

SVEIKATINIMO, INOVATYVIŲ DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO METODŲ TAIKymo IR LIGŲ PREVENCIJOS TYRIMAI

1. programos vykdytojas - Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Inovatyvios medicinos centras.

Norminiai etatai skirti programai - 8,69

2. Programos tikslai:

1. Įrodymais pagrįstas diagnostikos ir gydymo metodų bei gamtinių kurortinių veiksnių taikymo sergant kaulų raumenų sistemos ligomis įvertinimas, apibendrinant sergančiųjų kaulų raumenų sistemos ligomis stebėsenos duomenis sukurtose, susistemintose ir valdomose klinikinių duomenų bazėse.

2. Inovatyvių neinvazinių diagnostikos ir šiuolaikiškų gydymo metodų bei gamtinių kurortinių veiksnių sergantiesiems kaulų raumenų sistemos ligomis paieška ir pagrindimas.

3. Programos uždaviniai

Uždaviniai, skirti programos pirmajam tikslui pasiekti:

1. Sergančiųjų kaulų raumenų sistemos ligomis stebėseną, toliau tęsiant sukurtą reumatoidinio artrito ir kitų reumatinių ligų (sisteminės raudonosios vilkligės, sisteminės sklerozės, vaskulitų ir kitų) duomenų bazių papildymą ir atnaujinimą, palaikant ankstyvo artrito duomenų bazę, ištiriant sergančiųjų pirminiu ir antriniu Sjogreno sindromu naujų atvejų dažnumą bei įvertinant jų riziką susirgti limfoproliferacinėmis ligomis (100 tūkst. Eur).
2. Analizuoti bei apibendrinti biologinės terapijos, skirtos reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito ir ankilozinio spondilito gydymo efektyvumo, saugumo bei šalutinio poveikio ilgalaikės stebėsenos duomenis, vertinant indikacijas, pacientų atranką, vaistų skyrimo trukmę ir būdą, susiejant ir palyginant gautą informaciją su vėžinių, infekcinių ligų ir populiacijos mirčių registrais bei kai kuriomis kitomis duomenų bazėmis (200 tūkst. Eur).

Įgyvendinant antrąjį programos tikslą bus sprendžiami šie uždaviniai:

1. Įvairaus diametro arterijų funkcijos bei struktūros pažeidimų įvertinimas, sergant sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis ir unifikuotų kraujagyslių ištyrimo metodikų sukūrimas, algoritmo tiriant sergančiuosius reumatinėmis ligomis bei siekiant išaiškinti ankstyvą aterosklerozę sukūrimas (250 tūkst. Eur).
2. Atrinkti uždegiminiams sąnario audiniams selektyviausius fotosensibilizatorius ar sintezuotas nanodaleles, kurios sugerdamos šviesą ir išspinduliuodamos šilumą, sunaikins uždegiminę sinoviją. Ištirti uždegiminio židinio gydomojo poveikio šviesa galimybes (200 tūkst. Eur).
3. Agresyvių sinovijos fibroblastų diagnostinių raiškų paieškos *in vitro*, sąsajų su artrito eiga tyrimai (175 tūkst. Eur).
4. Ištirti ir apibendrinti eksperimentiniuose gyvūnų sklerodermos modeliuose šviesos gydomąjį poveikį bei nustatyti galimus pašalinius reiškinius, įvertinti šviesos dozavimo ypatumus (225 tūkst. Eur).
5. Atlikti pilotinę studiją pacientams, sergantiems sisteminė skleroze (gauta Institute sukurto šviesos šaltinio - modelio akreditacija klinikiniam tyrimui). Įvertinti šviesos šaltinio saugumo ir eksplotacines savybės bei sukurti šviesos panaudojimo metodiką (250 tūkst. Eur.).
6. Ištirti ir apibendrinti gamtinių kurortinių veiksnių įtakos struktūrinių kelių sąnarių pokyčių progresavimo, klinikinių ir funkcinų rodiklių dinamikai osteoartrito atvejais (175 tūkst. Eur).

Šie uždaviniai bus sprendžiami bendradarbiaujant su kitais Instituto padaliniais, t. y.

Imunologijos, Regeneracinės medicinos ir Biomodelių skyriais.

