

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Autoimuninių ligų ir vitamino D stokos paplitimas tarp sergančių psoriaze asmenų bei ryšys su ligos sunkumu

Prevalence of Autoimmune Diseases and Vitamin D Deficiency Among Psoriasis Patients and Relations with the Severity of Disease

Studentas/ė: **Patricija Butkutė** VI kursas, 11 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas:
Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Jūratė Grigaitienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas

Gyd. rez. Lina Martinėlė

(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Ligita Jančorienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas: patricija.butkute.2@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	3
2. SUMMARY	5
3. ĮVADAS	7
4. TYRIMO METODAI	8
4.1. LITERATŪTOS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA.....	8
4.2. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ĮTRAUKIMO IR ATMETIMO KRITERIJAI	8
5. REZULTATAI.....	9
5.1. Į APŽVALGĄ ĮTRAUKTOS PUBLIKACIJOS	9
5.1.1. TYRIMŲ DALYVIAI	9
5.1.2. PSORIAZĖS SUNKUMO ĮVERTINIMAS	9
5.2. AUTOIMUNINIŲ LIGŲ PAPLITIMAS GRUPĖSE.....	10
5.2.1. AUTOIMUNINIS TIROIDITAS	10
5.2.2. UŽDEGIMINĖS ŽARNŲ LIGOS	11
5.2.3. KITOS AUTOIMUNINĖS LIGOS.....	11
5.3. VITAMINO D STOKOS PAPLITIMAS GRUPĖSE.....	12
6. KLINIKINIS PSORIAZĖS APRAŠYMAS IR PATOLOGINIAIMECHANIZMAI.....	13
6.1. PSORIAZĖS KLASIFIKACIJA IR KLINIKA	13
6.2. SU PSORIAZE SUSIJĘ GENETINIAI VEIKSNIAI	14
6.3. PSORIAZĖS IMUNOPATOLOGIJA	14
6.4. TNF- α /IL-23/IL-17 AŠIS	15
6.5. IMUNINĘ SISTEMĄ MODULIUOJANTYS PREPARATAI PSORIAZĖSGYDYME.....	16
7. PSORIAZĖS ASOCIACIJA SU AUTOIMUNINĖMIS LIGOMIS	17
7.1. AUTOIMUNINIS TIROIDITAS IR PSORIAZĖ.....	17
7.2. UŽDEGIMINĖS ŽARNŲ LIGOS IR PSORIAZĖ.....	18
7.3. PSORIAZĖ IR KITOS AUTOIMUNINĖS LIGOS	18
8. VITAMINAS D	19
8.1. VITAMINAS D – IMUNOMODULIATORIUS	20
8.2. VITAMINAS D IR PSORIAZĖ	21
8.3. VITAMINAS D PSORIAZĖS GYDYME.....	22
9. IŠVADOS	22
10. PADĖKA	23
11. INTERESŲ KONFLIKTAS	23
12. LITERATŪROS SĄRAŠAS	23
PRIEDAI.....	30
1 priedas	30
2 priedas	31

1. SANTRAUKA

Tikslas. Nustatyti, koks autoimuninių ligų ir vitamino D stokos paplitimas psoriaze sergančių asmenų grupėje ir koks šių būklių ryšys su psoriaze bei jos sunkumu pateikiamas naujausioje mokslinėje literatūroje.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti autoimuninių ligų (autoimuninio tiroidito, uždegiminės žarnų ligos, celiakijos, ankilozinio spondilito, reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, Bechet ligos, sisteminės raudonosios vilkligės, Sjögren sindromo, sisteminės sklerozės, dermatomiozito/polimiozito) paplitimą tarp sergančiųjų psoriaze.
2. Palyginti autoimuninių ligų dažnį tarp sergančiųjų psoriaze ir sveikų asmenų.
3. Įvertinti autoimuninių ligų pasireišimo ryšį su psoriazės sunkumu.
4. Įvertinti vitamino D stokos dažnį tarp sergančiųjų psoriaze.
5. Palyginti vitamino D stokos dažnį tarp sergančiųjų psoriaze ir sveikų asmenų.
6. Įvertinti vitamino D stokos ryšį su psoriazės sunkumu.

Darbo metodika. Mokslinių publikacijų paieška atlikta 2022 m. vasario - kovo mėn. naudojantis PubMed (Medline) medicinine duomenų baze. Publikacijų paieškai naudoti raktiniai žodžiai bei jų kombinacijos: „*psoriasis*“, „*autoimmune disease*“, „*vitamin d*“, „*inflammatory bowel*“, „*multiple sclerosis*“, „*lupus erythematosus*“, „*autoimmune thyroiditis*“, „*hashimoto thyroiditis*“, „*graves disease*“, „*coeliac disease*“, „*crohns disease*“, „*ulcerative colitis*“, „*addisons disease*“, „*sjogrens syndrome*“, „*prevalence*“, „*association*“. Duomenų bazėje naudoti filtrai: *Fulltext*, *Clinical Study*, *Clinical trial*, *Comparative study*, *Controlled clinical Trial*, *Observational Study*, *Randomized Controlled Trial*, *10 years*, *English*.

Rezultatai. Atlikus literatūros paiešką pagal raktažodžius, buvo rasti 382 straipsniai. Nustatytus kriterijus atitiko ir į apžvalgą įtraukta 10 publikacijų. Šešiose publikacijose buvo aprašomas autoimuninių ligų ir keturiose vitamino D stokos paplitimas. Visi atlikti tyrimai parodė didesnę autoimuninių ligų paplitimą psoriazės grupėje, lyginant su bendrąja populiacija. Tyrimai su psoriazės pacientų vitamino D serumo koncentracija parodė kontraversiškus rezultatus – du iš keturių į šią apžvalgą įtrauktų publikacijų autoriai nustatė vitamino D stokos ir psoriazės asociaciją, nepriklausomą nuo tokių faktorių kaip lytis, amžius, kūno masės indeksas, psoriazės ploto ir sunkumo indeksas, parathormono serumo koncentracija, odos fenotipas, laikas praleistas tiesioginiuose saulės spinduliuose, mityba. Kiti du autoriai nenustatė esant koreliacijos tarp psoriazės ir vitamino D stokos.

Išvados:

1. Autoimuninių ligų (autoimuninio tiroidito, uždegiminės žarnų ligos, celiakijos, ankilozinio spondilito, reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, Bechet ligos, sisteminės raudonosios vilkligės, Sjögren sindromo, sisteminės sklerozės, dermatomiozito/polimiozito) paplitimas tarp sergančiųjų psoriaze yra didelis.
2. Autoimuninės ligos yra dažnesnės sergančiųjų psoriaze tarpe nei sveikų asmenų.
3. Pacientai, kurie serga sunkia psoriazes forma, turi didesnę riziką pasireikšti autoimuninėms ligoms.
4. Vitamino D stokos dažnis tarp sergančiųjų psoriaze yra didelis.
5. Vitamino D stoka yra labiau paplitusi tarp sergančiųjų psoriaze nei sveikų asmenų.
6. Nepakanka patikimų įrodymų teigti, kad vitamino D stoka lemia sunkesnę psoriazės eigą.

Raktažodžiai: psoriazė; autoimuninės ligos; vitaminas D; serumo 25-hidroksivitaminas D; paplitimas.

2. SUMMARY

Aim of the review. To determine the prevalence and association of autoimmune diseases and vitamin D deficiency with psoriasis and its severity in the recent scientific literature.

Objectives:

1. To evaluate the prevalence of autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis, inflammatory bowel disease, celiac disease, ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, Behcet's disease, systemic lupus erythematosus, Sjögren's disease, systemic sclerosis, dermatomyositis / polymyositis) among psoriasis patients.
2. To compare the prevalence of autoimmune diseases between psoriasis patients and healthy individuals.
3. To evaluate the association between the onset autoimmune diseases and the severity of psoriasis.
4. To assess the prevalence of vitamin D deficiency among patients with psoriasis.
5. To compare the prevalence of vitamin D deficiency between psoriasis patients and healthy individuals.
6. Assess the association of vitamin D deficiency with the severity of psoriasis.

Methods. The search for publications was conducted in 2022, February – March, using the PubMed (Medline) medical database. Keywords and their combinations used to search for the publications: "psoriasis", "autoimmune disease", "vitamin d", "inflammatory bowel", "multiple sclerosis", "lupus erythematosus", "autoimmune thyroiditis", "hashimoto thyroiditis", "graves disease", "coeliac disease", "crohns disease", "ulcerative colitis", "addisons disease", "sjogrens syndrome", "prevalence", "association". Filters used in the database: Full text, Clinical Study, Clinical trial, Comparative study, Controlled clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, 10 years, English.

Results. A total of 382 articles were found. 10 publications met the set criteria and were included in the review. Six publications described the prevalence of autoimmune diseases and four described vitamin D deficiency. All studies showed a higher prevalence of autoimmune diseases in the psoriasis group compared to the general population. Studies of serum vitamin D in psoriasis patients have yielded controversial results, with only two of the four publications included in this review finding an association between vitamin D deficiency and psoriasis independent of factors such as gender, age, body mass index, psoriasis area and severity index, parathyroid serum concentration, skin phenotype, time spent in direct sunlight, nutrition. The other two authors did not find a correlation between the psoriasis and vitamin D deficiency.

Conclusions:

1. The prevalence of autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis, inflammatory bowel disease, celiac disease, ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, Bechet's disease, systemic lupus erythematosus, Sjögren's disease, systemic sclerosis, dermatomyositis / polymyositis) among psoriasis patients is high.
2. The prevalence of autoimmune diseases among psoriasis patients is higher than in healthy individuals.
3. Patients with severe psoriasis are at increased risk of developing autoimmune diseases.
4. The prevalence of vitamin D deficiency is high among people with psoriasis.
5. The prevalence of vitamin D deficiency is higher among people with psoriasis than in healthy individuals.
6. There is insufficient evidence to suggest that vitamin D deficiency results in a more severe course of psoriasis.

Keywords: psoriasis; autoimmune diseases; vitamin D; serum 25-hydroxyvitamin D; prevalence.

3. ĮVADAS

Psoriazė (žvynelinė) - lėtinė, autoimuninė uždegiminė sisteminė liga. Šios ligos rizikos faktoriai yra paveldimumas, rasė, vyresnis amžius bei išoriniai veiksniai, tokie kaip infekcijos, nutukimas, odos trauma, rūkymas, alkoholio, kai kurių medikamentų vartojimas, stresas (1). Odoje liga pasireiškia rausvomis papulėmis ir plokštelėmis, padengtomis pleiskanų sluoksniu, kūno odos ar/ir plaukuotosios galvos dalyje, nagų pažeidimais. Psoriaze serga 2-4 % populiacijos išsivysčiusiose šalyse, ši liga labiau būdinga europidų rasės žmonėms. Psoriazė dažniau nustatoma šiaurės-rytų ir pietų Europos gyventojams – psoriazės paplitimas Norvegijoje yra 8,50 %, Danijoje 3,73 %, Prancūzijoje 5,20 %, Italijoje 3,10 % (1). Higienos instituto duomenimis, Lietuvoje psoriaze serga daugiau nei 120 tūkstančių (4,3 %) gyventojų. Psoriaze daugiau serga vyresni žmonės nei vaikai, vyrai ir moterys serga vienodai dažnai. Naujų susirgimų pikai stebimi 30-39 bei 50-59 metų amžiaus grupėse (1).

