



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas

Psichiatrijos klinika

Patricija Marozaitė, 6 kursas, 11 grupė

Vientisųjų studijų magistro baigiamasis darbas

Autoimuninių ligų psichosocialiniai aspektai
Psychosocial Aspects of Autoimmune Diseases

Darbo vadovas

J. Asist. Kamilė Pociūtė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. med. dr. Sigita Lesinskiėnė

Vilnius, 2026.

Studento elektroninio pašto adresas

patricija.marozaitė@mf.stud.vu.lt

Turinys

1. SANTRUMPŲ SĄRAŠAS	3
2. SANTRAUKA.....	4
3. SUMMARY	5
4. ĮVADAS	6
5. DARBO METODIKA	8
6. LITERATŪROS APŽVALGA.....	9
6.1 Autoimuninių ligų ir psichikos sutrikimų paplitimo sąsajos	9
6.2 Autoimuninių ligų ir psichikos sutrikimų sąveikos patofiziologiniai mechanizmai	11
6.3 Biopsichosocialinių veiksnių grupės, susijusios su autoimuninėmis ligomis.....	14
6.3.1 Socialinių determinantų reikšmė autoimuninių ligų rizikai	14
6.3.2 Gyvenimo būdo veiksniai autoimuninių ligų kontekste	15
6.3.3 Biologiniai veiksniai.....	17
6.4 Nemedikamentinės intervencijos	21
6.4.1 Psichoterapinės intervencijos ir psichoedukacija autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams	21
6.4.2 Fizinis aktyvumas	23
6.4.3 Socialinė parama ir grupinės intervencijos.....	24
7. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS.....	27
8. IŠVADOS.....	28
9. LITERATŪRA.....	29

1. SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

HPA – (angl. *hypothalamic–pituitary–adrenal axis*), hipotalamo–hipofizės–antinksčių ašis

IL-6 – interleukinas 6

TNF- α – (angl. *tumor necrosis factor alpha*), naviko nekrozės faktorius alfa

RA – reumatoidinis artritas

SRV – sisteminė raudonoji vilkligė

CD – cukrinis diabetas

PHQ-9 – (angl. *Patient Health Questionnaire-9*), 9 klausimų paciento sveikatos klausimynas

HLA – (angl. *human leukocyte antigen*, žmogaus), leukocitų antigenas

CNS – centrinė nervų sistema

ANS – autonominė nervų sistema

IL-1 β – interleukinas 1 beta

IDO – indoleamino-2,3-dioksigenazė

CRB – C reaktyvusis baltymas

HLA-B27 – (angl. *human leukocyte antigen B27*), žmogaus leukocitų antigenas B27

IS – išsėtinė sklerozė

DAS28 – (angl. *Disease Activity Score 28*), reumatoidinio artrito (RA) ligos aktyvumo indeksas, naudojamas 28 sąnarių būklei įvertinti

2. SANTRAUKA

Autoimuninės ligos yra lėtinės būklės, kurių atsiradimą ir eigą lemia genetinių, imunologinių, aplinkos ir psichosocialinių veiksnių sąveika. Literatūros apžvalga parodė, kad ryšys tarp autoimuninių ligų ir psichikos sutrikimų aprašomos abiem epidemiologinėmis kryptimis: psichikos sutrikimų turintiems asmenims dažniau nustatomi autoimuniniai sutrikimai, o autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams dažniau pasireiškia depresija, nerimas ir kiti psichikos simptomai. Šios sąsajos nėra vienodos visose ligų grupėse: reumatoidinio artrito atveju ryškiau matomas ryšys su skausmu, nuovargiu ir funkcijos ribojimu, sisteminės raudonosios vilkligės kontekste išsiskiria platesnis neuropsichiatrinių ir kognityvinių sutrikimų spektras, o celiakijos atveju svarbi tampa ir kasdienė psichosocialinė našta, susijusi su ilgalaikiu prisitaikymu prie ligos. Galimi šių sąsajų mechanizmai dažniausiai aiškinami psichoneuroimuniniais procesais, apimančiais hipotalamo–hipofizės–antinksčių ašies veiklos pokyčius, autonominės nervų sistemos disbalansą, uždegiminių citokinų poveikį centrinei nervų sistemai ir neurouždegiminiuosius procesus. Šie mechanizmai padeda paaiškinti, kaip psichologinis stresas gali būti susijęs su uždegiminio aktyvumo stiprėjimu, o imuniniai pokyčiai – su emociniais, pažintiniais ir skausmo suvokimo pokyčiais. Apžvalga taip pat parodė, kad autoimuninių ligų rizika ir eiga siejamos su platesniu biopsichosocialiniu kontekstu: reikšmės gali turėti socialiniai determinantai, gyvenimo būdo veiksniai ir biologiniai aplinkos veiksniai, tačiau jų poveikis nėra vienodas visam autoimuninių ligų spektrui ir priklauso nuo konkrečios ligos bei tiriamos populiacijos. Nemedikamentinės intervencijos, ypač psichoterapinės, psichoedukacinės, fizinio aktyvumo ir socialinės paramos priemonės, dažniausiai siejamos su geresne psichologine savijauta, lengvesniu prisitaikymu prie ligos, mažesniu skausmu ir nuovargiu bei geresne funkcinė būkle, tačiau šių intervencijų veiksmingumo duomenys išlieka nevienareikšmiai. Įtraukti tyrimai skyrėsi metodika, vertinimo priemonėmis ir tiriamomis populiacijomis, todėl ši apžvalga pirmiausia atspindi bendras nagrinėjamos temos kryptis ir rodo, kad autoimuninių ligų psichosocialiniai aspektai yra kliniškai reikšmingi, tačiau jų vertinimui reikalinga daugiau aukštos kokybės tyrimų.

Raktažodžiai: autoimuninės ligos, psichikos sutrikimai, depresija, nerimas, psichoneuroimunologija, socialiniai determinantai, gyvenimo būdo veiksniai, nemedikamentinės intervencijos.

3. SUMMARY

Vilnius University Faculty of Medicine
Clinic of Psychiatry, Institute of Clinical Medicine

Autoimmune diseases are chronic conditions whose onset and course are determined by the interaction of genetic, immunological, environmental, and psychosocial factors. A review of the literature has shown that the association between autoimmune diseases and mental disorders is described in both epidemiological directions: individuals with mental disorders are more likely to be diagnosed with autoimmune conditions, while patients with autoimmune diseases more frequently experience depression, anxiety, and other psychiatric symptoms. These associations are not uniform across all disease groups. In rheumatoid arthritis, the link is more strongly related to pain, fatigue, and functional impairment; in the context of systemic lupus erythematosus, a broader spectrum of neuropsychiatric and cognitive disturbances is observed; whereas in celiac disease, the daily psychosocial burden associated with long-term adaptation to the illness becomes particularly important. The mechanisms underlying these associations are most often explained by psychoneuroimmunological processes, including alterations in hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis activity, imbalance of the autonomic nervous system, the effects of inflammatory cytokines on the central nervous system, and neuroinflammatory processes. These mechanisms help explain how psychological stress may be associated with increased inflammatory activity, while immune alterations may contribute to changes in emotional state, cognition, and pain perception. The review also demonstrated that the risk and course of autoimmune diseases are associated with a broader social and environmental context. Social determinants, lifestyle factors, and biological environmental influences may all play a role; however, their impact is not uniform across the spectrum of autoimmune diseases and depends on the specific condition and the population studied. Non-pharmacological interventions — particularly psychotherapeutic and psychoeducational approaches, physical activity, and social support measures — are generally associated with improved psychological well-being, better adaptation to the disease, reduced pain and fatigue, and improved functional status. However, the evidence supporting the effectiveness of these interventions remains inconsistent. The included studies varied in methodology, assessment tools, and study populations; therefore, this review primarily reflects general trends in the field and indicates that the psychosocial aspects of autoimmune diseases are clinically significant, although their evaluation requires more high-quality research.

Keywords: autoimmune diseases, mental disorders, depression, anxiety, psychoneuroimmunology, social determinants, lifestyle factors, non-pharmacological interventions.

4. ĮVADAS

Autoimuninių ligų reikšmė ir jų klinikinį pasireiškimą lemiantys mechanizmai pradėti intensyviau tirti maždaug prieš penkis dešimtmečius (1). Šiuolaikinės teorijos teigia, kad autoimuninės ligos vystymuisi būtina genetinė predispozicija ir aplinkos veiksniai, kurie aktyvuoja imuninius kelius ir gali sukelti audinių destruktiją (2). Autoimuninių ligų sutapimas tarp identiškų dvynių svyruoja nuo 12 % iki 67 %, o tai rodo, kad jų etiologijoje svarbų vaidmenį atlieka ne tik genetiniai, bet ir išoriniai bei vidiniai aplinkos veiksniai (1,2).

Tokių daugialypių veiksnių sąveika lemia imuninės sistemos disbalansą – būtent tai ir yra autoimuninių procesų esmė. Autoimuninės ligos apibrėžiamos kaip imuninės sistemos sutrikimai, kai dėl centrinės arba periferinės imunologinės tolerancijos praradimo T ir B limfocitai pradeda atpažinti organizmo savus antigenus kaip svetimus ir sukelia pataloginį imuninį atsaką (1,3,4). Šio proceso metu susidaro autoreaktyvios limfocitų populiacijos ir autoantikūnai, kurie gali sukelti lėtinį uždegimą bei audinių pažeidimą (4).

Autoimuninių ligų spektras yra labai platus – šiuo metu aprašyta daugiau kaip 100 skirtingų autoimuninių ligų, nuo organui specifinių, tokių kaip pirminis tulžinis cholangitas ar 1 tipo cukrinis diabetas, iki sisteminių ligų, apimančių kelias organų sistemas, pavyzdžiui, sisteminė raudonoji vilkligė ar reumatoidinis artritas (2,5). Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad autoimuninės ligos paveikia apie 3–5 % pasaulio populiacijos, o kai kuriose Europos šalyse bendras jų paplitimas gali siekti iki 10 % gyventojų (2,6,7). Lietuvoje taip pat stebima augimo tendencija: reumatoidinis artritas nustatomas apie 0,9 % suaugusiųjų populiacijos, o spondiloartritas – apie 0,6 % , 2001–2019 m. laikotarpiu šių uždegiminių sąnarių ligų sergamumas daugiau nei padvigubėjo, ypač 18–44 metų amžiaus grupėje (8,9). Autoimuninės ligos taip pat dažniau diagnozuojamos moterims – kai kuriose jų moterų ir vyrų santykis siekia net 9 : 1 (6).

Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama ne tik genetiniams ir imunologiniams mechanizms, bet ir psichosocialiniams veiksniams, galintiems turėti įtakos autoimuninių ligų atsiradimui ir eigai (10,11). Tyrimai rodo, kad emocinė būseną – įskaitant stresą, nerimą ir depresinius simptomus – gali būti susijusi su imuninės sistemos aktyvumo pokyčiais ir uždegiminių procesų sustiprėjimu (12). Vienas iš galimų šių sąsajų mechanizmų yra hipotalamo–hipofizės–antinksčių (HPA) ašies aktyvacija: ilgalaikis psichologinis stresas gali sutrikdyti imunoreguliaciją ir būti susijęs su pro-uždegiminių citokinų, tokių kaip IL-6 ar TNF- α , koncentracijos padidėjimu (11–13).

Autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams psichikos sveikatos sunkumai, tokie kaip depresija ir nerimas, nustatomi dažniau nei bendrojoje populiacijoje ir siejasi su stipresniu

simptomų intensyvumu bei prastesne gyvenimo kokybe (14-19). Psichoneuroimunologiniai tyrimai rodo, kad šis ryšys gali būti dvikryptis: psichologinis distresas gali būti susijęs su uždegiminių žymenų padidėjimu ir imuninės sistemos aktyvumo pokyčiais, kurie gali prisidėti prie autoimuninių procesų aktyvavimo (10,20). Todėl vertinant psichikos sutrikimų ir autoimuninių ligų sąveiką svarbu analizuoti jų paplitimo rodiklius abiejose pacientų grupėse. Nors šios sąsajos vis dažniau analizuojamos mokslinėje literatūroje, dauguma tyrimų nagrinėja atskirus psichikos sutrikimus ar pavienius psichosocialinius veiksnius, todėl bendras psichosocialinių aspektų vaidmuo autoimuninių ligų kontekste vis dar nėra iki galo apibendrintas. Be to, vis labiau akcentuojamas ir nemedikamentinių intervencijų, tokių kaip psichoterapija, fizinė veikla ar socialinės paramos priemonės, vaidmuo, tačiau įrodymai apie šių intervencijų veiksmingumą išlieka fragmentiški ir nevienareikšmiai. Autoimuninių ligų paplitimas pasauliniu ir nacionaliniu mastu nuosekliai auga, todėl šios ligos įgauna vis didesnę reikšmę klinikinėje praktikoje ir visuomenės sveikatos politikoje. Atsižvelgiant į šias aplinkybes, svarbu sistemingai apibendrinti turimus mokslinius duomenis apie psichosocialinių veiksnių ir autoimuninių ligų sąveiką.

Darbo tikslas – įvertinti ir apibendrinti autoimuninių ligų psichosocialinius aspektus, įskaitant jų sąsajas su psichikos sutrikimais, socialinius ir aplinkos veiksnius, reikšmingus ligų išsivystymui ir eigai, bei nemedikamentinių intervencijų reikšmę.

