VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ SANTAROS KLINIKOS

MOKSLAS IR INOVACIJOS

2021

Gerbiami kolegos,

2021-ieji Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose paženklinti nesibaigiančia, intensyvia kova su COVID-19 pandemija, per kurią sukaupti mokslo įrodymai reikšmingai gerino šios ligos diagnostikos ir gydymo galimybes, o rekordiškai greitai sukurtos vakcinos tapo vienu iš pagrindinių pandemijos valdymo įrankių. Visa tai leido dar kartą prisiminti, kad sparti mokslo ir inovacijų plėtra yra būtina efektyviai mūsų pacientų ir šalies visuomenės sveikatos apsaugai užtikrinti. Šis leidinys suteikia progą geriau suprasti Santaros klinikose vykdomų tyrimų įvairovę, pastebėti Lietuvos bei tarptautiniu mastu svarbias mokslo iniciatyvas. Daugelis pristatomų projektų ir biomedicininių tyrimų tampa įmanomi tik dėl ilgametės Santaros klinikų specialistų patirties ir nuoseklaus darbo siekiant giliau pažinti ligų priežastis ir raidą, atrasti naujų pagalbos būdų su neįprastomis bei pavojingomis sveikatos būklėmis susiduriantiems pacientams. Džiaugiamės, kad Santaros klinikos kasmet tampa vis reikšmingesniu tarptautiniu mokslo ir inovacijų centru.

Pagarbiai
Generalinis direktorius prof. Feliksas Jankevičius

Turinys

Biomedicininių tyrimų vykdymo skyrius, Inovacijų ir technologijų perdavimo skyrius 5
Biomedicininiai tyrimai ir Mokslinių tyrimų ir eksperimentinės plėtros (MTEP) projektai Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose 5
COVID-19 infekcija: iššūkiai, patirtys ir ateities perspektyva 11
Infekcinių ligų centras 12
Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos prisijungė prie naujo Europos Sąjungos vakcinų tyrimų tinklo VACCELERATE 12
COVID-19 persirgusių pacientų priežiūra 14
Hepatito C viruso sukeltos infekcijos tyrimai – nacionalinės patikros programos pagrindas 15
Žmogaus imunodeficito viruso, virusinio hepatito, tuberkuliozės ir lytiškai plintančių infekcijų prevencijos, testavimo ir priežiūros programa INTEGRATE 16
EuroSIDA tyrimas: ŽIV infekuotų pacientų išeitys 17
Medicininės genetikos centras 19
Lietuvos populiacijos asmenų, sirgusių COVID-19, genomo įvairovės ir sąsajų su ligos rodikliais tyrimas COVID-19_LT 19
Anesteziologijos, intensyviosios terapijos ir skausmo gydymo centras 20
Kritinės būklės COVID-19 pacientų mirštamumo rizikos vertinimo efektyvumas 20
Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centras (HOTC) 22
COVID-19 mokslinių tyrimų kryptis 22
Ūminių leukemijų klinikiniai tyrimai 25
Pažangi terapija onkohematologijoje 27
Genomika ir duomenų mokslas onkologijoje ir hematologijoje 29
Moksliniai projektai su Biobanke sukauptais mėginiais ir sveikatos informacija 30
Hemofilijos ir krešėjimo sutrikimų kompetencijos centras 32
Patirtis ir kompetencijos prižiūrint krešėjimo ligomis sergančius pacientus bei diegiant naujausias gydymo galimybes 32
Vaikų onkohematologijos centras 34
Įgūdžiai, leisiantys pagerinti piktybiniais navikais sergančių vaikų priežiūrą 34
Pasveikusiojo pasas – inovatyvus įrankis vėžį išgyvenusių vaikų priežiūrai 35
Pediatrijos centras 36
COVID-19 liga tarp vaikų įvairiais pandemijos etapais 36
Vaikų chirurgijos, ortopedijos ir traumatologijos centras 39
Kriptorchizmo ir nevaisingumo patogenezė, gydymas ir molekulinė biologija 39
Vaikų chirurgijos, ortopedijos ir traumatologijos centras, Urologijos centras 41
Šlapimo takų obstrukcijos patogenezė, diagnostika ir gydymas 41
Akušerijos ir ginekologijos centras 43
Neinvazinis imunologinių žymenų nustatymas vaisiaus vandenyse priešlaikinio gimdymo metu 43
Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras 45

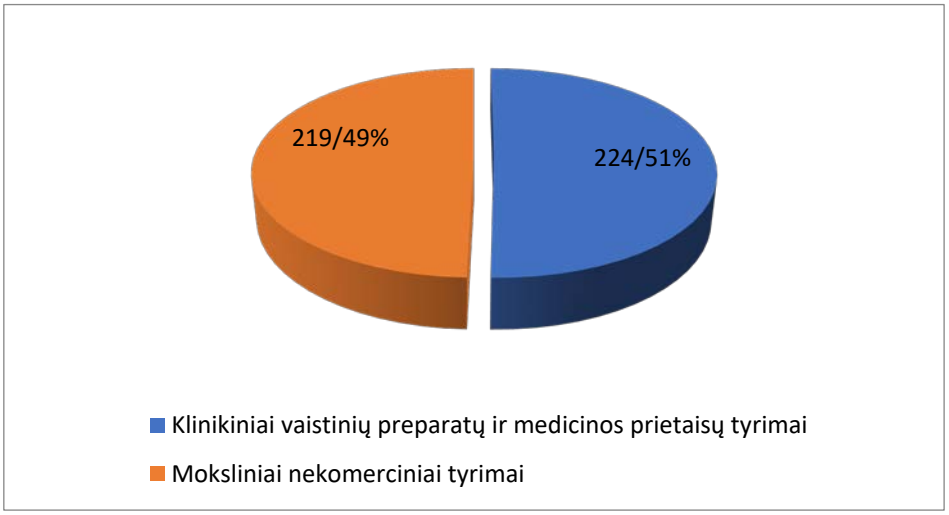
Tarptautinis bendradarbiavimas ir mokslo tyrimai Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centre ... 45
Pilvo ir onkochirurgijos centras ... 47
Nauji pilvo ir onkochirurgijos diagnostikos ir gydymo metodai ... 47
Urologijos centras ... 52
Klinikiniai ir fundamentiniai urologijos tyrimai ... 52
Organų transplantacijos koordinavimo centras ... 54
Unikalios kasos salelių implantacijos ir COVID-19 sirgusio donoro inkstų transplantacijos operacijos 54
Akių ligų centras ... 55
Stuktūrinis ir funkcinis glaukomos progresavimas po trabekulektomijos ... 55
Valstybinis patologijos centras ... 57
Skaitmeninė patologija dirbtiniam intelektui ... 57
Neurologijos centras ... 59
Prehospitalinės insulto priežiūros ir insultą imituojančių būklių pokyčiai per COVID-19 pandemiją ... 59
Tarptautinis insulto mokslo, prevencijos ir gydymo pripažinimas ... 60
Naujas žvilgsnis į epilepsija sergančių asmenų kognityvines funkcijas ir mirties priežastis ... 60
Pulmonologijos ir alergologijos centras ... 64
Daugialypis požiūris į plaučių ir alergines ligas ... 64
Kardiologijos ir angiologijos centras ... 69
Inovatyvių miokardo revaskuliarizacijos gydymo metodų efektyvumas ... 69
Degeneracine aortos vožtuvo angos stenoze sergančių pacientų tyrimai ... 69
Endokrinologijos centras ... 73
Diabeto komplikacijas lemiantys genetiniai ir epigenetiniai veiksniai ... 73
Mikro-RNR molekulinių žymenų nustatymas papiliniam skydliaukės vėžiui diagnozuoti ... 74
Diabeto rizika nėščiųjų diabetu sirgusioms moterims ir jų vaikams – DIARIND tyrimas ... 74
Radiologijos ir branduolinės medicinos centras ... 76
Radiologijos ir branduolinės medicinos centre – nauji diagnostikos ir gydymo sprendimai ... 76
Klinikinės radiacinės priežiūros skyrius ... 80
Jonizuojančiosios spinduliuotės apšvitos tyrimai – raktas į sveikesnę rytdieną ... 80
Vaikų fizinės medicinos ir reabilitacijos centras, Reabilitacijos, fizinės ir sporto medicinos centras ... 83
Vaikų, sergančių cerebriniu paralyžiumi, viso kūno motorikos vertinimas eisenos metu ... 83
Šeimos medicinos centras ... 85
Plauko tyrimas ir moterų rizika susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis ... 85
Retų ligų koordinavimo centras ... 86
Personalizuota retų ligų priežiūra: inovacijos ir tarptautinis bendradarbiavimas ... 86
2021 metais Vilniaus universitete VUL SK darbuotojų apgintos mokslo daktaro disertacijos ... 88

Biomedicininių tyrimų vykdymo skyrius, Inovacijų ir technologijų perdavimo skyrius

Biomedicininiai tyrimai ir Mokslinių tyrimų ir eksperimentinės plėtros (MTEP) projektai Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose

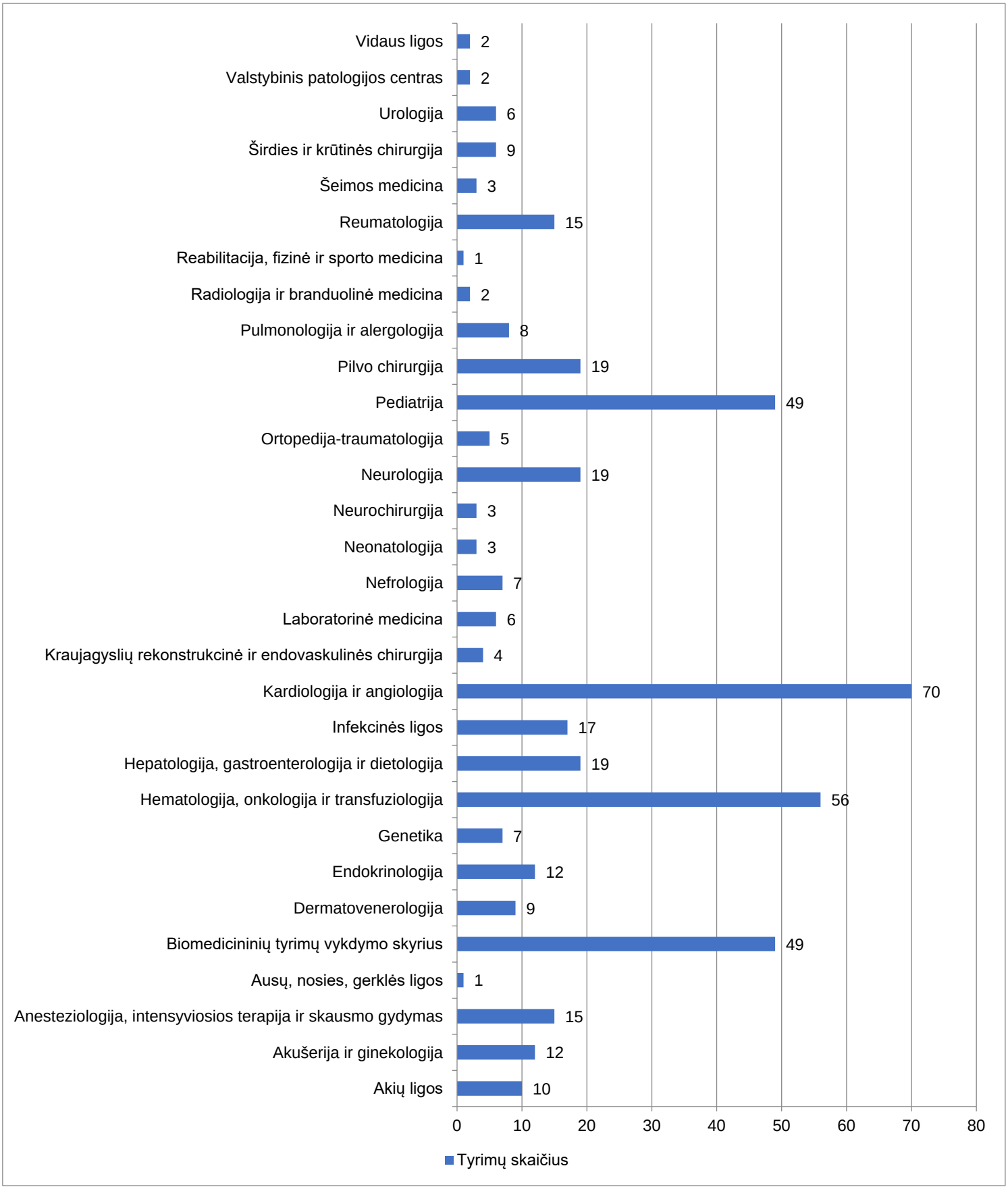
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) viena iš daugelio veiklos sričių yra savarankiškas biomedicininių tyrimų vykdymas. VUL SK nuolat skatinama biomedicininių tyrimų plėtra, prisidedama prie Lietuvos ir Europos Sąjungos (ES) sveikatos politikos formavimo, vykdomi ES bendrų veiksmų ir biomedicininiai projektai. 2021 metais ligoninėje buvo vykdomi šie biomedicininiai tyrimai – epidemiologiniai, retrospektiniai, prospektiniai, klinikiniai vaistų ir medicinos prietaisų biomedicininiai tyrimai, mokslinių tyrimų ir eksperimentinės plėtros projektai kartu su kitomis mokslo įstaigomis, doktorantų ir studentų mokslo tiriamieji darbai bei kiti moksliniai tyrimai. Biomedicininių tyrimų vykdymo veikla yra orientuota į vaistų ir medicinos prietaisų klinikinius tyrimus, lėtinių neinfekcinių ir infekcinių ligų mokslinius tyrimus. VUL SK yra sukurta šiuolaikiška infrastruktūra I-IV fazės klinikinių vaistų, medicinos prietaisų bei kitiems biomedicinos srities moksliniams tyrimams vykdyti.

2021 metais VUL SK vienu metu iš viso buvo vykdomi 443 įvairių terapinių sričių biomedicininiai tyrimai – 219 mokslinių (iš jų 71 inicijuotas 2021 metais), 224 klinikiniai vaistų ir medicinos prietaisų tyrimai (iš jų 44 inicijuoti 2021 metais), 1 pav. Pasirašytos 55 naujos preliminarios ir 44 visos apimties klinikinių vaistų ir medicinos prietaisų tyrimo sutartys, 37 bendradarbiavimo sutartys mokslinių tyrimų tikslu su kitomis Lietuvos ir užsienio mokslo institucijomis. 2021 metais VUL SK buvo vykdoma 40 Mokslinių tyrimų ir eksperimentinės plėtros (MTEP) ir inovacijų projektų, dar 13 – pateikti vertinti.

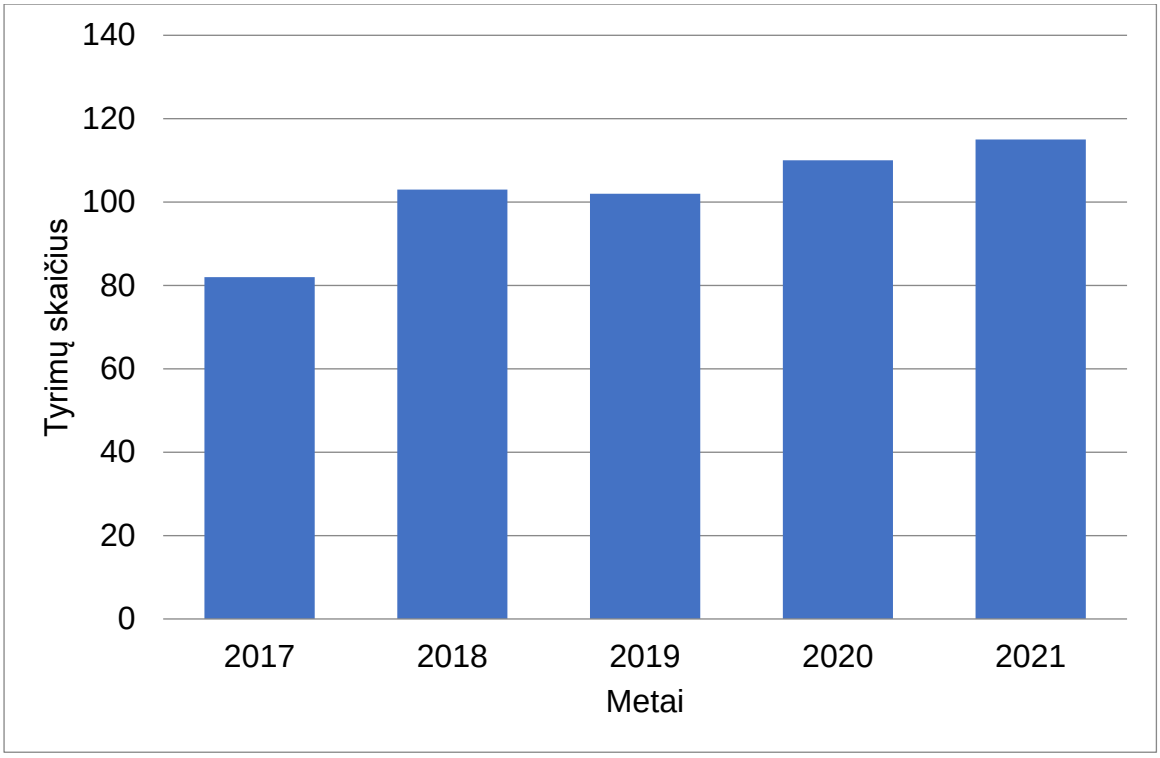


1 pav. 2021 m. VUL SK vykdytų biomedicininių tyrimų pobūdis.

VUL SK pagrindinės biomedicininių tyrimų kryptys: kardiologija ir angiologija, transplantologija ir regeneracinė medicina, onkohematologija, onkologija ir chirurgija, radiologija ir branduolinė medicina, pažangios terapijos vaistinių preparatų, vaikų ligos ir reabilitacija, hepatologija ir gastroentorologija, nevaisingumo gydymas, neurologija, reumatologija, traumatologija, endokrinologija, akušerija ginekologija ir kitos (2 ir 3 pav.).



2 pav. 2021 m. VUL SK vykdytų biomedicininių tyrimų pagrindinės terapinės sritys.



3 pav. Naujų biomedicininių tyrimų inicijavimo dinamika VUL SK.

VUL Santaros klinikose, vieninteliame centre Baltijos šalyse, vykdyti arba vykdomi šie medicinos prietaisų tyrimai:

- APAMA 1 – balionas, skirtas plaučių venų izoliacijai (prieširdžių virpėjimui gydyti),
- AFERA 2 – kateteris ir navigacinė sistema (prieširdžių virpėjimui gydyti),
- Beat to beat – kardiostimuliatoriai, kartu mažina ir arterinį kraujospūdį,
- CCM – kardiostimuliatoriai, gerinantys miokardo kontraktiliškumą,
- Double-Check AF – kartu su Kauno technologijos universitetu vykdomas nekomercinis tyrimas – nešiojamas laikrodis prieširdžių virpėjimui ir ekstrasistolėms nustatyti,
- HYDRA – trankateterinio aortos vožtuvo implantavimo tyrimas (stebėsenos),
- Accu-CINCH – kairiojo širdies skilvelio žiedas, skirtas kairiojo skilvelio geometrijai atstatyti ir mitralinio vožtuvo nesandarumui mažinti,
- FAME III – perkutaninės intervencijos vaistais dengti stentai,
- TRISTAR – triburio vožtuvo žiedas, skirtas vožtuvo korekcijai,
- PLA – pulsinio lauko abliacijos sistemos tyrimas, skirtas gydyti paroksizminį prieširdžių virpėjimą,
- E-SAFE – tyrimas, skirtas stemplės temperatūrai ir atitraukimo zondo nuolatinei temperatūrai matuoti prieširdžių virpėjimo abliacijos metu,
- KALPA™ – tyrimas, skirtas įvertinti medicinos priemonės saugumą ir veiksmingumą bei žemėlapių sudarymo, vaizdavimo ir valdymo galimybes pacientams, kuriems atliekamas kairiojo prieširdžio ausytės uždarymas,
- Leaflex Performer – klinikinis tyrimas, skirtas medicinos prietaiso saugumui ir efektyvumui įrodyti,
- NuVera ICE – kateterio įvedimas atliekant perkutanines procedūras, kurių metu naudojant pertvaros punkciją sudaroma prieiga prie kairiojo prieširdžio;
- CCM-HFpEF – implantuojamo prietaiso, Sphere-9 kateterio ir Affera žymėjimo bei radiodažnuminės pulsinio lauko abliacijos sistemos saugumo ir eksploatacinių savybių tyrimas, skirtas gydyti prieširdžių virpėjimą.

VUL SK biomedicininių tyrimų partneriai yra Abbvie, Amgen, Merck, Servier, Sanofi, Novartis, Bayer, Biotex, Boehringer-Ingelheim, Takeda, Hoffmann-La Roche, Shire, Celgene, Odonate Therapeutics, Gilead, Biogen, Pfizer, Dr. Falk Pharma ir kiti inovatyvios farmacijos pramonės atstovai. VUL SK medicinos prietaisų tyrimų partneriai yra Micro Interventional Devices Inc., St.

Jude Medical koordinacinis centras, Medtronic, Millipede, PiCardia, NuVera Medical, K2 Medical Ltd. ir kiti atstovai.
VUL SK mokslinės veiklos partneriai yra Vilniaus universitetas (Lietuva), Lietuvos mokslų taryba (Lietuva), Nacionalinis vėžio institutas (Lietuva), Inovatyvios medicinos centras (Lietuva), Gedimino technikos universitetas (Lietuva), Kauno technologijos universitetas (Lietuva), Biotechnologijos institutas (Lietuva), New York University School of Medicine (JAV), Kelno universitetas (Vokietija), Rostoko universitetas (Vokietija), Stanford universitetas (Didžioji Britanija), Alborgo universitetas (Danija), Erlangeno universitetinė ligoninė (Vokietija), Heidelbergo universitetinė ligoninė (Vokietija), Menzies tyrimų institutas (Tasmanija), INSERM tyrimų institutas (Prancūzija), Tarptautinės specialistų draugijos, Olandijos-Belgijos kooperatinė hematologijos onkologijos tyrimų grupė HOVON, Vienos medicinos universitetas, Hamiltono Sveikatos Mokslų Korporacija, EuroSurg Collaboration, Karolinskos Universiteto Ligoninė, Leipzigo universitetas, Heidelbergo universitetas, Dublino Universiteto kolegija, Nacionalinis Airijos Universitetas Dubline ir kitos mokslo įstaigos.

Remdamasi LR švietimo, mokslo ir sporto ministerijos įsakymu, Lietuvos mokslo taryba kasmet atlieka ekspertinį universitetų ir mokslinių tyrimų institutų mokslinių tyrimų ir eksperimentinės plėtros (MTEP) vertinimą. Nuo 2021 m. spalio mėn. skelbiami 2020 m. institucijų vykdytos veiklos vertinimo rezultatai. Lietuvos mokslo tarybai atliekant kasmetinį institucijų mokslinių tyrimų ir eksperimentinės plėtros (MTEP) ir meno veiklos vertinimą yra nagrinėjami institucijų mokslo sklaidos vienetai (darbai) ir lėšos, gautos iš MTEP projektų ir MTEP sutarčių. Lietuvos mokslo tarybos ekspertai kiekvienoje mokslo srityje įvertina Institucijų lėšas ir nustato mokslo sklaidos vienetų (darbų) kasmetinio vertinimo įverčius.

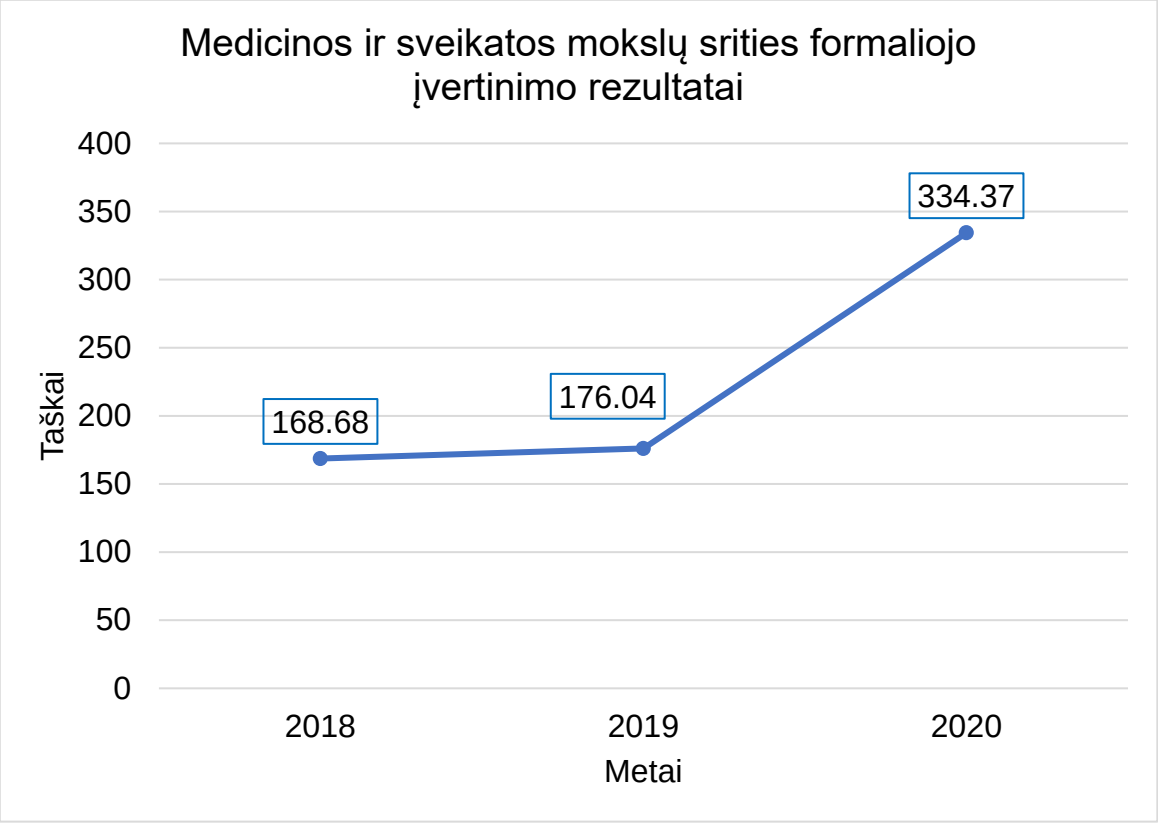
Vertindami gamtos (N), technologijos (T), medicinos ir sveikatos (M), žemės ūkio (A), socialinių (S) mokslų sričių straipsnius, ekspertai įpareigoti sudaryti žurnalų, kuriuose paskelbti straipsniai neįskaitomi, sąrašus. Jie atnaujinami kiekvieno vertinimo metu ir gali pasitarnauti kaip rekomendacijos, pagelbėjančios tyrėjams pasirinkti tinkamą žurnalą.

Pabaigus mokslo sričių mokslo sklaidos vienetų (darbų) vertinimą sudaromi tarptautiniu mastu pripažįstamų leidyklų sąrašai pagal mokslo sritis ar jų grupes: N, T, M, A, S ir humanitarinių (H). Šie sąrašai kiekvienais metais tikslinami, jais institucijos gali remtis, besirinkdamos tinkamą leidyklą. Po vertinimo atnaujinamas tarptautinių programų MTEP projektų sąrašas, jame nurodyta, kurie tarptautiniai projektai pripažįstami MTEP, ir kokia dalimi gali būti įskaitytos jų lėšos.

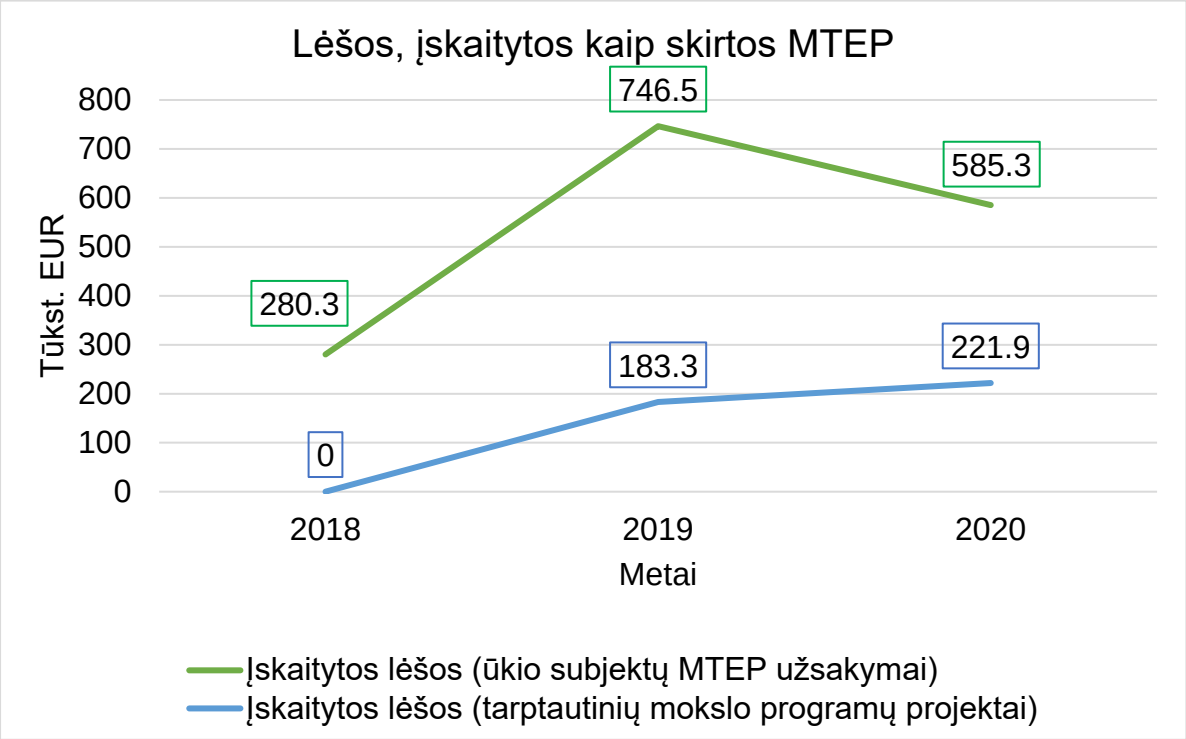
Remiantis Lietuvos mokslo tarybos (LMT) skelbiamais rezultatais, VUL SK už 2020 m. ataskaitinius metus buvo pateikti 154 publikuoti moksliniai darbai. **Lyginant su ankstesniais penkeriais metais, 2020 metais publikuotų mokslinių darbų pateikta apie 2-3 kartus daugiau (2015 m. vertinimui pateikti 57 mokslo darbai, 2016 m. – 74 darbai).**

LMT atlikus institucijų 2020 metais paskelbtų mokslo sklaidos vienetų (darbų) vertinimą, VUL SK įskaitytų **formaliojo vertinimo mokslo sklaidos vienetų (darbų) svertinė taškų suma – 334.37 (4 pav.).** Atsižvelgiant į skelbiamus rezultatus, VUL SK yra trečiojoje pozicijoje iš 18 institucijų.

Remiantis LMT skelbiamais MTEP projektų ir sutarčių vertinimo rezultatais, VUL SK yra antra institucija medicinos ir sveikatos mokslų srityje, dalyvaudama tarptautinių mokslo programų projektuose gavusi daugiausiai lėšų – 221,94 tūkst. Eur. (5 pav.). Taip pat VUL SK, vykdydama ūkio subjektų mokslinių tyrimų ir eksperimentinės (socialinės, kultūrinės) plėtros užsakymus (USU), gavo 585,32 tūkst. Eur. Remiantis vertinimo rezultatais VUL SK yra daugiausiai lėšų gavusi medicinos ir sveikatos mokslų srities institucija, vykdydama USU.

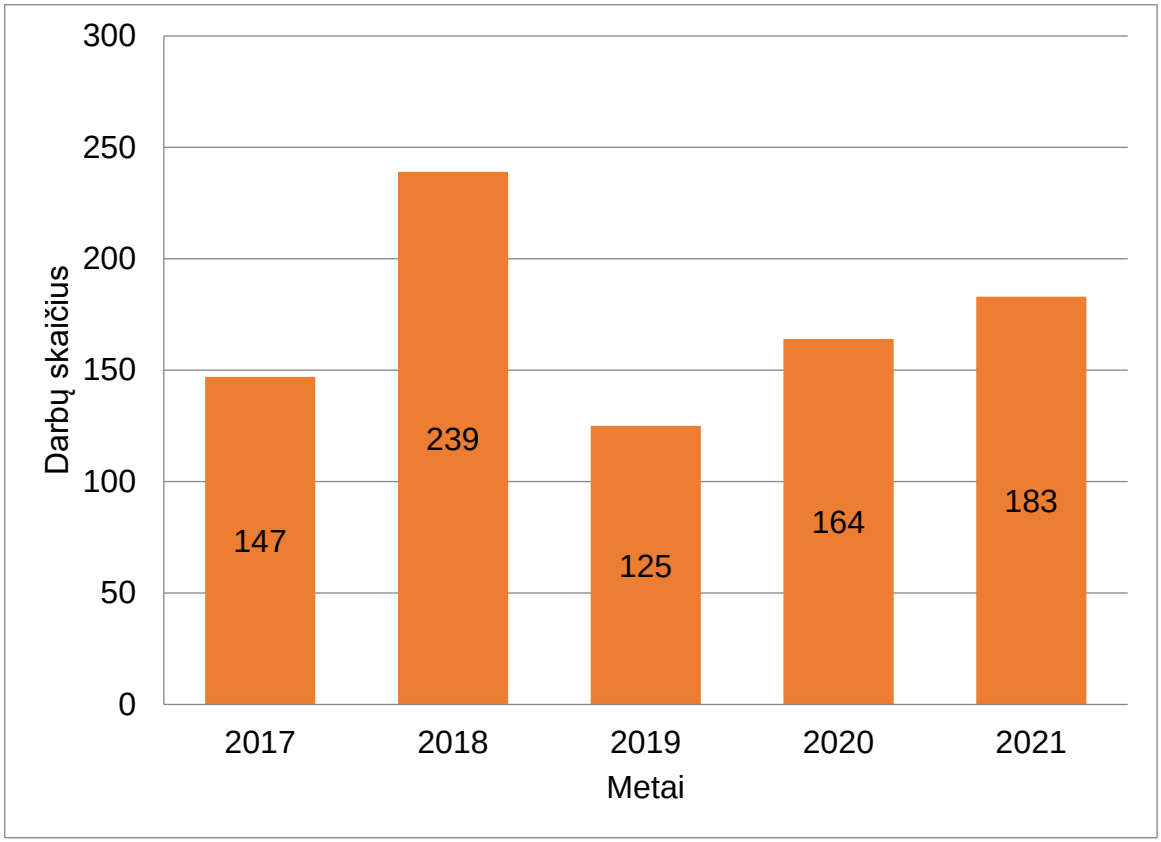


4 pav. Lietuvos mokslo tarybos ekspertinio universitetų ir mokslinių tyrimų institutų mokslinių tyrimų ir eksperimentinės plėtros (MTEP) vertinimo rezultatai 2018-2020 m.



5 pav. Lietuvos mokslo tarybos ekspertinio universitetų ir mokslinių tyrimų institutų mokslinių tyrimų ir eksperimentinės plėtros (MTEP) vertinimo metu VUL SK įskaitytos MTEP lėšos.

VUL SK kaip Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto bazėje 2021 metais buvo parengta 14 daktaro disertacijų, keliasdešimt bakalaurų, magistrų, studentų baigiamųjų darbų, kuriems vadovavo ligoninėje dirbantys specialistai (6 pav.). VUL SK yra viena pagrindinių praktikos bazių medicinos, slaugos ir visuomenės sveikatos mokslo krypčių studentams.

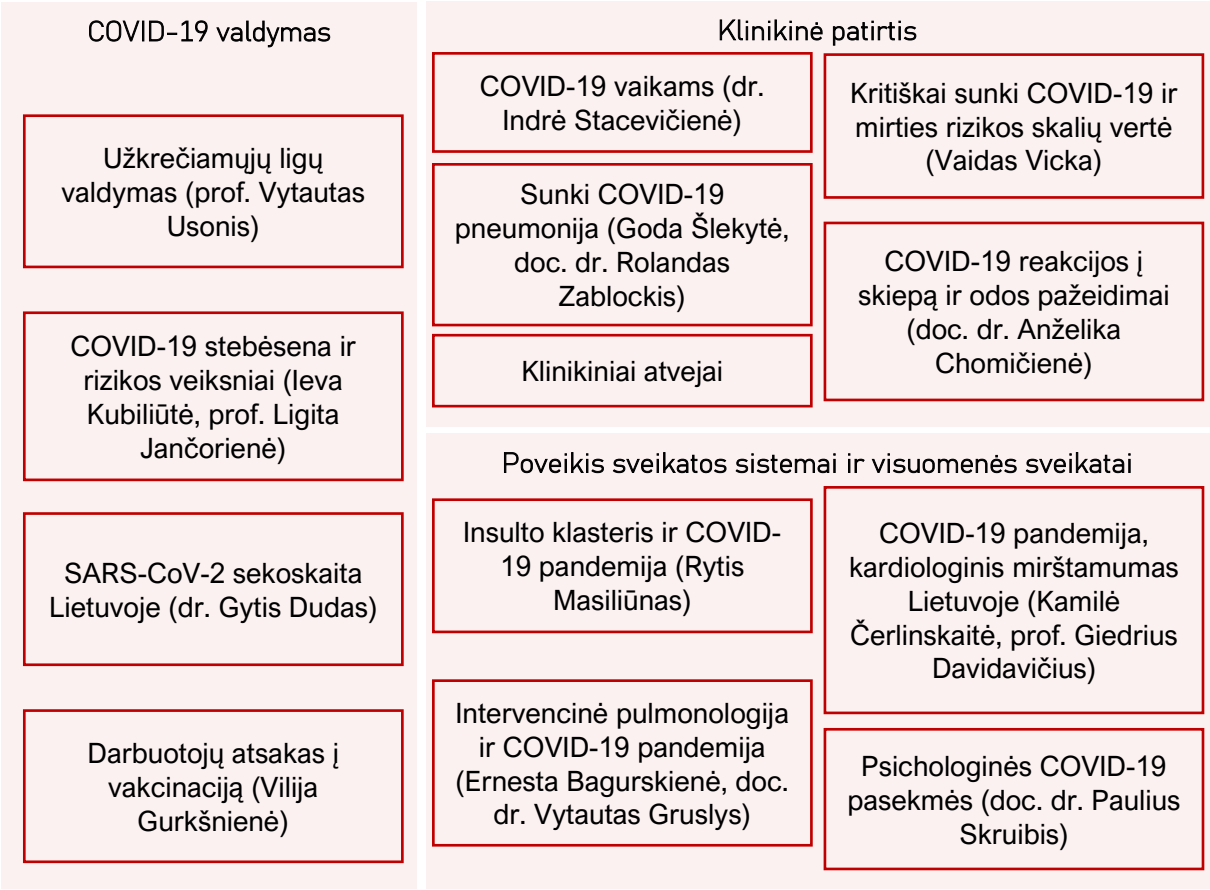


6 pav. Studentų tiriamųjų darbų dinamika VUL SK.

VUL SK yra gavusios Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos leidimą organizuoti Geros klinikinės praktikos mokymus (GKP). Geros klinikinės praktikos pagrindų ir tobulinimosi mokymus galima išklausyti nuotoliniu būdu: tyrėjams suteikiama galimybė bet kuriuo metu, bet kurioje jiems patogioje vietoje išklausyti mokymų kursą ir išlaikyti testą. Sėkmingai išklausius ir išlaikius testą, suteikiamas Geros klinikinės praktikos pagrindų (8 akad. val.) mokymų sertifikatas arba Geros klinikinės praktikos tobulinimosi / žinių atnaujinimo (4 akad. val.) mokymų sertifikatas.

COVID-19 infekcija: iššūkiai, patirtys ir ateities perspektyva

2021 metų rugsėjo 2 dieną Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos ir Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas pirmą kartą organizavo hibridinę (nuotolinę ir „gyvą“) konferenciją koronavirusinės infekcijos tema „COVID-19 infekcija: iššūkiai, patirtys ir ateities perspektyva“, skirtą visų specialybių gydytojams ir medicinos psichologams. Konferencijos programa buvo įvairialypė ir leido geriau pažinti skirtingų specialybių atstovų požiūrį į COVID-19 pandemijos keliamus iššūkius, jos valdymą, pristatyti atliktus tyrimus (1 pav.). Siekiant valdyti COVID-19 plitimą, teikti optimalią priežiūrą infekuotiems asmenims ir suprasti ilgalaikes pandemijos pasekmes visuomenės sveikatai bei sveikatos sistemoms, įgaunama neįkainojamos patirties, padėsiančios ateityje efektyviau kovoti su visuotinėmis sveikatos krizėmis. Konferencijos išvakarėse buvo organizuota nuotolinė spaudos konferencija žiniasklaidai, sulaukusi didžiulio visuomenės dėmesio dėl temos aktualumo ir aktualijas pristačiusių specialistų originalių įžvalgų ir pasisakymų.



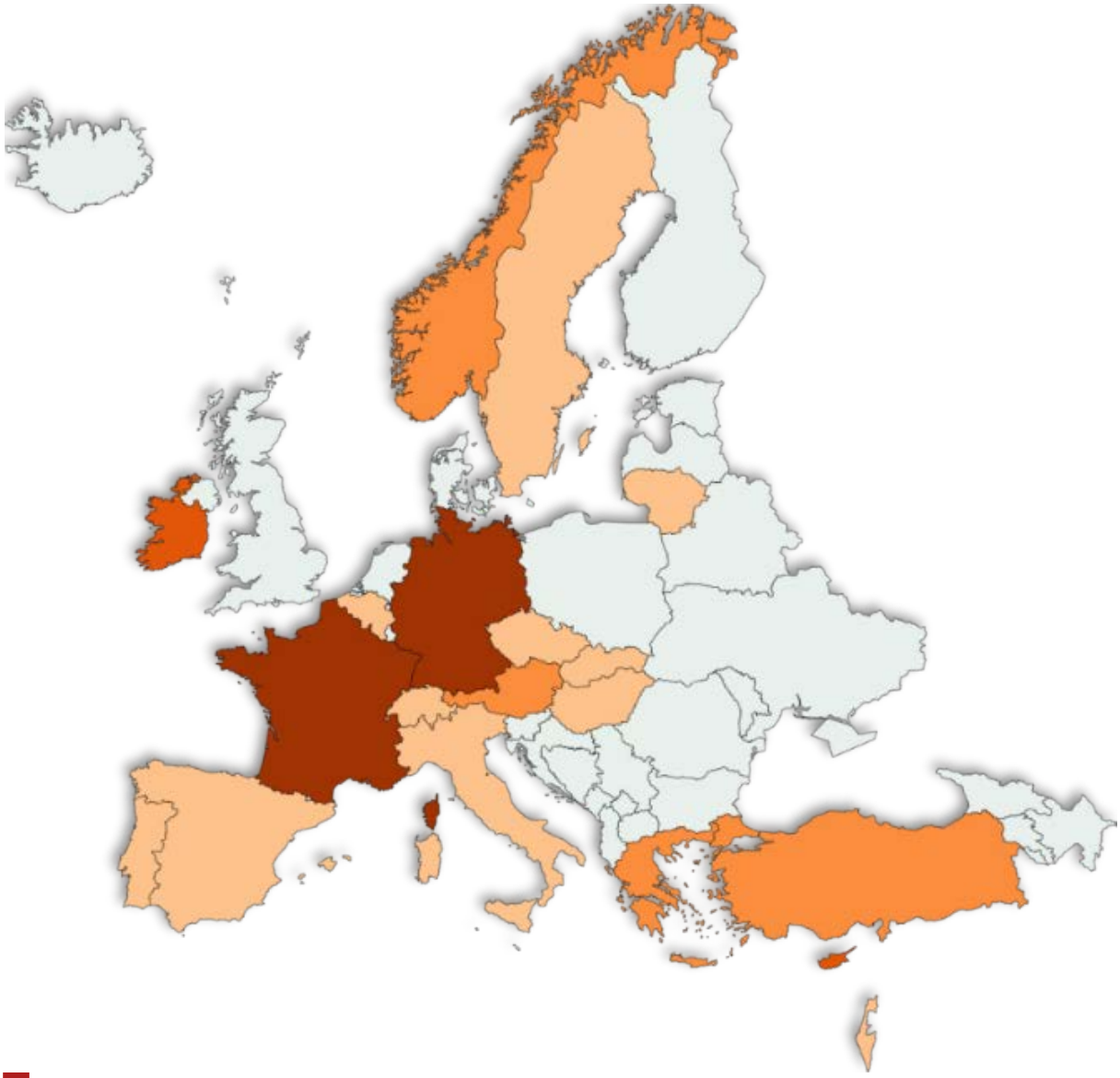
1 pav. Konferencijos tematika.