Nustatyta, kad 73% psoriaze sergančių pacientų turi bent vieną gretutinę ligą (2). Atlikti epidemiologiniai tyrimai pateikia panašius rezultatus - dažniausios gretutinės psoriaze sergančių pacientų ligos yra hipertenzija, dislipidemija, nutukimas, cukrinis diabetas, aterosklerozė, koronarinė širdies liga (2,3). Mokslinėje literatūroje vis daugėja įrodymų, jog yra asociacija tarp psoriazės ir autoimuninių ligų. Nustatyta, kad šioms patologijoms būdingi bendri genetiniai, išoriniai rizikos veiksniai bei imunopatologiniai mechanizmai (4–10).

Vitamino D receptorių yra randama visame organizme – žarnyno, inkstų tubulinėse, kasos beta ląstelėse, bronchiolių ir odos epitelio ląstelėse, skydliaukėje ir prieskydinėse liaukose, ant osteoklastų, chondrocitų ir T bei B limfocitų (11). Daugėja tyrimų, nagrinėjančių šio vitamino kaip imunomodulatoriaus vaidmenį autoimuninių ligų – taip pat ir psoriazės - patogenezėje (12). Atlikti tyrimai atskleidė, kad vitamino D analogai buvo veiksmingi psoriazės ir kitų autoimuninių ligų gydyme. Manoma, kad vitaminas D slopimo uždegiminių procesų mechanizmus per daugeliui autoimuninių ligų būdingą TNF- α /IL-23/IL-17 ašį (13). Šiame darbe bus nagrinėjami psoriazės, autoimuninių ligų ir vitamino D stokos asociacija ir bendri patogenezės mechanizmai.

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Šio darbo tikslas yra nustatyti, koks autoimuninių ligų ir vitamino D stokos paplitimas psoriaze sergančių asmenų grupėje ir koks šių būklių ryšys su psoriaze bei jos sunkumu pateikiamas naujausioje mokslinėje literatūroje.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti autoimuninių ligų (autoimuninio tiroidito, uždegiminės žarnų ligos, celiakijos,

ankilozinio spondilito, reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, Bechet ligos, sisteminės raudonosios vilkligės, Sjögren sindromo, sisteminės sklerozės, dermatomiozito/polimiozito) paplitimą tarp sergančiųjų psoriaze.

2. Palyginti autoimuninių ligų dažnį tarp sergančiųjų psoriaze ir sveikų asmenų.
3. Įvertinti autoimuninių ligų pasireiškimo ryšį su psoriazės sunkumu.
4. Įvertinti vitamino D stokos dažnį tarp sergančiųjų psoriaze.
5. Palyginti vitamino D stokos dažnį tarp sergančiųjų psoriaze ir sveikų asmenų.
6. Įvertinti vitamino D stokos ryšį su psoriazės sunkumu.

4. TYRIMO METODAI

4.1. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Ši literatūros apžvalga parengta remiantis PRISMA reikalavimais (14). Bibliografijos tvarkymui naudota programa *Zotero*. 1 pav. (1 priedas) parodyta literatūros šaltinių paieškos strategija. Mokslinių publikacijų paieška atlikta 2022 m. vasario-kovo mėn., naudojantis PubMed (Medline) medicinine duomenų baze. Publikacijų paieškai naudoti raktiniai žodžiai bei jų kombinacijos: „psoriasis“, „autoimmune disease“, „vitamin d“, „inflammatory bowel“, „multiple sclerosis“, „lupus erythematosus“, „autoimmune thyroiditis“, „hashimoto thyroiditis“, „graves disease“, „coeliac disease“, „crohns disease“, „ulcerative colitis“, „addisons disease“, „sjogrens syndrome“, „prevalence“, „association“. Duomenų bazėje naudoti filtrai: *Full text, Clinical Study, Clinical trial, Comparative study, Controlled clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, 10 years, English*. Į apžvalgą įtrauktos visos publikacijos, kurios atitiko nustatytus kriterijus.

4.2. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ĮTRAUKIMO IR ATMETIMO KRITERIJAI

Įtraukimo kriterijai:

1. Mokslinėje publikacijoje tiriamas autoimuninės ligos ar ligų paplitimas populiacijoje, kuriai yra nustatyta psoriazė.
2. Mokslinėje publikacijoje tiriamas vitamino D stokos paplitimas populiacijoje, kuriai yra nustatyta psoriazė.
3. Mokslinėje publikacijoje pateikiamas pjūvinis (vienmomentinis) (angl. *cross-sectional study*), atvejo-kontrolės (angl. *case-control study*), atsitiktinių imčių

(angl. *randomized controlled trial*), kohortinis (angl. *cohort study*) tyrimas.

4. Moksliniai straipsniai pateikti anglų kalba.
5. Publikacijos tekstas yra laisvos prieigos ir ne senesnis nei 10 m.

Atmetimo kriterijai:

1. Nepateiktas palyginimas su kontroline grupe/bendraja populiacija.
2. Nepateikti duomenys apie paplitimą ar ligos sunkumą.
3. Kokybinis tyrimas, eksperto nuomonė, literatūros apžvalga.

5. REZULTATAI

5.1. Į APŽVALGĄ ĮTRAUKTOS PUBLIKACIJOS

Nustatytus kriterijus atitiko ir į apžvalgą įtraukta 10 publikacijų. Šešiose publikacijose aprašomas autoimuninių ligų ir keturiose vitamino D stokos paplitimas bei ryšys su psoriaze ir jos sunkumu. Pagrindinės šių literatūros šaltinių charakteristikos nurodytos 1 ir 2 lentelėje (2 priedas). Dauguma publikacijų yra pjūviniai (vienmomentiniai) (4,5,15–17) ir atvejo-kontrolės (6–8) tyrimai. Kiti du – kohortinis (9) ir atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas (18).

5.1.1. TYRIMŲ DALYVIAI

Visi tyrimuose dalyvavę asmenys buvo vyresni nei 18 metų amžiaus, amžiaus vidurkis tyrimuose buvo nuo 43,7 iki 54,5 m. amžiaus. Vyrų ir moterų pasiskirstymas tyrimuose buvo panašus – maždaug santykiu 1:1. Mažiausias imties dydis buvo Orgaz-Molina ir bendraautorių atliktame tyrime su 86-iais tyrimo dalyvių (18). Didžiausias imties dydis – Lee ir bendraautorių 2019 metais atliktame retrospektyviniame tyrime, į kurį buvo įtraukta 50 111 476-ių pacientų sveikatos duomenys iš 2011–2015 m. registrų (6). Tyrimai buvo atliekami populiacijose iš įvairių geografinių vietų – Europoje (7,8,15,18), Šiaurės Amerikoje (9), Pietų Amerikoje (4), Azijoje (5,6).

5.1.2. PSORIAZĖS SUNKUMO ĮVERTINIMAS

Psoriazės sunkumas buvo vertinamas 9/10 tyrimuose. Šiuose tyrimuose metodai psoriazės sunkumo įvertinimui buvo įvairūs – psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*) (toliau – PASI), kūno pažeisto paviršiaus plotas (angl. *Affected Body Surface*

Area) (toliau – BSA), PLI – psoriazės įtaka kasdieniam gyvenimui (angl. *Psoriasis Life Impairment*) (toliau - PLI) arba pagal sisteminio gydymo poreikį.

PASI balai skaičiuoti trejose studijose (4,17,18). Valduga et al. tyrimo rezultatuose pateikė tiriamųjų PASI vidurkį – 2,10 (4). Orgaz-Molina et al. tyrime tiriamųjų grupės PASI vidurkis nustatytas 4,42, statistiškai reikšmingos koreliacijos su 25(OH)D serumo koncentracija nenustatyta ($p>0,05$) (18). Maleki et al. tyrime rezultatai buvo kitokie - PASI vidurkis buvo 12,15 \pm 11,76, nustatyta 25(OH)D serumo koncentracijos ir aukštesnio PASI balo koreliacija ($p=0,03$) (16).

Psoriazės sunkumas pagal gydymą buvo skirstomas į sunkią (kai skiriamas sisteminis gydymas) ir lengvą (kai sisteminis gydymas neskiriamas). Toks psoriazės sunkumo grupavimas buvo taikomas trijuose tyrimuose (6–8). Sunkesne forma sergantieji visuose tyrimuose buvo labiau linkę turėti rizikos veiksnių bei sirgti autoimuninės ligomis. Lee et al. palygino lengva ir sunkia psoriazės forma sergančias grupes (6). Sunkia psoriaze sergantieji turėjo beveik triskart didesnę tikimybę sirgti uždegimine žarnų liga (toliau - UŽL) (ŠS 2,96; 95% PI 2,54–3,45), palyginus su lengva forma sergančiais. Sunki psoriazė taip pat buvo rizikos veiksnys sirgti ir opiniu kolitu (toliau - OK) (ŠS 2,08; 95% PI 1,66–2,59), bet ne Krono liga (toliau - KL) (ŠS 0,97; 95% PI 0,62–1,52). Egeberg et al. tyrimas parodė dvigubai didesnę riziką sirgti tiek KL, tiek OK, pacientams, kurie sirgo sunkia psoriaze (7). Lengva psoriaze sergantieji turėjo didesnę riziką susirgti KL (IRR 1,28, 95% PI 1,03–1,59). Egeberg et al. 2017 metų atliktame tyrime su celiakija nustatyta, kad lengva ir sunkia psoriaze sergantieji labiau buvo linkę sirgti šia autoimune žarnyno liga (8).

5.2. AUTOIMUNINIŲ LIGŲ PAPLITIMAS GRUPĖSE

Publikacijose, kuriose buvo tiriamas autoimuninių ligų paplitimas psoriazės grupėje, imties dydis svyravo nuo 120 iki 50 111 476 dalyvių. Dalis studijų ($n=2$) tyrė įvairias autoimunines ligas (5,9), kitos ($n=2$) nagrinėjo UŽL paplitimą (6,7), o likusios – tyrė Hašimoto tiroidito (4) ir celiakijos (8) paplitimą tarp psoriazės pacientų. Visi atlikti tyrimai parodė didesnį autoimuninių ligų paplitimą psoriazės grupėje, lyginant su kontroline grupe.

5.2.1. AUTOIMUNINIS TIROIDITAS

Didžiausias autoimuninio sutrikimo paplitimas – Hašimoto tiroidito (toliau – HT) – parodytas Valduga et al. atliktoje studijoje (4). HT nustatytas 21,6% (ŠS 3,8; 95% PI 1,18–12,6; $p=0,03$) psoriazės grupėje, tuo tarpu kontrolinėje grupėje, kurią sudarė pacientai, klinikoje apsilankę dėl

ginekologinių ir oftalmologinių sutrikimų, HT nustatytas tik 6,6%. Šios studijos imtis buvo maža, tai galėtų paaiškinti, kodėl HT nustatytas dažniau, nei kitų autorių atliktose studijose su didesne imtimi. Neseniai atliktoje meta-analizėje, kuri tyrė autoimuninių tiroiditų asociaciją su psoriaze, HT paplitimas taip pat buvo nustatytas didesnis psoriazės pacientų grupėje – psoriazės grupėje buvo 0,215% (ŠS 1,76; 95% PI 1,35 – 2,28; $p < 0,01$), o bendrojoje populiacijoje 0,199% (19).