Darbo uždaviniai

1. Apibendrinti mokslinėje literatūroje pateikiamus duomenis apie autoimuninių ligų paplitimą psichikos sutrikimais sergančių asmenų populiacijoje ir psichikos sutrikimų paplitimą tarp autoimuninėmis ligomis sergančių pacientų.
2. Aptarti galimus psichikos sutrikimų ir autoimuninių ligų dvikryptės sąveikos mechanizmus.
3. Apžvelgti socialinius ir aplinkos veiksnius, siejamus su autoimuninių ligų atsiradimu ir eiga.
4. Įvertinti mokslinėje literatūroje aprašomų nemedikamentinių psichosocialinių intervencijų reikšmę sergančiųjų autoimuninėmis ligomis psichosocialinei gerovei.

5. DARBO METODIKA

Šis darbas yra išplėstinė literatūros apžvalga, parengta remiantis mokslinių publikacijų analize. Literatūros paieška atlikta PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse, naudojant šiuos raktažodžius ir jų derinius: „*autoimmune diseases*“, „*mental disorders*“, „*depression*“, „*anxiety*“, „*psychosocial factors*“, „*psychoneuroimmunology*“, „*non-pharmacological interventions*“. Šaltinių atrankai taikyti kriterijai buvo anglų kalba, nemokamai prieinamas visas tekstas ir 2011–2025 m. publikavimo laikotarpis.

Ieškant ir atrenkant publikacijas pagal atskiras darbo temines kryptis, naudoti įvairūs terminai ir jų kombinacijos. Dažniausiai naudoti terminai ir jų kombinacijos: „*autoimmune disease*“, „*autoimmunity*“, „*mental disorders*“, „*depression*“, „*anxiety*“, „*psychosis*“, „*stress*“, „*psychoneuroimmunology*“, „*inflammation*“, „*rheumatoid arthritis*“, „*systemic lupus erythematosus*“, „*celiac disease*“, „*social determinants*“, „*socioeconomic status*“, „*physical activity*“, „*smoking*“, „*alcohol*“, „*diet*“, „*vitamin D*“, „*microbiota*“, „*psychotherapy*“, „*psychoeducation*“, „*mindfulness*“, „*exercise*“, „*social support*“.

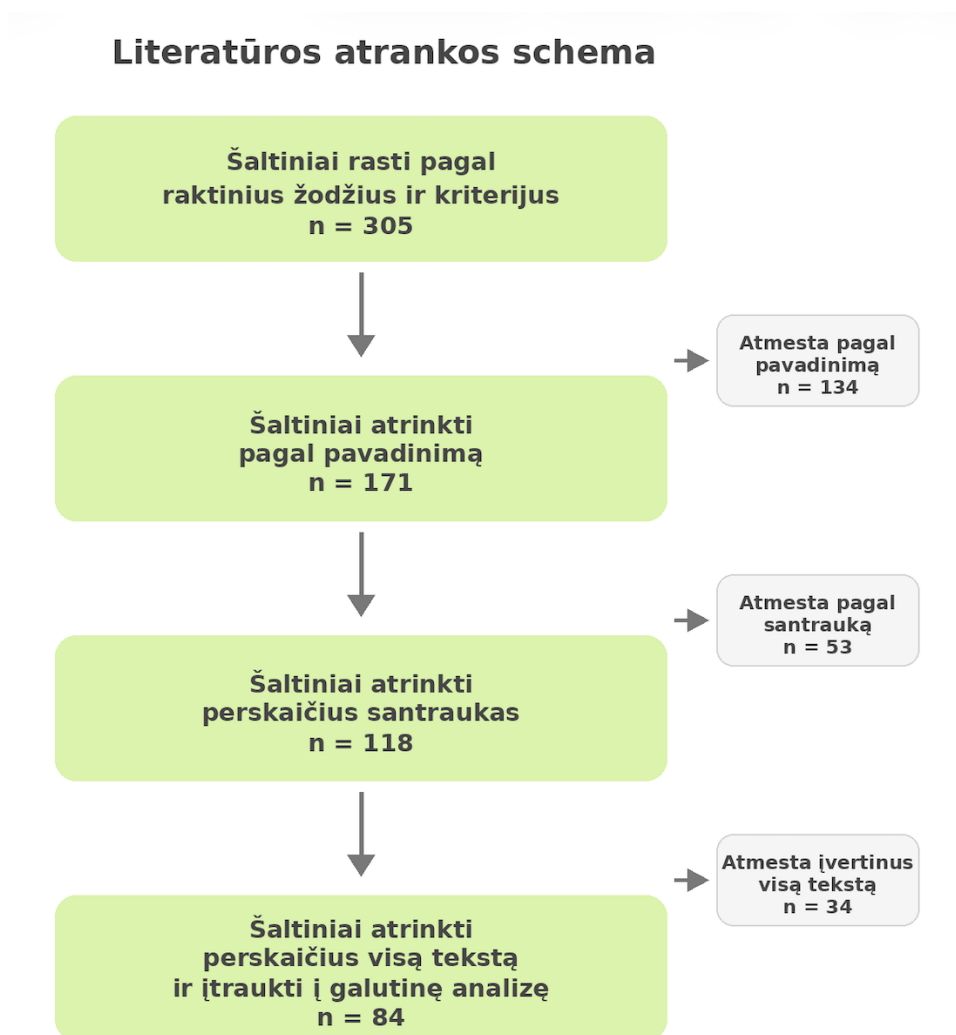
Į galutinę analizę įtraukti 84 šaltiniai. Pagal publikacijos tipą į analizę daugiausia įtraukti apžvalginiai darbai, sisteminės apžvalgos ir metaanalizės – 57 šaltiniai. Taip pat įtraukti 27 pirminiai epidemiologiniai, klinikiniai, ar kiti stebėjimo tyrimai, įskaitant 2 atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus.

Pagal publikavimo laikotarpį dauguma į galutinę analizę įtrauktų šaltinių buvo publikuoti 2016–2025 m. laikotarpiu – 60 šaltinių. Likę 24 šaltiniai buvo publikuoti 2011–2015 m. laikotarpiu. Kadangi literatūros apžvalgose įprastai pirmenybė teikiama pastarųjų 10 metų publikacijoms, 2011–2015 m. šaltiniai buvo įtraukti tik tais atvejais, kai jie buvo reikšmingi teoriniam kontekstui, metodologiškai svarbiems tyrimams ar konkrečioms darbo teminėms kryptims pagrįsti. Literatūros atrankos schema pateikta 1 schemeje.

Į analizę buvo įtraukti šaltiniai, jei jie tiesiogiai atitiko bent vieną iš šių teminių krypčių:

1. autoimuninių ligų paplitimas psichikos sutrikimų turinčių asmenų populiacijoje;
2. psichikos sutrikimų paplitimas autoimuninėmis ligomis sergančių pacientų grupėse;
3. galimi neuroimuniniai ir psichoneuroimuniniai dvikryptės sąveikos mechanizmai;
4. socialiniai, gyvenimo būdo ir biologiniai aplinkos veiksniai, susiję su autoimuninių ligų rizika ar eiga;
5. nemedikamentinės intervencijos, galinčios turėti reikšmės psichologinei savijautai, prisitaikymui prie ligos, skausmui, nuovargiui ar funkicinei būklei.

1 schema. Literatūros atrankos schema.



6. LITERATŪROS APŽVALGA

6.1 Autoimuninių ligų ir psichikos sutrikimų paplitimo sąsajos

Autoimuninių ligų ir psichikos sutrikimų paplitimo sąsajos literatūroje vertinamos dviem aspektais: psichikos sutrikimų turinčių asmenų grupėse analizuojamas autoimuninių ligų paplitimas, o autoimuninėmis ligomis sergančių pacientų grupėse – psichikos simptomų ir sutrikimų dažnis. Šie duomenys nėra vienodi visoms ligoms, todėl svarbu vertinti ne tik bendrą sąsajų tendenciją, bet ir konkrečius psichikos sutrikimus, autoimunines ligas bei tiriamas populiacijas.

Tyrimai rodo, kad su stresu susiję psichikos sutrikimai yra reikšmingi autoimuninių ligų rizikos veiksniai. Švedijoje atliktas tyrimas, apėmęs daugiau nei 100 tūkst. pacientų, kuriems diagnozuoti su stresu susiję psichikos sutrikimai, parodė, kad autoimuninių ligų dažnis šioje

grupėje siekė 9,1 atvejo 1000 asmenų stebėjimo metų, palyginti su 6,0 atvejo 1000 asmenų stebėjimo metų bendrojoje populiacijoje, o tai atitiko 36 % didesnę vėlesnę autoimuninių ligų riziką. Laiko priklausomybę vertinanti analizė parodė, kad padidėjusi rizika buvo ryškiausia per pirmuosius metus po psichikos sutrikimo diagnozės, tačiau išliko ir ilgesnėje, daugiau nei 5 metų stebėsenoje (21).

Epidemiologiniuose tyrimuose nustatoma, kad psichikos sutrikimai, ypač depresija, nerimo ir psichoziniai sutrikimai, yra susiję su didesniu autoimuninių ligų paplitimu. Didelės apimties populiaciniai bei nacionalinių registrų duomenys rodo, kad šiose pacientų grupėse autoimuninės ligos diagnozuojamos dažniau negu bendrojoje populiacijoje, nors ryšio stiprumas priklauso nuo konkretaus psichikos sutrikimo. Depresijos atveju epidemiologiniai duomenys rodo nuosekliai nustatomą ryšį – registrų tyrimų duomenimis, depresija sergantiems asmenims autoimuninės ligos diagnozuojamos maždaug 25% dažniau nei bendrojoje populiacijoje (22). Psichozinių sutrikimų atveju epidemiologiniai duomenys taip pat rodo padidėjusį autoimuninių ligų paplitimą – nacionalinių registrų tyrimai parodė, kad šizofrenija sergantiems asmenims autoimuninės ligos nustatomos maždaug 1,5 karto dažniau nei bendrojoje populiacijoje (23). Epidemiologinės apžvalgos ir meta-analizės taip pat patvirtina bendrą ryšį tarp autoimuninių ligų ir psichozinių sutrikimų (7,24–26). Tarp dažniausiai literatūroje minimų autoimuninių ligų šiose pacientų grupėse yra autoimuninis tiroiditas, reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė ir celiakija (23,27,28). Vertinant psichikos simptomų ir sutrikimų paplitimą tarp autoimuninėmis ligomis sergančių asmenų, taip pat nustatoma padidėjusi šių būklių dažnio tendencija. Danijoje atliktas prospektyvus kohortinis tyrimas, grįstas registrų duomenimis ir apėmęs daugiau nei 3,5 mln. gyventojų, parodė, kad gydymas ligoninėje ar specializuotoje sveikatos priežiūros įstaigoje dėl autoimuninės ligos buvo susijęs su 45 % didesne rizika vėliau diagnozuoti nuotaikos sutrikimą (24). Šią tendenciją papildė Jungtinės Karalystės „Our Future Health“ kohortos duomenys (n = 1,5 mln.), rodantys, kad asmenims, turintiems bent vieną iš šešių tirtų autoimuninių būklių – reumatoidinį artritą, Graveso ligą, uždegimines žarnyno ligas, sisteminę raudonąją vilkligę, išsėtinę sklerozę ar psoriazę – bent kartą gyvenime pasireiškusių afektinių sutrikimų paplitimas siekė 28,8 %, palyginti su asmenimis, neturėjusiais nė vienos iš tirtų autoimuninių būklių, o dabartiniai depresijos simptomai, vertinti PHQ-9 skale, taip pat nustatomi dažniau – 31,7 %, palyginti su 23,4 % kontrolėje (14).

Konkrečių autoimuninių ligų analizė rodo, kad psichikos simptomų paplitimas yra padidėjęs, tačiau skiriasi priklausomai nuo ligos. Reumatoidinio artrito populiacijoje depresijos paplitimas, priklausomai nuo vertinimo metodikos, svyruoja nuo 15 % iki daugiau kaip 40 %, o bent kartą gyvenime pasireiškusių nerimo sutrikimų paplitimas siekia apie 22,2 % (17,18).

Sisteminės raudonosios vilkligės atveju depresijos paplitimas literatūroje dažniausiai siekia 25–35 %, o nerimo – 25–40 %; kai kuriuose tyimuose abu rodikliai buvo apie du kartus didesni nei sveikų kontrolinių asmenų grupėse (15,19). Celiakijos populiacijoje depresija ir nerimo sutrikimai taip pat diagnozuojami dažniau nei bendrojoje populiacijoje, o jų paplitimas dažniausiai vertinamas kaip 1,5–2 kartus didesnis (16,29).

Skirtumai tarp šių ligų ryškėja vertinant ne tik depresijos ar nerimo paplitimą, bet ir platesnį psichikos simptomų spektrą. Reumatoidinio artrito atveju emociniai simptomai glaudžiai siejami su ligos aktyvumu, skausmu, nuovargiu ir funkcijos apribojimais, o daliai pacientų nustatomi ir kognityviniai sunkumai, tokie kaip sulėtėjusi informacijos apdorojimo sparta, dėmesio ir atminties pablogėjimas (30–32). Sisteminės raudonosios vilkligės atveju psichikos simptomų spektras dar platesnis, nes šiai ligai būdingas galimas centrinės nervų sistemos (CNS) įsitraukimas. Be depresijos ir nerimo, daliai pacientų pasireiškia kognityviniai sutrikimai, o neuropsichiatrinėms SRV formoms būdingi ir nuotaikos, elgesio, suvokimo bei dėmesio pokyčiai, nustatomi maždaug 30–40 % pacientų (33–35). Celiakijos atveju šalia depresijos ir nerimo dažnai aprašomi ir subklinikiniai emociniai bei somatiniai simptomai – dirglumas, somatinė įtampa, miego sutrikimai, padidėjęs emocinis reaktyvumas ir prisitaikymo sunkumai (16,29,36).