Infekcinių ligų centras

Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos prisijungė prie naujo Europos Sąjungos vakcinų tyrimų tinklo VACCELERATE

Europos Sąjunga (ES) iš programos „Horizontas 2020“ fondo skyrė 12 mln. eurų, kad būtų galima nedelsiant sukurti naują vakcinų tyrimų tinklą. VACCELERATE (**projekto koordinatorė Lietuvoje prof. Ligita Jančorienė**) sujungs visas Europos šalis, dalyvaujančias kuriant vakciną nuo COVID-19 ligos, ir sudarys visos Europos antros ir trečios fazės COVID-19 vakcinų tyrimų centrų konsorciumą. Norint pasiekti ilgalaikį visos Europos gyventojų visuomeninį imunitetą, reikia tęsti minėtų fazių COVID-19 vakcinų klinikinius tyrimus. Šie tyrimai dabar bus koordinuojami pasitelkiant Europos mokslinių tyrimų tinklą VACCELERATE. Projektui VACCELERATE vadovauja Kelno universitetinės ligoninės (Vokietija) atstovai. Šiuo metu projekte dalyvauja 26 partneriai iš 16 ES valstybių narių ir 5 ES asocijuotų šalių, taip pat raginamos prisijungti ir kitos šalys. VACCELERATE bus sukurtas kaip tinklas, skirtas pasirengti pandemijai, kuris sukurs tinkamas struktūras, sudarančias sąlygas greitai ir efektyviai išbandyti naujas vakcinas kandidates net ir po COVID-19 pandemijos. VACCELERATE organizuos suinteresuotų šalių darbo grupę, kuri palengvins strategines diskusijas ir įvertins bei įvardins visuomenės sveikatos priežiūros poreikius kartu su sveikatos priežiūros institucijomis, vakcinų kūrėjais ir tarptautinėmis vakcinų iniciatyvomis. VACCELERATE metu bus vienijamos klinikinių tyrimų atlikimo vietos ir ekspertų žinios, skatinamas skaidrus keitimasis patirtimi kuriant vakcinas. Taigi planuojama koordinuoti vakcinų bandymus visose ES valstybėse narėse ir su ES asocijuotose šalyse po vienu strateginiu-moksliniu skėčiu.

Svarbus žingsnis kuriant šį tinklą yra nustatyti klinikinių tyrimų vietas ir laboratorijas, galinčias atlikti vakcinų klinikinius tyrimus Europoje. Puslapyje www.euvap.eu jau registruota daugiau nei 200 klinikinių tyrimų vietų, projekto metu joms bus pritaikyti darnieji standartai. VACCELERATE palengvins prieigą prie vakcinų tyrimuose dalyvauti norinčių savanorių, bus sukurti savanorių registrai (**https://www.vaccelerate.eu/volunteer-registry/index.html**), 1 pav. Platforma skatins rinkti duomenis bendrai, lems atvirus informacijos mainus ir duomenų konsolidaciją. Duomenų analizė leis išsiaiškinti problemas, būdingas vakcinų kūrimo procesui pandemijos metu, ieškoti jų sprendimų, atsakymų į kitus aktualius visuomenės sveikatos klausimus. Europos Komisija siekia pasitelkti VACCELERATE, kad ilgainiui vakcinų kūrimo pajėgos ES būtų didelės.



Užsiregistravo >30 tūkst. savanorių
Užsiregistravo 100-550 savanorių
Užsiregistravo 50-100 savanorių
Užsiregistravo 0 savanorių

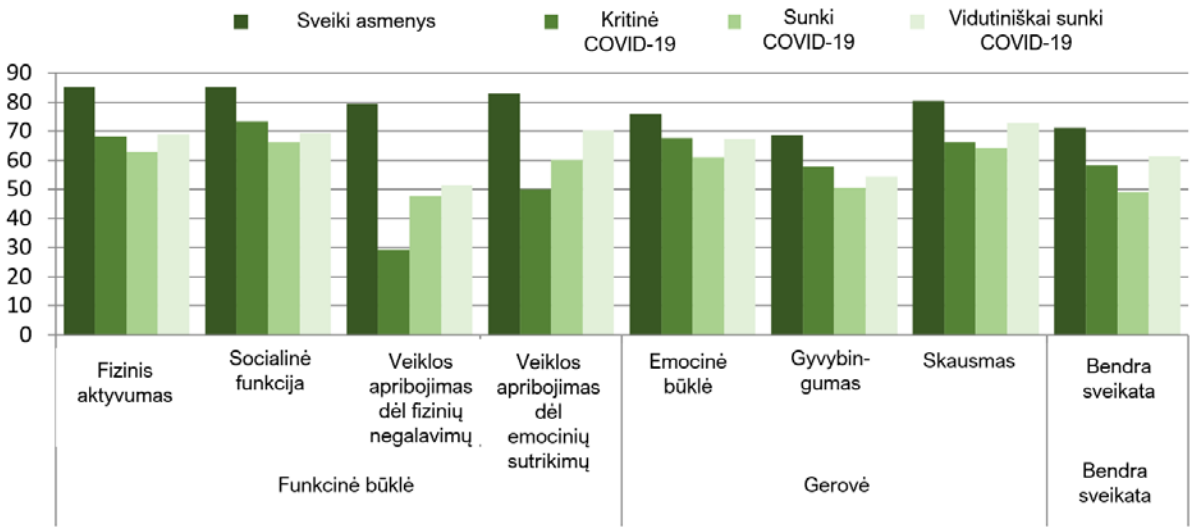
1 pav. Šalys su aktyviu VACCELERATE savanorių registru (www.vaccelerate.eu/volunteer-registry/index.html)

COVID-19 persirgusių pacientų priežiūra

Prasidėjus COVID-19 pandemijai, Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos (VUL SK) tapo vienu iš pagrindinių Lietuvos COVID-19 gydymo centrų. Dauguma SARS-CoV-2 užsikrėtusių ir hospitalizuotų pacientų pasveiko net ir po kritiškai sunkios COVID-19 ligos. Dėl didelio tokių asmenų skaičiaus tapo ypač svarbu išsiaiškinti, kokios įmanomos ilgalaikės COVID-19 pasekmės, kokia ligos įtaka kvėpavimo sistemos funkcijai, ar esama tolesnių sveikatos priežiūros paslaugų poreikio. Siekiant atsakyti į šiuos klausimus, COVID-19 persirgusių pacientų sveikatos būklė VUL SK gydytojų buvo toliau stebima ambulatoriškai.

Pirminiai 51 paciento, persirgusio COVID-19, duomenys 2021 metų pradžioje buvo vertinti daugiadalykės specialistų komandos, kurią sudarė pulmonologai, radiologai, infekcinių ligų gydytojai (**koordinatorė prof. Ligita Jančorienė**). Tyrimo tikslas buvo įvertinti pacientų plaučių funkciją, fizinį pajėgumą, likusius radiologinius pokyčius ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę.

Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 56 metai, 35,3 proc. pacientų sirgo vidutiniškai sunkia, 41,2 proc. – sunkia, o 23,5 proc. – kritiškai sunkia COVID-19 ligos forma[1]. Duomenų analizė atskleidė, kad 47,2 proc. pacientų plaučių funkcija buvo prastesnė nei įprastai, o apie trečdalio fizinis pajėgumas (vertintas kaip šešių minučių ėjimo testo rezultatas) buvo sumažėjęs. Krūtinės kompiuterinės tomografijos vaizduose beveik visiems pacientams rasta pakitimų, iš kurių dažniausias – matinio stiklo vaizdas. SF-36 klausimyno, leidžiančio vertinti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, rezultatai atskleidė, kad sveikatos būklę pacientai vertina kaip suprastėjusią visuose domenuose, o žemiausi įverčiai nustatyti veiklos apribojimų dėl fizinių negalavimų, gyvybingumo, bendros sveikatos domenams (1 pav.).



1 pav. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimas tarp COVID-19 liga sirgusių asmenų ir sveikos populiacijos.[1]

Tyrimo duomenys atskleidžia, kad COVID-19 pneumonija persirgę asmenys jaučia ligos pasekmes net ir praėjus dviem-trims mėnesiams, jiems rekomenduotinos papildomos ambulatorinės paslaugos (pavyzdžiui, reabilitacija, psichologinė pagalba ir kt.). Taip pat reikalinga toliau kaupti ir vertinti duomenis, kurie leistų suprasti sveikatos pokyčius ir paslaugų poreikius praėjus dar ilgesniam laikui po ligos. Be to, kol kas nėra tiksliai žinoma, kokie genetiniai, imuniniai ar kiti veiksniai lemia polinkį sirgti sunkiomis COVID-19 ligos formomis ir po jų turėti ilgalaikį plaučių pažeidimą. Taigi tolesnis persirgusių asmenų ištyrimas turėtų būti papildytas imuninių žymenų ir genetine analize – pastaroji leistų geriau suprasti sunkesnę COVID-19 infekciją ir prastesnes jos išeitis lemiančius veiksnius.

Literatūra

1. Strumiliene E, Zeleckiene I, Bliudzius R, et al. Follow-Up Analysis of Pulmonary Function, Exercise Capacity, Radiological Changes, and Quality of Life Two Months after Recovery from SARS-CoV-2 Pneumonia. Medicina (Kaunas). 2021;57(6):568. Published 2021 Jun 3. doi:10.3390/medicina57060568

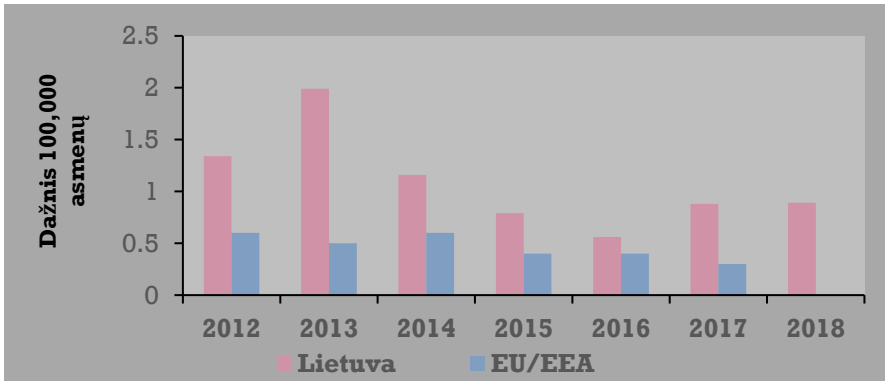
Hepatito C viruso sukeltos infekcijos tyrimai – nacionalinės patikros programos pagrindas

Hepatito C viruso (HCV) sukelta infekcija ir jos komplikacijos yra viena iš pagrindinių mirštamumo priežasčių visame pasaulyje. Praeityje sunkiai valdomos infekcijos eliminavimas tapo realus atsiradus efektyviems vaistams, veikiantiems HCV. **Pasaulinė sveikatos organizacija 2015 metais iškėlė tikslą iki 2030 metų eliminuoti HCV infekciją kaip svarbią visuomenės sveikatos problemą.** Norint tai įgyvendinti, būtina anksti identifikuoti pagrindines rizikos grupes, išaiškinti visus užsikrėtusiuosius ir sergančiuosius bei laiku juos nusiųsti į gydymo įstaigas. Lietuvoje šiuo metu nėra vykdoma sisteminga patikra dėl HCV infekcijos, o privalomai dėl krauju plintančių infekcijų tiriami tik kraujo ar jo produktų donorai.

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Infekcinių ligų centro gydytojai **(vadovė prof. Ligita Jančorienė),** bendradarbiaudami su Vilniaus universiteto Medicinos fakultetu **(doktorantė Samanta Grubytė ir kt.),** atliko tyrimą, kurio uždaviniai buvo įvertinti HCV infekcijos epidemiologinius dėsningumus ir pagrindinius rizikos veiksnius:

- Atlikta ūminio virusinio hepatito C atvejų, užregistruotų Užkrečiamųjų ligų ir jų sukėlėjų valstybės informacinėje sistemoje 2005-2018 m., aprašomoji analizė.
- Įvertintas HCV infekcijos paplitimas, sergamumas ir kraujo produktų perpylimo liekamoji rizika 2004-2018 m. Nacionaliniame kraujo centre.

Tikimasi, kad tyrimo metu nustatyti pagrindiniai HCV infekcijos rizikos veiksniai turės taikomąją svarbą ir bus aktualūs nacionaliniu mastu priimant įrodymais pagrįstus medicininius sprendimus[1,2]. Tyrimas parodė, kad nustatomų HCV infekcijos atvejų skaičius Lietuvoje stabiliai mažėja, tačiau sergamumo rodikliai išlieka didesni nei kitose Europos šalyse (1 pav.). Tai patvirtina hipotezę, kad HCV infekcijos valdymas turi būti stiprinamas dažniau testuojant šalies gyventojus, ypač rizikos grupių asmenis.



1 pav. Ūminio virusinio hepatito C atvejų dažnis Lietuvoje ir Europos Sąjungos/ Europos ekonominės erdvės valstybėse, 2012-2018 m.[1,2]

Tyrėjai planuoja parengti HCV infekcijos rizikos veiksnių vertinimo klausimyną, kuris galėtų būti naudojamas pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigose skiriant laboratorinius tyrimus HCV infekcijai nustatyti. Šiam tikslui įgyvendinti atliekamas atvejo-kontrolės tyrimas, kuris padės nustatyti pagrindinius rizikos veiksnius, įtrauktinus į minėtą klausimyną. Tyrime dalyvauja 119 VUL SK pacientų, sergančių lėtiniu hepatitu C, ir 119 kontrolinės grupės asmenų.

Literatūra

1. Grubyte S, Urboniene J, Nedzinskiene L, Jancoriene L. The Epidemiological Patterns of Hepatitis C in Lithuania: Changes in Surveillance from 2005 to 2018. Medicina (Kaunas). 2021;57(10):1120. Published 2021 Oct 17. doi:10.3390/medicina57101120
2. Grubyte S, Urboniene J, Nedzinskiene L, et al. Prevalence, incidence and residual risk of transfusion transmitted viruses (HBV, HCV and HIV infections) in Lithuanian blood donors from 2004 to 2018: The incidence/window-period model study. PLoS One. 2021;16(2):e0246704. Published 2021 Feb 19. doi:10.1371/journal.pone.0246704

Žmogaus imunodeficito viruso, virusinio hepatito, tuberkuliozės ir lytiškai plintančių infekcijų prevencijos, testavimo ir priežiūros programa INTEGRATE

Trečiojoje Europos Komisijos Sveikatos programoje (2014-2020 m.) prioritetas skirtas integruotam požiūriui į skirtingų ligų priežiūros taktikas – siekta ieškoti pigių ir efektyvių intervencijų įvairioms sveikatos būklėms diagnozuoti ir gydyti. Infekcinių ligų priežiūra dažniausiai vykdoma esant ir Europos, ir nacionalinio lygio veiksmų programoms, kurios yra specifiškos atskiroms ligoms. 2017 metais Europoje pradėtos INTEGRATE strategijos (**VUL Santaros klinikų atstovė – prof. Raimonda Matulionytė**) tikslas – tarpusavyje sieti žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV), virusinio hepatito, tuberkuliozės (TB) ir lytiškai plintančių infekcijų (LPI) prevencijos, testavimo ir priežiūros taktikas.

INTEGRATE esmė – rasti būdų, kaip efektyvią patirtį diagnozuoti vieną infekcinę ligą, ją gydyti ir vykdyti jos prevenciją galima pritaikyti kitų ligų atveju. Visų pirma, peržiūrimi jau egzistuojantys konkrečios ligos priežiūros įrankiai, o vėliau siekiama juos adaptuoti ir pilotiniu būdu taikyti kitoms infekcinėms ligoms, vertinti šio proceso efektyvumą. Vienas iš INTEGRATE tikslų – įvertinti galimybes testuoti dėl ŽIV, virusinių hepatitų, LPI ir TB vienu metu. Tyrimai ir testavimo paslaugos, sukurtos ŽIV, jau suteikė daug įrodymų, kad diagnostikos metu ypač naudinga naudoti kombinuotus testus tikslinėms pacientų grupėms. Taigi buvo nuspręsta tirti, kaip ŽIV infekcijai adaptuotos metodikos galėtų būti išplėstos kitoms infekcinėms ligoms diagnozuoti ir gydyti.

Pilotinis tyrimas atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Dermatovenerologijos centre – asmenims, atvykstantiems su ŽIV infekcijai būdingomis indikacinėmis ligomis (IL), buvo siūlomas ištyrimas ir dėl ŽIV, ir dėl hepatito C viruso (HCV). Be to, pacientams, sergantiems LPI, pasiūlytas tyrimas ir dėl hepatito B viruso (HBV). Pilotinio tyrimo pradžioje ŽIV testavimas atliktas visiems, atvykstantiems su viena iš šių IL: seborėjiniu dermatitu, kandidoze, psoriaze, *herpes zoster*, *herpes simplex* infekcija arba LPI. Ištyrimas dėl HCV su IL atvykusiems pradėtas siūlyti praėjus 10 mėnesių nuo tyrimo pradžios, o paskutinius 6 mėnesius pradėtas testavimas ir dėl HBV, kaskart nustačius LPI. Siekiant palengvinti pilotinį testavimą esant IL, centro darbuotojai buvo apmokyti, vyko dažni aptarimai, taikytas “plan-do-study-act“ metodas,

leidžiantis struktūruotai diegti ir vertinti darbo pokyčius, viso proceso metu mokytis, koreguoti veiksmų taktiką.

Tyrime dalyvavo 3664 individai nuo 18 iki 65 metų: 1592, sergantys LPI, 2072, turintys kitų dermatologinių IL. Per 18 pilotinio tyrimo mėnesių testavimo dėl ŽIV dažnis padidėjo nuo 10,6 proc. (tarp 0 ir 37 proc. esant *herpes simplex* ir LPI, atitinkamai) iki 71,0 proc. (tarp 43 ir 97 proc. esant *herpes simplex* ir LPI, atitinkamai). Per 11 mėnesių dėl HCV tirta 83 proc. pacientų, turinčių IL (tarp 57 ir 98 proc. esant *herpes simplex* ir LPI, atitinkamai). Per 6 mėnesius LPI sergančių individų testavimas dėl HCV padidėjo nuo 0,8 iki 98 proc. , o dėl HBV – nuo 0,6 iki 92 proc.. Per visą tyrimo laikotarpį buvo diagnozuoti trys nauji ŽIV atvejai (0,08 proc. teigiamumas) – vienas pacientas sirgo *herpes zoster* infekcija (3,7 proc. teigiamumas), vienas – seborėjiniu dermatitu (0,5 proc. teigiamumas), vienas – LPI (0,06 proc. teigiamumas). Visi asmenys siųsti gydytis. Aštuoniems asmenims diagnozuota aktyvi HCV infekcija (0,47 proc. teigiamumas) – penki sirgo LPI (0,54 proc. teigiamumas), 3 – sunkia psoriaze (0,53 proc. teigiamumas). Taip pat nustatyti du nauji HBV atvejai asmenims, sirgusiems LPI (0,44 proc. teigiamumas). Visi ŽIV, HCV ir HBV tyrimai buvo serologiniai ir visi individai, kuriems testai buvo teigiami, siųsti tolesniems tyrimams atlikti bei gydytis infekcinių ligų ligoninėje.

Pilotinė studija atskleidė, kad **pasirinkta strategija gali sėkmingai padidinti ŽIV, HCV, HBV ir LPI testavimo dažnį sveikatos priežiūros įstaigose.** Nuo šiol ji tapo dalimi rutininės VUL SK Dermatovenerologijos centro praktikos.

Literatūra

1. Matulionytė R, Jakobsen ML, Grecu VI, et al. Increased integrated testing for HIV, hepatitis C and sexually transmitted infections in health care facilities: results from the INTEGRATE Joint Action pilots in Lithuania, Romania and Spain. BMC Infect Dis. 2021;21(Suppl 2):845. Published 2021 Sep 13. doi:10.1186/s12879-021-06537-2.
2. Simões D, Matulionyté R, Stoniene L, et al. National multi-stakeholder meetings: a tool to support development of integrated policies and practices for testing and prevention of HIV, viral hepatitis, TB and STIs. BMC Infect Dis. 2021;21(Suppl 2):795. Published 2021 Sep 13. doi:10.1186/s12879-021-06492-y

EuroSIDA tyrimas: ŽIV infekuotų pacientų išeitys

EuroSIDA yra perspektyvinė stebėjimo tipo kohortų studija, kurios metu stebimi suaugę žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) infekuoti asmenys (angl. people living with HIV, PLHIV). Tyrimo tikslas – vertinti ilgalaikę PLHIV klinikinę prognozę Europoje ir nustatyti antiretrovirusinių vaistų įtaką šiai pacientų grupei.

Į tyrimą įtraukti duomenys iš 118 klinikų 39 valstybėse, iš kurių dauguma yra Europoje (išskyrus Izraelį ir Argentiną). Bet kuris pagrindinis tyrėjas gali penkeriems metams būti renkamas ir į EuroSIDA valdymo komitetą (**jo nare 2017-2022 m. išrinkta prof. Raimonda Matulionytė**). EuroSIDA duomenų bazėje kaupiama informacija apie 23 000 individų (apie 200 000 pacientų stebėjimo metų), o unikaliame EuroSIDA kraujo plazmos banke kaupiama apie 180 000 pastarosios ėminių. Kasmet EuroSIDA centruose renkami pagrindiniai demografiniai pacientų duomenys, registruojami klinikiniai įvykiai, informacija apie vartojamą antiretrovirusinę terapiją (ART), gydymą nuo hepatito C ir kitus medikamentus, laboratorinius rodiklius, renkami kraujo plazmos ėminiai. EuroSIDA – viena iš kohortų, dėl kurios 2017 metais tapo įmanoma inicijuoti Tarptautinio infekcinių ligų kohortų konsorciumą RESPOND.

VUL SK Infekcinių ligų centras į EuroSIDA įtrauktas 2015 metais – 120 pacientų pateko į 10-ąją kohortą 2015-2016 m., 120 – į 11-ąją kohortą 2019-2020 m.

10-ąją kohortą sudaro visi ambulatoriškai gydyti pacientai, kuriems nustatyti antikūnai prieš hepatito C virusą (nepriklausomai nuo CD4+ ląstelių skaičiaus, vartojamos ART, HCV-RNR statuso, fibrozės stadijos ar ankstesnio hepatito C gydymo). Visiems ŽIV užsikrėtusiems individams du kartus per metus renkami laboratorinių tyrimų, taikomo gydymo ir klinikinių rodiklių duomenys. Taip pat kasmet renkami demografiniai duomenys, pastojimo data (moterims), serologiniai infekcijos hepatito B arba C virusu įrodymai.

11-ąją kohortą sudaro pacientai, vėliau nei 2012 metų sausio 1 d. pradėję gydymą integrazės inhibitoriais (INSTI) grįsta ART, kurių CD4+ ląstelių skaičius ir ŽIV-RNR tyrimo rezultatas žinomi 12 mėnesių prieš arba 3 mėnesius po INSTI vartojimo pradžios. Dar nepradėjusiems vartoti INSTI, įtraukimas buvo galimas, jei atitinkamu metu žinomi CD4+/ŽIV-RNR duomenys.

2013 metais atsiradus tiesiogiai veikiančiai ART, Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) išleido pirmąją Pasaulinę sveikatos sektoriaus strategiją virusiniams hepatitams. Neseniai publikuoti duomenys atskleidžia, kaip Europos hepatito C priežiūros kaskada tarp ŽIV užsikrėtusių asmenų padeda pasiekti 90 proc. hepatito C diagnozių ir 80 proc. gydymo dažnį[1]. Priežiūros kaskados buvo plačiai įdiegtos Europoje (taip pat – ir Lietuvoje) regioniniu (n=5) ir nacionaliniu (n=21) lygiu. Rytų Europoje diagnozuojama 78,1 proc. tikėtinų lėtinių hepatito C infekcijų – šis rodiklis viršija 95 proc. visuose kituose Europos regionuose. 3116 asmenys yra pradėję gydymą (72,5 proc. kada nors lėtine infekcija sirgusiųjų), 2404 (55,9 proc. kada nors lėtine infekcija sirgusiųjų) – pagydyti. Ligos išgydymo dažniai svyruoja tarp 11,2 proc. Baltarusijoje iki 87,2 proc. Austrijoje.

Vertinant visą Europinę PLHIV kohortą, **visi regionai, išskyrus Rytų Europą, jau yra pasiekę PSO tikslą diagnozuoti 90 proc. visų lėtinių hepatito C infekcijų**. Kita vertus, nė vienas regionas neviršija siekiamo 80 proc. ligos pagydymo dažnio.

Antrojo EuroSIDA tyrimo metu mišrioje ŽIV / hepatito C virusu koinfekuotoje individų grupėje vertintas ankstyvo tiesiogiai veikiančių priešvirusinių vaistų nutraukimo saugumas, efektyvumas, tokio nutraukimo priežastys[2]. Į analizę įtraukti visi ŽIV / hepatito C virusu koinfekuoti asmenys iš EuroSIDA duomenų bazės, kurie gydymą tiesiogiai veikiančiais priešvirusiniais vaistais be interferono pradėjo tarp 2014 metų sausio 6 d. ir 2018 metų sausio 3 d. ir buvo stebėti bent 12 savaičių nutraukus gydymą. Iš 1042 individų 862 (82,2 proc.) atsakas į gydymą buvo teigiamas, 789 (91,5 proc.) pasiekė ilgalaikį virusinį atsaką (angl. sustained virological response, SVR12). Pastarasis rodiklis nesiskyrė tarp Europos regionų (p=0,84). Palyginti su terapija sofosbuviru / ledipasviru ± ribavirinu, SVR12 buvo mažesnis individams, gydytiems sofosbuviru / simepreviru ± ribavirinu (ŠS=0,21, 95% PI=0,08-0,53) arba ombitasviru / paritapreviru / dasabuviru ± ribavirinu (ŠS=0,46, 95% PI=0,22-1,00). **Remiantis EuroSIDA duomenimis, hepatito C gydymas tiesiogiai veikiančiais priešvirusiniais vaistais tarp ŽIV / hepatito C virusu koinfekuotų asmenų yra efektyvus ir gerai toleruojamas visuose Europos regionuose.**

Literatūra

1. Fursa O, Mocroft A, Lazarus JV, et al. The hepatitis C cascade of care in HIV/HCV-coinfected individuals in Europe- regional and intra-regional differences [published online ahead of print, 2021 Oct 25]. AIDS. 2021;10.1097/QAD.0000000000003112. doi:10.1097/QAD.0000000000003112
2. Amele S, Peters L, Rodger A, et al. Effectiveness and Safety of Interferon-Free Direct-Acting Antiviral Hepatitis C Virus Therapy in HIV/Hepatitis C Virus Coinfected Individuals: Results From a Pan-European Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2021;86(2):248-257. doi:10.1097/QAI.0000000000002541

Medicininės genetikos centras

Lietuvos populiacijos asmenų, sirgusių COVID-19, genomo įvairovės ir sąsajų su ligos rodikliais tyrimas COVID-19_LT

Vilniaus universiteto (VU) Medicinos fakulteto mokslininkai ir Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) gydytojai 2021 metų gegužės mėnesį pradėjo vykdyti biomedicininį tyrimą **COVID-19_LT**, kuriam vadovauja VU Medicinos fakulteto dekanas ir VUL SK Medicininės genetikos centro vadovas **prof. (HP) dr. Algirdas Utkus.**

Šiuo metu žmonija susiduria su pasauline COVID-19 pandemijos sukelta krize ir jos padariniais. SARS-CoV-2 sukelta COVID-19 liga – įvairialypė liga, dažniausiai pasireiškianti kvėpavimo sistemos sutrikimais, tačiau galinti būti ir besimptomė, ir baigtis mirtimi. Tikslūs mechanizmai, lemiantys platų COVID-19 požymių spektrą, nėra žinomi, todėl keliama hipotezė, kad svarbi ligos patogenezės dalis – viruso ir šeimininko genomų sąveika. Šio viruso sąveika su žmogaus organizmu ir genetinių veiksnių įtaka ligos patogenezei bei klinikiniams rodikliams dar mažai aprašyti, todėl tikimasi, kad COVID-19_LT tyrimo duomenys suteiks apie tai naujos informacijos.

Prie vykdomo biomedicininio tyrimo 2021 metais jau prisijungė beveik 400 savanorių, o iki jo pabaigos planuojama įtraukti ne mažiau nei 1000 asmenų (po 500 sergančių ar sirgusių COVID-19 ir sveikų, didelės rizikos sąlytį su sergančiuoju turėjusių asmenų), surinkti jų demografinius, epidemiologinius, klinikinius duomenis, veninio kraujo ėminius, sukurti informacinę COVID-19_LT biomedicininio tyrimo duomenų bazę. Tiriamiesiems bus atlikta viso genomo asociacijos analizė ir nustatyta bei palyginta COVID-19 sergančių (ar sirgusių) ir sveikų asmenų genomo įvairovė, jos įtaka ligos rodikliams. Tikimasi, jog gauti duomenys suteiks naujų fundamentinės biologijos žinių apie Lietuvos populiacijos genomo ypatybes tarp COVID-19 sirgusių ar didelės rizikos kontaktą turėjusių asmenų, leis nustatyti genetines sritis arba genus kandidatus ir jų variantus, sietinus su sunkesne COVID-19 forma, modeliuoti patogenetinius ligos raidos ir organizmo atsako mechanizmus. Identifikuoti šiuos genomo variantus, genetines sritis ir mechanizmus svarbu ieškant efektyvių COVID-19 gydymo metodų, prognozuojant klinikinę ligos eigą, siekiant išvengti ir sumažinti sunkių komplikacijų bei mirčių skaičių.

Šis biomedicininis tyrimas, kurį vykdo VUL SK genetikos ir infekcinių ligų specialistų komanda, yra atliekamas bendradarbiaujant Lietuvos ir Suomijos mokslininkams, jis yra dalis tarptautinės iniciatyvos *COVID-19 Host Genetics Initiative*, skirtos sujungti viso pasaulio mokslininkų, tiriančių COVID-19 sergančių asmenų genomą, pajėgas, siekiant nustatyti ligos patogenezei reikšmingus genetinius veiksnius. Prie šios iniciatyvos prisijungė daugiau nei 400 mokslinių institucijų visame pasaulyje.

Anesteziologijos, intensyviosios terapijos ir skausmo gydymo centras

Kritinės būklės COVID-19 pacientų mirštamumo rizikos vertinimo efektyvumas

2020 metais tęsiantis COVID-19 pandemijai, vis daugiau pacientų visame pasaulyje patekdavo į reanimacijos-intensyviosios terapijos skyrius (RITS). Nepaisant to, kad paslaugos buvo teikiamos didžiausiu įmanomu pajėgumu, RITS darbuotojams teko milžiniškas darbo krūvis, lėmęs ir prastesnes klinikines išeitis. Sveikatos sistemos patiriamas spaudimas vertė mąstyti apie reikalingus pokyčius taikant atrankos kriterijus hospitalizacijai į RITS.

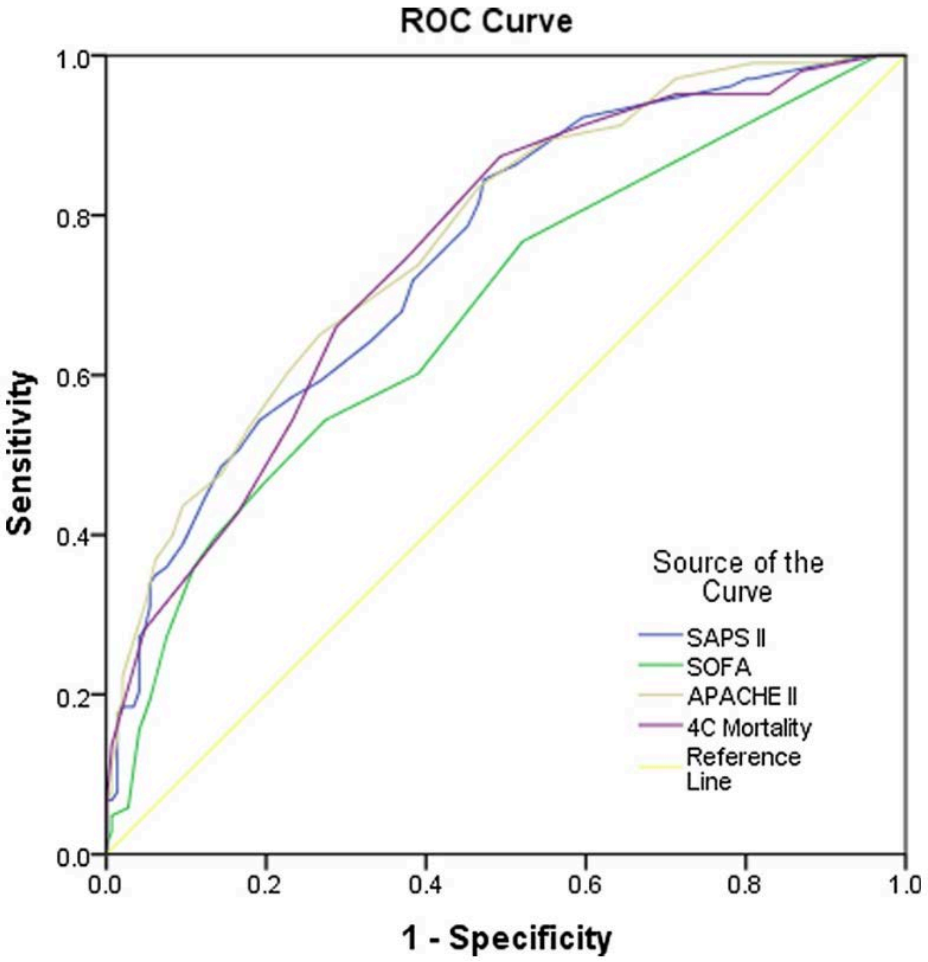
RITS naudojami įvairūs įverčiai, gydantiems specialistams leidžiantys vertinti pacientų mirtis. Iš jų dažniausi – SAPS II (angl. Simplified Acute Physiology Score), APACHE II (angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) ir SOFA (angl. Sequential Organ Failure Assessment). 2020 metais pritaikytas naujas 4C mirštamumo įvertis (angl. 4C Mortality Score), kuris yra labai specifiškas COVID-19 (vertina ligos eigą reikšmingiausiai determinuojančius parametrus) ir naudotinas paprastos hospitalizacijos metu, nelaukiant, kol pacientui prireiks pagalbos RITS.

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Anesteziologijos, intensyviosios terapijos ir skausmo gydymo centre atlikto tyrimo tikslas – įvertinti, kurie įprasti RITS mirštamumo vertinimo instrumentai tiksliausiai prognozuotų COVID-19 pacientų mirštamumą ir kaip jie galėtų būti naudojami kartu su 4C mirštamumo įverčiu.

Atliktas retrospektyvinis tyrimas, į kurį įtraukti 2020 metais VUL SK dėl COVID-19 gydyti kritiškai sunkios būklės pacientai. 4C įvertis skaičiuotas hospitalizacijos pradžioje, o SAPS II, APACHE II, ir SOFA balai skirti perkėlus pacientą į RITS. Visi asmenys pateko į vieną iš dviejų grupių – išgyvenusių ir neišgyvenusių RITS.

Pagrindinis tyrimo rezultatas yra tas, kad APACHE II įvertis yra tiksliausias ir geriausiai prognozuoja COVID-19 sirgusiųjų mirštamumą RITS. Kita vertus, geriausi kalibracijos rezultatai gauti modelį papildžius ir 4C balu. Kiekvienas balas APACHE II lėmė 1,155 karto padidėjusią tikimybę numirti (95% pasikliautinis intervalas PI=1,085-1,229, p<0,001), o kiekvienas 4C balas buvo susijęs su 1.191 karto padidėjusia mirties rizika (95%PI=1,086-1,306, p<0,001). **Atskleista, kad ir pavieniui, ir kartu naudojami APACHE II bei 4C įverčiai patikimai prognozuoja pacientų tikimybę išgyventi RITS.**

Atliktas tyrimas leido geriau suprasti, kurie iš rutiniškai naudojamų instrumentų geriausiai apibrėžia COVID-19 sergančiųjų ligos sunkumą ir mirties tikimybę. Šie rezultatai turėtų ir praktinės naudos, sprendžiant, kaip RITS turėtų būti skirstomi resursai esant ribotoms COVID-19 gydymo galimybėms. Tyrimo rezultatai buvo pristatyti tarptautiniame kongrese „34th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)“ ir publikuoti leidinyje „BMC Infectious Diseases“[1].



1 pav. Mirštamumą vertinančių įverčių tikslumas (referentinė linija vaizduoja hipotezę, kad plotas po kreive [AUC] yra lygus 0,50). SAPS II – Simplified Acute Physiology Score II, SOFA – Sequential Organ Failure Asessment, APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health II, 4C Mortality – 4C Mortality Score.[1]

Literatūra

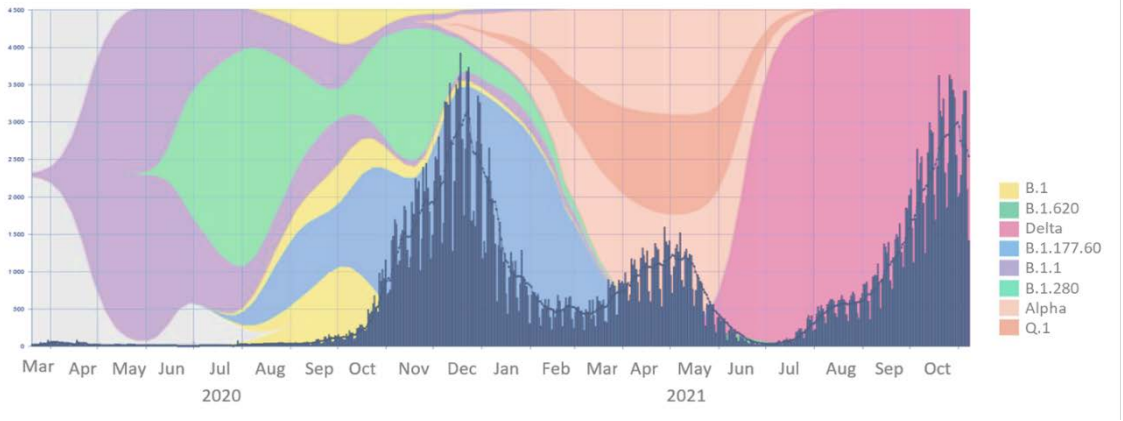
1. Vicka V, Januskeviciute E, Miskinyte S, et al. Comparison of mortality risk evaluation tools efficacy in critically ill COVID-19 patients. BMC Infect Dis. 2021;21(1):1173. Published 2021 Nov 22. doi:10.1186/s12879-021-06866-2

Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centras (HOTC)
COVID-19 mokslinių tyrimų kryptis

SARS-CoV-2 viruso mutacijų stebėsenos tyrimas
COVID-19 ligą sukeliantis SARS-CoV-2 virusas, kaip ir visi kiti virusai, laikui bėgant, keičiasi (mutuoja). Dauguma pakitimų neturi jokios įtakos viruso savybėms, tačiau kai kurie gali būti atsakingi už greitesnį viruso plitimą visuomenėje; mutavęs virusas gali sukelti naujų simptomų, pasunkinti ligos eigą, tapti mažiau jautrus vaistams, skiepams, pasikeisti taip, kad diagnostiniai testai jo nebegalės aptikti. Per daugiau nei 20 mėnesių nuo to laiko, kai šis virusas pradėjo plisti, jau yra aptikta ir pavadinta daugiau nei tūkstantis naujų viruso atmainų, tačiau tik keletas jų ypač pakeitė pandemijos eigą ir sulaukė ypatingo dėmesio.

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Biobanko bei Molekulinės medicinos skyriaus darbuotojai kartu su užsienio ekspertais virusologais inicijavo nacionalinį viruso sekoskaitos projektą. Projektas prasidėjo nuo tūkstančio antros pandemijos bangos metu Biobanke sukauptų mėginių sekoskaitos. Nustatyta, kad nuo 2020 metų gruodžio iki 2021 metų sausio mėnesio Lietuvoje cirkuliavo įvairios SARS-CoV-2 atmainos, iš kurių labiausiai paplitusi buvo B.1.177. Ši atmaina buvo viena iš pirmųjų SARS-CoV-2 atmainų, kuri Europoje ir paplito plačiausiai. Pirmieji šios atmainos atvejai nustatyti Ispanijoje 2020 metų birželio mėnesį, kai daugelis Europos Sąjungos ir Šengeno erdvės valstybių atvėrė savo sienas po karantinų ir socialinių ribojimų, paskelbtų reaguojant į pirmąją SARS-CoV-2 plitimo bangą. Ispanija 2020 vasarą buvo viena iš populiariausių europiečių atostogų vietų, todėl B.1.177 atmainai tapus dominuojančia Ispanijoje, daugelis iš šios šalies parvykusių ir joje užsikrėtusių poilsiautojų, grįždami namo, dažniausiai parsiveždavo būtent B.1.177 atmainą.

Tūkstančio SARS-CoV-2 genomų tyrimas tapo nacionalinio lygio sekoskaitos projektu, kuriame šiuo metu dalyvauja VUL SK, Nacionalinė visuomenės sveikatos priežiūros laboratorija, Vilniaus universitetas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos. Projekto metu nustatyta, kad **trečią COVID-19 bangą Lietuvoje sukėlė Didžiojoje Britanijoje pirmą kartą identifikuota alfa atmaina, o ketvirtos bangos metu Lietuvoje visi atvejai buvo sukelti delta atmainos** (1 pav.).



1 pav. Lietuvoje paplitusios SARS-CoV-2 atmainos.