5.2.2. UŽDEGIMINĖS ŽARNŲ LIGOS

Nemaža dalis tyrimų nagrinėjo psoriazės ir UŽL asociaciją (6,7,9). Visų į apžvalgą autorių darbai parodė, jog psoriazės pacientai labiau linkę sirgti UŽL. Lee et al. 2019 atliktame tyrime su Pietų Korėjos populiacija, UŽL paplitimas psoriazės grupėje 2011–2015 m. padidėjo nuo 0,16 iki 0,21%, o bendrojoje populiacijoje – nuo 0,08 iki 0,11% (6). Remiantis 2015 m. duomenimis, UŽL paplitimas buvo didesnis visose amžiaus grupėse, tačiau pats didžiausias jis buvo pacientų jaunesnių nei 19 m. amžiaus grupėje (ŠS 5,33; 95% PI 3,74–7,59). Šiame tyrime nustatyta didesnė asociacija su KL (ŠS 5,96; 95% PI 4,02–8,85), nei su OK (ŠS 3,78; 95% PI 1,80–7,95) <19 m. amžiaus grupėje. Pacientai, kurie sirgo sunkesne psoriaze taip pat parodė didesnę tikimybę sirgti ir UŽL (ŠS 2,96; 95% PI 2,54–3,45), palyginus su lengvesne forma sergančia grupe (ŠS 1,68; 95% PI 1,51–1,88).

Egeberg et al. atliko retrospektyvinį tyrimą Danijoje ir gavo panašius rezultatus (7). Duomenys buvo surinkti iš šalies medicinos duomenų bazių. Psoriazės grupėje KL paplitimas buvo 0,65%, o OK - 1,41%. Kontrolinėje grupėje šių ligų paplitimas buvo atitinkamai 0,35% ir 0,81%. Šiame tyrime tirta ir autoimuninių ligų pasireiškimo rizika pagal psoriazės sunkumą. Pacientai sergantys lengvos formos psoriaze (pacientai, kurie iki dalyvavimo tyrime negavo sisteminio gydymo) turėjo didesnę riziką susirgti KL (IRR 128; 95% PI 103–159). Sunkios formos psoriaze sergantieji turėjo dvigubai didesnę riziką nei kontrolinė grupė susirgti KL. Trigubai didesnę riziką susirgti KL turėjo psoriazinio artrito grupė.

Feldman su kolegomis tyrė psoriazės pacientų gretutines ligas (9). Šiame tyrime psoriazės pacientai dažniau turėjo kitų autoimuninių gretutinių ligų, nei kontrolinė grupė. Psoriazės grupę sudarė 114 824 asmenys ir 114 824 kontrolinės grupės asmenys, kurie buvo suskirstyti pagal gimimo metus, lytį, geografinę gyvenimo vietovę. Šioje studijoje UŽL paplitimas psoriazės grupėje buvo nustatytas 1,7% (1897-iems iš 114 824 tiriamųjų), o kontrolinėje grupėje dvigubai mažesnis – 0,8% (898-iems iš 114 824) (9).

5.2.3. KITOS AUTOIMUNINĖS LIGOS

Studijų rezultatai parodė, kad psoriazės pacientai dažniau serga ir kitomis įvairių sistemų autoimuninėmis ligomis – nervų, judamojo aparato, jungiamojo audinio. Feldman et al. studija nustatė, jog psoriaze sergantieji turi didelę riziką susirgti reumatoidiniu ir psoriaziniu artritu – 3,4% ir 5,2% (kontrolinėje grupėje atitinkamai 1,1% ir 0,1%) (9). Mažesnę RA paplitimą parodė Ju et al. tyrimas – čia psoriazės grupėje RA paplitimas buvo 0,2% (kontrolinėje grupėje - 0,1%) (5). Toks skirtumas galėtų būti paaiškintas skirtingu genetiniu fonu – kituose atliktuose epidemiologiniuose tyrimuose nustatyta, kad azijiečių rasės žmonės rečiau sirgo RA nei europidų (20).

5.3. VITAMINO D STOKOS PAPLITIMAS GRUPĖSE

Pagal raktažodžius ir įtraukimo kriterijus į šią apžvalgą buvo įtraukti keturi tyrimai, kurie nagrinėjo psoriazės ir vitamino D ryšį. Tyrimuose buvo matuojamos neaktyvios vitamino D formos - 25-hidroksivitamino D (toliau - 25(OH)D) – serumo koncentracijos.

Orgaz-Molina et al. palygino psoriaze sergančių ir nesergančių pacientų 25(OH)D serume koncentracijas (18). Vitamino D deficitas (<20 ng/mL) buvo nustatytas 25,6% tiriamiesiems psoriazės grupėje ir 9,3% – kontrolinėje grupėje (ŠS 2,75; 95% PI 1,02-7,96; p=0,043); vitamino D nepakankamumas (<30 ng/mL) stebėtas 79,1% psoriazės grupėje ir 58,1% kontrolinėje grupėje (ŠS 1,36; 95% PI 1,01-1,83; p=0,037).

Gisoni et al. atliktame tyrime psoriazės grupėje vitamino D serumo koncentracijos taip pat buvo mažesnės nei kontrolinės grupės - vitamino D deficitas (<20 ng/mL) psoriazės grupėje buvo

57,8%, kontrolinėje grupėje - 29,7% ($p < 0,001$) (15). Nepakankamos vitamino D koncentracijos statistiškai reikšmingai koreliavo su psoriazės diagnoze (ŠS 2,5; 95% PI 1,18–4,89; $p < 0,01$). Abiejuose tyrimuose statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp 25(OH)D serumo koncentracijos ir psoriazės sunkumo (pagal PASI) nenustatyta (Orgaz-Molina et al. tyrime $p = 0,26$; Gisondi et al. tyrime $p = 0,3$) (15,18).

Maleki et al. tyrime vitamino D deficito (< 20 ng/mL) paplitimas tiriamojoje grupėje buvo 84,0%, kontrolinėje grupėje – 93,0%, skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas ($p = 0,21$) (16). Serumo 25(OH)D koncentracija nekoreliavo nei su šeimine anamneze ($p = 0,92$), nei su sąnarių ($p = 0,53$) ir nagų ($p = 0,27$) pažeidimu, tačiau statistinė koreliacija rasta su moteriška lytimi ($p = 0,04$) ir didesniu PASI balu ($p = 0,03$).

Wilson su bendraautoriais pateikė panašius rezultatus - 25(OH)D stokos (< 30 ng/mL) paplitimas buvo 72,5% psoriazės grupėje ir 76,4 % kontrolinėje grupėje ($p = 0,29$) (17). 25(OH)D deficito (< 20 ng/mL) paplitimas psoriazės grupėje buvo 33,0% ir 34,9% kontrolinėje grupėje ($p = 0,67$). Atlikus Spearman koreliacijos testą, gauta silpna, statistiškai nereikšminga koreliacija tarp 25(OH)D koncentracijos ir BSA ($q = -0,15$; $p = 0,07$) ir PLI ($q = -0,10$; $p = 0,24$). Tiriamieji, kurių BSA buvo lygus 1–2 ir 3–10 plaštakų dydžio paveiktam plotui, neturėjo statistiškai reikšmingai mažesnės 25(OH)D koncentracijos, palyginus su grupe, kurios BSA buvo mažas (< 1 plaštakos dydžio). Pacientai, kurie nurodė didesnę BSA (10 plaštakų pločio) buvo labiau linkę turėti ir mažesnę 25(OH)D serumo koncentraciją ($-4,98$ ng/mL, $p = 0,07$). Tarp skirtingų PLI grupių, jokios reikšmingos asociacijos tarp 25(OH)D serumo koncentracijų nebuvo rasta.

6. KLINIKINIS PSORIAZĖS APRAŠYMAS IR PATOLOGINIAI MECHANIZMAI

6.1. PSORIAZĖS KLASIFIKACIJA IR KLINIKA

Ši liga gali pasireikšti keliomis morfologinėmis formomis, tačiau labiausiai paplitęs tipas yra plokštelinė arba paprastoji psoriazė, *psoriasis vulgaris*. Šis tipas sudaro apie 90% psoriazės atvejų (21). Klinika pasireiškia aiškių ribų, eriteminėmis, niežtinčiomis plokštelėmis, kurios padengtos sidabrinės spalvos pleiskanomis. Pašalinus šias pleiskanas galima stebėti kraujavimą iš odos kapiliarų - tai dar žinoma kaip Aušpito (Auspitz) simptomas. Jeigu liga yra labai aktyvi, plokštelės gali susidaryti odos traumavimo arba didelio spaudimo vietose - tai vadinama Kiobnerio (Köbner) simptomu. Psoriazės bėrimai susidaro simetriškai liemens srityje, galūnių

tiesiamuosiuose paviršiuose ir galvos odoje. Kitus 10% atvejų sudaro kitos, retesnės psoriazės rūšys: lašinė, eritroderminė, inversinė/fleksinių paviršių, pustulinė (21,22).

6.2. SU PSORIAZE SUSIJĘ GENETINIAI VEIKSNIAI

Psoriazės patogenezė yra sudėtingas procesas, o paveldimumas yra vienas iš pagrindinių psoriazės išsivystymo rizikos veiksnių. Danų atliktoje kohortoje nustatyta, kad monozigotinis dvynys turėjo 8 kartus didesnę riziką nei bendroji populiacija susirgti psoriaze, jeigu jo sibsas sirgo psoriaze, o dizigotinis dvynys turėjo 4 kartus didesnę riziką nei bendroji populiacija susirgti psoriaze, jeigu jo sibsas sirgo (23). Šiuo metu yra identifikuota daugiau nei 80 lokusų, kurie susiję su psoriazės predispozicija, tačiau pagrindinis ankstyvos psoriazės genetinis rizikos faktorius, kuris lokalizuojasi chromosomoje 6p21, yra HLA genų kompleksas, ypač HLA-C*06:02 (24,25). Jaunesniame amžiuje pasireiškianti psoriazė, psoriazinis artritas ar pustulinės psoriazės formos yra siejamos su HLA genu. Vieno alelio paveldėjimas padidina susirgimo riziką nuo keturių iki penkių kartų (26). Identifikuoti devyni lokusai, esantys HLA regione, kurie turi stiprią asociaciją su psoriaze – tai *PSORS1 - PSORS9*. *PSORS1* yra laikomas pagrindiniu imlumo psoriazei determinantu, juo paaiškinama 35-50 % psoriazės paveldimumo ir jis yra siejamas su ankstyvąja psoriaze (25). Su HLA regione esančių genų mutacijomis susiję ir kitos autoimuninės ligos – reumatoidinis artritas, 1 tipo cukrinis diabetas, celiakija, autoimuninis tiroiditas (27–29).