Apibendrinant, psichikos sutrikimų turinčių asmenų grupėse dažniau nustatomos autoimuninės ligos, o autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams – psichikos simptomai ir sutrikimai. Vis dėlto šie duomenys atspindi epidemiologines sąsajas, kurių stiprumas ir pobūdis skiriasi priklausomai nuo konkrečių ligų ir tiriamų populiacijų.

6.2 Autoimuninių ligų ir psichikos sutrikimų sąveikos patofiziologiniai mechanizmai

Autoimuninių ligų ir psichikos sutrikimų sąveiką aiškina keli tarpusavyje susiję neuroimuniniai procesai, kurių poveikis yra dvikryptis: psichologinis stresas gali skatinti imuninės sistemos hiperaktyvumą, o imuniniai pokyčiai gali tiesiogiai veikti centrinę nervų sistemą ir būti susiję su nuotaikos, nerimo ar kognityvinių simptomų atsiradimu. Šiuos procesus sudaro amo–hipofizės–antinksčių ašies veiklos pokyčiai, autonominės nervų sistemos (ANS) disbalansas, uždegiminių citokinų poveikis CNS ir neurouždegiminio atsako palaikymas per mikroglijos aktyvaciją. HPA ašies veiklos sutrikimai laikomi vienu iš geriausiai ištirtų mechanizmų, siejančių psichologinį stresą su imuninės sistemos pokyčiais. Lėtinis psichologinis stresas gali lemti kortizolio cirkadinio ritmo pokyčius, dėl kurių formuojasi plokštesnė paros sekrecijos kreivė (37). Užsitęsęs padidėjęs kortizolio kiekis mažina gliukokortikoidų receptorių jautrumą, o tai silpnina kortizolio gebėjimą slopinti uždegiminių mediatorių ekspresiją. Dėl to gali didėti

IL-6, TNF- α ir IL-1 β gamyba, skatinanti sisteminį uždegimą ir sudaranti palankią terpę autoimuninei aktyvacijai bei psichikos simptomų išsivystymui (37,38).

ANS veiklos pokyčiai taip pat daro reikšmingą įtaką imuninei funkcijai ir psichikos simptomams. Ilgalaikį stresą patiriantiems asmenims dažnai nustatomas simpatinės nervų sistemos hiperaktyvumas ir sumažėjęs parasimpatinis tonusas (39,40). Pastarasis atspindi sumažėjusią klajoklio nervo aktyvaciją, dėl kurios silpnėja cholinerginis priešuždegiminis refleksas – fiziologinis mechanizmas, ribojantis TNF- α ir IL-1 β išsiskyrimą iš imuninių ląstelių (41-43). Tuo tarpu simpatinės sistemos aktyvumo padidėjimas gali skatinti noradrenalino išsiskyrimą ir palaikyti pro-uždegiminių citokinų gamybą. Šių procesų sąveika gali stiprinti sisteminį uždegimą, autoimuninę reakciją ir prisidėti prie depresijos bei nerimo simptomų atsiradimo (39-40). Pro-uždegiminių citokinų padidėjimas gali atsirasti tiek dėl lėtinio psichologinio streso sukeltų uždegiminių pokyčių, tiek dėl jau aktyvių autoimuninių procesų ir turėti tiesioginį poveikį centrinei nervų sistemai (37,44,45). Jie gali veikti per du pagrindinius kelius: prasiskverbdami per uždegimo metu padidėjusio pralaidumo kraujo–smegenų barjerą arba aktyvindami periferinius klajoklio nervo aferentinius receptorių, kurie siunčia signalus į smegenų kamieną (45,46). Uždegiminiai signalai aktyvina fermentą indoleamino-2,3-dioksigenazę (IDO), kuris nukreipia triptofaną nuo serotoninino sintezės link kinurenino kelio (37,44,45). Dėl to mažėja serotoninino biosintezė ir didėja neuroaktyvių metabolitų, tokių kaip chinolino rūgštis, gamyba. Chinolino rūgštis skatina glutamato išsiskyrimą ir slopina jo reabsorbciją astroglijoje, todėl didina glutamaterginės neurotransmisijos aktyvumą ir gali sukelti eksitotoksiškumą. Šie mechanizmai siejami su depresijos, nerimo simptomų, psichomotorinio sulėtėjimo ir kognityvinių funkcijų pablogėjimo atsiradimu autoimuninių ligų kontekste (37,38,45). Svarbus vaidmuo tenka ir mikroglijos aktyvacijai. Sisteminis citokinų padidėjimas (IL-1 β , IL-6, TNF- α) didina mikroglijos reaktyvumą, skatina pro-uždegiminių mediatorių ir azoto oksido gamybą bei didina glutamato išsiskyrimą. Taip susiformuoja neurouždegiminis atsakas, galintis prisidėti prie uždegiminių procesų palaikymo (45). Mikroglia gali įgyti padidėjusio jautrumo (angl. *priming*) būseną, todėl net susilpnėjus periferiniam uždegimui CNS išlieka didesnis reaktyvumas. Tokia būklė siejama su užsitęsusia depresiniais simptomais, nerimu, skausmo sustiprėjimu ir įvairiais kognityviniais sutrikimais, būdingais autoimuninėms ligoms (40,45).

Apibendrinant, HPA ašies, ANS ir CNS neuroimuninių mechanizmų tarpusavio sąveika sudaro integruotą biologinių procesų tinklą, kuris gali sustiprinti tiek autoimuninių ligų eigą, tiek psichikos simptomų raišką. Dvikryptė psichoneuroimuninė sąveika, kai stresas didina uždegiminį aktyvumą, o uždegimas veikia smegenų veiklą ir emocinę savijautą, laikoma vienu pagrindinių mechanizmų, aiškinančių padidėjusį psichikos sutrikimų paplitimą autoimuninių

ligų kontekste. Pagrindiniai šiame skyriuje aptarti mechanizmai, jų veikimo kryptys, svarbiausi mediatoriai ir šaltiniai pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Autoimuninių ligų ir psichikos sutrikimų sąveikos patofiziologiniai mechanizmai.

Mechanizmas	Veikimo pobūdis	Kryptis	Pagrindiniai mediatoriai/ struktūros	Šaltiniai (autorius, metai)
HPA ašies disfunkcija	Sutrikdomas kortizolio cirkadinis ritmas, mažėja gliukokortikoidų receptorių jautrumas, silpnėja uždegimo slopinimo mechanizmas	Psichologinis stresas → autoimuniniai procesai	Kortizolis, gliukokortikoidų receptoriai, IL-6, TNF- α , IL-1 β	Yin et al., 2024 (37); Sawicki, McKim, 2020 (38)
ANS disbalansas	Didėja simpatinis aktyvumas, mažėja parasimpatinis tonusas, silpnėja cholinerginis priešuždegiminis refleksas	Psichologinis stresas → autoimuniniai procesai/depresija, nerimas	Klajoklis nervas, noradrenalinas, TNF- α , IL-1 β	Pavlov, 2021 (39); Sălcudean et al., 2025 (40); Reardon et al., 2018 (41); Pavlov, Tracey, 2012 (42); Bonaz et al., 2017 (43)
Uždegiminiai citokinai	Sisteminiai citokinai veikia CNS ir keičia neurotransmisiją: mažėja serotonino sintezė ir skatinamas glutamaterginis aktyvumas	Autoimuniniai procesai/psichologinis stresas → depresija, nerimas, kognityviniai sutrikimai, psichomotorinis sulėtėjimas	IL-6, TNF- α , IL-1 β , CRB, triptofanas, kinureninas, chinolino rūgštis, serotoninas, glutamatas	Yin et al., 2024 (37); Miller, Raison, 2016 (44); Dantzer, 2018 (45); D'Mello, Swain, 2014 (46)
Mikroglijos aktyvacija / neurouždegimas	Sisteminiai citokinai didina mikroglijos reaktyvumą ir palaiko neurouždegimą	Autoimuniniai procesai/psichologinis stresas → depresija, nerimas, kognityviniai sutrikimai, skausmo stiprėjimas	Mikroglia, IL-1 β , IL-6, TNF- α , azoto oksidas, glutamatas	Sălcudean et al., 2025 (40); Dantzer, 2018 (45)

6.3 Biopsichosocialinių veiksnių grupės, susijusios su autoimuninėmis ligomis

6.3.1 Socialinių determinantų reikšmė autoimuninių ligų rizikai

Socialiniai determinantai apima socialines ir ekonomines sąlygas, susijusias su sveikata, ligų rizika ir sveikatos priežiūros paslaugų prieinamumu. Vienas svarbiausių socialinių determinantų yra socioekonominis statusas, kuris paprastai vertinamas pagal asmens išsilavinimą, pajamas ir užimtumą. Literatūroje pabrėžiama, kad šie rodikliai gali būti susiję su autoimuninių ligų paplitimo netolygumais, tačiau jų reikšmė skiriasi priklausomai nuo konkrečios ligos ir tiriamos populiacijos (47).

Išsilavinimo ir autoimuninių ligų rizikos ryšys nagrinėtas apžvalginame darbe, apimančiame Mendelio randomizacijos ir tradicinių epidemiologinių tyrimų duomenis. Nurodoma, kad aukštesnis išsilavinimo lygis siejosi su mažesne psoriazės, reumatoidinio artrito ir hipotirozės rizika, tuo tarpu kitų autoimuninių ligų, įskaitant sisteminę raudonąją vilkligę ar 1 tipo cukrinį diabetą, atžvilgiu reikšmingų sąsajų nenustatyta. Kai kuriuose Mendelio randomizacijos tyrimuose aukštesnis išsilavinimo lygis buvo siejamas net su 50–60 % mažesne reumatoidinio artrito rizika, o dalis šio ryšio aiškinta modifikuojamais veiksniais, tokiais kaip rūkymas ir kūno masės indeksas (48). Šie duomenys rodo, kad išsilavinimo reikšmė autoimuninių ligų kontekste nėra universali ir priklauso nuo ligos patogenezės bei fenotipo.

Reumatoidinio artrito atveju socioekonominių veiksnių reikšmė nagrinėta populiacioniame tyrime, kuriame vertinti tiek ligos paplitimo, tiek paciento funkcinės būklės rodikliai. Nustatyta, kad aukštesnis išsilavinimo lygis siejosi su mažesniu reumatoidinio artrito paplitimu: vidutinis išsilavinimo lygis – su maždaug 45 % mažesniu, o aukštas – su maždaug 60 % mažesniu ligos paplitimu. Be to, žemesnis išsilavinimo ir pajamų lygis buvo susijęs ne tik su didesniu reumatoidinio artrito paplitimu, bet ir su prastesniais funkciniais rodikliais bei gyvenimo kokybe (49). Šie rezultatai rodo, kad socioekonominiai veiksniai RA atveju siejami tiek su didesniu ligos paplitimu, tiek su didesne ligos našta.

Ankstyvojo gyvenimo socialinių sąlygų reikšmė nagrinėta prospektyviniame kohortiniame tyrime, kuriame vertinta motinos išsilavinimo įtaka autoimuninių ligų rizikai vaikystėje. Tyrime nustatyta, kad žemesnis motinos išsilavinimo lygis siejosi su 1,54–1,81 karto didesne 1 tipo cukrinio diabeto rizika, tačiau tokios sąsajos nebuvo nustatytos kitų vertintų autoimuninių ligų, įskaitant celiakiją ir uždegimines žarnyno ligas, atžvilgiu (50). Tai rodo, kad socialiniai veiksniai ankstyvame gyvenimo laikotarpyje gali būti reikšmingi specifinėms autoimuninėms ligoms, bet neturi vienodo poveikio visam autoimuninių ligų spektrui.

Apibendrinant, socioekonominis statusas ir jo komponentai – išsilavinimas, pajamos ir užimtumas – siejami su kai kurių autoimuninių ligų rizika ir paplitimu, tačiau šios sąsajos yra selektyvios ir ligai specifinės. Reumatoidinio artrito atveju aukštesnis išsilavinimo lygis siejamas su maždaug 45–60 % mažesniu ligos paplitimu, o žemesnis motinos išsilavinimo lygis vaikystėje siejamas su 1,54–1,81 karto didesne 1 tipo cukrinio diabeto rizika. Turimi duomenys leidžia teigti, kad socialinių determinantų reikšmė autoimuninių ligų kontekste gali pasireikšti skirtingais mechanizmais ir skirtingais gyvenimo laikotarpiais, todėl jų poveikis negali būti vienodai apibendrinamas visam autoimuninių ligų spektrui.

6.3.2 Gyvenimo būdo veiksniai autoimuninių ligų kontekste

Gyvenimo būdo veiksniai autoimuninių ligų kontekste analizuojami kaip kasdieniai įpročiai ir pasirinkimai, galintys turėti reikšmės ligos rizikai ir eigai dėl poveikio uždegimui ir imuninės sistemos reguliacijai. Skirtingai nuo struktūrinių veiksnių, aptartų ankstesniame skyriuje, gyvenimo būdas apima individualaus lygmens įpročius ir pasirinkimus, kurie gali kisti laikui bėgant ir būti susiję su bendra fizine bei psichikos sveikata.

