



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Visuomenės sveikata

Visuomenės sveikatos katedra, Sveikatos mokslų institutas

Saulė Pranckevičiūtė-Drilingienė, II kursas, II grupė (Epidemiologijos šaka)

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo analizė

Mortality analysis of patients with systemic connective tissue diseases

Darbo vadovas

prof. dr. (HP) Jolanta Dadonienė

Katedros vadovas

prof. dr. (HP) Rimantas Stukas

Vilnius, 2026__.

Studento elektroninio pašto adresas saule.pranckeviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA	3
SUMMARY	5
TEKSTE PANAUDOTŲ TRUMPINIŲ PAAIŠKINIMAI	7
1. ĮVADAS	8
2. LITERATŪROS APŽVALGA	10
2.1. Jungiamieji audiniai ir jų tipai	10
2.2. Sisteminės jungiamojo audinio ligos	10
2.3. Sisteminių jungiamojo audinio ligų rizikos veiksniai	14
2.4. Sisteminių jungiamojo audinio ligų pasekmės	17
2.5. Sisteminių jungiamojo audinio ligų komorbidiškumas ir jo paplitimas	19
2.6. Sisteminių jungiamojo audinio ligų epidemiologija	23
2.6.1. Sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumas ir išgyvenamumas	24
2.6.2. Sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirties priežastys	26
3. TYRIMO METODAI IR APIMTIS	29
3.1. Duomenų šaltiniai	29
3.2. Literatūros paieška, tyrimų atranka, duomenų rinkimas ir tyrimo kokybės vertinimas ...	30
3.3. Statistinė duomenų analizė	33
4. TYRIMO REZULTATAI	35
5. TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS	44
6. IŠVADOS	46
7. REKOMENDACIJOS	47
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS	48
9. PRIEDAI	64

SANTRAUKA

SERGANČIŲJŲ SISTEMINĖMIS JUNGIAMOJO AUDINIO LIGOMIS MIRTINGUMO ANALIZĖ

Sisteminės jungiamojo audinio ligos (toliau – SJAL) yra retų lėtinių uždegiminių ligų grupė, kuri pasižymi autoimuniniu mechanizmu, sukeliančiu įvairių organų sistemų pažeidimus. Nors pastaraisiais metais pažangūs diagnostikos ir gydymo metodai pagerino ligų prognozę, SJAL vis dar yra siejamos su didesniu mirtingumu ir trumpesne gyvenimo trukme nei bendrojoje populiacijoje. Šių ligų mirtingumo rizika Lietuvoje nėra plačiai ištirta, todėl svarbu nustatyti SJAL sergančių asmenų mirtingumo rodiklius ir įvertinti jų ypatumus.

Darbo tikslas – įvertinti sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo riziką Lietuvoje ir pasaulyje.

Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti Lietuvos gyventojų, sergančių sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, mirtingumo riziką per 2013–2017 metų laikotarpį pagal lytį ir amžiaus grupes.
2. Nustatyti paskirtų kompensuojamų vaistų įtaką Lietuvos gyventojų, sergančių sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, mirtingumo rizikai 2013–2017 metų laikotarpiu.
3. Įvertinti sisteminių jungiamojo audinio ligų mirtingumo riziką pasaulyje, sistemingai apžvelgiant mokslinių tyrimų rezultatus, atliktus įvairiose pasaulio šalyse.

Darbo metodai: atliktas nacionalinis retrospektyvinis kohortinis tyrimas naudojant Privalomojo sveikatos draudimo informacinės sistemos “SVEIDRA” duomenis apie Lietuvos asmenis, kuriems 2013 – 2017 m. pirmą kartą diagnozuota SJAL. Mirtingumo rizikai įvertinti apskaičiuotas standartizuotas mirtingumo santykis (SMS). SJAL mirtingumui pasaulyje įvertinti atlikta sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė.

Rezultatai: tyrimo metu nustatyta, kad SJAL sergančių asmenų mirtingumo rizika Lietuvoje buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei bendrojoje populiacijoje. Didžiausia rizika nustatyta 18 – 59 m. amžiaus grupėje (SMS = 2,64). Analizuojant vaistų įtaką mirtingumo rizikai nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė mirtingumo rizika nebiologiniais ligą modifikuojančiais vaistais gydytų pacientų grupėje (SMS = 1,38, $P < 0,001$). Metaanalizės rezultatai patvirtino, kad SJAL diagnozė yra susijusi su padidėjusiais standartizuoto mirtingumo santykio rodikliais pasaulio mastu, taip pat ir Lietuvoje.

Išvados: Asmenys, sergantys SJAL, pasižymi didesniais standartizuoto mirtingumo santykio rodikliais, lyginant su bendrąja populiacija, tiek Lietuvoje, tiek pasaulyje. Ši rizika didesnė jaunesnio amžiaus grupėse. SJAL pacientai, gydyti nebiologiniais ligą modifikuojančiais vaistais, pasižymėjo statistiškai reikšmingai didesne mirtingumo rizika nei bendroji populiacija.

Raktažodžiai: sisteminės jungiamojo audinio ligos, mirtingumo rizika, standartizuotas mirtingumo santykis, metaanalizė.

SUMMARY

MORTALITY ANALYSIS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES

Systemic connective tissue diseases (SCTDs) are a group of rare chronic inflammatory diseases, characterized by an autoimmune mechanism that results in damage to organ systems. Although recent advancements in diagnostics and treatment methods have improved disease prognosis, SCTDs are still associated with higher mortality and shorter life expectancy than in the general population. The mortality risk of these diseases in Lithuania has not been extensively studied, therefore, it is important to determine the mortality risk among individuals with SCTDs and assess their characteristics.

Aim of the study – to evaluate the mortality risk of patients with systemic connective tissue diseases in Lithuania and worldwide.

Objectives:

1. To determine the mortality risk of Lithuanian residents with systemic connective tissue diseases over the period of 2013 – 2017 according to sex and age groups.
2. To assess the impact of prescribed reimbursed medications on the mortality risk of Lithuanian residents with systemic connective tissue diseases over the period of 2013 – 2017.
3. To evaluate the mortality risk of systemic connective tissue diseases worldwide by systematically reviewing results of scientific studies conducted in various countries.

Methods: A national retrospective cohort study was conducted using data from the Compulsory Health Insurance Information System “SVEIDRA” on Lithuanian individuals who were newly diagnosed with SCTDs between 2013 and 2017. Standardized mortality ratios (SMRs) were calculated to assess mortality risk. A systematic literature review and meta-analysis were performed to evaluate the mortality risk of individuals with SCTDs worldwide.

Results: The study found that the mortality risk of individuals with SCTDs in Lithuania was statistically significantly higher than in the general population. The highest risk was observed in the 18 – 59 age group (SMR = 2.64). Analysis of the impact of medication showed a statistically significantly higher mortality risk in patients who were treated with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) (SMR = 1.38, $P < 0.001$) compared to the general population. Results of the meta-analysis confirmed that a diagnosis of SCTDs is associated with increased standardized mortality ratios worldwide, including in Lithuania.

Conclusions: Individuals with SCTDs display higher standardized mortality ratios compared to the general population both in Lithuania and worldwide. Mortality risk is higher in younger age

groups. SCTD patients treated with non-biological disease modifying drugs had a statistically significantly higher mortality risk compared to the general population.

Keywords: systemic connective tissue diseases, mortality risk, standardized mortality ratio, meta-analysis.

TEKSTE PANAUDOTŲ TRUMPINIŲ PAAIŠKINIMAI

SJAL	–	Sisteminės jungiamojo audinio ligos;
SRV	–	Sisteminė raudonoji vilkligė (angl. „ <i>systemic lupus erythematosus</i> “);
RF	–	Reumatoidinis faktorius;
anti-CCP	–	Antikūnai prieš ciklinį citrulinuotą peptidą;
SSc	–	Sisteminė sklerozė (sklerodermija) (angl. „ <i>systemic sclerosis</i> “);
ANA	–	Antinukleariniai antikūnai;
SjS	–	Sjogreno sindromas;
MCTD	–	Mišri jungiamojo audinio liga (angl. „ <i>mixed connective tissue disease</i> “);
UCTD	–	Neklasifikuota jungiamojo audinio liga (angl. „ <i>unclassified connective tissue disease</i> “);
ANCA	–	Antikūnai prieš neutrofilų citoplazmą;
anti-GBM	–	Antikūnai prieš glomerulinę bazinę membraną;
PR3-ANCA	–	Proteinazės 3 antikūnai prieš neutrofilų citoplazmą;
MPO-ANCA	–	Mieloperoksidazės antikūnai prieš neutrofilų citoplazmą;
SV	–	Sisteminiai kraujagyslių sindromai (angl. „ <i>systemic vascular syndromes</i> “).

1. ĮVADAS

Sisteminės jungiamojo audinio ligos – retų lėtinių uždegiminių ligų grupė, turinti autoimuninės ligos požymių ir sukelianti įvairių organų sistemų pažeidimus, ilgalaikius sveikatos sutrikimus, funkcinius apribojimus ir yra susijusi su didele gretutinių ligų rizika. Globalios 2021 m. ligų naštos studijos duomenimis, kitais muskuloskeletiniais sutrikimais, tarp jų ir sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, 2020 metais sirgo 494 mln. asmenų visame pasaulyje – 123,4 % daugiau nei 1990 metais (1). Šių ligų paplitimas, priklausomai nuo apibrėžimo, pasaulyje siekia 0,014 % – 0,06 % (2–4). Higienos instituto duomenimis, 2024 metais sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis sirgo daugiau nei 85 tūkst lietuvių (5). Mokslinėje literatūroje teigiama, kad sisteminių jungiamojo audinio ligų paplitimas didėja su amžiumi ir yra didžiausias 60 – 69 m. amžiaus grupėje (6). Remiantis įvairių tarptautinių organizacijų informacija (7,8), pastebėtas progresuojantis visuomenės senėjimas, kuris keičia šiuolaikinės visuomenės struktūrą. Lietuvos statistikos departamento duomenimis (9), 2025 metų pradžioje Lietuvoje gyveno 2 890 664 asmenys, iš jų 406 694 (14,08 %) buvo 60 – 69 m. amžiaus grupėje. 2010 metais 60 – 69 m. amžiaus gyventojai sudarė 9,97 %, o 2000 metais – 10,05 % Lietuvos populiacijos. 2025 metais 60 – 69 m. amžiaus gyventojų Lietuvoje buvo 15,31 % daugiau, lyginant su 2000 metų duomenimis. Globalios 2021 m. ligų naštos studijos duomenimis, sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis asmenų skaičius proporcingai padidės senėjant visuomenei (6).

Sisteminės jungiamojo audinio ligos yra siejamos su progresuojančia fizine negalia, priešlaikine mirtimi ir didele socialine bei ekonomine našta. Šios ligos turi didelę įtaką asmens pajėgumui dalyvauti darbinėje, laisvalaikio ir kasdienėje veikloje (10). Įvairiose studijose nustatyta, kad dėl ligos progresavimo darbo veiklą turi stabdyti 26 % – 65 % sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, priklausomai nuo diagnozės (11–14). Darbo praradimas, neatvykimas į darbą dėl ligos, sumažėjęs produktyvumas darbo vietoje ir namuose prisideda prie prastėjančios su sveikata susijusios gyvenimo kokybės sergančiuose asmenyse. Patiriamas skausmas, nuovargis ir funkcinė negalia taip pat blogina su sveikata susijusią gyvenimo kokybę sisteminių jungiamojo audinio ligų pacientų grupėse – nustatyti žemesni su sveikata susiję gyvenimo rodikliai, lyginant su bendrąja populiacija (15,16). Be to, sergantieji sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis dažniau susiduria su nerimu, depresija ir kitais psichosocialiniais sutrikimais (17,18). Sisteminių jungiamojo audinio ligų patogenezė yra daugialypė ir apima įvairius genetinius, aplinkos bei gyvensenos veiksnius, kurie gali sukelti autoimuninę reakciją per sudėtingas tarpusavio sąveikas (19–22). Mokslinėje literatūroje pabrėžtina neigiama silicio (23–28), organinių tirpiklių (29,30), pesticidų (25–27,31), oro taršos (28,32), ultravioletinės spinduliuotės (23,26,33), rūkymo (23,26,27,31,32),

nutukimo (31,34) ir dažno druskos vartojimo (27) įtaka sisteminių jungiamojo audinio ligų išsivystymui, progresijai bei taikomo gydymo eigai.

Dėl ankstyvosios diagnostikos ir farmakologinio gydymo pažangos pastaraisiais dešimtmečiais, sisteminių jungiamojo audinio ligų prognozė žymiai pagerėjo. Dauguma asmenų, sergančių šiomis ligomis, gali pasiekti klinikinę remisiją arba sumažinti ligų aktyvumą (35,36). Nepaisant mažėjančių mirtingumo rodiklių, mokslinių tyrimų rezultatai rodo, kad sisteminės jungiamojo audinio ligos vis dar yra susiję su didesniu mirtingumu. Sisteminės jungiamojo audinio ligos paprastai nėra laikomos mirtinomis ligomis, tačiau ligoms būdingos įvairios gretutinės būklės ir komplikacijos yra siejamos su didesniu pacientų mirtingumu ir mažesniu išgyvenamumu (37–45). Taip pat nustatyta, kad sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo ligomis tikėtina gyvenimo trukmė vidutiniškai yra beveik 9 metais trumpesnė, lyginant su bendrąja populiacija (46). Mokslinėje literatūroje nurodytos dažniausios sergančių asmenų mirties priežastys yra infekcijos, širdies ir kraujagyslių ligos, piktybiniai navikai ir kvėpavimo takų ligos (41,43,45–54). Atliktų tyrimų rezultatai yra itin heterogeniški, galimai dėl metodologijos, ligų klasifikacijos, mirties priežasčių kodavimo ir analizės metodikos skirtumų tarp tyrimų. Pabrėžtina, kad bendro sisteminių jungiamojo audinio ligų mirtingumo rizikos tyrimų pasaulyje nėra daug, dauguma tyrimų siejami su specifinių ligų mirtingumo rizika. Lietuvoje sisteminių jungiamojo audinio ligų mirtingumo rizika taip pat nėra plačiai ištirta – atliktas tik vienas tyrimas, nagrinėjęs bendrą sisteminių jungiamojo audinio ligų mirtingumo riziką (46). Didelis duomenų heterogeniškumas rodo tolimesnių didelio masto tyrimų poreikį, norint tinkamai nustatyti ir klasifikuoti sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis sergančių asmenų mirtingumo riziką Lietuvoje ir pasaulyje.

Darbo tikslas – įvertinti sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo riziką Lietuvoje ir pasaulyje.

Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti Lietuvos gyventojų, sergančių sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, mirtingumo riziką per 2013–2017 metų laikotarpį pagal lytį ir amžiaus grupes.
2. Nustatyti paskirtų kompensuojamų vaistų įtaką Lietuvos gyventojų, sergančių sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, mirtingumo rizikai 2013–2017 metų laikotarpiu.
3. Įvertinti sisteminių jungiamojo audinio ligų mirtingumo riziką pasaulyje, sistemingai apžvelgiant mokslinių tyrimų rezultatus atliktus įvairiose pasaulio šalyse.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Jungiamieji audiniai ir jų tipai

Jungiamieji audiniai – didelė žinduolių audinių grupė, kuri sujungia ir palaiko įvairius organizmo audinius ir organus. Jungiamojo audinio ląstelės yra pasklidę tarpląsteliniam matrikse, kuris yra itin svarbus ląstelių funkcijos palaikymui. Tarpląstelinį matriksą gamina ir rezorbuoja jungiamojo audinio ląstelės (55). Tarpląstelinis matriksas sudarytas iš kolagenų ir kitų skaidulinių baltymų, kurie yra sulaikomi tirštame glikanų ir glikoproteinų gelyje – pagrindinėje medžiagoje (56). Įvairūs jungiamojo audinio tipai pasižymi skirtingu minėtų sudedamųjų dalių santykiu ir gali nulemti audinių funkcijas, pavyzdžiui, mineralizuota pagrindinė medžiaga išlaiko kaulų tvirtumą, o kolageno skaidulos išlaiko elastingumą ir padeda apsaugoti nuo lūžių (55).

Jungiamasis audinys gali būti išskiriamas į skirtingus tipus priklausomai nuo tarpląstelinio matrikso sudedamųjų dalių ir gali būti skirtingas priklausomai nuo esamos literatūros autorių. Dažnai jis yra skirstomas į skaidulinį, specialųjį, embrioninį jungiamuosius audinius, kraują ir limfą (55,57). Skaidulinis jungiamasis audinys (purusis ir glaudusis) turi daug tarpląstelinio matrikso ir sudaro daugelio organų stromą, raiščius, sausgysles ir kt. komponentus. Purusis jungiamasis audinys yra mažiau mechaniškai patvarus dėl mažesnio skaidulų kiekio, todėl sudaro organų stromą, supa nervus, kraujagysles, limfagysles, jungia organus ir jų dalis. Glaudusis jungiamasis audinys sudarytas iš didesnio skaidulų ir mažesnio ląstelių kiekio, todėl yra patvaresnis: sudaro sausgysles, raiščius (55,57). Specializuotą jungiamąjį audinį apima elastinis, tinklinis, riebalinis, pigmentinis, kremzlinis ir kaulinis audiniai. Embrioninį jungiamąjį audinį apima mezenchima ir drebutinis audinys, iš jų vaisiaus vystymosi metu formuojasi kiti jungiamojo audinio tipai. Kraujas ir limfa yra skysti audiniai, kurie negamina tarpląstelinės medžiagos (55,57).

2.2. Sisteminės jungiamojo audinio ligos

Tinkama žmogaus organizmo veikla gali būti glaudžiai susijusi su gera jungiamojo audinio būkle. Dėl įvairių veiksnių sutrikus audinio struktūrai ar funkcijai, vystosi įvairios jungiamojo audinio ligos ir sutrikimai, kurie kenkia žmogaus sveikatai ir gyvenimo kokybei. Pagal susirgimo aplinkybes jungiamųjų audinių sutrikimai yra išskiriami į paveldėtus ir įgytus (58).

Įgytosios jungiamojo audinio ligos nėra lokalizuotos tik vienoje žmogaus organų sistemoje, o pasižymi multisistiminiu poveikiu dėl didelio jungiamųjų audinių paplitimo organizme, todėl dažniausiai yra vadinamos sisteminėmis (58). Įgytosios jungiamojo audinio ligos taip pat yra laikomos autoimuninėmis, kadangi pasižymi T ir B limfocitų hiperaktyvumu ir kitais T ir B ląstelių sutrikimais. B limfocitai (B ląstelės) yra pagrindinė humoralinio imuniteto dalis. Jie atpažįsta

specifinius svetimkūnių antigenus ir diferencijuojasi į plazmines ląsteles, kurių gaminami antikūnai neutralizuoja svetimkūnius. Jas aktyvuoja CD4+ (*T-helper*) ląstelės. Sutrikus B ir CD4+ ląstelių veiklai, B ląstelės tampa autoreaktyviomis ir pradeda sintetinti autoantikūnus. Šie antikūnai netiesiogiai daro įtaką CD8+ (*T-killer*) ląstelių aktyvumui – atpažinusios autoantigenus CD8+ ląstelės pradeda žudyti sveikas ląsteles ir skatina uždegimą (59). Tokiu būdu įgytosios jungiamojo audinio ligos sukelia lėtinį jungiamųjų audinių uždegimą, pasireiškiantį skausmu, patinimu ir, galiausiai, audinio funkcijos sutrikimais (19,60).

Viena iš dažniausiai diagnozuojamų ir geriausiai ištirtų sisteminių jungiamojo audinio ligų (SJAL) yra **sisteminė raudonoji vilkligė** (angl. „*systemic lupus erythematosus*“, toliau – SRV). SRV yra nežinomos etiologijos liga, kurioje hiperaktyvi imuninė sistema gamina antikūnus prieš daugumą kūno sistemų. Šie antikūnai formuoja antigeno-antikūno kompleksus, kurie kaupiasi smulkiose kraujagyslėse, odos, inkstų ir kitų organų membranose ir sukelia uždegimą, kuris gali pažeisti organų struktūrą (61). SRV būdingi paūmėjimo ir remisijos periodai, kurių trukmė ir sunkumas nėra nuspėjami ir gali būti priklausomi nuo gydymo būdo, streso, infekcijų ir kt. veiksnių (23). Dėl SRV gebėjimo paveikti daugelį organų ir organų sistemų, ligos simptomai gali būti labai įvairūs ir skirtingai pasireikšti kiekvienam šia liga sergančiam pacientui. Ankstyvose ligos stadijose būdingi simptomai yra karščiavimas, nuovargis, sąnarių skausmas, odos ir gleivinių, sąnarių pažeidimai, kurie, ligos negydant, gali sukelti organų pažeidimus, tokius kaip serozitas, inkstų ir neurologiniai pažeidimai (20). SRV eigoje taip pat stebimi serologiniai pakitimai, dažniausiai aptinkami antinukleariniai (ANA) ir anticitoplazminiai antikūnai, įskaitant anti-Scl-70 (aptinkamas ir sklerodermijoje), anti-La, ir anti-Ro (aptinkamas ir Sjogreno sindrome), taip pat ir SRV specifiški antikūnai prieš dvigrandę DNR, histonus ir kardiolipiną (23). Svarbu paminėti, kad ANA koncentracija kraujo serume nėra tiesiogiai susijusi su ligos aktyvumo intensyvumu, todėl SRV diagnozė turi būti paremta tiek laboratoriniais, tiek klinikiniais tyrimais, norint tiksliai nustatyti ligą (20). SRV simptomai yra itin heterogeniški, todėl ligą lemiančių veiksnių spektras taip pat yra itin platus, bet panašus į kitų sisteminių jungiamojo audinio ligų rizikos veiksnius. Nepaisant nežinomos ligos etiologijos, manoma, kad SRV rizika yra multifaktorinė ir gali būti nulemiama genetikos, hormonų, aplinkos ir kitų veiksnių sąveikos (20,23).