6.3. PSORIAZĖS IMUNOPATOLOGIJA

Psoriazė pasireiškia dėl sutrikusios sąveikos tarp įgimto ir įgyto imuniteto bei odos epitelio, jungiamojo audinio ląstelių (30). Paveikti tam tikto provokuojančio veiksnio, keratinocitai pradeda produkuoti antimikrobinį peptidą LL37 (katelicidiną). Šis peptidas jungiasi su pažeistų ląstelių DNR, sukurdamas DNA/LL37 kompleksą - autoantigeną. Kompleksai jungiasi prie plazminės dendritinės ląstelės (toliau - pDL) viduląstelinio TLR9 receptoriaus, todėl suaktyvinta pDL pradeda sintezuoti I tipo interferonus IFN- α ir IFN- β . IFN- α skatina bręsti ir aktyvintis mieloidines dendritines ląsteles (toliau - mDL), kurios virsta antigeną pateikiančiomis ląstelėmis (toliau - APL). APL išskiria citokinus IL-23 ir IL-12 ir IL-6, sąveikauja su naivosiomis T ląstelėmis ir skatina jų diferenciaciją. Naivosios T ląstelės, veikiamos IL-12, virsta Th1 ląstelėmis, kurios sintezuoja didelius kiekius TNF- α ir INF- γ , o veikiamos IL-23, diferencijuojasi į Th17 ląsteles, kurios sintezuoja IL-17. Šie citokinai pradeda uždegiminio atsako kaskadą ir skatina keratinocitų hiperproliferaciją. Keratinocitai taip pat palaiko uždegiminę aplinką išskirdami antimikrobinius peptidus, citokinus (IL-6, IL-1 β ir TNF- α) ir chemokinus

(pavyzdžiui, CCL20, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10) (31). IL-6 svarbų vaidmenį atlieka T limfocitų subpopuliacijų Th17/Treg santykio reguliavime. IL-6 per TGF- β skatina naiviausias T ląstelės diferencijuotis į Th17, taip pat IL-6 slopina diferenciaciją į Treg, kurie turėtų slopinti efektorinių ląstelių funkcijas. Per intensyvi IL-6 sintezė yra autoimuninėms ligoms būdingas požymis (32).

Minėti citokinai taip pat pritraukia neutrofilus į psoriazės pažeistą odą (30,31,33). Neutrofilų išskiriama proteinazė-3 suaktyvina keratinocitų ir dendritinių ląstelių (toliau -DL) sintezuojamą citokinų grupę IL-36 (33). IL-36, prisijungęs prie receptorių, skatina įvairių uždegiminių mediatorių sintezę bei sąveikauja su kitais uždegiminiais citokinais, taip stiprindamas mDL atsaką ir skatindamas uždegimą (31,34). Neutrofilai paveiktoje odoje taip pat sintezuoja ROS, hidrolitinius fermentus ir citokinus (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-23 ir kitus), kurie skatina keratinocitų hiperproliferaciją, sukelia jų defektyvią diferenciaciją ir aktyvina endotelio bei imuninės sistemos ląsteles, bei sekretuoja mediatorius, kurie skatina kitus neutrofilus migruoti į uždegimo vietą, taip teigiamu grįžtamu ryšiu palaikydami pastovų uždegimą (34).

6.4. TNF- α /IL-23/IL-17 AŠIS

Psoriazės pažeisto epidermio ląstelių išskirti dideli kiekiai LL37 aktyvina dendritines ląsteles, taip provokuodamas TNF- α /IL-23/IL-17 ašį bei yra T limfocitų atpažįstamas kaip autoantigenas (35). TNF- α /IL-23/IL-17 ašis yra laikoma viena svarbiausių psoriazės patogenezėje. LL37 specifiskų T ląstelių kiekis reikšmingai koreliavo su psoriazės ligos sunkumu - taikant anti-TNF- α terapiją buvo stebimas psoriazės simptomų pagerėjimas (35). IL-17 skatina fibroblastus ir makrofagus sintezuoti prouždegiminės molekules (pavyzdžiui, IL-1 β , IL-6, GM-CSF, G-CSF ir TNF- α). Prouždegiminis IL-17 poveikis buvo stebimas kitų ligų nei psoriazė patogenezėje (UŽL, reumatoidinis artritas) (36,37). Th17 ląstelės yra pagrindinis IL-17 šaltinis, tačiau kitos ląstelės taip pat išskiria šį citokiną – neutrofilai, mastocitai, NK ląstelės, makrofagai, B limfocitai (31). Taikant gydymą su antikūnais prieš IL-17 bei IL-17 receptorius ir gavus teigiamą atsaką, buvo galima daryti išvadą, kad Th17/IL-17 ašis yra esminė psoriazės patogenezėje (38,39). Dėl šios priežasties IL-23 inhibicija gali būti taikomas kaip alternatyvus būdas sukontroliuoti per didelę IL-17 produkciją (39,40).

6.5. IMUNINĘ SISTEMĄ MODULIUOJANTYS PREPARATAI PSORIAZĖS GYDYME

Imuninė sistemos didelę įtaką psoriazės patogenezei patvirtina sėkmingas gydymas imuninę sistemą slopinančiais biologiniais vaistais (41).

Infliksimabas, adalimumabas ir certolizumabas pegolas yra TNF- α inhibitoriai. 10-ą gydymo savaitę PASI 75 atsakas, vartojant infliksimabo 5 mg/kg dozes buvo 80% (42). Gydymo adalimumabu po 40 mg 16 savaičių PASI 75 atsakas buvo 80% (43). Taikant 16 savaičių gydymą 400 mg certolizumabu pegoliu PASI 75 atsakas buvo 80,1% (44). Pagrindiniai nepageidaujami reiškiniai buvo užregistruoti šie: hepatito B ir C reaktivacija, tuberkuliozė, medikamentų sukelta vilkligė, demielinizuojančios nervų sistemos ligos ir paradoksinės reakcijos – psoriazė ir į psoriazę panašūs odos pažeidimai.

Ustekinumabas, guselkumabas, risankizumabas yra IL-23 inhibitoriai (ustekinumabas taip pat yra ir IL-12 inhibitorius). Gydant šiais vaistais 12 savaičių, PASI 75 atsakas, vartojant 45 mg ir 90 mg ustekinumabo, buvo atitinkamai 67,5% ir 73,% (45). 16 gydymo savaitę, vartojant guselkumabo 100 mg dozes, PASI atsakas buvo 91,2%/73,3%/37,4% (46), o vartojant rizankizumabo dozes po 150 mg PASI atsakas buvo 90,8%/74,8%/50,7% (47). Kaip nepageidaujami reiškiniai dažniausiai pasireiškė nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ir nuovargis.

Sekukimumabas, iksekizumabas ir brodalumabas yra IL-17 inhibitoriai. Taikant gydymą 12 savaičių, PASI75/90/100 atsakas gydymo gale buvo 77,1%/54%/24% (sekukinumaas 300 mg) (48), 90%/70%/40% (iksekizumabas – pradinė dozė 160 mg, vėliau 80 mg) (49) ir 83%/70%/42% (brodalumabas 210 mg) (50). Pagrindiniai nepageidaujami reiškiniai buvo *Candida* infekcija, neutropenija, UŽL, o brodalumabo grupėje dar ir depresija bei padidėjusi savižudybių rizika. Atliktame tyrime su brodalimumabu buvo tiriami pasireiškę nepageidaujami psichiatriniai reiškiniai šiuo preparatu gydomiems pacientams (51). Vienas iš tiriamų reiškinų buvo pacientų mintys apie savižudybę ir suicidinis elgesys (angl. Suicidal Ideation and Behavior (toliau - SIB). Šiame tyrime buvo nustatomi 0,37 SIB atvejai 100-ui pacientų per metus (51).

Kiti nauji preparatai klinikiniuose tyrimuose veikė efektyviai. ROR γ t (angl. Retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor gamma t) yra pagrindinis transkripcijos faktorius Th17 ląstelės. Antros fazės klinikiniuose tyrimuose su ROR γ t inhibitoriumi VTP-43742, skiriant šį preparatą psoriazės pacientams, reikšmingai sumažėjo jų PASI balai, lyginant su placebo grupe - 350 mg dozes gavusioje grupėje PASI sumažėjo 24%, o 700 mg – sumažėjo 30% (52). Nors gydymas buvo efektyvus, dėl pasireiškusių nepageidaujamų poveikių (transaminazių padidėjimas ir hepatotoksiškumas) trečios fazės klinikiniai tyrimai nebuvo tęsiami.

IL-36 svarbus psoriazės imunopatologijoje. Pirmos fazės tyrimuose su intraveniniu preparatu BI 655130, kuris yra monokloninis antikūnas prieš IL-36 receptorių, gydymas parodė gerą efektą. IL-23 receptorius, kuris irgi svarbus psoriazės vystymosi mechanizme, yra siejamas su intraceliulinių baltymų šeima JAK2, TYK2 ir STAT3. JAK inhibitoriai yra tiriami psoriazės gydymo klinikiniuose tyrimuose, kuriuose taip pat parodė esant teigiamo efekto (53).

7. PSORIAZĖS ASOCIACIJA SU AUTOIMUNINĖMIS LIGOMIS

Atlikti tyrimai pateikia įrodymų, jog psoriaze sergantys pacientai dažniau nei bendroji populiacija serga autoimuninėmis ligomis (4–10). Genomo sekoskaitos būdu nustatyti genetiniai veiksniai, kurie turi svarbos psoriazės bei kitų autoimuninių ligų patogenezėje. 16 chromosoma yra susijusi su didesne rizika pasireikšti psoriazei, KL ir OK (54). 4-oje chromosomoje buvo nustatyti genų lokusai, kurie susiję su psoriaziniu artritu ir psoriaze bei 1 tipo diabetu, celiakija ir Graves liga (55). Didelė dalis autoimuninių uždegiminių ligų vystosi dėl sutrikusio citokinų veikimo (10,38,56). Ayala-Fontáñez et al. taip pat atliko literatūros apžvalgą, kurioje nagrinėjo bendrus psoriazės ir kitų autoimuninių ligų patogenezės ląstelinius ir molekulinis mechanizmus (57). Psoriazės patogenezėje veikiantys mechanizmai būdingi ir kitoms autoimuninėms ligoms - psoriazinis artritas, reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė. TNF- α /IL-23/IL-17 ašis yra laikoma svarbiausiu veiksmu tiek psoriazės, tiek kitų autoimuninių ligų patogenezėje (57,58).