Fizinis aktyvumas siejamas su mažesniu sisteminiu uždegimu ir palankesne imunine reguliacija. Apžvalginiai tyrimai rodo, kad reguliarus vidutinio intensyvumo fizinis aktyvumas siejamas su mažesne C reaktyviojo baltymo (CRB), interleukino-6 (IL-6) ir naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) koncentracija kraujyje. Tuo pačiu nustatyta, kad depresija, nerimo sutrikimai ir lėtinis stresas siejami su mažesniu fizinio aktyvumo lygiu, o autoimuninėmis ligomis sergantys pacientai dažnai patiria simptomus, ribojančius judėjimą. Dėl to sumažėjęs fizinis aktyvumas gali būti siejamas tiek su psichikos būkle, tiek su uždegiminių procesų palaikymu per biologinius mechanizmus (51,52). Konkrečių autoimuninių ligų populiacijose, ypač sergant reumatoidiniu artritu, mažesnis fizinio aktyvumo lygis siejamas su prastesne funkcinė būkle ir didesniu uždegiminiu aktyvumu; kai kuriuose tyrimuose nurodoma, kad rekomenduojamą fizinio aktyvumo lygį pasiekia tik apie 58 % pacientų (51-53).

Rūkymas yra vienas nuosekliausiai su autoimuninėmis ligomis siejamų gyvenimo būdo veiksnių tiek ligos išsivystymo rizikos, tiek eigos kontekste. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad rūkantiems asmenims reumatoidinio artrito rizika yra padidėjusi maždaug 1,5–2 kartus, ypač seropozityvaus reumatoidinio artrito atvejais, o kai kuriuose tyrimuose išsėtinės sklerozės rizikos padidėjimas tarp rūkančiųjų siekė apie 50 % (54,55). Rūkymas taip pat siejamas su sisteminės raudonosios vilkligės rizikos padidėjimu, nors šis ryšys aprašomas ne taip nuosekliai kaip reumatoidinio artrito ar išsėtinės sklerozės atvejais (54). Svarbu tai, kad rūkymas ne visada nutraukiamas ir po autoimuninės ligos diagnozės – ankstyvo reumatoidinio artrito tyrime

nustatyta, kad tarp diagnozės metu rūkusių moterų tik apie 40 % vėlesniu laikotarpiu galutinai metė rūkyti. Lyginant rūkalius su nerūkančiais pacientais, rūkantieji pasižymėjo sunkesne ligos eiga, didesniu funkciniu neįgalumu bei ryškesniais radiologiniais sąnarių pažeidimais, tai rodo, kad rūkymas veikia ne tik kaip ligos išsivystymo rizikos veiksnys, bet ir kaip aktyvus ligos eigos modifikatorius (56).

Alkoholio vartojimo ryšys su autoimuninėmis ligomis aprašomas nevienareikšmiškai. Kai kuriuose populiaciniuose tyrimuose nustatyta, kad saikingas alkoholio vartojimas, dažniausiai apibrėžiamas kaip iki vieno standartinio alkoholinio gėrimo per dieną moterims ir iki dviejų vyrams, siejamas su mažesne reumatoidinio artrito rizika, kuri kai kuriuose tyrimuose buvo sumažėjusi apie 20–30 % (57). Panašūs rezultatai aprašyti ir išsėtinės sklerozės atveju, kur didesnis alkoholio vartojimas buvo susijęs su maždaug 40–50 % mažesniais šansais susirgti, palyginti su nevartojančiais asmenimis (58). Manoma, kad ši sąsaja gali būti susijusi su saikingo alkoholio vartojimo poveikiu uždegiminių citokinų profiliui ir mažesniu sisteminiu uždegimu, nors tikslūs mechanizmai išlieka ne iki galo aiškūs. Vis dėlto pabrėžiama, kad žalingas ar nereguliuojamas alkoholio vartojimas siejamas su padidėjusiu sisteminiu uždegimu ir imuninių funkcijų sutrikimais, o alkoholio vartojimo pobūdis gali kisti esant psichikos sutrikimams, kas apsunkina šio veiksnio interpretaciją (57,58).

Mitybos įpročiai literatūroje siejami su autoimuninių ligų eiga, ypač sergant autoimuninėmis reumatinėmis ligomis. Tyrimuose nurodoma, kad psichologinis stresas ir emociniai sutrikimai dažnai susiję su padidėjusiu energiška tankių, bet maistine verte skurdesnių produktų vartojimu bei sumažėjusiu priešuždegiminį poveikį turinčių maisto komponentų suvartojimu, o šios sąsajos dažniausiai aiškinamos emocinio valgymo mechanizmais (59). Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų grupėje nutukimas nustatytas 40,2 % tiriamųjų, o prastesni valgymo įpročiai buvo susiję su didesniu nerimo ir depresijos lygiu bei prastesne gyvenimo kokybe (60,61). Tokie mitybos modeliai siejami ir su didesniu uždegiminių žymenų aktyvumu ir ligos simptomų intensyvumu, nors turimi duomenys daugiausia apsiriboja autoimuninėmis reumatinėmis ligomis (59).

Papildų vartojimas taip pat nagrinėjamas autoimuninių ligų kontekste, ypač tais atvejais, kai kalbama apie medžiagas, galinčias turėti reikšmės imuninei reguliacijai. Vienas dažniausiai šiuo aspektu aptariamų papildų yra vitaminas D (62,63). Tyrimuose nurodoma, kad vitamino D trūkumas dažnai nustatomas pacientams, sergantiems autoimuninėmis ligomis, tačiau jo paplitimas skirtingose ligų grupėse nėra vienodas. Pavyzdžiui, viename tyrime vitamino D stoka nustatyta apie 52 % reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, nevartojusių vitamino D papildų, o sisteminė raudonąja vilklige sergančių pacientų grupėje vitamino D

nepakankamumas ir trūkumas nustatyti atitinkamai 46 % ir 22,5 % atvejų (64,65). Vaikų ir paauglių, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje vitamino D stoka nustatyta apie 46 % tiriamųjų (66). Žemas vitamino D lygis taip pat siejamas su didesniu depresinių simptomų paplitimu. Ši sąsaja aiškinama tuo, kad vitaminas D dalyvauja ne tik imunoreguliacijoje, bet ir neurobiologiniuose procesuose, susijusiuose su nuotaikos reguliacija. Lėtinis uždegimas autoimuninėse ligose keičia vitamino D metabolizmą ir didina jo sunaudojimą imuninėse ląstelėse, dėl ko sumažėja 25-hidroksivitamino D koncentracija kraujyje. Todėl vitamino D trūkumas autoimuninių ligų kontekste gali būti vienas iš veiksnių, siejančių uždegimą ir depresinių simptomų dažnį. Vitamino D poveikis imuninei sistemai siejamas su T limfocitų diferenciacijos reguliacija, uždegiminių citokinų slopinimu ir imunologinės tolerancijos palaikymu, o genetiniai vitamino D receptoriaus polimorfizmai gali lemti, kad šie imunomoduliaciniai poveikiai skirtingiems individams pasireiškia nevienodu stiprumu, net esant panašiai vitamino D koncentracijai kraujyje (62,63,67). Tai reikšminga autoimuninių ligų kontekste, nes nevienodo stiprumo vitamino D imunomoduliacinis poveikis gali lemti individualius skirtumus uždegiminių procesų reguliacijoje ir ligos eigoje.

Apibendrinant, gyvenimo būdo veiksniai autoimuninių ligų kontekste siejami tiek su ligos rizika, tiek su jos eiga ir uždegiminių procesų reguliacija. Rūkymas siejamas su maždaug 1,5–2 kartus didesne reumatoidinio artrito rizika, o kai kuriuose tyrimuose išsėtinės sklerozės rizika tarp rūkančiųjų buvo apie 50 % didesnė. Tuo tarpu mažesnis fizinis aktyvumas, nepalankūs mitybos įpročiai ir dažna vitamino D stoka, nustatyta apie 52 % reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, labiau siejami su prastesne funkcinė būkle, didesniu uždegiminiu aktyvumu ir didesne ligos našta. Tai leidžia gyvenimo būdo veiksnius vertinti kaip reikšmingus autoimuninių ligų eigą moduluojančius veiksniai.

6.3.3 Biologiniai veiksniai

Autoimuninių ligų išsivystymas ir eiga siejami ne tik su socialiniais ar elgsenos veiksniais, bet ir su biologiniais aplinkos veiksniais. Tarp svarbiausių tokių veiksnių literatūroje išskiriami infekciniai agentai ir žarnyno mikrobiotos pokyčiai, galintys prisidėti prie autoimuninių procesų atsiradimo ar jų eigos pokyčių per imuninės sistemos reguliacijos mechanizmus.

Infekcijos siejamos su autoimuninių procesų atsiradimu ir palaikymu, o apžvalginiuose darbuose dažniausiai išskiriami virusai, ypač Epstein–Barr virusas, kaip galimi autoimuninių atsaką skatinantys veiksniai. Šių patogenų poveikis siejamas su molekulinės mimikrijos, „bystander“ aktyvacijos (angl. *bystander activation*) ir epitopų plitimo (angl. *epitope*

spreading) mechanizmais, dėl kurių imuninė sistema gali pradėti atpažinti šeimininko audinius kaip svetimus (68,69). Literatūroje ypač dažnai aptariamos Epstein–Barr viruso sąsajos su sisteminė raudonąja vilklige ir išsėtine skleroze; pavyzdžiui, viename didelės apimties kohortiniame tyrime, apėmusiame daugiau nei 10 mln. jaunų suaugusiųjų JAV kariuomenėje, iš kurių 955 tarnybos laikotarpiu buvo diagnozuota išsėtinė sklerozė, nustatyta, kad po Epstein–Barr viruso infekcijos išsėtinės sklerozės rizika padidėjo 32 kartus. Sisteminės raudonosios vilkligės atveju metaanalizėje nustatyta, kad EBV infekcijos žymenys pacientų grupėje buvo dažnesni nei kontrolinėje: EBV antikūnų nustatymo šansų santykis buvo 2,06–7,70, o EBV DNR nustatymo šansų santykis – 3,86 (70,71). Tačiau infekciniai veiksniai laikomi svarbiais ne kaip tiesioginė autoimuninių ligų priežastis, bet kaip galimi jų atsiradimą ir eigą moduliuojantys veiksniai genetiškai predisponuotiems asmenims, nes pasikartojančios ar lėtinės infekcijos gali palaikyti uždegiminį aktyvumą ir prisidėti prie ligos paūmėjimų (68,69). Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama žarnyno mikrobiotos vaidmeniui autoimuninių ligų patogenezėje. Žarnyno mikrobiota dalyvauja imuninės sistemos reguliacijoje: ji palaiko žarnyno barjero funkciją, veikia mikrobinės kilmės metabolitų, ypač trumpos grandinės riebalų rūgščių, gamybą ir per įgimto imuniteto receptorius daro įtaką T limfocitų diferenciacijai bei imunologinės tolerancijos palaikymui (72,73). Sutrikus šiai pusiausvyrai ir išsivysčius disbiozei, mažėja mikrobiotos įvairovė, kinta pagrindinių bakterinių taksonų gausa, o šie pokyčiai gali sutrikdyti imunologinę toleranciją ir stiprinti uždegiminiuosius procesus. Autoimuninių ligų kontekste tokie mikrobiotos pokyčiai dažniausiai aptariami sergant uždegiminėmis žarnyno ligomis, reumatoidiniu artritu ir HLA-B27 asociuotomis ligomis, kur jie aprašomi kaip susiję su pakitusiu imuniniu atsaku ir vietinio bei sisteminio uždegimo palaikymu (74,75). Vis dėlto priežastinis disbiozės ir autoimuninių ligų ryšys laikomas sudėtingu ir dvikrypčiu, nes autoimuniniai procesai bei jų gydymas taip pat gali keisti mikrobiotos sudėtį (74).

Apibendrinant, infekciniai veiksniai ir žarnyno mikrobiotos pokyčiai yra svarbūs biologiniai aplinkos komponentai, galintys prisidėti prie autoimuninių procesų atsiradimo ar jų eigos pokyčių. Ryškiausios sąsajos nustatytos su Epstein–Barr virusu: po infekcijos išsėtinės sklerozės rizika padidėjo 32 kartus, o sisteminės raudonosios vilkligės atveju EBV žymenys pacientams buvo nustatomi dažniau nei kontrolėje. Šie veiksniai veikia per sudėtingus imuninės sistemos reguliacijos mechanizmus ir gali turėti reikšmės tiek ligos atsiradimui, tiek jos eigai, ypač genetiškai predisponuotų asmenų grupėse.

Šiame skyriuje aptartos biopsichosocialinių veiksmų grupės apibendrintos 2 lentelėje, kurioje pateikiami pagrindiniai socialiniai, gyvenimo būdo, biologiniai ir psichikos sveikatos veiksniai, siejami su autoimuninių ligų rizika, eiga ar ligos našta.