Sisteminė sklerozė (sklerodermija) (angl. „*systemic sclerosis*“, toliau – SSc) yra lėtinė ir progresuojanti SJAL, kuri pasižymi odos ir vidaus organų fibrozėmis, vaskulopatijomis ir autoimuniteto sužadinimu su ligai specifiniais antikūnais (62). Sergant SSc pirmiausiai sutrikdoma smulkių kraujagyslių veikla, sukeliamas autoimuninis atsakas ir uždegimas, kuris, savo ruožtu, sukelia fibrozių formavimąsi ir plitimą. Ši SSc progresavimo eiga yra laikoma save amplifikuojanti, kadangi fibrozės gali toliau pažeisti smulkias kraujagysles, suintensyvinti autoimuninį atsaką ir paspartinti tolimesnį fibrozių plitimą organizme, todėl ligos eigoje pasireiškia ir sisteminiai reiškiniai

(24). SSc patogenezėje stebima trijų tipų disfunkcija: imuninių, endotelio ląstelių ir fibroblastų. Šių ląstelių ir kitų faktorių sąveika nulemia tinkamą įvairių kitų ląstelių, tokių kaip keratinocitų, pericitų, trombocitų ir adipocitų, veiklą (25). SSc yra klasifikuojama į dvi pagrindines formas – lokalią (ribotą) ir difuzinę odos sklerozes. Ribota odos SSc pasižymi distalinių galūnių dalių (rankų ir kojų pirštų, dilbių, blauzdų) ir veido odos sustorėjimu ir anticentromerininiais antikūnais kraujo serume (63). Difuzinė sklerodermija pasižymi išplitusiais distalinės ir proksimalinės odos pakitimais ir yra siejama su antikūnais prieš topoizomerezę, RNR III polimerazę ir kitais ANA kraujo serume (63,64). Pradinėse ligos stadijose stebimas Raynaud fenomenas ir odos sustorėjimas galūnių ir veido srityse. Ligai vystantis, fibrozės ir vaskulopatijos gali nulemti kapiliarų retėjimą ir sunykimą, trikdyti kraujotaką apatinėse kūno srityse ir sukelti audinių išemiją (24,25,65). Kaip ir kitoms sisteminėms jungiamojo audinio ligoms, SSc pasižymi plačia klinikinių apraiškų ir simptomų įvairove, ir jos vystymąsi lemia daugybė vidinių ir išorinių rizikos veiksnių, tarp jų genetiniai bei aplinkos (24,25,63,64).

Sjogreno sindromas (angl. „*Sjögren syndrome*“ toliau – SjS), dar vadinamas sausuoju sindromu, yra lėtinė SJAL, kuri pasižymi lėtiniu ekskrecinių liaukų uždegimu ir kitais imunologiniais pakitimais, kurie gali plisti į įvairias organų sistemas (66). **SjS** yra diferencijuojamas remiantis pavienės ligos ar daugybinių autoimuninių sutrikimų aptikimu – pirminė ir antrinė formos (21,34). Pirminis SjS nustatomas, kai pacientas neserga kitais reumatiniais sutrikimais, ir dažniausiai pasireiškia burnos sausumo (ksero stomija) ir sausų akių sindromu (kseroftalmija). Šis gleivinių išsausėjimas nustatytas beveik visuose SjS pacientuose ir yra siejamas su nuovargiu bei skausmu. Apie pusę pirminės SjS atvejų išsivysto sisteminių komplikacijų (67). Antrinis SjS yra nustatomas, kai SjS sergantis pacientas taip pat serga kitomis sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, įskaitant SRV ir SSc (68). Tiek pirminis, tiek antrinis SjS gali plisti į aplinkinius organus: odą, žarnyną, kvėpavimo sistemą, kepenis, kasą, inkstus ir centrinę bei periferinę nervų sistemas (29). Kaip ir daugumos kitų sisteminių jungiamųjų ligų, SjS etiologija nėra žinoma. Manoma, kad įgimtojo imuniteto interferono (IFN) signalinio kelio sutrikimai turi daugiausiai įtakos ankstyvajai SjS patogenezėi, tuo tarpu įgytoji imuninė sistema turi didžiausią įtaką ligos progresavimui (21). SjS diagnozė paremta anti-Ro/SS-A ir anti-La/SS-B antibranduolinių antikūnų aptikimu kraujo serume, kartu su seilių liaukų histopatologiniais tyrimais ir klinikiniais simptomais (21,69). Be burnos, akių ir kitų gleivinių išsausėjimo, kiti klinikiniai SjS simptomai gali būti labai įvairūs, pavyzdžiui, sąnarių skausmas be tinimo, odos opos, vaskulitai, periferinės neuropatijos ir t.t. (21). Manoma, kad SjS vystymuisi svarbią įtaką turi genetiniai veiksniai, aplinkos sąlygos (pvz. virusinės infekcijos) ir hormonų įtaka (21,29,34,66–69).

SJAL dažnai gali atitikti vienos ar daugiau autoimuninių jungiamojo audinio ligų kriterijus ir simptomus, bet negali būti diagnozuojamos kaip vienas specifinis sutrikimas. Remiantis atitikimu

šiems kriterijams, liga gali būti diagnozuojama kaip **mišri jungiamojo audinio liga** (angl. „*mixed connective tissue disease*“ toliau – MCTD) arba būti neklasifikuojama (angl. „*undifferentiated connective tissue disease*“, toliau – UCTD). Pagrindiniai MCTD bruožai yra didelės ANA ir anti-U1 RNP antikūnų koncentracijos ir klinikiniai simptomai, kurie sutampa su SRV, SSc ir polimiozito diagnozėmis. Kaip ir kitos sisteminės jungiamojo audinio ligos, MCTD pasižymi plitimu į organus: širdį, centrinę ir periferinę nervų sistemas, inkstus, odą, plaučius ir kt. (70). UCTD nustatoma, kai klinikiniai ir laboratoriniai rodikliai, leidžiantys diagnozuoti tam tikrą sisteminių jungiamojo audinio sutrikimą, yra nepakankami, tačiau rodantys ligų apraiškas. Dėl šios priežasties UCTD simptomai gali apimti daugelį sisteminių jungiamojo audinio ligų apraiškų, tokių kaip nepilnos SRV ar SSc formos, kurios kartais gali išsivystyti plačiau ir gali būti formaliai diagnozuojamos (71). Dėl didelio simptomų persiklojimo su kitomis sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, tiksli MCTD ir UCTD etiologija nėra žinoma, tačiau manoma, kad rizikos veiksniai gali apimti genetinius, aplinkos, ir kt. veiksnius, kaip ir kituose anksčiau aptartuose sutrikimuose (70,71).

Idiopatinės uždegiminės miopatijos (toliau – miozitai) yra heterogeninė autoimuninių sutrikimų grupė, klasifikuojama į dermatomiozitą, inkliuzinį miozitą, persiklojantį miozitą, antisintetazės sindromą ir kitus sutrikimus pagal specifinius antikūnus (72). Apibrėžtų miozیتų neatitinkantis sutrikimas yra klasifikuojamas kaip polimiozitas. Miozitai yra dažniausiai siejami su raumenų uždegimu, tačiau klinikinės apraiškos gali apimti ir daugelį kitų organų sistemų: plaučių ir kvėpavimo takų (intersticinė plaučių liga), širdies (miokarditas, aritmija), žarnyno (disfagija, mukozinė erozija). Artritas, odos išbėrimai ir serologiniai pakitimai taip pat gali būti laikomi miozito klinikinėmis apraiškomis (73). Pastaraisiais metais nustatyta, kad daugumoje miozito pacientų kraujo serume aptinkamas platus spektras miozitam specifinių viduląstelių autoantikūnų: aptikti Mi-2, TIFγ, NXP2, MDA5 ir SAE dermatomiozite, aminoacil-tRNR sintetazės atpažįstantys autoantikūnai Jo1, PL7 ir PL12 antisintetazės sindrome ir daug kitų (33). Tiksli daugelio miozیتų etiologija ir rizikos veiksniai nėra pilnai ištirti ir gali skirtis priklausomai nuo miozito potipio. Daugumos miozیتų rizikos veiksniai susiję su lytimi ir amžiumi bei sąveika su kitais, pavyzdžiui, genetiniais, veiksniais (74).

Sisteminiai kraujagyslių sindromai (vaskulitai) (angl. „*systemic vascular syndromes*“, toliau – SV) yra heterogeniškos lėtinės jungiamojo audinio ligos, kurios pasižymi kraujagyslių uždegimu, kuris ilgainiui gali paveikti audinius ir organų veiklą (75). Vaskulitai išskiriami į dvi pagrindines kategorijas: pirminius vaskulitus, kurie sukelia tiesioginį kraujagyslių uždegimą, ir antrinius vaskulitus, kurie siejami su kitų jungiamojo audinio ligų, navikų, infekcijų, alergijų ir kt. diagnozėmis. Tiek pirminiai, tiek antriniai vaskulitai yra laikomi sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis (22). Vaskulitai yra toliau klasifikuojami pagal paveiktus organus ar kraujagysles: stambių kraujagyslių (LVV), vidutinių kraujagyslių (MVV), smulkių kraujagyslių (SVV), įvairių kraujagyslių (VVV), pavienių organų (SOV), siejamas su sisteminė liga ir siejamas su konkrečia etiologija.

Kiekviena vaskulitų grupė sieja įvairias ligas su skirtinga etiologija ir patologija (76). Vaskulitų patogenezė nėra gerai suprantama, šiuo metu siūlomi trys galimi patogenezės mechanizmai – imuninio komplekso paplitimas, humoralinis atsakas ir T ląstelių atsakas formuojantis granulomoms. Visų trijų mechanizmų galutinė stadija yra endotelinių ląstelių aktyvacija, kuri sukelia kraujagyslių užsikimšimą ir šalia esančių audinių išemiją (77). Klinikiniai simptomai klasifikuojami į sisteminius, t.y. simptomus, sukeltus uždegimo, ir lokalizuotus, t.y. specifinius paveiktiems organams. Dažniausi sisteminiai simptomai yra karščiavimas, kūno masės sumažėjimas, silpnumas, artralgija, lokalizuoti simptomai – susilpnėjęs pulsas, žandikaulio skausmas kramtant, regos pablogėjimas, inkstų sutrikimai ir kt (22). Vaskulitai taip pat pasižymi serologiniais pakitimais, kurie apima platų autoantikūnų spektrą. Iš jų, tik keli yra naudojami diagnostiniams tikslams: antikūnai prieš neutrofilų citoplazmą (toliau – ANCA), antikūnai prieš glomerulinę bazinę membraną (GBM) ir anti-C1q antikūnai. Plačiau tirti pradedama ir proteinazės 3 (PR3-)-ANCA ir mieloperoksidazės (MPO-)-ANCA ir kitų antikūnų vaidmenį diagnozuojant SV. Norint nustatyti tikslią diagnozę, taip pat analizuojami uždegimo rodikliai: eritrocitų sedimentacijos greitis ir C-reaktyviojo baltymo tyrimai (78). SV etiologija nėra pilnai iširta, rizikos veiksniai yra įvairūs ir sąveikauja tarpusavyje: genetiniai, aplinkos faktoriai, vaistai ir kt. veiksniai (22).

Paveldėtos jungiamojo audinio ligos yra nulemiamos tam tikrų genetinių veiksnių, todėl dažniausiai yra retesnės nei įgytosios. Kai kurių paveldimų sutrikimų priežastys yra gerai iširtos, tačiau kituose pastebėta genetinių veiksnių įtaka, kuri nėra paaiškinama iširtų ir literatūroje aprašytų konkrečių genetinių mechanizmų (79). Vienos geriausiai iširtų paveldimų jungiamojo audinio ligų yra Ehlers-Danlos sindromai (EDS) ir, dėl bendrų požymių, hipermobilumo spektro sutrikimai (angl. „*hypermobility spectrum disorders*, HSD“). Abu šie sutrikimai dažniausiai pasižymi sąnarių hipermobilumu ir odos elastingumu ar trapumo pakitimais (79–81). EDS genetiniai mechanizmai yra plačiai aprašyti literatūroje: nustatyta autosominio-dominantinio, autosominio-recesyvaus ir, retai, X-chromosominio paveldėjimo atvejų. Dažniausio EDS tipo, hipermobilaus EDS, paveldėjimas ir mechanizmas šiuo metu nėra žinomas (79,81). Kita plačiai iširta paveldimoji jungiamojo audinio liga yra Marfano sindromas. Marfano sindromas yra autosominiu-dominantiniu būdu paveldima reta genetinė liga, kurią manoma nulemia *FBNI* (fibrilino) geno mutacijos. Šis sutrikimas paveikia širdies ir kraujagyslių, akių, odos ir griaučių sistemas (81,82).

2.3.Sisteminių jungiamojo audinio ligų rizikos veiksniai

SJAL pasižymi įvairiomis klinikinėmis apraiškomis, todėl ir rizikos veiksnių spektras yra platus, rizikos veiksniai dažnai sąveikauja tarpusavyje (19,20).

Genetinis poveikis yra svarbus autoimuninių ligų patogenezėi. Tyrimai atskleidžia vis reikšmingesnę ryšį tarp genų ir sisteminių jungiamojo audinio ligų vystymosi. Didžiausią įtaką genetiniam sisteminių jungiamojo audinio ligų polinkiui turi žmogaus leukocitų antigenų (HLA) regiono pokyčiai: HLA-DR2,3 haplotipai siejami su didesne **SRV** (sisteminės raudonosios vilkligės) išsivystymo rizika, HLA-DRB1*11:01 antigenas siejamas su didesne miozito rizika (23,33,83–85). Kiti HLA haplotipai ir aleliai, priklausomi nuo paciento tautybės ar autoantikūnų statuso, gali turėti įtakos **SSc** (sisteminės sklerozės), **SjS** (Sjogreno sindromo) ir **vaskulitų** patogenezėi (21,24–26,86). Taip pat nustatyta, kad HLA-B*08 ir DRB1*04:01 aleliai siejami su padidinta MCTD (mišrios jungiamojo audinio ligos) rizika, tuo tarpu DRB1*04:04,13:01,13:02 aleliai pasižymi apsauginiu poveikiu (87). Kiti genetiniai mechanizmai taip pat turi įtakos minėtų ligų patogenezėi ir rizikai. Rizika išsivystyti SRV gali padidėti priklausomai nuo polimorfizmų *PTPN22*, *CSK*, *BANK1*, *CRP4* ir daugybėje kitų genų – SRV įtakos turinčiam polimorfizmui jautrūs daugiau nei 90 genų lokusų. Įvairių transkripcijos faktorių genų, tokių kaip *ETS1*, *IKZF1,2,3*, *RAG1,2*, *FASLG*, *FAS*, *SHOC2* ir *KRAS*, variantai siejami su padidėjusiu organizmo jautrumu SRV. Genetiniais ir epigenetiniais tyrimais nustatytas platus spektras tiek su HLA susijusių, tiek nesusijusių genų variantų, turinčių įtaką SS patogenezėi, tarp jų plačiai aptariama IRF5 polimorizmo įtaka (34,66,68). GTF2I ir RBMS3 yra pagrindiniai jautrumo ligai genai, aptinkami moteryse su pirminiu SjS (34).

Didelė dalis sisteminių jungiamojo audinio ligų patogenezės mechanizmų taip pat turi sąsajas su X chromosoma ir su ja sukibusiais genais, todėl lytis taip pat yra laikoma rizikos veiksniu. SRV, SSc ir tam tikros miozito apraiškos yra dažniau linkę išsivystyti moteryse, nei vyruose. SRV atveju, stebimi ligos paūmėjimai lytinio brendimo, nėštumo ir pogimdyviniais laikotarpiais rodo estrogeno sąsają su padidėjusia ligos rizika, tuo tarpu progesteronas ir testosteronas manomai turi apsauginį poveikį (23,88). Lytis taip pat gali nulemti paciento jautrumą SSc – moterys turi daugiau nei 4 kartus didesnę tikimybę išsivystyti ligą, nei vyrai. Taip pat pastebėta lyties įtaka SSc klinikinių apraiškų įvairovei – klinikiniai simptomai moteryse pasireiškia didesniu intensyvumu (21,30,34). Moterys serga SjS dažniau, nei vyrai: GTF2I ir RBMS3 jautrumo genai siejami su didesne SjS rizika moterims, ypač po menopauzės, išsivystyti pirminį SjS. Manoma, kad padidėjusi rizika susijusi su nepankamu estrogenų kiekiu organizme (34,68). Lytis laikoma vienu iš rizikos faktorių daugumoje miozito tipų: dermatomiozitas, antisintetazės sindromas, persiklojantis miozitas (polimiozitas) ir nekrotizuojanti miopatija dažniau vystosi moteryse (33,89). Taigi, moterys turi didesnę riziką išsivystyti minėtas sisteminės jungiamojo audinio ligas negu vyrai.

Daugelis autoimuninių ligų pasireiškia vyresniems asmenims dėl silpnėjančios imuninės sistemos veiklos ir prastėjančios jos apsauginės funkcijos. Dėl šios priežasties amžius yra rizikos veiksnys ir sisteminiams jungiamojo audinio ligoms (90). SRV požymiai tipiška pradeda ryškėti vaisingo amžiaus moteryse, t.y. 15 – 44 m. laikotarpyje, ligos požymiai pasiekia piką ketvirtojoje

dešimtyje (23,27). SSc gali išsivystyti įvairaus amžiaus pacientuose, tačiau klinikiniai simptomai dažniausiai pradeda ryškėti 40 – 50 m. amžiuje. Vyresni SSc pacientai taip pat pasižymi didesne SSc komplikacijų rizika (91). SjS tipiškai išryškėja vidutiniame amžiuje, apie penktą dešimtį, ypač moteryse po menopauzės. Vyresnis amžius siejamas su didesne SjS komplikacijų rizika ir didesniu simptomų intensyvumu (21,30,34). Dermatomiozitas, antisintetazės sindromas ir persiklojantis miozitas dažniausiai pasireiškia vaikystėje arba vidutiniame amžiuje, inkluzinių kūnelių miozitas pasireiškia vyresniame amžiuje, nekrotizuojanti miopatija pagrinde prasideda vidutiniame ir vyresniame amžiuje (33). Taigi, vidutinis ir vyresnis amžius yra siejamas su didesne sisteminių jungiamojo audinio ligų rizika.

Minėtų ligų rizika taip pat gali didėti priklausomai nuo sąryšio su kitomis ligomis bei virusinėmis ir bakterinėmis infekcijomis. Kitos ligos ir infekcijos gali suintensyvinti autoimuninius mechanizmus ir išryškinti sisteminės jungiamojo audinio ligos simptomus. Įvairios infekcijos, ypač virusinės, gali būti SRV atsiradimo, paūmėjimo arba recidyvumo priežastis. Ypač dažnai aptariama Epstein-Barr viruso (EBV), citomegaloviruso (CMV), parvoviruso B19 ir žmogaus retrovirusų įtaka SRV patofiziologijai. ŽIV ir SARS-CoV-2 virusai taip pat gali turėti įtakos ligos patofiziologijai, tačiau siauresniu mastu nei anksčiau minėtieji virusai (23,27,88). Manoma, kad parvoviruso B19, CMV, EBV ir retrovirusų infekcijos gali suintensyvinti autoimuninius procesus ir sumažinti organizmo T ir B ląstelių toleranciją molekulinės mimikrijos būdu. Šios infekcijos ir jų mechanizmai prisideda prie SSc patogenezės iniciacijos (25). Parvoviruso B19, CMV, EBV ir retrovirusų infekcijos taip pastebėtos SjS sergančių asmenų ašarų liaukų, seilių liaukų ir seilių ėminiuose. Tyrimai rodo, kad šios virusinės infekcijos gali būti siejamos su SjS patogenezės iniciacijos procesais, ligos intensyvumu ir sisteminiais reiškiniais (21,34). Intersticinė plaučių liga anti-MDA5 dermatomiozito pacientuose dažniausiai išsivysto spalio – kovo mėnesiais. Tai rodo sezoninių kvėpavimo takų virusų įtaką miozito patogenezei. ŽIV, hepatito C virusas ir žmogaus T-leukemijos virusas 1 (HTLV-1) taip pat siejami su įvairiomis miozito formomis, tačiau jų vaidmuo ligų patogenezei nėra gerai ištirtas (33). Antrinis sisteminis vaskulitas gali būti indukuojamas įvairių bakterinių ir virusinių infekcijų, tarp jų SARS-CoV-2 ir hepatito B virusai (28,75,92). Taigi, virusinės ir bakterinės infekcijos yra siejamos su didesne sisteminių jungiamojo audinio ligų rizika.