Programos tikslų bei keliamų uždavinių pagrindimas

Kaulų raumenų sistemos ligos pagal Lietuvos sveikatos statistiką užima pirmą vietą pastovaus neįgalumo struktūroje. Šnarių ligos sudaro pusę visų lėtinių ligų 65 metų ir vyresnių žmonių grupėje. Jos sukelia ilgalaikius, dažnai nepakeliamus skausmus ir fizinę negalią. Dėl šių ligų nukenčia gyvenimo kokybė, jos yra nelengva našta visuomenei, sveikatos apsaugos tarnyboms, jų biudžetui, kitiems ekonomikos rodikliams. Kai kurios autoimuninės ligos (reumatoidinis artritas, sisteminė sklerozė, sisteminė raudonoji vilkligė, sisteminiai vaskulitai) ženkliai (15-20 metų) sutrumpina gyvenimo trukmę. Todėl įrodymais pagrįsti tyrimai bei jų rezultatų analizė sąlygoja sergamumo, neįgalumo, mirtingumo nuo kaulų raumenų ligų mažėjimą. Institutas toliau vykdo neįgalumo prevencijai skirtus projektus, vykdo klinikinius projektus, siekiančius mažinti mirtingumą ir mirštamumą dėl kaulų raumenų ligų bei fundamentaliuosius tyrimus, susijusius su naujų patogenetinių mechanizmų išaiškinimu ir bandymu juos paveikti.

Duomenų apie sergančiuosius reumatinėmis ligomis sistemingas kaupimas ir vertinimas pradėtas 1995 m. nuo Vilniaus m. sergančiųjų apklausos duomenų analizės. Reumatoidinis artritas, būdamas lėtai progresuojanti šnarių liga, sukelia ne tik ženklus sveikatos pokyčius, bet ir neigiamas socialines pasekmes. Naštos visuomenei ir individui dydį galima įvertinti tik atlikus sergančiųjų apklausą, kurioje atsispindėtų sveikatos medicininiai ir socialiniai aspektai. Todėl 1995 m. tuometiniame Vilniaus Universiteto Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institute kartu su Vilniaus universiteto Reumatologijos klinika buvo įsteigtas Vilniaus reumatoidiniu artritu sergančiųjų registras t.y. sudaromas sąrašas pacientų, į kurį įtraukiami visi sergantieji šia sunkia šnarių liga. Tais pačiais metais pradėtos kurti retų reumatinių ligų duomenų bazės, skirtos sisteminės raudonosios vilkligės, vaskulitų nuolatinėi stebėsenai. 2007 m. pradėtas ankstyvo artrito registras, leidžiantis prognozuoti greitai sukeliančios negalią ligos eigą ir užkirsti jai kelią. 2000 m. pradėtas biologinės terapijos registras, kuriame yra visų pacientų, gydomų biologiniais vaistais, ligos eigos rodikliai. Šis registras leidžia stebėti sergančiųjų ligos eigą, vaisto efektyvumą, atlikti pašalinių reiškinių stebėseną ir užkirsti kelią gydymo sukeliams komplikacijoms.

2007 m. sukurta Lietuvos reumatinių ligų biologinės terapijos duomenų bazė, kurioje yra kaupiami pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, psoriazinio artritu, ankiloziniu spondilitu, juveniliniu artritu ir gydomų biologiniais vaistais, ligos aktyvumo, gydymo efektyvumo, imunogeniško rodikliai, duomenys apie pasireiškusius nepageidaujamus reiškinius, analizuojami latentinės tuberkuliozės, nustatytos prieš paskiriant biologinius vaistus diagnostikos ir sekimo klausimai. Šis registras leidžia ilgą laiką stebėti sergančiųjų ligos eigą, pašalinius reiškinius ir užkirsti kelią sukeliams gydymo komplikacijoms, vertinant pagal indikacijas, vaistų skyrimo trukmę ir būdą, susiejant ir palyginant gautą informaciją su vėžinių, infekcinių ligų ir populiacijos mirčių registrais bei kai kuriomis kitomis duomenų bazėmis. Taigi, biologinės terapijos duomenų bazė yra viena iš ypatingai svarbių priemonių neįgalumo prevencijai, ligos eigos, komplikacijų, pasekmių ir vaistų efektyvumo vertinimui.

Planuojama įsigyti įrenginius su integruota paciento savęs ir gydytojo vertinimo programine įranga, skirta nuolatiniam paciento savijautos ir funkcijų vertinimui. Šių įrenginių pagalba pacientai bei gydantys gydytojai duomenis įves tiesiogiai į elektroninę duomenų bazę. Jau egzistuojančios duomenų bazės duomenys bus harmonizuoti su naujaisiais duomenimis, taip pat bus koreguojami surenkami duomenys.