7.1. AUTOIMUNINIS TIROIDITAS IR PSORIAZĖ

Įvairios studijos, kurios tyrė psoriazės ir skydliaukės disfunkcijos asociaciją, pateikė kontrastingus rezultatus. Į šią literatūros apžvalgą įtrauktos publikacijos parodė esant asociacijos tarp psoriazės ir autoimuninio tiroidito (4). Autoimuninis tiroiditas yra uždegiminė skydliaukės liga, jai būdingi požymiai yra skydliaukės autoantikūnai kraujo serume, limfocitų infiltracija skydliaukės parenchimoje ir skydliaukės funkcijos sutrikimai (19). Graves liga (toliau - GL) ir Hašimoto tiroiditas (HT) yra du pagrindiniai autoimuninio tiroidito klinikiniai subtipai. GL būdingas hipertiroidizmo sindromas ir antikūnai prieš skydliaukę stimuliuojančio hormono receptorių (angl. thyroid-stimulating hormone receptor antibodies (TRAb)) kraujo serume, o HT būdingas hipotiroidizmas ir antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę (angl. thyroid peroxidase antibodies (TPOAb)) arba antikūnai prieš tiroglobuliną (angl. thyroglobulin antibodies (TgAb)) kraujo serume (59). Autoimuninis tiroiditas yra Th1 imunomedijuotas sutrikimas, kurių patogenezėje svarbūs veikėjai yra Th1 limfocitai, IFN- γ ir nuo IFN- γ priklausomi chemokinai (CXCL9, CXCL10, CXCL11) (19). Atliktame tyrime psoriazės grupėje didesnei daliai tiriamųjų buvo rasti HT būdingi požymiai - didesnis TPOAb, TgAb, hipoechogeniškumas, skydliaukės

mazgai bei padidėjusi skydliaukės vaskuliarizacija. Šie požymiai buvo nustatyti reikšmingai mažesniai skaičiui kontrolinės grupės dalyvių (60). Vėlyvos pradžios psoriaze sergantys ir nutukę pacientai statistiškai reikšmingai dažniau turėjo kraujotakoje cirkuliuojančių TPOAb (60). Asociacija su HLA genais taip pat būdinga abejoms patologijoms, tačiau atliktame tyrime buvo nustatyta, kad HLA koreliavo labiausiai su GL nei su HT (61).

7.2. UŽDEGIMINĖS ŽARNŲ LIGOS IR PSORIAZĖ

Psoriazės pacientams dažniau nustatomos virškinamojo trakto ligos. Uždegiminė žarnų liga (UŽL) yra lėtinė pasikartojanti uždegiminė virškinamojo trakto liga, kuriai reikalingas ilgalaikis ir sudėtingas gydymas. Dažniausios UŽL išraiškos yra Krono liga (KL) ir opinis kolitas (OK). Atliktoje meta-analizėje rasta, jog psoriaze sergantieji dažniau kartu sirgo ir UŽL. Rezultatai iš atvejo-kontrolės tyrimų parodė, kad psoriazės pacientai turi 1,70 kartų didesnę riziką susirgti KL ir 1,75 kartų didesnę riziką susirgti OK, palyginus su bendraja populiacija (62). Kohortiniai tyrimai atskleidė, kad psoriazės pacientams rizika susirgti KL yra 2,53 kartų didesnė, o OK yra 1,71 didesnė, nei kontrolinės grupės (62). Tyrimai su psoriaziniu artritu sergančia grupe parodė panašius rezultatus – šiame pogrupyje rizika susirgti KL buvo 2,74 kartų didesnė, rizika susirgti OK buvo 1,74 kartų didesnė, nei kontrolinėje grupėje (62). Atliktos studijos atskleidė, jog UŽL ir psoriazė yra panašios genotipais, klinikiškai, imunologiniais ypatumais, genetinė koreliacija – chromosomos lokusu 6p21 ir *IL23R* bei *IL12B* genais, abejose patologijose vyrauja padidėjęs IL-17 kiekis (62,63). Tiek psoriazei, tiek UŽL yra būdingi ir šie požymiai: sutrikusi barjerinė funkcija, pagreitėjęs ir defektyvus epitelinių ląstelių gyvavimo ciklas, dominuoja prouždegiminius citokinus produkuojančios dendritinės ląstelės, NK, Th1 bei Th17 ląstelės (64).

Stebėtina, tačiau kai kuriose autoimuninėse ligose anti-IL-17 terapija sukelia ligos paūmėjimą (56). Tyrimuose su KL sergančiais asmenimis, taikant gydymą sekukinumabu ir brodalimumabu (anti-IL-17RA antikūnai), buvo stebimas simptomų paūmėjimas tiriamojoje grupėje. Tokius rezultatus autoriai paaiškino remiantis studijomis su pelėmis – IL-17 veikia kaip apsauginis veiksnys, kuris yra svarbus mikrobiotos reguliavime bei barjerinės žarnyno funkcijos palaikyme ir šių IL-17 atliekamų funkcijų nauda atsveria potencialią žalą audiniams UŽL atveju (56).

7.3. PSORIAZĖ IR KITOS AUTOIMUNINĖS LIGOS

Į šią apžvalgą įtrauktos publikacijos pateikė duomenų už psoriazės ir judamojo aparato, jungiamojo audinio, nervų sistemos ligų asociaciją (5,9). Kitų autorių atliktose studijose šios ligos taip pat buvo nustatomos dažniau psoriaze sergančių asmenų grupėje nei bendrojoje populiacijoje.

2012 metais atliktas retrospektyvinis kohortinis tyrimas, kurio tikslas buvo nustatyti, ar

psoriazės pacientai turėjo didesnę riziką susirgti autoimuninėmis ligomis (65). Šiame tyrime buvo rasta psoriazės asociacija su įvairiomis autoimuninėmis ligomis – reumatoidinis artritas (ŠS 1,2; 95% PI 1,1-1,4), sisteminė skleroze (ŠS 2,0; 95% PI 1,4-2,9), Sjögren liga (ŠS 1,4; 95% PI 1,1-1,7), sisteminė raudonoji vilkligė (ŠS 1,2; 95% PI 1,0-1,5). 2017 metais atliktas retrospektyvinis, pjūvinis (vienmomentinis) tyrimas su psoriaze ir išsėtine skleroze sergančiais pacientais (tyrimo dalyviai psoriazės grupėje – 5097, išsėtinės sklerozės grupėje - 1829) (66). 26 pacientais turėjo psoriazės ir išsėtinės sklerozės diagnozes. Nustatyta statistiškai reikšminga asociacija tarp psoriazės ir išsėtinės sklerozės (ŠS 1,521; 95% PI 1,01–2,29; p=0,04).

Psoriazinis artritas (toliau - PA) – viena dažniausia sergančiųjų psoriaze lydinti patologija. Šis lėtinis uždegiminis artritas išsivysto 30% psoriazės pacientų ir pasireškia kaip distalinių interfalanginių sąnarių oligoartritas, tačiau taip pat neretai pažeidžia ir klubo, stuburo (pasireškia kaip spondilitas), keliuose, dubens (pasireškia kaip sakroileitas) sąnariuose (67,68). Vokietijoje atliktame pjūviniame (vienmomentiniame) tyrime PA paplitimas psoriazės grupėje buvo nustatytas 20,6% (n=312/1511; 95% PI 18,6–22,7%) (69). Kitas pjūvinis (vienmomentinis) tyrimas, atliktas 2011 metais Kinijoje nustatė, kad PA paplitimas psoriazės grupėje yra 5,8% (70). Lyginant su minėtomis studijomis, į šią apžvalgą įtraukta Feldman et al. studija PA paplitimą psoriazės grupėje nustatė mažesnę - 5,2% (9).

8. VITAMINAS D

Klasikinės vitamino D funkcijos yra susijusios mineralų ir kaulų homeostaze. Vitaminas D skatina kalcio ir fosfatų absorbciją virškinamajame trakte, osteoklastų diferenciaciją ir kalcio reabsorbciją iš kaulų ir didina kaulų matrikso mineralizaciją. Trūkstant vitamino D pasireiškia skeleto mineralizacijos defektai ir hipokalcemija (12).

Vitaminas D būna dviejų pagrindinių formų – tai vitaminas D₂ (ergokalciferolis) ir vitaminas D₃ (cholecalciferolis). Vitamino D žmogus gali gauti egzogeniniu būdu su maistu ir papildais (ergokalciferolis), bei endogeniniu būdu - žmogaus odoje, veikiant ultravioleto B (UVB) spinduliams, iš 7-dihidrocholesterolio sintezuojamas cholecalciferolis. Cholecalciferolis jungiasi su plazmos baltymais, tuomet, patekęs į kepenis ir ten veikiant fermentams CYP2R1 ir CYP27A1 hidroksilinamas, virsta į neaktyvią vitamino D formą 25-hidroksivitaminą D (25(OH)D). 25(OH)D yra pagrindinis rodiklis, kuris tiriamas norint nustatyti žmogaus serumo vitamino D koncentraciją (12,71). Inkstuose, veikiant fermentui 1- α -hidroksilazei (CYP27B1), 25(OH)D yra verčiamas į biologiškai aktyvią formą - kalcitriolį (1,25(OH)₂D₃). CYP27B1 aktyvumas yra priklausomas nuo parathormono ir fibroblastų augimo faktoriaus 23 (FGF-23). Kalcitriolio kiekis

yra reguliuojamas neigiamu grįžtamoju ryšiu – inkstuose, esant dideliems kalцитriolio ir FGF-23 kiekiams, inhibuojama CYP27B1 funkcija.

Serumo vitamino D koncentracija mažiau 75 nmol/L (30 ng/mL) yra laikoma stoka, o mažiau 50 nmol/L (20 ng/mL) – deficitu (72). Mažesnės nei norma vitamino D koncentracijos susijusios su ligomis, kurios būdingos psoriaze sergantiems pacientams kaip gretutinės ligos – tai kardiovaskulinės, metabolinės ligos, cukrinis diabetas, išsėtine sklerozė, UŽL ir kitos ligos (12).

Atliktos studijos parodė, kad vitamino D receptorių (VDR) ekspresuoja įvairūs audiniai – tiek klasikiniai kaulų, odos, žarnyno ir inkstų audinių ląstelės, tiek smegenys, akys, širdis, kasos β-ląstelės, raumenys, skydliaukės, prieskydinės, antinksčių ir imuninės sistemos ląstelės (11,73). Šių audinių ląstelės taip pat produkuoja vitaminą D aktyvinančius fermentus, kurie vietiskai aktyvina vitaminą D (74).

8.1. VITAMINAS D – IMUNOMODULIATORIUS

Vitaminas D atlieka svarbų vaidmenį tiek imuninio atsako valdyje, tiek autoimuninių ligų patogenezėje. Vitaminas D prouždegiminę imuninės sistemos būklę skatina keistis į labiau tolerogeninę (74). 1,25(OH)₂D₃ poveikis pasireiškia per VDR, kuriuos ekspresuoja imuninės ląstelės – monocitai, APL, T ir B limfocitai.

Kalcitriolis įgimtą imuniteta veikia taip - skatina makrofagų chemotaksį ir fagocitinę funkciją, aktyvina monocitų ir makrofagų TLR, dėl kurių padidėja antimikrobinių peptidų sintezė (74).

Kalcitriolis veikia ir APL, o ypač DL. Kalcitriolis keičia DL morfologiją bei funkciją slopinant šių ląstelių brendimą ir diferenciaciją, taip sukuriama labiau tolerogeninė organizmo būseną (12). Nebrandžios DL pasižymi mažesne II klasės MHC ir susijusių stimuliacinių molekulių (CD40, CD80, CD86) ekspresija, kas lemia antigenų pateikimo slopinimą ir mažesnę IL-12 ir IL-23 produkciją (šie citokinai yra svarbūs Th1 ir Th17 diferenciacijoje) ir padidintą sintezę tolerogeninio IL-10 (citokinas, kuris pasižymi plataus spektro uždegimines reakcijas slopinančiomis funkcijomis) bei chemokino MIP-3α (dar kitaip vadinamo CCL22; jis susijęs su Treg aktyvacija) (74).