2 lentelė. Biopsichosocialiniai veiksniai

Biopsichosocialinių veiksnių grupės	Veiksniai	Rezultatai	Šaltiniai (autorius, metai)
Psichikos sveikata	Psichikos sutrikimai ir simptomai	Psichikos sutrikimai ir simptomai dažniau nustatomi autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams ir siejami su didesne ligos našta, prastesne gyvenimo kokybe, skausmu, nuovargiu bei funkcijos ribojimu; psichikos sutrikimų turinčių asmenų grupėse taip pat dažniau aprašomas autoimuninių ligų paplitimas.	Mudra Rakshasa-Loots et al., 2025 (14); Zhang et al., 2017 (15); Clappison et al., 2020 (16); Drakes et al., 2025 (17); Matcham et al., 2013 (18); Moustafa et al., 2020 (19); Song et al., 2018 (21); Andersson et al., 2015 (22); Chen et al., 2012 (23); Benros et al., 2013 (24)
Socialiniai determinantai	Socioekonominis statusas (išsilavinimas, pajamos, užimtumas)	Aukštesnis išsilavinimas siejamas su mažesne psoriazės, reumatoidinio artrito ir hipotirozės rizika; žemesnis išsilavinimo ir pajamų lygis RA atveju siejamas su prastesniais funkciniais rodikliais ir gyvenimo kokybe; žemesnis motinos išsilavinimo lygis siejamas su didesne 1 tipo cukrinio diabeto rizika vaikystėje	Calixto, Anaya, 2014 (47); Freire de Carvalho, 2025 (48); Ausserwinkler et al., 2025 (49); Andersson White et al., 2023 (50)
Gyvenimo būdo veiksniai	Fizinis aktyvumas	Mažesnis fizinis aktyvumas siejamas su didesniu sisteminiu uždegimu, prastesne imunine reguliacija ir blogesne funkcinė būkle; sergant RA rekomenduojamą fizinio aktyvumo lygį pasiekia tik dalis pacientų	Duggal et al., 2019 (51); Gleeson et al., 2011 (52); Lukovic et al., 2024 (53)
	Rūkymas	Siejamas su didesne RA rizika, sunkesne ligos eiga, didesniu funkciniu neįgalumu ir ryškesniais radiologiniais pažeidimais; panašios sąsajos aprašytos ir SRV, IS kontekste	Speyer, Costenbader, 2018 (54); Chang et al., 2014 (55); Sparks et al., 2018 (56)
	Alkoholis	Saikingas vartojimas kai kuriuose tyrimuose siejamas su mažesne RA ir IS rizika, tačiau ryšys išlieka nevienareikšmis	Sundström et al., 2015 (57); Hedström et al., 2014 (58)

	Mitybos įpročiai	Sergant autoimuninėmis reumatinėmis ligomis stresas ir emociniai sutrikimai siejami su emociniu valgymu, kaloringesnio ir mažiau maistingo maisto pasirinkimu bei mažesniu priešuždegiminių komponentų suvartojimu	Pagliai et al., 2022 (59)
	Vitaminas D	Sergant autoimuninėmis ligomis dažnai nustatomas vitamino D nepakankamumas ar trūkumas, ypač tarp RA, SRV ir 1 tipo CD pacientų; siejamas su didesniu depresinių simptomų paplitimu	Athanassiou et al., 2023 (62); Dankers et al., 2017 (63); Raczekiewicz et al., 2015 (64); Salman-Monte et al., 2016 (65); Barot et al., 2025 (66); Bizzaro et al., 2019 (67)
Biologiniai aplinkos veiksniai	Infekcijos	Virusai, ypač Epstein–Barr virusas, siejami su autoimuninių procesų atsiradimu ir palaikymu; reikšmingi ne kaip tiesioginė priežastis, o kaip galimi klinikinį pasireiškimą paspartinantys veiksniai genetiškai predisponuotiems asmenims	Johnson, Jiang, 2023 (68); Smatti et al., 2019 (69); Bjornevik et al., 2022 (70); Li et al., 2019 (71)
	Žarnyno mikrobiotos pokyčiai	Disbiozė siejama su imunologinės tolerancijos sutrikimu ir uždegiminių procesų stiprėjimu; dažniausiai aptariama sergant uždegiminėmis žarnyno ligomis, RA ir HLA-B27 asocijuotomis ligomis	Belkaid, Hand, 2014 (72); Honda, Littman, 2016 (73); Ruff et al., 2020 (74); Rosenbaum, Asquith, 2018 (75)

6.4 Nemedikamentinės intervencijos

6.4.1 Psichoterapinės intervencijos ir psichoedukacija autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams

Autoimuninėmis ligomis sergančių pacientų prisitaikymui prie ligos reikšmingą įtaką daro ligos suvokimas, įveikos strategijos, skausmas ir funkcinis neįgalumas (76). Prisitaikymas prie lėtinės ligos literatūroje apibūdinamas kaip dinamiškas procesas, kuris kinta priklausomai nuo ligos aktyvumo, simptomų naštos ir paciento turimų psichologinių išteklių, todėl psichoterapinės intervencijos šioje srityje orientuotos ne tik į emocinių simptomų mažinimą, bet ir į paciento santykio su liga bei kasdienio funkcionavimo modelių keitimą (77).

Kognityvinė elgesio terapija ir kitos jai artimos struktūruotos psichologinės intervencijos yra vienos dažniausiai tirtų psichologinių intervencijų reumatologinių ligų kontekste. Atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime reumatoidiniu artritu sergantys pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: vienai grupei kartu su įprasta medicinine priežiūra buvo taikyta kognityvine elgesio terapija grįsta internetinė savipagalbos programa, o kitai grupei kartu su įprasta priežiūra buvo pateikta edukacinė informacija apie ligą. Po 3 mėnesių intervencijos grupėje nustatytas reikšmingai didesnis psichologinės gyvenimo kokybės pagerėjimas, palyginti su kontroline grupe, o šis poveikis išliko ir po 6 mėnesių. Intervencijos grupėje taip pat labiau sumažėjo depresijos, nerimo ir nuovargio simptomai bei pagerėjo socialinis ir darbinis funkcionavimas. Vis dėlto fizinės gyvenimo kokybės, skausmo ir negalios rodiklių skirtumai tarp grupių nebuvo reikšmingi (78). Šie duomenys rodo, kad struktūruotos psichologinės intervencijos gali būti reikšmingos mažinant psichologinius simptomus ir gerinant psichosocialinį funkcionavimą autoimuninių ligų kontekste.

Sisteminės raudonosios vilkligės atveju atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime buvo vertintas 8 grupinių dėmesingumu grįstos kognityvinės terapijos sesijų poveikis psichologiniams simptomams ir gyvenimo kokybei: intervencijos grupėje ši programa buvo taikoma papildomai prie įprastos medicininės priežiūros, o kontrolinėje grupėje pacientams buvo tęsiama tik įprasta priežiūra. Pacientų grupėje, kuriai taikyta dėmesingumu grįsta kognityvinė terapija, reikšmingai sumažėjo somatinių simptomų, nerimo, socialinės disfunkcijos ir depresijos rodikliai, taip pat reikšmingai pagerėjo bendros sveikatos, emocinės gerovės, socialinio funkcionavimo ir bendros gyvenimo kokybės rodikliai. Šie pokyčiai buvo vertinti ir po 6 mėnesių: poveikis psichologiniams simptomams ir psichologiniams gyvenimo kokybės komponentams išliko stabilus, o fizinės gyvenimo kokybės komponentų pagerėjimas buvo mažiau pastovus (79).

Atskirų atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų duomenis papildė sisteminės apžvalgos, kuriose psichologinės intervencijos reumatologinių ligų kontekste dažniausiai siejamos su geresne psichologine savijauta, mažesniu stresu ir geresniu prisitaikymu prie ligos, nors jų poveikis biologiniams ligos aktyvumo rodikliams išlieka mažiau nuoseklus (80). Sisteminė apžvalga apie psichologines intervencijas sergant reumatoidiniu artritu parodė, kad šios intervencijos dažniausiai buvo susijusios su palankiais pokyčiais skausmo, nuovargio, funkcinio neįgalumo, nerimo ir depresijos srityse, o didesnis veiksmingumas nustatytas taikant ilgesnės trukmės intervencijas su palaikomuoju komponentu; kai kuriuose tyrimuose depresijos rodiklių pagerėjimas išliko iki 8,5 mėnesio (81).

Greta kognityvinės elgesio terapijos ir kitų struktūruotų psichologinių intervencijų literatūroje aptiriamos ir meditacija bei dėmesingumu grįstos praktikos, priskiriamos kūno–proto intervencijoms. Apžvalginiai darbai rodo, kad jos gali būti susijusios su kortizolio, uždegiminių mediatorių ir kitų streso reguliacijos rodiklių pokyčiais, tačiau šie rezultatai tarp tyrimų išlieka nevienareikšmiai dėl skirtingos intervencijų trukmės, intensyvumo, tiriamų populiacijų ir vertintų biologinių žymenų (82,83). Reikšmingi biologiniai pokyčiai dažniau nustatyti viengrupiuose tyrimuose, o atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose jie patvirtinti rečiau, todėl šių intervencijų klinikinė reikšmė dar nėra aiškiai apibrėžta (84).

Vis dėlto literatūroje pateikiami ir mažiau optimistiški rezultatai. Sisteminiame tyrimų apibendrinime, nagrinėjusiame intervencijas depresijai ir nerimui sergant reumatoidiniu artritu, nustatyta, kad tokių tyrimų yra nedaug, jų imtys mažos, o įrodymų lygis išlieka žemas ar vidutinis. Be to, tuo metu turimi duomenys neparodė statistiškai reikšmingo depresijos simptomų sumažėjimo taikant psichologines intervencijas reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, o tyrimų, kuriuose būtų vertintos nerimui skirtos specifinės intervencijos, apskritai nebuvo nustatyta. Panaši metodologiškai tvirtų tyrimų stoka matoma ir kitų autoimuninių ligų srityje, todėl didžioji dalis šios temos duomenų vis dar grindžiama reumatoidinio artrito ir, mažesniu mastu, sisteminės raudonosios vilkligės populiacijomis (80,85). Tai rodo, kad nors psichoterapinės intervencijos yra perspektyvios, jų veiksmingumas ne visais atvejais vienodai aiškus ir vis dar reikalingi didesni, metodologiškai tvirtesni tyrimai.

Kadangi lėtinis skausmas yra viena dažniausių ir labiausiai pacientų kasdienį funkcionavimą veikiančių autoimuninių ligų problemų, psichoterapinių intervencijų veiksmingumas dažnai vertinamas ir per jų poveikį skausmo suvokimui bei įveikai. Kognityviniai ir elgesio metodai, taikomi lėtinio skausmo kontekste, siejami su mažesniu skausmo katastrofizavimu ir geresnėmis įveikos strategijomis. Skausmas šiuo atveju suprantamas kaip kompleksinis biopsichosocialinis reiškiny, kurio intensyvumas gali kisti net ir nepakitus objektyviems ligos aktyvumo rodikliams (86,87). Todėl psichoedukacija ir psichoterapinės intervencijos

autoimuninių ligų kontekste reikšmingos ne vien dėl poveikio emociniams simptomams, bet ir dėl gebėjimo keisti paciento skausmo suvokimą, savireguliaciją bei elgesinį atsaką į ligą.

Joga dažniau nagrinėjama platesniame lėtinio skausmo, o ne tiesiogiai autoimuninių ligų kontekste. Sisteminių apžvalgų duomenimis, sergant lėtiniu nespecifiniu juosmens skausmu joga gali būti susijusi su nedideliais funkcijos ir skausmo pagerėjimais, tačiau jų klinikinė reikšmė dažnai vertinama kaip nedidelė, o kai kuriuose tyrimuose nustatyta ir didesnė nepageidaujamų reiškinių rizika, palyginti su neveiklumu (88). Todėl jogos duomenys šiame skyriuje pirmiausia padeda suprasti bendresnį kūno–proto intervencijų poveikį lėtinio skausmo reguliacijai, bet negali būti tiesiogiai perkeliama autoimuninių ligų populiacijoms be papildomų specifinių tyrimų.

Apibendrinant, psichologinės intervencijos, psichoedukacija, meditacija ir dėmesingumu grįstos praktikos autoimuninių ligų kontekste dažniausiai siejamos su geresne psichologine savijauta, geresniu prisitaikymu prie ligos ir palankesne funkcinė būkle, tačiau šiuos duomenis reikia vertinti atsargiai. Nors dalis randomizuotų tyrimų ir sisteminių apžvalgų rodo teigiamą tokių intervencijų poveikį, bendras įrodymų pagrindas išlieka ribotas: tyrimų skaičius nedidelis, jų imtys dažnai mažos, o rezultatai ne visada nuoseklūs ar lengvai pritaikomi skirtingų autoimuninių ligų populiacijoms. Dėl to šios intervencijos vertinamos kaip perspektyvi, tačiau dar nepakankamai ištirta pagalbos kryptis, kuriai pagrįsti reikalingi didesni ir metodologiškai tvirtesni tyrimai.

6.4.2 Fizinis aktyvumas

Fizinis aktyvumas autoimuninių ligų kontekste aptariamas kaip gydymo priemonė, galinti turėti reikšmės psichologinei savijautai, nuovargiui, skausmui ir kasdieniam funkcionavimui. Jo poveikis siejamas su fizinio pajėgumo didėjimu, streso atsako reguliacija, skausmo suvokimo pokyčiais ir galimu imuninės sistemos aktyvumo moduliavimu.