2011 m. pradėta pradėta kurti Vilniaus miesto sergančiųjų Sjogreno sindromu duomenų bazė perauga į visos Lietuvos sergančiųjų Sjogreno sindromu duomenų bazę. Šių duomenų bazė yra svarbi ne tik sveikatos būklės stebėsenai, bet ir ankstyvai limfomos bei kitų limfoproliferacinių procesų atsiradimo diagnostikai.

Tuo būdu, kaulų raumenų ligų klinikinių duomenų bazė, biologinės terapijos ir Sjogreno sindromo registras yra svarbios priemonės neįgalumo prevencijai, ligos eigos, komplikacijų, pasekmių ir vaistų efektyvumo vertinimui, naujų ligos žymenų paieškai. (Pvz. United Kingdom

Primary Sjögren's Syndrome Registry—a united effort to tackle an orphan rheumatic disease). Surinkus ilgalaikio paciento klinikinės būklės stebėjimo duomenis, numatoma gilintis į autoimuninių artritų ir sisteminių jungiamojo audinio ligų etiopatogenetinius ir ligos išsivystymo bei progresavimo veiksnių mechanizmus.

Osteoartritas (OA) – dažniausia vyresnio amžiaus žmonių sąnarių liga, kurios paplitimas, visuomenei senstant, neabejotinai didės. Dabartinis OA medikamentinis gydymas ribojamas gretutinių ligų ir labai dažnai nėra pakankamai efektyvus, o išeičių stadijose taikomas chirurginis gydymas ženkliai didina sveikatos priežiūros teikėjų sąnaudas. 2016 m. Tarptautinės osteoartrito tyrimų draugijos (OARSI) pasauliniame kongrese pabrėžta, kad tik 19% sergančiųjų OA patenkinti gydymu, daugiau nei pusė ligonių pageidautų pamėginti kitą gydymą iki pasiryžimo pilnai artroplastikai, kuriai nesijaučia pasiruošę 91% pacientų. Visuomenės senėjimas, nepakankamas fizinis aktyvumas ir jo pasekmės užprogramuoja į ateitį OA - dažniausios sąnarių ligos - tolimesnį plitimą. Tai ne tik biomedicinė, bet ir svarbi socioekonominė problema. Heterogeninė OA kilmė, farmakologinių priemonių jo vystymuisi stabdyti neefektyvumas skatina nemedikamentinio pobūdžio priemonių, kurių sudedamoji dalis galėtų būti kurortiniai veiksniai, tyrimus. Todėl gamtinių kurortinių veiksnių taikymas yra perspektyvi kryptis, ne tik siekiant individualizuoti sergančiųjų OA stebėseną ir gydymą, bet ir reikšminga atskleidžiant kurortinių veiksnių veikimo mechanizmus. Tai aktualu savo taikomuoju aspektu ir OA gydymui, ir gydymo metodikų kurortinėse įstaigose pagrindimui ir atnaujinimui.

Natūralių nemedikamentinių veiksnių ankstyvas taikymas turėtų būti individualizuotas ir sudaryti šiuolaikinio OA kompleksinio gydymo pagrindą, tačiau tokios koncepcijos įgyvendinimui trūksta patikimų mokslinių studijų. Iki šiol šių veiksnių efektyvumo įrodymai apsiriboja skausmo ir funkcijos pokyčių trumpalaikiais stebėjimais, neatsižvelgiant į sąnarių struktūrinių pokyčių ir juos atspindinčių žymenų dinamiką. Tai ypač pasakytina apie kurortinius gamtinius veiksniai, kurių empiriniai efektyvumo įrodymai reumatinių ligų atvejais žinomi labai seniai, bet veikimo mechanizmai išlieka neaiškūs. 2015 ir 2016 m. metaanalizės [S.Tenti ir kt., 2015; R. Forestier ir kt., 2016], skirtos kurortinių veiksnių poveikio kelio OA atvejais, apibendrina, kad kurortologinis gydymas 3-9 mėnesiams mažina skausmą ir gerina funkciją. Lietuvoje mokslinių darbų apie gamtinių kurortinių veiksnių veikimo mechanizmus degeneracinių sąnarių ligų atvejais neatliekama kelis dešimtmečius, nors toks poreikis iš kurortinių paslaugų teikėjų vis labiau jaučiamas.