SJAL vystymasis gali priklausyti ir nuo sudėtingos kitų aplinkos veiksnių sąveikos (21,22). Išskiriami įvairūs cheminiai, fiziniai, biologiniai ir gyvensenos veiksniai daro visapusišką įtaką šių ligų patogenezei. Dulkių ar kitų pavidalų silicis yra siejamas su padidėjusia SRV, SSc ir vaskulitų rizika (23–27,93). Organiniai tirpikliai, tokie kaip vinilo chloridas, vaitspiritas, triptofanas), pesticidai ir sunkieji metalai yra žinomi SSc ir vaskulitų rizikos veiksniai (22,46). Pesticidai taip pat yra siejami su didesne SRV rizika (55). Fizinių veiksnių tarpe itin didelę įtaką ligų patogenezei turi ultravioletinė (UV) spinduliuotė. UV yra žinomas rizikos veiksnys tiek SRV, tiek vaskulitų patogenezėje (23,26).

Didelio intensyvumo UV spinduliuotė taip pat siejama su didesne dermatomiozito rizika, lyginant su kitais miozito tipais (33). Oro tarša, įskaitant ir kietąsias daleles ir anglies monoksidą, gali padidinti SRV, ir AAV riziką (51,54). Biologiniai veiksniai, tokie kaip žarnyno mikrobiotos disbiozė, yra glaudžiai susiję su SRV patogenezė (27,83,93).

Galiausiai, tam tikri žmogaus gyvensenos veiksniai yra patvirtinti rizikos veiksniai įvairioms sisteminiams jungiamojo audinio ligoms. Rūkymas ir tabako dūmai yra patvirtinti SRV ir AAV rizikos veiksniai (23,26,27,31,32). Dažnas druskos suvartojimas manomai gali padidinti riziką išsivystyti SRV (27). Nutukimas taip pat yra žinomas SjS rizikos veiksnys (31,34). Šiuo metu taip pat tiriama ir kitų veiksnių, tokių kaip krūtų implantų, pesticidų poveikio vaikystėje ir geografinės gyvenamosios vietos įtaka SSc, SRV ir AAV patogenezė (25–27).

Aptarti veiksniai apibūdina visapusišką aplinkos ir genetikos poveikį žmogaus imuninei sistemai bei pabrėžia jų vaidmenį lėtinių ligų patogenezėje per sudėtingas tarpusavio sąveikas.

2.4.Sisteminių jungiamojo audinio ligų pasekmės

SJAL yra itin heterogeniškos, bet glaudžiai susijusios autoimuninės ligos. Kiekviena liga turi savo specifinius bruožus ir patogenezę, tačiau gali sukelti panašias gretutines ligas. Jos apima įvairius tiesioginius organų pažeidimus ir funkcinius sutrikimus, taip pat ir didelę gretutinių ligų ar psichosocialinių sutrikimų išsivystymo riziką.

SJAL sukelia didelę ekonominę naštą tiek pacientams, tiek sveikatos priežiūros sistemai. Pirminių ligų, jų komplikacijų ir gretutinių ligų priežiūra yra ilgai trunkanti, intensyvi ir reikalaujanti dažnų vizitų pas gydytojus, specializuotų tyrimų ir brangaus medikamentinio tyrimo (37,94). Tikslūs duomenys apie įvairių SJAL sergančiųjų pacientų skaičių ir valdymo išlaidas Lietuvos, Europos ir pasaulio mastu yra kintantys ir priklausomi nuo konkrečios SJAL, tačiau daugelis tyrimų patvirtina didelę bendrą ekonominę naštą. 2021 m. pasaulinės ligų naštos studijos (angl. „*Global Burden of Disease Study 2021*“) duomenimis, kitomis muskuloskeletinėmis ligomis, tarp jų ir SJAL, 2020 m. sirgo 494 mln. (95 % PI 431-564) asmenų visame pasaulyje – 123,4 % (95% PI 116,9-129,3) daugiau nei 1990 metais. Prognozuojama, kad sergamumas muskuloskeletiniais sutrikimais padidės 115 % (107 - 124) 2020 – 2050 m. laikotarpyje. Kitos muskuloskeletinės ligos 2020 m. buvo šeštos pasaulyje pagal prarastus sveiko gyvenimo metus ir devynioliktos pasaulyje pagal ligų naštą, net neįskaitant ilgalaikės negalios, sukeltos dėl lūžių ar dislokacijų (1). Pasaulinėje ligų naštos studijoje taip pat pabrėžiama, kad daugumos sisteminių reumatinių sutrikimų klasifikacija nėra unifikuota ir gali skirtis priklausomai nuo apibrėžimo, todėl tikrasis sergančiųjų SJAL skaičius nėra gerai žinomas. Sisteminių jungiamojo audinio ligų apibrėžimo skirtumai leidžia priskirti SJAL prie kitų ligų diagnozių kategorijų, todėl dažnai gali likti „nematomos“ statistiniuose duomenyse (5).

Remiantis įvairiais literatūros duomenimis, sergantieji įvairiomis sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis pasižymi žemais su sveikata susijusiais gyvenimo kokybės rodikliais. Vienos iš dažniausių ir labiausiai pacientą alinančių SJAL pasekmių yra lėtinis skausmas ir nuovargis, kurie trukdo pacientui judėti, dirbti, socializuotis (15,16). Dėl minėtų ribojančių veiksmų ženkliai sumažėja darbingumas, atsiranda sunkumų atlikti kasdienes veiksmus. Tai gali nulemti sunkumą darbe, darbo praradimą ir mažesnę aktyvumą tiek profesinėje, tiek socialinėje aplinkoje. Brazilijos pacientų darbingumo literatūros apžvalga parodė, kad sisteminės autoimuninės ligos, tarp jų ir SJAL, turi neigiamą įtaką pacientų darbingumui ir darbo rezultatams. Dažnai pastebėtas darbingumo sumažėjimas, neatvykimas į darbą, ankstyvas išėjimas iš darbo ir darbo praradimas (95). Šie sunkumai tiesiogiai susiję su bendros paciento gyvenimo kokybės pablogėjimu dėl nuolatinio fizinio ir emocinio streso (17,18,96). Atliktas tarptautinis kohortinis tyrimas įrodė, kad sisteminės autoimuninės ligos, kurios apima ir SJAL, reikšmingai neigiamai paveikia pacientų gyvenimo kokybę dėl sutrikdomos kasdienės veiklos ir blogos bendros savijautos. Pacientų fizinio skausmo, nuovargio ir simptomų poveikis pasiekia ir jų globėjus, šeimos narius ar kitus artimuosius: jaučiama emocinė, socialinė ir ekonominė našta, kuri gali apsunkinti tarpusavio santykius (97). Sisteminės raudonosios vilkligės (SRV), sisteminės sklerozės (SSc) ir Sjogreno sindromo (SjS) pacientų tyrimas taip pat įrodė, kad SJAL pacientų gyvenimo kokybė, susijusi su sveikata, yra žymiai prastesnė, lyginant su bendrąja populiacija. Iš minėtų ligų, SSc pacientų su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo žemiausia, lyginant su bendrąja populiacija ir net SRV ir SS (98).

SJAL taip pat yra susijusios su įvairiomis gretutinėmis ligomis ir psichosocialiniais sutrikimais, tokiais kaip intersticinės plaučių ligos (angl. „*interstitial lung disease*“, toliau – ILD), vilkligės nefritas, depresija, nerimas ir kt. (17,30,37,86,96,99,100). Didžioji dalis SJAL sergančių pacientų serga daugiau nei viena gretutine liga ar psichosocialiniu sutrikimu. Pietų Afrikoje atlikto tyrimo duomenimis, visi sisteminė raudonąja vilklige (SRV) sergantys asmenys sirgo bent viena gretutine liga, iš jų 30,9 % sudarė plaučių ligos (101). Gretutinių ligų rizika gali būti priklausoma nuo diagnozuotos ligos intensyvumo, taip pat ir medikamentinio gydymo.

Išnagrinėjus mokslinę literatūrą galima apibendrinti, kad sisteminių jungiamojo audinio ligų pasekmės apima ne tik sąnarių ir jų struktūrų pažeidimus, bet ir daugelio kitų organų sistemų funkcijos pažeidimus, gretutines ligas, psichosocialinius sutrikimus, prastesnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, taip pat ir dideles ligų valdymo išlaidas. Šių ligų naštos suvokimas privalo apimti ne tik lokalius sąnarių, odos ar kitų struktūrų pažeidimus, bet ir sisteminės su ligomis susijusias apraiškas ir jų valdymo ekonominius aspektus. Norint tinkamai įvertinti sisteminių jungiamojo audinio ligų sergamumą ir paplitimą, svarbu unifikuoti šios ligų grupės apibrėžimą ir nuosekliai rinkti duomenis apie šias ligas visoje sveikatos priežiūros sistemoje.

2.5. Sisteminių jungiamojo audinio ligų komorbidiskumas ir jo paplitimas

Komorbidiskumas – viena ar kelios gretutinės ligos ar sutrikimai, susiję su pagrindine liga (102). SJAL yra itin heterogeniškos, bet glaudžiai susijusios autoimuninės ligos. Kiekviena liga turi savo specifinius bruožus ir patogenezę, tačiau gali sukelti panašias komplikacijas. Jos apima įvairius tiesioginius organų pažeidimus ir funkcinis sutrikimus, taip pat ir didelę gretutinių ligų ar psichosocialinių sutrikimų išsivystymo riziką. Dėl pirminės ir gretutinių ligų pasireiškiantis lėtinis skausmas ir nuovargis trukdo pacientui judėti, dirbti ir socializuotis. Gretutinių ligų priežiūra, kartu su pirminėmis būklėmis, yra ilgai trunkanti ir intensyvi, reikalauja dažnų vizitų pas gydytojus, specializuotų tyrimų ir medikamentinio gydymo. Tai kelia didžiulę naštą tiek pacientui, tiek sveikatos priežiūros sistemai.

Tarptautiniai tyrimai rodo, kad gretutinių ligų sergamumas, nors įvairus tarp skirtingų ligų, yra itin paplitęs sisteminių jungiamojo audinio ligų tarpe. Daugelis šių ligų pasižymi multimorbidiskumu, t.y. sergamumu daugiau nei dvejomis gretutinėmis ligomis. Nustatyta, kad sisteminėje raudonojoje vilkligėje (SRV) multimorbidiskumas siekia 82 % (38). Sisteminėje sklerozėje (SSc) multimorbidiskumas pasireiškia rečiau: Australijos sklerodermos kohortiniame tyrime nustatyta, kad 20 % SSc pacientų turėjo multimorbidiskumą (39). Sjogreno sindromo (SjS) komorbidiskumo tyrimas parodė, kad 58 % SjS pacientų sirgo gretutinėmis autoimuninėmis ligomis (103). Fornaro ir bendraautoriai nustatė, kad 67,4 % idiopatinės uždegiminės miopatijos (miozity) pacientų serga bent viena gretutine liga, iš jų 35 % pasireiškia multimorbidiskumas, kai sergama daugiau nei 2 gretutinėmis ligomis (104). Sisteminiai vaskulitai taip pat gali pasižymėti multimorbidiskumu, ypač ANCA vaskulitas: Sarica ir bendraautorių atliktas tyrimas nustatė, kad 37 % ANCA vaskulito pacientų išsivysto multimorbidiskumą per 10 metų nuo diagnozės (105).

Raumenų ir sąnarių pažeidimai yra vieni dažniausiai pasireiškiančių komorbidiskumų minėtose ligose. Iki 90 % SRV pacientų pasireiškia simetriški neeroziniai poliartritai (vilkligės artritas), kurie gali pažeisti smulkius rankų ir kojų sąnarius (23,27). SRV taip pat gali pasireikšti skausmingas, deformacijas sukeliantis erozinis artritas (Jaccoud artropatija), kuris yra būdingas *rhupus* sindromui (persiklojančiam SRV ir reumatoidinio artrito sindromui) (40). Mokslinėje literatūroje teigiama, kad Sąnarių ir raumenų skausmai, sąstingis ir patinimas yra dažnos pasekmės sisteminėje sklerozėje (SSc). Difuzinei SSc taip pat būdingas sausgyslių trynimasis, silpninantis sausgyslių elastingumą ir sukeliantis diskomfortą. Kai kuriems SSc pacientams gali išsivystyti į miozitus panaši uždegiminė miopatija, kuri sukelia raumenų silpnumą. Retesniais atvejais gali pasireikšti artralgija ir neerozinis artritas (25,106). Sjogreno sindrome (SjS) artralgija ir artritas pasireiškia iki 50 % pacientų, todėl yra vienos dažniausių sisteminių apraiškų (21,100). Artritas yra neerozinis ir nedaro įtakos sąnarių deformacijai ir destrukcijai, tačiau gali būti itin skausmingas ir paveikti asmens judėjimą (100). SjS komorbidiskumo tyrimas taip pat parodė, kad osteoartritas

pirminiame ir antriniame SjS gali pasireikšti atitinkamai 40 % ir 47 % pacientų (103). Raumenų silpumas, jautrumas ir atrofijs yra vienos pagrindinių uždegiminių miopatijų (miozitu) komplikacijų. Jos gali sukelti sunkumų atliekant kasdieninius veiksmus, tokius kaip kėlimasis iš sėdimos padėties, lipimą laiptais, rankų kėlimą virš galvos ir kt. (33,107,108). Smulkiasias kraujagysles pažeidžiantys vaskulitai gali sutrikdyti kraujo tiekimą sąnariams, todėl gali sukelti artralgią ir artritą. Vaskulitams būdinga raumenų išemija taip pat sukelia raumenų skausmą ir silpnumą, kuris sukelia fizinį diskomfortą bei sunkina asmens judėjimą (22,75). Dėl kraujagyslių pažeidimo vaskulitu sergančius pacientus gali ištikti raumenų infarktai (22).

SJAL sukeliami odos ir gleivinių pažeidimai yra dažnos gretutinės būklės, kurios sukelia ne tik estetinių, bet ir ilgalaikių funkcinių komplikacijų, kurios gali smarkiai pabloginti pacientų darbingumą ir gyvenimo kokybę. Odos pažeidimai gali pasireikšti įvairiomis formomis: nuo diskoidinės vilkligės bėrimų, galinčių palikti randus ir sukelti plaukų slinkimą, iki skausmingų opų, būdingų SSc (23,94). SSc pirštų galų opos yra viena dažniausių ligos komplikacijų, kuri riboja pirštų judrumą ir sukelia didelį diskomfortą (94). Kiek rečiau susidaro kalcinozė, kurios metu kalcio druskos nusėda odoje ir po oda, dėl kurių taip pat gali atsiverti skausmingos ir sunkiai gyjančios opos (109,110). SSc ypač būdinga odos fibrozė sumažina odos elastingumą ir sunkina opų gyjimą, taip pat didina jų atsivėrimo riziką (110,111). Vaskulitams ir kitoms SJAL būdinga vaskulopatinė audinių išemija gali progresuoti iki gangrenos, kurios atveju reikalingos chirurginės intervencijos ir amputacijos (109). Dermatomiozitas pasižymi sąnarių papulėmis, alopecija, odos suskeldėjimu, opomis ir jų komplikacijomis – gangrena, osteomielitu, kalcinoze (112). Gleivinės taip pat gali būti stipriai pažeidžiamos: SjS sąlygojamas akių ir burnos sausumas gali remti ragenos paviršiaus sustorėjimą, opas ir perforaciją (21,113). Burnos džiūvimas, dizgeuzija ir liežuvio deginimas apsunkina kramtymą, ryjimą, kalbą ir miego kokybę. Pirminio SjS sukeltas gleivinių išsausėjimas turi neigiamą įtaką moterų uoslei, skoniui, seksualinei funkcijai ir bendrai gyvenimo kokybei (114). Vaskulitai taip pat gali sukelti įvairias akių komplikacijas, iš kurių dažniausios yra episkleritas ir skleritas (115). Gali būti sukeliami gleivinių erozija, nekrozė ir opos, dėl kurių kasdienė veikla gali tapti itin skausminga ir sudėtinga (116). Vaskulitai ir jų komplikacijos gali sukelti aklumą dėl akių audinių išemijos (115).

SJAL gali ilgai trikdyti širdies ir kraujagyslių veiklą, sukeldamos įvairių gyvenimo kokybę bloginančių būklių. Širdies ir kraujagyslių pažeidimai SRV yra atsako už beveik trečdalį pacientų mirčių. Širdies ir kraujagyslių pažeidimai SRV ilgai gali sukelti perikarditą, miokarditą, vožtuvų ligas, širdies ritmo sutrikimus (99). Dažniausia SSc komplikacija yra kvėpavimo takų kraujagyslių pažeidimas, sukeliantis plautinę hipertenziją (42). Australijos sklerodermos kohortinis tyrimas taip pat atskleidė, kad hipertenzija pasireiškia net 81 % SSc pacientų, tuo tarpu išeminė širdies liga pasireiškia apie 40 % pacientų (39). Kiti SSc širdies audinių pažeidimai gali sukelti miokardo

fibrozę, širdies nepakankamumą ir aritmijas (43). SjS komorbidiškumo tyrimas parodė, kad 52 % pirminio SS ir 63 % antrinio SjS pacientų išsivysto hipertenziją (103). Hipertenzija taip pat būdinga idiopatinėms uždegiminėms miopatijoms (miozitam) – Fornaro ir bendra autorių duomenimis, ši būklė paveikia 32,2 % miozیتų pacientų. Taip pat gali būti būdinga išeminė širdies liga, kuri pasireiškia 7,9 % miozیتais sergančių asmenų (104). ANCA vaskulite hipertenzija, kitos širdies ir kraujagyslių ligos ir širdies aritmijos pastebėtos atitinkamai 19,7 %, 12,6 % ir 9,6 % pacientų (105). Vaskulitų nulemiamas kraujagyslių pažeidimas ilgai daro įtaką mirtinoms ligos pasekmėms – arterinei okliuzijai, miokardo infarktui, insultui ir kt. (118).

Dažniausios SJAL gretutinės būklės, sukeltos plaučių pažeidimų, yra intersticinės plaučių ligos (ILD). ILD gali pasireikšti kaip SRV, SSc, SjS ir miozیتų pasekmė, kuri trikdo plaučių funkciją ir blogina pacientų gyvenimo kokybę (37,42,100,119,120). Plaučių ligos, įskaitant ILD, pasireiškia apie 50 % SSc pacientų (39). ILD, astma ir kitos plaučių ligos paveikia atitinkamai 17 %, 14,6 % ir 4 % miozیتų pacientų (104). Lėtinės plaučių ligos pastebėtos 9,7 % ANCA vaskulitu sergančių asmenų (105). Kiti plaučių pažeidimai, tokie kaip pleuritas (SRV), plaučių fibrozė (SSc), plaučių hemoragija ir mazgeliai (vaskulitai) ir kiti įvairūs plaučių pažeidimai yra dažniausiai suvaldomos, bet gyvybei pavojingas komplikacijas indikuojančios pasekmės (26,37,42,83,106). Šios komplikacijos reikalauja ilgalaikės priežiūros: reguliarių vizitų pas gydytoją, specializuotų tyrimų ir brangaus medikamentinio gydymo.

SJAL komorbidiškumas taip pat apima įvairius inkstų pažeidimus. Jie gali būti sukelti tiek tiesiogiai, tiek netiesiogiai ir daro neigiamą įtaką pacientų fizinei ir psichologinei sveikatai. Progresuojant SRV dažnai pasireiškia vilkligės nefritas, kurio metu uždegimas pažeidžia inkstų glomerules ir silpnina kraujo filtravimą organizme (23,27,41,99,121). Persidengiant SRV ir RA (*rheupus*), inkstų pažeidimai yra labiau susiję su SRV ligos aktyvumu (40). SSc progresija gali sukelti skleroderminę inkstų krizę, kurios metu staigiai pablogėja instų funkcija (25,43,106,110,122,123). SjS progresija gali sukelti tubulointersticinį nefritą, kuris pasireiškia kaip inkstų kanalėlių ir intersticinio audinio uždegimas (65). Miozituose inkstų pažeidimai yra retesni: Fornaro ir bendra autoriai nustatė, kad lėtinės inkstų ligos išsivysto 3,6 % pacientų (104). Vaskulitų sukeltas kraujagyslių uždegimas gali trikdyti inkstų funkciją ir sukelti glomerulonefritą, kuriam progresuojant gali išsivysyti inkstų nepakankamumas (26).

Taip pat pastebėta SJAL įtaka virškinimo sistemai. SRV gali sukelti virškinimo trakto uždegimą ir kraujavimą dėl virškinimo trakto audinių erozijų ar opų (23,27). SRV taip pat gali pasireikšti pankreatitas (23). SSc gali pasireikšti stemplės motorikos sutrikimai, tarp jų ir disfagija, taip pat ir žarnyno motorikos sutrikimus, vidurių užkietėjimą, viduriavimą ir malabsorbciją (106,110). Šios ligos atveju taip pat pastebėta telangiektazija (išsiplėtusios smulkios kraujagyslės), ypač skrandyje, kurios gali sukelti kraujavimą (106). SjS gali sukelti disfagiją, stemplės ir skrandžio

uždegimą bei, rečiau, kepenų ir kasos pažeidimus (34,100). Miozitimai gali sukelti disfagiją, ir, dėl ryklės ir stemplės raumenų silpnumo, aspiracinę pneumoniją. Taip pat gali pasireikšti žarnyno vaskulitas, kuris sukelia kraujavimą ar perforaciją (108,120). Vaskulitai gali sukelti žarnyno audinių išemiją, kraujavimą iš virškinimo trakto, perforaciją (22,26).