T ir B limfocitai savo paviršiuje taip pat ekspresuoja VDR, o ląstelių viduje turi vitaminą D aktyvinančių fermentų (11). Ramybės būsenoje, šios ląstelės VDR ekspresuoja nedaug, tačiau kai jos suaktyvinamos, VDR kiekis T ir B limfocitų paviršiuje reikšmingai išauga (11,71,74).

Kalcitriolis supresuoja Th ląstelių proliferaciją, diferenciaciją ir veikia jų išskiriamų citokinų produkciją (75). Gydydamas kalcitrioliu ar jo analogais sumažina prouždegiminių Th1 (IL-2, INF-γ, TNF-α), Th9 (IL-9) ir Th22 (IL-22) citokinų sintezę, taip pat skatino priešuždegiminių citokinų sintezę, tokių kaip Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10). Th17 ląstelės, veikiamos kalcitriolio, sintezavo

reikšmingai mažesnius kiekius IL-17, INF- γ ir IL-21 (76). Prie VDR prisijungęs kalcitriolis skatina proliferuoti Treg limfocitus. Treg limfocitai slopina prouždegimines, autoimunines reakcijas ir veikia kitų T limfocitų aktyvumą (Th1, Th17 ir Th22), slopindami jų citokinų (TNF- α , IL-6, IL-17) produkciją (74).

Kalcitriolio poveikis B limfocitams gali pasireikšti netiesiogiai, per T limfocitus, arba tiesiogiai, veikiant per B limfocitų VDR. B limfocitus kalcitriolis tiesiogiai veikia slopinančiai – stabdo šių ląstelių diferenciaciją, proliferaciją, inicijuoja apoptozę ir mažina imunoglobulinų išskyrimą, slopina B limfocitų virsmą plazminėmis ląstelėmis (12,74,75).

8.2. VITAMINAS D IR PSORIAZĖ

Dalis į šią apžvalgą įtrauktų publikacijų parodė nesant ryšio tarp 25(OH)D koncentracijos ir psoriazės sunkumo (15,17,18), tačiau 25(OH)D koncentracijos buvo nustatytos reikšmingai mažesnės psoriazės grupėje nei sveikų žmonių grupėje (15–18). Šios literatūros apžvalgos rezultatai sutapo su 2019 metais Pitukweerakul et al. atlikta sistemine literatūros apžvalga ir meta-analize, kuri buvo pirmoji sisteminė literatūros apžvalga, kuri tyrė vitamino D ir psoriazės ryšius (77). Šis tyrimas nustatė statistiškai reikšmingą psoriazės ir vitamino D stokos asociaciją ($p=0,01$), tačiau nenustatė, ar vitamino D stoka yra priežastis išsivystyti psoriazei nei ar tai turi įtakos psoriazės sunkumui.

Vitaminas D veikia psoriazės patogenezę blokuodamas per TNF- α /IL-23/IL-17 ašį vykstančius uždegiminius procesus, slopindamas imuninių ląstelių funkcijas ir jų sintezuojamų citokinų kiekį. Kalcitriolis tiesiogiai per VDR veikia psoriazės pažeistos odos ląsteles, slopinančiai veikdamas keratinocitų diferenciaciją ir proliferaciją (78). 1,25(OH)D reguliuoja ląstelių proliferaciją bazaliniame sluoksnyje ir padidina keratinų (K1 and K10), involucrino, transglutaminazių sintezę epidermio dygliuotame sluoksnyje, lorikrino ir filagrino sintezę grūdėtame sluoksnyje, ir padeda reguliuoti lipidų produkciją, kurie reikalingi raginio sluoksnio pralaidumo funkcijai palaikyti (79). Sumažėjus 1,25(OH)D koncentracijai arba sutrikus VDR funkcijai, sutrinka epidermio diferenciacija, sumažėja involucrino, lorikrino ir keratohialino granulių, todėl vystosi bazalinio sluoksnio hiperproliferacija (79).

Pastebėta, kad vitaminas D taip pat skatina antimikrobinio peptido katelicidino (LL-37) sintezę keratinocituose (80). Katelicidinas yra įgimtojo imuniteto dalis ir atlieka pirminę apsauginę funkciją prieš mikroorganizmus bei turi priešuždegiminių savybių - slopina makrofagų aktyvaciją. Sveikoje odoje epidermyje katelicidino yra sintezuojami nedideli kiekiai, tačiau šio peptido koncentracijos didėja esant odos pažeidimams ir jos gijimo metu (80). Atliktame tyrime su psoriazės gydymu, nustatyta, kad katelicidino ir TSL (angl. thymic stromal lymphopoietin)

(citokinas, kuris sukelia Th2 limfocitų diferenciaciją ir slopina IL-12/23 produkciją) koncentracijos žymiai padidėjo vietiškai vartojant kalcitriolį ir kalcipotriolį (81). Žinant, kad psoriazės pažeistoje odoje paprastai vyrauja katelicidino hiperprodukcija, šio tyrimo autoriai siūlė vertinti rezultatus taip - katelicidinas, kurio produkciją paskatino vietiškai vartojami vitamino D analogai, slopino uždegimines reakcijas (81).

8.3. VITAMINAS D PSORIAZĖS GYDYME

Daugelis atliktų studijų parodė, kad vitamino D analogai, tokie kaip kalcitriolis, kalcipotriolis, takalcitolis ir makskalcitolis yra efektyvūs ir saugūs medikamentai psoriazei gydyti (13,82–84). Vitamino D analogai, vartojami atskirai arba kartu su vietiniais kortikosteroidais, yra saugus ir efektyvus būdas gydyti plokštelinę psoriazę (79). Terapinis efektas pasireiškia per VDR veikiant genominius mechanizmus, kurie lemia keratinocitų proliferacijos slopinimą ir skatina keratinocitų diferenciaciją, didinant viduląstelinio kalcio kiekius (85). Priešuždegiminis poveikis pasireiškia slopinant IL-2, IL-6 ir IFN- γ produkciją. Vietiškai vartojami medikamentai mažina žmogaus beta-defensinų ir uždegiminių citokinų kiekius psoriazės pažeistose odos vietose, taip pagerinant psoriazės simptomus (79,85).

9. IŠVADOS

Remiantis atliktos literatūros apžvalgos rezultatais, galima daryti šias išvadas:

1. Autoimuninių ligų (autoimuninio tiroidito, uždegiminės žarnų ligos, celiakijos, ankilozinio spondilito, reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, Bechet ligos, sisteminės raudonosios vilkligės, Sjögren ligos, sisteminės sklerozės, dermatomiozito/polimiozito) paplitimas tarp sergančiųjų psoriaze yra didelis.
2. Autoimuninės ligos yra labiau paplitusios tarp sergančiųjų psoriaze nei sveikų asmenų.
3. Pacientai, kurie serga sunkia psoriazes forma, turi didesnę riziką pasireikšti autoimuninėms ligoms.
4. Vitamino D stokos dažnis tarp sergančiųjų psoriaze yra didelis.
5. Vitamino D stoka yra labiau paplitusi tarp sergančiųjų psoriaze nei sveikų asmenų.
6. Nepakanka patikimų įrodymų teigti, kad vitamino D stoka lemia sunkesnę psoriazės eigą.

Rekomendacijos:

1. Rekomenduojama psoriaze sergančius pacientus tirti dėl gretutinių autoimuninių ligų

- bei jas gydyti, nes tai pagerintų psoriazės pacientų bendrą gyvenimo kokybę.
2. Rekomenduojama išmatuoti psoriaze sergančių pacientų 25(OH)D serumo koncentraciją ir, nustačius vitamino D trūkumą, skirti vitamino D papildus, nes tai padėtų išvengti kitų komplikacijų, susijusių su vitamino D trūkumu.
 3. Reikia atlikti išsamesnius klinikinius tyrimus, siekiant nustatyti, ar psoriazės pacientų gretutinių autoimuninių ligų gydymas sumažintų psoriazės klinikinius simptomus.
 4. Reikia atlikti tolesnius tyrimus, siekiant nustatyti, ar vitamino D papildai galėtų būti naudingi psoriaze sergantiems pacientams, sumažindami simptomus ir pagerindami klinikines išesis.

10. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju baigiamojo darbo vadovei doc. dr. Jūratei Grigaitienei ir gyd. rez. Linai Martinėlei už pagalbą, skirtą laiką ir pastebėjimus.

11. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

12. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013 Feb;133(2):377–85.
2. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer Jr AB, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatol Treat.* 2005 Jan 1;16(5–6):319–23.
3. Yang YW, Keller JJ, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2011 Nov;165(5):1037–43.
4. Valduga JAG, Rebeiko LB, Skare TL. Prevalence of Hashimoto's thyroiditis in psoriasis patients. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2021 Jan;67(1):52–7.
5. Ju HJ, Kim KJ, Kim DS, Lee JH, Kim GM, Park CJ, et al. Increased risks of autoimmune rheumatic diseases in patients with psoriasis: A nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Oct;79(4):778–81.

6. Lee JY, Kang S, Bae JM, Jo SJ, Koh SJ, Park HS. Psoriasis increases the risk of concurrent inflammatory bowel disease: A population-based nationwide study in Korea. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019 Apr;85(2):145–52.
7. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, Bachelez H, Gislasen GH, Hansen PR, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):487–92.
8. Egeberg A, Griffiths CEM, Mallbris L, Gislasen GH, Skov L. The association between psoriasis and coeliac disease. *Br J Dermatol*. 2017 Dec;177(6):e329–30.
9. Feldman SR, Hur P, Zhao Y, Tian H, Wei Z, Wang X, et al. Incidence rates of comorbidities among patients with psoriasis in the United States. *Dermatol Online J*. 2018 Oct 15;24(10):13030/qt2m18n6vj.
10. Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Nakahara T, Furue M. Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis. *Immunology*. 2018 May;154(1):21–7.
11. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*. 2012 Jul 1;523(1):123–33.
12. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. 2020; Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
13. Kubin ME, Kokkonen N, Palatsi R, Hägg PM, Väyrynen JP, Glumoff V, et al. Clinical Efficiency of Topical Calcipotriol/Betamethasone Treatment in Psoriasis Relies on Suppression of the Inflammatory TNF α - IL-23 - IL-17 Axis. *Acta Derm Venereol*. 2017 Apr 6;97(4):449–55.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.
15. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):505–10.
16. Maleki M, Nahidi Y, Azizahari S, Meibodi NT, Hadianfar A. Serum 25-OH Vitamin D Level in Psoriatic Patients and Comparison With Control Subjects. *J Cutan Med Surg*. 2016 May;20(3):207–10.
17. Wilson PB. Serum 25-hydroxyvitamin D status in individuals with psoriasis in the general population. *Endocrine*. 2013 Oct;44(2):537–9.
18. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov 1;67(5):931–8.
19. Zhang X, Zhang S, Wu R, Li S, Su Y, Zhang P. Prevalence of autoimmune thyroid disease

- in patients with psoriasis: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Jan 25;12(1):e055538.
20. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov 1;78(11):1463–71.
 21. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanbul*. 2016 Jun 14;3(1):79–82.
 22. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr 1;13(4):490–5.
 23. Lønnerberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol*. 2013 Aug;169(2):412–6.
 24. Samuelsson L, Enlund F, Torinsson Å, Yhr M, Inerot A, Enerbäck C, et al. A genome-wide search for genes predisposing to familial psoriasis by using a stratification approach. *Hum Genet*. 1999 Dec 1;105(6):523–9.
 25. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci*. 2020 Jul;99(1):2–8.
 26. Wu D, Wu Y, Liu JL, Wang B, Zhang XD. Association between HLA-Cw*0602 polymorphism and psoriasis risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res GMR*. 2011 Dec 15;10(4):3109–20.
 27. Weider T, Richardson SJ, Morgan NG, Paulsen TH, Dahl-Jørgensen K, Hammerstad SS. Upregulation of HLA Class I and Antiviral Tissue Responses in Hashimoto’s Thyroiditis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2020 Mar;30(3):432–42.
 28. Weider T, Richardson SJ, Morgan NG, Paulsen TH, Dahl-Jørgensen K, Hammerstad SS. HLA Class I Upregulation and Antiviral Immune Responses in Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 25;106(4):e1763–74.
 29. Caillat-Zucman S. Molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases. *Tissue Antigens*. 2009 Jan;73(1):1–8.
 30. Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Oct;33(5 Suppl 93):S2-6.
 31. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med*. 2020 Mar 27;93(1):97–110.
 32. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010 Jul;40(7):1830–5.
 33. Chiang CC, Cheng WJ, Korinek M, Lin CY, Hwang TL. Neutrophils in Psoriasis. *Front*

Immunol. 2019 Oct 9;10:2376.