Kaulų raumenų sistemos ligos (reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė, sisteminė sklerozė ir k. t.) – sisteminės jungiamojo audinio ligos, pažeidžiančios daugelį organų, tame tarpe ir arterijas. Su jomis siejamas ankstyvos aterosklerozės vystymasis ir padidintas mirtingumas dėl kardiovaskulinių ligų. Ankstyvą pacientų, sergančių reumatinėmis ligomis neįgalumą ar mirtį lemia ne tik pati liga, bet ir su ja susiję kardiovaskuliniai įvykiai, kuriuos skatina ankstyva aterosklerozė. Šių pacientų gyvenimo trukmė gerokai pailgėjo per paskutiniuosius 20 metų, nes turimos gydymo priemonės pakankamai gerai kontroliuoja ligos aktyvumą, tačiau išaugo tikimybė šiems pacientams susirgti kitomis lėtinėmis ligomis, kurios jiems atsiranda anksčiau ir dažniau, nei likusioje populiacijos dalyje.

Sergantieji reumatoidiniu artritu du – tris kartus dažniau serga miokardo infarktu lyginant su bendra populiacija, jiems dažniau registruojama nebyli išemija ir staigios mirtys. Sisteminės raudonosios vilkligės metu krūtinės angina nustatoma 6-10 proc. sergančiųjų, nors bendroje populiacijoje pagal amžių atitinkančioje SRV pacientus – 1.6 proc. Mažiausiai žinoma apie sisteminę sklerozę sergančiųjų riziką išsivystyti gyvybei pavojingoms kardiovaskulinėms būklėms.

Siekiant įgyvendinti programos antrąjį tikslą keliamas uždavinys - sumažinti mirtingumą nuo širdies kraujagyslių susirgimų. Tolimesni mūsų darbai neatsitiktinai siejami su koncepcija „Surask, kovok ir stebėk“ („Find, Fight and Follow“), kurios esmė - šiandieninė ankstyva diagnostika, gydymas ir gydymo kontrolė. Arterijų vidinio sluoksnio (endotelio) disfunkcija bei arterijų standumo pokyčiai – vieni iš ankstyviausių pakitimų aterosklerozės vystymėsi ir turi

reikšmingas sąsajas su būsimais kardiovaskuliniais įvykiais. Ankstyvas šių pokyčių nustatymas leistų užkirsti kelią kardiovaskulinėms komplikacijoms, sergant sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis. Pastaraisiais metais atsirado inovatyvūs neinvaziniai endotelio funkcijos (ultragarsu įvertinant žasto arterijos tėkmės sąlygotą dilataciją) ir arterijų standumo tyrimo (aplanacinė tonometrija) metodai. Jų pagalba tapo įmanoma labai ankstyvose arterinės hipertenzijos ir aterosklerozės stadijose nustatyti kraujagyslių pažeidimą, nagrinėti įvairaus diametro arterijų funkcijos bei struktūros pažeidimo aspektus ir jų reikšmę klinikiams sprendimams. Ultragarsiniai tyrimo metodai ir įvairūs jų taikymo variantai (miego arterijų, žasto arterijų ir kitose srityje) leidžia anksti nustatyti pakitimus iki atsirandant klinikiams požymiams. Arterijų standumo nustatymas aplanacinės tonometrijos būdu, ultragarsinis miego arterijų funkcijos bei struktūros įvertinimas, endotelio funkcijos vertinimas lazerinės doplerografijos būdu – šie tyrimai jau anksčiau taikyti tiriant sisteminės jungiamojo audinio ligas. Tačiau išilginio bendrosios miego arterijos judėjimo nustatymas ultragarsiniu metodu – tai naujas tyrimo metodas, kuris dar nebuvo taikytas tiriant reumatinėmis ligomis sergančius pacientus. Pastarojo tyrimo tikslas yra palyginti išilginį bendrosios miego arterijos judėjimą, išmatuotą ultragarsiniu greičio vektorių vaizdinimo metodu pacientams sergantiems SRV, RA, SS ir nustatyti, ar egzistuoja išilginio bendrosios miego arterijos judėjimo skirtumai tarp pacientų patyrusių kardiovaskulinį įvykį ir nepatyrusių kardiovaskulinio įvykio. Šis vertinimas leistų daryti prielaidą, kad išilginis bendrosios miego arterijos judėjimas galėtų būti potencialus ŠKL rizikos stratifikacijos veiksnys, sergantiems SRV, RA, SS. Kol kas negalima tvirtai pasakyti koks ultragarsinis metodas yra svarbesnis atskiros autoimuninės ligos metu. Unifikuotos kraujagyslių ištyrimo metodikos, kuri leistų sudaryti algoritmą ir juo vadovautis, tiriant sergančiuosius reumatinėmis ligomis, bei siekiant išaiškinti ankstyvą aterosklerozę sukūrimas padėtų išspręsti antrąjį programos uždavinį.