Nustatyta ir neuropsichiatrinių sisteminių jungiamojo audinio ligų gretutinių ligų, kurios gali paveikti tiek centrinę (CNS), tiek periferinę (PNS) nervų sistemą. Dažniausi neurologiniai komorbidiškumai yra galvos skausmai, kognityviniai sutrikimai, traukuliai ir insultas. Jie gali pasireikšti SRV (neuropsichiatrinė vilkligė, angl. „*neuropsychiatric lupus erythematosus*, *NPSLE*“), SSc, SS bei įvairiuose vaskulituose (ANCA, IgA, Bechčeto ligoje) (96,124–131). SS ir Behčeto ligos pacientuose taip pat stebima padidėjusi demencijos rizika, ypač turint smegenų ir smegenų kamieno pažeidimų (130,132). PNS gretutinės ligos dažniausiai pasireiškia kaip dauginis mononeuritas arba galvinių nervų neuropatijos. Šios ligos būdingos SRV, SSc, SS ir taip pat gali pasireikšti esant miozitimams ir vaskulitams, ypač ANCA vaskulitui (96,126,133). Visos minėtos ligos taip pat yra siejamos su depresija ir nerimu dėl fizinio skausmo, nuovargio, negalios ir nežinomos ligos progresijos (17,18,96,128,134,135).

Sisteminės jungiamojo audinio ligos pasižymi didesne navikų ir vėžinių susirgimų rizika, lyginant su bendrąja populiacija. Kinijoje atliktas tyrimas parodė, kad 5,3 % SRV, SSc, SjS ir idiopatinių uždegiminių miopatijų (miozitų) pacientų išsivysto vėžys. Iš jų, aukščiausia vėžio rizika pastebėta miozituose (44). SRV diagnozė siejama su keturis kartus didesne ne Hodžkino limfomos rizika, lyginant su bendrąja populiacija, bet mažesne krūties, kiaušidžių ir gimdos gleivinės vėžio rizika (136). Taip pat pastebėta didesnė šlapimo pūslės, šlapimtakio ir moterų lytinių organų vėžio rizika nei bendrojoje populiacijoje (44). SSc pacientai turi 1,5 – 4 karto didesnę riziką susirgti įvairiais vėžiais nei bendroji populiacija (137). 40,7 % SSc pacientų vėžio diagnozė nustatoma per 3 metus nuo pirminės SSc diagnozės (44). Morrisroe ir Nikpour apžvalgoje ypatingai pabrėžiama padidėjusi krūties, plaučių ir odos vėžio rizika (138). Sjogreno sindrome piktybiniai navikai pasireiškia itin dažnai, iš jų dažniausias yra limfoma. Igoe ir kolegos teigia, kad pirminio SjS pacientai turi 10 – 44 kartų didesnę riziką išsivystyti limfomą ir kad ši rizika yra didesnė nei SRV pacientuose. Taip pat pastebėta didesnė rizika išsivystyti daugybinių mielomą ir plaučių vėžį. Pirminiu SjS sergantiems pacientams taip pat gali išsivystyti krūties vėžys, tačiau pabrėžiama, kad jį diagnozuoti yra sudėtinga dėl gretutinių ligų sukulto aukšto serologinio aktyvumo ir susidariusių opų (139). Miozitimai siejami su aukštesne urogenitalinio, plaučių ir nosiaryklės vėžio rizika, ypatingai pirmaisiais metais po diagnozės (44). Turkijoje atliktas tyrimas parodė, kad ANCA vaskulitu sergantis asmenys turi 2,1 karto didesnę riziką išsivystyti vėžį. Dažniausiai aptiktas plaučių vėžys bei pastebėta padidėjusi galvos ir kaklo vėžių rizika (140).

Apibendrinant šią informaciją galima teigti, kad sergantiesiems SJAL itin dažnai pasireiškia įvairūs komorbiditiskumai ir multimorbiditiskumai, kurie stipriai apsunkina pirminės ligos intensyvumą bei priežiūrą. Gretutinės būklės apima daugybę įvairių pažeidimų, nuo raumenų ir sąnarių sutrikimų iki odos, širdies ir kraujagyslių, plaučių, inkstų ir virškinimo sistemos sutrikimų. SJAL pacientuose taip pat stebima padidėjusi neuropsichiatriinių ir onkologinių ligų rizika. Siekiant užtikrinti efektyvų SJAL valdymą, būtina atsižvelgti į ligų kompleksinę prigimtį atliekant diagnostiką, gydymą ir stebėseną.

2.6. Sisteminių jungiamojo audinio ligų epidemiologija

Sisteminės jungiamojo audinio ligos yra reti sutrikimai, kurių paplitimas nėra pilnai suprantamas dėl didelio įvairių epidemiologinių duomenų ir tyrimų trūkumo. Tai patvirtina globali 2021 m. ligų naštos studija, kurioje teigiama, kad didelės dalies kitų muskuloskeletinių sutrikimų, tarp jų ir daugelio SJAL, rodiklių analizė yra trikdoma prastos kokybės duomenų, gautų iš heterogeniškų literatūros šaltinių (6).

Tian ir kolegų atlikta sisteminė analizė nustatė, kad bendras sisteminės raudonosios vilkligės (SRV) paplitimas yra 0,044 %. Apskaičiuoti rodikliai buvo itin įvairūs vertinant pagal regionus: didžiausias SRV paplitimo rodiklis nustatytas tropiniuose pietų Amerikos regionuose (0,11 %), mažiausias – Azijoje (0,016 %). Sisteminės apžvalgos duomenimis, didžiausias SRV paplitimas nustatytas Jungtiniuose Arabų Emiratuose (0,17 %), Barbadosė (0,16 %), Kuboje (0,15 %) ir Brazilijoje (0,147 %), tuo tarpu mažiausias paplitimas nustatytas Argentinoje (0,005 %). Tyrimė apskaičiuota, kad SRV paplitimas Lietuvoje buvo 0,06 % (2). Sisteminė SSc paplitimo analizė ir metaanalizėje nustatyta, kad bendras SSc paplitimas buvo 0,018 %. Didžiausias SSc paplitimas pagal žemynus nustatytas Šiaurės Amerikoje (0,026 %), Pietų Amerikoje (0,025 %) ir Okeanijoje (0,024 %), mažiausias – Europoje (0,015 %) ir Azijoje (0,007 %) (141). 2024 metais atliktoje sisteminių analizių apžvalgoje apskaičiuotas bendras Sjogreno sindromo (SS) paplitimas buvo 60,82 atvejų 100 000 asmenų, t.y. 0,06 % (3). Idiopatinių uždegiminių miopatijų bendras paplitimas yra mažiausias – 14 atvejų 100 000 gyventojų (4).

2021 m. ligų naštos studijoje taip pat teigiama, kad kitų muskuloskeletinių sutrikimų, tarp jų ir SJAL, paplitimas yra dažnesnis moterų gretose, ir didėja su amžiumi – aukščiausias lygis nustatytas 60 – 69 m. amžiaus grupėje (6). Šioje studijoje sergamumo rodikliai kitomis muskuloskeletinėmis ligomis (tarp jų SRV, SSc, SS, miozitas, vaskulitas) 100 000 asmenų nustatyti nebuvo. Higienos instituto sveikatos stebėsenos sistemos 2024 metų duomenimis, sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, neįskaitant reumatoidinio artrito, sergančių vyresnių nei 18 metų asmenų skaičius 1 000 gyventojų Lietuvoje buvo 2,88. Atsižvelgiant pagal lytį, šis rodiklis moterų tarpe buvo 4,27, vyrų tarpe – 1,34 (5).

Mokslinėje literatūroje pastebėta, kad asmenų, sergančių SJAL, pirmojo laipsnio giminaičiai pasižymi didesne rizika susirgti šiomis ligomis, lyginant su bendrąja populiacija. Taivane atliktame tyrime nustatyta, kad SRV pacientų pirmojo laipsnio giminaičiai pasižymi daugiau nei 14 kartų didesne rizika taip pat susirgti šia liga, lyginant su SRV nesergančia kontroline grupe (142). Sinicato ir kolegų atliktoje studijoje nustatyta 17 kartų didesnė SRV rizika pirmojo laipsnio giminaičiuose nei bendrojoje populiacijoje. SSc (143), SjS (144) ir miozituose (145) taip pat pastebėta statistiškai reikšmingai padidėjusi SJAL rizika pacientų pirmojo laipsnio giminaičiams.

Sisteminų jungiamojo audinio ligų pacientai dažnai susiduria su funkcinėmis negalia, kuri gali nulemti darbo našumo ir darbo praradimą, taip pat ir bendros gyvenimo kokybės sumažėjimą (10). Sisteminiame analizėje nustatyta, kad nedarbingumas SRV pacientuose siekia 34 % – 62 %. Taip pat teigiama, kad neatvykimas į darbą bei negalia darbo metu SRV pacientuose yra žymiai didesnis nei bendrojoje populiacijoje (14). Sisteminiame sklerozėje (SSc) negalia taip pat turi didelę neigiamą įtaką pacientų darbingumui: daugiatautėje Azijos populiacijoje nustatytas 29,7 % SSc pacientų nedarbingumas, jų gretose prarasta vidutiniškai 22,8 darbingumo metų. Dirbančių SSc pacientų tarpe, 47,4 % patyrė produktyvumo sumažėjimą darbe (13). SjS simptomų sukeliama negalia trukdo pacientų kasdieninei veiklai ir sumažina produktyvumą darbo metu: Bejarano ir kolegų duomenimis, 27,2 % SjS pacientų susiduria su sumažėjusiu produktyvumu ir efektyvumu darbe, o 33,7 % negali dirbti dėl sveikatos sutrikimų (11). Brazilijoje atliktame tyrime nustatyta, kad 56 % miozituose sergančių asmenų nedirbo, iš jų 65 % prarado darbą po miozito diagnozės. 21,2 % dirbančių miozituose pacientų teigė, kad patyrė sunkumų dėl negalios darbe (146). Vaskulitų pacientai praranda vidutiniškai 6,9 % produktyvumo darbe, o 26 % yra priversti išeiti iš darbo dėl negalios (12).

Remiantis mokslinėje literatūroje pateikiama informacija galima teigti, kad SJAL paplitimo ir sergamumo rodikliai skiriasi visame pasaulyje. Kintamų rodiklių priklausomybę nuo geografinės vietovės, amžiaus ir lyties gali nulemti heterogeniniai aplinkos ir genetiniai veiksniai, taip pat įvairios tyrimų imtys ir metodikos, kurios buvo taikytos siekiant nustatyti SJAL sergamumą ir paplitimą. Pagal moksliniuose šaltiniuose pateikiamą informaciją, SJAL paveikia darbingo amžiaus ir vyresnius asmenis. Dėl ligų sukeltų įvairių funkcinų pokyčių sumažėja SJAL sergančių asmenų darbingumas ir produktyvumas bei padidėja atostogų poreikis.

2.6.1. Sergančiųjų sistemine jungiamojo audinio ligomis mirtingumas ir išgyvenamumas

Per pastaruosius dešimtmečius, dėl ankstyvos diagnostikos ir veiksmingo farmakologinio gydymo, ilgalaikė sisteminių jungiamojo audinio ligų prognozė žymiai pagerėjo. Dėl šios priežasties dauguma asmenų, sergančių šiomis ligomis, gali pasiekti klinikinę remisiją arba sumažinti ligų

aktyvumą (35,36). Nepaisant mažėjančių mirtingumo rodiklių, mokslinių tyrimų rezultatai rodo, kad sisteminės jungiamojo audinio ligos yra susiję su didesniu mirtingumu, o pacientų gyvenimo trukmė yra trumpesnė nei bendrojoje populiacijoje (35,36,46,47,50). Numatoma sergančiųjų SJAL gyvenimo trukmė taip pat yra trumpesnė nei bendrojoje populiacijoje.

Įvairiuose mokslinės literatūros šaltiniuose nustatyta, kad sergančių sistemine jungiamojo audinio ligomis mirtingumo rizika yra didesnė nei bendrojoje populiacijoje (46–48,51,147–151). Toledano ir bendraautorių 2012 metais paskelbtoje metaanalizėje buvo nagrinėtas sergančių sistemine jungiamojo audinio ligomis mirtingumas (51). Apskaičiuotas bendras standartizuotas mirtingumo santykis (SMS) sergantiesiems SJAL siekė 2,03 (95 % PI 1,79 – 2,29), iš jų, sisteminės sklerozės SMS siekė 3,51 (95% PI 2,74 – 4,50), sisteminės raudonosios vilkligės – 2,59 (95% PI 1,95 – 3,44), ANCA vaskulito – 2,83 (95% PI 1,95 – 3,60) ir pirminio sisteminio vaskulito – 4,80 (95 % PI 3,49 – 6,60). SRV ir ANCA vaskulito duomenys buvo panašūs į kitose metaanalizėse nurodytus sisteminių jungiamojo audinio ligų SMS duomenis. Korėjos mokslininkų, tyrusių SRV mirtingumą, 2016 metų metaanalizėje nurodytas SRV SMS buvo 2,663 (95 % PI 2,090 – 3,393) (150). Tan ir kolegų 2017 metų ANCA vaskulito mirtingumo metaanalizėje apskaičiuotas 2,7 (95 % PI 2,3–3,2) SMS (151). Toledano ir bendraautorių metaanalizėje apskaičiuotas SSc standartinio mirtingumo rodiklis buvo didesnis nei kituose moksliniuose šaltiniuose. Rubio-Rivas ir kolegų 2014 metais atliktoje SSc mirtingumo metaanalizėje (152) apskaičiuotas SSc SMS buvo 2,72 (95 % 1,93 – 3,83). Šiuos SMS skirtumus sisteminėje skleroze galėjo nulemti analizuojamų straipsnių naujumas. Rubio-Rivas ir kolegų metaanalizėje buvo atliktos ir palygintos dvi metaanalizės, sudarytos iš SSc mirtingumo studijų, atliktų prieš ir po 1990 metų. Iki 1990 m. apskaičiuotas SSc SMS buvo 3,35 (95 % PI 1,57 – 7,11), tuo tarpu metaanalizėje po 1990 m. buvo pastebėtas SMS sumažėjimas – 2,42 (95 % PI 1,89 – 3,11). Pastarosios metaanalizės duomenys panašūs į Lee ir bendraautorių 2019 metų SSc mirtingumo metaanalizės duomenis: apskaičiuotas 2,823 (95 % 2,219 – 3,591) standartizuotas mirtingumo rodiklis (153). Lietuvos mokslininkų atlikta metaanalizė taip pat nurodė, kad miozitai pasižymi itin dideliu SMS – nuo 2,4 iki 9,0 (46). Nustatyta, kad mirtingumo rizika yra didžiausia pirmaisiais metais po miozito diagnozės (154). Sjogreno sindromo mirtingumo metaanalizėje nustatytas 1,38 (95 % 0,94 – 2,01) pirminio SjS standartizuotas mirtingumo rodiklis (155).

Įvairiuose mokslinės literatūros šaltiniuose teigiama, kad sergančiųjų sistemine jungiamojo audinio ligomis tikėtina gyvenimo trukmė yra trumpesnė, lyginant su bendrąja populiacija (47,48,51,149). Kinijos ligoninių registro duomenimis paremto tyrimo metu nustatyta (48), kad moterų, sergančių sistetine skleroze, sisteminiu vaskulitu ir sistetine raudonąja vilklige tikėtina gyvenimo trukmė lyginant su bendrąja populiacija sutrumpėjo atitinkamai 34,1, 19,3 ir 19,7 metais, tuo tarpu vyrų – atitinkamai 16, 28,3 ir 27 metais. Lietuvos privalomojo sveikatos draudimo informacinės sistemos (IS) „SVEIDRA“ duomenimis paremto tyrimo (46) metu nustatyta, kad

sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis sergančių asmenų tikėtina gyvenimo trukmė sutrumpėja 9 metais, lyginant su bendrąja populiacija. Remiantis Pekino ligoninės duomenimis, Yang ir bendraautoriai apskaičiavo, kad polimiozitu (PM) sergančių moterų ir vyrų tikėtina gyvenimo trukmė buvo atitinkamai 12,2 ir 18,3 metais, o dermatomiozitu sergančių moterų ir vyrų – atitinkamai 37,5 ir 28,4 metais trumpesnė, lyginant su bendrąja populiacija (156). Hao ir kolegos apskaičiavo kad Australijos SSc sergančių moterų ir vyrų tikėtina gyvenimo trukmė buvo atitinkamai 11,9 ir 17,2 metais trumpesnė nei bendrojoje populiacijoje. Kanados SSc pacientų tikėtina gyvenimo trukmė buvo 19,4 metais trumpesnė moterų tarpe ir 16, metais trumpesnė vyrų tarpe, lyginant su bendrąja populiacija. Ispanijoje tikėtina gyvenimo trukmė SSc sergančiuose asmenyse, buvo trumpiausia: moterys prarado 20,9 gyvenimo metus, o vyrai – 23,9 (157).

Mokslinėje literatūroje taip pat pastebėta, kad, pirmaisiais keliais ligos metais ir ilgėjant ligos trukmei, sisteminių jungiamojo audinio ligų mirtingumas yra didesnis. Tai patvirtina Norvegijos mokslininkų atliktas sisteminių jungiamojo audinio ligų ir vaskulitų kohortiniame tyrime (47). Nustatyta, kad bendra pacientų išgyvenimo tikimybė po 5 metų siekė 94 %, o po 10 metų – 85 %. Didžiausia išgyvenamumo tikimybė po 5 ir 10 metų nustatyta miršioje jungiamojo audinio ligoje (atitinkamai 99 % ir 93 %), SRV (98 %, 95 %) ir Sjogreno sindrome (97 %, 89 %), mažiausia – miozituose (91 %, 79 %) ir SSc (87 %, 71 %). Danijoje atliktoje studijoje nustatyta mažesnė SRV išgyvenamumo tikimybė: po 1, 5, 10 ir 15 metų atitinkamai 98,6 %, 93,6 %, 86,5 % ir 73,0 % (158). Vakarų Australijoje išgyvenamumas nuo miozitų taip pat buvo mažesnis: Nossent ir bendraautorių tyrime nustatyta išgyvenamumo tikimybė po 5 metų siekė 65,8 %, o po 10 metų – 52,5 % (159). Jungtinės karalystės artrito ir muskuloskeletinių ligų alianso ARMA teigimu, gyvenimo būdo gairių pateikimas asmenims, sergantiems sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, gali pagerinti išgyvenamumo rodiklius ir išlaikyti gyvenimo kokybę (160).

Mokslinės literatūros analizė patvirtino, kad sergančiųjų SJAL mirtingumas yra nuo 1,38 iki 9 kartų didesnis, o tikėtina gyvenimo trukmė yra 9 iki 37,5 metais trumpesnė, lyginant su bendrąja populiacija. SJAL trukmė taip pat yra susijusi su padidėjusia priešlaikinės mirties rizika.

2.6.2. Sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirties priežastys

Sisteminės jungiamojo audinio ligos paprastai nėra laikomos mirtinomis ligomis, tačiau ligoms būdingos įvairios gretutinės būklės ir komplikacijos yra siejamos su didesniu pacientų mirtingumu ir mažesniu išgyvenamumu (37–45). Ligų mirties priežastys gali priklausyti nuo paveikiamos organų sistemos, lėtinio uždegimo ar medikamentų šalutinio poveikio. Sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis pagrindinių mirties priežasčių pasiskirstymas yra panašus į bendrosios populiacijos. Sveikatos rodiklių vertinimo instituto (angl. „*Institute for Health Metrics*

and Evaluation, IHME“) duomenimis (161), pagrindinės bendrosios populiacijos mirties priežastys visame pasaulyje yra širdies ir kraujagyslių ligos, piktybiniai navikai, kvėpavimo takų ligos ir infekcijos. Garen ir kolegų tyrimas nustatė, kad dažniausios jungiamojo audinio ligų ir vaskulitų mirties priežastys Norvegijoje buvo širdies ir kraujagyslių ligos (28 % mirčių), neoplastiniai susirgimai (25 %), infekcijos (15 %) ir lėtinės kvėpavimo takų ligos (14 %) (47). Kiti tyrimai įvardina intersticinę plaučių ligą (ILD) kaip itin svarbią mirties priežastį sisteminėse jungiamojo audinio ligose ir dažniausią mirties priežastį sisteminėje sklerozeje (45).

Viena svarbiausių mirties priežasčių sisteminėse jungiamojo audinio ligose yra širdies ir kraujagyslių ligos. šios ligos sudaro didelę dalį SRV (41), SSc (43), SjS (49) ir miozito (52) mirčių. Dawi ir bendraautorių apžvalgos duomenimis, pagrindinė nurodoma širdies ir kraujagyslių liga po sergančiųjų SRV mirties yra perikarditas, kuris aptinkamas 62 % pomirtinių apžiūrų (41). Širdies ir kraujagyslių ligos yra viena svarbiausių mirties priežasčių SSc sergančiuose asmenyse. Australijos tyrimo duomenimis (162), SSc pasižymi didžiausiu mirtingumu tarp sisteminių jungiamojo audinio ligų – būdinga 10 – 15 kartų didesnė staigios mirties dėl širdies sutrikimų rizika nei bendrojoje populiacijoje. Brito-Zerón ir bendraautorių retrospektyvinėje kohortinėje studijoje nustatyta, kad 27 % Sjogreno sindromu sergančių pacientų mirčių buvo sukeltos širdies ir kraujagyslių ligų (49). Hencrickson ir bendraautorių kohortinio tyrimo duomenimis, širdies ir kraujagyslių ligos taip pat yra pirmaujanti ANCA vaskulitu sergančių asmenų mirties priežastis (163). Tai patvirtino Wallace ir kolegų atliktas kohortinis ANCA vaskulito mirties priežasčių tyrimas (164). Opnic ir bendraautorių apžvalgos duomenimis, širdies ir kraujagyslių sutrikimai miozituose yra trečia pagal paplitimą mirties priežastis, po plaučių ligų ir navikų (165).

