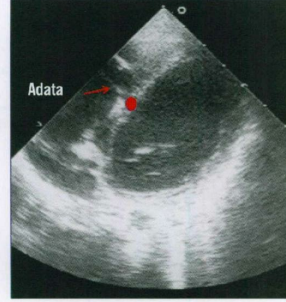
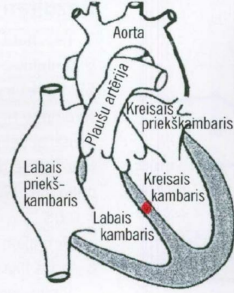
5.a attēls | Shematisks transkutānas intramiokardiālas punkcijas attēlojums



5.b attēls | Cilmes šūnu substrāta injicēšana apex cordis



6. attēls | Cilmes šūnu substrāta injicēšanas vieta



Bioloģiskā materiāla apstrāde tika veikta P. Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Šūnu transplantācijas centra laboratorijā saskaņā ar spēkā esošo normatīvo regulējumu.

Laikposmā no 2000. gada Bērnu KUS ir ārstējušies 17 dilatācijas kardiomiopātijas pacienti. Seši no viņiem ir miruši.

Intramiokardiālo cilmes šūnu transplantāciju sadarībā ar Latvijas Kardioloģijas institūtu un P. Stradiņa KUS Šūnu transplantācijas centru sākām 2009. gadā, veicot pirmo transplantāciju pēc iepriekš veiktiem sagatavošanas darbiem 2008. gada nogalē.

Pēc veiktās procedūras ilgtermiņā novērojot pirmo šūnu terapiju saņēmušo pacientu, tika pieņemts lēmums šūnu terapiju izmantot arī pārējiem pētījumā iekļautajiem pacientiem. Šo pacientu vecāki tika iepazīstināti ar pētījuma mērķiem, iespējamiem ieguvumiem un riskiem, kas saistīti ar procedūras veikšanu. Tāpat arī visu pacientu vecāki parakstīja apzinātas piekrišanas formu, apliecinot, ka ir informēti par pētījumu un piekrit veikt procedūru.

Septiņiem pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz 17 gadiem (tris no pacientiem bija 4 mēnešus veci) tika veikta autologu kaula smadzeņu mononukleāro šūnu transplantācija. Pacientu svars bija no 5 līdz 61 kg. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar vidēju kreisā kambara izsviedes frakcijas samazināšanos. Izsviedes frakcijas apjoms tika noteikts, izmantojot 2D un 3D ehokardiogrāfijas metodi: LVDD, vairāk nekā 2 SD Z-score gadījumā, samazināta saīsināšanās frakcija (*fractional shortening* – FS) (< 27%) un izsviedes frakcija (EF < 45%). Autoimūno un iekaisuma procesu klātbūtnes novērtējums

tika veikts laboratoriski (leikocīti, CRO, anti-nukleārs antivielas normālās robežās), kā arī tika veikta ģenētiski determinēto metabolo neatbilstību novērtēšana. Nevienam pacientam netika konstatēta virusu (RSV, adenovirus, parvo B19 virus, enterovirus, CMV, EBV, *rubella*, *rubeola*) antivielu klātbūtne. Diviem pacientiem tika veikta endomiokardiāla biopsija, izmantojot v. *femoralis* pieeju. Histoloģiskās analīzes uzrādīja miocītu hipertrofiju un fibrozi. Visi pacienti saņēma diurētisko līdzekļu terapiju, angiotensīnu konvertējošo enzīma (AKE) inhibitorus, karvediolu, *digitalis* un aspirīnu.

Kaula smadzeņu mononukleārās šūnas tika iegūtas, vispārējā anestēzijā veicot zaru kaula punkciju.

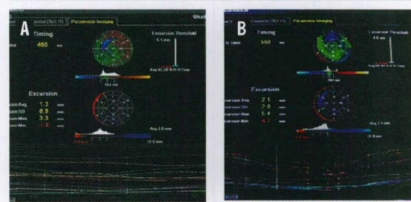
Kopējais transplantācijai nododamā materiāla tilpums – 2 ml.

Iegūtais kaula smadzeņu aspirāta apjoms variēja no 5 ml līdz 30 ml. Transplantācijai nodotajā materiālā mononukleāro šūnu skaits variēja no 17 līdz 122 miljoniem šūnu. Mononukleāro šūnu un CD34+ populācijas skaits transplantācijai nododamajā materiālā tika noteikts, izmantojot plūsmas citometrijas metodi. Šūnu skaita noteikšanai tika izmantoti *Stem-kit* reaģenti (Cat. Nr. IM3630; *Beckman Coulter*).