Sisteminė apžvalga su metaanalize, apėmusi artritu sergančius suaugusiuosius, parodė, kad fizinis aktyvumas siejamas su depresijos simptomų sumažėjimu, tačiau autoriai kartu pabrėžė papildomų gerai suplanuotų tyrimų poreikį (89). Kitų sisteminių apžvalgų duomenimis, fizinis aktyvumas sergant reumatoidiniu artritu, spondiloartritu ir psoriaziniu artritu gali būti susijęs su geresne gyvenimo kokybe ir geresniu pačių pacientų vertinamu funkcionavimu, tačiau poveikio dydis dažniausiai buvo nedidelis, o tyrimų metodologija ir taikytos fizinio aktyvumo programos skyrėsi (90). Nuovargio mažinimo kontekste fizinis aktyvumas taip pat vertinamas kaip galima pagalbinė priemonė sergant reumatoidiniu artritu, tačiau Cochrane apžvalgoje jo poveikis apibūdintas kaip mažas, todėl šios srities įrodymai išlieka riboti (91).

Fizinio aktyvumo tyrimuose taip pat vertinami ne tik pacientų jaučiami simptomai, bet ir ligos aktyvumo bei uždegimo rodikliai. Metaanalitinėje apžvalgoje, apėmusioje reumatoidiniu artritu ir kelio osteoartritu sergančius pacientus, fizinio aktyvumo intervencijos buvo susijusios su mažesniu ligos aktyvumu pagal DAS28 ir mažesniu eritrocitų nusėdimo greičiu, tačiau nuoseklaus poveikio kitiems uždegiminiams biomarkeriams, įskaitant CRP, IL-6 ir TNF- α , nenustatyta (92). Todėl fizinis aktyvumas autoimuninių ligų kontekste gali būti vertinamas kaip papildoma priemonė, kurios poveikis labiausiai siejamas su pacientų savijauta ir kasdieniu funkcionavimu, o biologinių uždegimo rodiklių pokyčiai išlieka nevienareikšmiai.

6.4.3 Socialinė parama ir grupinės intervencijos

Socialiniai santykiai autoimuninių ligų kontekste svarbūs ne tik kaip emocinio palaikymo šaltinis, bet ir kaip veiksnys, galintis turėti įtakos ligos valdymui bei psichologiniam prisitaikymui (93,94). Apžvalginiai tyrimai rodo, kad socialinė parama gali būti susijusi su sveikatai reikšmingais psichologiniais ir fiziologiniais procesais, įskaitant streso atsaką, emocinę reguliaciją ir su liga susijusį elgesį (93). Šie procesai laikomi vienu iš galimų mechanizmų, paaiškinančių, kodėl socialiniai santykiai gali būti svarbūs ir lėtinių ligų eigoje. Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimai rodo, kad svarbi ne tik socialinės paramos apimtis, bet ir jos kokybė bei atitikimas paciento poreikiams. Socialinė parama dažniausiai siejama su geresne gyvenimo kokybe ir palankesniais psichikos sveikatos rodikliais, tačiau ne visos jos formos veikia vienodai: menkai palaikanti, su paciento poreikiais nesuderinta ar jo autonomiją ribojanti aplinka gali būti susijusi su blogesne emocine savijauta ir didesne psichologine našta (94).

Socialinės paramos reikšmė ypač išryškėja vertinant gydymo režimo laikymąsi. Sisteminė literatūros analizė parodė, kad didesnė socialinė parama yra susijusi su geresne gydymo režimo laikymosi tikimybe įvairių lėtinių ligų atvejais (95). Ši išvada aktuali ir autoimuninių ligų kontekste, nes ilgalaikė terapija čia yra esminė ligos kontrolės dalis, o socialinė aplinka gali prisidėti prie gydymo plano laikymosi tiek praktiniu, tiek emociniu lygmeniu. Gydymo nesilaikymo veiksnius platesnėje imuniteto sąlygotų uždegiminių ligų grupėje apibendrinusi sisteminė apžvalga parodė, kad gydymo režimo laikymąsi stipriai veikia psichologiniai veiksniai – su gydymu susiję rūpesčiai, depresija, mažesnis pasitikėjimas savo gebėjimu laikytis gydymo bei silpnesnis įsitikinimas gydymo būtinybe. Taip pat svarbi gydytojo ir paciento santykio kokybė bei praktinės aplinkybės, tokios kaip gydymo organizavimo sudėtingumas ar kasdienės kliūtys laikytis paskirto režimo (96). Nors šis šaltinis apima ne vien autoimunines

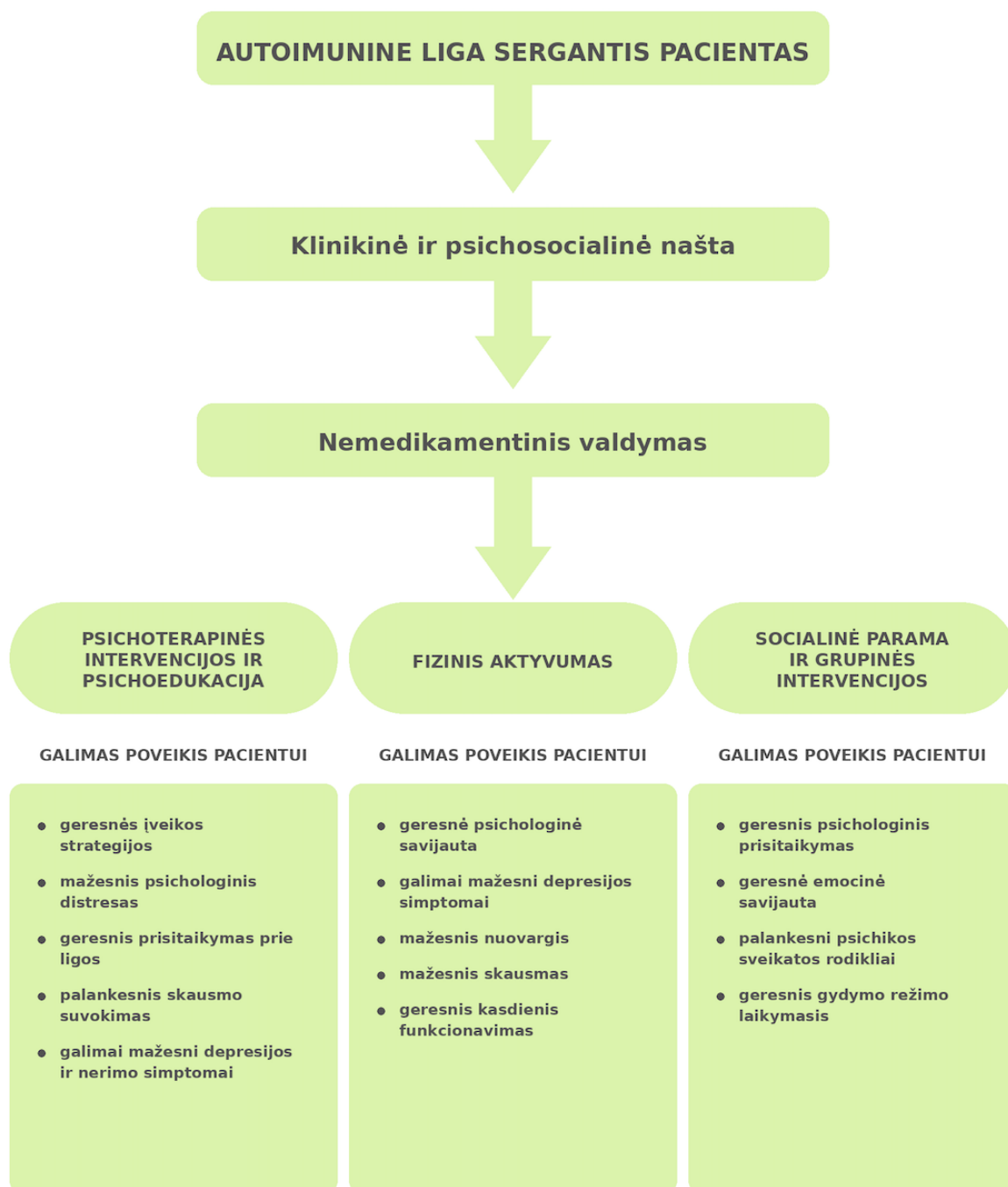
ligas, jo išvados aktualios ir autoimuninių ligų kontekste, nes ilgalaikė terapija bei jos laikymasis čia taip pat yra esminė ligos kontrolės dalis.

Grupinės ir šeimos narį įtraukiančios intervencijos dažniau tiriamos platesniame lėtinių ligų kontekste nei konkrečiai autoimuninių ligų populiacijose. Sisteminė apžvalga parodė, kad partnerio įtraukimas į ligos valdymą gali būti susijęs su geresniais psichologiniais ir adaptacijos rodikliais, tačiau šie efektai dažniausiai buvo nedideli (97). Todėl autoimuninių ligų atveju šiuos duomenis reikėtų vertinti kaip netiesioginį pagrindą, rodantį galimą socialinės aplinkos ir artimųjų įtraukimo naudą, bet ne kaip stiprius ligai specifinius įrodymus.

Apibendrinant, socialinė parama autoimuninių ligų kontekste svarbi tiek psichologiniam prisitaikymui, tiek gydymo režimo laikymuisi, tačiau jos poveikis priklauso ne tik nuo paramos apimties, bet ir nuo jos kokybės. Nors partnerį įtraukiančios ir grupinės intervencijos rodo galimą naudą, jų efektai dažniausiai išlieka nedideli, todėl praktinę reikšmę reikia vertinti atsargiai.

Pagrindinės šiame skyriuje aptartos nemedikamentinio valdymo kryptys ir jų galimas poveikis autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams apibendrinti 2 schemeje.

2 schema. Nemedikamentinio valdymo kryptys ir galimas poveikis autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams



7. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Mokslinės literatūros apžvalga atskleidė, kad autoimuninės ligos ir psichikos sutrikimai tarpusavyje susiję keliais lygmenimis – epidemiologiniu, biologiniu bei socialiniu. Literatūros duomenys rodo, kad tiek psichikos sutrikimų paplitimas tarp autoimuninėmis ligomis sergančių pacientų, tiek autoimuninių ligų paplitimas tarp psichikos sutrikimų turinčių asmenų nėra atsitiktinis gretutinis reiškinys, bet kliniškai reikšminga ir moksliskai aprašoma sąsaja.

Epidemiologiniai duomenys rodo, kad autoimuninės ligos dažniau nustatomos asmenims, turintiems depresijos, nerimo ar psichozinių sutrikimų, o tarp dažniausiai minimų ligų išskiriami reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė, celiakija ir autoimuninis tiroiditas. Vertinant priešingą kryptį, autoimuninėmis ligomis sergančių pacientų grupėse, palyginti su bendrąja populiacija, nustatoma didesnė psichikos sutrikimų rizika ir dažnesni depresijos, nerimo bei psichoziniai simptomai. Reumatoidinio artrito atveju dažniausiai aprašomi depresijos ir nerimo simptomai, glaudžiai susiję su skausmu, nuovargiu ir funkcijos ribojimu; sisteminės raudonosios vilkligės kontekste papildomai išryškėja neuropsichiatrinių ir kognityvinių simptomų spektras, o celiakijos atveju svarbi tampa ne tik depresija ar nerimas, bet ir kasdienė psichosocialinė našta, susijusi su maisto ribojimu.

Patofiziologiniu lygmeniu autoimuninių ligų ir psichikos sutrikimų sąveika dažniausiai aiškinama neuroimuniniais procesais. Literatūroje nuosekliai aptariami HPA ašies veiklos pokyčiai, autonominės nervų sistemos disbalansas, uždegiminių citokinų poveikis centrinei nervų sistemai ir mikroglijos aktyvacija. Šie mechanizmai leidžia sieti psichologinį stresą su uždegiminio aktyvumo stiprėjimu, o periferinį uždegimą – su nuotaikos, nerimo, pažintinių funkcijų ir skausmo suvokimo pokyčiais. Iš visų aptartų mechanizmų ryškiausiai literatūroje dominuoja uždegiminių citokinų vaidmuo.

Socialinių, gyvenimo būdo ir biologinių aplinkos veiksnių apžvalga parodė, kad autoimuninių ligų rizika ir eiga siejamos su platesniu kontekstu nei vien genetiniai ar imunologiniai procesai. Literatūroje rašoma, kad aukštesnis išsilavinimo lygis kai kurių ligų, pavyzdžiui, psoriazės, reumatoidinio artrito ir hipotirozės, atvejais siejamas su mažesne rizika, o žemesnis išsilavinimo ir pajamų lygis – su didesniu ligos paplitimu bei prastesniais funkciniais rodikliais. Mažesnis fizinis aktyvumas, rūkymas, nepalankūs mitybos įpročiai ir vitamino D trūkumas dažniau siejami su blogesniais autoimuninių ligų rodikliais, o saikingas alkoholio vartojimas kai kuriuose tyrimuose buvo susijęs su mažesne reumatoidinio artrito ir išsėtinės sklerozės rizika. Greta to, infekcijos ir žarnyno mikrobiotos pokyčiai išskiriami kaip svarbūs biologiniai aplinkos veiksniai, galintys prisidėti prie autoimuninių procesų atsiradimo ar jų moduliacijos.