Dėl sutrikusios imuninės sistemos veiklos ir imunosupresinio gydymo, dažna sisteminių jungiamojo audinio ligomis sergančių asmenų mirties priežastis yra įvairios infekcijos (46,48). Kinijos tyrėjų duomenimis, mirtys nuo infekcinių ligų yra pagrindinė sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirties priežastis, sudariusi 28 % tyrimo metu analizuotų mirčių (48). Ši teiginį taip pat patvirtina Kolumbijos mokslininkų atlikta autopsijų studija, kurios metu infekcijos buvo įvardintos kaip dažniausia mirties priežastis autoimuninėmis ir reumatinėmis ligomis sergančiuose asmenyse (65,96 % mirčių). Infekcijų tarpe, labiausiai su letaline išeitimi buvo susijusios oportunistinės infekcijos (37,17 %), tuberkuliozė (25,53 %) (53). Verta paminėti, kad Kolumbijos mirties priežasčių studijoje buvo įtrauktos ne tik sisteminės jungiamojo audinio ligos, bet ir kiti reumatiniai sutrikimai, tokie kaip autoimuninis hepatitas, pirminis biliarinis cholangitas ir podagrinis artritas, todėl bendra mirčių nuo infekcijų dalis yra didesnė nei Kinijos mokslininkų tyrime. Prancūzijos MORTALUP studijos duomenimis (166), pneumonija ir kitos infekcijos sudarė 10,3 % tyrime analizuotų mirčių. Korėjos SRV kohortiniame tyrime gauti panašūs duomenys – 11,4 % tyrimo dalyvių mirė nuo infekcijos (54). Garen ir bendra autoriai (47) nustatė, kad 13 % SSc mirčių

yra siejamos su infekcijomis, tuo tarpu Mok ir kolegų mažesnėje mirusiųjų imtyje nustatė 17 % mirčių nuo infekcijų (48). Mirties nuo Sjogreno sindromo priežasčių kohortinės studijos duomenimis (167), infekcijos sudarė 35,7 % mirčių ir buvo dažniausių mirties priežasčių tarpe. Lenkijos idiopatinėmis uždegiminėmis miopatijomis sergančių pacientų tyrime nustatyta, kad 89,89 % mirčių buvo sukeltos infekcijų (168). Tyrimo autoriai pabrėžia, kad didelis miozito mirtingumas dėl infekcijos gali būti susijęs su nedideliu tyrimo dalyvių skaičiumi, todėl rezultatai nėra taikytini platesnei populiacijai. Infekcijos taip pat buvo pirmaujanti mirties priežastis Yang ir kolegų atliktame polimiozito ir dermatomiozito tyrime, tačiau mirusiųjų proporcija buvo mažesnė: autoriai nustatė, kad infekcijos sudarė 52,3 % mirčių (156). Sisteminių vaskulito tarpe infekcijos taip pat yra viena pirmaujančių mirties priežasčių: įvairių mokslinių šaltinių duomenimis, mirtys nuo infekcijų gali sudaryti nuo 18 % (48) iki 21 % (47) visų mirčių.

Sisteminių jungiamojo audinio ligų pacientams taip pat būdinga didesnė rizika išsivystyti piktybinius navikus, lyginant su bendrąja populiacija (44,136,137,139,140). Garen ir bendraautorių kohortiniame tyrime, nuo neoplastinių susirgimų mirė 25 % sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis ir 26 % sergančiųjų pirminiais sisteminiais vaskulitais (47). Mok ir kolegų tyrimo metu nustatyta mažesnė nuo vėžio mirusių asmenų proporcija – 12 % (48). Italijoje atliktame kohortiniame tyrime nustatyta, kad nuo neoplastinių susirgimų mirė 24,4 % SRV pacientų (169). Jungtinės Karalystės SRV mirtingumo kohortiniame tyrime mirtys nuo vėžio sudarė 26,7 % visų mirčių (170). Australijos, Kanados ir Ispanijos kohortinio tyrimo duomenimis, 37,1 % sisteminė skleroze sergančių asmenų mirė nuo vėžio (157). Knarborg ir bendraautorių tyrime vėžys buvo pagrindinė sergančiųjų SSc mirties priežastis ir sudarė 24,9 % visų mirčių (171). Danijos SSc sergančiuose asmenyse vėžys sudarė 15 % mirties priežasčių 1995 – 2015 m. laikotarpyje (172). Korėjos mokslininkų teigimu, aukštas pirminio SjS mirtingumas yra susijęs su vėžiu ir kvėpavimo takų ligomis. Tyrimo metu nustatyta, kad vėžys buvo antra dažniausia mirties priežastis ir sudarė 19,7 % SjS sergančių asmenų mirčių (173). Rusinovich Lovgach ir bendraautorių kohortinio tyrimo duomenimis, piktybiniai augliai sudarė 23,7 % visų SjS pacientų mirčių ir buvo antra pagal dažnumą mirties priežastis po infekcijų (167). Mokslinių šaltinių duomenimis, miozituose vėžys gali sudaryti nuo 15 % (47) iki 17 % visų mirčių (174). Vaskulitų tarpe, vėžys sudaro didelę mirties priežasčių dalį, lyginant su sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis: Mok ir kolegų duomenimis, 33 % visų sisteminio vaskulito mirčių buvo sukeltos vėžio, tuo tarpu SRV ir SSc gretose mirtys nuo vėžio svyravo 10 % – 20 % diapazone (48). Garen ir bendraautorių tyrime vėžio mirtys vaskulituose ir SS sudarė vienodą dalį, po 26 %. Autoriai nustatė, kad, po miozito, vaskulituose ir SjS nuo vėžio buvo mirštama dažniausiai, lyginant su kitomis sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis (47).

Svarbios komplikacijos sisteminių jungiamojo audinio ligų tarpe taip pat yra susijusios su kvėpavimo takais ir plaučiais. Vienos dažniausių sisteminių jungiamojo audinio ligų

komorbidiškumų, intersticinės plaučių ligos (ILD), daugelio mokslininkų teigimu yra laikomos pirmaujančia SJAL sergančių asmenų mirties priežastimi (42,47,48,100,119,120). Jungtinėse Valstijose atliktame tyrime pastebėta, kad ILD SRV, miozituose, SSc ir SS gali būti atitinkamai vienuolikta, trečia, ketvirta ir ketvirta mirties priežastis (175). Šio tyrimo duomenimis, mirtys nuo ILD sisteminėje raudonojoje vilkligėje sudarė 3,58 % visų mirčių. Moksliniuose šaltiniuose teigiama, kad ILD yra dažna SRV komplikacija, kuri prisideda prie padidėjusio SRV mirtingumo, tačiau dažniausiai nėra pagrindinė mirties priežastis (176–179). Įvairių mokslinių šaltinių duomenimis, ILD yra pirmaujanti mirties priežastis SSc sergančių asmenų tarpe (45). Šį teiginį patvirtina Hao ir bendraautorių tyrimas. Jo metu nustatyta, kad plautinė hipertenzija, ILD ir jų kombinacija sudarė didžiąją dalį (70,9 %) mirčių nuo SSc: 36,1 % mirčių priežastis buvo plautinė hipertenzija, 21,7 % buvo ILD ir 13,1 % buvo plautinė hipertenzija ir ILD kartu (157). Korėjos mokslininkai nustatė, kad 2010 – 2014 m. laikotarpyje kvėpavimo takų ligos sudarė 19,8 % visų pirminio SjS mirčių (173). Kitame Korėjoje atliktame SjS tyrime Kim ir bendraautoriai nustatė, kad 66,7 % mirčių priežastis buvo ILD progresija ir 13,3 % buvo pneumonija (180). Pasak Miller ir kolegų, ILD aptinkama daugiau nei 75 % miozituose sergančių asmenų ir yra pirmaujanti mirties nuo miozito priežastis (181), tačiau Bai, Shen ir Dong atliktame ILD rizikos faktorių ir mirtingumo nuo miozito tyrime nustatyta, kad ILD buvo 19,2 % visų miozito mirčių priežastis. Dermatomiozite ILD sukėlė 17,2 % mirčių, polimiozite – 11,1 % (182). ILD yra reta sisteminių vaskulitų komplikacija, tačiau gali trikdyti kvėpavimo takų funkciją ir padidinti mirties riziką ANCA vaskulitais sergančiuose asmenyse (183). Jungtinių Valstijų ANCA vaskulito ir ILD kohortiniame tyrime nustatyta dažniausia mirties priežastis buvo kvėpavimo nepankamumas (37 %) (184).

Apibendrinant mokslinėje literatūroje pateiktus duomenis galima pastebėti, kad sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis yra iš esmės panašus į bendrosios populiacijos, nepaisant padidėjusios mirtingumo rizikos ir trumpesnės tikėtinos gyvenimo trukmės. Dažniausios mirties priežastys yra širdies ir kraujagyslių ligos, piktybiniai navikai, infekcijos ir kvėpavimo takų ligos. Svarbu pabrėžti, kad sergantieji sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis miršta anksčiau, lyginant su bendrąja populiacija.

3. TYRIMO METODAI IR APIMTIS

3.1. Duomenų šaltiniai

Nacionalinio retrospektyvinio kohortinio tyrimo metu buvo remtasi Lietuvos privalomojo sveikatos draudimo informacinės sistemos (IS) „SVEIDRA“ duomenis. IS „SVEIDRA“ – duomenų bazė, kurioje nuo 1997 metų kaupiama visų Lietuvos gyventojų sveikatos priežiūros informacija, apimanti vizitus pas gydytojus, atliktus tyrimus ir diagnostines procedūras, hospitalizacijas, nustatytas klinikines diagnozes ir komplikacijas bei paskirtus kompensuojamus vaistus (185).

Pagrindiniai šios duomenų bazės informacijos šaltiniai yra licencijuotos asmens sveikatos priežiūros įstaigos ir vaistinės.

Gavus Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimą (protokolo Nr. 158200-17-958-462, 2017-11-07), buvo naudota informacija iš IS „SVEIDRA“ apie visus pacientus, kuriems pirmą kartą diagnozuota sisteminė jungiamojo audinio liga (diagnozės kodai M30–M35 pagal Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos 10-ąją pataisytą ir papildytą leidimą, Australijos modifikaciją (TLK-10-AM)) 2013 m. sausio 1 d. – 2017 m. gruodžio 31 d. laikotarpyje. Taip pat gauta informacija apie pacientams išrašytus kompensuojamus vaistinius preparatus, įskaitant gliukokortikoidus (prednizolonas ar metilprednizolonas), tradicinius sintetinius (metotreksatas, azatioprinas, leflunomidas, sulfasalazinas ar hidrochlorokvinas) arba biologinius ligą modifikuojančius vaistus nuo reumatinės ligos (infliksimabas, etanerceptas, adalimumabas, tocilizumabas ar rituksimabas su kitais biologiškai panašiais medikamentais).

Į tyrimą įtraukti visi pacientai, kuriems buvo išrašytas bent vienas receptas iš valstybės kompensuojamų vaistų nuo reumatinės ligos (gliukokortikoidai, tradiciniai sintetiniai arba biologiniai ligą modifikuojantys vaistai). Į tyrimą nebuvo įtraukti vaikų atvejai (<18 metų amžiaus tyrimo metu), ir atvejai, kurių identifikavimo kodas nebuvo atpažintas.

Iš viso įtraukimo į tyrimą kriterijus atitiko 1 677 atvejai. Siekiant nustatyti šių pacientų mirties datą, jei mirties faktas buvo įvykęs ir dokumentuotas, buvo naudoti duomenys iš Higienos instituto Sveikatos informacijos centro. Taikant asmens kodus, nurodytus IS „SVEIDRA“ įrašuose, tiriamųjų duomenys buvo jungiami su atitinkamais asmenų įrašais, pateiktais Higienos instituto Sveikatos informacijos centro.

Galutinėje analizėje turimi duomenys apėmė lytį, amžių, sisteminės jungiamojo audinio ligos diagnozės kodą pagal TLK-10-AM, ligos diagnozės nustatymo datą, mirties datą ir informaciją apie valstybės kompensuojamus vaistus.

Atliekant tyrimą pasinaudota informacija apie vidutinį metinį Lietuvos gyventojų skaičių bei mirusių asmenų skaičių pagal lytį, amžių ir kalendorinius metus siekiant nustatyti laukiamą (tikėtiną) mirties atvejų skaičių visoje populiacijoje, naudojant Lietuvos statistikos departamento Oficialiosios statistikos portalo duomenų bazėje nurodytus rodiklius (186,187).

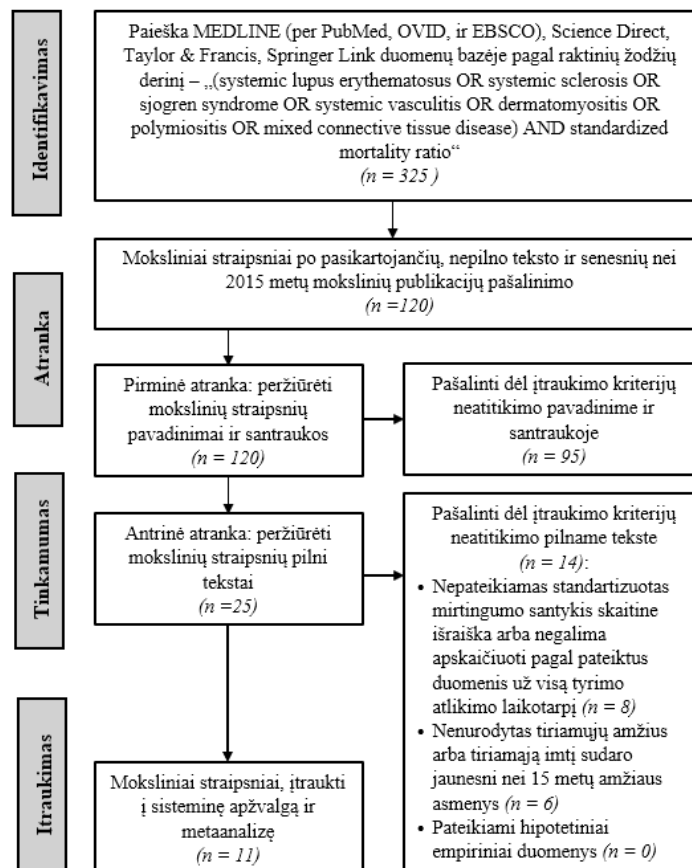
3.2. Literatūros paieška, tyrimų atranka, duomenų rinkimas ir tyrimo kokybės vertinimas

Sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė atlikta remiantis mokslinių straipsnių atrinkimo gairėmis, skirtomis sisteminėms apžvalgoms ir metaanalizėms (angl. „*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*“ (PRISMA)) (188). Mokslinių straipsnių paieška pagal raktinių žodžių derinį „systemic lupus erythematosus OR systemic sclerosis OR sjogren syndrome OR systemic vasculitis OR dermatomyositis OR polymyositis OR mixed connective tissue disease

AND standardized mortality ratio“ atlikta MEDLINE (per PubMed, OVID ir EBSCO), Science Direct, Tylor & Francis, Springer Link duomenų bazėse pagal iš anksto nustatytus straipsnių įtraukimo ir atmetimo kriterijus (1 lentelė). Bibliografiniams įrašams tvarkyti naudota „Zotero“ programinės įrangos sistema (7.0.15 versija, 2025-03-16).

Duomenų bazės, kuriose atlikta mokslinių publikacijų paieška	
Straipsnių paieška atlikta pagal paieškos strategiją MEDLINE (per PubMed, OVID ir EBSCO), Science Direct, Tylor & Francis, Springer Link duomenų bazėse	
Mokslinių straipsnių įtraukimo kriterijai	Mokslinių straipsnių atmetimo kriterijai
1. Straipsniai publikuoti nuo 2015 metų sausio 1 d. iki 2025 metų gruodžio 1 d. 2. Tiriamąją imtį sudaro sergantieji sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis. 3. Pateikiama mirtingumo vertinimo baigtis skaitine išraiška, nurodyta kaip standartizuotas mirtingumo santykis arba apskaičiuojama pagal pateiktus duomenis už visą tyrimo atlikimo laikotarpį. 4. Perspektyvusis arba retrospektyvusis kohortinis tyrimo tipas. 5. Moksliniai straipsniai pateikiami anglų, lietuvių kalbomis.	1. Pasikartojančios mokslinės publikacijos. 2. Nepilno teksto moksliniai straipsniai. 3. Nenurodytas tiriamųjų amžius arba tiriamąją imtį sudaro jaunesni nei 15 metų amžiaus asmenys. 4. Pateikiami hipotetiniai empiriniai duomenys.
Vertinamosios baigtys	
Standartizuotas mirtingumo santykis	
Raktiniai paieškos žodžiai	
„(systemic lupus erythematosus OR systemic sclerosis OR sjogren syndrome OR systemic vasculitis OR dermatomyositis OR polymiositis OR mixed connective tissue disease) AND standardized mortality ratio“	

Mokslinių publikacijų tinkamumas atrankos kriterijams buvo vertintas dviem etapais. Pirmojo etapo metu pašalinti pasikartojantys straipsniai ir atrinkti tyrimai, atitikę įtraukimo kriterijus pagal straipsnio pavadinimą ir jo santraukoje nurodytą informaciją. Antrojo etapo metu buvo vertinamas tyrimų atitikimas atrankos kriterijams. Vertinant atitikimą įtraukimo kriterijams buvo analizuoti viso teksto straipsniai. Vykdam mokslinių straipsnių atranką ir sprendžiant publikacijų įtraukimą į sisteminę apžvalgą ir metaanalizę, visi kilę nesklandumai buvo išspręsti konsultuojantis su baigiamojo darbo vadove. Atlikus publikacijų atranką, iš viso į sisteminę apžvalgą ir metaanalizę įtraukta 11 mokslinių straipsnių (1 pav.).



1 paveikslas: Mokslinių straipsnių atrankos schema.

Atrinktų mokslinių publikacijų duomenys buvo sistemingai renkami vadovaujantis iš anksto parengta duomenų rinkimo forma. Surinkta informacija apėmė bendras kiekvieno tyrimo charakteristikas ir tyrimų metu gautus rezultatus: tyrimo autorius, straipsnio publikavimo metus, tyrimo atlikimo šalį (-is), jo tipą ir trukmę, tiriamųjų skaičių bei jų amžių tyrimo pradžioje. Taip pat surinkti apskaičiuoti standartizuoti mirtingumo rodikliai (SMS) ir jų 95 % PI, stebėtų ir laukiamų mirties atvejų skaičius.

Mokslinių straipsnių kokybė buvo vertinama naudojantis Niukaslo-Otavos skale (angl. *Newcastle-Ottawa scale* (NOS)), skirta kohortiniams tyrimams (189). Remiantis skale, atrinkti tyrimai vertinti trijose kategorijose: atranka (4 klausimai), tiriamųjų palyginamumas (1 klausimas) ir vertinamosios baigtys (3 klausimai) (2 lentelė ir 1 priedas). Kiekvienas tyrimas buvo vertinamas 0 – 9 balų skalėje. Didžiausias klausimo įvertis siekė 1 balą, išskyrus tiriamųjų palyginamumo kategoriją, kurioje atskiri balai skirti už amžiaus ir (arba) lyties kontrolę (daugiausia 2 balai). Tyrimai gali būti įvertinti kaip aukštos, vidutinės arba žemos kokybės, priklausomai nuo skiriamų balų skaičiaus kategorijose:

- **Aukštos kokybės** – 3 arba 4 balai atrankos kategorijoje, 1 arba 2 balai palyginamumo kategorijoje, 2 arba 3 balai vertinamų baigčių kategorijoje (iš viso 6 – 9 balai);

- **Vidutinės kokybės** – 2 balai atrankos kategorijoje, 1 arba 2 balai palyginamumo kategorijoje, 2 arba 3 balai vertinamų baigčių kategorijoje (iš viso 5 – 7 balai);
- **Žemos kokybės** – 0 arba 1 balai atrankos kategorijoje, 0 balų palyginamumo kategorijoje, 0 arba 1 balai vertinamų baigčių kategorijoje (iš viso 0 – 2 balai).

Į sisteminę apžvalgą ir metaanalizę įtraukti 3 vidutinės kokybės tyrimai (164,190,191) ir 8 aukštos kokybės tyrimai (148,169,192–197).

2 lentelė. Atrinktų mokslinių publikacijų kokybės vertinimas pagal Niukaslo-Otavos skalės kriterijus.