Apie Lietuvoje cirkuliavusią „Anykščių“ atmainą (B.1.620) ir jos savybes skelbta moksliniame žurnale “Nature Communications”[1]. Plačiau apie Lietuvoje cirkuliavusias koronaviruso atmainas galima skaityti ir VUL SK medicinos biologijos specialistų parašytame straipsnyje Visuotinėje lietuvių enciklopedijoje[2].

2021 metais Lietuvoje dažnai tirtas SARS-CoV-2 viruso genomas – nuo 5 iki 15 proc. visų teigiamų COVID-19 atvejų buvo papildomai vertinami atliekant sekoskaitą, o tai geras rodiklis Europos Sąjungos kontekste. Ši iniciatyva buvo pastebėta Europos mokslininkų ir VUL SK buvo pasiūlyta dalyvauti *HORIZON 2020* pandemijos valdymo projektų kvietime. **VUL SK kartu su 17 partnerių iš viso pasaulio parengė projektą *EuCARE* ir gavo prestižinį Europos Sąjungos finansavimą *HORIZON 2020*, siekiantį beveik 10 mln. eurų.** Šio projekto metu viso pasaulio įvairių sričių mokslininkai suvienys pastangas, kad pateiktų patikimus mokslo duomenimis grįstus įrodymus, skirtus kovai su koronaviruso atmainomis ir COVID-19 pandemija, daugiausiai dėmesio teikdami hospitalizuotiems pacientams, paskiepytiems sveikatos priežiūros darbuotojams ir mokymo įstaigoms.

Naujų SARS-CoV-2 testavimo strategijų kūrimas

Pasaulinė COVID-19 pandemija atskleidė, kad gydymo įstaigos turi ribotus įrankius ir įdirbį greitai ir jautriai nustatyti infekcines ligas, dėl to dalis diagnostikos ar gydymo procedūrų vykdomos pavėluotai. Pastebėta, kad ši problema buvo ypač opi pandemijos pradžioje.

Šiuo metu tokių ligų diagnostikai dažniausiai taikomas kiekybinės polimerazės grandininės reakcijos (kPGR) metodas, kuris yra jautrus, tačiau ilgas, jam reikia specialios įrangos. SARS-CoV-2 viruso diagnostika susideda iš kelių etapų: pirmiausia, viruso RNR yra gryninama iš nosiaryklės mėginių, tuomet vykdoma atvirkštinė transkripcija, kurios metu iš viruso RNR gaunama komplementari DNR (kDNR), pastaroji padauginama kPGR metodu, analizuojami duomenys. Visas procesas trunka daugiau nei dvi valandas. Šiam metodui reikalinga brangi įranga – jos trūkstant, mėginiai atsiduria eilėje.

Kaupiniai

Prevencinis testavimas – svarbi pandemijos valdymo priemonė, todėl reikia į rutiną įvesti tokius metodus, kurie turėtų paprastą ėminio paėmimo procedūrą, būtų pigūs, o kartu jautrūs bei specifiški. Įvertinus šiuos kriterijus buvo nuspręsta VUL SK validuoti kaupinių metodą. Vietoje įprastai naudojamo nosiaryklės mėginio nuspręsta naudoti priekinės nosies ertmės tepinėlį. **Tokio ėminio paėmimas yra itin paprastas – tai atlikti gali pats tiriamasis, nereikalinga slaugytojo pagalba, o procedūra nesukelia nemalonių pojūčių.** Į vieną mėgintuvėlį sudedami keli (daugiausiai – šeši) pacientų ėminiai, jie toliau tiriami visi kartu. Nustačius teigiamą kaupinį, visi pacientai, kurių ėminys buvo viename mėgintuvėlyje, pakartotinai testuojami individualiai.

Toks testavimas yra puiki prevencinė priemonė: kai viruso paplitimas mažas, ji gali užkirsti kelią infekcijai plisti mokyklose, darbovietėse, gydymo įstaigose. Būtent dėl šių priežasčių Vilniaus miesto savivaldybė buvo pirmoji, nusprendusi įdiegti testavimą kaupinių metodu kai kuriose sostinės mokyklose. Paskui kaupinių strategija taikyta ir kituose miestuose. Dauguma VUL SK darbuotojų yra paskiepyti, tad prevencinis testavimas naudojant kaupinių metodiką ir čia tiko kaip paprastas būdas valdyti COVID-19 ligos židinius tarp darbuotojų bei pacientų.

PRECISE

Siekiant išsaugoti kPGR jautrumą, bet sutrumpinti laiką nuo mėginio paėmimo iki viruso detekcijos, ieškoma alternatyvių inovatyvių sprendimų. CRISPR-Cas sistemos koduojamos nukleazės geba tiksliai atpažinti nukleorūgščių sekas, todėl jų nauda greitai COVID-19 diagnostikai tiriama visame pasaulyje. Ieškoma metodų, kurie būtų jautrūs ir suteiktų greitos viruso detekcijos galimybę bei nereikalautų specialios ar brangios įrangos, apmokymų, galėtų būti atlikti pasirinktoje vietoje (angl. point-of-care). Sukūrus CRISPR-Cas sistema pagrįstą metodą, jį būtų labai lengva pritaikyti naujiems patogenams nustatyti. Dalis naujų CRISPR nukleazių prieinamos ir Lietuvoje, todėl jas būtų galima naudoti naujiems DNR detekcijos testams sukurti.

Būtent CRISPR nukleazėmis grįstas metodas yra kuriamas VUL SK su biotechnologijų srities lyderiais UAB „CasZyme“. **Kartu su partneriais siekiama sukurti tikslų ir greitą SARS-CoV-2 nustatymo metodą, kuris leistų lengviau ir plačiau tirti pacientus dėl COVID-19**. PRECISE

projektas finansuojamas Europos Sąjungos lėšomis, o kvietimą organizavo Lietuvos mokslo taryba pagal Sveikatos apsaugos ministerijos (SAM) nurodytas temas.

Mutacijų PGR

SARS-CoV-2 mutacijų nustatymas sekoskaitos būdu yra ilgesnis ir brangesnis metodas, kuris puikiai tinka naujų mutacijų paieškai, vyraujančioms atmainoms nustatyti, atmainų dinamikai stebėti, visuomenėje priimtiems suvaržymams vertinti. Tačiau epidemiologams svarbu greitai nustatyti jau žinomas pavojingas viruso mutacijas, rasti buvusius asmens kontaktus, pastaruosius ištirti. Tikslines SARS-CoV-2 mutacijas galima nustatyti ir kPGR metodu, sukūrus joms specifiškus pradmenis. Toks paprastas ir greitas metodas buvo sukurtas VUL SK Molekulinės medicinos laboratorijoje pavojingoms mutacijoms (E484K, N501Y, del69-70) nustatyti. Šis VUL SK pradėtas tikslinių mutacijų paieškos tyrimas netrukus Sveikatos apsaugos ministro įsakymu buvo pratęstas ir visoje Lietuvoje. Tai – dar vienas naujas įrankis greitai ir efektyviai valdyti pavojingų SARS-CoV-2 mutacijų plitimą, pastarajam kuo greičiau užkirsti kelią.

Viruso vientisumo tyrimas

Nustatant SARS-CoV-2 virusą įprastu kPGR metodu, kDNR sintezės metu naudojami atsitiktiniai heksamerai, kurie padengia visą viruso genomą bei gali prilipti prie likusių viruso genomo fragmentų. Tai reiškia, kad teigiamas SARS-CoV-2 testo rezultatas gali būti nustatomas iki keturių mėnesių po užsikrėtimo (ar dar ilgiau). Norint atskirti, ar nosiaryklės ėminyje yra tik nespėję degraduoti viruso likučiai, ar ir viso ilgio viruso genomo molekulės, **VUL SK tyrėjai kartu su partneriais iš Prinstono ir Kembridžo universitetų sukūrė metodą, kuris aptinka viso ilgio RNR molekules ėminyje.** Vietoje atsitiktinių heksamerų, kurie prilimpa bet kur viruso genome, naudojami oligo$(dT)_{20}$ pradmenys, kurie limpa tik RNR molekulės 3‘ gale ir taip atskiria degradavusius RNR fragmentus nuo viso ilgio RNR molekulių. Nustačius viso ilgio viruso RNR molekules ėminyje, galima teigti, kad paciento organizme virusas vis dar aktyviai dauginasi, tad asmeniui reikalinga izoliacija ir / ar gydymas. Pirminiai šį metodą grindžiantys rezultatai buvo pristatyti Baltijos šalių hematologijos konferencijoje[3].

Vakcinų nuo SARS-CoV-2 imunogeniškumo, saugumo ir efektyvumo imunosupresuotųjų populiacijoje tyrimas HemVac / HemReVac

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centro (HOTC) bendradarbiai atliko išsamią kraujo onkologinėmis ligomis sergančių pacientų vakcinacijos nuo SARS-CoV-2 rezultatų analizę. **VUL SK vakcinuota daugiau nei 1300 piktybinėmis kraujo ligomis sergančių pacientų, sukaupta informacija apie vakcinų nuo SARS-CoV-2 efektyvumą bei saugumą.** Tyrimo išvados padės viso pasaulio gydytojams geriau planuoti tinkamiausią laiką vakcinacijai ir tiksliau prognozuoti skiepo efektyvumą tarp šios grupės pacientų. Aukštą VUL SK atlikto mokslinio tyrimo vertę liudija publikacija pasaulinio lygio prestižiniame leidinyje “The Lancet Haematology“[4]. Tyrimas VUL SK yra tęsiamas – toliau kaupiami duomenys apie sergamumą COVID-19 po vakcinacijos bei susidariusio imuniteto ilgaamžiškumą.

Kodėl svarbus toks tyrimas?

Piktybinėmis kraujo ligomis sergantys asmenys rizikuoja sirgti sunkia COVID-19 forma, jų mirštamumas yra net iki 20 kartų didesnis nei bendroje populiacijoje – ir kraujo liga, ir skiriamas gydymas slopina prieš SARS-CoV-2 įprastai kovojančią imuninę sistemą. Kraujo bei onkologinėmis ligomis sergantys pacientai į vakcinų klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami, todėl vakcinų efektyvumas ir saugumas šioje pažeidžiamoje pacientų grupėje buvo nežinomas.

2020 metų pabaigoje Europos vaistų agentūra registravo pirmąją vakciną nuo SARS-CoV-2 ir remiantis LR SAM ministro įsakymu pradėta prioritetinių grupių vakcinacija. Atsižvelgiant į didelę kraujo onkologinių pacientų riziką, šie asmenys buvo įtraukti į prioritetinės vakcinacijos grupes ir pradėti vakcinuoti 2021 metų sausio mėnesį.

Tik pradėjus plisti SARS-CoV-2 infekcijai, visus labiausiai trikdė nežinomybė, trūko mokslo įrodymais grįstų duomenų iš Europos ir Vakarų valstybių, kuriais įprasta remtis mūsų šalyje – dėl šios priežasties minėtas tyrimas yra itin svarbus. VUL SK iki šių metų gegužės mėnesio vakcinuota daugiau nei 1300 piktybinėmis kraujo ligomis sergančių pacientų ir sukaupta informacija apie vakcinų nuo SARS-CoV-2 efektyvumą bei saugumą.

Tyrimo duomenimis, **imunitetas susidaro keturiems penktadaliams sergančiųjų kraujo ligomis.** Nepageidaujamų vakcinacijos poveikių dažnis ir pobūdis reikšmingai nesiskiria nuo bendros populiacijos. Nors tyrimo metu nustatyti ir įvairūs veiksniai, susiję su prastu imuniniu atsaku, **vakcinacijos efektyvumas itin aukštas ir imunosupresuotųjų populiacijoje – per 94 dienų stebėjimo medianą COVID-19 liga nustatyta tik vienam procentui tyrimo dalyvių.**

Tyrimo išvados tokios, kad prasčiausią imuninį atsaką formuoja pacientai, gydyti brutono tirozinkinazės inhibitoriais, JAK inhibitoriais, BCL2 inhibitoriais ar anti-CD20 imunoterapija. Nors imunitetas susiformuoja mažesnei nei sveikų asmenų daliai, vis dėlto **daugumai didelę riziką turinčių pacientų pavyko įgyti imunitetą ir sumažinti pavojų susirgti sunkia COVID-19 forma** tuo metu, kai ligos paplitimas Lietuvoje buvo bene aukščiausias. Tyrimo išvados padės viso pasaulio gydytojams geriau planuoti tinkamiausią laiką vakcinacijai ir tiksliau prognozuoti jos efektyvumą.

Nuo 2021 metų rugpjūčio mėnesio pradėjus sustiprinančios vakcinos dozės skyrimą imunosupresuotiems asmenims, toliau renkami duomenys apie trečiosios (sustiprinančios) vakcinos dozės imunogeniškumą (humoralinį ir ląstelinį), saugumą ir efektyvumą onkohematologiniams pacientams.

Literatūra

1. Dudas G, Hong SL, Potter BI, et al. Emergence and spread of SARS-CoV-2 lineage B.1.620 with variant of concern-like mutations and deletions. Nat Commun. 2021;12(1):5769. Published 2021 Oct 1. doi:10.1038/s41467-021-26055-8
2. https://www.vle.lt/straipsnis/covid-19-atmainos.
3. Baltic conference of Hematology: Sharing the experience. Genomic evolution of SARS-CoV-2 in hematological patients with chronic active COVID-19. Dovilė Juozapaitė
4. Maneikis K, Šablauskas K, Ringelevičiūtė U, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. Lancet Haematol. 2021;8(8):e583-e592. doi:10.1016/S2352-3026(21)00169-1.

Ūminių leukemijų klinikiniai tyrimai

Pavienių ūminės mieloleukemijos ląstelių RNR sekvenavimas

Bendradarbiaujant su biotechnologijų įmone „Droplet Genomics“, Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centre (HOTC) vykdomas tyrimas „Refrakteriška arba recidyvavusia ūmine mieloleukemija (ŪML) sergančių pacientų, gydomų venetoklaksu, kaulų čiulpų ėminių pavienių ląstelių RNR sekoskaitos analizė“. Tyrimo tikslas yra nustatyti naujus ir specifinius ūminės mieloleukemijos atsparumo taikinių terapijai mechanizmus pavienių ląstelių lygiu, ateityje leisiančius pacientams parinkti optimalų gelbstintį gydymą.

Ikiklinikiniai ūminės mieloleukemijos vaistų sinergijos tyrimai

HOTC vykdomi transliaciniai įvairių taikinių terapijos, chemoterapijos vaistų sinergijos tyrimai. Tyrimuose naudojamos ŪML ląstelių linijos bei recidyvavusia / refrakteriška ŪML sergančių

pacientų *ex vivo* ląstelės. Tyrimo tikslas yra nustatyti efektyviausias vaistų kombinacijas, kurių pagrindu galėtų būtų planuojami tolesni klinikiniai tyrimai, o pacientams būtų individualiai parenkamas efektyviausias gydymas. Kartu bendradarbiaujama ir su Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centro Biochemijos institutu dalyvaujant projekte „Inovatyvių terapijų ir prognostinių įrankių, skirtų chemoterapijai atsparios ūminės mieloleukemijos gydymui, sukūrimas“.

Recidyvavusia / refrakteriška ūmine mieloleukemija sergančių pacientų stebėsena

HOTC vykdomas stebesėnos tyrimas „Ligonių sergančių gydymui atsparia onkologine ir kraujo liga klinikinės eigos bei medicininės priežiūros tyrimas“ – stebimi recidyvavusia / refrakteriška ŪML sergantys pacientai, vertinamas naujų taikinių terapija paremtų kombinuotų gydymų efektyvumas ir saugumas bei prognostiniai išgyvenamumą, atsaką į gydymą ir remisijos trukmę lemiantys veiksniai. Per 2021 metus buvo publikuoti 4 straipsniai[1-4], rezultatai buvo pristatyti didžiausiame Europos hematologų asociacijos kasmetiniame kongrese (EHA 2021). Taip pat pirmą kartą Lietuvos hematologijos istorijoje HOTC atliktas tyrimas bus pristatytas ir svarbiausiame pasauliniame renginyje hematologijos specialistams – Amerikos hematologų asociacijos (ASH 2021) kasmečiame kongrese, o tyrimo rezultatai publikuoti aukščiausią cituojamumo indeksą turinčiame hematologijos leidinyje „Blood“.

Bendradarbiavimas su HOVON studijų grupe gydant ūminę mieloblastinę leukemiją

HOTC, bendradarbiaudamas su Nyderlandų HOVON tyrimų centru, dalyvauja daugiacentriuose, didelės apimties klinikiniuose tyrimuose, dėl kurių pacientai, sergantys ŪML, gali gauti moderniausią iki šiol sukurtą gydymą[5-6]. Šiuo metu HOTC vyksta du klinikiniai tyrimai. HOVON HO150 AML yra 3-čios fazės, atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamas tyrimas, kuriame vertinamas taikinių terapijos enasidenibo arba ivosidenibo bei standartinės chemoterapijos kombinuoto gydymo saugumas ir efektyvumas pacientams, sergantiems ŪML su IDH1 arba IDH2 mutacijomis. HOVON HO156 AML yra 3-čios fazės, atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame lyginamas taikinių terapijos midostaurino arba gilteritinibo bei standartinės chemoterapijos kombinuoto gydymo saugumas ir efektyvumas, pacientams, sergantiems ūmine mieloleukemija esant FLT3 mutacijai.

Bendradarbiavimas su NOPHO studijų grupe gydant ūminę limfoblastinę leukemiją

Ilgametis HOTC bendradarbiavimas su NOPHO („Nordic Society of Paediatric Haematology & Oncology“) studijų grupe leido VUL SK pritaikyti ir modernų ūminės limfoblastinės leukemijos gydymo protokolą *ALLTogether*, o greitai planuojamas ir dalyvavimas *ALLTogether* klinikiniame tyrime.

Literatūra

1. Zucenka A, Vaitekenaite V, Maneikis K, et al. Venetoclax-based salvage therapy followed by Venetoclax and DLI maintenance vs. FLAG-Ida for relapsed or refractory acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2021;56(11):2804-2812. doi:10.1038/s41409-021-01416-5
2. Zucenka A, Maneikis K, Pugaciute B, et al. Glasdegib in combination with low-dose Cytarabine for the outpatient treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia in unfit patients. Ann Hematol. 2021;100(5):1195-1202. doi:10.1007/s00277-021-04471-6
3. Zucenka A, Pileckyte R, Trociukas I, et al. Outcomes of relapsed or refractory acute myeloid leukemia patients failing venetoclax-based salvage therapies. Eur J Haematol. 2021;106(1):105-113. doi:10.1111/ejh.13527
4. Daraskevicius J, Everatt V, Vaitekenaite V, Ringeleviciute U, Maneikis K, Zucenka A. Venetoclax in combination with low dose Cytarabine and Actinomycin D for primary refractory acute

myeloid leukemia patients failing intensive chemotherapy. Leuk Res. 2021;111:106692. doi:10.1016/j.leukres.2021.106692
5. Löwenberg B, Pabst T, Maertens J, et al. Addition of lenalidomide to intensive treatment in younger and middle-aged adults with newly diagnosed AML: the HOVON-SAKK-132 trial. Blood Adv. 2021;5(4):1110-1121. doi:10.1182/bloodadvances.2020003855.
6. Huls G, Chitu DA, Pabst T, et al. Ibrutinib added to 10-day decitabine for older patients with AML and higher risk MDS. Blood Adv. 2020;4(18):4267-4277. doi:10.1182/bloodadvances.2020002846

Pažangi terapija onkohematologijoje

Virusams specifiniai T limfocitai

Virusinės infekcijos ir virusų reaktyvacija yra viena iš pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių po kraujodaros kamieninių ląstelių (KKL) transplantacijos. Tokiu atveju pirmo pasirinkimo gydymas yra antivirusiniai vaistai, tačiau daliai pacientų vaistai gali būti toksiški arba nepakankamai veiksmingi. Remiantis publikuotais klinikinių tyrimų duomenimis, ląstelių **terapija virusui specifiniais T limfocitais (VST)** yra vienas iš alternatyvių veiksmingų gydymo metodų, tačiau Lietuvoje toks gydymo metodas pacientams dar nėra prieinamas.

2020 metais prasidėjusi COVID-19 pandemija privertė ieškoti efektyvių šios infekcinės ligos gydymo metodų. Virusui specifinių T limfocitų terapijos efektyvumas, siekiantis 60-100 proc. gydant virusines infekcijas, sukeltas citomegaloviruso, Epštein-Baro viruso ir kitų, leido manyti, kad **VST terapija gali būti efektyvi ir kovojant su SARS-CoV-2**.

2020 metais Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos (VUL SK) gavo Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimą atlikti biomedicininį tyrimą „Virusui specifinių T limfocitų prieš SARS-CoV-2 bei CMV, EBV, ADV, BK gamyba ir jų specifiškumo ir citotoksiškumo tyrimai" (VST-CM-2020) – pradėta virusui specifinių T limfocitų gamyba ir charakterizavimas, siekiant sukurti veiksmingus pažangios terapijos vaistinius preparatus, skirtus virusinių infekcijų gydymui.

2021 metų balandžio 1 d. VUL SK Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centras (HOTC) laimėjo Lietuvos mokslo tarybos konkursą „Trumpalaikiai (reikminiai) tyrimai (sveikatos, socialinėje ir kitose srityse), analizė ir diagnostikos diegimas (suderinus su SAM), susiję su COVID-19" projektų konkursą ir pradėjo vykdyti projektą „COVID-19 valdymas pažangios terapijos metodais". Šio projekto metu bus sukurtas VST pažangios terapijos vaistinio preparato (PTVP) prototipas, įvertintos VST prieš SARS-CoV-2 pagausinimo galimybės, šių ląstelių saugumas ir specifiškumas, taikant molekulinės biologijos ir tėkmės citometrijos metodus. Sukurtas VST PTVP prototipas sudarys sąlygas tolesniems klinikiniams tyrimams, o vėliau, tikėtina, bus naudojamas ir kasdienėje praktikoje.

2021 metų spalio 2 d. tarptautinėje mokslinėje-praktinėje konferencijoje „Baltijos šalių hematologų kongresas „Pasidalinimas patirtimi" buvo pristatyta HOTC patirtis gaminant virusui specifinius T limfocitus. Šiuo metu atliekamas išsamus virusui specifinių T limfocitų charakterizavimas, optimizuojamos jų auginimo sąlygos.

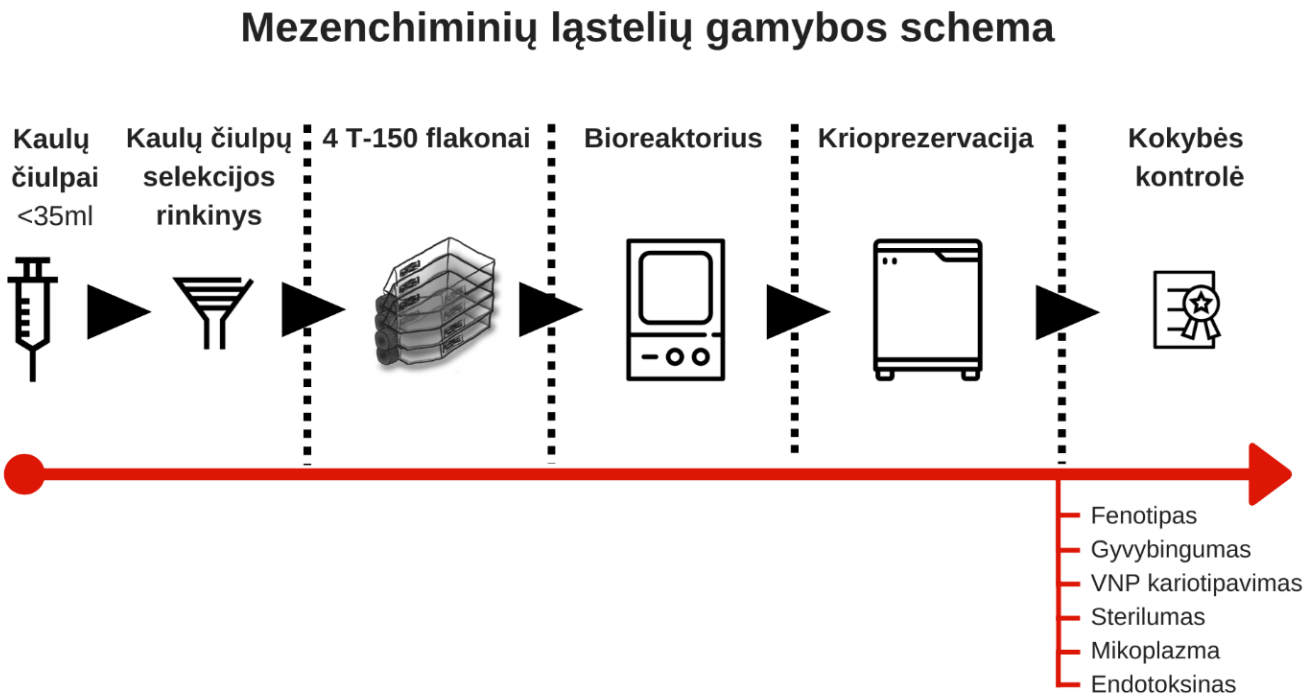
Mezenchiminės ląstelės

Mezenchiminės ląstelės – vienas iš pirmųjų ir plačiausiai naudojamų ląstelių terapijos produktų regeneracinėje medicinoje. Viena iš pagrindinių indikacijų šioms ląstelėms naudoti yra transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL) – ypač ūminė jos forma. **2009 metais buvo aprašytas pirmasis sėkmingas ūminės TPŠL gydymo mezenchiminėmis ląstelėmis atvejis,** bet iki šiol Europoje nėra registruoto nė vieno steroidams atsparios ūminės TPŠL gydymo metodo.

Mezenchiminės ląstelės, kaip vienas iš galimų gydymo būdų, transplantacijų centruose naudojamas dėl palankių saugumo ir efektyvumo savybių.

2013 metais, praėjus 4 metams nuo pirmojo aprašyto atvejo ir atsižvelgiant į naujausias pasaulines tendencijas, VUL SK buvo pradėtas TPŠL gydymas mezenchiminėmis ląstelėmis pagal vilties programą. Ląstelių gamyba pradėta pritaikius pažangiausią įrangą – bioreaktorius, kurie reikšmingai sumažina darbuotojų darbo krūvį ir laiko sąnaudas, kartu užtikrina visiškai automatizuotą ir saugią ląstelių kultivaciją „uždaroje sistemoje“ bei įgalina pagaminti pakankamą ląstelių kiekį (1 pav.).

2015 metais gautas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą „Transplantato prieš šeimininką ligos klinikinės eigos bei medicininės priežiūros tyrimas“ (TPSL-LTU-2015). VUL SK gamybos ir klinikinė patirtis buvo pristatyta dar 2016 ir 2018 metais vykusiose kasmetėse „European Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT)“ konferencijose. **2018 metais kartu su užsienio kolegomis publikuotas straipsnis, kuriame buvo įvertinti ir apibendrinti mezenchiminių ląstelių gamybos duomenys iš įvairių transplantacijas atliekančių centrų**.



1 pav. VUL Santaros klinikose taikoma mezenchiminių stromos ląstelių gamybos schema.

Pastarųjų kelerių metų patirtis dirbant su mezenchiminėmis stromos ląstelėmis sunkia TPŠL sergantiems pacientams gydyti 2021 metais pristatyta tarptautinėje mokslinėje-praktinėje konferencijoje „Baltijos šalių hematologų kongresas „Pasidalinimas patirtimi“. **Šių metų pabaigoje skaičiuojama, kad VUL SK buvo gydyti daugiau nei 70 ūmine steroidams atsparia TPŠL sergantys pacientai (iš jų >45 sirgo sunkia TPŠL).**

VUL SK vykdoma mezenchiminių ląstelių gamybos procesų optimizacija, ląstelių charakteristikų tyrimai. Įvertinus biomedicininio tyrimo metu surinktus duomenis, toliau bus tobulinama TPŠL gydymo taktika.

Genomika ir duomenų mokslas onkologijoje ir hematologijoje

Naujos kartos sekoskaita

Naujos kartos sekoskaitos (NKS) technologija įgalina vienu metu nagrinėti didžiulį kiekį genetinės informacijos. Tai yra vienas iš efektyviausių įrankių retoms ligoms diagnozuoti, suteikiantis galimybę įvertinti visų žmogaus genų pokyčius.

2019 metais remiantis Europos genetikos centrų gerąja patirtimi, Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centre (HOTC) buvo pradėta teikti žmogaus viso egzomo sekoskaitos paslauga. Egzomas sudaro maždaug 1 proc. viso žmogaus genomo – tai tos genetinės medžiagos sritys, kurios koduoja baltymus. Didžioji dalis ligas lemiančių mutacijų yra būtent šiose, baltymą koduojančiose, srityse. Vieno NKS tyrimo metu yra nustatoma 60-100 tūkstančių individualių egzomo sekos variantų, iš kurių turi būti atrenkami vos keli, kurie paaiškina paciento ligą. Viso egzomo sekoskaitos metodas šiuo metu yra sėkmingai taikomas ūminei mieloleukemijai, mielodisplastiniam sindromui, pirminiams imunodeficitams, krešėjimo sutrikimams ir kitoms onkohematologinėms ligoms diagnozuoti.

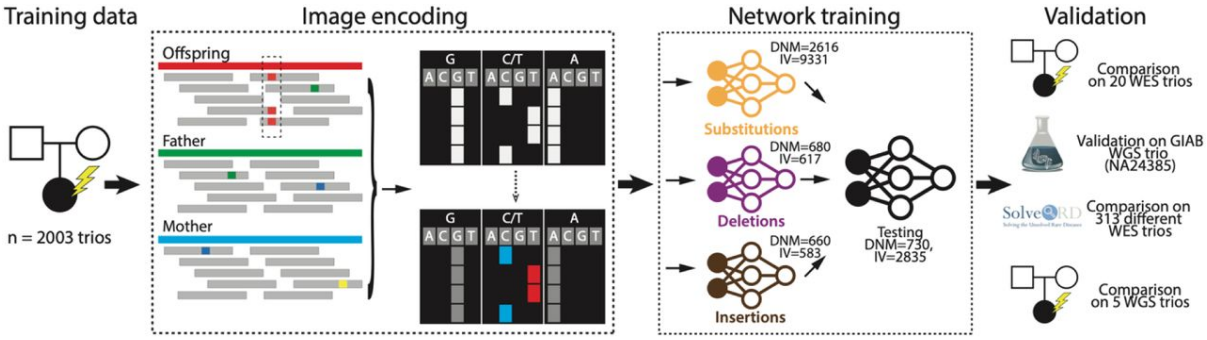
Bioinformacinė analizė ir duomenų mokslas

Vertinant žmogaus genetinę informaciją bene didžiausias iššūkis – suprasti, kurie pokyčiai tarp tūkstančių galimų variantų yra kliniškai reikšmingi. Siekiant palengvinti šią užduotį, HOTC yra taikomi įrankiai, kurie automatiškai atrenka galimai su liga siejamus pokyčius.

Vienas iš įrankių, palengvinančių reikšmingų mutacijų paiešką – DeNovoCNN – yra sukurtas bendradarbiaujant su užsienio kolegomis ir pasitelkia neuroninių tinklų technologiją[1]. DeNovoCNN imituoja dalį proceso, kurį atliktų specialistas, vertindamas naujas mutacijas, taigi, sumažina darbą, kurį turi atlikti žmogus.

Šiuo metu HOTC yra atliekama naujų genetinių mechanizmų, susijusių su retomis onkohematologinėmis ligomis, paieška. Šio tyrimo metu dėmesys skiriamas naujiems klinikiniams atvejams, kurie net ir atlikus viso egzomo sekoskaitą lieka neišspręsti. Dalis šių atvejų gali būti paaiškinti struktūrinių DNR pokyčių, kurie dažnai pastebimi tik tada, kai skirtingų asmenų genomų duomenys palyginami tarpusavyje. HOTC yra kuriami metodai, kurie leidžia vienu metu palyginti kelių šimtų asmenų NKS duomenis.

Tam tikrai daliai asmenų papildomai yra atliekamas viso genomo tyrimas. Genomo sekoskaitos metu ligos variantą tenka atrinkti iš kelių milijonų galimų pasirinkimų, o tai reikalauja itin didelių skaičiavimo pajėgumų. Šiuo metu HOTC yra kuriama metodika, kuri palengvina viso genomo sekoskaitos duomenų vertinimą ir padeda pasirinkti svarbiausius pokyčius, nustatomus nekoduojančioje DNR.



1 pav. Bioinformacinės genetinių duomenų analizės schema.[1]

Literatūra

1. Khazeeva G, Sablauskas K, Sanden B van der, et al. DeNovoCNN: A deep learning approach to de novo variant calling in next generation sequencing data. bioRxiv. Published online September 23, 2021:2021.09.20.461072.

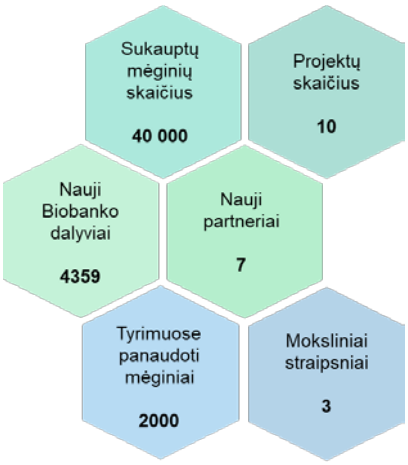
Moksliniai projektai su Biobanke sukauptais mėginiais ir sveikatos informacija

Biobankas – tai biologinės medžiagos ir su ja susijusios sveikatos informacijos kolekcija, kuri yra dinamiška, nuolat pildoma ir naudojama biomedicininiuose tyrimuose. Biobankas padeda sumažinti atotrūkį tarp biomedicininių tyrimų ir sveikatos priežiūros praktikos, greitai aprūpindamas mokslininkus kokybiškais žmogaus biologiniais ėminiais, kurių reikia baziniams, palyginamiesiems, potencialių vaistų ar net individualizuotos medicinos tyrimams.

Antrieji pandemijos metai Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Biobankui lėmė daug iššūkių, bet kartu suteikė ir naujų galimybių (1 pav.). SARS-CoV-2 virusas paskatino įvairių sričių specialistų bendradarbiavimą – medikų, biotechnologų, mokslininkų, informacinių technologijų ekspertų. 2021 metais Biobankas pradėjo vykdyti 10 inovatyvių mokslinių projektų su 7 naujais partneriais.

Plačioji visuomenė taip pat pradėjo geriau suprasti Biobanko veiklos svarbą: **2021 metais prie mūsų Biobanko veiklos prisijungė 4359 nauji dalyviai**. Iš viso VUL SK Biobanko veikloje dalyvauja 7762 žmonės.

Per paskutinius metus Biobanko saugyklas papildė 35 000 naujų mėginių. Šiuo metu iš viso Biobanke yra sukaupta beveik 80 000 moksliniams tyrimams paruoštų biologinių mėginių. Biobanke kaupiami įvairūs hematologinėmis, onkologinėmis, infekcinėmis, genetinėmis, retomis bei lėtinėmis neinfekcinėmis ligomis sergančių pacientų mėginiai: kraujo serumas, plazma, kaulų čiulpai, nosiaryklės tepinėliai, seilės, išgrynintos ribonukleorūgštys (RNR), deoksiribonukleorūgštys (DNR), gyvybingos ląstelės ar kiti po diagnostikos likę mėginių likučiai. Kartu su mėginiais gali būti pateikta ir sveikatos informacija, kuri yra laikoma atskirai VUL SK Elektroninėje ligos istorijoje.



1 pav. 2021 metų VUL SK Biobanko veiklos rezultatai.

Biobanke saugomi mėginiai ir sveikatos informacija 2021 metais buvo panaudoti skirtinguose moksliniuose projektuose, kurie pateikti 1 lentelėje.

Partneriai	Tyrimai
UAB „Thermo Fisher Scientific“	SARS-CoV-2 variantų analizė
UAB „Droplet Genomics“	Venetoclax paremtą terapiją gaunančių ŪML pacientų kaulų čiulpų tyrimas taikant pavienių ląstelių RNR sekoskaitą
UAB „Thermo Fisher Scientific“	Molekulinių įrankių SARS-CoV-2 detekcijai tyrimas
VUL Santaros klinikos	Vakcinų nuo SARS-CoV-2 imunogeniškumo, saugumo ir efektyvumo imunosupresuotųjų populiacijoje tyrimas
Vilniaus universitetas	Hematopoetinių ląstelių molekuliniai tyrimai

1 lentelė. Tyrimai, kuriuose 2021 metais panaudoti VUL SK Biobanke sukaupti biologiniai ėminiai ir sveikatos informacija.

Dauguma mokslinių tyrimų, kuriems prireikė Biobanke sukauptų biologinių mėginių ir sveikatos informacijos, 2021 metais buvo susiję su COVID-19 pandemijos valdymu: COVID-19 pacientų ligos eigos analize, geriausių gydymo strategijų atranka, naujų diagnostikos bei vakcinacijos strategijų kūrimu ir taikymu. Šių tyrimų rezultatai buvo tiesiogiai pritaikomi ir kasdienėje klinikinėje praktikoje. Būtent **Biobankas įgalino atlikti minėtus mokslinius tyrimus, greitai sulaukti jų rezultatų ir rutiniškai taikyti naujas žinias** – Biobanke sukaupus reikiamų mėginių ir informacijos, galima iškart vykdyti eksperimentus ar atlikti duomenų analizę, nebereikalingos gausios laiko sąnaudos mėginiams bei duomenims rinkti.

Biobanke sukaupti biologiniai ėminiai ir sveikatos informacija panaudojami ir vėžio tyrimuose: **analizuojamas vaistų poveikis vėžinėms ląstelėms, tiriamos pažangios terapijos vaistiniais preparatais, vykdomi tyrimai, susiję su imunosupresuotais asmenimis.**

Biobanko misija neapsiriboja vien mėginių ir informacijos perdavimu mokslininkų grupėms – Biobanko darbuotojai ir patys atlieka įvairius mokslinius tyrimus, dalyvauja Lietuvos mokslo tarybos, HORIZON 2020 lėšomis finansuojamuose projektuose, bendradarbiauja su savo srities specialistais (UAB „Thermo Fisher Scientific“, UAB „Droplet Genomics“ ir UAB „CasZyme“), rengia publikacijas[1,2].

Literatūra

1. Dudas G, Hong SL, Potter BI, et al. Emergence and spread of SARS-CoV-2 lineage B.1.620 with variant of concern-like mutations and deletions. Nat Commun. 2021;12(1):5769. Published 2021 Oct 1. doi:10.1038/s41467-021-26055-8
2. Maneikis K, Šablauskas K, Ringelevičiūtė U, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. Lancet Haematol. 2021;8(8):e583-e592. doi:10.1016/S2352-3026(21)00169-1

Hemofilijos ir krešėjimo sutrikimų kompetencijos centras

Patirtis ir kompetencijos prižiūrint krešėjimo ligomis sergančius pacientus bei diegiant naujausias gydymo galimybes

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Hemofilijos ir krešėjimo sutrikimų kompetencijos centras (**koordinatorė – gydytoja vaikų onkohematologė dr. Sonata Šaulytė Trakymienė**) yra sertifikuotas ir oficialiai pripažintas visapusiškos hemofilijos priežiūros centras Europoje. Tokį sertifikatą gauna tie centrai, kurie prižiūri nepagydomomis krešėjimo ligomis sergančius ligonius visą jų gyvenimą nuo pat gimimo, garantuoja jiems visavertę diagnostiką, ilgalaikę stebėseną, taiko šiuolaikinį gydymą ir gali efektyviai kovoti su pagrindinėmis šių ligų komplikacijomis. Hemofilijos ir krešėjimo sutrikimų kompetencijos centras yra Europos referencinių centrų tinklo EuroBloodNet narys (http://eurobloodnet.eu).

Centras turi ilgesnę nei 10-ies metų patirtį vykdyti klinikinius hemofilijos vaistų tyrimus[1-4]. Šiandien didžioji dalis Vakarų Europos hemofilijos bendruomenės (tarp jų – ir Lietuvos pacientai) yra gydomi būtent šiais vaistais. 2021 metais įvyko itin didelis proveržis gydant sunkia hemofilija A sergančius pacientus: įdiegta poodinė nefaktorių terapija, dėl kurios hemofilijos gydymo tikslas dabar apibrėžiamas kaip „nulis kraujavimų“ ir „hemofilijos nevaržomas gyvenimas“. Atsirado galimybė itin veiksmingai gydyti ne tik anksčiau sunkiai valdomą inhibitorinę hemofilijos formą, bet ir žymiai pagerinti sunkia hemofilija sergančiųjų gyvenimo kokybę. Šia inovatyvia terapija šiandien gydoma apie 36 proc. vaikų iki 18 metų.

2021 metais centre inicijuotas dar vienas klinikinis tyrimas – Explorer 8 „Koncizumabo profilaktinio vartojimo efektyvumas ir saugumas pacientams, sergantiems hemofilija A arba B be inhibitorių“ poodinės nefaktorių terapijos tyrimas (pagrindinė tyrėja VUL SK Vaikų onkohematologijos centre – dr. **Sonata Šaulytė Trakymienė,** pagrindinė tyrėja VUL SK Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centre – **Lina Kryžauskaitė).** Per šį tyrimą bus siekiama išsiaiškinti, koks yra naujo vaistinio preparato koncizumabo veiksmingumas pacientams, sergantiems hemofilija A arba B be inhibitorių. Tyrimo tikslas yra įrodyti, kad koncizumabas gali apsaugoti nuo kraujavimo ir yra saugus vartoti.

Centras taip pat aktyviai dalyvauja klinikiniuose tyrimuose, nagrinėjančiuose vaikų ir suaugusiųjų trombozės aspektus tarp ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL) sergančių pacientų. Nuo 2008 metų tromboemboliniai įvykiai prospektyviai buvo registruoti Šiaurės ir Baltijos šalių pacientams, sergantiems ŪLL, kurie buvo gydomi pagal Šiaurės šalių vaikų hematologijos ir onkologijos draugijos ALL2008 protokolą. Tyrimo metu surinkti duomenys analizuojami iki šiol, jau yra paskelbtos kelios publikacijos, o 2021 metais įvertintas besimptomės dešiniojo prieširdžio trombozės, nustatytos atliekant įprastinę echokardiografiją vaikams po ūminės limfoblastinės leukemijos gydymo Šiaurės ir Baltijos šalyse, dažnį, gydymą ir baigtį[5]. Vienuolikai (2,7 proc., 95 proc. PI=1,4-4,9) iš 406 pacientų buvo besimptomė dešiniojo prieširdžio trombozė, kuri nustatymo metu svyravo nuo 10 iki 25 mm. Trys pacientai buvo gydyti antikoaguliantais. Nė viena iš trombozių neturėjo įtakos širdies funkcijai, stebint nei progresavo, nei spontaniškai ar gydant regresavo.

2021 metais centre stažavosi kolegos ir iš Azerbaidžano ir Sakartvelo, kurie įgijo patirties prižiūrėti hemofilija sergančiuosius.