34. Schön MP, Broekaert SMC, Erpenbeck L. Sexy again: the renaissance of neutrophils in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2017;26(4):305–11.
35. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun*. 2014 Dec 3;5:5621.
36. Cătană CS, Berindan Neagoe I, Cozma V, Magdaş C, Tăbăran F, Dumitraşcu DL. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2015 May 21;21(19):5823–30.
37. Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology*. 2014 Feb;141(2):133–42.
38. Ambrosi A, Espinosa A, Wahren-Herlenius M. IL-17: a new actor in IFN-driven systemic autoimmune diseases. *Eur J Immunol*. 2012 Sep;42(9):2274–84.
39. Gooderham M, Posso-De Los Rios CJ, Rubio-Gomez GA, Papp K. Interleukin-17 (IL-17) inhibitors in the treatment of plaque psoriasis: a review. *Skin Ther Lett*. 2015 Feb;20(1):1–5.
40. Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, Cañete JD, Pablos JL, Martín AO, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev*. 2020 Jan 1;19(1):102429.
41. Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 11;21(20):7488.
42. Gall JS, Kalb RE. Infliximab for the treatment of plaque psoriasis. *Biol Targets Ther*. 2008 Mar;2(1):115–24.
43. Alwawi EA, Mehlis SL, Gordon KB. Treating psoriasis with adalimumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Apr;4(2):345–51.
44. Blauvelt A, Reich K, Lebwohl M, Burge D, Arendt C, Peterson L, et al. Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2019 Mar;33(3):546–52.
45. Farhi D. Ustekinumab for the treatment of psoriasis: review of three multicenter clinical trials. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 2010 Apr;46(4):259–64.
46. Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis - evidence to date. *Drugs Context*. 2019;8:212594.
47. Witjes H, Khatri A, Diderichsen PM, Mandema J, Othman AA. Meta-Analyses of Clinical Efficacy of Risankizumab and Adalimumab in Chronic Plaque Psoriasis: Supporting Evidence of

- Risankizumab Superiority. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Feb;107(2):435–42.
48. López-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Secukinumab (AIN457) for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(11):1177–88.
 49. Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, Reich K, Korman NJ, Ohtsuki M, et al. Ixekizumab treatment for psoriasis: integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol.* 2018 Mar;178(3):674–81.
 50. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. *Drugs Context.* 2019;8:212570.
 51. Lebwohl MG, Papp KA, Marangell LB, Koo J, Blauvelt A, Gooderham M, et al. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: Analysis of psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Jan;78(1):81-89.e5.
 52. Pandya VB, Kumar S, Sachchidanand null, Sharma R, Desai RC. Combating Autoimmune Diseases With Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor- γ (ROR γ or RORc) Inhibitors: Hits and Misses. *J Med Chem.* 2018 Dec 27;61(24):10976–95.
 53. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O’Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017 Dec;16(12):843–62.
 54. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjian CK, Lenk W, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet.* 1997 Aug;6(8):1349–56.
 55. Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, et al. A Genome-Wide Association Study of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Identifies New Disease Loci. *PLoS Genet.* 2008 Apr 4;4(4):e1000041.
 56. Migliorini P, Italiani P, Pratesi F, Puxeddu I, Boraschi D. The IL-1 family cytokines and receptors in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2020 Sep 1;19(9):102617.
 57. Ayala-Fontánez N, Soler DC, McCormick TS. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis Auckl NZ.* 2016 Feb 22;6:7–32.
 58. Li H, Tsokos GC. IL-23/IL-17 Axis in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Feb;60(1):31–45.
 59. Hesarghatta Shyamasunder A, Abraham P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves’ disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 May;86(5):652–7.
 60. Alidrisi HA, Al Hamdi K, Mansour AA. Is There Any Association Between Psoriasis and Hashimoto’s Thyroiditis? *Cureus.* 2019 Mar 19;11(3):e4269.
 61. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. THE HLA GENE COMPLEX IN THYROID

AUTOIMMUNITY: FROM EPIDEMIOLOGY TO ETIOLOGY. *J Autoimmun.* 2008;30(1–2):58–62.

62. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Dermatol.* 2018 Dec;154(12):1417–23.

63. Skroza N, Proietti I, Pampena R, La Viola G, Bernardini N, Nicolucci F, et al. Correlations between Psoriasis and Inflammatory Bowel Diseases. *BioMed Res Int.* 2013;2013:983902.

64. Vlachos C, Gaitanis G, Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos E, Bassukas ID. Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks. *Psoriasis Auckl NZ.* 2016 Jul 20;6:73–92.

65. Wu JJ, Nguyen TU, Poon KYT, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Nov;67(5):924–30.

66. Guido N, Cices A, Ibler E, Huynh T, Majewski S, Sable K, et al. Multiple sclerosis association with psoriasis: a large U.S. population, single centre, retrospective cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(9):e397–8.

67. Goldenstein-Schainberg C, Favarato MHS, Ranza R. Current and relevant concepts in psoriatic arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012 Feb;52(1):98–106.

68. F C, Ms C, G B, P C, A M, Mc F, et al. Association of psoriasis and/or psoriatic arthritis with autoimmune diseases: the experience of two Italian integrated Dermatology/Rheumatology outpatient clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV [Internet].* 2015 Nov [cited 2022 Apr 1];29(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882399/>

69. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):1040–7.

70. Yang Q, Qu L, Tian H, Hu Y, Peng J, Yu X, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(12):1409–14.

71. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Mar;76(3):315–25.

72. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019 Apr 1;180(4):P23–54.

73. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):26–34.

74. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the

immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010 Aug 1;10(4):482–96.

75. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and Immune Function. *Nutrients*. 2013 Jul 5;5(7):2502–21.

76. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2009 Nov 1;183(9):5458–67.

77. Pitukweerakul S, Thavaraputta S, Prachuapthunyachart S, Karnchanasorn R. Hypovitaminosis D is Associated with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kans J Med*. 2019 Nov;12(4):103–8.

78. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):195–205.

79. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol*. 2015 Apr;54(4):383–92.

80. Heilborn JD, Weber G, Grönberg A, Dieterich C, Stähle M. Topical treatment with the vitamin D analogue calcipotriol enhances the upregulation of the antimicrobial protein hCAP18/LL-37 during wounding in human skin in vivo. *Exp Dermatol*. 2010 Apr;19(4):332–8.

81. Sato-Deguchi E, Imafuku S, Chou B, Ishii K, Hiromatsu K, Nakayama J. Topical vitamin D₃ analogues induce thymic stromal lymphopoietin and cathelicidin in psoriatic skin lesions. *Br J Dermatol*. 2012 Jul;167(1):77–84.

82. Gold LFS. Calcitriol ointment: optimizing psoriasis therapy. *J Drugs Dermatol JDD*. 2009 Aug;8(8 Suppl):s23-27.

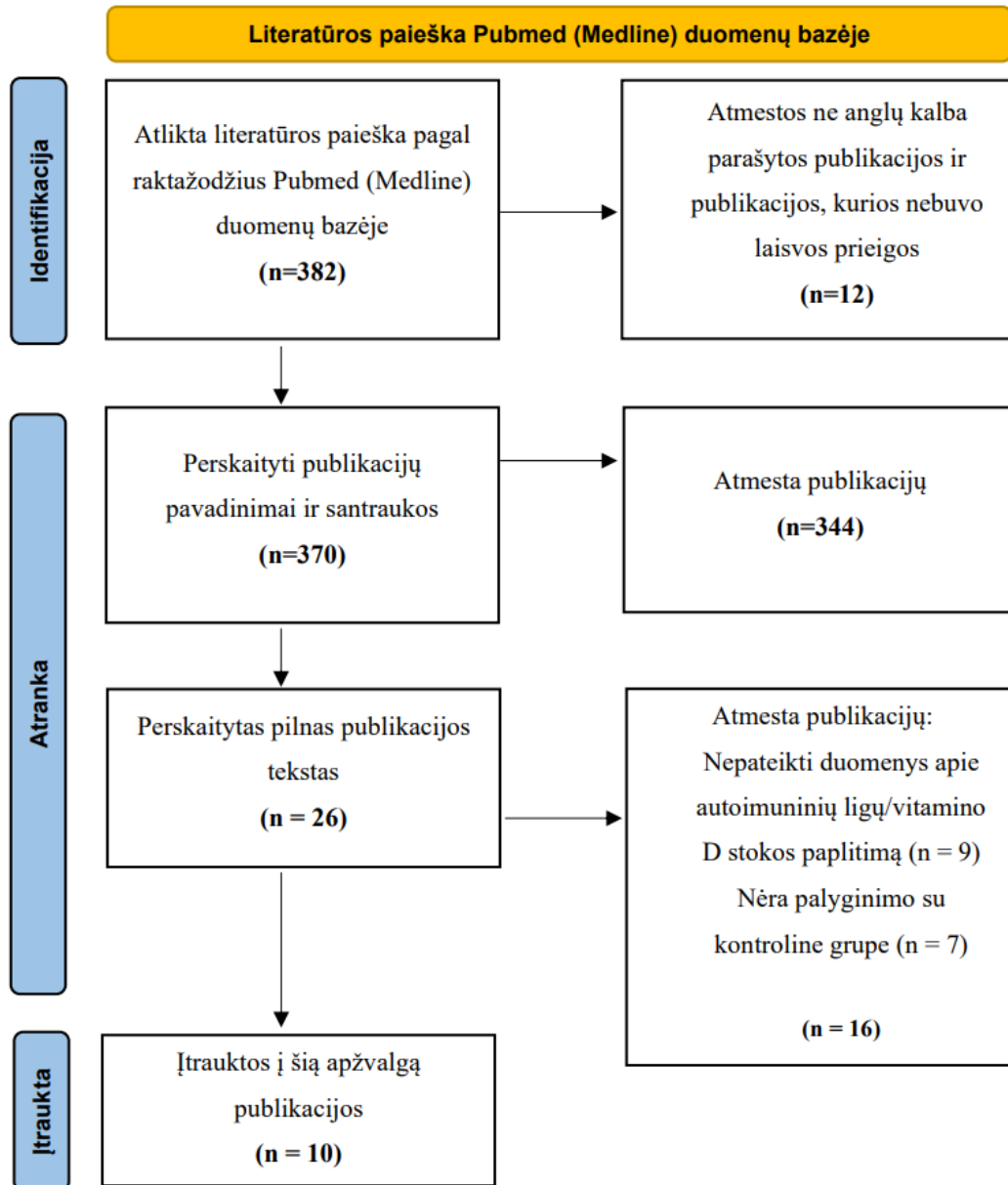
83. Harrison PV. Topical tacalcitol treatment for psoriasis. *Hosp Med Lond Engl 1998*. 2000 Jun;61(6):402–5.