Literatūros duomenys rodo, kad psichoterapinės, psichoedukacinės, fizinio aktyvumo ir socialinės intervencijos gali būti naudingos autoimuninėmis ligomis sergančių pacientų psichosocialinei gerovei. Dažniausiai aprašomas poveikis apima geresnę psichologinę savijautą, lengvesnį prisitaikymą prie ligos, mažesnę skausmą ir nuovargį bei geresnę funkcinę būklę. Psichologinės intervencijos dažniausiai siejamos su emocinių simptomų ir distreso mažėjimu, fizinis aktyvumas – su geresniu funkcionavimu ir mažesniu nuovargiu, o socialinė parama – su palankesniu psichologiniu prisitaikymu ir geresniu gydymo režimo laikymusi. Taigi nemedikamentinės priemonės gali būti svarbi kompleksinės autoimuninių ligų priežiūros dalis.

Apibendrinant, literatūros analizė leidžia susidaryti nuoseklų bendrą vaizdą apie autoimuninių ligų ir psichikos sutrikimų sąsajas, galimus jų mechanizmus, socialinių ir aplinkos veiksnių reikšmę bei nemedikamentinių intervencijų vietą šių ligų kontekste. Kartu svarbu atsižvelgti į tai, kad įtraukti tyrimai skyrėsi metodika, vertinimo priemonėmis ir tiriamomis populiacijomis, o šiame darbe nebuvo atliktas formalus visų straipsnių kokybinis vertinimas ir literatūros paieška neapėmė kitų duomenų bazių. Dėl to darbo rezultatai pirmiausia atspindi bendras nagrinėjamos temos kryptis ir kartu parodo tolesnių tyrimų poreikį.

8. IŠVADOS

1. Psichikos sutrikimų ir simptomų paplitimas tarp autoimuninėmis ligomis sergančių pacientų yra didesnis nei bendrojoje populiacijoje, o tarp psichikos sutrikimų turinčių asmenų taip pat dažniau nustatomos autoimuninės ligos; klinikinė raiška skiriasi priklausomai nuo konkrečios ligos.
2. Autoimuninių ligų ir psichikos sutrikimų sąveiką gali aiškinti keli tarpusavyje susiję neuroimuniniai mechanizmai, iš kurių literatūroje labiausiai ištirti uždegiminiai citokinai, o HPA ašies, autonominės nervų sistemos ir neurouždegiminiai mechanizmai, nors teoriškai svarbūs, klinikiniuose tyrimuose vertinami rečiau.
3. Socialiniai, gyvenimo būdo ir biologiniai aplinkos veiksniai gali turėti reikšmės autoimuninių ligų rizikai, eigai ir bendrai ligos naštai, tačiau jų poveikis nėra vienodas visam autoimuninių ligų spektrui ir priklauso nuo konkrečios ligos bei tiriamos populiacijos.
4. Nemedikamentinės intervencijos autoimuninių ligų kontekste gali būti naudingos psichologinei savijautai, prisitaikymui prie ligos, skausmui, nuovargiui ir funkciniai būklei, tačiau jų veiksmingumo įrodymai išlieka nevienodo stiprumo, todėl šiai sričiai reikalingi tolesni aukštos kokybės ir ligai specifiskesni tyrimai.

9. LITERATŪRA

1. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today*. 1993 Sep;14(9):426-30. doi: 10.1016/0167-5699(93)90244-F. PMID: 8216719.
2. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015 Oct;278(4):369-95. doi: 10.1111/joim.12395. Epub 2015 Jul 25. PMID: 26212387.
3. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):340-50. doi: 10.1056/NEJM200108023450506. PMID: 11484692.
4. Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St Groth B, Vinuesa CG. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature*. 2005 Jun 2;435(7042):590-7. doi: 10.1038/nature03724. PMID: 15931211.
5. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2012 Aug;11(10):754-65. doi: 10.1016/j.autrev.2012.02.001. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22387972.
6. Conrad N, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023;401(10387):1557–1568. doi:10.1016/S0140-6736(23)00457-9
7. Jeppesen R, Benros ME. Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders. *Front Psychiatry*. 2019 Mar 20;10:131. doi: 10.3389/fpsy.2019.00131. PMID: 30949074; PMCID: PMC6435494.
8. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Lithuania. LSMU Repository. 2023. Available from: <https://lsmu.lt/cris/entities/publication/fc04482e-ba4a-4ef9-bf2c-0e3c563d8da2>
9. Lithuanian arthropathy incidence trends 2001–2019. LSMU Repository. Available from: <https://lsmu.lt/cris/entities/publication/30ee9534-b732-4cc3-ac6f-1c8e9a302eb5>
10. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004 Jul;130(4):601-30. doi: 10.1037/0033-2909.130.4.601. PMID: 15250815; PMCID: PMC1361287.
11. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*. 2014 May;58(2-3):193-210. doi: 10.1007/s12026-014-8517-0. PMID: 24798553.

12. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull.* 2014 May;140(3):774-815. doi: 10.1037/a0035302. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24417575; PMCID: PMC4006295.
13. Miller GE, Cohen S, Ritchey AK. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol.* 2002 Nov;21(6):531-41. doi: 10.1037//0278-6133.21.6.531. PMID: 12433005.
14. Mudra Rakshasa-Loots A, Swiffen D, Steyn C, Marwick KFM, Smith DJ. Affective disorders and chronic inflammatory conditions: analysis of 1.5 million participants in Our Future Health. *BMJ Ment Health.* 2025 Jun 10;28(1):e301706. doi: 10.1136/bmjment-2025-301706. PMID: 40494639; PMCID: PMC12161381.
15. Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017 Feb 14;17(1):70. doi: 10.1186/s12888-017-1234-1. PMID: 28196529; PMCID: PMC5310017.
16. Clappison E, Hadjivassiliou M, Zis P. Psychiatric Manifestations of Coeliac Disease, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020 Jan 4;12(1):142. doi: 10.3390/nu12010142. PMID: 31947912; PMCID: PMC7019223.
17. Drakes DH, Fawcett EJ, Yick JJJ, Coles ARL, Seim RB, Miller K, LaSaga MS, Fawcett JM. Beyond rheumatoid arthritis: A meta-analysis of the prevalence of anxiety and depressive disorders in rheumatoid arthritis. *J Psychiatr Res.* 2025 Apr;184:424-438. doi: 10.1016/j.jpsychires.2025.03.020. Epub 2025 Mar 13. PMID: 40112611.
18. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Dec;52(12):2136-48. doi: 10.1093/rheumatology/ket169. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24003249; PMCID: PMC3828510.
19. Moustafa AT, Moazzami M, Engel L, Bangert E, Hassanein M, Marzouk S, Kravtsenyuk M, Fung W, Eder L, Su J, Wither JE, Touma Z. Prevalence and metric of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Feb;50(1):84-94. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.017. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31303437.
20. Li Y, Zhao C, Sun S, Mi G, Liu C, Ding G, Wang C, Tang F. Elucidating the bidirectional association between autoimmune diseases and depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Ment Health.* 2024 Dec 11;27(1):e301252. doi: 10.1136/bmjment-2024-301252. PMID: 39663136; PMCID: PMC11647340.
21. Song H, Fang F, Tomasson G, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Almqvist C, Fall K, Valdimarsdóttir UA. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent

- Autoimmune Disease. *JAMA*. 2018 Jun 19;319(23):2388-2400. doi: 10.1001/jama.2018.7028. PMID: 29922828; PMCID: PMC6583688.
22. Andersson NW, Gustafsson LN, Okkels N, Taha F, Cole SW, Munk-Jørgensen P, Goodwin RD. Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study. *Psychol Med*. 2015 Dec;45(16):3559-69. doi: 10.1017/S0033291715001488. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26271451. Chen S-J, Chao Y-L,
 23. Chen SJ, Chao YL, Chen CY, Chang CM, Wu EC, Wu CS, Yeh HH, Chen CH, Tsai HJ. Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study. *Br J Psychiatry*. 2012 May;200(5):374-80. doi: 10.1192/bjp.bp.111.092098. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22442099.
 24. Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, Ostergaard SD, Eaton WW, Krogh J, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiatry*. 2013 Aug;70(8):812-20. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1111. PMID: 23760347.
 25. Cullen AE, Holmes S, Pollak TA, Blackman G, Joyce DW, Kempton MJ, Murray RM, McGuire P, Mondelli V. Associations Between Non-neurological Autoimmune Disorders and Psychosis: A Meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2019 Jan 1;85(1):35-48. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.06.016. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30122288; PMCID: PMC6269125.
 26. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biol Psychiatry*. 2014 Feb 15;75(4):300-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.09.023. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24199668; PMCID: PMC8797267.
 27. Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Aug;13(4):347-53. doi: 10.1007/s11882-013-0352-1. PMID: 23681421; PMCID: PMC3725235.
 28. Benros ME, Mortensen PB. Role of Infection, Autoimmunity, Atopic Disorders, and the Immune System in Schizophrenia: Evidence from Epidemiological and Genetic Studies. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:141-159. doi: 10.1007/7854_2019_93. PMID: 30895532.
 29. Lebowitz B, Haggård L, Emilsson L, Söderling J, Roelstraete B, Butwicki A, Green PHR, Ludvigsson JF. Psychiatric Disorders in Patients With a Diagnosis of Celiac Disease During Childhood From 1973 to 2016. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct;19(10):2093-2101.e13. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.018. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32801012.
 30. Gao D, Gao X, Yang F, Wang Q. Neuroimmune Crosstalk in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 24;23(15):8158. doi: 10.3390/ijms23158158. PMID: 35897734; PMCID: PMC9332175.

31. Lerman SF, Rudich Z, Brill S, Shalev H, Shahar G. Longitudinal associations between depression, anxiety, pain, and pain-related disability in chronic pain patients. *Psychosom Med*. 2015 Apr;77(3):333-41. doi: 10.1097/PSY.000000000000158. PMID: 25849129.
32. Meade T, Manolios N, Cumming SR, Conaghan PG, Katz P. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Jan;70(1):39-52. doi: 10.1002/acr.23243. PMID: 28371512.
33. Ginayah M, Widhani A, Estiasari R, Koesnoe S, Maria S, Anggoro Kusumo Wibowo RMS, Soewondo P, Shatri H, Prawiroharjo P, Sari NK, Rizka A. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients: prevalence and its association with quality of life. *BMC Rheumatol*. 2025 Mar 28;9(1):37. doi: 10.1186/s41927-025-00486-y. PMID: 40148993; PMCID: PMC11951722.
34. Sullivan JK, Kwun A, Jørgensen TN. Neuropsychiatric lupus: a myriad of symptoms requires a myriad of models. *Curr Opin Immunol*. 2025 Oct;96:102631. doi: 10.1016/j.coi.2025.102631. Epub 2025 Aug 6. PMID: 40774120.
35. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, Lu Y, Ho CS, Tam WW, Zhang MW. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2016 Feb;15(2):124-38. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.003. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26497108.
36. Rocha S, Gandolfi L, Santos JE. The psychosocial impacts caused by diagnosis and treatment of Coeliac Disease. *Rev Esc Enferm USP*. 2016 Feb;50(1):66-72. doi: 10.1590/S0080-623420160000100009. PMID: 27007422.
37. Yin Y, Ju T, Zeng D, Duan F, Zhu Y, Liu J, Li Y, Lu W. "Inflamed" depression: A review of the interactions between depression and inflammation and current anti-inflammatory strategies for depression. *Pharmacol Res*. 2024 Sep;207:107322. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107322. Epub 2024 Jul 20. PMID: 39038630.
38. Sawicki CM, Humeidan ML, Sheridan JF. Neuroimmune Interactions in Pain and Stress: An Interdisciplinary Approach. *Neuroscientist*. 2021 Apr;27(2):113-128. doi: 10.1177/1073858420914747. Epub 2020 May 22. PMID: 32441204; PMCID: PMC10257788.
39. Pavlov VA. The evolving obesity challenge: targeting the vagus nerve and the inflammatory reflex in the response. *Pharmacol Ther*. 2021 Jun;222:107794. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107794. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33310156; PMCID: PMC8027699.
40. Sălcudean A, Bodo CR, Popovici RA, Cozma MM, Păcurar M, Crăciun RE, Crisan AI, Enatescu VR, Marinescu I, Cimpian DM, Nan AG, Sasu AB, Anculia RC, Strete EG. Neuroinflammation-A Crucial Factor in the Pathophysiology of Depression-A Comprehensive

- Review. *Biomolecules*. 2025 Mar 30;15(4):502. doi: 10.3390/biom15040502. PMID: 40305200; PMCID: PMC12024626.
41. Reardon C, Murray K, Lomax AE. Neuroimmune Communication in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1;98(4):2287-2316. doi: 10.1152/physrev.00035.2017. PMID: 30109819; PMCID: PMC6170975.
 42. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Dec;8(12):743-54. doi: 10.1038/nrendo.2012.189. PMID: 23169440; PMCID: PMC4082307.
 43. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol*. 2017 Nov 2;8:1452. doi: 10.3389/fimmu.2017.01452. PMID: 29163522; PMCID: PMC5673632.
 44. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5. PMID: 26711676; PMCID: PMC5542678.
 45. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev*. 2018 Jan 1;98(1):477-504. doi: 10.1152/physrev.00039.2016. PMID: 29351513; PMCID: PMC5866360.
 46. D'Mello C, Swain MG. Immune-to-Brain Communication Pathways in Inflammation-Associated Sickness and Depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;31:73-94. doi: 10.1007/7854_2016_37. PMID: 27677781.
 47. Calixto OJ, Anaya JM. Socioeconomic status. The relationship with health and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2014 Jun;13(6):641-54. doi: 10.1016/j.autrev.2013.12.002. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24418307.
 48. Freire de Carvalho J. How education shapes autoimmune disease risk: evidence from Mendelian randomization and epidemiology. *Med Res Arch*. 2025;13(11). doi:10.18103/mra.v13i11.7077.
 49. Ausserwinkler M, Flamm M, Genslueckner S, Bogensberger K, Paulweber B, Trinkla E, Langthaler P, Datz C, Lindner B, Iglseider B, Aigner E, Wernly B. Exploring the link between socioeconomic factors and rheumatoid arthritis: Insights from a large Austrian study. *Ann Epidemiol*. 2025 Oct;110:66-71. doi: 10.1016/j.annepidem.2025.07.025. Epub 2025 Jul 22. PMID: 40706886.
 50. White PA, Faresjö T, Jones MP, Ludvigsson J. Low maternal education increases the risk of Type 1 Diabetes, but not other autoimmune diseases: a mediating role of childhood BMI and exposure to serious life events. *Sci Rep*. 2023 Apr 15;13(1):6166. doi: 10.1038/s41598-023-32869-x. PMID: 37061552; PMCID: PMC10105777.