Pastaraisiais metais naujosios šviesos technologijos ir nanotechnologijos atsidūrė mokslinių tyrimų smaigalyje. Tyrimai atsiskleidė platų šių krypčių taikomąjį potencialą, kuriant naujus metodus aktualių diagnostinės ir gydomosios medicinos problemų sprendimui.

Todėl labai svarbi šviesos technologijų ir nanotechnologijų selektyvaus taikymo galimybių paieška persistuojančio reumatoidinio artrito sukeltam sinovitiui diagnozuoti ir gydyti. Panaudojus fluorescencinės spektroskopijos metodą ir sudarius sąnario audinių fluorescencijos duomenų bazę gali būti gautos teorinės prielaidos švitinimo ir nesensibilizuotos fluorescencijos detekcijos sistemų sukūrimui. Eksperimentiniai efektyvių fotosensibilizatorių ar nanodalelių poveikių tyrimai uždegiminiams sąnario audiniams leistų atrinkti selektyviausius fotosensibilizatorius ar sintezuotas nanodaleles, kurios sugerdamos šviesą ir išspinduliuodamos šilumą, sunaikins uždegiminę sinoviją. Toliau bus vykdomas uždavinys: diagnostikos ir gydymo tikslais nuolat ieškoma naujų dalelių ar medžiagų, besikaupiančių uždegiminėje reumatoidinėje membranoje, kuriai būdinga aktyvi kraujotaka, metabolinis aktyvumas, nekontroliuojama sinoviocitų proliferacija. Sprendžiant šį uždavinį bus atliekami:

1. Eksperimentiniai efektyvių fotosensibilizatorių ar nanodalelių poveikių uždegiminiams sąnario audiniams tyrimai, kurie leistų atrinkti selektyviausius fotosensibilizatorius ar sintezuotas nanodaleles, kurios sugerdamos šviesą ir išspinduliuodamos šilumą, sunaikins uždegiminę sinoviją. Paraleliai bus analizuojama uždegiminio židinio gydymo poveikio šviesa galimybės.

2. Agresyvių sinovijos fibroblastų diagnostinių raiškų paieškos *in vitro*, koreliacija su artrito eiga tyrimai.

Įgyvendinant antrąjį programos tikslą bus tęsiami darbai eksperimentiniuose gyvūnų sklerodermos modeliuose, siekiant įrodyti šviesos gydomąjį poveikį bei nustatyti galimus pašalinius reiškinius, bus įvertinti šviesos dozavimo ypatumai.

Ankstesniais metais vykdant šią programą sukurtas šviesos diodų, kurie skleidžia siaurajuostes ultravioletinę A1 bei infraraudonąją šviesas, modelis.

Yra gauta šio sukurto šviesos šaltinio - modelio akreditacija klinikiams tyrimui, bus

atliekama pilotinė studija su pacientais, sergančiais sisteminė skleroze. Pagrindiniai ligos požymiai – odos sukietėjimas, trofinės opos bei kraujagyslių pakenkimas. Tyrimo duomenys leis aprašyti šviesos šaltinio saugumą ir eksplotacines savybes bei sukurti šviesos panaudojimo metodiką.

