

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА СТВОЛОВИ КЛЕТКИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА СЪРДЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ: НАУЧНИ ОСНОВИ НА ИДЕИТЕ ЗА ВЪЗСТАНОВЯВАНЕТО НА СЪРЦЕТО

Доц. Нина Гочева

Национална кардиологична болница

Последствията от миокардния инфаркт и проявите на сърдечна недостатъчност, независимо от нейната етиология, се свързват в крайните си фази с общи механизми, които включват: дефекти извън мускулните клетки като наличие на интерстициална фиброза със засягане на миокардния комплайанс, загуба на миоцити, дефекти в метаболизма на миоцитите и др. Сърдечната регенерация е естествен процес за някои организми, които могат да възстановят целостта на цели крайници, на опашки или перки например, чрез производство на недиференцирана клетъчна маса, наречена бластема. Подобна степен на възстановителна способност може би зависи от различни фактори като например загържането на пролиферативния потенциал на възрастните кардиомиоцити, който е невъзможен при млекопитаещите при нормални, неасистиранни биологични условия. Няколко допълнителни стратегии могат да бъдат разглеждани като потенциални “помощници” в регенеративния процес: преодоляване на “контролни точки” в клетъчните цикли, които загържат реактивната пролиферация на камерните миоцити; допълване на цитопротективните механизми, които се появяват естествено, или инхибиране на “пътища”, които са свързани с ускоряване на процеси, отговарящи за скоростта на развитие на клетъчна смърт; допълване на механизми, свързани с ангиогенезата и нормално съществуващи в организма чрез използване на определени растежни фактори или клетки, свързани с формирането на съдове, или въвеждане на екзогенни клетки като сурогат или прекурсор на сърдечен мускул. Научното развитие достигна моментът, когато се създаде практически “мост” между научните хипотези и експериментите и действителната клинична практика. Най-голям потенциал за приложение на съвременния етап проявява методът на клетъчна имплантация в различни форми. Това е първата реална стратегия за възстановяване на тъканите чрез използване на автоложни прогениторни клетки, която притегли вниманието на специалистите от различни области в последните години.

За период от 3 години бяха проведени и публикувани повече от половин дузина ранни клинични проучвания в спектъра от съобщения за отделни случаи до формални клинични опити, посветени на търсене на данни по отношение на възможностите на клетъчно-базирано лечение за възстановяване на сърдечния мускул. Правени са опити с различни видове възрастни, винаги автоложни прогениторни клетки. Първите клинично използвани клетки като сурогат за кардиомиоцити са скелетно-

мускулните миообласти – недиференцирани пролиферативно-компетентни клетки, служещи като прекурсори на скелетните мускули. За клинични нужди се изолират автоложни човешки миообласти от скелетните мускули чрез биопсия. След отглеждане за няколко дни или седмици те се инжектират директно в камерната стена. В момента костният мозък се използва най-често като източник на клетки за възстановяване на сърдечния мускул. Костният мозък съдържа комплекс от прогениторни клетки, включващ хематопоетични стволови клетки (HSCs), мезенхимни стволови клетки (MSCs), мултипотентни възрастни прогениторни клетки (MAPCs), side population (SP) клетки. Някои изследователи използват мултипотентни клетки от други източници: ендотелни прекурсорни клетки, прогениторни клетки от адипозната тъкан, ембрионални стволови клетки и др.

До момента се използват 3 имплантационни пътя на прогениторни клетки: интракоронарен артериален достъп; директно инжектиране в камерната стена посредством перкутанен енокардиален достъп или епикардно инжектиране на камерната стена чрез хирургичен достъп. Преимуществата на интракоронарната инфузия са, че клетките могат да се транспортират директно до миокардните зони, където са запазени кръвният ток и кислородното снабдяване, с цел осигуряване на преживяемостта на имплантираните клетки. Интраартериалното имплантиране има и недостатъци, особено когато клетките трябва да мигрират извън съда в заобикалящата тъкан при липса на перфузия в същата зона. По тази причина директното имплантиране на прогениторни клетки в миокардния цикатрикс или в зони на хибернация чрез катетърна инжекция или чрез директна инжекция по време на минимално-инвазивна сърдечна хирургия или торакоскопски процедури няма ограничение от необходимостта за включване на клетките, изземвайки ги от циркулацията. Разбира се, директното инжектиране в миокард с пресен инфарктен цикатрикс крие рискове за пробив на стената на камерата. Освен това, опитите показват, че директното инжектиране на клетки води до смъртта на повечето от тях. Счита се, че електромеханичен мепинг за откриване на зони със жив, но хибериращ миокард, би бил от специална полза за предварително дефиниране на зоните, подлежащи на директно инжектиране. На този етап от развитието на познанието за лечението с прогениторни клетки изглежда по-вероятно определянето на източника и пътя на приложението им да се влияе главно от индивидуалната патобиология на пациента. Все още не може да се специфицира и “оптималният” клетъчен тип и най-подходящият метод за имплантация.