Literatūra

1. Klamroth R, Hampton K, Saulyte Trakymienė S, Korsholm L, Carcao M. Illustrative Cases from the Pathfinder Clinical Trials of Patients with Hemophilia A Treated with Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP). Patient Prefer Adherence. 2021;15:2443-2454. Published 2021 Nov 4. doi:10.2147/PPA.S326282
2. Šaulytė-Trakymienė S, Kiudelienė R, Rutkauskienė G, Rascon J. Emicizumab for the management of children with severe hemophilia a: experience from hemophilia centres in Lithuania. Haematologica. Abstract book of 11th BIC International Conference "Advances in Haemostasis and Bleeding Disorders": Venice, Italy, September 17-19 2021 / European Hematology Association. Pavia, Italy : Ferrata Storti Foundation, 2021;106(9), suppl. 1
3. Kuijlaars IAR, van der Net J, Bouskill V, et al. Shortening the paediatric Haemophilia Activities List (pedHAL) based on pooled data from international studies. Haemophilia. 2021;27(2):305-313. doi:10.1111/hae.14241
4. Pikta M, Szanto T, Viigimaa M, et al. Evaluation of a new semi-automated Hydragel 11 von Willebrand factor multimers assay kit for routine use. J Med Biochem. 2021;40(2):167-172. doi:10.5937/jomb0-26008
5. Jarvis KB, Andersson NG, Giertz M, et al. Asymptomatic Right Atrial Thrombosis After Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. J Pediatr Hematol Oncol. 2021;43(4):e564-e566. doi:10.1097/MPH.0000000000001848

Vaikų onkohematologijos centras

Įgūdžiai, leisiantys pagerinti piktybiniais navikais sergančių vaikų priežiūrą

2021 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose (VUL SK) startavo tarptautinis HORIZON 2020 programos finansuojamas Mokslinių tyrimų ir švietimo bendradarbiavimo projektas, siekiantis pagerinti vaikų, sergančių piktybiniais navikais, išgyvenamumą Lietuvoje **(angl. Twinning in Research and Education to improve survival in Childhood Solid Tumours in Lithuania, TREL)**[1].

Tai ypač reikšminga VUL SK Vaikų onkohematologijos centro iniciatyva, nes jo specialistai projekte dalyvauja kaip pagrindiniai koordinatoriai (**projekto vadovė – doc. dr. Jelena Rascon**), o vienas iš iškeltų projekto tikslų – pagerinti VUL SK kaip mokslo institucijos reputaciją, atversiančią naujus kelius bendradarbiauti su potencialiais projekto partneriais.

TREL projekte koncentruojamasi į dažniausiai pasitaikančius vaikų solidinių navikų (CNS, neuroblastomos ir inkstų navikų) bei atsparių vėžio formų molekulinius-genetinius tyrinėjimus. Šiam tikslui pasiekti bendradarbiaujama net su 8 moksliniais centrais ir ligoninėmis skirtingose pasaulio šalyse; į projektą įtraukti ir 46 VUL Santaros klinikų darbuotojai.

2021 metais daugiadalykė VUL SK specialistų komanda turėjo galimybę susipažinti su projekto partnerių padalinių, vykdančių ankstyvos fazės klinikinius tyrimus su vaikais, darbo organizavimu, patobulinti vaistų koncentracijos monitoravimo įgūdžius, susipažinti su centralizuotos vaistinės veikimo principais (1 pav.). Ypatingas dėmesys skiriamas VUL Santaros klinikų projektų vadybos ir administravimo įgūdžiams gerinti, perimant geros vadybos praktikas iš partnerių (pavyzdžiui, tobulinti intelektinės nuosavybės apsaugos įgūdžius).

1 pav. VUL SK specialistų mokymai įgyvendinant projekto veiklas: Rigshospitalet (Kopenhaga) vaikų onkohematologijos intovatyvių tyrimų ir kaulų čiulpų transplantacijos skyriuose bei centralizuotoje vaistinėje (nuotraukos kairėje, centre); Gustave Roussy instituto inovacijų ir technologijų perdavimo skyriuje (Paryžius) (nuotrauka dešinėje).

Viena iš projekto darbo krypčių – jaunųjų mokslininkų mokslinio darbo įgūdžių lavinimas. 2021 metais buvo surengtas seminarų ciklas mokslo metodologijos klausimams apžvelgti, kuriame dalyvavo per 200 klausytojų bei **parengtos „Mokslo metodologijos gairės"**, kuriomis naudojasi jaunieji mokslininkai, VUL SK atliekantys mokslinius darbus[2].

TREL projekto metu keičiamasi informacija ir dalijamasi geriausios praktikos patirtimi, pradedami nauji klinikiniai ir moksliniai tyrinėjimai, aptariami sudėtingų pacientų atvejai. Tikime, kad projekto laikotarpiu įgytos mokslo žinios ir jam suburtas specialistų tinklas sustiprins VUL SK mokslinį potencialą ir padės užtikrinti vis geresnius gydymo rezultatus vaikams, sergantiems onkologinėmis ligomis.

Literatūra

1. https://cordis.europa.eu/project/id/952438
2. https://www.santa.lt/uploads/Mokslo%20metodologijos%20gair%C4%97s_v.1%2009.30.pdf

Pasveikusiojo pasas – inovatyvus įrankis vėžį išgyvenusių vaikų priežiūrai

2021 metų kovo mėnesį Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose (VUL SK) prasidėjo projektas „PanCare skaitmeninio Pasveikusiojo paso plėtros ir įdiegimo studija, skirta pagerinti vaikystėje vėžį išgyvenusių asmenų priežiūrą (PanCareSurPass)“. Jo tikslas – informacinių technologijų pagalba sukurti sistemą, leidžiančią vaikystėje įveikusiųjų vėžį stebėsenos rekomendacijas perkelti į elektroninę sveikatos sistemą, kad jos būtų matomos bei prieinamos periferinėms sveikatos priežiūros įstaigoms. Už projekto įgyvendinimą VUL SK atsakingas Vaikų onkohematologijos centras (**projekto vadovė – doc. dr. Jelena Rascon**) ir Informatikos ir plėtros centro Informacinių sistemų skyrius (**vadovas – dr. Justas Trinkūnas**).

Keletas Europos Komisijos finansuojamų iniciatyvų leido sukurti „pasveikusiojo pasą“ (angl. Survivorship Passport, SurPass) – internetinę platformą, kuri sukuria nuo vėžio pasveikusio asmens stebėsenos rekomendacijas, remiantis duomenimis apie persirgtą onkologinę ligą ir skirtu gydymu. Pavyzdžiui, yra žinoma, kad taikant reikalingą gydymą dėl jo gali didėti tam tikrų organų pažeidimo rizika – atsirasti didesnė tikimybė susirgti krūties vėžiu, turėti endokrininių komplikacijų. Didesnė vėlyvųjų komplikacijų rizika yra nevienoda ir priklauso nuo konkrečios diagnozės ir gydymo intensyvumo. SurPass platforma įvertina remiantis minėtais duomenimis tokias rizikas ir sugeneruoja pacientui specifines stebėsenos rekomendacijas.

Iki šiol SurPass buvo naudojama Italijoje ir Austrijoje, jis buvo pasiekiamas tik konkrečios ligoninės, kurioje buvo gydytas pasveikęs asmuo, specialistams. PanCareSurPass projekto tikslas – įdiegti SurPass šešiose Europos Sąjungos šalyse (tarp jų – ir Lietuvoje) bei pasitelkus informacines technologijas ir elektroninės sveikatos galimybes plačiau skaitmenizuoti SurPass bei užtikrinti jo prieinamumą kitoms gydymo įstaigoms, kuriose galimai lankysis pasveikęs asmuo. Tokiu būdu informacija apie buvusią ligą, gydymą, bei, svarbiausia, tolimesnės stebėsenos rekomendacijos bus žinomos visiems su pacientu dirbantiems sveiktos priežiūros specialistams. Šios specifinės informacijos prieinamumas galimas tik su pasveikusiojo sutikimu.

Literatūra

1. https://www.pancaresurpass.eu/

Pediatrijos centras

COVID-19 liga tarp vaikų įvairiais pandemijos etapais

Prasidėjus COVID-19 pandemijai, daugiausia duomenų buvo pateikiama apie suaugusiųjų susirgimus ir labai trūko duomenų apie vaikų sergamumą ir ligos eigą (ypač – Europoje). Remiantis sveikatos apsaugos ministro rekomendacijomis, Lietuvoje nuo pat pandemijos pradžios daug vaikų buvo tiriama dėl SARS-CoV-2 infekcijos – pavyzdžiui, testuojami vaikai, atvykstantys į vaikų priėmimo-skubios pagalbos skyrių dėl ūminių bei lėtinių ligų.

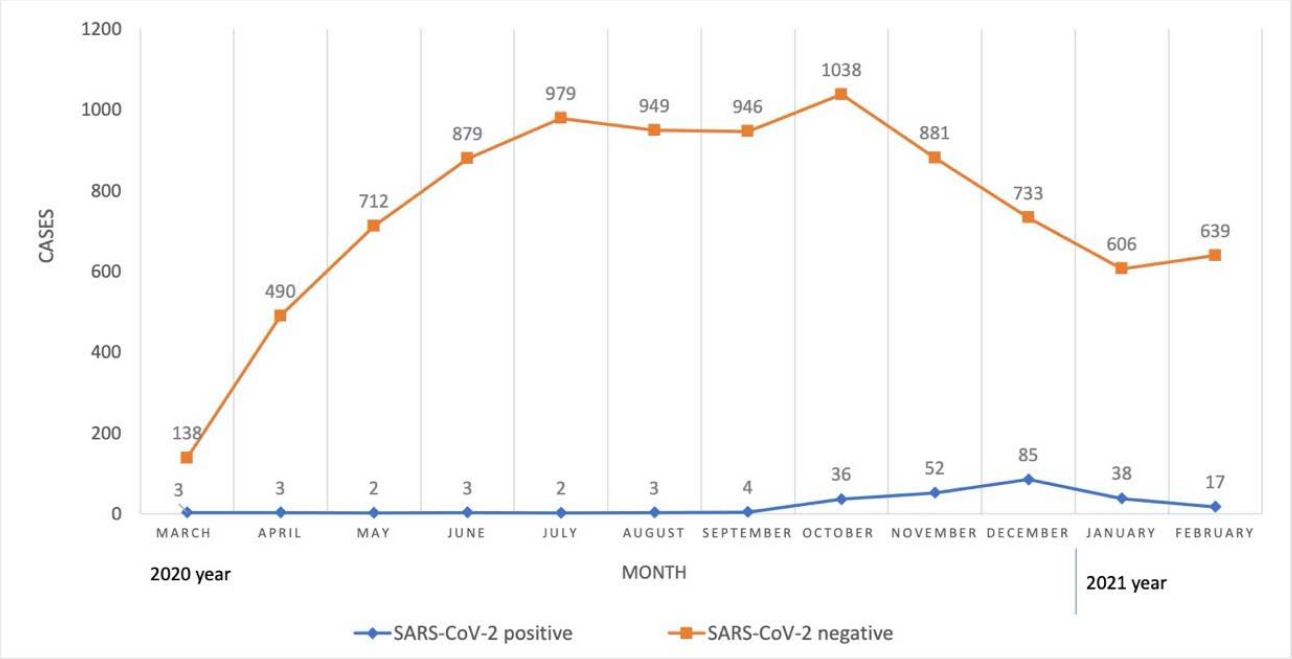
Pirmosios pandemijos bangos metu Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose (VUL SK) atliktas retrospektyvinis tyrimas, į kurį įtraukti visi Vaikų priėmimo-skubios pagalbos skyriuje dėl SARS-CoV-2 infekcijos tirti vaikai nuo 2020 m. kovo 1 d. iki 2020 m. gegužės 31 d. Tyrimas atskleidė, kad vaikų patikra dėl COVID-19 yra ypač sudėtinga dėl įvairių ir nespecifinių šios infekcijos simptomų. Atrenkant vaikų grupes, kurias būtų tikslinga testuoti, reikalinga atkreipti dėmesį ne tik į tipiškus COVID-19 simptomus – karščiavimą ar kosulį, bet ir į kitus simptomus, ypač virškinimo trakto sutrikimus. Didelis dėmesys turėtų būti skiriamas ir esant žinomam kontaktui su SARS-CoV-2 infekuotu asmeniu, ypač kai pastarasis – šeimos narys. Besimptomių vaikų, apie kurių kontaktą su sergančiaisiais COVID-19 nėra žinoma, testavimas turėtų būti gerai apgalvotas medicininio būtinumo ir ekonomiškumo požiūriu.

Tyrimas, kurio rezultatai jau buvo publikuoti[1], pratęstas iki 2021 metų vasario 28 d. Per vienerius metus dėl COVID-19 buvo ištirta beveik dešimt tūkstančių (n=9238) skirtingų amžiaus grupių vaikų (1 pav.). Atliktas darbas buvo vienas iš nedaugelio, kuriame lyginti vaikų COVID-19 sergamumo duomenys įvairiais pandemijos etapais (I etapas: karantinas pirmosios bangos metu 2020 m. kovo – gegužės mėn.; II etapas: sušvelninti apribojimai sumažėjus atvejų 2020 m. birželio – rugsėjo mėn. ir III etapas: antroji banga 2020 m. spalio mėn. – 2021 m. vasario mėn.)[2].

SARS-CoV-2 PGR testai buvo teigiami 2,7 proc. visų tirtų vaikų. Nors visus metus atlikta daug testų dėl infekcijos, III etapo metu teigiamų testų rezultatų buvo ženkliai daugiau (5,5 proc.) nei per I (0,6 proc., $p<0,001$) ir II etapus (0,3 proc., $p<0,001$). SARS-CoV-2 infekuoti asmenys lyginti vertinant I-III infekcijos plitimo etapus (1 lentelė).

Tyrimo metu taip pat apibūdinti galimi su COVID-19 infekcija susiję veiksniai. Kūdikių ir paauglių (12–17 metų) tarp COVID-19 pacientų buvo daugiau (atitinkamai, 24,6 proc. ir 26,2 proc.) nei kitose amžiaus grupėse. Infekcijos atvejai buvo dažnesni ir tarp vaikų, turėjusių žinomą kontaktą su sergančiais COVID-19 (atitinkamai 18,2 proc. ir 1,1 proc.). Logistinės regresijos analizė atskleidė, kad karščiavimas, faringitas, galvos skausmas ir uoslės / skonio netekimas buvo stipriausiai susiję su COVID-19 infekcija (į modelį taip pat įtraukti amžius, lytis ir žinomas kontaktas su asmenimis, infekuotais SARS-CoV-2).

Tyrėjų komanda džiaugiasi kitoms šalims galėjusi pristatyti pirmuosius klinikinius ir epidemiologinius COVID-19 duomenis apie Lietuvoje COVID-19 sirgusius vaikus[1,2].



1 pav. SARS-CoV-2 teigiamų ir SARS-CoV-2 neigiamų atvejų pasiskirstymas kas mėnesį.[2]

Požymis	I etapas n=8 (2020-03 – 2020-05)	II etapas, n=12 (2020-06 – 2020-09)	III etapas, n=228 (2020-10 – 2021-02)	Visi etapai, n=248 (2020-03 – 2021-02)
Berniukai	3 (37,5)	8 (66,7)	117 (51,3)	128 (51,6)
Mergaitės	5 (62,5)	4 (33,3)	111 (48,7)	120 (48,4)
Amžiaus vidurkis (IQR)	4,0 (0,5-11,25)	11,0 (3,0-16,0)	3,0 (0,25-12,0)	4,0 (1,0-12,0)
< 1 metai	2 (25)	2 (16,7)	57 (25)	61 (24,6)
1-2 metai	1 (12,5)	0 (0)	46 (20,2)	47 (19)
3-6 metai	2 (25)	2 (16,7)	33 (14,5)	37 (14,9)
7-11 metų	1 (12,5)	3 (25)	34 (14,9)	38 (15,3)
12-17 metų	2 (25)	5 (41,7)	58 (25,4)	65 (26,2)
Kontaktas žinomas	8 (100)	9 (75)	135 (59,2)	152 (61,3)
Kontaktas nežinomas	0 (0)	3 (25)	93 (40,8)	96 (38,7)
Su COVID-19 simptomais	7 (87,5)	7 (58,3)	195 (85,5)	209 (84,3)
Be COVID-19 simptomų	1 (12,5)	5 (41,7)	33 (14,5)	39 (15,7)

1 lentelė. SARS-CoV-2 infekuotų asmenų palyginimas per I–III pandemijos etapus.

Literatūra

1. Stacevičienė I, Burokienė S, Steponavičienė A, Vaičiūnienė D, Jankauskienė A. A cross-sectional study of screening for coronavirus disease 2019 (COVID-19) at the pediatric emergency department in Vilnius during the first wave of the pandemic. Eur J Pediatr. 2021;180(7):2137-2145. doi:10.1007/s00431-021-03999-z
2. Stacevičienė I, Burokienė S, Steponavičienė A, Vaičiūnienė D, Puronaitė R, Jankauskienė A. Screening for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at the Pediatric Emergency Department During Different Pandemic Phases. Front Pediatr. 2021;9:749641. Published 2021 Nov 5. doi:10.3389/fped.2021.749641

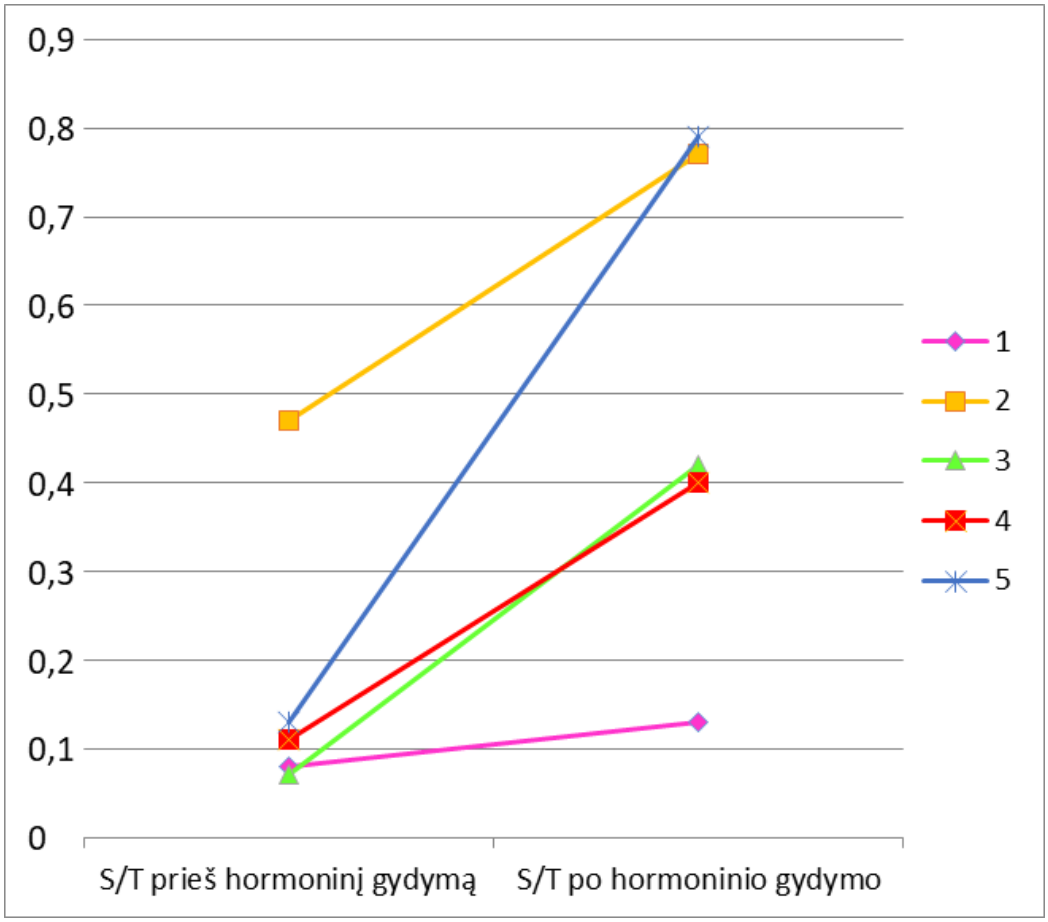
Vaikų chirurgijos, ortopedijos ir traumatologijos centras

Kriptorchizmo ir nevaisingumo patogenezė, gydymas ir molekulinė biologija

Jau dešimtmetį Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Vaikų chirurgijos, ortopedijos ir traumatologijos centro gydytojai, bendradarbiaudami su Kriptorchizmo tyrimo institutu (vadovas prof. F. Hadziselimovic, Šveicarija), atlieka ne tik klinikinius, bet ir fundamentinius kriptorchizmo ir jo sukeliamo nevaisingumo tyrimus. Šia tema VUL SK Vaikų ligoninės Vaikų chirurgijos, ortopedijos ir traumatologijos centro gydytojai Vilniaus universiteto Medicinos fakultete apgynė dvi disertacijos („Kriptorchizmo chirurginio gydymo laikas ir vaisingumo prognozė vertinant spermatogenezę sėklidžių biopsijose“ – Vytautas Bilius, 2015 m. ir **„Nenusileidusių sėklidžių histologijos ir genų raiškos koreliacija” – Beata Vincel, 2021 m.**)[1], 2021 metais skaitė pranešimus tarptautinėse konferencijose[2,3].

Nenusileidusios sėklidės yra dažniausias įgimtas sutrikimas, diagnozuojamas naujagimiams berniukams. Lietuvoje kriptorchizmo dažnis tarp naujagimių siekia 5,7 proc., o pasaulyje svyruoja tarp 2 ir 9 proc.. Kriptorchizmo etiologija yra daugialypė – jam atsirasti įtakos turi anatominiai, hormoniniai, genetiniai ir aplinkos veiksniai. Daugelio nenusileidusių sėklidžių atvejų etiologija iki šiol yra nežinoma. Hipogonadotropinis hipogonadizmas nurodomas kaip viena iš pagrindinių su kriptorchizmu susijusių nevaisingumo priežasčių, kadangi 70 proc. atvejų nenusileidusiose sėklidėse aptinkama pakitimų, būdingų būtent hipogonadotropiniam hipogonadizmui (germinacinių ląstelių stoka, įvairaus laipsnio gonocitų į Ad spermatogonijas virsmo sutrikimai, Leydig ląstelių atrofija). Kriptorchizmas siejamas su vyrų nevaisingumu ir iki 5–10 kartų padidėjusia sėklidžių vėžio atsiradimo rizika. Šiuolaikinė kriptorchizmo gydymo taktika yra operacija – sėklidės (-ių) nuleidimas pirmaisiais gyvenimo metais. Tačiau vien operacinis gydymas neužtikrina vyrų vaisingumo – sumažėjęs vaisingumo potencialas siejamas su endokrininės sistemos pažeidimais, kuriuos lemia genų, valdančių pagumburio-hipofizės-lytinių liaukų (HPG) ašį ir genų, dalyvaujančių lytinių ląstelių raidos metu, raiškos sumažėjimas ar išnykimas. Beatos Vincel disertacijos darbe nustatyta, kad adjuvantinis hormoninis gydymas gonadotropinus atpalaiduojančio hormono analogu (GnRHa) skatina gonocitų virsmą į Ad spermatogonijas ir turi teigiamą poveikį siekiant atkurti vyrų vaisingumo potencialą (1 pav.)[1].

Tęsiant bendradarbiavimą su Kriptorchizmo tyrimo institutu, planuojama toliau tyrinėti įvairių genų įtaką spermatogenezei ir sėklidžių nusileidimo procesui. Pradėtas ir biomedicininis tyrimas „Motinos persirgtų infekcinių ligų ir skiepų nėštumo metu įtaka kriptorchizmo išsivystymui“, kuris turėtų atskleisti, ar dėl virusinių infekcijų nėštumo metu padidėjęs estradiolio kiekis yra galimas kriptorchizmo rizikos veiksnys.



1 pav. Spermatogonijų kiekio tubulėje (S/T) pokyčiai tarp berniukų su abipusiu kriptorchizmu prieš ir po adjuvantinio hormoninio gydymo. Viena spalva vaizduoja vieno ligonio spermatogonijų kiekio pokytį.[1]

Molekuliniai tyrimai, atlikti Šveicarijoje, atskleidė reikšmingus genų raiškos skirtumus tarp didelės ir mažos nevaisingumo rizikos grupių esant kriporchizmui. Tirti genai, dalyvaujantys valdant pagumburio-hipofizės-lytinių liaukų ašį, atsakingi už vaisingumą, kanoninius ir alternatyviuosius testosterono sintezės mechanizmus. Taip pat tirtos nekoduojančios ribonukleorūgštys (RNR), kurios, tikėtina, svarbios spermatogenezei. Nustatyta, kad adjuvantinis hormoninis gydymas pacientams padidina vaisingumo potencialą. Remiantis gautais rezultatai, berniukams, sergantiems kriptorchizmu, histologiškai nustačius aukštą nevaisingumo riziką, rekomenduojamas adjuvantinis hormoninis gydymas GnRHa.

Literatūra

1. Vincel B. Nenusileidusių sėklidžių histologijos ir genų raiškos koreliacija [Correlation between Histology and Gene Expression in Cryptorchidism]. Vilnius University Doctoral thesis 2021: 10.15388/vu.thesis.151.
2. Hadziselimovic F, Verkauskas G, Stadler MB. Molecular clues in the regulation of mini-puberty involve neuronal DNA binding transcription factor NHLH2. Basic Clin Androl. 2021;31(1):6. Published 2021 Mar 18. doi:10.1186/s12610-021-00124-w
3. Hadziselimovic F, Verkauskas G, Vincel B, Stadler MB. Altered expression of ADAMTS proteolytic enzymes in cryptorchid testes following currative GnRHa treatment. 5th Joint Meeting of ESPU-SPU: September 23-25th, 2021 – Virtual; S14-1 (so).

Vaikų chirurgijos, ortopedijos ir traumatologijos centras, Urologijos centras

Šlapimo takų obstrukcijos patogenezė, diagnostika ir gydymas

Šlapimo takų obstrukcija yra dažna problema ir gali atsirasti bet kuriame takų lygyje – nuo šlaplės iki inkstų. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Vaikų chirurgijos, ortopedijos ir traumatologijos (VCHOT) bei Urologijos centro gydytojai, **Kompleksinių sutrikimų ir retų urogenitalinių ligų kompetencijos centro (eUROGEN) specialistai (Ramunė Žilinskaitė-Tamašauskė, Aivaras Grybas, Vytis Kazlauskas, Arūnas Želvys, Gilvydas Verkauskas) tiria klinikines ir fundamentines šlapimo takų randėjimo priežastis.**

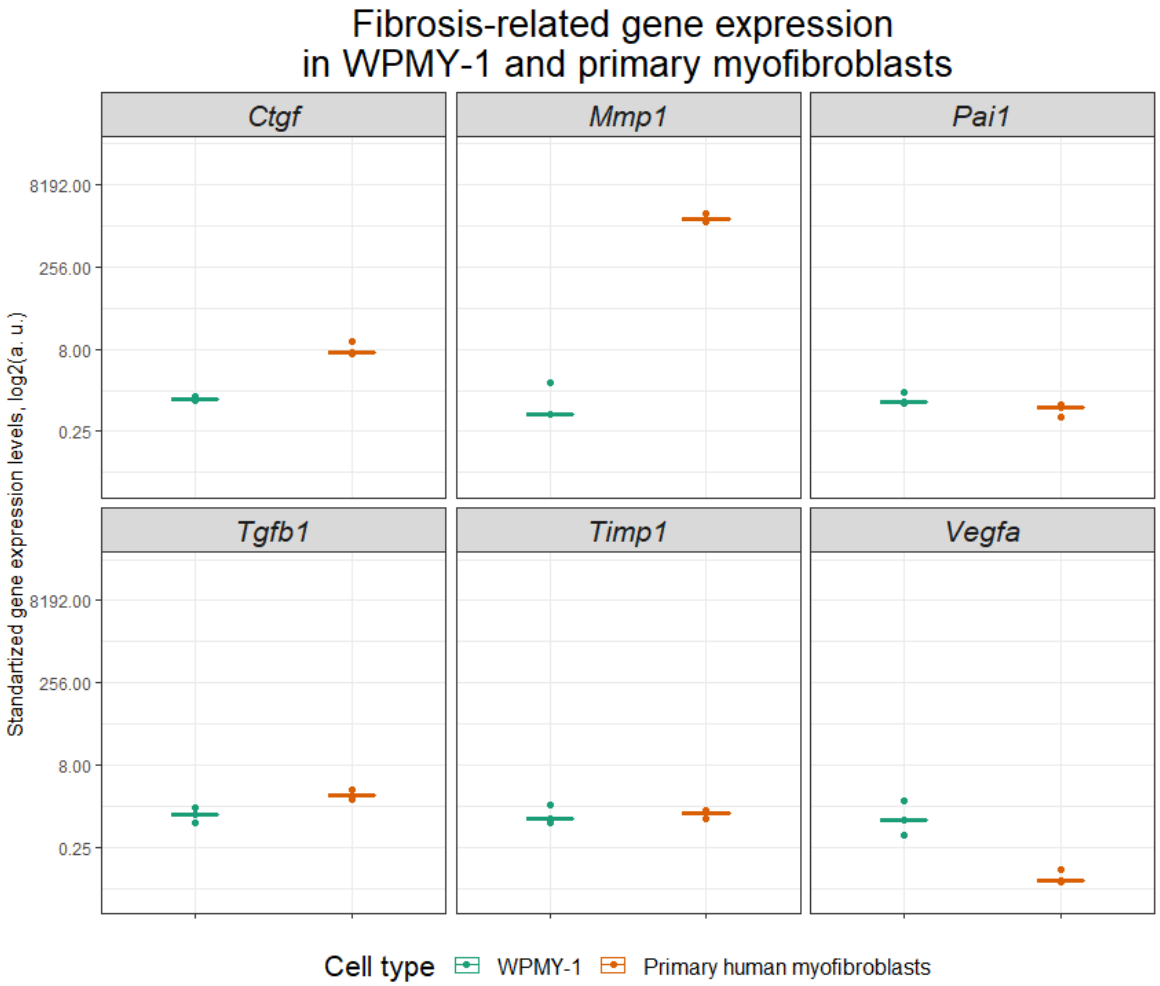
Viena iš šlapimo takų funkcijos sutrikimo priežasčių yra šlaplės striktūra – šlaplės patologinis susiaurėjimas, atsirandantis dėl šlaplę žalojančio veiksnio sukelto randėjimo viename ar keliuose jos segmentuose ir sukeliantis antrinius anatominius ir funkcinius pokyčius. Nors šio proceso patogenezė nėra visiškai aiški, ieškoma geresnių jos prevencijos ir gydymo būdų.

Šiuo metu bendradarbiaujant su Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centro mokslininkais V. Bukelskiene, D. Baltriukiene, E. Šimoliūnu, P. Barasa, E. Baltrukonyte, N. Krestnikova, M. Alksne, I. Rinkūnaite, vykdomas projektas „Dirbtinė šlaplė hipospadijų ir uretros striktūrų gydymui“, kurio tikslas yra sukurti funkcionuojantį, nerandėjantį šlaplės audinį, kuriuo galima būtų pakeisti pažeistąjį, kartu įvertinant galimus šlaplės striktūros formavimosi genetinius faktorius bei galimybę juos slopinti audinių inžinerijos būdu sukurtame audinyje ilginant dirbtinės šlaplės funkcionavimą. Vykdant šį projektą 2021 metais pristatyti du pranešimai Europos vaikų chirurgų asociacijos suvažiavime Atėnuose[1] ir konferencijoje „Life Sciences Baltics 2021“.

Kita dažna šlapimo takų obstrukcijų priežastis yra įgimtos arba įgytos obstrukcinės uropatijos. Jos atsiranda, kai tam tikri genetiniai ir / ar aplinkos faktoriai lemia sutrikusią šlapimo takų embriogenezę ir dėl to atsiranda mechaninė kliūtis, trukdanti bėgti šlapimui. Savalaikė įgimtų obstrukcinių uropatijų diagnostika yra svarbi, nes taip mąžta ligos sukelto terminalinio inkstų funkcijos nepakankamumo dažnis – laiku diagnozavus obstrukciją ir pašalinus jos priežastį, galima labai efektyviai užkirsti kelią tolesniam inkstų funkcijos sutrikimui. Deja, remiantis šiuo metu standartizuotais algoritmais, ne visada galima tinkamai diagnozuoti abejotinus ligos atvejus. Pastariesiems nustatyti reikalingas pakartotinis paciento ištyrimas – iki tol gaištamas laikas ir blogėja vieno arba abiejų inkstų funkcija. Be to, beveik visada naudojami tyrimai su jonizuojančia spinduliuote, norint kokybiškai atlikti tyrimą, reikalinga kateterizuoti periferinę veną, mažesniems vaikams naudojama bendroji nejautra. Dėl šių priežasčių būtina ieškoti naujų minimaliai invazinių (arba neinvazinių) obstrukcijos diagnostikos metodų.

2019-2021 m. VUL SK VCHOT centre atliktas perspektyvinis tyrimas, kurio metu vaikams, turintiems obstrukcinių uropatijų požymių, tirtas šlapimas[2]. Vertinant echoskopijos duomenis ir šlapimo biochemines analites spręsta, ar pastarieji tyrimo metodai būtų pakankami prognozuoti paciento inkstų funkcijos raidą ir tai, ar jam prireiks chirurginės intervencijos.

Tęsdami obstrukcinių uropatijų tyrimus, VUL SK specialistai prisijungė ir prie tarptautinio AGORA projekto, kurio metu su užsienio kolegomis (ypač – Radboudumc Amalia vaikų ligoninės (Nyderlandai) atstovais) toliau nagrinės įgimtų užpakalinių šlaplės vožtuvų etiopatogenezę. Tyrimo metu šaldomi vaikų, kuriems nustatyta pastaroji patologija, kraujo mėginiai – vėliau atlikus pacientų viso genomo analizę tikimasi rasti genetinių priežasčių, lemiančių užpakalinių šlaplės vožtuvų susiformavimą (1 pav.).



1 pav. Genų raiškos analizės rezultatai. Su fibroze susijusių genų ekspresija WPMY-1 (komercinė miofibroblastų ląstelių linija) ir iš žmogaus ląstelių izoliuotuose miofibroblastuose, apskaičiuota atliekant kiekybinę polimerazės grandininę reakciją (kPGR).

Literatūra

1. Zilinskaite-Tamasauske R, Barasa P, Baltrukonyte E, Krestnikova N, Verkauskas G, Baltriukienė D, Grybas A, Alksne M, Rinkunaite R, Dasevicius D, Kazlauskas V, Zelvys A, Bukelskiene V. In vitro investigaton of gene expression markers in fibrotic urethral tissue cells. European Paediatric Surgeon's Association meeting. Published in August 2021 for the "21st EUPSA Congress" Athens, September 1st-4th
2. Kazlauskas V, Bilius V, Jakutis V, Komiagiene R, Burnyte B and Verkauskas G (2022) Urine Biomarkers Combined With Ultrasound for the Diagnosis of Obstruction in Pediatric Hydronephrosis. Front. Pediatr. 9:762417. doi: 10.3389/fped.2021.762417

Akušerijos ir ginekologijos centras

Neinvazinis imunologinių žymenų nustatymas vaisiaus vandenyse priešlaikinio gimdymo metu

Nuo 2019 m. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Akušerijos ir ginekologijos centre, finansuojant Lietuvos mokslo tarybai, vykdomas biomedicininis Vilniaus universiteto tyrimas **„Neinvazinis imunologinių žymenų nustatymas vaisiaus vandenyse priešlaikinio gimdymo metu"**. Keturi iš šešių tyrėjų komandos narių yra VUL SK Akušerijos ir ginekologijos centro gydytojai: **prof. Diana Ramašauskaitė, doc. dr. Ingrida Pilypienė, gyd. Greta Balčiūnienė ir gyd. Violeta Gulbinienė**.

Priešlaikinis gimdymas – tai gimdymas iki 37 nėštumo savaičių. Viena iš dažniausių savaiminio priešlaikinio gimdymo priežasčių – chorioamnionitas, kuris nustatomas net 40-70 proc. visų priešlaikinių gimdymų atvejų. Ši infekcija pavojinga moteriai, nes dėl jos didėja gimdos atonijos ir kraujavimo po gimdymo, endometrito, peritonito bei sepsio rizika. Naujagimiui ši infekcija kelia grėsmę dėl padidėjusio vaisiaus uždegiminio atsako sindromo, pneumonijos, meningito, sepsio ir mirties rizikos. Atokios chorioamnionito komplikacijos kūdikiui gali būti atsiliekanti protinė raida, nekrotizuojantis enterokolitas ir cerebrinis paralyžius. Dėl galimų chorioamnionito komplikacijų vaisiui ir motinai, diagnozavus šią infekciją, rekomenduojama nėštumo nebetęsti.

Šiuo metu chorioamnionitas gali būti diagnozuojamas klinikiniu, histologiniu, mikrobiologiniu arba biocheminiu diagnostikos metodu. Klinikiniai chorioamnionito diagnostikos kriterijai pasižymi mažu jautrumu, mikrobiologiniai tyrimai atliekami kelias dienas, o histologinis ištyrimas įmanomas tik po gimdymo. Dėl šių diagnostikos metodų trūkumų iki šiol nėra visuotinai priimto vieno būdo chorioamnionitui nustatyti. Kasmet atliekama vis daugiau tyrimų, siekiant patvirtinti tokį tyrimo metodą, kuris leistų chorioamnionitą diagnozuoti anksti, būtų jautrus, specifiškas, greitai ir paprastai atliekamas.

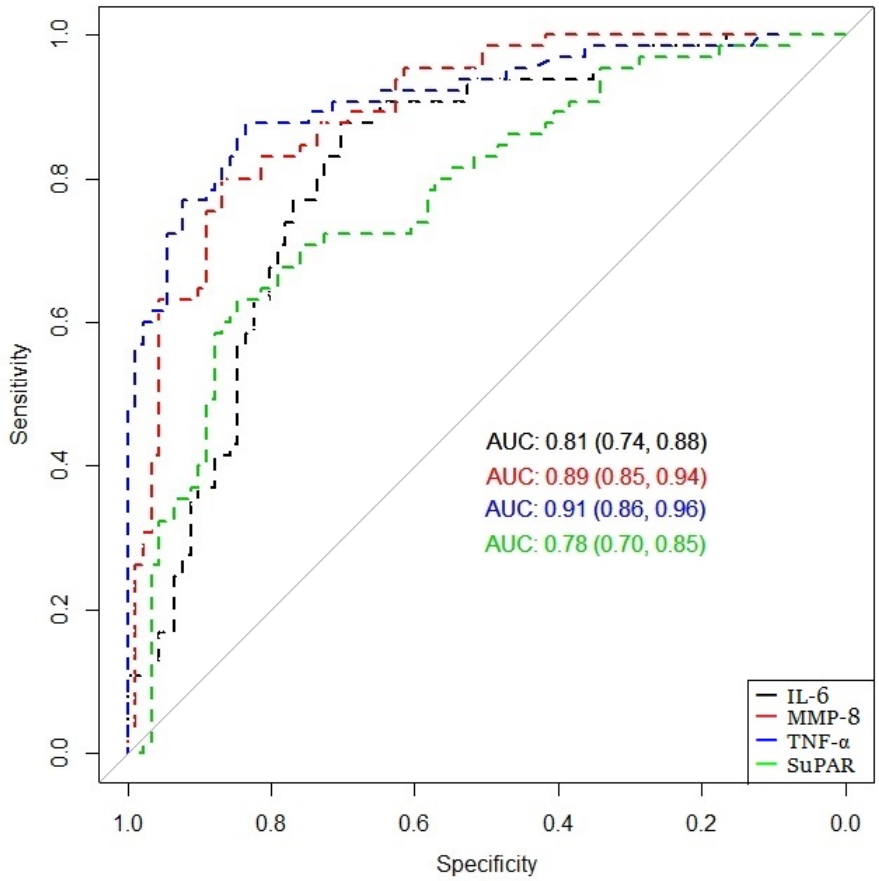
Uždegimo žymenys vaisiaus vandenyse nustatomi imunofermentiniu metodu. Vaisiaus vandenys šiam tyrimui gali būti paimami invaziniu būdu, atliekant amniocentezę, arba neinvaziniu būdu, vaisiaus vandenis paimant per makštį. Amniocentezė yra invazinė procedūra, galinti sukelti tokias komplikacijas, kaip vaisiaus, virkštelės, placentos pažeidimas, placentos atšoka, vaisiaus žūtis. Įrodyta, kad komplikacijų rizika amniocentezės metu yra maža (iki 1 proc.), tačiau ši procedūra yra sudėtingesnė ir komplikacijų rizika yra didesnė prieš laiką nutekėjus vaisiaus vandenims dėl mažo likutinio vaisiaus vandenų kiekio.

VUL SK atliekamo tyrimo metu siekta chorioamnionitą diagnozuoti, tiriant vaisiaus vandenis, surinktus per makštį neinvaziniu būdu. Ši procedūra yra lengvai atliekama, nereikalauja specialių įgūdžių ir nesukelia papildomos rizikos.

Esminiai tyrimo radiniai:

1. Šiuo metu plačiai naudojamas ir į klinikinius chorioamnionito diagnostikos kriterijus įtrauktas leukocitų skaičiaus vertinimas nėra pakankamai patikimas chorioamnionito diagnostikos kriterijus. Neutrofilų-limfocitų santykis (NLS) turi didesnės diagnostinės vertės nei tik leukocitų skaičiaus vertinimas.
2. Interleukinas-6 (IL-6), vėžio nekrozės faktorius alfa (TNF-α), matricinė metaloproteinazė-8 (MMP-8) ir tirpios urokinazės plazminogeno aktyvatoriaus receptorius (suPAR) neinvaziniu būdu paimtuose vaisiaus vandenyse yra reikšmingi histologinio chorioamnionito diagnostikos žymenys.
3. Vertinant motinos kraujo NLS kartu su MMP-8 neinvaziniu būdu paimtuose vaisiaus vandenyse pastebima statistiškai reikšmingai didesnė diagnostinė vertė nei vertinant pavienius kraujo uždegimo žymenis.

4. Imunologinių žymenų analizė paimant vaisiaus vandenis neinvaziniu būdu turi pakankamai dideles histologinio chorioamnionito diagnostines vertes, todėl gali būti naudojama kaip alternatyva invazinei amniocentezei.



1 pav. Chorioamnionito diagnostinis tikslumas naudojant skirtingus biožymenis. IL-6 – Interleukinas-6, MMP-8 – matricinė metaloproteinazė-8, SuPAR – tirpios urokinazės plazminogeno aktyvatoriaus receptorius, TNF-α – vėžio nekrozės faktorius alfa.