### Mūsu metode cilmes šūnu implantācijai

Manipulāciju veica speciāli aprīkotā Bērnu KUS operāciju zālē, izmantojot visu, kas nepieciešams invazīvai kardioloģijai (skat. 5. un 6. attēlu). Vispārējā i/v anestēzijā, pacientam guļot uz muguras, ehokardiogrāfiskā kontrolē tika veikta transkutāna punkcija, izmantojot 0,95 x 220 mm *CHIBA*

7. attēls | 3D ECHO apstiprina resinhronizāciju



Pirms cilmes šūnu transplantācijas

12 mēnešus pēc cilmes šūnu transplantācijas

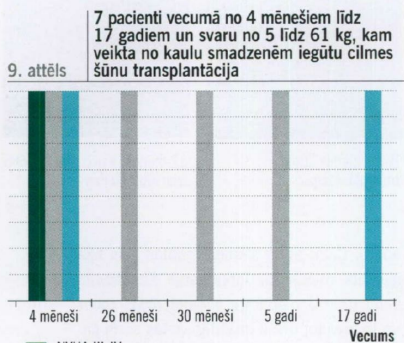
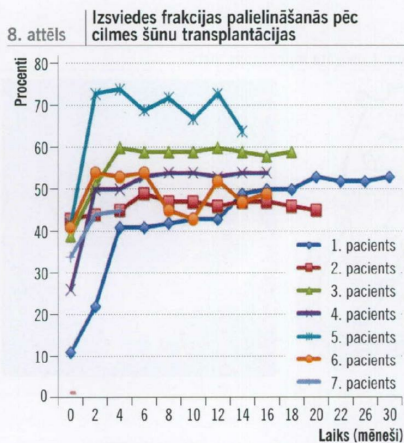
adatu. Cauri aušu slāņiem adatas gals tika ievadīts miokardā, laboratorijā sagatavoto šūnu (2 ml) preparātu sadalot divās daļās un to ievadot divās dažādās vietās sirds galotnes rajonā. Operāciju zālē tika izvērtēts, vai kā sekas punkcijai perikardā neparādās šķidrums (asinis). Komplikācijas netika novērotas [16].

### Pacientu novērošana pēc transplantācijas

Visi 7 pacienti tika kontrolēti ik pēc 2 mēnešiem, pārbaudē iekļaujot fizikālu izmeklēšanu, elektrokardiogrāfiju, transtorakālu ehokardiogrāfiju [17, 18]. (Skat. 7. attēlu.)

Ja par sākumu uzskatām 2009. gada maiju, tad kopējais novērošanas ilgums ir 6 gadi. Diviem pacientiem implantācija veikta atkārtoti. Pamatā šāda procedūra veikta līdz 2012. gadam, kad zināmu apstākļu dēļ mūsu aktivitātes tika apturētas.

Šo gadu laikā divi no mūsu pacientiem ir miruši saistībā ar komplikācijām gripas epidēmiju laikā. Jāuzsver, ka līdz saslimšanai šo bērnu kardioloģiskais novērtējums bija



stabilis un nebija saistāms ar letālo iznākumu [19].

### Rezultāti

Rezultātu statistiskā analīze tika veikta, izmantojot t testu. Saskaņā ar matemātiskās statistikas teoriju, analizējot nelielu novērojumu (< 30) skaitu, izmantojām Studenta sadalījumu (*Student's distribution*). Mūsu novērojumu rezultātu statistiskā ticamība bija 95%, bet p vērtība t testam – < 0,05.

Pirmajam pacientam pārliecinoša uzlabošanās tika novērota otrās nedēļas nogalē.

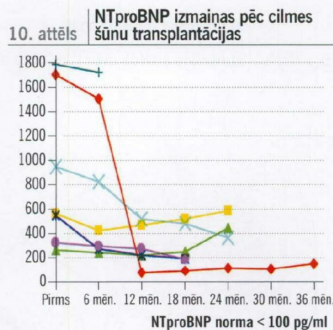
Vienu gadu pēc cilmes šūnu implantācijas visiem pacientiem novēroja kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF) pieaugumu caurmērā par 33,5%. Pēc 6 mēnešiem EF bija 54% (= 9,54, p = 0,00154), bet pēc gada 54,5% (=10,82, p = 0,00315). (Skat. 8. attēlu.)

Laika periodā līdz 12 mēnešiem rezultātu noturība dažādojās.

Tika novērota zināma korelācija starp EKG un rentgenogrāfiskām izmaiņām. EKG atradē kreisā sirds kambara pārslodzes samazināšanās sakrita ar rentgenoloģiski konstatēto kardiomegālijas samazināšanos – KTI (kardiotorakālais indekss) samazinājās par 11% (no 63,16 līdz 55,5 – p = 0,016).

Sirds mazspējas simptomātika strauji samazinājās no III–IV pakāpes līdz I–II pakāpei (Rosa klasifikācija). (Skat. 9. attēlu.)

Lielāks implantācijas radītais klīniskais efekts bija novērojams pacientiem, kam sākotnējais stāvoklis bija ar smagākām klīniskām izpausmēm.