По-известните клинични проучвания за приложение на прогениторни клетки са проведени при две основни групи пациенти: пациенти с остър миокарден инфаркт и пациенти с хронична сърдечна недостатъчност на базата на коронарна болест на сърцето. От изключителна важност е да се прави диференциация между клиничните опити при пациенти с ОМИ и при пациенти със СН, резултат от прекаран МИ, не само защото се използват различни клетъчни типове и достъпът за имплантацията е различен, но и защото на прицел са фундаментално различни патофизиологични процеси. Например, трансплантацията на прогениторни клетки при пациенти с ОМИ цели главно модифицирането на простинфарктното ремоделиране на лявата камера чрез увеличена неореваскуларизация и намаляване на кардиомиоцитната апоптоза, несвързано с дългосрочното трансдиференциране и имплантиране. Последните два механизма на въздействие могат да се проявяват самостоятелно или дори да не допринасят никаква полза при пациентите с оформен постинфарктен цикатрикс извън функционалното възстановяване на зони от хибериращ миокард.

До момента са известни 4 по-големи клинични проучвания, свързани с анализ на

ефективността от интракоронарно приложение на прогениторни клетки при пациенти с ОМИ между средно 4,8–13,5 дни от началото на заболяването. Единственото проспективно рандомизирано проучване в тази насока е BOOST на Wollert KC et al., чиито резултати бяха публикувани през 2004 г. в Lancet. Резултатите от този опит са изключително впечатляващи по отношение на подобряването на левокамерната функция при пациентите с ОМИ и имплантация на прогениторни клетки. Последни данни от TOPCARE-AMI (Schachinger V. et al., 2004, JACC) демонстрират, че подобриенето на левокамерната функция и отсъствието на реактивна хипертрофия се запазват дори и след една година от началото на лечението. Резултатите на проучването се проследяват за по-голяма точност с ЯМР. Авторите оптимистично отбелязват наличието на дългосрочна полза от приложението на прогениторни клетки.

Първите клинични опити с клетъчно-базирано миокардно възстановяване при пациенти със стар преживян миокарден инфаркт, обратно на опитите при пациенти с остър миокарден инфаркт, остават изключително разочароващи. Получените резултати са хетерогенни и разнопосочни и не позволяват формулирането на ясни изводи. Три са по-известните клинични опити за имплантация на прогениторни клетки чрез катетърен достъп при пациенти със стар миокарден инфаркт, но само при едно тях (Perin et al., Circulation, 2003) се съобщават данни за повишаване на глобалната левокамерна фракция на изтласкване. В това проучване обаче мястото на имплантацията на прогениторни клетки се определя предварително чрез електро-механичен мепинг откъм ендокарда на лявата камера за дефиниране на зоните с хибриращ миокард. Възможно е положителният резултат при тези пациенти да се дължи и на възстановения кръвоток към цикатриксната зона след стентнирането, предшестващо имплантацията на клетки.

Единични са опитите за директно имплантиране на прогениторни клетки при пациенти с преживян стар миокарден инфаркт по време на хирургическо лечение. Получените данни са обнадеждаващи, но все още недостатъчни за изграждане на тенденция в тази насока.

Клиничните пилотни проучвания оформят в крайна сметка три основни клинични сценарии – приложение на клетъчни имплантации при пациенти след дни, месеци или години след миокарден инфаркт. Доказателства за безопасност и достатъчна ефикасност се установяват в случаите с остър миокарден инфаркт и интракоронарна апликация на прогениторни клетки. Тези доказателства се считат за достатъчно убедителни и служат за основа за стартиране на големи, рандомизирани, двойно-слепи опити в големи центрове в Европа и САЩ. Приложението на стволови клетки остава със съмнителна ефикасност до този момент при пациенти със стар преживян миокарден инфаркт. Необходими са детайлизирани изследвания за изясняване на смисъла и условията за приложение на това лечение при тази група болни. Разбира се, научното търсене във всички посоки на имплантация на прогениторни клетки ще продължава и остава едно от най-големите съвременни прогностични предизвикателства.