Tyrimo autorius, metai	Atranka				Tiriamųjų palyginamumas	Vertinamosios baigtys			Galutinis rezultatas (kokybė)
	1	2	3	4	5	6	7	8	
M. Zen ir kiti, 2023 (169)	*	*	*	-	**	*	*	*	8 (aukšta)
V. L. Kronzer ir kiti, 2024 (192)	*	*	*	-	**	*	*	*	8 (aukšta)
A. Duarte-García ir kiti, 2023 (193)	*	*	*	-	**	*	*	*	8 (aukšta)
P. M. Bataille ir kiti, 2022 (194)	-	*	*	-	**	*	*	*	7 (aukšta)
C. M. Coffey ir kiti, 2021 (195)	*	*	*	-	**	*	*	*	8 (aukšta)
J. Qian ir kiti, 2021 (190)	-	*	*	-	**	*	*	-	6 (vidutinė)
M. Kedves ir kiti, 2020 (148)	*	*	*	-	**	*	*	*	8 (aukšta)
Z. S. Wallace ir kiti, 2020 (164)	-	*	*	-	**	*	*	*	7 (vidutinė)
M. R. Pokeerbux ir kiti, 2019 (191)	-	*	*	-	**	*	*	-	6 (vidutinė)
G. Maciel ir kiti, 2017 (196)	*	*	*	-	**	*	*	-	7 (aukšta)
P. Ungprasert ir kiti, 2016 (197)	*	*	*	-	**	*	*	*	8 (aukšta)

Vertinimo kriterijai išsamiai apibūdinti 1 priede; „*“ atitinka 1 balą, „-“ atitinka 0 balų

3.3. Statistinė duomenų analizė

Retrospektyviojo kohortinio tyrimo metu, siekiant įvertinti sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo riziką Lietuvoje, buvo apskaičiuoti standartizuoti mirtingumo rodikliai (SMS) ir jų 95 % PI. SMS buvo nustatomi padalijus stebimą sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirties atvejų skaičių iš laukiamo mirties atvejų skaičiaus,

apskaičiuoto pagal bendrosios populiacijos mirtingumo rodiklius. Laukiamam mirties atvejų skaičiui apskaičiuoti buvo taikytas netiesioginės standartizacijos metodas. Laukiamas mirties atvejų skaičius apskaičiuotas dauginant asmens stebėjimo metus tiriamojoje grupėje iš bendrosios populiacijos mirtingumo rodiklių pagal lytį, kalendorinius metus bei amžiaus grupes (amžius skirstytas 5 metų intervalais (25–29, 30–34 ir t.t.), t.y. apskaičiuotas mirčių skaičius tiriamojoje grupėje, jei mirtingumas būtų skaičiuojamas pagal standartinę populiaciją. Asmens stebėjimo metai skaičiuoti nuo sisteminės jungiamojo audinio ligos diagnozės datos iki mirties arba stebėjimo pabaigos (2017 m. gruodžio 31 d.), skaičiavimams pasirenkant anksčiau įvykusią baigtį. 95 % PI SMS buvo apskaičiuoti pagal K. J. Rothman ir S. Greenland metodą (198), su prielaida, kad duomenys yra pasiskirstę pagal Puasono skirstinį. Jei stebimas mirties atvejų skaičius buvo mažesnis už penkis, 95% PI rizikos rodiklio (SMS) nustatymui taikytas Fišerio tikslusis kriterijus (199). Statistinio reikšmingumo (p) vertinimui naudotas chi kvadrato (χ^2) kriterijus, o jei stebimų mirčių skaičius buvo mažesnis už penkis – Fišerio tikslusis kriterijus. Siekiant įvertinti mirtingumo rizikos pokyčius pagal amžių buvo apskaičiuotas χ^2 pagal N. E. Breslow ir N. E. Day metodą (200). Rezultatai laikomi statistiškai reikšmingais, kai statistinio reikšmingumo kriterijus neviršija 0,05 ($p \leq 0,05$). Statistiniams duomenims rinkti ir tvarkyti naudota kompiuterinė programa „Microsoft Excel for Microsoft 365 MSO“ (2505 versija, 2025-05-29), o SMS ir jų 95 % PI nustatymui naudota atviro kodo statistinė programa „OpenEpi“ (3.01 versija, 2013-04-06).

Į sisteminę apžvalgą ir metaanalizę įtraukti tyrimai, kuriuose SMS pateikiamas skaitine išraiška arba apskaičiuojamas pagal pateiktus duomenis už visą tyrimo atlikimo laikotarpį. Metaanalizės efekto dydis apskaičiuotas taikant atsitiktinių efektų modelį (angl. „*random effects model*“) pagal R. DerSimonian ir N. Laird (201), kur tyrimų rezultatai apibendrinami remiantis atvirkštinio skirstinio metodu (angl. „*inverse variance method*“). Į analizę įtrauktų tyrimų statistinis heterogeniškumas įvertintas nustatant nenuoseklumo indeksą (angl. „*inconsistency index*“ (I^2)). Metaanalizė atlikta naudojant laisvai prieinamą statistinių programų paketą „WinPepi“ (11.65 versija, 2016-08-23).

4. TYRIMO REZULTATAI

4.1 Tiriamųjų charakteristikos

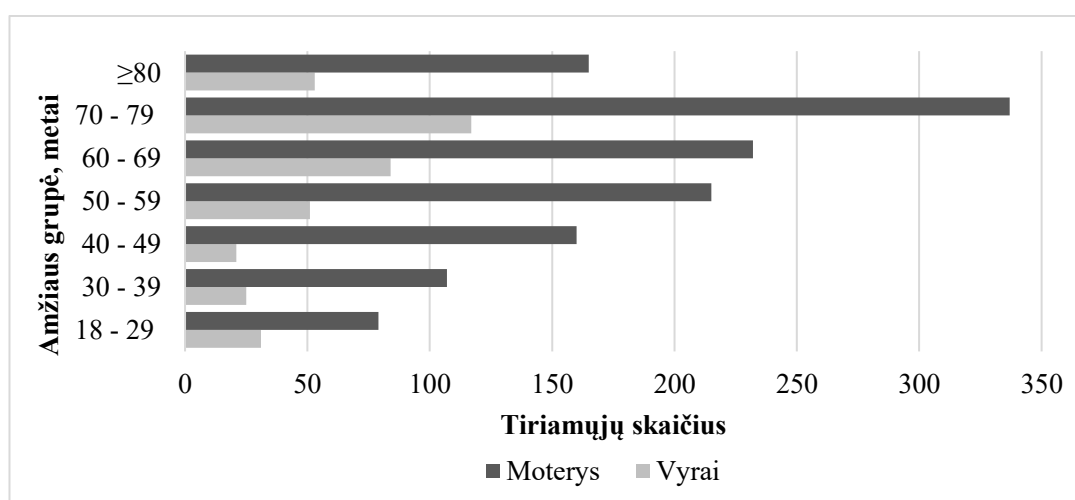
4.1 Tiriamųjų charakteristikos

Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 677 Lietuvos gyventojai, sergantys sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, kuriems ši liga diagnozuota 2013–2017 metų laikotarpyje (3 lentelė). Vidutinis šių asmenų amžius sisteminės jungiamojo audinio ligos diagnozės metu buvo 60,95 (standartinis nuokrypis (SN) 17,34) metų. Tiriamųjų amžius svyravo nuo 18 metų iki 97 metų, o didžiausią jų dalį sudarė moterys (77,22 %) (2 pav.). Vidutinė tyrimo dalyvių stebėjimo trukmė siekė 2,59 (SN 1,46) metų. Iš viso per tyrimo laikotarpį mirė 174 sergantieji sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis: 62 vyrai ir 112 moterų. Vidutinis tiriamųjų amžius mirties metu buvo 73,70 (SN 12,66) metų.

3 lentelė. Įtrauktų į tyrimą sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis charakteristika.

Charakteristika	Vyrai	Moterys	Vyrai ir moterys
Sergantieji sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, N (%)	382 (22,78)	1 295 (77,22)	1 677 (100)
Mirtys, N (%)	62 (35,63)	112 (63,37)	174 (100)
Vidutinis amžius diagnozės metu, metai (SN)	62,26 (17,35)	60,56 (17,32)	60,95 (17,34)
Vidutinis amžius mirties metu, metai (SN)	72,00 (11,73)	74,66 (13,09)	73,70 (12,66)
Vidutinė stebėjimo trukmė, metai (SN)	2,46 (1,48)	2,63 (1,45)	2,59 (1,46)

N – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis.



2 paveikslas: į tyrimą įtrauktų sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis skaičius pagal amžiaus grupes.

4.2 Sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo rizika pagal lytį ir amžiaus grupes

Per visą 5 metų stebėjimo laikotarpį mirė 174 sergantieji sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis. Šis skaičius buvo apie 50 atvejų didesnis už lauktą mirčių skaičių. Nustatyta mirtingumo rizika tarp sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis per 2013–2017 m. laikotarpį buvo statistiškai reikšmingai didesnė, lyginant su bendrąja Lietuvos populiacija (SMS = 1,39, 95 % PI 1,20–1,61, $\chi^2 = 19,24$, laisvės laipsnių skaičius (lls) = 1, $P < 0,001$) (4 lentelė).

Išnagrinėjus sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis sergančius vyrus ir moteris atskirai, statistiškai reikšmingai didesnė mirtingumo rizika, lyginant su bendrąja Lietuvos populiacija, identifikuota ir vyrų, ir moterų grupėse: SMS atitinkamai siekė 2,00 (95 % PI 1,55 – 2,54, $\chi^2 = 30,88$, lls = 1, $P < 0,001$) ir 1,23 (95 % PI 1,02 – 1,48, $\chi^2 = 4,90$, lls = 1, $P = 0,027$) (4 lentelė). Vyrų, kuriems 2013–2017 metų laikotarpiu buvo diagnozuota sisteminė jungiamojo audinio liga, tarpe stebėtų mirties atvejų skaičius buvo beveik 2 kartus mažesnis nei moterų gretose. Iš viso per tiriamąjį laikotarpį mirė 62 vyrai, kai lauktasis mirties atvejų skaičius buvo 31,04, ir 112 moterų, kai lauktasis mirties atvejų skaičius buvo 90,89.

4 lentelė. Sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo rizika pagal lytį per 2013–2017 metų laikotarpį Lietuvoje.

Lytis	S	L	SMS	(95 proc. PI)
Vyrai ir moterys	174	124,97	1,39	(1,20 – 1,61)
Vyrai	62	31,04	2,00	(1,55 – 2,54)
Moterys	112	90,89	1,23	(1,02 – 1,48)

L – laukiamas mirties atvejų skaičius; PI – pasikliautiniai intervalai; S – stebimas mirties atvejų skaičius; SMS – standartizuotas mirtingumo santykis.

Išanalizavus vyrų ir moterų, sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo riziką pagal amžiaus grupes, nustatyti statistiškai reikšmingi mirtingumo rizikos skirtumai tarp amžiaus grupių ($\chi^2 = 8,87$, $P = 0,031$). Taip pat nustatyta, kad amžiaus grupėse iki 80 metų mirtingumo rizika buvo statistiškai reikšmingai didesnė, lyginant su bendrąja populiacija (5 lentelė). 18 – 59 metų amžiaus grupėje buvo nustatyta didžiausia mirtingumo rizika (laukiamas mirčių skaičius buvo 8,73, stebėtas – 23), kuri siekė 2,64 (95 % PI 1,71 – 3,89, $\chi^2 = 23,33$, lls = 1, $P < 0,001$). 60 – 69 metų ir 70 – 79 metų amžiaus grupėse standartizuotas mirtingumo santykis buvo atitinkamai 2,06 (95 % PI 1,44 – 2,85, $\chi^2 = 17,9$, lls = 1, $p < 0,001$) ir 1,50 (95 % PI 1,17 – 1,91,

$\chi^2 = 10,1$, $lfs = 1$, $P = 0,001$). Vyresnių nei 80 metų asmenų amžiaus grupėje nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė mirtingumo rizika nei bendrojoje populiacijoje – 0,94 (95 % PI 0,71 – 1,22, $\chi^2 = 0,22$, $lfs = 1$, $P = 0,639$).

Nagrinėjant vyrų, sergančių sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, mirtingumo riziką pagal amžiaus grupes diagnozės metu, skirtumai tarp amžiaus grupių nebuvo statistiškai reikšmingi ($\chi^2 = 3,687$, $P = 0,29$). Didžiausia mirtingumo rizika buvo nustatyta 60 – 69 metų amžiaus grupėje – lauktas mirčių skaičius buvo 3,6, stebėtas – 14, standartizuotas mirtingumo santykis buvo statistiškai reikšmingai didesnis, lyginant su bendrąja populiacija (SMS = 3,89, 95 % PI 2,21 – 6,37, $\chi^2 = 30,04$, $lfs = 1$, $P < 0,001$). Statistiškai reikšmingai didesnė mirtingumo rizika taip pat buvo nustatyta 18 – 59 metų (SMS = 3,23, 95 % PI 1,49 – 6,13, $\chi^2 = 12,29$, $lfs = 1$, $P < 0,001$) ir 70 – 79 metų amžiaus grupėse (SMS = 2,12, 95 % PI 1,36 – 3,15, $\chi^2 = 12,97$, $lfs = 1$, $P < 0,001$). Vyresnių nei 80 metų vyrų amžiaus grupėje nustatyta mirtingumo rizika nebuvo statistiškai reikšmingai didesnė nei bendrojoje vyrų populiacijoje (SMS = 1,24, 95 % PI 0,75 – 1,91, $\chi^2 = 0,80$, $lfs = 1$, $P = 0,3704$).

Nagrinėjant moterų, sergančių sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, mirtingumo riziką pagal amžiaus grupes diagnozės metu, skirtumai tarp amžiaus grupių taip pat nebuvo statistiškai reikšmingi ($\chi^2 = 5,889$, $P = 0,1171$). Didžiausia mirtingumo rizika buvo nustatyta 18 – 59 metų amžiaus grupėje: ši rizika buvo daugiau nei keturis kartus statistiškai reikšmingai didesnė nei bendrojoje moterų populiacijoje (SMS = 4,33, 95 % PI 2,45 – 7,10, $\chi^2 = 35,91$, $lfs = 1$, $P < 0,001$). Taip pat pastebėta žemesnė mirtingumo rizika vyresnio amžiaus grupėse: 60 – 69 metų moterų tarpe standartinis mirtingumo santykis buvo 1,29 (95 % PI 0,76 – 2,04, $\chi^2 = 1,01$, $lfs = 1$, $P = 0,314$), 70 – 79 metų moterų tarpe standartinis mirtingumo santykis buvo 1,24 (95 % PI 0,90 – 1,67, $\chi^2 = 1,87$, $lfs = 1$, $P = 0,1711$), ≥ 80 metų moterų tarpe standartinis mirtingumo santykis buvo 0,97 (95 % PI 0,71 – 1,31, $\chi^2 = 0,02$, $lfs = 1$, $P = 0,88$).

5 lentelė. Sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo rizika pagal amžiaus grupes (amžius diagnozės metu) 2013–2017 m. Lietuvoje.

Lytis	Amžiaus grupės, metai	S	L	SMS	(95 proc. PI)
Vyrai ir moterys	18–59	23	8,73	2,64	(1,71 – 3,89)
	60–69	33	16,05	2,06	(1,44 – 2,85)
	70–79	64	42,63	1,50	(1,17 – 1,91)
	≥80	54	57,56	0,94	(0,71 – 1,22)
$\chi^2 = 8,87, P = 0,031$					
Vyrai	18–59	8	2,48	3,23	(1,50 – 6,13)
	60–69	14	3,60	3,89	(2,21 – 6,37)
	70–79	22	10,39	2,12	(1,36 – 3,15)
	≥80	18	14,58	1,29	(0,79 – 1,99)
$\chi^2 = 3,687, P = 0,29$					
Moterys	18–59	14	3,23	4,33	(2,47 – 7,1)
	60–69	16	12,45	1,29	(0,76 – 2,04)
	70–79	40	32,23	1,24	(0,90 – 1,67)
	≥80	42	42,98	0,97	(0,71 – 1,31)
$\chi^2 = 5,889, P = 0,1171$					

L – laukiamas mirties atvejų skaičius; PI – pasikliautiniai intervalai; S – stebimas mirties atvejų skaičius; SMS – standartizuotas mirtingumo santykis.

4.3 Sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo rizika pagal paskirtus kompensuojamus vaistus

Atlikus mirtingumo rizikos analizę atsižvelgiant į paskirtus kompensuojamus vaistus nustatyta, kad sergantieji sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, kuriems paskirti kompensuojami nebiologiniai ligą modifikuojantys vaistai, pasižymėjo didesne mirtingumo rizika, lyginant su bendrąja Lietuvos populiacija (6 lentelė). Kompensuojami biologiniai ligą modifikuojantys vaistai per tiriamąjį laikotarpį buvo paskirti 33 (1,97 %) sergantieji sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, o 1 644 (98,03 %) – kompensuojami nebiologiniai ligą modifikuojantys vaistai.

Stebėjimo laikotarpio metu užregistruotas 171 mirties atvejis sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, kuriems paskirti kompensuojami nebiologiniai ligą modifikuojantys vaistai, grupėje, kai iš populiacinių mirtingumo rodiklių apskaičiuotas laukiamas mirties atvejų skaičius buvo 123,62 (SMS = 1,38, 95 % PI 1,19 – 1,60, $\chi^2 = 18,16$, lls = 1, $P < 0,001$). Svarbu pabrėžti, kad sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, kuriems paskirti kompensuojami biologiniai ligą modifikuojantys vaistai, grupėje nustatyta didesnė, tačiau statistiškai nereikšminga mirtingumo rizika, lyginant su bendrąja populiacija (SMS = 2,22, 95 % PI 0,56 – 6,05, $P = 0,156$).

Išanalizavus sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis sergančių vyrų ir moterų mirtingumo riziką pagal paskirtus kompensuojamus vaistus atskirai, statistiškai reikšmingai didesnė rizika, lyginant su bendrosios populiacijos duomenimis, nustatyta tiek vyrų (SMS = 1,99, 95 % PI 1,53 – 2,55, $\chi^2 = 29,64$, lls = 1, $P < 0,001$), tiek moterų (SMS = 1,23, 95 % PI 1,01 – 1,47, $\chi^2 = 4,67$, lls = 1, $P = 0,034$), kuriems paskirti kompensuojami nebiologiniai ligą modifikuojantys vaistai, tarpe. Lyginant su bendrąja Lietuvos populiacija, sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis vyrų ir moterų, gydytų kompensuojamais biologiniais ligą modifikuojančiais vaistais, mirtingumo rizika buvo statistiškai nereikšmingai didesnė: SMS atitinkamai siekė 2,20 (95 % PI 0,37 – 7,26, $P = 0,296$) ir 2,27 (95 % PI 0,11 – 11,21, $P = 0,429$).

6 lentelė. Sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo rizika pagal 2013–2017 metų laikotarpyje paskirtus kompensuojamus vaistus Lietuvoje.

Lytis	Vaistai	S	L	SMS	(95 % PI) P reikšmė
Vyrų ir moterų	bLMV	3	1,35	2,22	(0,56 – 6,05) $P = 0,156$
	nebLMV	171	123,62	1,38	(1,19 – 1,60) $P < 0,001$
Vyrų	bLMV	2	0,91	2,20	(0,37 – 7,26) $P = 0,253$
	nebLMV	60	30,12	1,99	(1,53 – 2,55) $P < 0,001$
Moterų	bLMV	1	0,44	2,27	(0,11 – 11,21) $P = 0,399$
	nebLMV	111	90,45	1,23	(1,01 – 1,47) $P = 0,031$

bLMV – biologiniai ligą modifikuojantys vaistai; L – laukiamas mirties atvejų skaičius; nebLMV – nebiologiniai ligą modifikuojantys vaistai; PI – pasikliautiniai intervalai; S – stebimas mirties atvejų skaičius; SMS – standartizuotas mirtingumo santykis.

4.4 Sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo rizika pasaulyje, remiantis atrinktų mokslinių publikacijų rezultatais

Vykdam mokslinių publikacijų paiešką MEDLINE (per PubMed, OVID ir EBSCO), Science Direct, Taylor & Francis ir Springer Link duomenų bazėse pagal iš anksto numatytą paieškos strategiją, iš viso aptikta 325 moksliniai straipsniai. Iš jų, 11 publikacijų atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus po pilno teksto peržiūros bei buvo įtrauktos į sisteminę apžvalgą ir metaanalizę (1 pav.). Iš 11 publikacijų tyrimų, 3 iš jų tyrė sisteminę raudonąją vilklige (SRV) sergančius asmenis (148,169,193), po 2 tyrimus nagrinėjo pacientus, sergančius sisteminę skleroze (SSc) (191,195), Sjogreno sindromu (SjS) (190,196) ir sisteminiais vaskulitais (SV) (164,194), po 1 tyrimą – dermatomiozitu (192) ir mišria jungiamojo audinio liga (MCTD) (197) sergančius asmenis. Atrinktų mokslinių straipsnių publikavimo laikotarpis svyravo nuo 2016 metų iki 2024 metų. Iš 11 pateiktų tyrimų, 6 buvo atlikti Jungtinėse Amerikos Valstijose (164,192,193,195–197), 4 tyrimai – Europoje (148,169,191,194), 1 tyrimas – Azijoje (190) (7 lentelė). Įtrauktuose į sisteminę apžvalgą ir metaanalizę moksliniuose tyrimuose iš viso dalyvavo 13 858 asmenys, sergantys sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis. Didžiausios imties tyrimas atliktas Vengrijoje (4 503 tiriamieji, sergantys SRV) (148), mažiausios – JAV (29 tiriamieji, sergantys DM) (192). Daugelyje tyrimų dalyvavo tiek vyrai, tiek moterys (164,169,190–197), tačiau vienoje publikacijoje tiriamųjų skaičius nebuvo išskirtas pagal lytį (148). Tiriamųjų įtraukimo pradžia publikacijose svyravo nuo 1976 metų iki 2012 metų, o pabaiga – nuo 2011 metų iki 2020 metų. Sisteminės jungiamojo audinio ligos diagnozė dažniausiai buvo pagrįsta tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos (ICD-9, ICD-10) kodais. Beveik taip pat dažnai buvo remiamasi Amerikos reumatologų kolegijos (angl. *The American College of Rheumatology, ACR*) ir Europos reumatologų asociacijų aljanso (angl. *The European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR*) klasifikavimo kriterijais diagnozei nustatyti. Per visą tyrimų stebėjimo laikotarpį iš viso užfiksuota 3 090 mirčių atvejų.