Literatūra

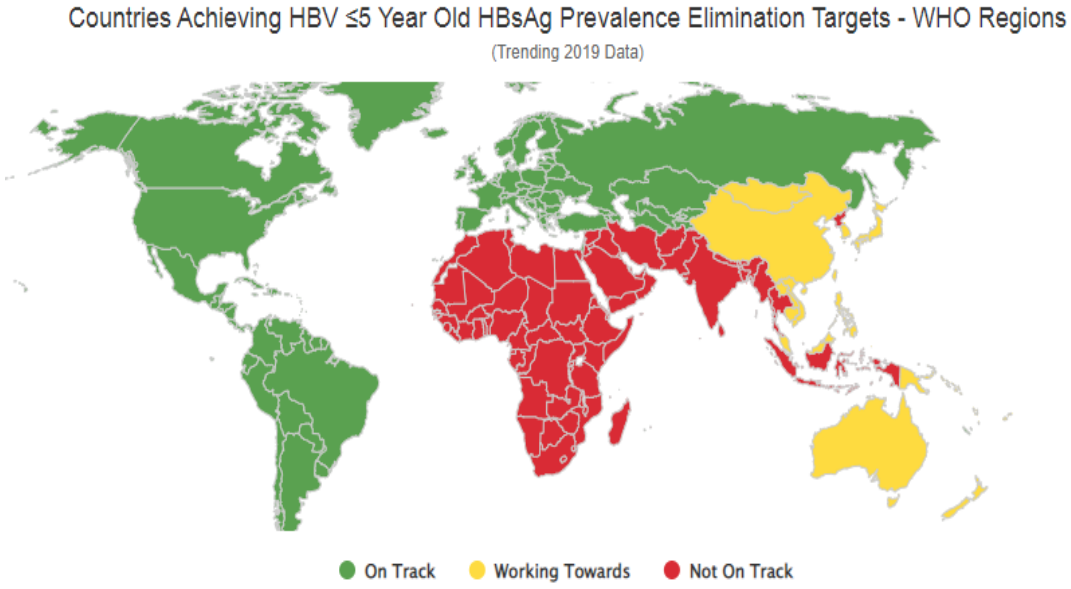
1. Balciuniene G, Kvederaite-Budre G, Gulbiniene V, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio for the prediction of histological chorioamnionitis in cases of preterm premature rupture of membranes: a case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):656. Published 2021 Sep 27. doi:10.1186/s12884-021-04101-z
2. Balciuniene G, Gulbiniene V, Kvederaite-Budre G, et al. A value of soluble Toll-like receptor 2 and 4 in vaginally obtained amniotic fluid for the prediction of histological chorioamnionitis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021;100(12):2209-2215. doi:10.1111/aogs.14228
3. Balciuniene G, Gulbiniene V, Dumalakiene I, et al. Prognostic Markers for Chorioamnionitis: IL-6, TNF-α, and MMP-8 in Vaginally Obtained Amniotic Fluid. J Clin Med. 2021;10(5):1136. Published 2021 Mar 8. doi:10.3390/jcm10051136
4. Balčiūnienė G, Kvederaitė–Budrė G, Gulbinienė V, Pilypienė I, Drąsutienė GS, Ramašauskaitė D. Antenatalinė chorioamnionito diagnostika. Lietuvos Akušerija ir ginekologija. 2021;24(3):210-214.
5. Balciuniene G, Jakubauskiene L, Drasutiene GS, Meskauskiene A, Ramasauskaite D. The significance of amniotic fluid immunological analysis for the prediction of intrauterine infection. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2020;47:810-813.

Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras

Tarptautinis bendradarbiavimas ir mokslo tyrimai Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centre

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos (HGD) centro specialistai jau nuo 2015 metų bendradarbiauja su Jungtinių Amerikos Valstijų CDAF mokslo centru (angl., Center for Diseases Analysis Foundation), vykdo su virusinių hepatitų B ir C epidemiologine stebėsena susijusius tyrimus. CDAF veikloje dalyvauja apie 200 skirtingų pasaulio šalių mokslo centrų. Virusinių hepatitų epidemiologijos pokyčiai yra viešai skelbiami „Polaris Observatory“ tinklapyje (https://cdafound.org/polaris/). CDAF analitikams HGD centras reguliariai teikia informaciją apie virusinių B ir C hepatitų epidemiologinę situaciją Lietuvoje. VUL SK HGD centras yra „Polaris Observatory“ tikrasis narys (angl., Polaris Observatory Collaborator), todėl centro gydytojai aktyviai dalyvauja ruošiant tarptautinius susitarimus, gaires, publikacijas.

Vadovaujantis ilgalaikės stebėsenos ir atliktų kelių virusinių hepatitų paplitimo moduliavimo tyrimų rezultatais, CDAF per Pasaulio sveikatos organizaciją (WHO) inicijavo virusinių hepatitų eliminavimo iššūkį (1 pav.). 2021 metais apibendrinti preliminarūs iššūkio eliminuoti hepatito C virusą (HCV) iki 2030 metų pasiekimai ir pasiūlytos rekomendacijos šalims adaptuoti virusinių hepatitų eliminavimo strategijas, atsižvelgiant į konkrečią šalies epidemiologinę situaciją[1].



1 pav. Šalys, pasiekusios hepatito B viruso eliminacijos tikslus.

HGD centras dalyvauja ir tarptautinės NAFLD (angl., Nonalcoholic fatty liver disease) tyrimo grupės veikloje. Centro gydytojai prisidėjo rengiant NAFLD konsensuso gaires, kurios 2021 metais buvo publikuotos prestižiniuose mokslo žurnaluose[2-3].

Kita HGD centro gydytojų darbo kryptis – lėtinių kepenų ir gastrointestininių ligų paplitimo, tarpusavio sąveikos, sveikatos priežiūros paslaugų, vaistų vartojimo bei klinikinių baigčių vertinimas Lietuvoje. Vykdomų tyrimų tikslas yra išnagrinėti lėtinėmis kepenų ir gastrointestininėmis ligomis

sergančių pacientų gydymą bei priežiūrą realiame gyvenime, lėtinių ligų tarpusavio sąveiką ir pateikti rekomendacijas lėtinių ligų naštai sveikatos sistemai mažinti[4].

HGD centre vykdomi ir Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto doktorantūros studijų tyrimai, ruošiami jaunieji mokslininkai[5]. Kartu su gydytojais rezidentais nagrinėjami ir reti bei sudėtingi klinikiniai atvejai: per 2021 metus buvo publikuoti 3 klinikiniai atvejai ir viena literatūros apžvalga apie reto Flood sindromo gydymo iššūkius per COVID-19 pandemiją[6-8]. Galiausiai, HGD centro gydytojai aktyviai dalyvauja klinikiniuose vaistinių preparatų tyrimuose. Pagrindinės terapinės sritys – uždegiminės žarnų ligos, plonosios žarnų ligos, kepenų ligos.

Literatūra

1. Polaris Observatory Collaborators. The case for simplifying and using absolute targets for viral hepatitis elimination goals. J Viral Hepat. 2021;28(1):12-19. doi:10.1111/jvh.13412
2. Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19(1):60-78. doi:10.1038/s41575-021-00523-4
3. Lazarus JV, Mark HE, Villota-Rivas M, et al. The global NAFLD policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge? [published online ahead of print, 2021 Dec 8]. J Hepatol. 2021;S0168-8278(21)02168-1. doi:10.1016/j.jhep.2021.10.025
4. Nedzinskienė L, Jurevičienė E, Visockienė Ž, et al. Structure and Distribution of Health Care Costs across Age Groups of Patients with Multimorbidity in Lithuania. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(5):2767. Published 2021 Mar 9. doi:10.3390/ijerph18052767
5. Aleknaite A, Simutis G, Stanaitis J, et al. Comparison of Endoscopy First and Laparoscopic Cholecystectomy First Strategies for Patients With Gallstone Disease and Intermediate Risk of Choledocholithiasis: Protocol for a Clinical Randomized Controlled Trial. JMIR Res Protoc. 2021;10(2):e18837. Published 2021 Feb 4. doi:10.2196/18837
6. Strainiene S, Peciulyte M, Strainys T, et al. Management of Flood syndrome: What can we do better?. World J Gastroenterol. 2021;27(32):5297-5305. doi:10.3748/wjg.v27.i32.5297
7. Strainiene S, Sedleckaite K, Jarasunas J, et al. Complicated course of biliary inflammatory myofibroblastic tumor mimicking hilar cholangiocarcinoma: A case report and literature review. World J Clin Cases. 2021;9(21):6155-6169. doi:10.12998/wjcc.v9.i21.6155
8. Strainienė S, Jauniškis K, Savlan I, et al. Paraneoplastic Phenomena of Disseminated Intravascular Coagulopathy in Hepatic Angiosarcoma – Rare, Challenging and Fatal. Case Report and Literature Review. Acta Med Litu. 2021;28(2):330-343. doi: 10.15388/Amed.2021.28.2.1.

Pilvo ir onkochirurgijos centras

Nauji pilvo ir onkochirurgijos diagnostikos ir gydymo metodai

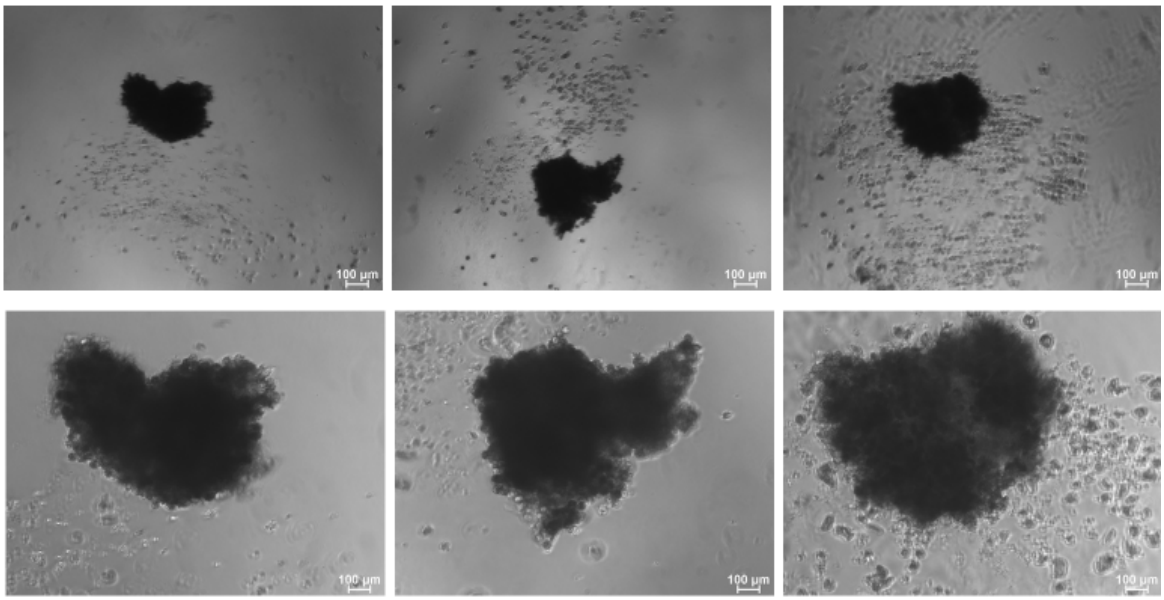
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Pilvo ir onkochirurgijos centre (**vadovas akad. prof. Kęstutis Strupas**) yra Hepatopankreatilijinės ir transplantacijos (HPB+Tx), gastrointestininės-metabolinės-endokrininės bei kolorektinės chirurgijos darbo grupės.

HPB+Tx chirurgija

VUL SK Pilvo ir onkochirurgijos centre daugėja HPB+Tx chirurgijos kepenų ir kasos operacijų, kurios atliekamos minimaliai invaziniais būdais. Atlikus įvairias 3D vaizdines rekonstrukcijas, pasirenkama individualizuota operacijos taktika, vykdomos kelių etapų kepenų operacijos, kai pirma perskiriama didžioji kepenų parenchimos dalis perrišant portinės ir hepatinės veninės sistemos kraujagysles, o sulaukus pakankamos kepenų parenchimos augmentacijos, šalinama pažeistoji kepenų dalis[1]. 2021 metais atlikta unikali, mažiau traumuojanti, šios operacijos modifikacija, kai pakankama kepenų augmentacija buvo pasiekta neatskyrus kepenų, intrahepatinę cirkuliaciją užspaudžiant turniketu.

2021 metais VUL SK Pilvo ir onkochirurgijos centro gydytojų iniciatyva pradėta net aštuonis mėnesius truksianti tarptautinė programa, skirta medicinos studentams. Edukacijos programa „Nuo ląstelės biologijos iki chirurgijos“ paremta dar 2018 metais pasirašyta bendradarbiavimo sutartimi su partneriais iš Kansai medicinos universiteto (Japonija) – kiekvieną mėnesį vyksta tarptautiniai HPB+Tx chirurgijos susitikimai, literatūros naujienų aptarimas (**atsakinga dr. Aistė Kielaitė-Gulla**).

Centre atliekami ir fundamentiniai tyrimai – kuriami kepenų organoidų modeliai (1 pav.), vertinamas vaistų nuo vėžio efektyvumas *in vitro*[2].



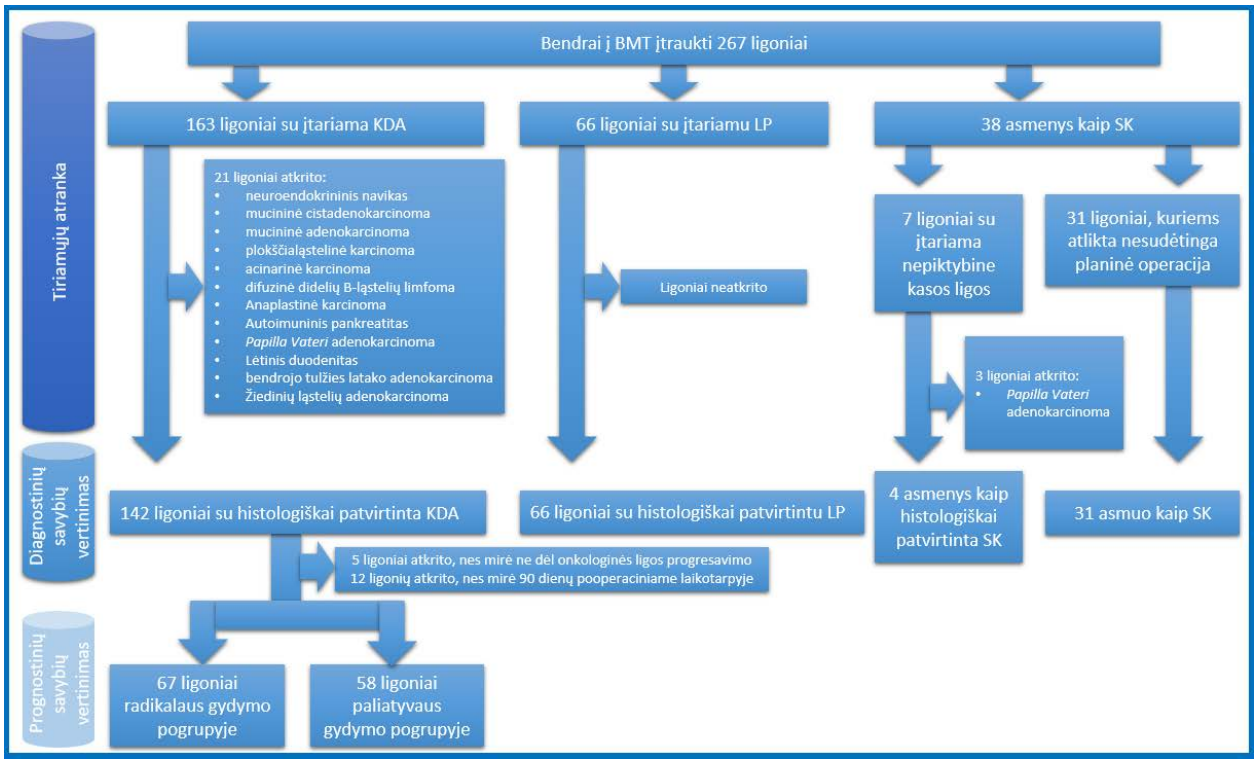
1 pav. Kepenų organoidų formavimasis.

CEACAM6 – perspektyvus kaso vėžio biožymuo

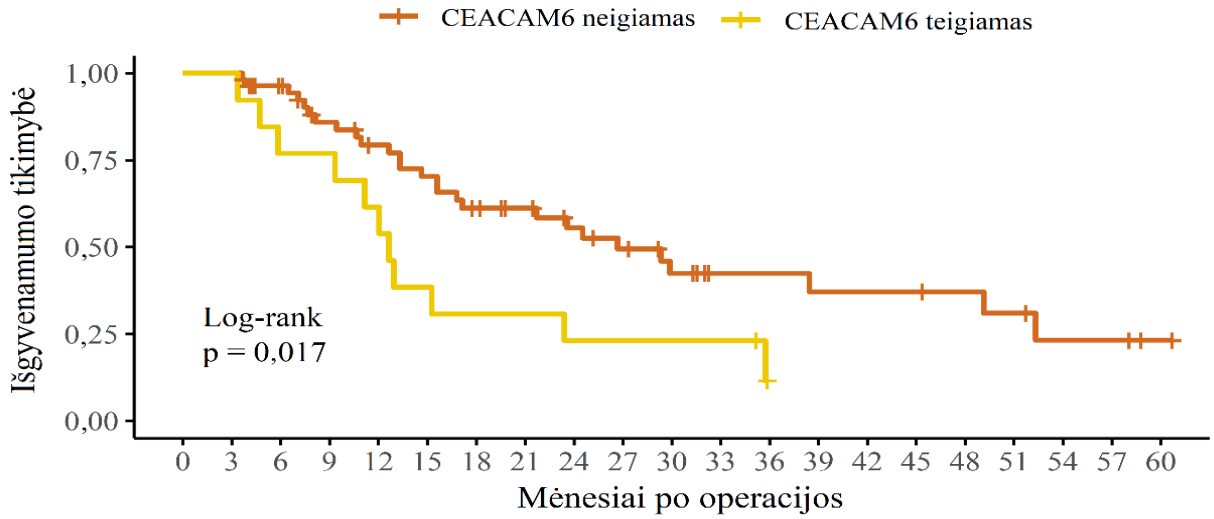
Prof. Audriaus Šileikio vadovaujama gydytojų komanda 2021 metais **baigė tyrimą, kurio metu ieškota naujo pažangaus kasos vėžio biožymens, siekta įvertinti jo klinikines savybes, rasti būdų individualizuoti šia liga sergančių ligonių priežiūrą**[3]. Dėl heterogeninio ligos pobūdžio,

ankstyvos diagnostikos priemonių stokos ir atsparumo skiriamai chemoterapijai išgyvenamumas sergant kasos vėžiu jau kelis dešimtmečius nekinta. 2013–2020 metais į tyrimą buvo įtraukti 267 pacientai (2 pav.). Chirurginiu būdu paimti kasos audinių mėginiai buvo analizuojami panaudojant didelės raiškos masių spektrometriją. Su karcinoembrioniniu antigenu susijusi ląstelių adhezijos molekulė 6 (CEACAM6) buvo identifikuota kaip galimas perspektyvus kasos vėžio biožymuo. Tai, kad CEACAM6 vyrauja kasos vėžio audinyje, buvo patvirtinta naudojant antikūnų-antigeno sąveika grįstus metodus. Kad klinikinis ligos vertinimas būtų išsamus, kraujo serumo mėginiuose taip pat buvo nustatytos karbohidratinio antigeno 19-9 (CA19-9) ir karcinoembrioninio antigeno (CEA) koncentracijos.

Nustatyta, kad CEACAM6 nėra tinkamas kaip diagnostinis biožymuo. Šio baltymo koncentracija vienos iš kontrolinių grupių (ligonių, sergančių lėtiniu pankreatitu) kraujo serume buvo didesnė nei tarp sergančiųjų kasos vėžiu. Kita vertus, Kaplan-Meier analizė (išgyvenamumas be ligos ir bendras išgyvenamumas) atskleidė, kad trumpesnis bendras išgyvenamumas statistiškai reikšmingai priklausė nuo padidėjusios CEACAM6 koncentracijos kraujo serume (17,0 ir 12,6 mėn., nustačius CEACAM6 arba ne, atitinkamai, p=0,017) tiems pacientams, kuriems taikytas radikalus gydymas ir adjuvantinė chemoterapija (3 pav.). Priklausomybė tarp padidėjusios CEA ar CA19-9 koncentracijos ir pacientų išgyvenamumo nebuvo nustatyta. Taigi CEACAM6 identifikuotas kaip perspektyvus naujas kasos vėžio biožymuo, turintis didelės reikšmės chemorezistencijai prognuozuoti, leisiantis patobulinti individualizuotą pacientų, sergančių kasos vėžiu, gydymą.



2 pav. Tyrimo schema. KDA – kasos duktalinė adenokarcinoma, LP – lėtinis pankreatitas, SK – sveiki kontroliniai tiriamieji.[3]



3 pav. Kaplan-Meier kreivė, vaizduojanti CEACAM6 koncentracijos kraujo serume ir bendro išgyvenamumo priklausomybę po radikalios operacijos sergant kasos vėžiu.[3]

Gastrointestininė-metabolinė-endokrininė chirurgija – dėmesys skrandžio vėžio problematikai

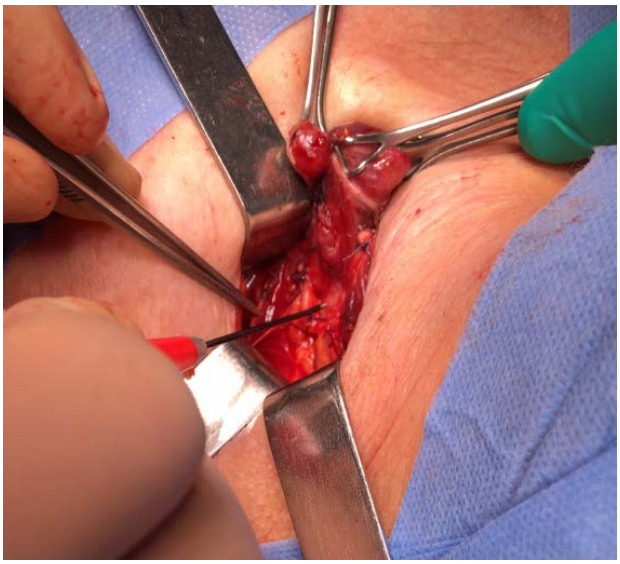
Pastaraisiais metais sparčiai tobulėja viršutinio virškinamojo trakto chirurgija, atliekamos minimaliai invazinės operacijos dėl skrandžio vėžio. Tokių operacijų metu skrandis ar jo dalis kartu su aplinkiniais audiniais ir sritiniais limfiniais mazgais pašalinami atliekant tik keletą nedidelių apie vieno centimetro ilgio pjūvelių pilve, pacientas sparčiau sveiksta, jei reikia, greičiau pradedamas papildomas specifinis medikamentinis onkologinės ligos gydymas. Dėmesio skiriama ir pacientų priežiūrai prieš operaciją – 2021 metais skelbti tyrimo rezultatai atskleidžia, kad tarp neoadjuvantinės chemoterapijos ir gastrektomijos praėjus ne daugiau nei 30 dienų, galima tikėtis geresnio patologinio atsako[4]. Kartu su Nacionalinio vėžio instituto specialistais pradėtas klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti naujos gydymo koncepcijos – specialaus paciento paruošimo („priešoperacinės reabilitacijos“) – įtaką gydymo rezultatams. Tikimasi, kad ši nauja ir inovatyvi metodika leis reikšmingai sumažinti pooperacinių komplikacijų dažnį, greitinti pacientų sveikimą po didelės apimties operacijų.

Unikalios endokrininės chirurgijos operacijos

Atliekant skydliaukės, antinksčių liaukų operacijas, ypač svarbu išsirinkti pacientui saugiausią gydymo metodą. 2021 metais VUL SK pradėta taikyti moderni minimaliai invazinė transaksiliarinė skydliaukės operacija, kurios pagrindinis privalumas – galimybė išvengti pjūvio kakle (4 pav.). Kasdieninėje praktikoje pradėta naudoti ir neuromonitoringo sistema, leidžianti užtikrinti maksimalų pacientų saugumą skydliaukės bei prieskydinių liaukų operacijų metu (5 pav.).

VUL SK išlieka vienintelis centras regione, kuriame atliekamos retroperitoninės adrenalektomijos, kai antinkstis pašalinamas nepatenkant į pilvo ertmę. Taip pat, nustačius endokrininės sistemos organų chirurginę patologiją ir esant galimybei bei indikacijoms, pradėtos taikyti modernios terminės abliacijos procedūros (mikrobangų abliacija, radiodažnuminė abliacija, lazerinė abliacija). Inicijuota eksperimentinė-klinikinė studija lazerinės abliacijos taikymui skydliaukės vėžiui gydyti įvertinti. VUL SK Pilvo ir onkochirurgijos centras tapo endokrininės chirurgijos mokymo centru, į kurį, bendradarbiaujant su užsienio partneriais, kelti kvalifikacijos atvyksta kolegos iš Lietuvos bei užsienio.

4 pav. Transaksiliarinė skydliaukės operacija



5 pav. Neuromonitoringo sistema.

Patobulintas ūminio apendicito diagnostikos algoritmas

Kolorektalinės chirurgijos specialistai (**vadovas prof. Tomas Poškus**) kartu su VUL SK Radiologijos ir branduolinės medicinos centro atstovais **2021 metais skelbė perspektyvinio klinikinio tyrimo, skirto optimizuoti ūminio apendicito diagnostiką, išvadas**[5]. Tyrimas atskleidė, kad atliekant pilvo kompiuterinę tomografiją, kai įtariamas ūminis apendicitas, bet neaiškios pilvo ultragarsinio tyrimo išvados, galima optimaliau naudoti radiologinius išteklius, kartu pasiekti aukštą diagnostinį jautrumą ir specifiškumą. Šis klinikinis tyrimas patvirtino ir tai, kad rutininis pilvo magnetinio rezonanso tomografijos naudojimas nėščioms pacientėms, esant ultragarsu nepatvirtintai ūminio apendicito diagnozei, reikšmingai sumažina nereikalingų chirurginių intervencijų skaičių. **Visi šie radiniai leido koreguoti anksčiau naudotą ūminio apendicito diagnostikos algoritmą ir nekeliant grėsmės pacientams sumažinti nereikalingų chirurginių intervencijų skaičių.**

Literatūra

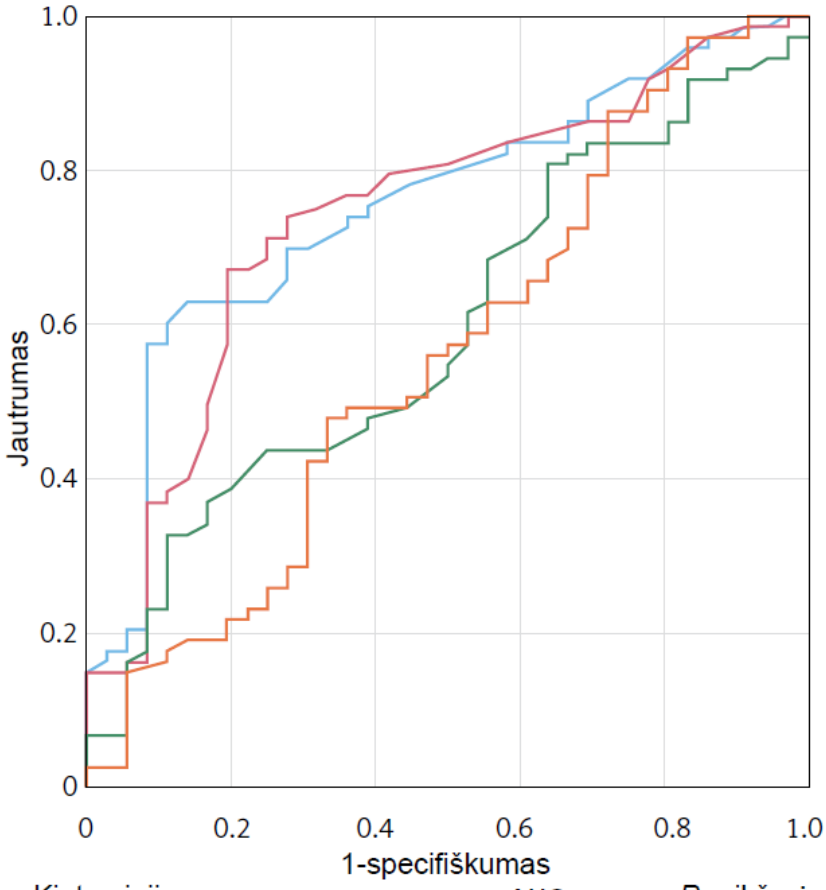
1. Jakubauskiene L, Jakubauskas M, Stiegler P, Leber B, Schemmer P, Strupas K. Ischemic Preconditioning for Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Visc Med. 2021;37(5):329-337. doi:10.1159/000516608

2. Gulla A, Kazlauskas E, Liang H, et al. Heat Shock Protein 90 Inhibitor Effects on Pancreatic Cancer Cell Cultures. Pancreas. 2021;50(4):625-632. doi:10.1097/MPA.0000000000001807
3. Kurlinkus B, Ger M, Kaupinis A, Jasiunas E, Valius M, Sileikis A. CEACAM6's Role as a Chemoresistance and Prognostic Biomarker for Pancreatic Cancer: A Comparison of CEACAM6's Diagnostic and Prognostic Capabilities with Those of CA19-9 and CEA. Life (Basel). 2021;11(6):542. Published 2021 Jun 9. doi:10.3390/life11060542
4. Bausys A, Ümarik T, Luksta M, et al. Impact of the Interval Between Neoadjuvant Chemotherapy and Gastrectomy on Short- and Long-Term Outcomes for Patients with Advanced Gastric Cancer [published correction appears in Ann Surg Oncol. 2021 Dec;28(Suppl 3):889]. Ann Surg Oncol. 2021;28(8):4444-4455. doi:10.1245/s10434-020-09507-1.
5. Luksaite-Lukste R, Kliokyte R, Samuilis A, et al. Conditional CT Strategy-An Effective Tool to Reduce Negative Appendectomy Rate and the Overuse of the CT. J Clin Med. 2021;10(11):2456. Published 2021 Jun 1. doi:10.3390/jcm10112456

Urologijos centras

Klinikiniai ir fundamentiniai urologijos tyrimai

2021 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Urologijos centre tęsti ekstrakorporinės litotripsijos tyrimai. Per pastarąjį dešimtmetį dešimtadaliu didėjo urologinių paslaugų poreikis inkstų akmenlige sergantiems asmenims, o tai skatino mažai invazinių litotripsijos procedūrų plėtrą. VUL SK Urologijos centro gydytojai **Marius Snicorius, dr. Arnas Bakavičius, dr. Albertas Čekauskas, prof. Marius Miglinas, Gediminas Platkevičius, doc. dr. Arūnas Želvys** įvertino tarp 2015 metų sausio ir 2019 gruodžio mėnesių ekstrakorporine šoko bangos litotripsija (EŠBL) gydytų pacientų duomenis, ieškodami klinikinių inkstų akmenligės bruožų, susijusių su efektyvesnia procedūros eiga[1]. Iš 109 į tyrimą įtrauktų asmenų, 73 (67,0 proc.) procedūra buvo sėkminga. Nesėkmės atvejai sieti su didesniu inkstų akmenų tūriu, ilgesniu atstumu iki taikinio, mažesne energija, naudota procedūros metu ($p<0,05$). Nustatyta, kad būtent akmens dydis yra svarbiausias veiksnys, susijęs su prastesniais procedūros rezultatais (1 pav.). Minėti rezultatai suteikė daugiau informacijos apie EŠBL taikymą gydant inkstų akmenligę ir leis efektyviau planuoti gydomąsias procedūras ja sergantiems pacientams, pastariesiems suteikti tikslesnės informacijos.



Kintamieji	AUC	*P*-reikšmė
Akmens tūris	0.754	< 0.01
Akmens paviršiaus plotas	0.742	< 0.01
Atstumas oda-akmuo	0.594	0.10
Vidutinis tankis	0.561	0.31

1 pav. Veiksniai, susiję su neigiamais ekstrakorporinės šoko bangos litotripsijos rezultatais. AUC – plotas po kreive.[1]

2021 metais VUL SK Urologijos centro specialistai taip pat glaudžiai bendradarbiavo ir su Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centro, Fizikos fakulteto ir Nacionalinio vėžio instituto tyrėjais, vykdė fundamentinius onkologijos tyrimus šlapimo ir navikinio audinio mėginiuose ieškodami naujų biožymenų, susijusių su prostatos, inkstų, šlapimo pūslės vėžio eiga bei prognoze[2-4]. **Užbaigtas dr. Marijos Barisienės mokslinis darbas: „Naujų prostatos specifinio antigeno izoformų reikšmė ankstyvajai prostatos vėžio diagnostikai".** Prostatos vėžys – antras pagal dažnumą vyrų onkologinis susirgimas pasaulyje ir dažniausias vyrų onkologinis susirgimas Lietuvoje. Prostatos specifinis antigenas (PSA) yra dažniausias kraujo serumo molekulinis žymuo, naudojamas prostatos vėžio diagnostikai. Jam būdingas žemas specifiškumas, kai jo koncentracija kraujo serume yra mažesnė negu 10 ng/ml. Tyrimo tikslas – įvertinti kraujo serumo molekulinio žymens [–2]proPSA ir jo indeksų %p2PSA, prostatos sveikatos indekso (PHI) ir prostatos sveikatos indekso tankio (PHID) reikšmę ankstyvajai prostatos vėžio diagnostikai vyrams, kurių PSA koncentracija kraujo serume yra 2–10 ng/ml ir kuriems digitalinio rektalinio tyrimo metu nenustatoma prostatos vėžiui būdingų pakitimų. Iš viso tyrime dalyvavo 210 pacientų. Prostatos biopsinėje medžiagoje prostatos vėžys nustatytas 112 pacientų (53,3 proc.). Remiantis Epsteino kriterijais ir 2014 m. ISUP klasifikacija, kliniškai reikšmingas prostatos vėžys nustatytas 72,3 proc. ir 35,7 proc. pacientų, o 51 (24,3 proc.) pacientui atlikta radikalioji prostatektomija. Remiantis galutine patologine diagnoze, kliniškai reikšmingas prostatos vėžys diagnozuotas 74,5 proc. pacientų. PHI ir PHID pasižymėjo geriausiu jautrumo, specifiškumo, prognostinės teigiamos ir neigiamos testo vertės deriniu, bei didžiausiu diagnostiniu tikslumu, nustatant prostatos vėžį ir kliniškai reikšmingas jo formas. PHI statistiškai reikšmingai pagerino modelio, sudaryto iš demografinių, klinikinių parametrų, bei kraujo molekulinių žymenų diagnostinį tikslumą, nustatant kliniškai reikšmingą prostatos vėžį, vertinamą ≥2 balais pagal ISUP.

Literatūra

1. Snicorius M, Bakavicius A, Cekauskas A, Miglinas M, Platkevicius G, Zelvys A. Factors influencing extracorporeal shock wave lithotripsy efficiency for optimal patient selection. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2021;16(2):409-416. doi:10.5114/wiitm.2021.103915
2. Snipaitiene K, Bakavicius A, Lazutka JR, Ulys A, Jankevicius F, Jarmalaite S. Urinary microRNAs can predict response to abiraterone acetate in castration resistant prostate cancer: A pilot study [published online ahead of print, 2021 Dec 30]. Prostate. 2021;10.1002/pros.24293. doi:10.1002/pros.24293
3. Daniunaite K, Bakavicius A, Zukauskaite K, et al. Promoter Methylation of PRKCB, ADAMTS12, and NAALAD2 Is Specific to Prostate Cancer and Predicts Biochemical Disease Recurrence. Int J Mol Sci. 2021;22(11):6091. Published 2021 Jun 5. doi:10.3390/ijms22116091
4. Kubiliūtė R, Žukauskaitė K, Žalimas A, et al. Clinical significance of novel DNA methylation biomarkers for renal clear cell carcinoma [published online ahead of print, 2021 Oct 23]. J Cancer Res Clin Oncol. 2021;10.1007/s00432-021-03837-7. doi:10.1007/s00432-021-03837-7

Organų transplantacijos koordinavimo centras

Unikalios kasos salelių implantacijos ir COVID-19 sirgusio donoro inkstų transplantacijos operacijos

2021 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Organų transplantacijos koordinavimo centre (**vadovė dr. Aistė Kielaitė-Gulla**), bendradarbiaujant su specialistais iš Upsalos ir Karolinskos universitetų (Švedija), **buvo atlikta pirmoji kasos salelių implantacijos procedūra**. Tai pirma tokio tipo operacija ir Baltijos šalyse – ji taikyta pacientui, sergančiam cukriniu diabetu bei gyvenančiam su transplantuotu inkstu. Operacijai atlikti buvo būtina daugiadalykė gydytojų endokrinologų, nefrologų, pilvo chirurgų-transplantologų bei intervencinių radiologų komanda. Kasos eksplantacija buvo atlikta laikantis tų pačių principų, kaip ir atliekant kasos ir inksto komplekso eksplantaciją. Ši procedūra buvo sėkminga ir ženkliai sumažino insulino poreikį pacientui. Be to, implantuotos kasos ląstelės veikdamos pailgina transplantuoto inksto funkcijos trukmę, padeda suvaldyti gliukozės kiekio svyravimą kraujyje, ypač staigius gliukozės kiekio sumažėjimus. Pastarieji pacientui, jau 16 metų gyvenančiam su gerai veikiančiu donoriniu inkstu, kartodavosi net iki penkių kartų per dieną ir kėlė tiesioginę grėsmę gyvybei. Tikimasi, kad po kasos salelių implantacijos pacientui nebesikartos gyvybei itin pavojingos hipoglikemijos, sumažės insulino poreikis ir cukrinis diabetas bus geriau kontroliuojamas.

Daugiadalykė VUL SK komanda 2021 metais pirmą kartą paruošė ir sėkmingai transplantavo du COVID-19 liga sirgusio paciento inkstus[1]. Donorui konstatavus smegenų mirtį, jo nosiaryklėje molekuliniais metodais nustatyta SARS-CoV-2 infekcija, o abu dializėmis gydomi recipientai jau buvo persirgę šia liga. Remdamiesi nustatytu tinkamu recipiento apsauginių anti-SARS-CoV-2 antikūnų kiekiu ir pavieniais pasaulyje aprašytais atvejais, kai inkstai transplantuojami COVID-19 persirgusiems asmenims, VUL SK gydytojai priėmė sprendimą atlikti reikalingas operacijas. Nors tai buvo pirma tokio tipo operacija pasaulyje, tikėtina, kad ilgainiui galimybės COVID-19 persirgusiems asmenims tapti organų donorais arba recipientais išliks aktualios.

Literatūra

1. Puodziukaite L, Serpytis M, Kundrotaite A, et al. Kidney transplantation from a SARS-CoV-2-positive donor for the recipients with immunity after COVID-19. Transpl Infect Dis. 2021;23(4):e13666. doi:10.1111/tid.13666

Akių ligų centras

Stuktūrinis ir funkcinis glaukomos progresavimas po trabekulektomijos

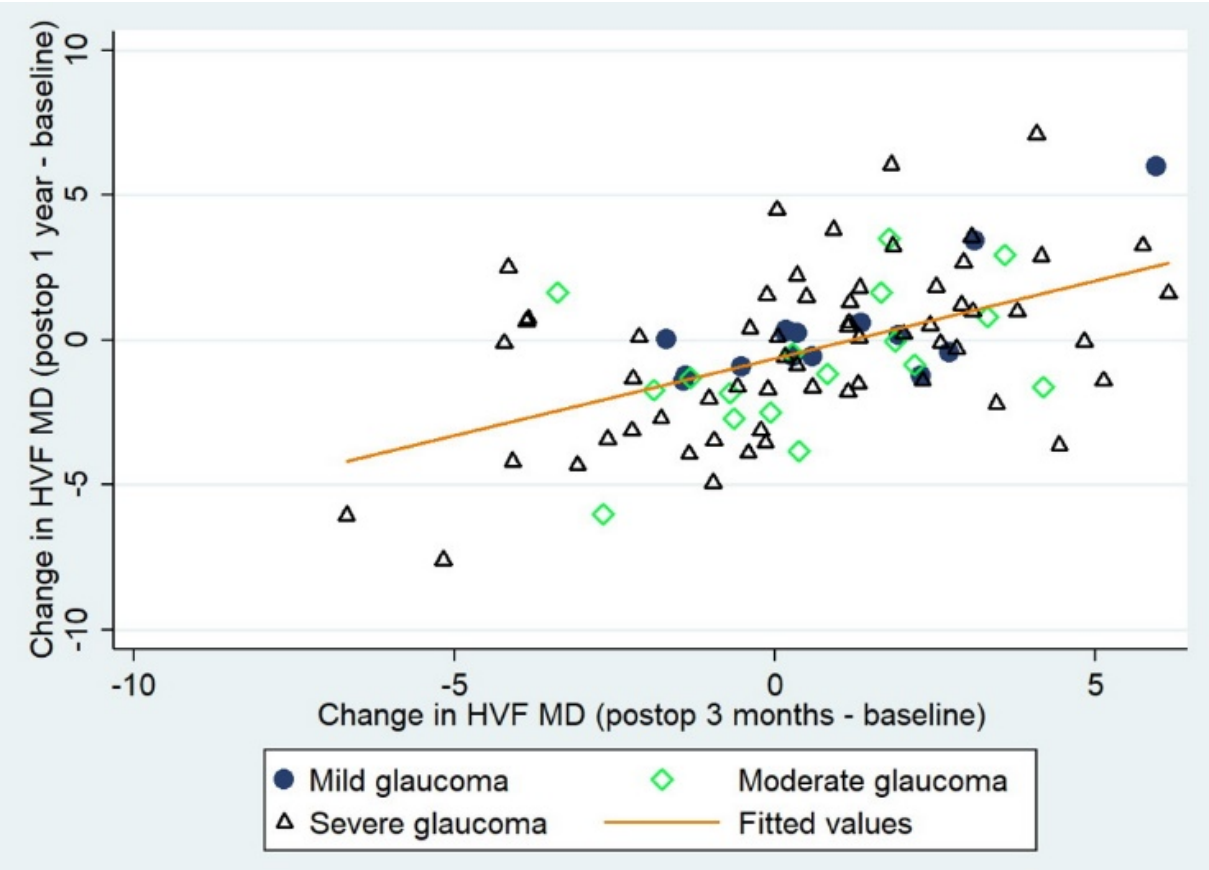
Glaukoma yra dažniausia negrįžtamo aklumo priežastis pasaulyje, kurios epidemiologiniai rodikliai nuolat auga dėl didėjančios ir senstančios populiacijos. Padidėjęs akispūdis yra svarbiausias ir vienintelis modifikuojamas glaukomos atsiradimo ir progresavimo rizikos veiksnys, jo mažinimu grįstas medikamentinis ir chirurginis glaukomos gydymas. Daugėja įrodymų, kad akies akytoji plokštelė yra pagrindinė glaukominės neuropatijos pažaidos vieta: padidėjusio akispūdžio sąlygomis nuolatinė biomechaninė akytosios plokštelės apkrova lemia audinių deformacijas, ilgalaikį remodeliavimą, tinklainės ganglinių ląstelių žūtį ir to nulemtus regos lauko defektus. Todėl struktūrinių akytosios plokštelės, tinklainės ir regos nervo disko bei funkcinių regos pokyčių vertinimas kintant akispūdžiui yra svarbus tiriant glaukomos patogenezę, ieškant naujų jos progresavimo žymenų ir vertinant gydymo efektyvumą.