51. Duggal NA, Niemi G, Harridge SDR, Simpson RJ, Lord JM. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? *Nat Rev Immunol*. 2019 Sep;19(9):563-572. doi: 10.1038/s41577-019-0177-9. PMID: 31175337.
52. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Aug 5;11(9):607-15. doi: 10.1038/nri3041. PMID: 21818123.
53. Lukovic S, Baralic M, Tomonjic N, Mihailovic J, Neskovic A, Sestakov MV, Pavlovic I, Barac B, Zivanovic Radnic T, Ostojic P. Do Patients with Rheumatoid Arthritis Have an (In)Adequate Level of Physical Activity? A Latent Class Analysis Approach. *Life (Basel)*. 2024 Dec 4;14(12):1600. doi: 10.3390/life14121600. PMID: 39768307; PMCID: PMC11677405.
54. Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Jun;14(6):481-487. doi: 10.1080/1744666X.2018.1473035. Epub 2018 May 11. PMID: 29724134; PMCID: PMC7069669.
55. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2014 Dec 3;15(12):22279-95. doi: 10.3390/ijms151222279. PMID: 25479074; PMCID: PMC4284707.
56. Sparks JA, Chang SC, Nguyen UDT, Barbhuiya M, Tedeschi SK, Lu B, Costenbader KH, Zhang Y, Choi HK, Karlson EW. Smoking Behavior Changes in the Early Rheumatoid Arthritis Period and Risk of Mortality During Thirty-Six Years of Prospective Followup. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Jan;70(1):19-29. doi: 10.1002/acr.23269. Epub 2017 Dec 15. PMID: 28464477; PMCID: PMC5668209.
57. Sundström B, Johansson I, Rantapää-Dahlqvist S. Diet and alcohol as risk factors for rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Rheumatol Int*. 2015 Mar;35(3):533-9. doi: 10.1007/s00296-014-3185-x. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25428595.
58. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):300-5. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5858. PMID: 24395432.
59. Pagliai G, Colombini B, Bellando Randone S, Amedei A, Guiducci S, Sofi F. Nutrients, foods and dietary patterns in the management of autoimmune rheumatic diseases. *Clin Nutr Open Sci*. 2022;44:49–65. doi:10.1016/j.nutos.2022.06.002
60. Bulut N, Tezcan ME. Emotional eating is more frequent in obese rheumatoid arthritis patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Feb;35:81-84. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.11.006. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31987125.

61. Yıldırım Keskin A, Şentürk S, Kimyon G. Eating attitude in patients with rheumatoid arthritis: The relationship between pain, body mass index, disease activity, functional status, depression, anxiety and quality of life. *Arch Psychiatr Nurs.* 2023 Jun;44:52-58. doi: 10.1016/j.apnu.2023.04.001. Epub 2023 Apr 18. PMID: 37197863.
62. Athanassiou L, Kostoglou-Athanassiou I, Koutsilieris M, Shoenfeld Y. Vitamin D and Autoimmune Rheumatic Diseases. *Biomolecules.* 2023 Apr 21;13(4):709. doi: 10.3390/biom13040709. PMID: 37189455; PMCID: PMC10135889.
63. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol.* 2017 Jan 20;7:697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697. PMID: 28163705; PMCID: PMC5247472.
64. Racziewicz A, Kisiel B, Kulig M, Thustochowicz W. Vitamin D status and its association with quality of life, physical activity, and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol.* 2015 Apr;21(3):126-30. doi: 10.1097/RHU.0000000000000233. PMID: 25807091.
65. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Almirall M, Corzo P, Mojal S, Carbonell-Abelló J. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in supplemented and non-supplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region. *Rheumatol Int.* 2016 Jul;36(7):975-85. doi: 10.1007/s00296-016-3497-0. Epub 2016 May 27. PMID: 27233506.
66. Barot KS, Abbasi ZA, Krishna Mohan GV, Abid SA, Hussain SA, Wei CR, Ali N. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2025 May 10;17(5):e83843. doi: 10.7759/cureus.83843. PMID: 40491630; PMCID: PMC12147980.
67. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J.* 2017 Jul;19(7):438-443. PMID: 28786260.
68. Johnson D, Jiang W. Infectious diseases, autoantibodies, and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2023 May;137:102962. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102962. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36470769; PMCID: PMC10235211.
69. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2019 Aug 19;11(8):762. doi: 10.3390/v11080762. PMID: 31430946; PMCID: PMC6723519.
70. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, Elledge SJ, Niebuhr DW, Scher AI, Munger KL, Ascherio A. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022 Jan 21;375(6578):296-301. doi: 10.1126/science.abj8222. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35025605.

71. Li ZX, Zeng S, Wu HX, Zhou Y. The risk of systemic lupus erythematosus associated with Epstein-Barr virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2019 Feb;19(1):23-36. doi: 10.1007/s10238-018-0535-0. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30361847; PMCID: PMC6394567.
72. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121-41. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011. PMID: 24679531; PMCID: PMC4056765.
73. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016 Jul 7;535(7610):75-84. doi: 10.1038/nature18848. PMID: 27383982.
74. Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2020 Sep;18(9):521-538. doi: 10.1038/s41579-020-0367-2. Epub 2020 May 26. PMID: 32457482.
75. Rosenbaum JT, Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Dec;14(12):704-713. doi: 10.1038/s41584-018-0097-2. PMID: 30301938; PMCID: PMC6597169.
76. Gwinnutt JM, Norton S, Hyrich KL, Lunt M, Barton A, Cordingley L, Verstappen SMM; RAMS co-investigators. Changes in the illness perceptions of patients with rheumatoid arthritis over the first year of methotrexate therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 14;60(5):2355-2365. doi: 10.1093/rheumatology/keaa615. PMID: 33188696; PMCID: PMC8121436.
77. Helgeson VS, Zajdel M. Adjusting to Chronic Health Conditions. *Annu Rev Psychol*. 2017 Jan 3;68:545-571. doi: 10.1146/annurev-psych-010416-044014. PMID: 28051935.
78. Betz LT, Jacob GA, Knitza J, Koehm M, Behrens F. Efficacy of a cognitive-behavioral digital therapeutic on psychosocial outcomes in rheumatoid arthritis: randomized controlled trial. *Npj Ment Health Res*. 2024 Sep 3;3(1):41. doi: 10.1038/s44184-024-00085-8. PMID: 39227501; PMCID: PMC11371912.
79. Solati K, Mousavi M, Kheiri S, Hasanpour-Dehkordi A. The Effectiveness of Mindfulness-based Cognitive Therapy on Psychological Symptoms and Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus Patients: ^[1]_{SEP}A Randomized Controlled Trial. *Oman Med J*. 2017 Sep;32(5):378-385. doi: 10.5001/omj.2017.73. PMID: 29026469; PMCID: PMC5632694.
80. Geenen R, Newman S, Bossema ER, Vriezeolk JE, Boelen PA. Psychological interventions for patients with rheumatic diseases and anxiety or depression. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Jun;26(3):305-19. doi: 10.1016/j.berh.2012.05.004. PMID: 22867928.
81. Prothero L, Barley E, Galloway J, Georgopoulou S, Sturt J. The evidence base for psychological interventions for rheumatoid arthritis: A systematic review of reviews. *Int J Nurs Stud*. 2018 Jun;82:20-29. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2018.03.008. Epub 2018 Mar 13. Erratum in: *Int J Nurs Stud*. 2020 Jul;107:103581. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103581. PMID: 29573593.

82. Black DS, Slavich GM. Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Jun;1373(1):13-24. doi: 10.1111/nyas.12998. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26799456; PMCID: PMC4940234.
83. Grasmann J, Almenröder F, Voracek M, Tran US. Only Small Effects of Mindfulness-Based Interventions on Biomarker Levels of Inflammation and Stress: A Preregistered Systematic Review and Two Three-Level Meta-Analyses. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 23;24(5):4445. doi: 10.3390/ijms24054445. PMID: 36901875; PMCID: PMC10003032.
84. O'Leary K, O'Neill S, Dockray S. A systematic review of the effects of mindfulness interventions on cortisol. *J Health Psychol.* 2016 Sep;21(9):2108-21. doi: 10.1177/1359105315569095. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25673371.
85. Fiest KM, Hitchon CA, Bernstein CN, Peschken CA, Walker JR, Graff LA, Zarychanski R, Abou-Setta A, Patten SB, Sareen J, Bolton J, Marrie RA; CIHR Team "Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease". Systematic Review and Meta-analysis of Interventions for Depression and Anxiety in Persons With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2017 Dec;23(8):425-434. doi: 10.1097/RHU.0000000000000489. PMID: 28221313; PMCID: PMC5704737.
86. Ehde DM, Dillworth TM, Turner JA. Cognitive-behavioral therapy for individuals with chronic pain: efficacy, innovations, and directions for research. *Am Psychol.* 2014 Feb-Mar;69(2):153-66. doi: 10.1037/a0035747. PMID: 24547801.
87. Taguchi K, Numata N, Takanashi R, Takemura R, Yoshida T, Kutsuzawa K, Yoshimura K, Shimizu E. Integrated cognitive behavioral therapy for chronic pain: An open-labeled prospective single-arm trial. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 12;100(6):e23859. doi: 10.1097/MD.00000000000023859. PMID: 33578513; PMCID: PMC7886449.
88. Wieland LS, Skoetz N, Pilkington K, Harbin S, Vempati R, Berman BM. Yoga for chronic non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Nov 18;11(11):CD010671. doi: 10.1002/14651858.CD010671.pub3. PMID: 36398843; PMCID: PMC9673466.
89. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM. Effects of exercise on depression in adults with arthritis: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2015 Feb 3;17(1):21. doi: 10.1186/s13075-015-0533-5. PMID: 25645739; PMCID: PMC4467075.
90. Björk M, Dragioti E, Alexandersson H, Esbensen BA, Boström C, Friden C, Hjalmarsson S, Hörnberg K, Kjeker I, Regardt M, Sundelin G, Sverker A, Welin E, Brodin N. Inflammatory Arthritis and the Effect of Physical Activity on Quality of Life and Self-Reported Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022 Jan;74(1):31-43. doi: 10.1002/acr.24805. PMID: 34632707.

91. Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EH, Chalder T, Pollock J, Christensen R. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 23;2013(8):CD008322. doi: 10.1002/14651858.CD008322.pub2. PMID: 23975674; PMCID: PMC11748118.
92. Fu X, Zhang L, Wang C, Yue J, Zhu H. The effect of exercise therapy on pain, fatigue, bone function and inflammatory biomarkers individuals with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis: a meta-research review of randomized controlled trials. *Front Physiol*. 2025 Apr 9;16:1558214. doi: 10.3389/fphys.2025.1558214. PMID: 40271213; PMCID: PMC12014597.
93. Uchino BN, Bowen K, Carlisle M, Birmingham W. Psychological pathways linking social support to health outcomes: a visit with the "ghosts" of research past, present, and future. *Soc Sci Med*. 2012 Apr;74(7):949-57. doi: 10.1016/j.socscimed.2011.11.023. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22326104; PMCID: PMC3298603.
94. Coyle N, Kuit S, Dunne S. Investigating the Association Between Social Support and Quality of Life in People With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of the Literature. *Int J Rheum Dis*. 2025 May;28(5):e70234. doi: 10.1111/1756-185X.70234. PMID: 40331767; PMCID: PMC12057546.
95. Scheurer D, Choudhry N, Swanton KA, Matlin O, Shrank W. Association between different types of social support and medication adherence. *Am J Manag Care*. 2012 Dec 1;18(12):e461-7. PMID: 23286676.
96. Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, Fisher A, Bucknor D, Mrowietz U, Östör AJ, Peyrin-Biroulet L, Lacerda AP, Weinman J. A Systematic Review of Factors Associated with Non-Adherence to Treatment for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Adv Ther*. 2015 Nov;32(11):983-1028. doi: 10.1007/s12325-015-0256-7. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26547912; PMCID: PMC4662720.
97. Berry E, Davies M, Dempster M. Exploring the effectiveness of couples interventions for adults living with a chronic physical illness: A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2017 Jul;100(7):1287-1303. doi: 10.1016/j.pec.2017.02.015. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28228340.