4. Metodologinis tyrimų pagrindimas:

Neinvazinis arterijų standumo tyrimas buvo atliekamas remiantis Wilkinson I.B. (Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Webb D.J. Pulse wave analysis and arterial stiffness. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:S33 - S37) ir O'Rourke M.F. (O'Rourke M.F., Gallagher D.E. Pulse wave analysis. *J Hypertens Suppl* 1966; 14: 147 – 157.) aprašyta metodika ir naudojant Sphygmocor (Sphygmocor (v.7.01) AtCor Medical Pty. Ltd) aparatą. Ultragarsinis endotelio funkcijos tyrimas žasto arterijoje sukeltos hiperemijos metu buvo atliekamas remiantis Celermajer D.S. (Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111 – 1115) aprašyta metodika ir tarptautinėmis nuorodomis (Corretti M., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2000;39:257 – 265. Žasto arterijos skersmeniui matuoti naudotas didelio tikslumo ultragarsinis prietaisas Logiq 7 (General Electric, Solingen, Germany) su 12 MHz dažnio elektroniniu linijiniu davikliu, išilginio bendrosios miego arterijos judėjimo nustatymas ultragarsiniu metodu, naudojant greičio vektorių vaizdinimo programinę įrangą (Siemens syngo US Workstation, Siemens Medical Solutions, Inc. ir Research Arena 2; TomTec imaging systems GmbH), skirtą miokardo išilginio judėjimo ir deformacijos analizei; endotelio funkcijos vertinimas lazerinės doplerografijos būdu PeriFlux System 5000 aparatu.

Kokybiniai ir kiekybiniai plaštakų pirštų nagų guolio kapiliarų pokyčiai, būdingi pirminiam ir antriniam Reino sindromui bus nustatomi šaltos šviesos kapiliaroskopu VideoCap 200.

Klinikinis pacientų artrito dinamikos vertinimas bus atliekamas pagal standartizuotas anketas: vizualinės analogijos skalę (VAS), skaudamų ir ištinusių sąnarių skaičių, ligos aktyvumo indeksą DAS 28 (*angl. disease activity score*). Bus atliekamas uždegiminių plaštakų ir kelių sąnarių tyrimas rentgenologiškai ir sonoskopiškai, nustatant sinovito išreikštumą, erozijų skaičių ir įvertinant šių sąnarių fotoaktyvuojamų sričių fluorescencijos signalus. Fluorescencijai matuoti bus naudojama *Ocean Optics S2000-FL* (*Ocean Optics Inc., USA*) šviesolaidinis fluorimetras, kuriame įmontuota CCD liniuotė registruoja spektrą 360-1000 nm spektriniame intervale. Prietaiso jautrumas 86 fotonai/intensyvumo vnt. Fluorimetras prijungtas prie kompiuterio, spektrų registravimui naudota "Ocean Optics" programa OOIBase32™ Siemens Acuson Antares aparatu, linijiniu davikliu, kurio dažnio diapazonas 7-11,43 MHz bei galios dopleriu bus tiriami plaštakų, riešų, MKF, PIF, kelio sąnariai, vertinami didžiausi artritiniai pakitimai - skystis, sinovitas, paviršių erozijos.

Sinovijos ir kremzlės audinių bandiniai bus paimti iš sergančiųjų reumatoidiniu artritu (RA) ir osteoartritu (OA) chirurginės intervencijos metu pašalintos nereikalingos medžiagos. RA ligonių diagnozė nustatyta remiantis ARA (Amerikos reumatologų asociacijos) kriterijais reumatoidiniam artritui, OA diagnozė – remiantis ARA kriterijais oseoartritui.

Sinovijos fibroblastų ląstelių (SF) kultūros, išskirtos iš uždegiminės sinovijos membranos, bus auginamos pagal standartizuotas metodikas. Bus pasirinktas kolagenu sukeltas artritas kaip patofiziologiškai ir histologiškai RA atitinkantis modelis.

Sergančių kaulų raumenų ligomis bei gydymo efektyvumo ir jo šalutinio poveikio stebėsenos sistema bus parengta sukuriant objektyvių ir subjektyvių sergamumo rodiklių duomenų bazę, panaudojant longitudinalinį tyrimo metodą ir išskiriant reikšmingus stebėjimo parametrus. Tyrimo imtis bus formuojama atsitiktiniu metodu EpiInfo pagalba panaudojant atitinkamus pacientų įtraukimo ir atmetimo kriterijus. Objektyvūs sergamumo duomenys bus

gaunami iš ligos istorijų ir ambulatorinių kortelių, subjektyvūs – pacientų apklausos būdu. Tuo tikslu bus sudaromi klausimynai, įvertinamas jų validumas, atliekami pilotiniai tyrimai. Duomenys bus apdorojami ir hipotezės tikrinamos daugybinių matematinės statistikos metodais.