2020-2021 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Akių ligų centre yra tęsiamas glaukomos progresavimo veiksnių po chirurginių akies operacijų biomedicininis tyrimas (**tyrėjų grupė Ernesta Jašinskienė, dr. Aistė Kadziauskienė, doc. dr. Rimvydas Ašoklis, prof. Leopold Schmetterer**). Šio tyrimo tikslas yra nustatyti pooperacinę akies užpakalinio poliaus struktūrinių parametrų bei akipločio ir tinklainės elektropotencialų funkcinių parametrų dinamiką ir su ligos progresavimu susijusius veiksnius glaukoma sergančių ligonių akyse. Perspektyvinio stebimojo tyrimo metu VUL SK Akių ligų centre atliekami instrumentiniai tyrimai – spektro domeno optinė koherentinė tomografija ir optinės koherentinės tomografijos angiografija – leidžia *in vivo* objektyviai ir kiekybiškai įvertinti bei dokumentuoti morfologinius ir kraujotakinius regos nervo disko, peripapilinio nervinių skaidulų sluoksnio ir tinklainės parametrus, charakterizuojančius glaukominę neuropatiją. Optinės koherentinės tomografijos sustiprinto gylio režimas padeda vizualizuoti giliąsias akies užpakalinio poliaus struktūras – akytąją plokštelę ir gyslainę, bei vertinti jų morfologines charakteristikas.

Glaukomos progresavimo veiksnių tyrimas po akies chirurginių operacijų – tai daugiamečio bendradarbiavimo su Singapūro akių tyrimų instituto mokslininkais tąsa. Konsultuojami šio instituto mokslinio direktoriaus prof. L.Schmetterer, naudodamiesi instituto techninėmis galimybėmis, matematiniu modeliavimu VUL SK Akių ligų centro tyrėjai rengia ir bendras tarptautines publikacijas.

Pirmajame Akių ligų centro biomedicininio tyrimo etape buvo vertinti ilgalaikiai morfologiniai akytosios plokštelės pokyčiai po trabekulektomijos glaukoma sergančių ligonių akyse ir pirmą kartą pasaulyje publikuoti duomenys apie akytosios plokštelės bendrosios formos ir faktinio jos gaubtumo pokyčius, nulemtus sumažėjusio akispūdžio (Kadziauskienė ir kt., *Ophthalmology, 2018)*. Naudojantis Morphology 1.0 programine įranga buvo parametrizuoti akytosios plokštelės optinės koherentinės tomografijos vaizdai, akytosios plokštelės formos indeksu kiekybiškai charakterizuota jos priekinio paviršiaus geometrija, o remiantis lanko adaptacijos principu nustatytas tikrasis gaubtumas pagrindiniuose meridianuose. Vienerių metų perspektyvinio tyrimo metu daugeliui tiriamųjų stebėtas ilgalaikis, iki šešių mėnesių progresuojantis akytosios plokštelės seklėjimas ir plokštėjimas, susijęs su didesniu pooperaciniu akispūdžio sumažinimu, pažengusia glaukoma ir jaunesniu amžiumi. Morfologiniai akytosios plokštelės pokyčiai reikšmingai siejosi su pooperaciniu glaukomos progresavimu: a) tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio plonėjimas koreliavo su akytosios plokštelės seklėjimu ir plokštėjimu, o akipločio rodiklių blogėjimas – su akytosios plokštelės bendrosios formos pokyčiais pažengusios glaukomos grupėje, o modelio standartinio nuokrypio blogėjimas – su didesniais bendrojo gylio pokyčiais ankstyvąja ar vidutine glaukoma sergančiųjų akyse (1 pav.)[1].

Antrame šio Akių ligų centro biomedicininio tyrimo etape buvo vertintas glaukominės neuropatijos progresavimas po trabekulektomijos struktūros-funkcijos tarpusavio sąsajų aspektu. Vertinant pirmus pooperacinius metus nustatyta, kad ankstyvas (iki 3 mėnesių) akipločio vidutinio nuokrypio pagerėjimas yra tikėtinas pacientams, sergantiems ankstyvos ir vidutinės stadijos glaukoma, o vėlesnis (3-12 mėnesių) akipločio defektų progresavimas yra susijęs su pooperaciniu peripapiliniu tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio plonėjimu, aukštesniu akispūdžiu, pažengusia glaukoma ir akipločio nepagerėjimu anksti po operacijos (1 pav.). Šis tyrimas atskleidė, kad net pažengusios ligos atvejais, glaukomos struktūriniai pokyčiai gali būti monitoruojami spektro domeno optinės koherentinės tomografijos pagalba išmatuojant peripapilinio tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio storį, nepaisant „grindų efekto“. Vėlesnė tyrimo duomenų analizė parodė, kad ir priešoperaciniai struktūros-funkcijos sąsajų parametrai yra susiję su pooperacine akipločio būkle bei potencialiai gali būti akipločio defektų progresavimo po trabekulektomijos prognostinis žymuo.[2]



1 pav. Ankstyvojo (iki 3 mėnesių) akipločio standartinio nuokrypio (VF MD) koreliacija su galutinio akipločio standartinio nuokrypio pokyčiu pirmų pooperacinių metų pabaigoje skirtingose glaukomos stadijose.[1]

Literatūra

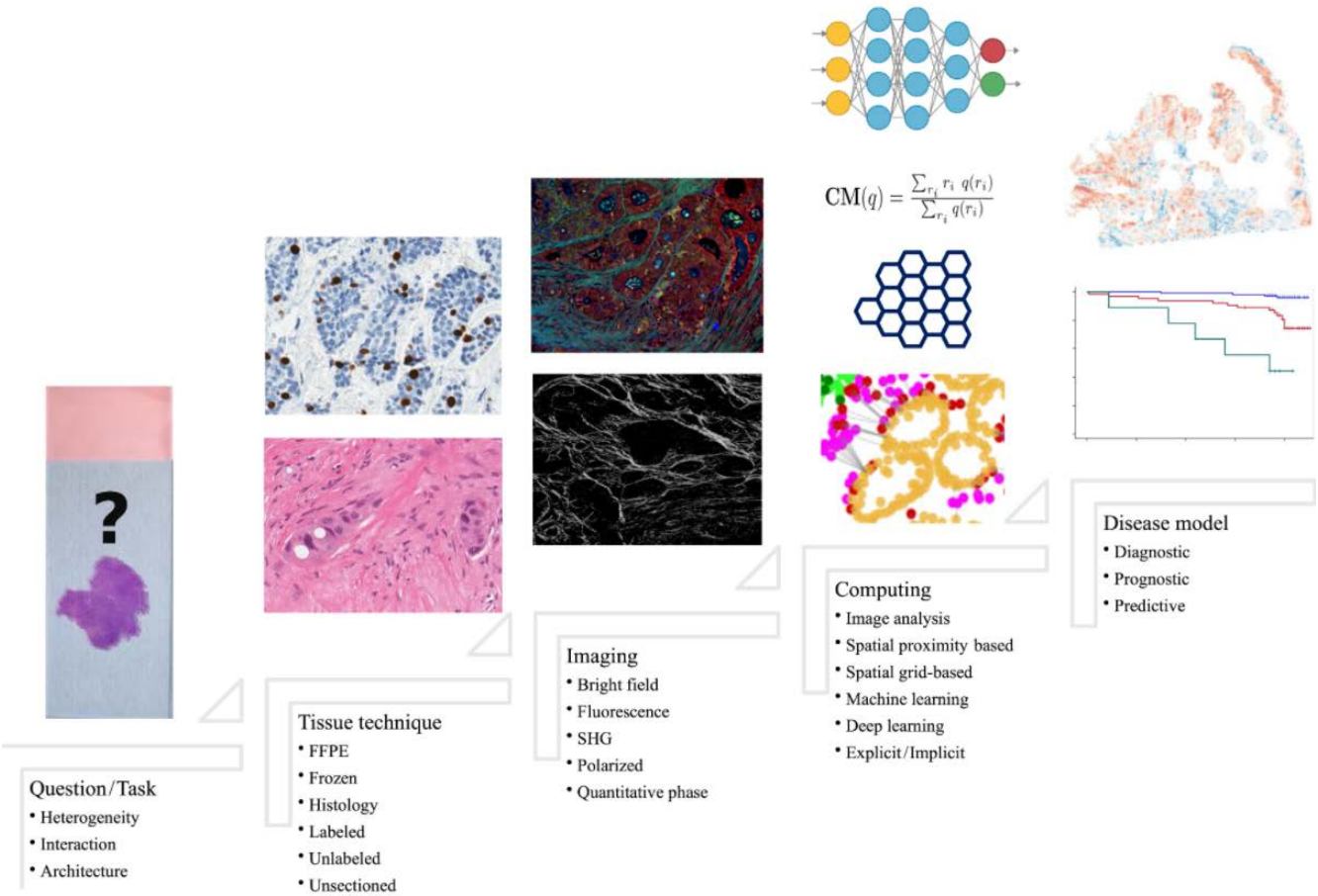
1. Chua J, Kadziauskienė A, Wong D, Ašoklis R, Lesinskas E, Quang ND, Chong R, Tan B, Girard MJA, Mari JM, Crowston JG, Aung T, Schmetterer L. One year structural and functional glaucoma progression after trabeculectomy. Sci Rep. 2020 Feb 18; 10(1):2808.
2. Kadziauskienė A, Chua J, Baskaran M, Yow AP, Tan B, Sng C, Ašoklis R, Lesinskas E, Crowston J, Schmetterer L, Wong DWK. Association Between Structure- function Characteristics and Visual Field Outcomes in Glaucoma Subjects With Intraocular Pressure Reduction After Trabeculectomy. J Glaucoma. 2020 Aug;29(8):648-655.

Valstybinis patologijos centras

Skaitmeninė patologija dirbtiniam intelektui

2021 metais Valstybiname patologijos centre (**VPC, direktorius prof. Arvydas Laurinavičius**) tęsti skaitmeninės patologijos tyrimai, naudojant šešiakampės gardelės analizės metodiką, leidžiančią automatiškai nustatyti naviko ir sveiko audinio ribą, įvertinti imuninių ląstelių polinkį patekti į navikinį audinį (imunogradientą). Naviko ir stromos sąsajos imunogradientas buvo atnaujintas ir patvirtintas nepriklausomose pacientų grupėse. Be krūtų, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio tyrimų, gausėja mokslinių tyrimų ir tarp plaučių vėžiu, hepatoceliuline karcinoma ir glioblastoma sergančių pacientų[1-5]. Be to, gilaus mokymosi dirbtinio intelekto metodai naudojami tyrimuose, kur išskiriami ir nenavikiniai patologijos požymiai, pavyzdžiui, naudojant inkstų transplantato biopsijas.

Taip pat 2021 metais urologų, patologų ir bioinformatikų komanda Vilniaus universitete pradėjo vykdyti Lietuvos mokslo tarybos finansuojamą projektą „Raumens neinfiltruojančio šlapimo pūslės urotelio vėžio atsako į BCG imunoterapiją numatymas panaudojant dirbtinį intelektą". Projekto tikslas – atrasti nepriklausomą dirbtiniu intelektu paremtą metodą, siekiant nustatyti klinikinį neinvaziniu šlapimo pūslės vėžiu sergančių pacientų atsaką į BCG imunoterapiją (1 pav.).



1 pav. Pagrindiniai gilaus mokymosi programos žingsniai, siekiant išgauti naviko mikroaplinkos ypatybes iš skaitmeninių patologijos vaizdų.[2]

Literatūra

1. Vitkunaite A, Laurinaviciene A, Plancoulaine B, et al. Intranuclear birefringent inclusions in paraffin sections by polychromatic polarization microscopy. Sci Rep. 2021;11(1):6275. Published 2021 Mar 18. doi:10.1038/s41598-021-85667-8
2. Laurinavicius A, Rasmusson A, Plancoulaine B, Shribak M, Levenson R. Machine-Learning-Based Evaluation of Intratumoral Heterogeneity and Tumor-Stroma Interface for Clinical Guidance. Am J Pathol. 2021;191(10):1724-1731. doi:10.1016/j.ajpath.2021.04.008
3. Radziuviene G, Rasmusson A, Augulis R, et al. Intratumoral Heterogeneity and Immune Response Indicators to Predict Overall Survival in a Retrospective Study of HER2-Borderline (IHC 2+) Breast Cancer Patients. Front Oncol. 2021;11:774088. Published 2021 Nov 11. doi:10.3389/fonc.2021.774088
4. Yousif M, van Diest PJ, Laurinavicius A, et al. Artificial intelligence applied to breast pathology [published online ahead of print, 2021 Nov 18]. Virchows Arch. 2021;10.1007/s00428-021-03213-3. doi:10.1007/s00428-021-03213-3
5. Morkunas M, Zilenaite D, Laurinaviciene A, Treigys P, Laurinavicius A. Tumor collagen framework from bright-field histology images predicts overall survival of breast carcinoma patients. Sci Rep. 2021;11(1):15474. Published 2021 Jul 29. doi:10.1038/s41598-021-94862-6

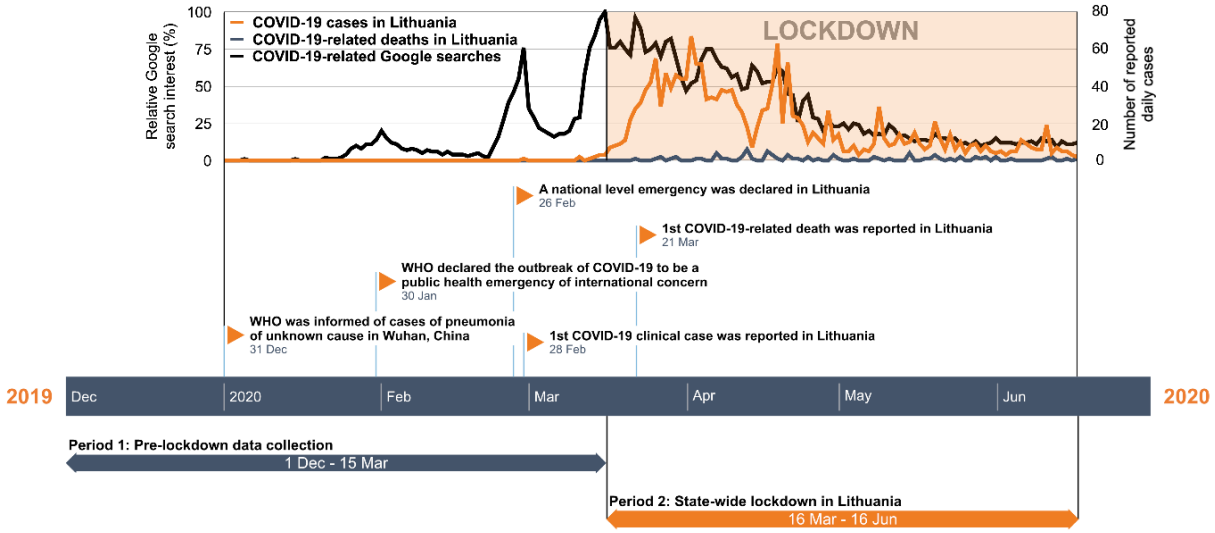
Neurologijos centras

Prehospitalinės insulto priežiūros ir insultą imituojančių būklių pokyčiai per COVID-19 pandemiją

Milžiniškas sveikatos sistemos sektoriaus spaudimas per COVID-19 pandemiją kėlė daug nerimo dėl galimų pokyčių diagnozuojant ir gydant ūmų insultą. Per pandemiją mažiau insultu sergančių pacientų atvykdavo ir būdavo hospitalizuojami nei įprastai – tai leido manyti, kad esama spragų, dėl kurių ūmios sveikatos būklės neatpažįstamos prieš atvykstant į gydymo įstaigą, pacientai nesulaukia tinkamos priežiūros.

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Neurologijos centro gydytojų komanda (Rytis Masiliūnas, Aleksandra Ekkert, prof. Dalius Jatužis), bendradarbiaudama su kolegomis iš Harvardo medicinos mokyklos (JAV), nusprendė palyginti insulto priežiūros tendencijas Lietuvoje prieš ir po visuotinio karantino. Prospektyviai 15 savaičių prieš ir 13 savaičių po pirmojo Lietuvoje 2020 metų kovo 16 dieną paskelbto karantino buvo vertinami visi į VUL SK dėl insulto siųsti atvejai (1 pav.)

VUL SK yra įkurta akademinė insulto priežiūros tarnyba, o siunčiami pacientai priklauso didelei, daugiausiai miesto gyventojų, populiacijai. Nustatyta, kad per karantiną į įstaigą patekdavo pacientų, kurių prehospitalinės atrankos kokybė buvo gerokai prastesnė, o laikas nuo pirmųjų simptomų iki atvykimo į VUL SK tapo ilgesnis[1]. Be to, sulaukta mažiau pranešimų dėl įtariamo insulto, mažiau pacientų atvyko į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių. Pastebėta, kad tarp galimų klinikinių situacijų, imituojančių insultą, sunkios neurologinės būklės (pvz., traukulių priepuoliai, intrakranijiniai augliai) tapo dažnesnės.



1 pav. Pasaulinės COVID-19 situacijos ir VUL SK vykdyto tyrimo laiko juosta. Laikas, kai rinkti duomenys, sutapo su normalizuotu paieškos apie COVID-19 dažniu „Google“ sistemoje Lietuvoje (100 – didelis susidomėjimas, 0 – susidomėjimo nėra arba nepakankami duomenys) ir COVID-19 atvejų skaičiumi.[1]

Tyrimo rezultatai suteikia naujų žinių apie nacionalinio lygio karantino įtaką prehospitalinei insulto priežiūrai, kai sergamumas COVID-19 nėra didelis. Ši informacija gali tapti naudinga optimaliai priežiūros taktikai pasirinkti kitų visuomenės sveikatai pavojingų situacijų metu.

Literatūra

1. Melaika K, Sveikata L, Wiśniewski A, et al. Changes in Prehospital Stroke Care and Stroke Mimic Patterns during the COVID-19 Lockdown. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(4):2150. Published 2021 Feb 23. doi:10.3390/ijerph18042150

Tarptautinis insulto mokslo, prevencijos ir gydymo pripažinimas

2021 metų rugpjūčio 27 d. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) **Neurologijos centro gydytojui neurologui ir Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto profesoriui Daliui Jatužiui įteiktas prestižinis "Nordic Stroke Award" apdovanojimas** – aukščiausias insulto specialistų pripažinimas Šiaurės šalyse. Apdovanojimas skirtas už ilgametį darbą plėtojant Lietuvos insulto gydymo centrų ir tarpinės pagalbos ligoninių tinklą bei Lietuvos nacionalinę insulto gydymo politiką, kuri pagerino reperfuzinio ūminio insulto gydymo prieinamumą Lietuvos pacientams bei lyderystę skatinant nacionalinį bei tarptautinį mokslo bei klinikinį bendradarbiavimą. "Nordic Stroke Award" įteikiamas per kas dvejus metus vykstantį Šiaurės šalių insulto kongresą, juo įvertinami viso gyvenimo nuopelnai insulto mokslo, prevencijos ir gydymo srityse.

Minėtasis apdovanojimas atskleidžia VUL SK insulto tarnybos veiklos kokybę, kuriai vienintelei Lietuvoje 2021 metais Europos insulto organizacija suteikė „Deimantinį" statusą, skiriamą tik aukščiausius diagnostikos ir gydymo kriterijus atitinkantiems centrams.

Literatūra

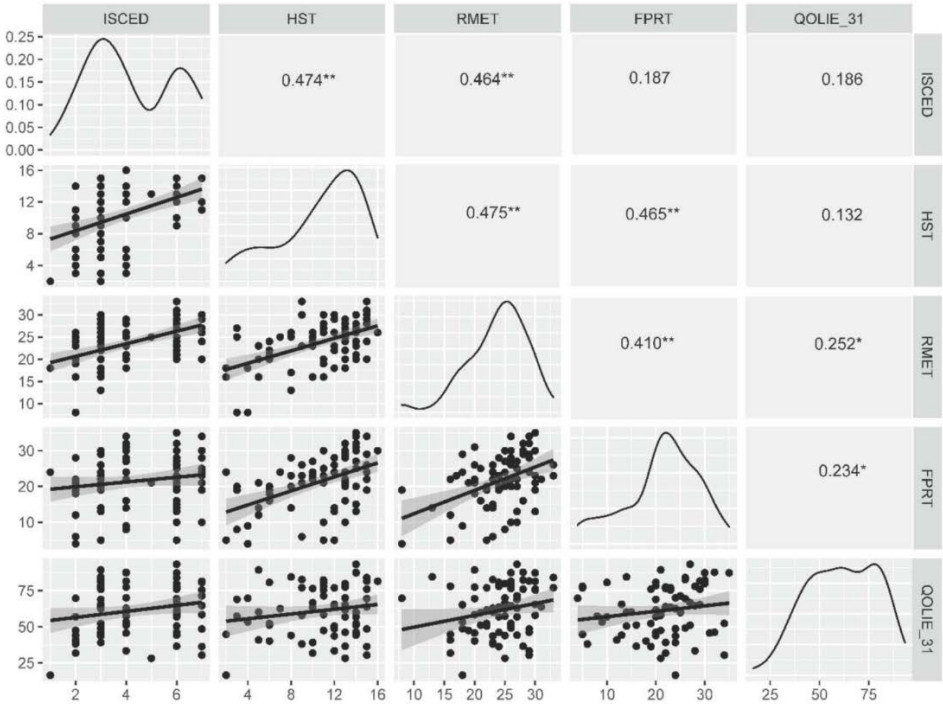
1. https://nordicstroke.org/forthcoming-events/nordic-stroke-award.
2. https://www.angels-initiative.com/angels-awards/winners

Naujas žvilgsnis į epilepsija sergančių asmenų kognityvines funkcijas ir mirties priežastis

Epilepsija ir kognityvinės funkcijos

2021 metų gruodžio 10 d. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Neurologijos centro gydytojas neurologas **Arminas Jasionis apgynė mokslo disertaciją „Epilepsija sergančių asmenų emocijų, kognityvinių ir socialinių funkcijų ryšys su demografiniais, klinikiniais ir instrumentinių tyrimų duomenimis" (vadovė prof. Rūta Mameniškienė)**. Tyrimo metu nustatyta, kad daugelis kognityvinių funkcijų (dėmesys, darbinė atmintis, žodinis sklandumas, atmintis, vykdomosios funkcijos, socialinės kognityvinės funkcijos) tarp epilepsija sergančių

asmenų (ESA) yra blogesnės nei tarp kontrolinės grupės asmenų. Tiriamojo darbo rezultatai vieni iš pirmųjų atskleidžia, kad socialinės kognityvinės funkcijos (emocijų suvokimas ir mentalizacija) yra susijusios su ESA išsilavinimu, darbu ir gyvenimo kokybe (1 pav.), bet ne šeimynine padėtimi[1]. Rengiant disertaciją buvo adaptuoti ir validuoti instrumentai socialinėms kognityvinėms funkcijoms, vaistų nepageidaujamam poveikiui vertinti – tai suteikia daugiau galimybių Lietuvoje vykdyti psichometriniais įrankiais grįstus tyrimus[2].



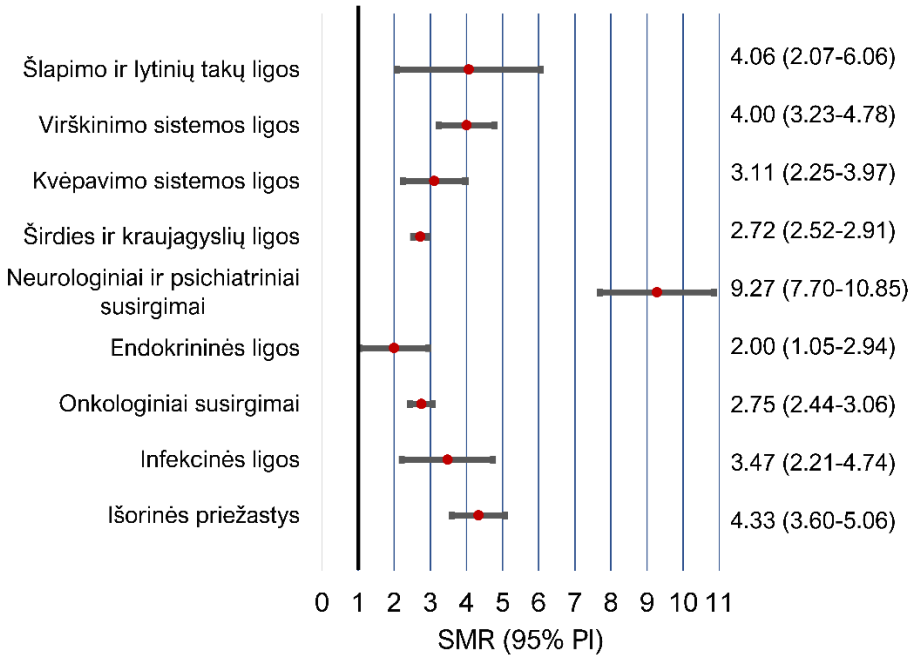
*1 pav. Koreliacijos tarp išsilavinimo lygio (ISCED), mentalizacijos (HST ir FPRT) ir emocijų atpažinimo (RMET) užduočių bei gyvenimo kokybės (QOLIE-31) tarp epilepsija sirgusių asmenų. *p – <0,05, ** – p< 0.0001.[1]*

VUL SK Neurologijos centre tęsiant ESA kognityvinių funkcijų tyrimus **pirmą kartą tarp genetine generalizuota epilepsija (GGE) sergančiųjų identifikuotas pagreitinto ilgalaikio užmiršimo fenomenas** (angl. accelerated long-term forgetting, ALF), kai pirmąsias 30 minučių ESA informaciją atsimena taip pat gerai, kaip ir kontroliniai tiriamieji, bet vėliau ją užmiršta greičiau[3]. Nors ilgainiui tapo aišku, kad ALF nėra būdingas tik epilepsijai ir gali būti aptiktas esant demencijai, įvykus galvos smegenų traumai ar insultui, iki šiol nebuvo įrodyta, kad šis fenomenas egzistuoja ir tarp suaugusiųjų, sergančių GGE. Tolesni ALF tyrimai turėtų suteikti daugiau informacijos apie atminties sutrikimus tarp ESA, galimą jų ryšį su priepuoliais arba subklinikiniu epilepsiniu aktyvumu, pastebimu elektroencefalogramoje (EEG). Sąveika tarp kognityvinės veiklos ir EEG rezultatų VUL SK Epilepsijos ir miego sutrikimų kabinete nagrinėjama ir realiu laiku, pacientams tyrimo metu atliekant užduotis, reikalaujančias tam tikrų pažintinių funkcijų – nustatyta, kad tokia EEG modifikacija didina tyrimo jautrumą, jį taikant pasirinktiems židinine ar generalizuota epilepsija sergantiems pacientų pogrupiams[4].

Epilepsija sergančiųjų mirtys Lietuvoje

2021 metais atlikus ESA mirčių ir jų priežasčių analizę, nustatyta, kad 2016-2019 m. **ESA mirtingumas Lietuvoje buvo apie tris kartus didesnis nei bendros populiacijos**, pastebėti lyčių mirtingumo netolygumai – vyrų mirtingumas buvo keturis, o moterų – apie du kartus didesnis nei bendros populiacijos[5]. Nors dažniausios mirties priežastys sergant epilepsija buvo tokios pačios, kaip ir bendroje populiacijoje (širdies ir kraujagyslių ligos, onkologiniai susirgimai ir išorinės mirties priežastys), **ESA turi padidėjusią riziką mirti ir dėl įvairių medicininių būklių**, dažnai tiesiogiai nesusijusių su epilepsija (2 pav.). Papildomas dėmesys savižudybių, skendimų, apsinuodijimų

prevencijai, tikėtina, sumažintų ESA riziką mirti dėl išvengiamų, dažnai socialinės aplinkos determinuotų priežasčių.



2 pav. Standartizuotas mirtingumo rodiklis (SMR) ir 95% pasikliautinis intervalas (PI) skirtingoms mirties priežasčių grupėms tarp ESA, Lietuvoje mirusių 2019 m.[5]

Tarptautinis bendradarbiavimas

VUL SK epileptologijos specialistai su Danijos, Brazilijos, Gvatemalos, Turkijos ir Urugvajaus kolegomis tęsė daugiacentrius epilepsiją ir migreną moduliuojančių veiksnių tyrimus[6]. Naudojant standartizuotą klausimyną nustatyta, kad 83 proc. epilepsija ir 92 proc. migrena sergančių respondentų gali įvardinti ligos epizodus provokuojančius veiksnius. Pacientui identifikavus ligą moduliuojančius veiksnius, šie ne tik suteikia svarbios informacijos apie galimą epilepsijos ir migrenos priepuolių kilmę, bet tampa svarbūs ir kasdienėje praktikoje – specialistui leidžia pateikti personalizuotas rekomendacijas, potencialiai mažinsiančias ligos epizodų skaičių.

2021 metais publikuoti ir Epi25 kolaboracijos tinklo tyrimo rezultatai (VUL SK atstovė prof. Rūta Mameniškienė), leidę viso genomo sekvenavimo metodais pagrįsti priežastinį biologinį ryšį tarp EEG stebimų osciliavimų ir genetinės generalizuotos epilepsijos priepuolių[7]. Galiausiai, daugiacentrė Europos epilepsijos centrų apklausa atkreipė dėmesį į etinius bei teisinius sunkumus rinkti skirtingose valstybėse gyvenančių ESA demografinius ir klinikinius duomenis atliekant tarptautinius retrospektyvinius epidemiologinius tyrimus[8].

Literatūra

1. Jasionis A, Puteikis K, Mameniškienė R. The Impact of Social Cognition on the Real-Life of People with Epilepsy. Brain Sci. 2021;11(7):877. Published 2021 Jun 30. doi:10.3390/brainsci11070877
2. Jasionis A, Jasionytė G, Mameniškienė R. Tolerability of antiseizure medicines using Lithuanian version of the Liverpool Adverse Events Profile [published online ahead of print, 2021 Oct 28]. Epilepsy Behav. 2021;124:108371. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108371
3. Puteikis K, Wolf P, Mameniškienė R. Accelerated long-term forgetting in adult patients with genetic generalized epilepsy [published online ahead of print, 2021 Dec 10]. Epilepsia. 2021;10.1111/epi.17144. doi:10.1111/epi.17144
4. Braga P, Mameniskiené R, Guaranha M, et al. Cognitive tasks as provocation methods in routine EEG: a multicentre field study. Epileptic Disord. 2021;23(1):123-132. doi:10.1684/epd.2021.1248

5. Puteikis K, Mameniškienė R. Mortality among People with Epilepsy: A Retrospective Nationwide Analysis from 2016 to 2019. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(19):10512. Published 2021 Oct 7. doi:10.3390/ijerph181910512
6. Ur Özçelik E, Lin K, Mameniškienė R, et al. Perceptions of Modulatory Factors in Migraine and Epilepsy: A Multicenter Study. Front Neurol. 2021;12:672860. Published 2021 Jun 3. doi:10.3389/fneur.2021.672860
7. Stevelink R, Luykx JJ, Lin BD, et al. Shared genetic basis between genetic generalized epilepsy and background electroencephalographic oscillations. Epilepsia. 2021;62(7):1518-1527. doi:10.1111/epi.16922
8. Linehan C, Benson A, Gunko A, et al. Exploring the prevalence and profile of epilepsy across Europe using a standard retrospective chart review: Challenges and opportunities. Epilepsia. 2021;62(11):2651-2666. doi:10.1111/epi.17057

Pulmonologijos ir alergologijos centras

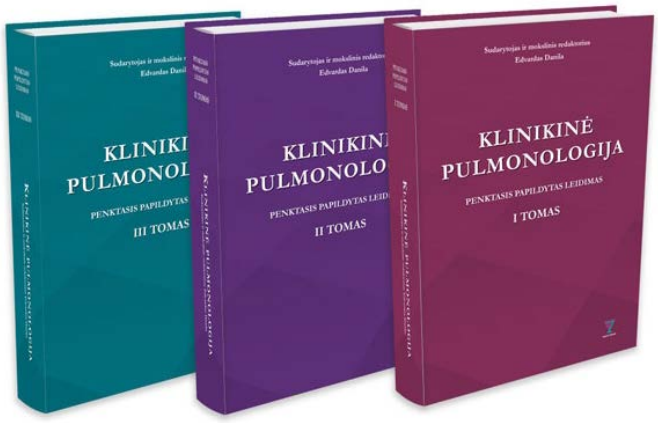
Daugialypis požiūris į plaučių ir alergines ligas

Klinikinė pulmonologija: penktasis papildytas leidimas

2021 metais išleistas penktasis papildytas „Klinikinės pulmonologijos“ leidimas yra 2001, 2004, 2008, 2015 metų leidimų tąsa. Jį rengė pulmonologijos ekspertai – Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto ir Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) mokslininkai ir gydytojai.

Leidinyje pateikiamos naujausios žinios apie plaučių ligų priežastis, patogenezę, diagnostiką, gydymą bei prevenciją. Skaitytojams pateikta daugiau nei 1700 originalių krūtinės ląstos rentgenogramų, kompiuterinės tomografijos, bronchoskopinio, plaučių ėminių makroskopinio, mikroskopinio ir kitų tyrimų vaizdų iš autorių klinikinės praktikos bei pačių autorių nupieštų paveikslų.

Tai vienintelė tokio lygio knyga Lietuvoje, iš kurios, skaičiuojant visus leidimus, jau 20 metų mokėsi ir mokosi visi medicinos studentai, taigi dauguma dabar Lietuvoje praktikuojančių gydytojų.



Komplikuotos visuomenėje įgytos pneumonijos eigos rizikos veiksniai ligoniams, gydomiems monoterapija beta laktaminiu antibiotiku

Visuomenėje įgyta pneumonija (VĮP) yra viena iš svarbiausių sergamumo ir mirties priežasčių pasaulyje. 2021 metais publikuoti VUL SK Pulmonologijos ir alergologijos centre atlikto tyrimo duomenys – tirtas ligonių, sergančių VĮP, gydomų monoterapija beta laktaminiu antibiotiku, 30 dienų mirštamumas ir rizikos veiksniai, prognozuojantys komplikuotą VĮP eigą[1]. Perspektyviai įtraukti 253 ligoniai, kuriems dėl VĮP buvo reikalingas stacionarinis gydymas. Tyrimas parodė, kad Lietuvoje, tikėtina, dėl mažai paplitusio *Streptococcus pneumoniae* atsparumo taikytam vaistui, monoterapija beta laktaminiu antibiotiku yra veiksminga, lemia mažesnį mirštamumą nei kitose valstybėse. Nustatyta, kad neuromuskulinė liga, daugybiniai pritemimai plaučiuose ir kliniškai nestabili būklė pagal Halms kriterijus yra komplikuotos VĮP eigos prognoziniai veiksniai (1 pav.)

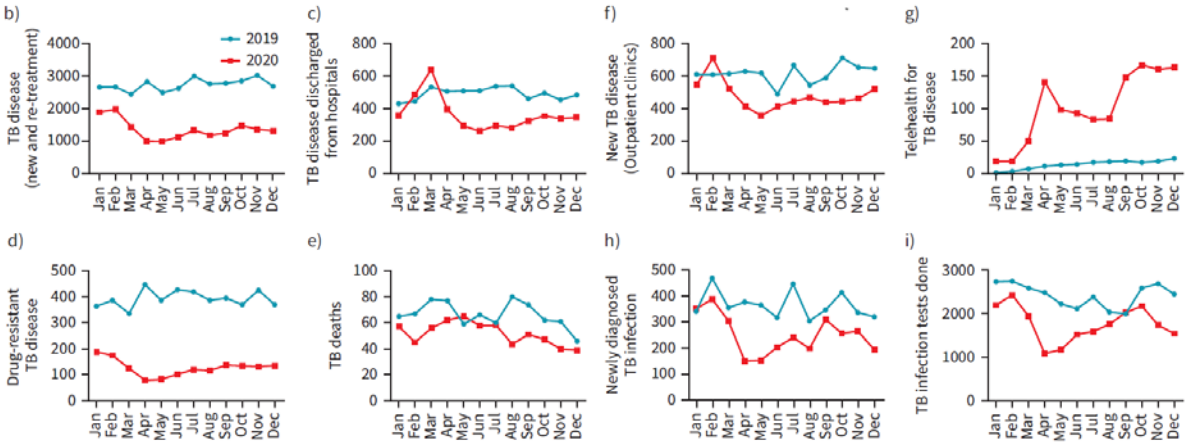
VĮP komplikacijas lemiantys veiksniai	ŠS	95% PI	P reikšmė
Neuromuskulinė liga	20.440	3.026–138.083	0.002
Daugybiniai pritemimai (krūtinės rentgenograma arba KT)	7.028	2.068–23.888	0.002
Kliniškai nestabili būklė (pagal Halms kriterijus)	5.422	1.082–27.174	0.040

VĮP — visuomenėje įgyta pneumonija, KT — kompiuterinė tomografija

1 pav. Šansų santykis ir 95% pasikliautinis intervalas, vertinant nepriklausomus su VĮP komplikacijomis susijusius kintamuosius.[1]

Tuberkuliozės gydymas ir pagalba tuberkulioze sergantiems ligoniams COVID-19 pandemijos metu

COVID-19 pandemijos poveikis tuberkuliozei (TB) ir TB paslaugoms tapo žinomas 2020 metų pradžioje. Keli pranešimai parodė, kad COVID-19 pandemija reikšmingai paveikė TB skirtas sveikatos priežiūros paslaugas. Šiuo tyrimu buvo siekiama įvertinti COVID-19 pandemijos poveikį TB paslaugoms ir su TB susijusiai veiklai per visus pirmuosius pandemijos metus 2020 metais, palyginti su 2019 metais.[2] Tyrimas atskleidė didelį neigiamą COVID-19 pandemijos poveikį TB paslaugoms daugelyje šalių. Būtina skubiai iš naujo nustatyti išteklių prioritetus, kad būtų galima valdyti numatomą TB atvejų daugėjimą (2 pav.)[3].

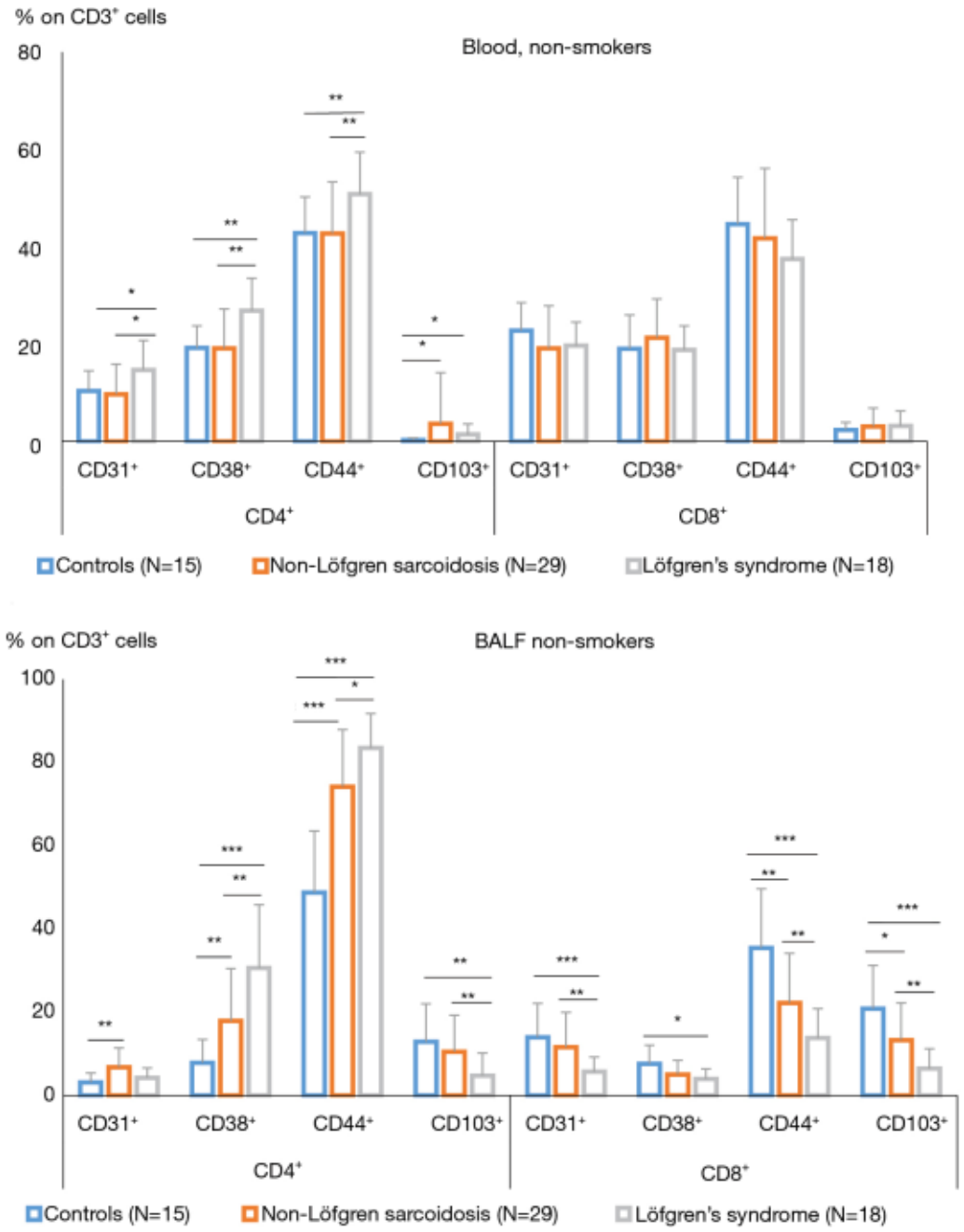


2 pav. Tuberkuliozės (TB) tendencijos 2019 ir 2020 metais tarp tyrimo centrų: b) TB dažnis; c) TB atvejai, išrašyti iš ligoninės; d) vaistams atsparios TB dažnis; e) mirtys sergant TB; f) naujai ambulatoriškai diagnozuoti TB atvejai; g) nuotolinės sveikatos paslaugos TB sergantiems pacientams; h) nauji TB atvejai tarp centrų; i) latentinės TB testai (tuberkulino odos testas ir IGRA).[3]

Sarkoidoze sergančių ligonių ir kontrolinės grupės asmenų CD31+, CD38+, CD44+ ir CD103+ limfocitai periferiniame kraujyje, bronchoalveolinio lavažo skystyje ir plaučių audinyje

Mechanizmai, lemiantys, kad uždegimas sarkoidoze sergantiems asmenims transformuotis į fibrozę, yra menkai suprasti, trūksta rodiklių šiam fenomenui prognozuoti. VUL SK Pulmonologijos ir alergologijos centre atlikto tyrimo metu buvo siekiama ištirti ryšį tarp kraujyje, bronchoalveolinio lavažo (BAL) skystyje ir plaučių audinyje esančių limfocitų populiacijų ligoniams, sergantiems naujai diagnozuota sarkoidoze.