Vertinant atrinktas publikacijas pagal Niukaslo-Otavos skalę, 8 atrinktų į sisteminę apžvalgą ir metaanalizę tyrimų kokybė įvertinta kaip aukšta (148,169,192–197), o likusių 3 tyrimų kokybė įvertinta kaip vidutinė (164,190,191) (2 lentelė, 1 priedas).

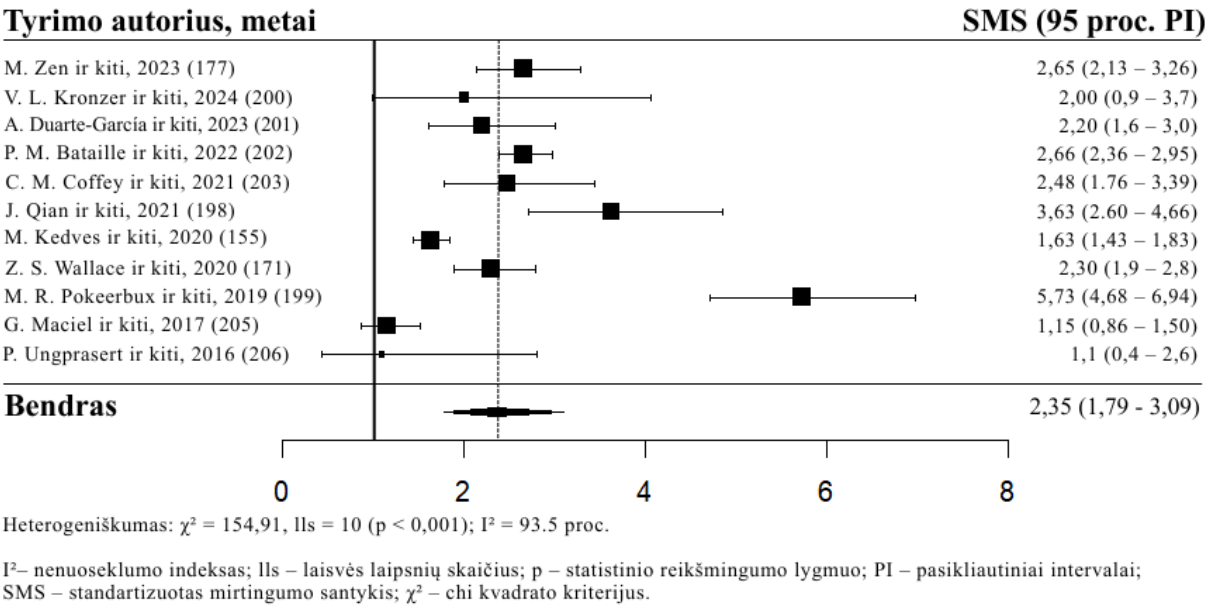
7 lentelė. Į sisteminę apžvalgą ir metaanalizę įtrauktų mokslinių publikacijų pagrindinės charakteristikos.

Tyrimo autorius, metai	Šalis	Tiriama SJAL	Tyrimo tipas	Tyrimo atlikimo laikotarpis	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų amžius tyrimo pradžioje, vidurkis (SN) arba mediana (intervalas)	Mirčių skaičius
M. Zen ir kiti, 2023 (169)	Italija	SRV	PKT	2012 – 2020	4 283 (V: 647; M: 3 636)	45 (34–59)	603
V. L. Kronzer ir kiti, 2024 (192)	JAV	DM	RKT	1995 – 2019	29 (V: 3; M: 26)	57 (17)	9
A. Duarte-García ir kiti, 2023 (193)	JAV	SRV	RKT	1976 – 2018	188 (V: 17; M: 83)	46,3 (16,9)	47
P. M. Bataille ir kiti, 2022 (194)	Prancūzija	SV	RKT	2010 – 2017	2 605 (V: 1 415; M: 1190)	65 (53–75)	1396
C. M. Coffey ir kiti, 2021 (195)	JAV	SSc	PKT	1980 – 2018	85 (M: 8; M: 77)	55,4 (16)	39
J. Qian ir kiti, 2021 (190)	Kinija	SjS	PKT	2004 – 2011	834 (V: 31; M: 803)	48,4 (12,7)	48
M. Kedves ir kiti, 2020 (148)	Vengrija	SRV	RKT	2008 – 2017	4 503	46,5	306
Z. S. Wallace ir kiti, 2020 (164)	JAV	SV	RKT	2002 – 2017	484 (V: 196; M: 288)	58,2 (17,3)	130
M. R. Pokeerbux ir kiti, 2019 (191)	Prancūzija	SSc	PKT	2000 – 2013	625 (V: 132; M: 493)	52,7 (14,9)	104
G. Maciel ir kiti, 2017 (196)	JAV	SjS	RKT	1976 – 2015	172 (V: 21; M: 151)	58,3 (16,7)	52
P. Ungprasert ir kiti, 2016 (197)	JAV	MCTD	RKT	1984 – 2014	50 (V: 8; M: 42)	48,1 (15,7)	5

DM – dermatomiozitas; JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos; MCTD – mišri jungiamojo audinio liga; M – moterys; PKT – perspektyvusis kohortinis tyrimas; RKT, retrospektyvusis kohortinis tyrimas; SJAL – sisteminė jungiamojo audinio liga; SRV – sisteminė raudonoji vilkligė; SN – standartinis nuokrypis; SS – Sjogreno sindromas; SSc – sisteminė sklerozė; SV – sisteminiai vaskulitai; V – vyrai.

8 lentelė. Į sisteminę apžvalgą ir metaanalizę įtrauktų mokslinių tyrimų, nagrinėjančių standartizuotą mirtingumo santykį, rezultatai.

Tyrimo autorius, metai	Vyrai ir moterys SMS (95 proc. PI)
M. Zen ir kiti, 2023 (169)	2,65 (2,13 – 3,26)
V. L. Kronzer ir kiti, 2024 (192)	2,00 (0,9 – 3,7)
A. Duarte-García ir kiti, 2023 (193)	2,20 (1,6 – 3,0)
P. M. Bataille ir kiti, 2022 (194)	2,66 (2,36 – 2,95)
C. M. Coffey ir kiti, 2021 (195)	2,48 (1.76 – 3,39)
J. Qian ir kiti, 2021 (190)	3,63 (2.60 – 4,66)
M. Kedves ir kiti, 2020 (148)	1,63 (1,43 – 1,83)
Z. S. Wallace ir kiti, 2020 (164)	2,30 (1,9 – 2,8)
M. R. Pokeerbux ir kiti, 2019 (191)	5,73 (4,68 – 6,94)
G. Maciel ir kiti, 2017 (196)	1,15 (0,86 – 1,50)
P. Ungprasert ir kiti, 2016 (197)	1,1 (0,4 – 2,6)
PI – pasikliautiniai intervalai; SMS – standartizuotas mirtingumo santykis.	



3 paveikslas: sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo rizikos metaanalizės grafikas.

9 lentelė. Apibendrinti metaanalizės rezultatai.

Lytis	Tyrimų skaičius	Statistinis metodas	SMS (95 proc. PI)	Heteroge- niškumas (I^2)
Vyrai ir moterys, sergantys sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis	11	A–E, IV	2,35 (1,79–3,09)	93,5 %

A–E – atsitiktinio efekto metaanalizės modelis; I^2 – nenuoseklumo indeksas; IV – atvirkštinio skirstinio metodas; PI – pasikliautiniai intervalai; SMS – standartizuotas mirtingumo santykis.

Metaanalizės metu identifikuota statistiškai reikšmingai didesnė sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo rizika, lyginant su bendrąja populiacija: SMS siekė 2,35 (95 % PI 1,79–3,09) (3 paveikslą ir 9 lentelę). Pabrėžtina, kad pastebėtas didelis statistinis heterogeniškumas tarp tyrimų, įtrauktų į metaanalizę – 93,5 % .

5. TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame tyrime įvertinta Lietuvos gyventojų, sergančių sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, kuriems šios ligos diagnozuotos 2013–2017 metais, mirtingumo rizika. Sistemingai apžvelgus mokslinių tyrimų, atliktų įvairiose pasaulio šalyse, rezultatus, mirtingumo rizika taip pat išanalizuota tarp sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis pasaulyje.

Tyrimo rezultatai atskleidė, kad mirtingumo rizika tarp SJAL sergančių Lietuvos gyventojų buvo 39 % statistiškai reikšmingai didesnė, lyginant su bendrąja Lietuvos populiacija. Nustatytas mirtingumo rizikos padidėjimas Lietuvoje buvo mažesnis, lyginant su atliktos metaanalizės rezultatais. Pastarieji rodo, kad sergančiųjų SJAL mirtingumo rizika pasaulyje buvo 2,35 karto statistiškai reikšmingai didesnė nei bendrojoje populiacijoje. Šie rezultatai rodo, kad sisteminių jungiamojo audinio ligų diagnozė yra susijusi su padidėjusia mirtingumo rizika tiek Lietuvoje ir pasaulio mastu. Standartizuotų mirtingumo rodiklių skirtumai Lietuvoje ir pasaulyje gali būti nulemti skirtingų populiacijų mirtingumo rodiklių. Šalyse, kuriose bendrosios populiacijos mirtingumas yra didesnis, standartizuoto mirtingumo santykio rodikliai sergantiems sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis gali būti mažesni. Taip pat svarbu paminėti, kad skirtumus galėjo nulemti nevienodi į metaanalizę įtrauktų ligų diagnozės kriterijai, pacientų populiacijos charakteristikos, konkrečių ligų aktyvumas, organų pažeidų mastas ir skirtingų šalių sveikatos priežiūros sistemų ypatumai (46,51,198).

Analizavus sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis sergančių asmenų mirtingumo riziką Lietuvoje pagal lytį, nustatyta, kad, nors moterys sudarė 77 % tiriamųjų, didesnė mirtingumo rizika buvo nustatyta vyrų grupėje. Vyrų standartizuoto mirtingumo santykio rodiklis buvo dvigubai didesnis nei bendrojoje vyrų populiacijoje, tuo tarpu moterų grupėje nustatyta 23 % didesnė mirtingumo rizika, lyginant su bendrąja Lietuvos moterų populiacija. Šie mirtingumo rizikos skirtumai gali būti susiję su skirtingais sergamumo ypatumais tarp lyčių, tarp jų ir sunkesne ligų eiga vyrams (30,153,202,203), gretutinių ligų dažniu (204–206), vėlesne vyrų diagnoze (195,207) bei žalingais įpročiais (23,27,33,34,208).

Vertinus mirtingumo riziką pagal amžiaus grupes, didžiausia mirtingumo rizika buvo nustatyta 18 – 59 m. amžiaus grupėje, tuo tarpu vyresnių nei 80 metų pacientų grupėje mirtingumo rizika nesiskyrė nuo bendrosios populiacijos. Šie duomenys rodo, kad sisteminių jungiamojo audinio ligų poveikis mirtingumo rizikai yra didesnis jaunesniame amžiuje, kai bendrosios populiacijos mirtingumas yra mažesnis. Svarbu paminėti, kad atlikto tyrimo metu, 18 – 59 m. amžiaus asmenų grupėje užfiksuotas mažiausias mirčių skaičius, tuo tarpu vyresnio amžiaus asmenų mirtingumas buvo didesnis. Tokie duomenys siejasi su mokslinėje literatūroje aprašytu didesniu vyresnio amžiaus

asmenų, sergančių sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, mirtingumu dėl sutrikusių molekulinės apsaugos mechanizmų ir susilpnėjusios imuninės sistemos veiklos (90).

Analizavus sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis sergančių asmenų mirtingumo riziką pagal paskirtus kompensuojamus vaistus nustatyta, kad didesnė mirtingumo rizika nustatyta pacientų, kuriems buvo paskirti nebiologiniai ligą modifikuojantys vaistai, grupėje. Gauti rezultatai turėtų būti vertinami atsargiai dėl mažo skaičiaus tyrime dalyvavusių asmenų, gydytų biologiniais ligą modifikuojančiais vaistais, taip pat ir dėl mažo užfiksuoto mirčių skaičiaus. Dėl šių veiksnių nustatytų standartizuotų mirtingumo rodiklių tikslumas galėjo būti ribotas. Nepaisant to, didesnė mirtingumo rizika nebiologinių ligą modifikuojančių vaistų grupėje gali būti paaiškinama didesniu nepageidaujamų reiškinių (infekcijų, širdies ir kraujagyslių komplikacijų, toksiškumo organams ir kt.) dažniu. Šie savo ruožtu gali padidinti mirtingumo riziką. Biologiniai ligą modifikuojantys vaistai pasižymi didesniu specifiškumu tam tikriems imuninio atsako mechanizmom, todėl pasižymi labiau palankiomis ligos išeitimis (32,36).

Atliktos metaanalizės rezultatai parodė padidėjusią mirtingumo riziką sergant sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis pasaulio mastu. Vis dėlto, buvo nustatytas labai didelis heterogeniškumas tarp tyrimų. Įtraukti tyrimai reikšmingai skyrėsi pagal nagrinėjamas ligas, pacientų charakteristikas, stebėjimo trukmę ir taikytus diagnostikos kriterijus. Nepaisant to, visuose tyrimuose buvo nuosekliai patvirtinta, kad sisteminės jungiamojo audinio ligos yra susijusios su padidėjusia mirtingumo rizika, lyginant su bendrąja populiacija.

6. IŠVADOS

1. Lietuvos gyventojų, sergančių sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, mirtingumo rizika 2013 – 2017 m. laikotarpiu buvo 39 % statistiškai reikšmingai didesnė, lyginant su bendrąja Lietuvos populiacija. Didžiausia mirtingumo rizika nustatyta sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis sergančių vyrų grupėje (SMS = 2,00; 95 % PI 1,55 – 2,54). Moterų, sergančių sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, standartizuotas mirtingumo santykis buvo 23 % didesnis nei bendrosios populiacijos moterų grupėje (SMS = 1,23; 95 % PI 1,02 – 1,48). Didžiausias standartizuotas mirtingumo santykis, 2,64 karto didesnis nei bendrojoje populiacijoje, nustatytas 18 – 59 metų amžiaus grupėje. 80 metų ir vyresnių pacientų amžiaus grupėje mirtingumo rizika nesiskyrė nuo bendrosios populiacijos (SMS = 0,94; 95 % PI 0,71 – 1,22).
2. Per 2013 – 2017 metų laikotarpį, didesnė mirtingumo rizika buvo nustatyta Lietuvos gyventojams, sergantiems sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, kuriems buvo paskirti nebiologiniai ligą modifikuojantys vaistai (SMS = 1,38; 95 % PI 1,19 – 1,60; $P < 0,001$). Vertinant pagal lytį, statistiškai reikšmingai didesnė mirtingumo rizika, lyginant su bendrąja populiacija, nustatyta tiek vyrų (SMS = 1,99; 95 % PI 1,53 – 2,55; $P < 0,001$), tiek moterų (SMS = 1,23, 95 % PI 1,01 – 1,47; $P = 0,031$) grupėse atskirai. Didžiausias standartizuotas mirtingumo santykis nustatytas vyrų, kuriems buvo paskirti nebiologiniai ligą modifikuojantys vaistai, grupėje.
3. Sergančiųjų sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis mirtingumo rizika pasaulyje buvo 2,35 karto didesnė, lyginant su bendrąja populiacija (SMS = 2,35; 95 % PI 1,79 – 3,09). Metaanalizėje nustatytas didelis statistinis heterogeniškumas ($I^2 = 93,5$ %) susijęs su į metaanalizę įtrauktų studijų sergančiųjų SJAL ir bendrųjų šalių populiacijų skirtumais.

7. REKOMENDACIJOS

Sisteminių jungiamojo audinio ligų diagnozė yra siejama su didesniais mirtingumo rizikos rodikliais nei bendrojoje populiacijoje. Dėl šios priežasties, svarbu užtikrinti nuolatinę šių pacientų būklės stebėseną, vykdomą šeimos gydytojo. Stebėjimo periodiškumas turi būti nustatytas atsižvelgiant į konkrečios ligos aktyvumo periodus. Pacientai taip pat privalo lankytis specializuotuose tretinio lygio sveikatos priežiūros centruose, siekiant užtikrinti nuoseklią ligos priežiūrą ir kontrolę.

Visuomenės sveikatos specialistams, dirbantiems poliklinikose, rekomenduojama stebėti šių pacientų dalyvavimą prevencinėse programose ir užtikrinti, jog sergantieji būtų laiku nukreipti atlikti reikiamos prevencinės programos tyrimus.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Wu D, Jin Y, Xing Y, Abate MD, Abbasian M, Abbasi-Kangevari M, et al. Global, regional, and national incidence of six major immune-mediated inflammatory diseases: findings from the global burden of disease study 2019. *eClinicalMedicine*. 2023 Oct;64:102193. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102193
2. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar;82(3):351–6. doi:10.1136/ard-2022-223035 PubMed PMID: 36241363; PubMed Central PMCID: PMC9933169.
3. Chen A, Lax SJ, Grainge MJ, Lanyon PC, Pearce FA. Prevalence, incidence, and mortality of Raynaud's phenomenon, Sjögren's syndrome and scleroderma: an umbrella review of systematic reviews. *Rheumatol Adv Pract*. 2024 Jun 7;8(3):rkae086. doi:10.1093/rap/rkae086
4. Essouma M, Noubiap JJ, Singwe-Ngandeu M, Hachulla E. Epidemiology of Idiopathic Inflammatory Myopathies in Africa A Contemporary Systematic Review. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2022 Mar 1;28:e552–62. doi:10.1097/RHU.0000000000001736
5. Higienos institutas. Sergančių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes [Internet]. Sveik Stat traumų ir nelaimingų atsitikimų stebėsenos Sist Duom; 2025. Available from: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168
6. Gill TK, Mittinty MM, March LM, Steinmetz JD, Culbreth GT, Cross M, et al. Global, regional, and national burden of other musculoskeletal disorders, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Nov;5(11):e670–82. doi:10.1016/S2665-9913(23)00232-1
7. World Health Organization. Ageing and health [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
8. Nations U. United Nations [Internet]. United Nations; [cited 2025 Jun 9]. Ageing. Available from: <https://www.un.org/en/global-issues/ageing>
9. Lietuvos Statistikos departamentas. Rodiklių duomenų bazė [Internet]. [cited 2025 Jun 9]. Available from: <https://osp.stat.gov.lt/statistiniu-rodikliu-analize#/>
10. Committee on Selected Immune Disorders and Disability, Board on Health Care Services, Health and Medicine Division, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Selected Immune Disorders and Disability [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2022 [cited 2025 Jun 5]. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/26595> doi:10.17226/26595
11. Bejarano MV, Romanini F, Catalán Pellet A, Mamani MN, Papasidero S, Demarchi J, et al. Work productivity and activity impairment in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Dec 15;39(6):93–9. doi:10.55563/clinexprheumatol/6rd9mr
12. Barra L, Borchin R, Burroughs C, Casey G, McAlear CA, Sreih A, et al. Impact of vasculitis on employment and income. 2018.