5. Tyrimų etapai ir jų charakteristika:

5.1. Pirmojo ir antrojo tikslo uždaviniams vykdyti :

2017 metai – 1.1. Įvairaus diametro kraujagyslių funkcijos bei struktūros pažeidimų įvertinimas, sergant sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis. 1.2. Sąnario audinių fluorescencijos duomenų bazės, pagrįstos fluorescencinės diagnostikos metodo taikymu endogeniniais fluoroforais sensibilizuotame uždegiminiame sąnaryje *in vivo* sergant reumatoidiniu artritu sudarymas. 1.3. Sergančiųjų kaulų raumenų sistemos ligomis stebėseną, ankstyvo artrito, gamtinių kurotinių veiksnių efektyvumo tyrimas, biologinės terapijos registro bazės tęstinis pildymas, Sjogreno ligos bazės tęstinis pildymas, stebėseną.

2018 metai. – 1.4. Įvairaus diametro arterijų funkcijos bei struktūros pažeidimų įvertinimas, sergant sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, ligos eigos stebėseną dinamikoje. 1.5. Sąnario audinių fluorescencijos duomenų bazės, pagrįstos fluorescencinės diagnostikos metodo taikymu endogeniniais fluoroforais sensibilizuotame uždegiminiame sąnaryje *in vivo* sergant reumatoidiniu artritu sudarymas. Klinikinių ligos raiškos ir fizikinių spektrinių duomenų sugretinimas. Švitinimo sistemos modeliavimas. 1.6. Sergančiųjų kaulų raumenų sistemos ligomis stebėseną, gamtinių kurotinių veiksnių efektyvumo tyrimas, biologinio registro bazės tęstinis pildymas, Sjogreno ligos bazės tęstinis pildymas, stebėseną. Lietuvos bendros internetinės bazės sudarymo parengiamieji darbai.

2019 metai – 1.7. Įvairaus diametro arterijų funkcijos bei struktūros pažeidimų įvertinimas, sergant sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, inovatyvių savalaikių diagnostikos ir gydymo taktikos metodikų parinkimas. 1.8. Eksperimentinis efektyvių fotosensibilizatorių ar nanodalelių poveikių uždegiminio sąnario audiniams vizualizuoti ir gydyti šviesos poveikyje atrinkimas. 1.9. Sergančiųjų kaulų raumenų sistemos ligomis stebėseną, gamtinių kurotinių veiksnių efektyvumo tyrimas, biologinio registro bazės tęstinis pildymas, Sjogreno ligos bazės tęstinis pildymas, stebėseną. Lietuvos bendros internetinės bazės valdymas.

2020 metai – 1.10. Širdies ligų prevencijos ir gydymo taktikos modeliavimas: inovatyvių savalaikių diagnostikos ir gydymo taktikos metodikų parinkimas sisteminių jungiamojo audinio ligų metu, rezultatų apibendrinimas. 1.11. Eksperimentinis efektyvių fotosensibilizatorių ar nanodalelių poveikių uždegiminio sąnario audiniams vizualizuoti ir gydyti šviesos poveikyje atrinkimas, rezultatų analizė. 1.12. Sergančiųjų kaulų raumenų sistemos ligomis stebėseną, gamtinių kurotinių veiksnių efektyvumo tyrimas biologinio registro bazės tęstinis pildymas, Sjogreno ligos bazės tęstinis pildymas, stebėseną. Lietuvos bendros internetinės bazės sudarymas, valdymas, rezultatų sistemimas.

2021 metai – 1.13. Širdies ligų prevencijos ir gydymo taktikos modeliavimas: inovatyvių savalaikių diagnostikos ir gydymo taktikos metodikų parinkimas sisteminių jungiamojo audinio ligų metu, metodinės rekomendacijos. Unifikuotos kraujagyslių ištyrimo metodikos, tiriant sergančiuosius reumatinėmis ligomis, bei siekiant išaiškinti ankstyvą aterosklerozę, sukūrimas. 1.14. Švitinimo sistemos modeliavimas ir efektyvių fotosensibilizatorių ar nanodalelių poveikių uždegiminio sąnario audiniams vizualizuoti bei gydyti apibendrinimas. 1.15. Sergančiųjų kaulų raumenų sistemos ligomis stebėsenos apibendrinimas, gamtinių kurotinių veiksnių efektyvumo įvertinimas biologinio registro bazės apibendrinimas, Sjogreno ligos stebėsenos apibendrinimas.