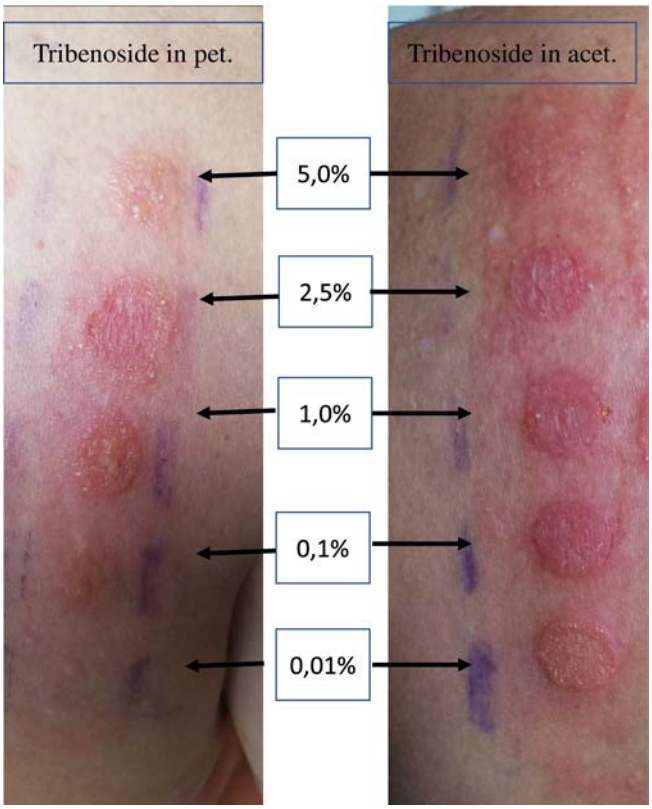
Tyrimas atskleidė, kad CD3+CD4+CD38+ BAL skystyje ir kraujyje bei CD3+CD4+CD44+ BAL skystyje gali būti sarkoidoze sergančių pacientų ūminio imuninio atsako žymenys. CD4+CD103+ ląstelės BAL skystyje ir kraujyje yra sarkoidoze sergančių pacientų nuolatinio imuninio atsako žymenys ir galimos lėtinės šios ligos eigos prognozės (3 pav.).[4]



3 pav. Bronchoalveolinio lavažo (BAL) ir kraujo limfocitų subpopuliacijos sergant sarkoidoze su ir be Lefgreno sindromo. Vaizduojamas vidurkis ±standartinis nuokrypis.[4]

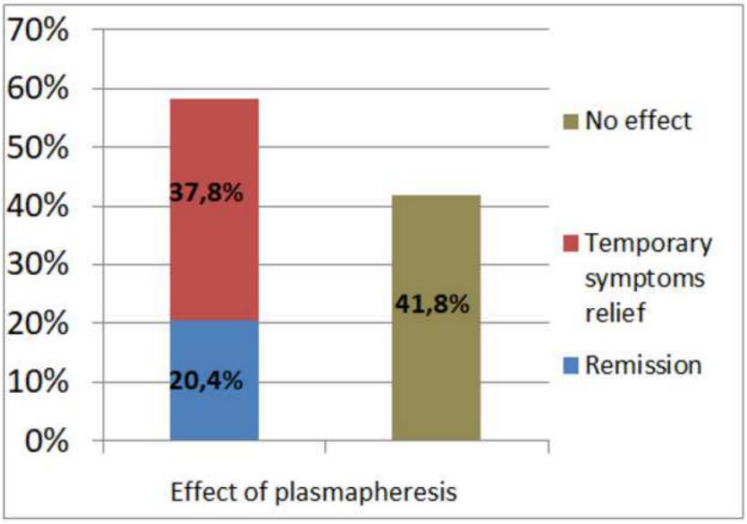
Alergologija ir klinikinė imunologija: nauji alergenai ir išskirtiniai gydymo būdai

2021 metais publikuoti rezultatai iš daugiacentrių tarptautinių tyrimų, kuriuose VUL SK alergologijos ir klinikinės imunologijos specialistai kartu su kolegomis ieškojo naujų alergenų. Viename jų nustatyta, kad iš natūralių šaltinių gaunamų ir alergijos diagnostikai naudojamų alergenų sudėtis skiriasi, taigi skiriasi ir galimybė nustatyti alergiją. Propolis, kurio komerciniai testai pagaminti Kinijoje arba Šiaurės Amerikoje, būna teigiamas atitinkamai tik 48 ir 35 proc. pacientų, turinčių alergiją propoliui. Mūsų klinikoje taip pat atrandami ir aprašomi nauji alergenai, (vienas iš jų – tribenozidas, 4 pav.), nustatoma efektyvi medžiagos koncentracija odos mėginiams atlikti, tiriamas dažniausių kontaktinių alergenų poveikis odai įvairių profesijų pacientams[5-7].



4 pav. Teigiamos odos lopo reakcijos su tribenozidu skirtingomis koncentracijomis ir skirtinguose tirpikliuose.[5]

2021 metais publikuoti kohortos tyrimo rezultatai – 98 pacientams lėtinė spontaninė dilgėlinė gydyta plazmaferezėmis ir įvertintas jos efektyvumas (5 pav.). **Iki šiol nėra paskelbta kito tyrimo su tokia didele imtimi, kur būtų vertinamas plazmaferezių efektyvumas lėtinei dilgėlinei gydyti**[8].



5 pav. Plazmaferezių efektyvumas gydant lėtinę spontaninę dilgėlinę.[8]

VUL SK Pulmonologijos ir alergologijos centras yra vienintelis Lietuvoje, kuriame atliekami provokaciniai mėginiai su plėviasparniais vertinant specifinės imunoterapijos su nuodais efektyvumą bei specifines nosies provokacijas su alergenais, rinomanometrijos metu diagnozuojant

alerginį rinitą ir vertinant specifinės imunoterapijos poveikį. Taip pat centre veikia Pirminių imunodeficitų centras, kuris bendradarbiauja su Europos imunodeficitų draugijos (ESID) registru.

Literatūra

1. Cincilevičiūtė G, Averjanovaitė V, Mereškevičienė R, Pliatkienė G, Zablockis R, Danila E. Risk factors for complicated community-acquired pneumonia course in patients treated with β-lactam monotherapy. Adv Respir Med. 2021;89(4):359-368. doi:10.5603/ARM.a2021.0070.
2. Casco N, Jorge AL, Palmero D, et al. TB and COVID-19 co-infection: rationale and aims of a global study. Int J Tuberc Lung Dis. 2021;25(1):78-80. doi:10.5588/ijtld.20.0786
3. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JW, et al. Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study. Eur Respir J. 2021;58(5):2101786. Published 2021 Nov 11. doi:10.1183/13993003.01786-2021
4. Aleksonienė R, Besusparis J, Gruslys V, et al. CD31+, CD38+, CD44+, and CD103+ lymphocytes in peripheral blood, bronchoalveolar lavage fluid and lung biopsy tissue in sarcoid patients and controls. J Thorac Dis. 2021;13(4):2300-2318. doi:10.21037/jtd-20-2396
5. Malinauskienė L, Černiauskas K, Griguola L, Chomičiene A. Contact allergy to tribenoside: A rare allergen. Contact Dermatitis. 2021;85(6):718-719. doi:10.1111/cod.13952
6. Linauskiene K, Dahlin J, Ezerinskis Z, Isaksson M, Sapolaite J, Malinauskiene L. Occupational exposure to nickel, cobalt, and chromium in the Lithuanian hard metal industry. Contact Dermatitis. 2021;84(4):247-253. doi:10.1111/cod.13756
7. Nyman GSA, Giménez-Arnau AM, Grigaitiene J, Malinauskiene L, Paulsen E, Hagvall L. Patch Testing with Propolis of Different Geographical Origins in a Baseline Series. Acta Derm Venereol. 2021 Nov 11;101(11):adv00591. doi: 10.2340/actadv.v101.423.
8. Aleksandraviciute L, Malinauskiene L, Cerniauskas K, Chomiciene A. Plasmapheresis: is it a potential alternative for chronic urticaria? Open Med 2021.
9. Koirala S, Borisov S, Danila E, et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. Pulmonology. 2021;27(5):403-412. doi:10.1016/j.pulmoe.2021.02.006
10. Zablockis R, Danila E, Gruslys V, Cincilevičiūtė G. Systemic Inflammatory Response to Different Sclerosing Agents as a Predictor of Pleurodesis Outcome. In Vivo. 2021 Jul-Aug;35(4):2391-2398. doi: 10.21873/invivo.12516.
11. Charčiūnaitė K, Gauronskaitė R, Šlekytė G, Danila E, Zablockis R. Evaluation of Obstructive Sleep Apnea Phenotypes Treatment Effectiveness. Medicina (Kaunas). 2021 Apr 1;57(4):335. doi: 10.3390/medicina57040335.

Kardiologijos ir angiologijos centras

Inovatyvių miokardo revaskuliarizacijos gydymo metodų efektyvumas

Viena iš pagrindinių Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Kardiologijos ir angiologijos centro (**vadovas – prof. Giedrius Davidavičius**) tyrimų krypčių – inovatyvių miokardo revaskuliarizacijos gydymo metodų taikymas ir efektyvumo vertinimas. Pirma patirtis nagrinėjant šią temą buvo įgyta dar 2002 m. G. Davidavičiaus stažuotės metu Leuveno Universiteto Gasthuisberg ligoninėje (Belgija) dirbant tarptautinėje grupėje (vadovas G. Sutherland), kuri tyrė ultragarsinių miokardo deformacijos parametrų taikymą kairiojo skilvelio sistolinei funkcijai aprašyti. Taigi, klinikinė ir mokslinė patirtis taikant miokardo revaskuliarizacijos gydymo metodus kaupiama jau apie 20 metų. 2017 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakultete Arvydo Baranausko apginta mokslo disertacija „Miokardo revaskuliarizacijos efektyvumo įvertinimas vyraujant difuziniam aterosklerozinim pažeidimui širdies vainikinėse arterijose" atskleidė, kad perkutaninės koronarinės intervencijos (PKI) efektyvumas gydant difuzinę koronarinę širdies ligą yra ribotas. Buvo iškeltas klausimas, ar intrakraujagyslinis ultragarsinis tyrimas PKI metu galėtų pagerinti funkcinį PKI rezultatą. Šiuo metu tęsiami tyrimai, atsakysiantys, ar intrakraujagyslinio ultragarsinio tyrimo panaudojimas galėtų pagerinti funkcinį PKI rezultatą, išreikštą frakcijiniu tėkmės rezervu, gydant difuziškai pažeistą širdies vainikinės arterijos segmentą bei šiems pacientams sumažinti nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnį.

2021 metais „The New England Journal of Medicine" publikuoti pirmieji daugiacentrio tarptautinio FAME3 tyrimo rezultatai[1]. Tyrimo tikslas – ištirti, ar frakcijinio širdies kraujotakos tyrimu parinktos ir atliktos vainikinių kraujagyslių (neįtraukiant kariosios pagrindės vainikinės arterijos) PKI lemia panašius rezultatus kaip aortos-koronarinių jungčių suformavimo operacija. Tyrimo metu palyginti frakcijinio širdies kraujotakos tyrimo parinktų vainikinių kraujagyslių atliktos PKI ir aortokoronarinių jungčių suformavimo operacijos rezultatai. Padaryta išvada, kad sergantiems trijų vaikinių arterijų liga pastaroji procedūra išlieka tinkamesnė. Iš viso į tyrimą įtraukti 1500 triiamųjų, iš kurių 104 buvo gydyti VUL SK.

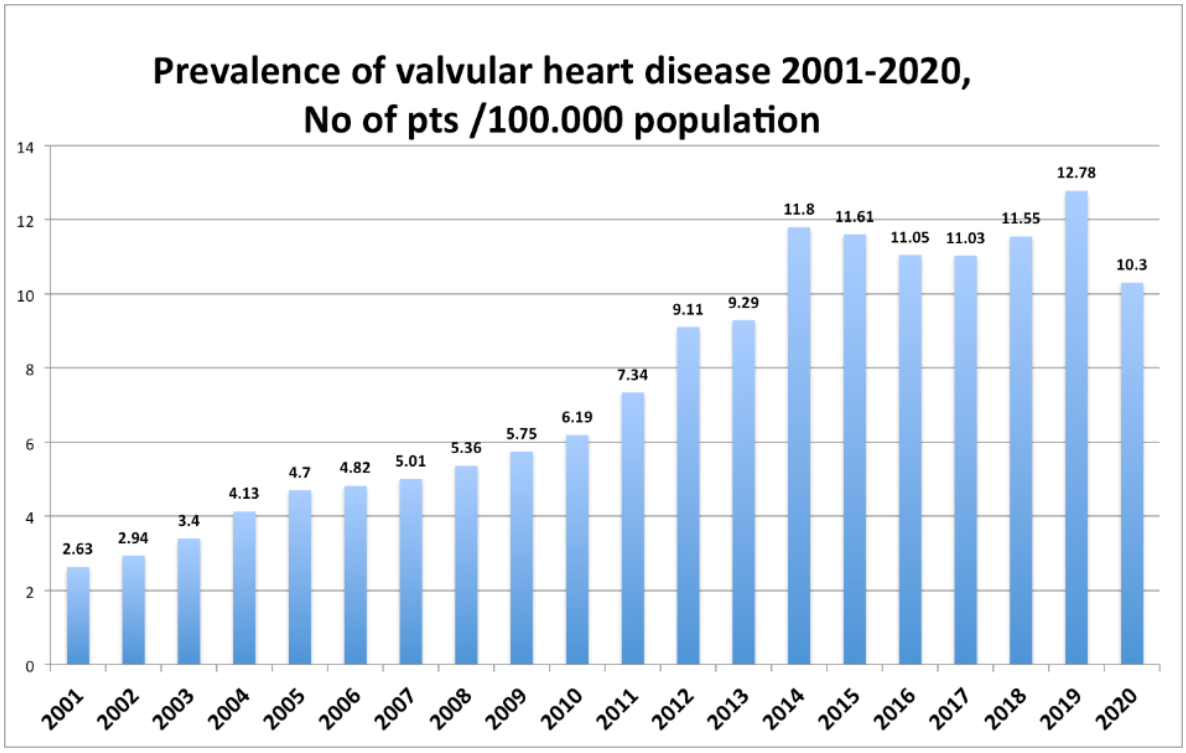
Literatūra

1. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery [published online ahead of print, 2021 Nov 4]. N Engl J Med. 2021;10.1056/NEJMoa2112299. doi:10.1056/NEJMoa2112299

Degeneracine aortos vožtuvo angos stenoze sergančių pacientų tyrimai

Remiantis Higienos instituto duomenimis, Lietuvoje sergamumas vožtuvinėmis širdies ligomis per pastaruosius kelis dešimtmečius padidėjo penkis kartus (1 pav.). Degeneracinė aortos vožtuvo angos stenozė yra dažniausia vožtuvinė širdies liga ir pasaulyje, ir Lietuvoje.

Pastaraisiais metais atsiradus naujoms, mažai invazyvioms degeneracinės aortos vožtuvo angos stenozės gydymo galimybėms, šios patologijos savalaikė diagnostika bei tikslus širdies būklės vertinimas tapo itin aktualūs planuojant intervencinį ar chirurginį gydymą.

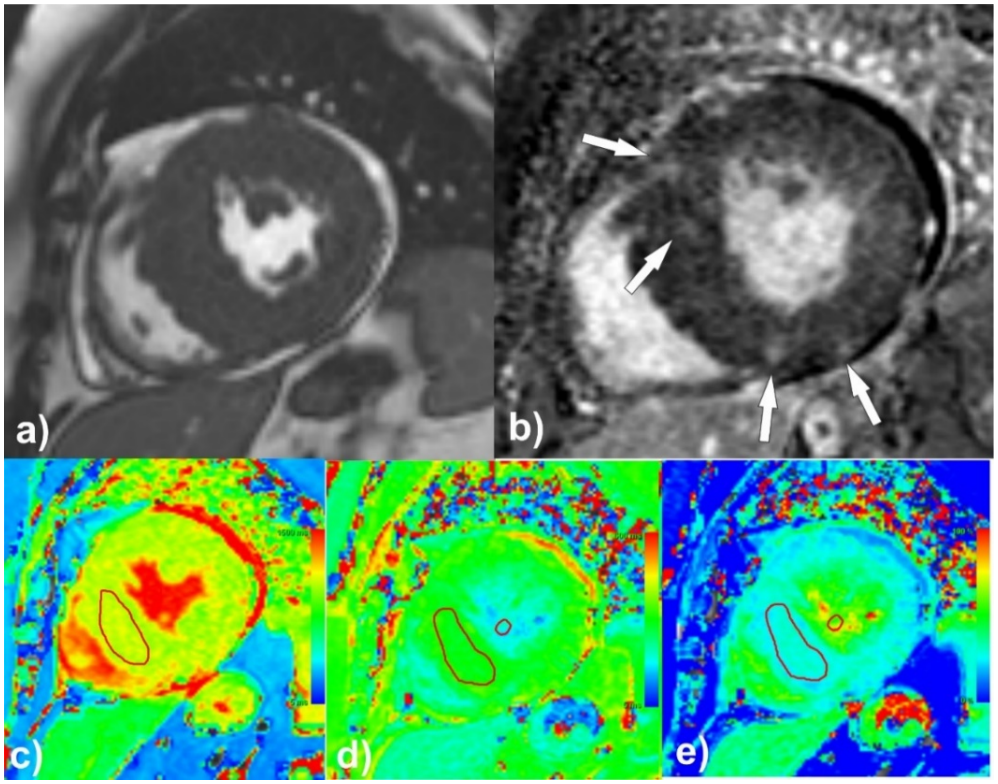


1 pav. Sergamumas vožtuvinėmis širdies ligomis (ligos kodai I34-I39) Lietuvoje 2001-2020 metais, pacientų skaičius 100 000 gyventojų (Higienos instituto duomenys).

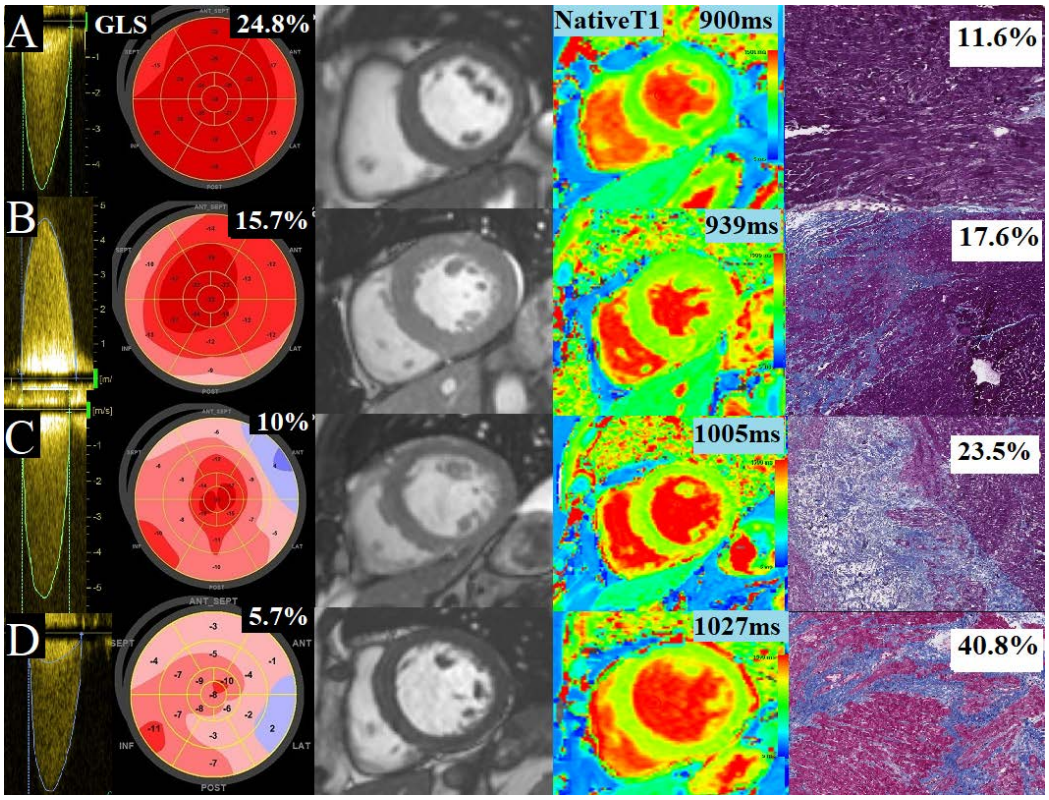
Miokardo fibrozės tyrimas pacientams, sergantiems didelio laipsnio degeneracine aortos vožtuvo angos stenoze – FIB-AS tyrimas

Dar 2018 metais VUL SK Kardiologijos ir angiologijos centras kartu su Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika pradėjo vykdyti ES struktūrinių fondų finansuojamą projektą „Miokardo struktūrinių pokyčių nustatymas ir jų prognostinės vertės įvertinimas pacientams, sergantiems didelio laipsnio aortos vožtuvo angos stenoze“ (**vadovė prof. Sigita Glaveckaitė**). Projekto lėšomis, bendradarbiaujant su Radiologijos ir branduolinės medicinos centru (prof. Nomeda Valevičiene, dr. Dariumi Palioniu, dr. Artūru Samuiliu) buvo įsigyta ir į magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) aparatą (1,5T Siemens Aera) įdiegta nauja parametrinio vaizdavimo (Myomaps) seka, kurios pagalba galima gauti T1, T2 ir T2* miokardo žemėlapius.

T1 žemėlapis leidžia kiekybiškai vertinti įvairius difuzinius patologinius procesus miokarde. Tyrimo tikslas yra nustatyti degeneracinės aortos vožtuvo angos stenozės sukeltus miokardo struktūrinius ir funkcinius širdies pokyčius ir įvertinti jų įtaką pacientų prognozei. Nuo 2019 metų į tyrimą buvo įtraukti 83 pacientai, 79 atlikta aortos vožtuvo protezavimo operacija. Jų miokardo būklė buvo vertinama ir neinvaziniais tyrimo būdais (echokardiografija su išilginės deformacijos analize, širdies MRT su T1 žemėlapiu), ir invaziniais būdais – atliekant histologinę fibrozės analizę operacijos metu paimtoje miokardo biopsijoje (2 ir 3 pav.).



2 pav. 74 m. pacientės, sergančios didelio laipsnio aortos vožtuvo angos stenoze miokardo židininės ir difuzinės fibrozės vertinimas, atliktas skenuojant 1.5T Siemens Aera MRT aparatu ir panaudojant NeoSoft SuiteHEART programinę įrangą.



3 pav. Keturių pacientų, sergančių didelio laipsnio degeneracine aortos vožtuvo angos stenoze, kairiojo skilvelio miokardo būklės vertinimas, atliekant echokardiografiją su išilginės deformacijos vertinimu, širdies MRT su T1 žemėlapiu ir histologinį tyrimą su kiekybine intersticinės fibrozės analize.[1]

Tyrimą vykdo daugiadalykė tyrėjų komanda – gydytojai radiologai, kardiologai, širdies chirurgai, patologoanatomai, bendradarbiaujama su Olborgo universiteto ligonine (Danija). Tyrimo duomenimis iki 2/3 pacientų buvo aptikta židininė miokardo fibrozė MRT vaizduose ir įvairaus laipsnio intersticinė fibrozė histologiniuose tyrimuose. Tyrimo metu buvo identifikuoti ankstyvieji širdies raumens pažeidimo biožymenys – natyvinis T1 laikas ir globalus išilginės deformacijos koeficientas. Šiuo metu vykdoma pacientų pooperacinė stebėsena ir išeičių vertinimas, tyrimo rezultatai pristatomi tarptautinėse konferencijose, skelbiami moksliniai straipsniai, Vilniaus universiteto Medicinos fakultete rengiama biomedicinos mokslų daktaro disertacija[1].

Aortos vožtuvo keitimo ir artimo stebėjimo strategijų palyginimas pacientams, sergantiems didelio laipsnio besimptome degeneracinės kilmės aortos vožtuvo angos stenoze – AVATAR tyrimas

2021 metais paskelbti VUL SK Kardiologijos ir angiologijos centre kartu su Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika tarptautinių partnerių inicijuoto AVATAR tyrimo rezultatai. Tyrimas atskleidė, kad didelio laipsnio degeneracines aortos vožtuvo angos stenoze sergantiems ir simptomų neturintiems pacientams ankstyvas operacinis ydos gydymas yra susijęs su statistiškai reikšmingu sudėtinių pirminių baigčių (mirčių dėl visų priežasčių ir didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių įvykių) sumažėjimu, lyginant su artimu stebėjimu iki simptomų atsiradimo[2].

Literatūra

1. Balčiūnaitė G, Besusparis J, Palionis D et al. Exploring myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: echo, CMR and histology data from FIB-AS study. Preprint 2021. https://www.researchsquare.com/article/rs-1142411/v1
2. Banovic M, Putnik S, Penicka M, et al. *A*ortic *V*alve Repl*A*cemen*T* versus Conservative Treatment in *A*symptomatic Seve*R*e Aortic Stenosis: The AVATAR Trial [published online ahead of print, 2021 Nov 13]. *Circulation*. 2021;10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057639. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057639

Endokrinologijos centras

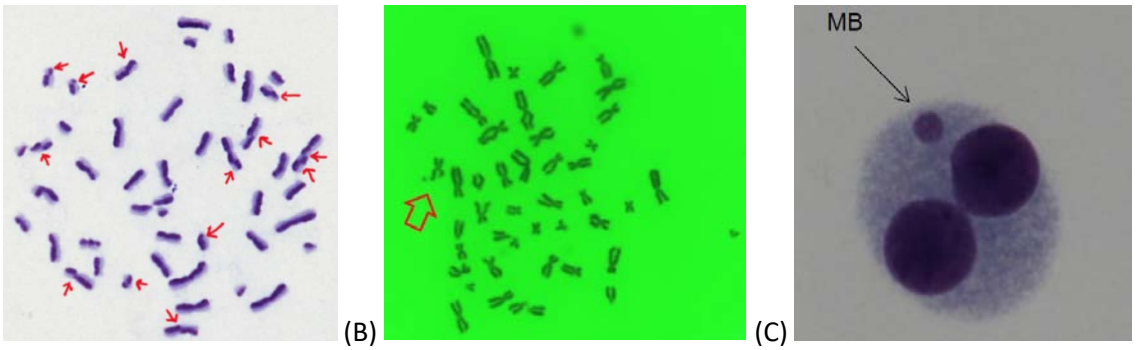
Diabeto komplikacijas lemiantys genetiniai ir epigenetiniai veiksniai

Cukrinis diabetas (CD) – labai paplitusi lėtinė liga, kuria pasaulyje šiuo metu serga 663 milijonai žmonių. CD yra grėsmingas dėl sukeliamų mikro- ir makrovaskulinių komplikacijų. Vienas iš pagrindinių mechanizmų, lemiančių tai, kad atsiranda diabetinių komplikacijų, yra hiperglikemijos sukeltas oksidacinis stresas. Šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojami biožymenys (pvz., glikuotas hemoglobinas) ne visada tiksliai atskleidžia diabetinių komplikacijų atsiradimo ir progresavimo riziką. Daliai pacientų diabetinės komplikacijos atsiranda dar prediabeto ar ankstyvoje CD stadijoje, esant patenkinamai glikemijos kontrolei, o kitiems komplikacijų ilgai nebūna net ir esant blogai glikemijos kontrolei. Preliminarūs moksliniai duomenys rodo, kad jautrumą hiperglikemijai ir polinkį turėti diabetinių komplikacijų gali lemti genetiškai nulemtas jautrumas oksidacinio streso veiksniams.

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Endokrinologijos centro ir Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto gydytojai ir mokslininkai (doc. dr. Ž.Visockienė, dokt. L. Šiaulienė, dr. I. Sereikė, slaugytoja diabetologė V. Bičkauskienė) ir VU Gyvybės mokslų centro (prof. J. R. Lazutka, doc. dr. V. Dedonytė, doc. dr. K. Daniūnaitė, prof. E. Lastauskienė) tyrėjai kartu vykdo projektą „Genetinių, epigenetinių ir gyvenimo būdo veiksnių įtaka komplikacijų išsivystymui cukriniu diabetu sergantiems pacientams“, kurio tikslas – įvertinti pacientų, sergančių diabetu, deoksiribonukleorūgšties (DNR) jautrumą oksidacinėms pažaidoms, nekoduojančių ribonukleorūgščių (RNR) profilį, pėdos mikrobiotos ypatumus ir įvertinti sąsajas su mikro- ir makrokraujagyslinėmis diabeto komplikacijomis.

Į tyrimą šiuo metu įtraukti 144 CD sergantys pacientai ir kontrolinės grupės tiriamieji. Jautrumas oksidacinėms pažaidoms tiriamas pacientų kraujo limfocitus paveikus mutagenu ir vertinant mikrobranduolių, chromosomų aberacijų ir seserinių chromatidžių mainų formavimąsi (1 pav.). Tiriama, ar pacientai, jautresni mutageno veikimui ir kartu oksidaciniam stresui, patiria didesnę riziką diabetinėms komplikacijoms atsirasti. Genetiškai nulemto pacientų jautrumo oksidaciniam stresui nustatymas padėtų dar pačioje ligos pradžioje individualizuoti CD priežiūrą ir gydymą, pasiekti optimalių ligos valdymo tikslų ir išvengti diabeto komplikacijų progresavimo.

(A) (B) (C)



1 pav. Seserinių chromatidžių mainai (A), chromosomų aberacijos (B) ir mikrobranduoliai (C)

Mikro-RNR molekulinių žymenų nustatymas papiliniam skydliaukės vėžiui diagnozuoti

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Endokrinologijos centre (**vadovė doc. dr. Žydrūnė Visockienė**) daug dėmesio skiriama skydliaukės vėžio diagnostikai ir pooperacinei priežiūrai. Skydliaukės vėžys yra dažniausias endokrininės sistemos piktybinis navikas, kurio sergamumas per pastaruosius tris dešimtmečius didėja. Papilinė skydliaukės karcinoma (PSK) sudaro iki 85 proc. visų skydliaukės vėžio atvejų. Nors PSK prognozė yra gera, o mirtingumas nėra ypač didelis, dalis PSK sergančių pacientų kenčia nuo agresyvios ligos formos, kai vyksta naviko invazija ir aptinkamos jo metastazės. Įrodyta, kad PSK metastazės kaklo limfmazgiuose yra susijusios su bloga ligos prognoze ir padidėjusia recidyvo rizika po operacijos.

Naujausi duomenys atskleidžia, kad molekuliniai žymenys gali tapti ypač svarbūs skydliaukės vėžiu sergančių pacientų išeitims prognozuoti. Todėl būtina ieškoti patikimų biožymenų, kurie patikimai prognozuotų ligos eigą nustačius šio tipo vėžio metastazes. Mikro-RNR (miRNR) – tai mažos nekoduojančios ribonukleorūgšties (RNR) molekulės, reguliuojančios genų transliaciją arba skaidymą, turinčios svarbos ląstelių ciklo reguliavimo procesams, ląstelių diferenciacijai, apoptozei, invazijai ir migracijai. Kai kurios miRNR, manoma, galėtų būti perspektyvūs PSK molekuliniai žymenys. Tačiau duomenų apie miRNR raiškos ir kaklo limfmazgių metastazių ryšį yra nedaug.

Bendradarbiaudama su VUL SK Medicininės genetikos centru, gydytoja endokrinologė ir Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto doktorantė Romena Laukienė (vadovė – prof. Loreta Cimbalistienė) nustato miRNR biožymenis pacientams, kuriems yra patvirtinta papilinė skydliaukės karcinoma. Tyrimo tikslas – nustatyti ir palyginti miRNR raiškos profilius PSK, priklausomai nuo aptiktų metastazių kaklo limfmazgiuose, nustatyti konkrečių miRNR diagnostinę naudą vertinant skydliaukės mazgus prieš operaciją.

Aptikus naujų molekulinių žymenų, dar prieš operaciją būtų galima numatyti skydliaukės karcinomos raidą, parinkti tinkamą operacijos apimtį ar išvengti brangaus chirurginio gydymo. Taip būtų galima sumažinti pooperacinių komplikacijų skaičių ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę.

Literatūra

1. Laukiene R, Jakubkevicius V, Ambrozaityte L, Cimbalistiene L, Utkus A. Dysregulation of microRNAs as the risk factor of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: systematic review. Endokrynol Pol. 2021;72(2):145-152. doi:10.5603/EP.a2021.0010

Diabeto rizika nėščiųjų diabetu sirgusioms moterims ir jų vaikams – DIARIND tyrimas

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Endokrinologijos centre vykdomas tyrimas DIARIND (**pagrindinė tyrėja – doc. dr. Žydrūnė Visockienė**), kurio tikslas – nustatyti, ar nėščiųjų diabetu (ND) sirgusios moterys ir jų vaikai turi didesnę riziką susirgti cukriniu diabetu nei nesirgusios ND. Planuojamas tiriamųjų stebėjimo laikotarpis – 10 metų, tyrimą vykdo daugiadalykė komanda, į kurią įtraukti gydytojai endokrinologai (Gintarė Naskauskienė, Vaiva Šarkovienė, Airida Audronė Bagdžiūnienė), akušeriai-ginekologai (prof. Diana Ramašauskaitė, dr. Gintautas Domža, dr. Jelena Volochovič), neonatologai (dr. Ingrida Pilypienė, Ieva Navarackaitė), pediatrijos (Galina Mikšo, Daiva Vaičiūnienė) bei genetikos specialistai (doc. dr. Laima Ambrozaitytė). Atliekant

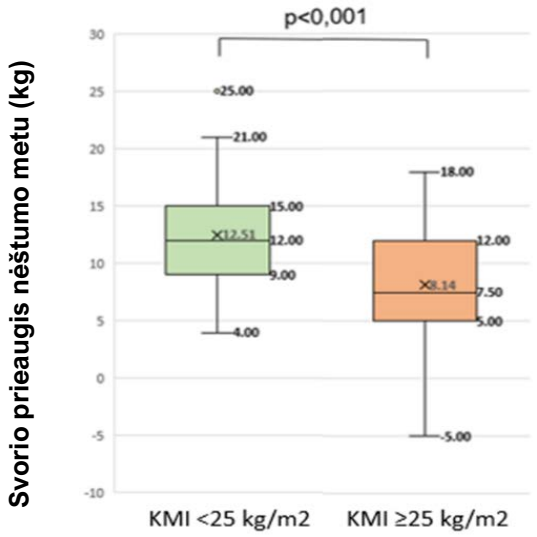
specifinius tyrimus, bendradarbiaujama ir su Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centro mokslininkais.

Nuo 2018 iki 2021 metų į tyrimą įtrauktos 225 moterys, sergančios ND, ir 11 moterų, nesergančių ND, 180 biologinių tėvų ir 208 naujagimiai. Per nėštumą ir po gimdymo moteris konsultuoja gydytojai endokrinologai, akušeriai-ginekologai, taikoma gyvenimo būdo koregavimo programa. Visos moterys, atitinkančios MODY (angl. Maturity Onset Diabetes of the Young) diabeto kriterijus, yra konsultuojamos ir gydytojų genetikų. Naujagimius ir vaikus prižiūri gydytojai neonatologai ir pediatrai. Šiuo metu vienerius metus po gimdymo stebimos 180 moterys ir 104 vaikai, o trejus metus – 27 moterys ir 7 vaikai.

DIARIND tyrime iš 225 moterų 132 atitiko MODY kriterijus, todėl, siekiant patikslinti diagnozę, 55 iš jų jau buvo ištirtos, penkioms (9 proc.) MODY diabetas patvirtintas.

Pradinė moters ir vaisiaus išeičių ir rizikos veiksnių analizė atskleidė, kad didesnis moters kūno masės indeksas (KMI) iki nėštumo buvo susijęs su atsparumu insulinui ir padidėjusiu trigliceridų kiekiu, tačiau šios moterys nėštumo laikotarpiu priaugo mažiau svorio (1 pav.). Dėl, tikėtina, mažos tyrimo imties, kol kas nenustatyta statistiškai reikšmingų rizikos veiksnių, kurios leistų prognozuoti moters ar vaisiaus būklę ateityje.

Stebint pacientes 6-12 savaičių po gimdymo, vienai ND sirgusiai moteriai nustatytas I tipo cukrinis diabetas, vienuolikai – prediabetas. Pastarosioms laikantis dietologo ir fizinės medicinos specialisto rekomendacijų, po metų prediabetas išliko keturioms, po trejų metų – tik dviem moterims. Tęsiamas moterų įtraukimas į tyrimą ir ilgalaikis stebėjimas.



1 pav. *Svorio prieaugis nėštumo metu (kg), kai kūno masės indeksas (KMI) iki nėštumo <25 kg/m^2 (n=86) ir KMI>25 kg/m^2 (n=59).*

Literatūra

1. Visockiene Z, Naskauskiene G, Maksimovaite I, Jakaitiene A, Brazeniene G. Association of pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, metabolic parameters and pregnancy outcomes. 53 rd Annual Meeting of DPSG Virtual (2021 08 03) P4.8

Radiologijos ir branduolinės medicinos centras

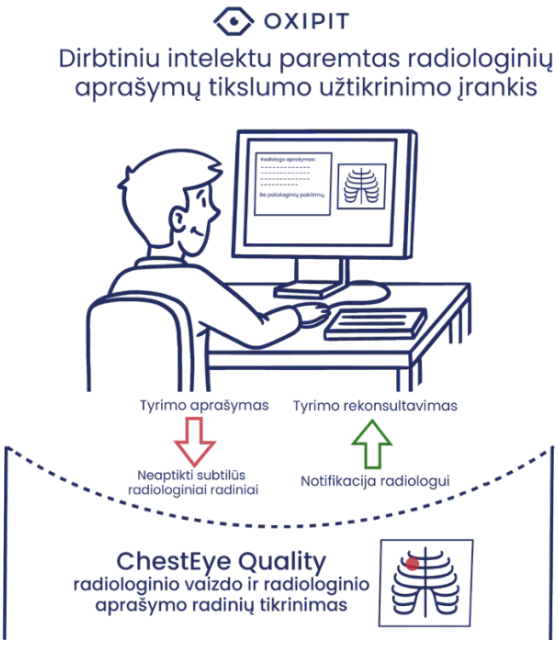
Radiologijos ir branduolinės medicinos centre – nauji diagnostikos ir gydymo sprendimai

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Radiologijos ir branduolinės medicinos centre (**vadovas dr. Artūras Samuilis**) nuolatos diegiamos inovacijos, atliekami moksliniai tyrimai glaudžiai bendradarbiaujant su kitais VUL SK centrais, kitomis Lietuvos ir užsienio įstaigomis.

Dirbtinis intelektas radiologijoje: nuo teorijos iki praktikos

VUL SK Radiologijos ir branduolinės medicinos centre nuo 2021 metų vasario mėnesio į praktiką įdiegtas lietuvių dirbtinio intelekto technologijų kompanijos „Oxipit“ krūtinės ląstos rentgenogramų analizės sprendimas „ChestEye Quality“ (https://oxipit.ai/products/chesteye/), prie kurio testavimo ir tobulinimo prisidėjo VUL SK Radiologijos ir branduolinės medicinos centro darbuotojai (**atsakingas – Bernardas Rimkus**). Per metus VUL SK atliekama ir įvertinama daugiau nei 75 000 krūtinės ląstos rentgenogramų, todėl šiuo sprendimu siekiama užtikrinti, kad visi, net ir patys subtiliausi radiologiniai radiniai, bus aptikti krūtinės ląstos rentgenogramose. „ChestEye Quality“ sprendimas realiu laiku automatiškai analizuoja įstaigoje atliekamas rentgenogramas bei jų radiologinius aprašymus. Jis padeda aptikti tyrimus, kuriuose galima subtilaus neaprašyto radiologinio radinio tikimybė. Šie tyrimai yra grąžinami papildomai radiologo peržiūrai, kuris gali patikrinti dirbtinio intelekto identifikuotus radinius bei esant poreikiui papildyti galutinį tyrimo aprašą (1 pav.).

Apie įtartinus tyrimus dirbtinis intelektas atsakingam radiologui praneša elektroniniu paštu. Kadangi sprendimas veikia realiu laiku, sudaroma galimybė papildyti aprašymą iki tol, kol atliekami klinikiniai veiksmai reaguojant į tyrimo radiologinį aprašymą.



1 pav. Dirbtinio intelekto sprendimas vertinant krūtinės ląstos rentgenogramas svarbus įrankis gydytojui radiologui kasdieninėje praktikoje, puiki priemonė mokintis jauniesiems radiologijos rezidentams.

Ultragarsiniai tyrimai su kontrastine medžiaga vaikams. Ar tikrai saugu?

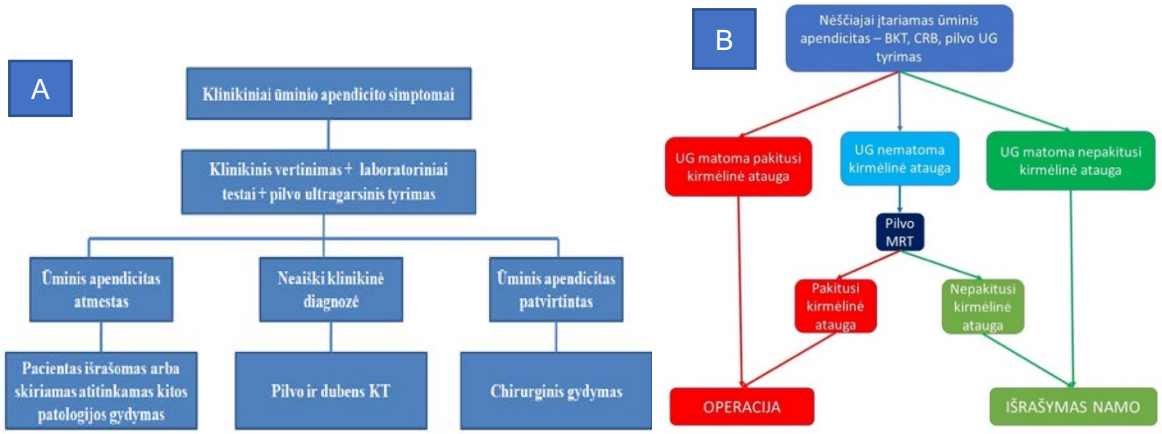
VUL SK Vaikų radiologijos skyriaus gydytojai echoskopuotojai **Andrius Čekuolis ir Rasa Augustinienė** prisijungė prie Europos ultragarso draugijų medicinoje ir biologijoje federacijos (angl. Europoean Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EFSUMB) administruojamo registro, vadovaujamo profesoriaus Christoph F.Dietrich (Vokietija). Kartu su kolegomis iš Vokietijos, Lenkijos, Jungtinės Karalystės, Italijos, Šveicarijos, Kinijos, Vengrijos buvo vertinama ultragarsinių tyrimų su intravenine kontrastine medžiaga klinikinė vertė ir saugumas vaikų populiacijoje.

Į registrą buvo įtraukti 46 tyrimai iš Lietuvos, kurie buvo atlikti VUL SK Vaikų radiologijos skyriuje. Nei vienam pacientui nepageidaujamų reakcijų nebuvo užfiksuota. Projekto rezultatas – ultragarsinis tyrimas su intravenine kontrastine medžiaga vaikų amžiuje yra saugus, rekomenduotinas naudoti, sumažina brangių KT ar MRT tyrimų poreikį, leidžia išvengti medicininės jonizuojančios spinduliuotės jauniesiems pacientams. Nepageidaujamos reakcijos naudojant intraveninę ultragarso kontrastinę medžiagą buvo retos, pasitaikė 0,9 proc. visų tiriamųjų, dauguma jų lengvos. Registro duomenys apibendrinti ir publikuoti EFSUMB gairėse[1.]

Ūmaus apendicito diagnostika. Ar yra ką pasakyti naujo?