Bija vērojama zināma korelācija, palielinoties izsviedes frakcijai (EF) un samazinoties nātrijurētiskā peptīda (BNP) līmeņa kritumam. Pacienti, kam EF < 35%, BNP pieauga līdz 159%, bet laika gaitā pakāpeniski samazinājās. (Skat. 10. attēlu.) Sirds ritma traucējumi netika novēroti.

### Secinājumi

Intramiokardiāla autologu kaulu smadzeņu cilmes šūnu implantācija ir tehniski vienkārša un saudzējoša.

Metodes izmantošanai nav nepieciešamas dārgas tehnoloģijas.

Šūnu implantācija nodrošina klīnisku pacientu stāvokļa uzlabošanu, efektīvizējot sirds funkcijas, samazinot kardiomiopātiju un sirds mazspēju.

Līdz šim veiktie novērojumi ir daudzsoļi un apstiprina cerību, ka metode dod iespēju stabilizēt pacientu stāvokli, paātrināt laiku tālākai ārstēšanai. To var izmantot kā *tiltu*, gaidot iespējamu sirds transplantāciju, vai pat palīdzēt iztikt bez tās.

### Literatūra

1. Sunjay Kaushal, Jeffrey Phillip Jacobs, Jeffrey G. Gossett, Steela A. et al. Innovation in basic science: Stem cells and their role in the treatment of pediatric cardiac failure – opportunities and challenges. *Cardiology in the Young* (2009), 19 (suppl. 2), 74–84.
2. Rosenthal D., Chrisant M. R. K., Edens E. et al. International society on heart and lung transplantation: practice guidelines for management of heart failure in children. *J. Heart and Lung Transplantation*, 2004; 23(12):1313–1333.
3. Harmon W. G., Sleeper L. A., Cunibert L. et al. Treating Children with idiopathic dilated “cardiomyopathy” (from the pediatric cardiomyopathy register). *Am. J. Cardiol.*, 2009; 104:281–286.
4. Zarnad F., Alla F., Doussel B., Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation*, 2000; 102:2700–2706.
5. Pitt B., Zannad F., Lemme W. J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341:709–717.
6. Momma K. ACE inhibitors in pediatric patients with heart failure. *Pædiatric Drugs*, 2006; 8:55–69.
7. Khalil M. E., Bashir A. W., Brown E. J., Alhaddad I. A. Remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in angiotension. *Cardiac patients*. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 37:1757–1764.
8. Lewis A., Chabot M. The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Pediatr. Cardiol.*, 1993; 14:9–12.
9. Cecchin F., Frangini P. A., Brown D. W. et al. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatric and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *J. Cardiovascular Electrophysiology*, 2009; 20:58–65. (E-publ. Sept 2008).
10. Lācis A., Ērglis A. Intramyokardiāla administrācija autologas baltas kaulu smadzeņu šūnām kritiski slimā bērniem ar dilatētu kardiomiopātiju. *Cardiology in the Young*, 2011; 21:110–112.
11. Gnecchi M., Daniele P., Cervio E. Mesenchymal stem cell therapy for heart disease. *Vascular Pharmacology*, 2012; (57):48–55.
12. Sheng C. C., Zhou L., Hao J. Current stem cell delivery methods for myocardial repair. *Biomed. Res. Int.*, 2013(2013), Article ID 547902.
13. Steuer B. E., Steinhoff G. 10 years of intracoronary and intramyokardiāla baltas kaulu smadzeņu šūnu terapija of the heart: from the methodological origin to clinical practice. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011; 58(11):1095–1104.
14. Zhou Y., Wang S., Yu Z., Hoyt Jr, RF, Sachdev V., Vincent P., Arai AE, Kwak M., Burkett SS, Horvath KA. Direct Injection of Autologous Mesenchymal Stromal Cells Improves Myocardial Function. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Dec 18; 390(3): 902–907. Published online 2009 Oct 21. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.10.074
15. Perin E. C., Dohmann H. F., Borojavic R. et al. Transcendental autologous bone marrow cell transplantation for severe chronic ischemic heart failure. *Circulation*, 2003; 107:2294–2302.
16. Lācis A., Lubau I., Lācis An., Ērglis A. Transcatheter intramyokardiāla injekcija tehnika for implantation bone marrow delivery stem cells in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. of Applied Science and Research*, 2014; 2(23):83–89.
17. Bergmane I., Lācis A., Lubau I., Ērglis A. Follow-up of the patients after stem cell transplantation for pediatric dilated cardiomyopathy. *Pediatr. Transplantation*, 2013; 17:266–270.
18. Lācis A., Lubau I., Bergmane I., Jakobsons E., Ancāns J., Lācis An., Ērglis A. Safeguards and pitfalls in technique for cell delivery in children suffering from idiopathic cardiomyopathy. *J. of US-China Med. Science*, 2013, Vol. 10, N 3–4:71–75.
19. Lācis A., Lubau I., Lācis An., Ērglis A. Original article. Stem cell therapy as one of temporary measures for management of heart failure and pulmonary arterial hypertension in children. *Am. J. Exp. Clin. Research*, 2014; 1(3):38–46.