6. Numatomi rezultatai (nurodyti kokie laukiami rezultatai)

Kaulų raumenų ligų klinikinių duomenų bazės, biologinės terapijos registras yra svarbios priemonės išaiškinant šių ligų poveikio gyventojams riziką ir gaunant naujų mokslo žinių, reikalingų sergamumui, ligotumui, mirtingumui ir neįgalumui mažinti.

Panaudojus inovatyvius neinvazinius tyrimo metodus bus iširti ankstyvos aterosklerozės pasireiškimo ypatumai sergant sisteminėmis skleroze ir kitomis sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis ir įvertintas jų ryšys su tradiciniais ir netradiciniais kardiovaskulinės rizikos veiksniais.

Ankstyvas endotelio disfunkcijos bei arterijų standumo pokyčių nustatymas leistų užkirsti kelią labai rimtom kardiovaskulinėms komplikacijoms, sergant sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis. Vertinant duomenis, kad Lietuvoje mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų sudaro apie 54 proc. ir yra vienas didžiausių Europoje, manome, kad šis reumatinių ligonių širdies ir kraujagyslių funkcinių - struktūrinių pokyčių tyrimas leis nustatyti veiksnius, sąlygojančius kardiovaskulinių įvykių išsivystymą ir sudarys galimybę ieškoti priemonių jų prevencijai.

Apibendrinus šių tyrimų rezultatus bus parengtos 2 metodinės rekomendacijos: „Širdies ligų inovatyvi savalaikė diagnostika ir gydymas sergantiesiems sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis“, „Unifikuota kraujagyslių tyrimo metodika, tiriant sergančiuosius reumatinėmis ligomis“ ir parengta bei apginta 1 daktaro disertacija.

Sudarius sąnario audinių fluorescencijos duomenų bazę bus gautos teorinės prielaidos švitinimo sistemos sukūrimui. Bus sukurta nesensibilizuotos fluorescencijos detekcijos sistema. Bus atrinkti efektyvūs fotosensibilizatorių ar nanodalelių poveikiai uždegiminio sąnario audiniams vizualizuoti ir gydyti sensibilizacijos poveikyje. Bus atrinkti selektyviausias fotosensibilizatorius ar sintezuotų nanodalelių lokalus poveikis šviesa uždegiminei sinovijai sunaikinti. Gauta Institute sukurto šviesos šaltinio - modelio akreditacija klinikiniam tyrimui, bus atliekama pilotinė studija su pacientais, sergančiais sisteminė skleroze. Pagal tyrimų duomenis bus parengtos šviesos panaudojimo metodinės rekomendacijos ir parengta bei apginta 1 daktaro disertacija.

Įgyvendinant šios programos tikslus planuojama publikuoti ne mažiau 2 straipsnių kasmet leidiniuose, referuojamuose ir turinčiuose citavimo indeksą mokslinės informacijos instituto duomenų bazėje „ISI Web of Science“

7. Rezultatų sklaidos priemonės (rezultatų skelbimas, viešinimas ir populiarinimas)

Gauti atliktų tyrimų rezultatai bus viešiniami, skaitant pranešimus nacionalinėse ir tarptautinėse mokslinėse konferencijose (nemažiau kaip 2-jose kasmet). Be to, tyrimo rezultatai bus viešiniami populiarioje spaudoje, visuomenės sveikatos ir kitų specialistų vartojamoje informacinėje erdvėje, kasmetinėje mokslinėje-praktinėje konferencijoje „Reumatologijos seminarai“.

8. Preliminarus programos lėšų paskirstymas (tūkst. Eur)

Eil. Nr.	Išlaidų pavadinimas	2017 metais	2018 metais	2019 metais	2020 metais	2021 metais	Visai programai (suma)
1.	Programai skirti norminiai etatai, lėšos	8,66 83,04	8,66 83,04	8,66 83,04	8,66 83,04	8,66 83,04	415,2
2.	Kitos lėšos planuojamos programai vykdyti (iš kitų, institutui skirtų valstybės biudžeto bazinio finansavimo lėšų)	231,96	231,96	231,96	231,96	231,96	1 159,8
	Iš viso	315	315	315	315	315	1575

9. Programos trukmė. 2017 - 2021 metai

10. Programos vadovas

prof., habil. dr. Aleksandras Laucevičius, VMTI Inovatyvios medicinos centro Inovatyvių medicinos technologijų ir kurortologijos skyriaus vedėjas, 85 2365010, cardio@cardio.lt