Tiksli ūminio apendicito diagnostika XXI a. išlieka iššūkiu, nepaisant to, kad ši patologija yra gerai žinoma ir gydoma jau ne vieną šimtmetį. Ilgą laiką ūminio apendicito diagnostika buvo grindžiama klinikiniu ištyrimu, buvo laikomasi nuomonės, jog įtariant ūminį apendicita būtina taikyti chirurginį gydymą, taip siekiant sumažinti komplikuotų atvejų skaičių. Pasaulinėje praktikoje vadovaujantis šia metodika operacijų, kurių metu nepaisant klinikos buvo randama nepakitusi kirmėlinė atauga, dalis siekė iki 30 proc. Tokios operacijos vadinamos neigiamomis apendektomijomis (NA). VUL SK atlikto retrospektyvinio tyrimo metu buvo nustatyta, kad, diagnostikos metu remiantis klinikiniu ištyrimu, neigiamų apendektomijų dažnis siekia iki 23 proc. Nuo 2017 metų VUL SK įdiegtas naujas diagnostikos protokolas (**Radiologijos ir branduolinės medicinos centro atstovė – Raminta Lukšaitė-Lukštė**), į kurį aktyviai įtraukiamos ir vaizdinimo metodikos, tokios kaip pilvo organų ultragarsinis tyrimas (UG) ir pilvo-dubens srities kompiuterinė tomografija (KT). Pirmo pasirinkimo vaizdinimo tyrimu buvo pasirinktas pilvo organų UG, o jei šis tyrimas nepateikdavo galutinės diagnozės, bet ūminio apendicito įtarimas išlikdavo buvo skiriama pilvo-dubens KT tyrimas. Ši diagnostinė metodika, dar kitaip pavadinta „sąlyginės KT“ metodika, leido sumažinti neigiamų apendektomijų dažnį net iki 4,2 proc.[2].

Panašiu principu optimizuota ir nėščioms pacientėms įtariamo ūminio apendicito diagnostika. Iki šiol nėščioms pacientėms, kurioms kliniškai buvo įtariamas ūminis apendicitas, o atliktas pilvo organų UG tyrimas neinformatyvus, buvo taikoma chirurginė intervencija, vadinama diagnostine laparoskopija. Pritaikius naują diagnostinio ištyrimo metodiką, įtraukiant pilvo-dubens MRT tyrimus po neinformatyvaus pilvo organų UG tyrimo, diagnostinių laparoskopijų skaičius sumažėjo nuo 55,3 proc. iki 5,3 proc. (2 pav.)[3].



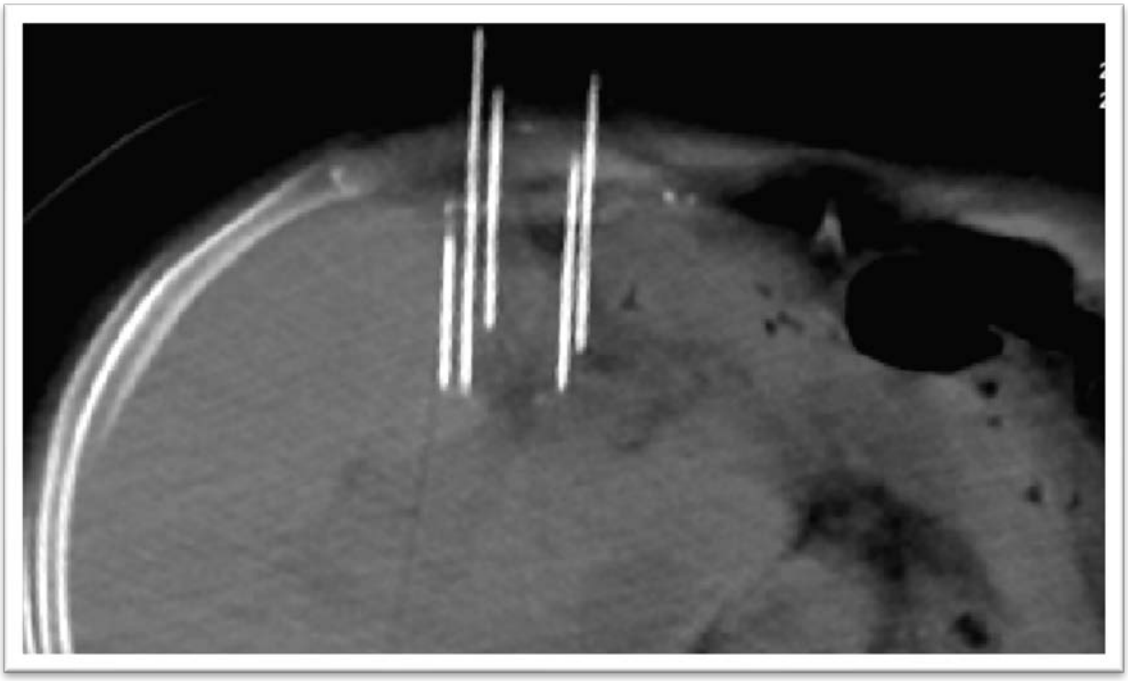
2 pav. A) Sąlyginės kompiuterinės tomografijos diagnostinės strategijos algoritmas, B) Sąlyginės magnetinio rezonanso tomografijos diagnostikos algoritmas nėščiosioms pacientėms.

Nauja viltis onkologiniams pacientams: elektrochemoterapija.

2021 metais VUL SK bendradarbiaujant Radiologijos ir branduolinės medicinos centrui (**atstovas – Donatas Jocius**) bei Pilvo ir onkochirurgijos centrui pradėtas taikyti naujas lokalus gydymo metodas - elektrochemoterapija (ECT).

Elektrochemoterapija yra minimaliai invazinis lokalus įvairios lokalizacijos navikų gydymo metodas, kurio metu naviko audiniai veikiami didelės įtampos ir mažos trukmės elektriniais impulsais (1000V/cm, 100 µs, 5kHz). Procedūros metu yra suformuojamos laikinos naviko ląstelių sienelės poros, pro kurias į ląstelės vidų patenka stambios, normaliomis sąlygomis nepatenkančios molekulės, tarp jų ir sunkiai į ląstelė patenkantys chemoterapiniai preparatai (pvz.: Bleomicinas, Cisplatina). Dėl šio elektros impulsų poveikio intraląstelinė chemoterapinio preparato koncentracija padidėja daug kartų (pvz.: bleomicino intraląstelinė koncentracija padidėja 1000 kartų) ir sukelia tiesioginę naviko ląstelės žūtį apoptozės būdu.

Skirtingai nei hiperterminiai ar hipoterminiai minimaliai invaziniai abliaciniai metodai, ECT metu yra nepažeidžiamos kritinės struktūros, tokios kaip žarnų sienelės ar kraujagyslės, todėl šį metodą galima taikyti anatomiškai sudėtingose lokalizacijose nerizikuojant jų pažeisti. VUL SK buvo atliktos 7 ECT procedūros pacientams, sirgusiems kasos adenokarcinoma, kasos neuroendokrininiu naviku, intrahepatine cholangiokarcinoma (3 pav.), metastatiniu kolorektiniu vėžiu ir analinio kanalo melanoma. Per stebėjimo laikotarpį (>6 mėnesius) daugiau nei pusei pacientų nustatyta lokali ligos stabilizacija arba visiškas/dalinis atsakas į taikytą gydymą. Literatūroje nurodoma, jog visiškas ir dalinis atsakas į ECT siekia apie 80 proc., jei vertinama mišri onkologinių susirgimų grupė. VUL SK 4 pacientams (57 proc.) stebėtas atsakas į gydymą ar stabili liga. Beveik visais atvejais ECT buvo pasirinkta kaip paskutinis šansas, kai kiti lokalūs gydymo metodai (chirurginis ar minimaliai invazinis) pacientui buvo arba jau panaudoti, arba ypač rizikingi.
ECT gydymo metodas šiuo metu dažniausiai yra taikomas kaip paliatyvi alternatyva siekiant pailginti pacientų išgyvenamumą, gyvenimo kokybę. Ateityje, esant daugiau teigiamų atvejų taikant ECT, ji svarstytina ir kaip pradinis gydymo metodas lokaliai išplitusiems navikams gydyti.



3 pav. Elektrochemoterapijos procedūra intrahepatine cholangiokacinoma sergančiam pacientui (kartu atliekant kompiuterinės tomografijos tyrimą).

Literatūra

1. Dietrich CF, Augustiniene R, Batko T, et al. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB): An Update on the Pediatric CEUS Registry on Behalf of the "EFSUMB Pediatric CEUS Registry Working Group". Register der Europäischen Ultraschallgesellschaft (EFSUMB): Update „Anwendung des kontrastverstärkten Ultraschalls bei Kindern“. Ultraschall Med. 2021;42(3):270-277. doi:10.1055/a-1345-3626
2. Luksaite-Lukste R, Kliokyte R, Samuilis A, et al. Conditional CT Strategy-An Effective Tool to Reduce Negative Appendectomy Rate and the Overuse of the CT. J Clin Med. 2021;10(11):2456. Published 2021 Jun 1. doi:10.3390/jcm10112456
3. Lukenaite B, Luksaite-Lukste R, Mikalauskas S, Samuilis A, Strupas K, Poškus T. Magnetic resonance imaging reduces the rate of unnecessary operations in pregnant patients with suspected acute appendicitis: a retrospective study. Ann Surg Treat Res. 2021;100(1):40-46. doi:10.4174/astr.2021.100.1.40

Klinikinės radiacinės priežiūros skyrius

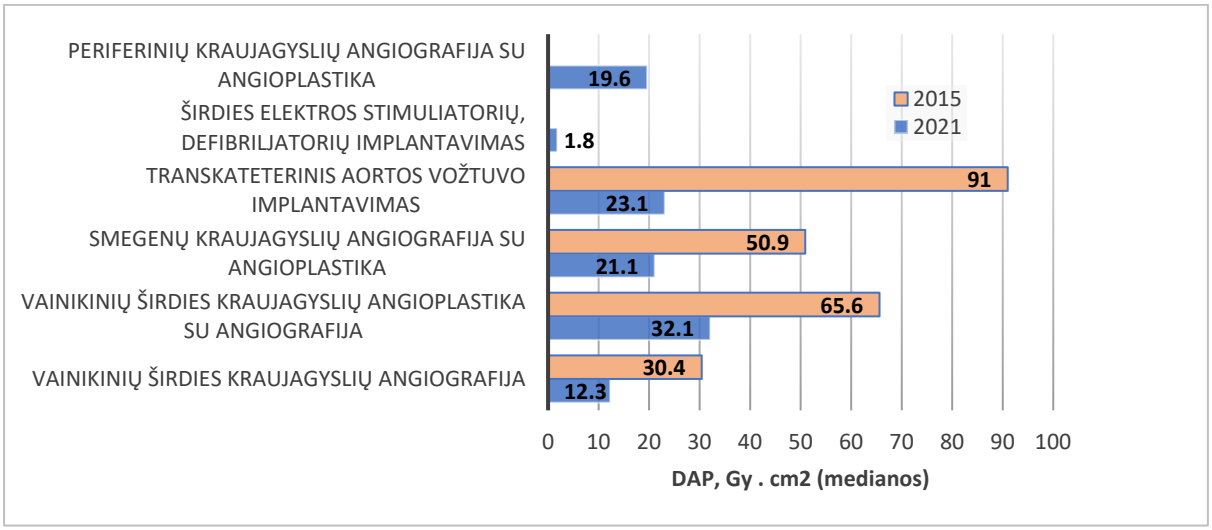
Jonizuojančiosios spinduliuotės apšvitos tyrimai – raktas į sveikesnę rytdieną

Jonizuojančioji spinduliuotė (radiacija) neturi slenkstinės dozės, kuri lemtų neigiamas pasekmes sveikatai – net ir labai maža dozė gali sukelti arba padidinti vėžinių susirgimų riziką. Norint ją sumažinti, reikia vertinti ir optimizuoti sveikatos darbuotojų ir pacientų patiriamą apšvitą.

Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose (VUL SK) diagnozuojant ir gydant įvairias ligas atliekama per 140 000 procedūrų, kurių metu taikoma jonizuojančioji spinduliuotė – tam naudojama apie 90 skirtingų įrenginių, o atliekamų procedūrų kasmet daugėja. Kitose šalyse irgi daugėja procedūrų, kuriose radiologiniams vaizdams gauti ir radioterapijai naudojama jonizuojančioji spinduliuotė. Bendradarbiaujant su Tarptautine atominės energijos agentūra (TATENA), Radiacinės saugos centru (RSC) ir kitomis gydymo įstaigomis, Klinikinės radiacinės priežiūros skyriuje (vedėja doc. dr. Birutė Gricienė) vykdomi moksliniai tyrimai, vertinantys sveikatos sistemoje naudojamą apšvitos kiekį, galimybes mažinti spinduliuotės keliamą riziką, optimizuoti radiologinių vaizdų kokybę.

Atliekami vaikų kompiuterinės tomografijos (KT) apšvitos tyrimai 2012-2021 m. leido 2-4 kartus sumažinti pacientų galvos KT tyrimo metu naudojamą apšvitos dozę, tuo pačiu – ir neigiamo KT poveikio riziką[1]. Vienas iš geriausių rezultatų – galvos deformacijos KT tyrimai vaikams VUL SK dabar atliekami naudojant 15 kartų mažesnę dozę nei anksčiau. Rentgeno diagnostiniams tyrimams nėra nustatyta ribinių apšvitos dozių, tačiau jų sukeliamai apšvitai optimizuoti vertinami vietiniai diagnostiniai atskaitos lygiai (DAL) – iki šiol tik nedaugelis Europos ligoninių atliko DAL tyrimus ir juos taiko vertindami apšvitą. Jau nuo 2012 metų KRPS vertina VUL SK pacientų patiriamą apšvitą skirtingų procedūrų metu, o 2021 metais buvo atlikti nustatyti nauji DAL vaikų galvos ir krūtinės KT tyrimų metu[1].

VUL SK kasmet atliekama daugiau nei 10 000 intervencinės radiologijos ir kardiologijos procedūrų, per kurias pacientų apšvita gali būti gerokai didesnė nei taikant standartinius rentgeno spinduliais paremtus diagnostinius tyrimus. Nustatyta, kad standartinių intervencinės radiologijos procedūrų dozės nuo 2015 metų sumažėjo 20-80 proc. (1 pav.) – pacientai tiriami ir gydomi saugiau, jiems kyla mažesnė rizika patirti neigiamą jonizuojančiosios spinduliuotės poveikį sveikatai[2].



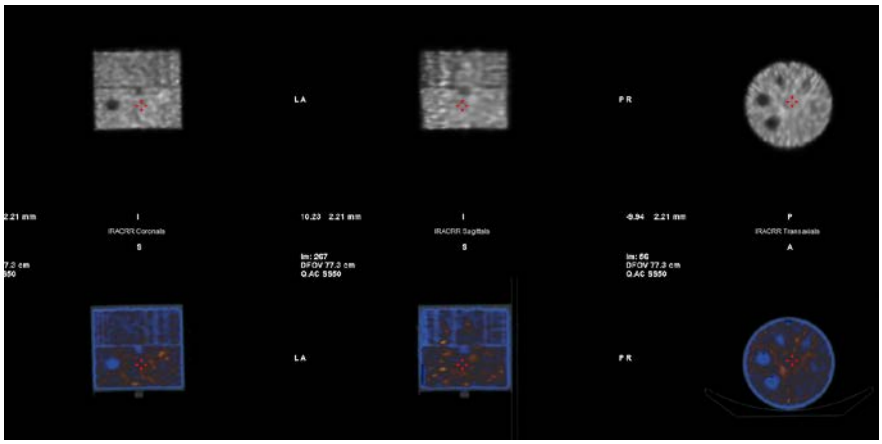
1 pav. VUL SK 2015-2021 m. atliktų intervencinės radiologijos/kardiologijos procedūrų apšvitos dozių palyginimas.

Bendradarbiaujant su TATENA ir RSC, buvo gautas žmogaus dubens ir pilvo fantomas (CIRS modelis 801-P, 2 pav.). Fantomas naudojamas diagnostinės radiologijos ir spindulinės terapijos specialistų, vertinant radiologinius vaizdus ir dozimetrijos rodmenis. Medicinos fizikams bendradarbiaujant su gydytojais radiologais, nagrinėti pilvo, dubens ir stuburo protokolai, jų fizikiniai parametrai ir radiologiniai vaizdai – ši informacija leis rentgeno ekspozicijos protokolus harmonizuoti ir optimizuoti[3].

2 pav. Radiologinių vaizdų vertinimas, atliktas naudojant antropomorfinį CIRS fantomą.

Branduolinės medicinos darbuotojų apšvitai vertinti skirtas ypatingas dėmesys – šioje medicinos srityje naudojami šaltiniai, su kuriais dirbant patiriama ne tik išorinė, bet ir vidinė apšvita. Dirbančiųjų su jonizuojančiosios spinduliuotės šaltiniais gaunamos apšvitos tyrimai atskleidė, kad pastaraisiais metais apšvitos dozės gerokai sumažėjo ir yra kelis kartus mažesnės nei kitose valstybėse. Tokius rezultatus, ypač pastebimus tarp naudojančių didelės energijos radiofarmacinius preparatus (pvz., 18F-FDG), lėmė ilgainiui VUL SK diegiama radiacinės saugos kultūra, įsigyta įranga ir apsauginės priemonės (pvz., automatiniai injektoriai), taip pat organizuoti vietiniai, nacionaliniai ir regioniniai TATENA mokymai.

2021 metais buvo tęsiami branduolinės medicinos darbuotojų rankų apšvitos dozių tyrimai[4]. Taip pat pradėti harmonizuoti trijų branduolinės medicinos skyrių (Nacionalinio vėžio instituto, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų ir VUL SK) kaulų scintigrafijos protokolai. Skirtingos klinikos naudoja savitus SPECT/KT skenavimo aparatus, procedūrų protokolus, rekonstrukcijos algoritmus, naudoja skirtingo aktyvumo radiofarmacinius preparatus. Darbo rezultatai ir įgytos žinios leidžia geriau suprasti skenavimo ir rekonstravimo algoritmus (3 pav.), įrangos skirtingų gamintojų vaizdo kokybės skirtumus, optimizuoti pacientų gaunamą apšvitą bei harmonizuoti kitų skenavimo metodų protokolus[5].



3 pav. Branduolinės medicinos SPECT įrangos klinikinio protokolo rekonstrukcijos parametrų įvertinimas su Jaszczak fantomu.

2021 metais atlikti tyrimai pristatyti tarptautinėje Baltijos medicinos fizikos konferencijoje Kaune 2021 metų lapkričio 5-6 d. Medicinos fizikų veikla padeda sumažinti pacientų gaunamą apšvitą diagnostinės radiologijos tyrimų metu, neigiamų pasekmių riziką, užtikrinti aukštos kokybės radiologines paslaugas VUL SK.

Literatūra

1. Gricienė B, Šiukšterytė M. Local Diagnostic Reference Levels for Paediatric Head CT Procedures Acta medica Lituanica , 2021, 28 (2):306-314.
2. Krynke L, Gricienė B, Jreije A, Bilotaitė L. Radiation dose follow-up for common interventional cardiology and radiology procedures. Proceedings of International Conference “Medical Physics 2021” 2021 Nov 4-6; 39-42.
3. Jreije A, Skovorodko K, Pavlauskas M, Machnin R, Adlienė D, Gricienė B. Optimization of conventional x-ray image acquisition parameters for pelvic procedures: a phantom study. Proceedings of International Conference “Medical Physics 2021” 2021 Nov 4-6; p. 109-112.
4. Andriulevičiūtė I, Skovorodko K, Laurikaitienė J, Gricienė B. Assessment of extremity exposure for nuclear medicine personnel. Proceedings of International Conference “Medical Physics 2021” 2021 Nov 4-6; p. 117-120.
5. Skovorodko K, Maciusovič M, Burkanas M, Tiškevičius S, Gilys L, Komiagienė R, Venius J. Towards harmonization of clinical bone scintigraphy protocol between three different SPECT/CT systems in Lithuania. Proceedings of International Conference “Medical Physics 2021” 2021 Nov 4-6; p. 23-27.

Vaikų fizinės medicinos ir reabilitacijos centras, Reabilitacijos, fizinės ir sporto medicinos centras

Vaikų, sergančių cerebriniu paralyžiumi, viso kūno motorikos vertinimas eisenos metu

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Vaikų fizinės medicinos ir reabilitacijos centro bei Reabilitacijos, fizinės ir sporto medicinos centro specialistai, bendradarbiaudami su Vilniaus Gedimino technikos universiteto (VilniusTech) Biomechanikos inžinerijos katedros atstovais, 2021 metais publikavo mokslinio tyrimo „Vaikų, sergančių cerebriniu paralyžiumi, viso kūno motorikos vertinimas eisenos metu“ (**pagrindinis tyrėjas – prof. Juozas Raistenskis**) rezultatus[1-3]. Šio tyrimo tikslas – ištirti vaikų, sergančių cerebriniu paralyžiumi (CP), eisenos biomechaninius parametrus bei panaudoti radiologinius tyrimus siekiant sudaryti individualų raumens skeleto modelį.

Cerebrinis paralyžius (CP) – vienas dažniausių vaikų motorinės raidos sutrikimų, dėl kurio sutrinka kūno padėtis ir judėjimas. Šie sutrikimai neigiamai veikia CP sergančių vaikų laikyseną ir eiseną, o pastaroji – viena iš svarbiausių žmogaus kasdieninio ir socialinio gyvenimo veiklų, kuri itin svarbi vaikams.

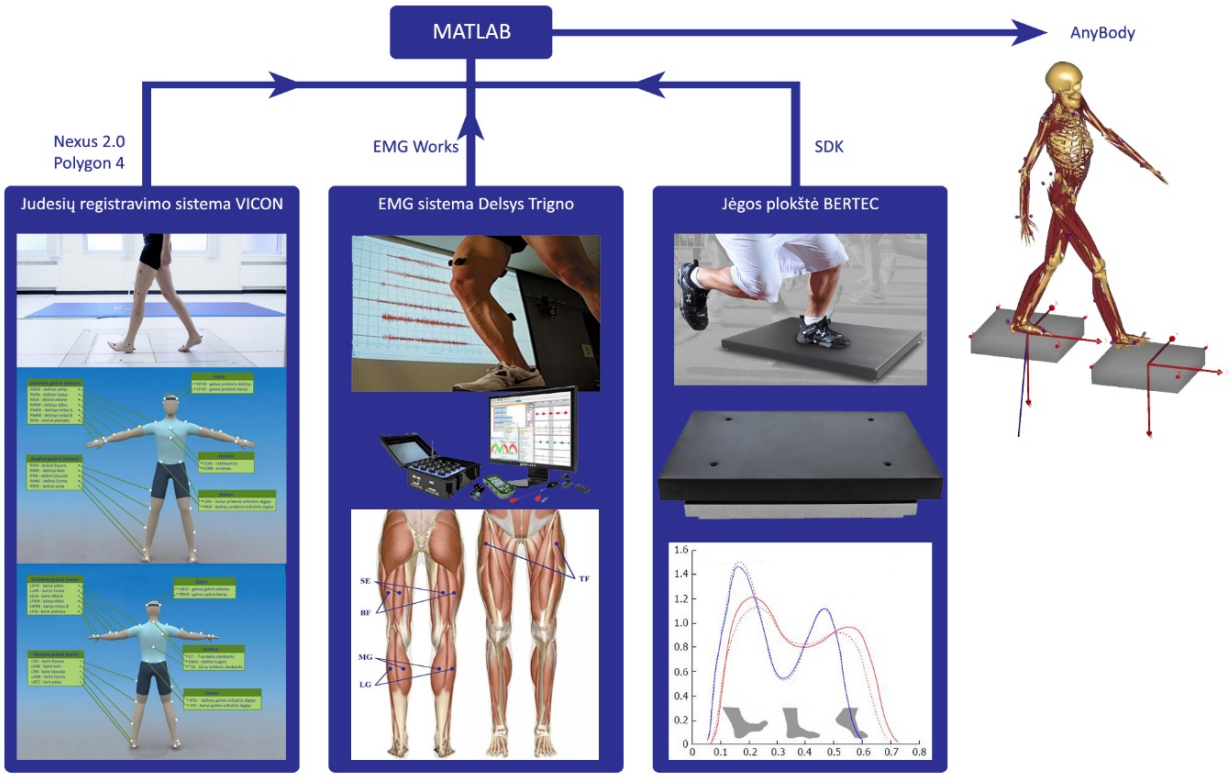
Šiuolaikinės gydymo priemonės – medikamentai, reabilitacija, intervencinis gydymas ar techninės pagalbos priemonės – gali palengvinti CP sergančių vaikų simptomų eigą bei pagerinti gyvenimo kokybę. Tačiau tam, kad visos šios priemonės būtų efektyvios, labai svarbu kiekybiškai įvertinti pacientų eisenos parametrus. Tai leistų prognozuoti tolesnę ligos eigą bei funkcijų atnaujinimo galimybes. Šiuo metu sprendimai dėl tolesnės gydymo taktikos dažniausiai priimami remiantis klinikinių, diagnostinių tyrimų duomenimis bei bendrąja motorinių funkcijų vertinimo skale (angl. GMFCS), skirta CP sergantiems vaikams. Tačiau to nepakanka tiksliai kiekybiškai įvertinti judesius ir jų pokyčius keičiantis ligos eigai, taikant reabilitaciją ar kitus gydymo metodus.

Pasaulyje pastebima didžiulė skaitinio modeliavimo pažanga: bendras žmogaus raumens-skeleto modelis, kuris yra nepakankamai jautrus individualiems parametrų pokyčiams nustatyti, pakeičiamas elektromiografija (EMG) grįstu ar individualizuotu raumens-skeleto modeliu, sudarant individualią raumenų ir kaulų geometriją naudojant radiologinius vaizdus. Tokie modeliai leidžia gerokai tiksliau įvertinti individualius kiekvieno tiriamojo fizinius parametrus. Pasitelkiant tokį modelį galima ne tik suprasti reikšmingiausius eisenos rodiklius, kurie leistų gydytojams kuo tiksliau nustatyti paciento būklę, bet ir parinkti tinkamiausias vaikščioti skirtas priemones bei prognozuoti, kokius gydymo ar reabilitacijos metodus reikėtų taikyti toliau.

Tyrimo duomenys renkami pasitelkiant **inovatyvias judesių, atramos reakcijos jėgos ir elektromiografijos (EMG) registravimo sistemas:**

- judesiams matuoti naudojama specializuota judesių registravimo sistema VICON, kuri sudaryta iš aštuonių optinių kamerų (kamerų duomenų įrašymo ir pradinio apdorojimo programiniai moduliai, skirti klinikinei eisenos analizei *Nexus 2.0* ir *Polygon 4*);
- elektromiografijos (EMG) registruojamos mokslo tyrimams skirta *Delsys Trigno* sistema (duomenys registruojami specializuota programa *EMGworks*);
- atramos reakcijos jėga matuojama jėgos plokšte BERTEC.

Visos trys matavimo sistemos sinchronizuojamos. Galiausiai visiems duomenims apdoroti naudojama programa *Matlab*. Klasifikuoti eksperimentiniai duomenys bei radiologiniai vaizdai – duomenys, reikalingi raumens-skeleto modeliui, kuris sudaromas programiniu paketu *AnyBody* (1 pav.). Visi šie programiniai paketai yra validuoti ir atitinka visus aukščiausius mokslo tyrimams keliamus reikalavimus.



1 pav. Tyrimo schema

Mokslinė šio biomedicininio tyrimo nauda yra galimybė sukurti naują prognostinę CP vaikų eisenos vertinimo sistemą taikant skaitmeninius metodus – raumens-skeleto modelį. Greta įprasto CP klinikinio vertinimo įdiegus kiekybinius biomechaninius rodiklius, aiškiai ir tiksliai nurodančius subjekto realius poreikius galimybes pagerinti jo gyvenimo kokybę, nebus reikalingi papildomi ir pakartotiniai tyrimai, vaikams ir jų atstovams gydymo planas ir eiga taps suprantamesni, bus sukurtas palankus psichologinis klimatas bei rasis daugiau motyvacijos kartu su specialistais siekti geresnio gydymo rezultato.

Literatūra

1. Daunoraviciene K, Ziziene J, Pauk J, Juskeniene G, Raistenskis J. EMG Based Analysis of Gait Symmetry in Healthy Children. Sensors (Basel). 2021;21(17):5983. Published 2021 Sep 6. doi:10.3390/s21175983
2. Ziziene J, Daunoraviciene K, Juskeniene G, Pauk J. An effect of spinal and ankle-foot orthoses on gait of spastic diplegic child: A case report [published online ahead of print, 2021 Nov 12]. Technol Health Care. 2021;10.3233/THC-219009. doi:10.3233/THC-219009.
3. Juškėnienė, G., Šidlauskienė, A., Raistenskis, J., Žižienė, J., & Daunoravičienė, K. Skirtingų reabilitacijos metodų poveikis vaikų, sergančių cerebriniu paralyžiumi, motorinėms funkcijoms bei eisenai. Sveikatos mokslai, 2021;31(2):96-101.

Šeimos medicinos centras

Plauko tyrimas ir moterų rizika susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis

Šeimos medicinos centro (vadovė doc. dr. Lina Vencevičienė) šeimos gydytoja doc. dr. Neringa Burokienė dalyvavo biomedicininiame Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto tyrime „Steroidinių hormonų koncentracijos plaukuose sąsaja su moterų patiriamu lėtinio streso lygiu ir rizika susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis“[1]**.** Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) sudaro net 57 proc. visų mirties priežasčių Lietuvoje. Tradiciniai širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai nepaaiškina tokio didelio šių ligų paplitimo, todėl manoma, kad ŠKL etiopatogenezei svarbus lėtinis psichosocialinis stresas. Šiai hipotezei patvirtinti reikalingi tyrimai, kuriuose būtų analizuojama lėtinio steso įtaka moterų rizikai sirgti ŠKL.

Vis dažniau objektyviam lėtinio streso įvertinimui naudojami steroidinių hormonų (kortizolio, kortizono, dehidroepiandrosteono) tyrimai plaukuose. Pasirinkus plaukų ėminius kaip matricą, atsiranda galimybė retrospektyviai įvertinti tiriamųjų patirto streso lygį per paskutinius 1-6 mėnesius. Tyrimo tikslas - įvertinti vidutinio ir vyresnio amžiaus moterų (50-64 m.), dalyvaujančių ŠKL prevencijos programoje, steroidinių hormonų koncentracijas plaukuose ir jų sąsajas su patiriamo lėtinio streso lygiu bei rizika sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis. Į tyrimą buvo įtrauktos 145 moterys, nesergančios ūminėmis ligomis, ŠKL, cukriniu diabetu ar lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu.

Gauti rezultatai parodė statistiškai reikšmingą ryšį tarp kortizolio koncentracijos plaukuose ir tiriamųjų liemens apimties, sistolinio bei diastolinio kraujo spaudimo, apolipoproteino E koncentracijos, subjektyviai suvokto streso skalės bei Pitsburgo miego kokybės indekso klausimyno vertės. Kortizono koncentracija plaukuose statistiškai reikšmingai koreliavo su tiriamųjų kūno masės indeksu, liemens apimtimi, sistoliniu bei diastoliniu kraujo spaudimu, gliukozės ir didelio tankio lipoproteinų koncentracija kraujo serume. Taip pat nustatyta sąsaja tarp DHEA koncentracijos ir tiriamųjų sistolinio bei diastolinio kraujo spaudimo. Suskirsčius tyrimo dalyves į dvi grupes pagal SCORE2 indekso vertę, nustatyta, jog didesnę riziką sirgti ŠKL turinčioms moterims kortizono koncentracija plaukuose yra statistiškai reikšmingai didesnė nei toms, kurių SCORE2 indekso vertė yra maža.

Minėti rezultatai atskleidžia, kad lėtinio streso biožymenys galėtų būti svarbūs širdies ir kraujagyslių ligų rizikai vertinti.

2021 metais VUL SK Šeimos medicinos centro gydytojai taip pat tęsė itin reikšmingą projektą ,,Integruotos sveikatos priežiūros modelio pritaikymas poliligotų pacientų sveikatos priežiūros pirminėje grandyje" (projekto vadovė – doc. dr. Lina Vencevičienė), kurio tikslas – pagerinti Lietuvos pirminės sveikatos priežiūros paslaugų kokybę ir prieinamumą pacientams, sergantiems dviem ir daugiau lėtinėmis neinfekcinėmis ligomis, ir dalyvavo Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto biomediciniame tyrime „Suicidinių tendencijų ir depresijos biožymenų analizė bei prognostinio modelio validavimas Lietuvoje” (tyrėja – doc. dr. Lina Vencevičienė), kurio metu ieškoma specifinių biožymenų, galimai lemiančių savižudybės bandymo riziką.

Literatūra

1. Mazgelytė E, Mažeikienė A, Burokienė N, et al. Association between hair cortisol concentration and metabolic syndrome. Open Med (Wars). 2021;16(1):873-881. Published 2021 Jun 16. doi:10.1515/med-2021-0298]

Retų ligų koordinavimo centras

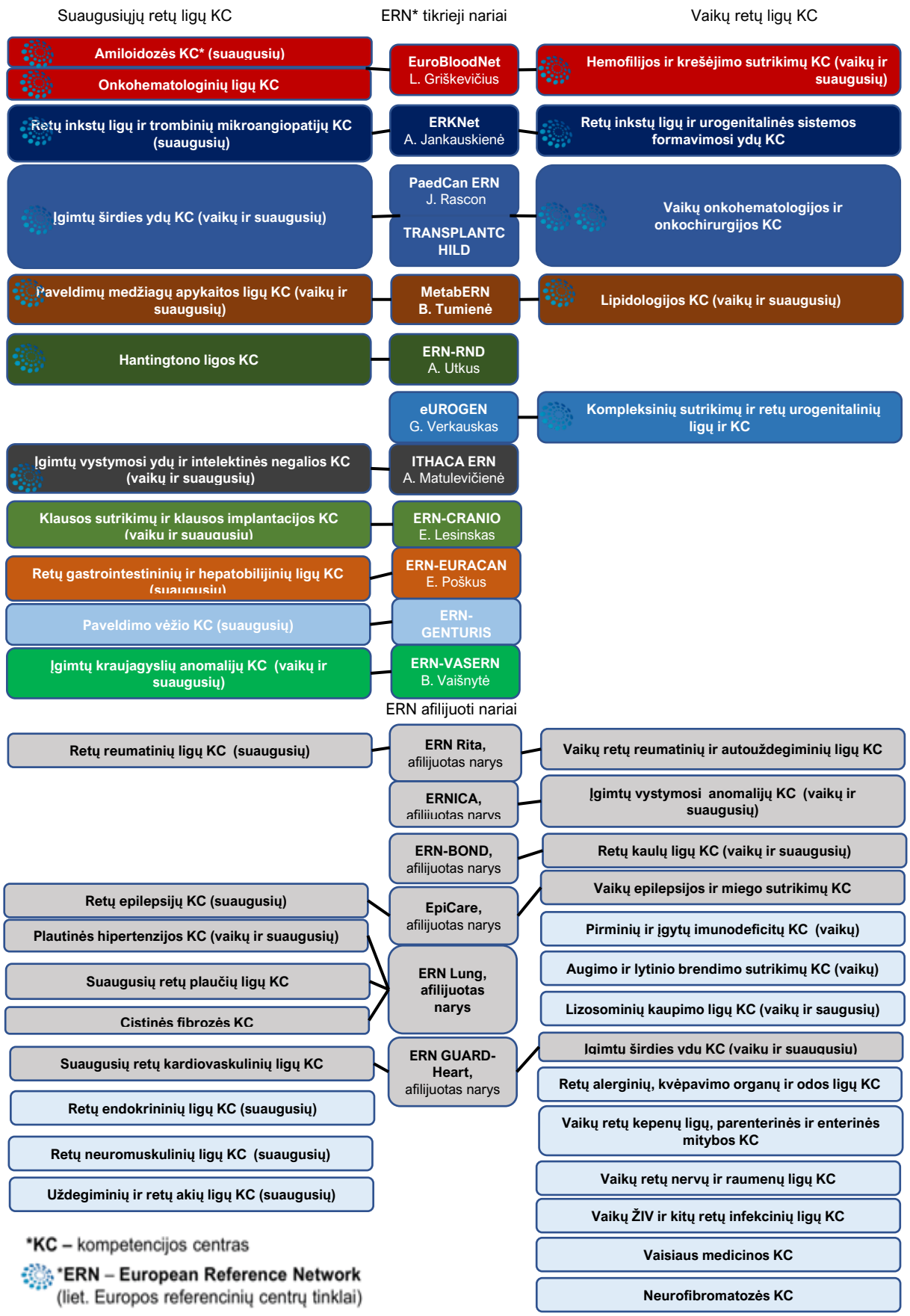
Personalizuota retų ligų priežiūra: inovacijos ir tarptautinis bendradarbiavimas

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Retų ligų koordinavimo centras jungia 38 specializuotus retų ligų kompetencijos centrus, kuriuose dirba įvairių sričių retų ligų specialistų komandos (1 pav.). Tai yra didžiausias retų ligų diagnostikos, gydymo, mokymo bei mokslo tyrimų centras Lietuvoje, kuriame gydomi Lietuvos bei užsienio retomis ligomis sergantys pacientai.

Centro tikslas – užtikrinti kokybišką, į pacientą orientuotą, inovacijomis grįstą asmens sveikatos priežiūrą pacientams, kuriems įtariama ar nustatyta reta liga bei sutrumpinti kelią iki tikslios diagnozės. Tuo pačiu siekiama gerinti retų ligų žinomumą, remti ir skatinti retų ligų specialistų tobulinimąsi, plėsti mokslines šios srities žinias. Tam pasitelkiama šiuolaikinė VUL SK laboratorinių ir instrumentinių tyrimų infrastruktūra, vykdoma laboratorinė, molekulinė, patologinė, instrumentinė, radiologinė diagnostika, atliekamas molekulinis kariotipavimas ir naujos kartos sekoskaita.

VUL SK sėkmingai dalyvaujant Europos referencinių tinklų (ERT) veikloje, retomis ligomis sergantys Lietuvos piliečiai sulaukia tarptautinės ir tarpdisciplininės pagalbos. Be to, VUL SK specialistai konsultuoja bei dalijasi patirtimi su kitais Europos gydymo centrais, dalyvauja mainų programose ir vykdo mokslinę veiklą. Iki 2020 metų VUL SK buvo viena iš 30-ties Europos ligoninių, turinčių daugiausiai ERT narysčių. Pagal ERT tikrųjų narių skaičių, tenkantį vienam milijonui gyventojų, Lietuva yra regiono lyderė ir ketvirta Europos Sąjungoje. **2021 metais Europos referencijos centrų tinklų šalių narių tarybos posėdžio metu pritarta dar keturių VUL SK retų ligų kompetencijos centrų tikrosioms narystėms: GENTURIS, EURACAN, CRANIO, VASCERN**. Šiuo metu iš 38 retų ligų kompetencijos centrų, vykdančių veiklą VUL SK, net 16 yra tapę tikraisiais ERT nariais.

Europos retų ligų organizacijos (EURORDIS) vykdyta apklausa atskleidė, kad pacientai VUL SK teikiamas paslaugas retų ligų priežiūrai vertina 3,6 balais iš 5 (bendras visų šalių, dalyvaujančių ERT veikloje, įvertinimo vidurkis yra 3,5, o ERT šalims nepriskiriamų centrų – 3,0 balo).



1 pav. VUL SK retų ligų kompetencijos centrai.

2021 metais Vilniaus universitete VUL SK darbuotojų apgintos mokslo daktaro disertacijos

Doktorantas	Disertacijos gynimo data	Disertacijos tema	Disertacijos vadovas
Ieva Jūra Paulavičienė	2021 02 12	Nežindančių motinų pieno maistinių medžiagų koncentracijos pokyčiai po gimdymo ir veiksniai bei procedūros, turintys įtakos jo sudėčiai	prof. habil. dr. Vytautas Usonis
Karolis Ažukaitis	2021 02 14	Vaikų, sergančių lėtine inkstų liga, arterijų standumo padidėjimas: paplitimas, rizikos veiksniai ir funkcinės pasekmės	prof. dr. Augustina Jankauskienė
Beata Vincel	2021 04 22	Nenusileidusių sėklidžių histologijos ir genų raiškos koreliacija	doc. dr. Gilvydas Verkauskas
Dovilė Žilėnaitė	2021 05 20	Imunohistocheminių biožymenų tyrimai hormonų receptorių teigiamos duktalinės krūties karcinomos mikroaplinkos erdviniame kontekste skaitmeninės vaizdo analizės metodu	dr. Arvydas Laurinavičius
Aušra Bilotienė-Motiejūnienė	2021 06 04	Hospitalizacijų po pakartotinio atvykimo į skubios pagalbos skyrių problema ligoninėje, jų įtaka paslaugų kokybei bei būdai jas valdyti	prof. dr. Rimantas Stukas
Aistė Kielaitė-Gulla	2021 06 17	Karščio sukeltas baltymas: ūminio pankreatito patogenezės veiksnys ir potencialus gydymo taikinys	prof. habil. dr. Kęstutis Strupas
Rolandas Vaicekauskas	2021 06 18	Viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių endoskopinių, endoskopinių ultragarsinių ir giliosios biopsijos diagnostinių kriterijų nustatymo tyrimas	prof. habil. dr. Jonas Valantinas
Marija Barisienė	2021 06 22	Naujų prostatos specifinio antigeno izoformų reikšmė ankstyvajai prostatos vėžio diagnostikai	prof. dr. Feliksas Jankevičius
Agnė Petrulionienė	2021 09 09	Laimo ligos klinikiniai sindromai ir epidemiologiniai rodikliai Lietuvoje	prof. habil. dr. Algirdas Venalis
Aušrinė Pliauckienė	2021 09 13	Naujagimio kraujotakos stebėsena neinvaziniu ultragarsiniu hemodinamikos monitoriumi ir jos pokyčiai sisteminės infekcijos metu	prof. habil. dr. Vytautas Usonis

Alfredas Vaitkus	2021 09 15	Kokybinio jutimų tyrimo reikšmė lėtinės juosmens ir kryžmens radikulopatijos su šakneliniu skausmu diagnostikai ir susijusiam lėtiniam skausmui gydyti transforaminaline epidurine steroidų injekcija	prof. dr. Jūratė Šipylaitė
Aušra Aleknaitė	2021 09 24	Individualia tulžies latakų akmenligės rizika pagrįstas priešoperacinis ištyrimas ir tulžies akmenligės gydymas prieš planuojamą laparoskopinę cholecistektomiją	prof. dr. Gintaras Simutis
Arminas Jasionis	2021 12 10	Epilepsija sergančių asmenų emocijų, kognityvinių ir socialinių funkcijų ryšys su demografiniais, klinikiniais ir instrumentinių tyrimų duomenimis	prof. dr. Rūta Mameniškienė
Daiva Dudutienė	2021 12 10	Mokslo žinių panaudojimas formuojant įrodymais pagrįstą sveikatos priežiūros darbuotojų saugos ir sveikatos politiką psichosocialinių rizikos veiksnių valdymo kontekste	prof. dr. Rimantas Stukas

Leidinį parengė Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Komunikacijos tarnyba ir Inovacijų ir technologijų perdavimo skyrius

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
Santariškių g. 2, 08661 Vilnius
Tel. (+370) 5 236 5000
Faks. (+370) 5 236 5111
El. paštas info@santa.lt