84. Karakawa M, Komine M, Kishimoto M, Maki N, Matsumoto A, Sugai J, et al. Effects of maxacalcitol ointment on skin lesions in patients with psoriasis receiving treatment with adalimumab. *J Dermatol*. 2016 Nov;43(11):1354–7.

85. van de Kerkhof PC. Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms. *Br J Dermatol*. 1995 May;132(5):675–82

PRIEDAI

1 priedas



1 pav. Literatūros šaltinių paieškos ir atrankos schema

Literatūros charakteristikų lentelė

1 lentelė. Pagrindinės į apžvalgą įtrauktų straipsnių charakteristikos (autoimuninių ligų paplitimo studijos)

Publikacija	Tyrimo tipas	Tiriamieji	Rezultatai
Valduga et al., 2021; Brazilija (4)	Pjūvinis (vienmomentinis) tyrimas	Tyrimo dalyvavo 120 asmenų (60 psoriazės gr. ir 60 kontr. gr.), po 40 moterų ir 20 vyrų kiekvienoje gr., ≥ 18 metų.	HT paplitimas tiriamojoje gr. 21,6%; kontrolinėje gr. 6,6% (ŠS 3,8; 95% PI 1,18–12,6; $p=0,03$.)
Lee et al., 2019; Pietų Korėja (6)	Retrospektyvinis stebėjimo (atvejo-kontrolės) tyrimas	Į tyrimą įtraukta 50 111 476 pacientų sveikatos duomenys iš 2011-2015 m. registrų. Psoriazės gr.: 219 429. 60% tiriamųjų buvo vyriškos lyties.	UŽL paplitimas tiriamojoje gr. ir kontrolinėje gr.: 0,16–0,21% ir 0,08–0,11% ($p = 0,002$ psoriazės grupėje; $p < 0,0001$ bendrojoje populiacijoje) Išskirtos dviejų dažniausių UŽL tipų paplitimas tiriamojoje gr. ir kontrolinėje gr.: KL: 0,05% - 0,07% ir 0,03% - 0,04%; OK: 0,12% - 0,14% ir 0,06% - 0,07%. Sunkia psoriazės forma sergantiems pacientams buvo didesnė rizika sirgti OK (ŠS, 2,08; 95% PI 1,66–2,59) bet ne KL (ŠS 0,97; 95% PI 0,62–1,52)
Egeberg et al., 2016; Danija (7)	Retrospektyvinis stebėjimo (atvejo-kontrolės) tyrimas	Į tyrimą įtraukta 5 554 100 pacientų duomenys iš sveikatos registrų. Psoriazės gr.: 75 209; kontr. gr.: 5474891.	Autoimuninės ligos paplitimas tiriamojoje gr. ir kontrolinėje gr.: KL: 0,65% ir 0,35%; OK: 1,41% ir 0,81%.

Egeberg et al., 2017; Danija (8)	Retrospektyvinis stebėjimo (atvejo-kontrolės) tyrimas	Psoriazės gr.: 58 138; kontr. gr.: 4 303 731. Iš jų lengva psoriazės forma sirgo 47 774, o sunkia 10 364.	Celiakijos paplitimas tiriamojoje gr. 0,3%; kontrolinėje gr. 0,2%. Šansų santykis koreguotas pagal kitus veiksnius - ŠS 1,64 (95% PI 1,40–1,92). Lengvos ir sunkios formos psoriazės ir celiakijos ŠS 1,67 (95% PI 1,41–1,99) ir 1,50 (95% PI 1,06–2,12), atitinkamai.
Feldman et al., 2018; Jungtinės Amerikos Valstijos (9)	Retrospektyvinis, kohortinis tyrimas	Psoriazės gr.: 114 824, kontrolinėje gr.: 114 824. Amžiaus vidurkis 53 m., 53,8 % buvo moterys, 36,5 % buvo iš pietinių JAV regionų.	Autoimuninės ligos paplitimas tiriamojoje gr. ir kontrolinėje gr.: Išsėtinė sklerozė: 0,4% ir 0,3%; UŽL: 1,7% ir 0,8%; RA: 3,4% ir 1,1%; PA: 5,2% ir 0,1%; kitos AL: 5,1% ir 3,4%.
Ju et al., 2018; Pietų Korėja (5)	Pjūvinis (vienmomentinis) tyrimas	Psoriazės gr.: 267 230, kontrolinė gr.: 267 230. Vidutinis tyrimo dalyvių amžius buvo 45,59 ±17,87, vyrai sudarė 57,3%.	Autoimuninės ligos paplitimas tiriamojoje gr. ir kontrolinėje gr.: Ankilozinis spondilitas: 0,25% ir 0,1% (ŠS 2,526; 95 % PI 2,193-2,910; p<0,001); RA: 0,2% ir 0,1% (ŠS 2,017; 95 % PI 1,743-2,334; p<0,001); Behcet liga: 0,08% ir 0,06% (ŠS 1,250; 95 % PI 1,023-1,528; p=0,029); SRV: 0,07% ir 0,05% (ŠS 1,516; 95 % PI 1,214-1,891; p<=,001); Sjögren sindromas: 0,05% ir 0,04% (ŠS 1,150; 95 % PI 0,900-1,469; p=0,263); Sisteminė sklerozė: 0,03% ir 0,01% (ŠS 2,465; 95 % PI 1,589-3,824; p<0,001); Dermatomiozitas/polimiozitas: 0,02% ir 0,01% (ŠS 2,360; 95 % PI 1,478-3,768; p<0,001).

AL – autoimuninės ligos; HT – Hašimoto tiroiditas; UŽL – uždegiminė žarnų liga; KL – Krono liga; OK – opinis kolitas; RA – reumatoidinis artritas; PA – psoriazinis artritas; SRV – sisteminė raudonoji vilkligė; ŠS – šansų santykis (angl. *Odds Ratio*); PI – pasikliautinis intervalas (angl. *Confidence Interval*); PASI – psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*); BSA – paveikto kūno paviršiaus plotas (angl. *Body Surface Area*).

2 lentelė. Pagrindinės į apžvalgą įtrauktų straipsnių charakteristikos (vitamino D stokos paplitimo studijos).

Publikacija	Tyrimo tipas	Tiriamieji	Rezultatai	Psoriazės sunkumas
Orgaz-Molina et al., 2012; Ispanija (18)	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, kontroliuojamas tyrimas	Tyrimo dalyvavo iš viso 86 pacientai (43 psoriazės gr. ir 43 kontrolinėje gr.). Kiekvienoje grupėje buvo po 15 moterų ir 28 vyrų.	Vitamino D deficitas (<20 ng/mL) buvo 25,6% psoriazės grupėje ir 9,3% kontrolinėje grupėje (p= 0,043; ŠS 2,75; 95% PI 1,02-7,96); vitamino D nepakankamumas (<30 ng/mL) stebėtas 79,1% psoriazės grupėje ir 58,1% kontrolinėje grupėje (p=0,037; ŠS 1,36; 95% PI 1,01-1,83).	Nerasta statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp 25(OH)D serumo koncentracijos ir psoriazės sunkumo (pagal PASI) (p=0,26)
Gisoni et al., 2012; Italija (15)	Pjūvinis (vienmomentinis) tyrimas	Tyrimo dalyvavo 145 suaugę pacientai su psoriazės diagnoze, 112 pacientai su RA diagnoze ir 141 sveiki kontrolinės grupės dalyviai.	Vitamino D deficitas (< 20 ng/mL) psoriazės grupėje buvo 57,8% ir 29,7% kontrolinėje grupėje (p<0,001).	Nerasta statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp 25(OH)D serumo koncentracijos ir psoriazės sunkumo (pagal PASI) (p=0,3)

Maleki et al.; 2016; Iranas (16)	Pjūvinis (vienmomentinis) tyrimas	Psoriazės gr.: 50, kontr. gr.: 50. Sugrupuoti pagal amžių, lytį, gyvenamąją vietą.	Vitamino D deficito (<20 ng/mL) paplitimas tir. gr. 84,0%, kontr. gr. 93,0%, skirtumas statistiškai nereikšmingas (p =0,21).	Serumo 25-OH vitamino D konc. nekoreliavo su šeimine anamneze (p =0,92) nei su sąnarių ir nagų pažeidimu (p =0,53; p =0,27), tačiau statistinė koreliacija rasta su moteriška lytimi (p =0,04) ir didesniu PASI balu (p = 0,03)
Wilson et al., 2013; Jungtinės Amerikos Valstijos (17)	Pjūvinis (vienmomentinis) tyrimas	Iš viso dalyvavo 5,841. Psoriazės gr.: 148, kontr. gr.: 5,693.	25(OH)D stokos (<30 ng/mL) paplitimas buvo 72,5% psoriazės gr. ir 76,4 % kontrolinėje grupėje (p=0,29). 25(OH)D deficito (<20 ng/mL) paplitimas psoriazės gr. 33,0% ir 34,9% kontrolinėje gr. (p=0,67).	Atlikus Spearman koreliacijos testą gauta silpna, statistiškai nereikšminga koreliacija tarp 25(OH)D koncentracijos ir BSA (q=-0,15; p=0,07) ir PLI (balai 1- 10 (reikšmės: 1- psoriazė nesukelia problemų kasdieniniame gyvenime; 10 - psoriazė sukelia labai daug problemų kasdieniniame gyvenime)) (q=-0,10; p=0,24). Tiriamieji, kurių BSA buvo lygus 1–2 ir 3–10 plaštakų dydžio paveiktam plotui, neturėjo statistiškai reikšmingai mažesnės 25(OH)D koncentracijos, palyginus su grupe, kurios BSA buvo mažas (<1 plaštakos dydžio). Tiriamieji, kurie nurodė didesnę BSA (10 plaštakų dydžio) buvo labiau linkę turėti ir mažesnę 25(OH)D serumo koncentraciją (-4,98 ng/mL; p=0,07). Tarp skirtingų grupių

				pagal PLI jokios reikšmingos asociacijos tarp 25(OH)D serumo koncentracijų nebuvo rasta.
--	--	--	--	--

ŠS – šansų santykis (angl. *Odds Ratio*); PI – pasikliautinis intervalas (angl. *Confidence Interval*); PASI – psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*); BSA – paveikto kūno paviršiaus plotas (angl. *Body Surface Area*), PLI – psoriazės įtaka kasdieniam gyvenimui (angl. *Psoriasis Life Impairment*).