13. Xiang L, Kua SMY, Low AHL. Work Productivity and Economic Burden of Systemic Sclerosis in a Multiethnic Asian Population. *Arthritis Care Res.* 2022 May;74(5):818–27. doi:10.1002/acr.24521
14. Blomjous BS, Gajadin GRS, Voskuyl AE, Falzon L, Hoving JL, Bultink IEM, et al. Work participation in patients with systematic lupus erythematosus: a systematic review. *Rheumatology.* 2022 Jul 1;61(7):2740–54. doi:10.1093/rheumatology/keab855
15. Van Eeden C, Osman MS, Cohen Tervaert JW. Fatigue in ANCA-associated vasculitis (AAV) and systemic sclerosis (SSc): similarities with Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). A critical review of the literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022 Oct 3;18(10):1049–70. doi:10.1080/1744666X.2022.2116002
16. Shinjo SK, Kim M, Hoff LS, Missé RG, Sen P, Naveen R, et al. Pain in individuals with idiopathic inflammatory myopathies, other systemic autoimmune rheumatic diseases, and without rheumatic diseases: A report from the COVAD study. *Int J Rheum Dis.* 2023;26(4):727–39. doi:10.1111/1756-185X.14636
17. Skinner-Taylor CM, Perez-Barbosa L, Corral-Trujillo ME, Perez-Onofre I, Barriga-Maldonado ES, Cardenas-de La Garza JA, et al. Anxiety and depression in reproductive age women with rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2020 Sep;40(9):1433–8. doi:10.1007/s00296-020-04591-8
18. Wallace ZS, Cook C, Finkelstein-Fox L, Fu X, Castelino FV, Choi HK, et al. The Association of Illness-Related Uncertainty with Mental Health in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *J Rheumatol.* 2022 Sep;49(9):1058–66. doi:10.3899/jrheum.211084 PubMed PMID: 35365580; PubMed Central PMCID: PMC9525460.
19. Roccatello D, Emmi L, editors. *Connective Tissue Disease* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2025 May 15]. (Rare Diseases of the Immune System). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-24535-5> doi:10.1007/978-3-319-24535-5
20. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Ärztebl Int.* 2015 Jun 19. doi:10.3238/arztebl.2015.0423
21. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med.* 2022 Feb;22(1):9–25. doi:10.1007/s10238-021-00728-6
22. Okazaki T, Shinagawa S, Mikage H. Vasculitis syndrome—diagnosis and therapy. *J Gen Fam Med.* 2017 Apr;18(2):72–8. doi:10.1002/jgf2.4
23. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus.* 2022 Oct 15. doi:10.7759/cureus.30330
24. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Jul 3;15(7):753–64. doi:10.1080/1744666X.2019.1614915
25. Truchetet ME, Brembilla NC, Chizzolini C. Current Concepts on the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Sep 6;64(3):262–83. doi:10.1007/s12016-021-08889-8

26. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primer*. 2020 Aug 27;6(1):71. doi:10.1038/s41572-020-0204-y
27. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertsias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr;32(2):188–205. doi:10.1016/j.berh.2018.09.004
28. Lim SH, Ju HJ, Han JH, Lee JH, Lee WS, Bae JM, et al. Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 6;6(10):e2336120. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.36120
29. Srivastava A, Makarenkova HP. Innate Immunity and Biological Therapies for the Treatment of Sjögren's Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 1;21(23):9172. doi:10.3390/ijms21239172
30. Fulvio G, La Rocca G, Chatzis LG, Ferro F, Navarro Garcia IC, Cafaro G, et al. Impact of gender and age at onset on Sjögren's syndrome presentation and outcome: state of the art. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Dec 23. doi:10.55563/clinexp Rheumatol/lygrzv
31. Cush JJ. Rheumatoid Arthritis. *Med Clin North Am*. 2021 Mar;105(2):355–65. doi:10.1016/j.mcna.2020.10.006
32. Tanaka Y. Rheumatoid arthritis. *Inflamm Regen*. 2020 Dec;40(1):20. doi:10.1186/s41232-020-00133-8
33. Musai J, Mammen AL, Pinal-Fernandez I. Recent Updates on the Pathogenesis of Inflammatory Myopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2024 Dec;26(12):421–30. doi:10.1007/s11926-024-01164-7
34. Tian Y, Yang H, Liu N, Li Y, Chen J. Advances in Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. Yang Y, editor. *J Immunol Res*. 2021 Oct 7;2021:1–8. doi:10.1155/2021/5928232
35. Li L, Zuo X, Luo H et al. Mortality trend of inpatients with connective tissue diseases: 2005—2014. *Journal of Central South University (Medical Sciences)* 2021 Jan 26;42(8):927–33. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2017.08.009
36. Riaz M, Rasool G, Yousaf R, Fatima H, Munir N, Ejaz H. Anti-Rheumatic potential of biological DMARDs and antagonistic role of bio-markers in early detection and management of rheumatoid arthritis. *Innate Immun*. 2025 May 1;31:17534259251324820. doi:10.1177/17534259251324820
37. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology*. 2020 Dec 5;59(Supplement_5):v29–38. doi:10.1093/rheumatology/keaa382
38. Schilirò D, Silvagni E, Ciribè B, Fattorini F, Maccarrone V, Elefante E, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Mar 3. doi:10.55563/clinexp Rheumatol/mnvmvo
39. Fairley JL, Hansen D, Proudman S, Sahhar J, Ngian GS, Apostolopoulos D, et al. The Prognostic and Functional Impact of Multimorbidity in Systemic Sclerosis. *ACR Open Rheumatol*. 2025;7(4):e70034. doi:10.1002/acr2.70034
40. Antonini L, Le Mauff B, Marcelli C, Aouba A, De Boysson H. Rhupus: a systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2020 Sep;19(9):102612. doi:10.1016/j.autrev.2020.102612

41. Dawi J, Affa S, Misakyan Y, Fardeheb S, Kades S, Kiriaki A, et al. Exploring cardiovascular implications in systemic lupus erythematosus: A holistic analysis of complications, diagnostic criteria, and therapeutic modalities, encompassing pharmacological and adjuvant approaches. *Biomol Concepts*. 2024 Jan 1;15(1). doi:10.1515/bmc-2022-0051
42. Haque A, Kiely DG, Kovacs G, Thompson AAR, Condcliffe R. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir Rev*. 2021 Aug 17;30(161). doi:10.1183/16000617.0053-2021 PubMed PMID: 34407977.
43. Guédon AF, Carrat F, Mouthon L, Launay D, Chaigne B, Pugnet G, et al. Vasodilator drugs and heart-related outcomes in systemic sclerosis: an exploratory analysis. *RMD Open*. 2024 Dec 9;10(4). doi:10.1136/rmdopen-2024-004918 PubMed PMID: 10.1136/rmdopen-2024-004918.
44. Zhou Z, Liu H, Yang Y, Zhou J, Zhao L, Chen H, et al. The five major autoimmune diseases increase the risk of cancer: epidemiological data from a large-scale cohort study in China. *Cancer Commun*. 2022;42(5):435–46. doi:10.1002/cac2.12283
45. Oliveira RP, Ribeiro ,R., Melo ,L., Grima ,B., Oliveira ,S., and Alves JD. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Pulmonology*. 2022 Mar 30;28(2):113–8. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.01.004 PubMed PMID: 32044296.
46. Dadonienė J, Charukevič G, Jasionytė G, Staškuvienė K, Miltinienė D. Mortality in Inflammatory Rheumatic Diseases: Lithuanian National Registry Data and Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan;18(23):23. doi:10.3390/ijerph182312338
47. Garen T, Lerang K, Hoffmann-Vold AM, Andersson H, Midtvedt Ø, Brunborg C, et al. Mortality and causes of death across the systemic connective tissue diseases and the primary systemic vasculitides. *Rheumatology*. 2019 Feb 1;58(2):313–20. doi:10.1093/rheumatology/key285
48. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*. 2011 May;63(5):1182–9. doi:10.1002/art.30277
49. Brito-Zerón P, Flores-Chávez A, Horváth IF, Rasmussen A, Li X, Olsson P, et al. Mortality risk factors in primary Sjögren syndrome: a real-world, retrospective, cohort study. *eClinicalMedicine*. 2023 Jul;61:102062. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102062
50. Salinas M, Solomon JJ, Pérez ERF. Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Disease-Associated Mortality Rates and Years of Potential Life Lost in the United States. *CHEST*. 2021 Oct 1;160(4):1368–71. doi:10.1016/j.chest.2021.03.034 PubMed PMID: 34625174.
51. Toledano E, Candelas G, Rosales Z, Martínez Prada C, León L, Abásolo L, et al. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clínica*. 2012 Nov;8(6):334–41. doi:10.1016/j.reuma.2012.05.006
52. Lu Z, Guo-chun W, Li M, Ning Z. Cardiac Involvement in Adult Polymyositis or Dermatomyositis: A Systematic Review. *Clin Cardiol*. 2012 Jul 30;35(11):685–91. doi:10.1002/clc.22026 PubMed PMID: 22847365; PubMed Central PMCID: PMC6652370.
53. Mantilla MJ, Chaves JJ, Santacruz JC, Rodríguez-Salas G, Rueda I, Santos AM, et al. Causes of death in patients with autoimmune and rheumatic diseases a 16-year autopsy-based study. *Autopsy Case Rep*. 2023;13:e2023430. doi:10.4322/acr.2023.430

54. Cho SK, Jeon Y, Kim J hyo, Jang EJ, Jung SY, Sung YK. Mortality patterns of SLE and the associated risk factors in Korean patients: a nationwide cohort study. *Lupus Sci Med*. 2025 Feb 26;12(1). doi:10.1136/lupus-2024-001361 PubMed PMID: 10.1136/lupus-2024-001361.
55. Betts JG, Young KA, Wise JA. *Anatomy and Physiology 2e*. 2e ed. Place of publication not identified: OpenStax; 2021. 1 p. (Open textbook library).
56. Wight TN, Potter-Perigo S. The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis? *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2011 Dec;301(6):G950–5. doi:10.1152/ajpgi.00132.2011
57. Ross MH, Pawlina W. *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. Seventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2016. 984 p.
58. Brambilla C, Rice A, Nicholson AG. Histology of Pulmonary and Bronchiolar Disorders in Connective Tissue Diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Apr;40(02):147–58. doi:10.1055/s-0039-1684029
59. Firestein GS, McInnes IB, O'Dell JR, Gabriel SE, editors. *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*. Tenth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1 p.
60. Moutsopoulos HM, Talal N. Connective Tissue Diseases: One Disease or Many? *Lupus*. 1994 Feb;3(1):5–10. doi:10.1177/096120339400300103
61. Tang WY, Liu JH, Peng CJ, Liao Y, Luo JS, Sun X, et al. Functional Characteristics and Application of Mesenchymal Stem Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2021 Dec;69(1):7. doi:10.1007/s00005-021-00603-y
62. Martin Calderon L, Pope JE. Precursors to Systemic Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus: From Undifferentiated Connective Tissue Disease to the Development of Identifiable Connective Tissue Diseases. *Front Immunol*. 2022 May 5;13:869172. doi:10.3389/fimmu.2022.869172
63. Zhu JL, Black SM, Chen HW, Jacobe HT. Emerging treatments for scleroderma/systemic sclerosis. *Fac Rev*. 2021 May 5;10. doi:10.12703/r/10-43
64. Di Maggio G, Confalonieri P, Salton F, Trotta L, Ruggero L, Kodric M, et al. Biomarkers in Systemic Sclerosis: An Overview. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Sep 25;45(10):7775–802. doi:10.3390/cimb45100490
65. Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence, Italy, Rosa I, Romano E, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence, Italy, Fioretto BS, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence, Italy, et al. The contribution of mesenchymal transitions to the pathogenesis of systemic sclerosis. *Eur J Rheumatol*. 2020 Oct 28;7(3):157–64. doi:10.5152/eurjrheum.2019.19081
66. Baldini C, Chatzis LG, Fulvio G, La Rocca G, Pontarini E, Bombardieri M. Pathogenesis of Sjögren's disease: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Nov 24. doi:10.55563/clinexprheumatol/i8iszc
67. Seror R, Nocturne G, Mariette X. Current and future therapies for primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Aug;17(8):475–86. doi:10.1038/s41584-021-00634-x

68. Kollert F, Fisher BA. Equal rights in autoimmunity: is Sjögren's syndrome ever 'secondary'? *Rheumatology*. 2020 Jun 1;59(6):1218–25. doi:10.1093/rheumatology/keaa009
69. Horai Y, Kurushima S, Shimizu T, Nakamura H, Kawakami A. A Review of the Impact of Sjögren's Syndrome and/or the Presence of Anti-Ro/SS-A Antibodies on Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2025 Jan 17;14(2):568. doi:10.3390/jcm14020568
70. Pepmueller PH. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo Med*. 2016;113(2):136–40. PubMed PMID: 27311225; PubMed Central PMCID: PMC6139943.
71. Dyball S, Rodziewicz M, Mendoza-Pinto C, Bruce IN, Parker B. Predicting progression from undifferentiated connective tissue disease to definite connective tissue disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022 Nov;21(11):103184. doi:10.1016/j.autrev.2022.103184
72. Bertolazzi C, Cutolo M, Smith V, Gutierrez M. State of the art on nailfold capillaroscopy in dermatomyositis and polymyositis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Dec;47(3):432–44. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.06.001
73. Ogawa-Momohara M, Muro Y. Myositis-specific and myositis-associated autoantibodies: their clinical characteristics and potential pathogenic roles. *Immunol Med*. 2024 Oct 12;1–13. doi:10.1080/25785826.2024.2413604
74. Miller FW, Lamb JA, Schmidt J, Nagaraju K. Risk factors and disease mechanisms in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 May;14(5):255–68. doi:10.1038/nrrheum.2018.48
75. Moretti M, Treppo E, Monti S, La Rocca G, Del Frate G, Delvino P, et al. Systemic vasculitis: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Apr 18. doi:10.55563/clinexprheumatol/zf4daj
76. Fukuoka K, Kishimoto M, Kawakami T, Komagata Y, Kaname S. Plasmapheresis for systemic vasculitis. *Ther Apher Dial*. 2022 Jun;26(3):493–506. doi:10.1111/1744-9987.13829
77. Sharma P, Sharma S, Baltaro R, Hurley J. Systemic vasculitis. *Am Fam Physician*. 2011 Mar 1;83(5):556–65. PubMed PMID: 21391523.
78. Csernok E. The Diagnostic and Clinical Utility of Autoantibodies in Systemic Vasculitis. *Antibodies*. 2019 May 1;8(2):31. doi:10.3390/antib8020031
79. Committee on Selected Heritable Disorders of Connective Tissue and Disability, Board on Health Care Services, Health and Medicine Division, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Selected Heritable Disorders of Connective Tissue and Disability [Internet]. Volberding PA, Spicer CM, Cartaxo T, Wedge RA, editors. Washington, D.C.: National Academies Press; 2022 [cited 2025 May 16]. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/26431> doi:10.17226/26431
80. Clunie G, Wilkinson N, Nikiphorou E, Jadon D. *Oxford Handbook of Rheumatology*. S.l.: OUP Oxford; 2018.
81. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Nov;6(6):582–94. doi:10.21037/acs.2017.11.03 PubMed PMID: 29270370; PubMed Central PMCID: PMC5721110.

82. Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, Loeys B. Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat.* 2016;37(6):524–31. doi:10.1002/humu.22977
83. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 2016 Oct;388(10055):2023–38. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
84. Gao Y, Zhang Y, Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *MedComm.* 2024 Mar;5(3):e509. doi:10.1002/mco2.509
85. Hirose W, Harigai M, Amano K, Hidaka T, Itoh K, Aoki K, et al. Impact of the HLA-DRB1 shared epitope on responses to treatment with tofacitinib or abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2021 Dec;23(1):228. doi:10.1186/s13075-021-02612-w
86. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Mar 15;201(6):650–60. doi:10.1164/rccm.201903-0563CI
87. Sapkota B, Al Khalili Y. Mixed Connective Tissue Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 May 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542198/> PubMed PMID: 31194355.
88. Dai X, Fan Y, Zhao X. Systemic lupus erythematosus: updated insights on the pathogenesis, diagnosis, prevention and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 Mar 17;10(1):102. doi:10.1038/s41392-025-02168-0
89. Pinal-Fernandez I, Mammen AL. Dermatomyositis etiopathogenesis: a rebel soldier in the muscle. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Nov;30(6):623–9. doi:10.1097/BOR.0000000000000540 PubMed PMID: 30148802; PubMed Central PMCID: PMC11669106.
90. Goronzy JJ, Weyand CM. Immune aging and autoimmunity. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2012 Apr 1;69(10):1615–23. doi:10.1007/s00018-012-0970-0 PubMed PMID: 22466672; PubMed Central PMCID: PMC4277694.
91. Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, Mueller-Ladner U, Riemekasten G, Günther C, et al. Older age onset of systemic sclerosis – accelerated disease progression in all disease subsets. *Rheumatology.* 2020 Nov 1;59(11):3380–9. doi:10.1093/rheumatology/keaa127
92. Nancarrow-Lei R, Drodge D, Gollins C. Cutaneous small vessel vasculitis triggered by *Fusobacterium* infection. *Clin Exp Dermatol.* 2022 Feb;47(2):417–8. doi:10.1111/ced.14914
93. Romão VC, Fonseca JE. Etiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A State-of-the-Art Review. *Front Med.* 2021 Nov 26;8:689698. doi:10.3389/fmed.2021.689698 PubMed PMID: 34901047; PubMed Central PMCID: PMC8661097.
94. Hughes M, Bruni C, Ruaro B, Confalonieri M, Matucci-Cerinic M, Bellando-Randone S. Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *Presse Médicale.* 2021 Apr;50(1):104064. doi:10.1016/j.lpm.2021.104064
95. Cordeiro RA, Fischer FM, Shinjo SK. Systemic autoimmune diseases and work outcomes in Brazil: a scoping review. *Rev Saúde Pública.* 2022 Apr 22;56:24. doi:10.11606/s1518-8787.2022056003918

96. de Oliveira FR, Appenzeller S, Pasoto SG, Fernandes MLMS, Lemos Lopes ML, de Magalhães Souza Fialho SC, et al. Recommendations on neurologic, cognitive, and psychiatric manifestations in patients with Sjögren's disease by the Brazilian Society of Rheumatology. *Adv Rheumatol*. 2025 Feb 11;65(1):7. doi:10.1186/s42358-025-00438-7
97. Ashoor M, Marsden A, Ashari KA, Tennermann N, Lapidus S, Tucker L, et al. Living with a systemic autoinflammatory disease: burden of disease and effects on quality of life—an international patient survey. *EULAR Rheumatol Open*. 2025 Apr;S3050708125000096. doi:10.1016/j.ero.2025.03.006
98. Park EH, Strand V, Oh YJ, Song YW, Lee EB. Health-related quality of life in systemic sclerosis compared with other rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Feb 15;21(1):61. doi:10.1186/s13075-019-1842-x
99. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020 Aug;29(9):1011–20. doi:10.1177/0961203320932219
100. Maleki-Fischbach M, Kastsianok L, Koslow M, Chan ED. Manifestations and management of Sjögren's disease. *Arthritis Res Ther*. 2024 Feb 8;26(1):43. doi:10.1186/s13075-024-03262-4
101. Ntumba MHN, Makan K, Musenge E, Tikly M, Ngandu H, Makan K, et al. Comorbidities in Privately Insured South Africans With Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2024 Mar 4;16(3). doi:10.7759/cureus.55470
102. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Oct;21(5):885–906. doi:10.1016/j.berh.2007.06.002
103. Albrecht K, Dörner T, Redeker I, Karberg K, Marschall U, Zink A, et al. Comorbidity and health care utilisation in persons with Sjögren's syndrome: a claims data analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020.
104. Fornaro M, Venerito V, Pellico MR, Iannone F, Joshi M, Chen YM, et al. The impact of multimorbidity on Quality of Life in inflammatory myopathies: A cluster analysis from the COVAD dataset. *Rheumatology*. 2025 Apr 1;64(4):2133–42. doi:10.1093/rheumatology/keae520
105. Sarica SH, Gallacher PJ, Dhaun N, Sznajd J, Harvie J, McLaren J, et al. Multimorbidity in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis: Results From a Longitudinal, Multicenter Data Linkage Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(4):651–9. doi:10.1002/art.41557
106. Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci*. 2022;38(3):187–95. doi:10.1002/kjm2.12505
107. Wang G, McHugh NJ. An update on myositis autoantibodies and insights into pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Aug 29. doi:10.55563/clinexprheumatol/kyj2cy
108. Sabouri AH, Christopher-Stine L, Kafaie J. Inflammatory Myopathies. *Pr Neurol*. 2021.
109. Elahmar H, Feldman BM, Johnson SR. Management of Calcinosis Cutis in Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. 2022 Sep 1;49(9):980–9. doi:10.3899/jrheum.211393 PubMed PMID: 35569832.

110. Hughes M, Huang S, Alegre-Sancho JJ, Carreira PE, Engelhart M, Hachulla E, et al. Late skin fibrosis in systemic sclerosis: a study from the EUSTAR cohort. *Rheumatology*. 2023 Feb 6;62(SI):SI54–63. doi:10.1093/rheumatology/keac363
111. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 2017 Oct;390(10103):1685–99. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9
112. Lim D, Fiorentino D, Werth V. Current concepts and advances in dermatomyositis: a dermatological perspective. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Nov 19. doi:10.55563/clinexprheumatol/ue71ku
113. Singh S, Chaudhary S, Das AV, Basu S. Presentation, aetiology and outcomes of corneal ulceration in Sjogren's Syndrome. *Eye*. 2023 Oct;37(15):3217–20. doi:10.1038/s41433-023-02494-z
114. Šijan Gobeljić M, Milić V, Pejnović N, Damjanov N. Chemosensory dysfunction, Oral disorders and Oral health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome: comparative cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2020 Jul 3;20(1):187. doi:10.1186/s12903-020-01169-5
115. Carreño E, Olivas-Vergara OM. Systemic Vasculitis and Its Association with the Eye. *Ophthalmologica*. 2023 Jun 16;246(3–4):174–80. doi:10.1159/000531395
116. Betlejewska A, Wrzos S, Gwiazda-Tyndel K, Zakrocka IN, Załuska W. Atypical skin and mucosal lesions with renal involvement in ANCA vasculitis - a case report. *Ren Dis Transplant Forum*. 2024;17(2):59–64. doi:10.5603/rdatf.100548
117. Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Front Immunol*. 2022 Dec 22;13. doi:10.3389/fimmu.2022.1051082
118. Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS, et al. Large vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primer*. 2022 Jan 6;7(1):93. doi:10.1038/s41572-021-00327-5 PubMed PMID: 34992251; PubMed Central PMCID: PMC9115766.
119. Di Battista M, Lepri G, Codullo V, Da Rio M, Fiorentini E, Della Rossa A, et al. Systemic sclerosis: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Apr 15. doi:10.55563/clinexprheumatol/ki76s5
120. Hallowell RW, Danoff SK. Diagnosis and Management of Myositis-Associated Lung Disease. *CHEST*. 2023 Jun;163(6):1476–91. doi:10.1016/j.chest.2023.01.031
121. 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
122. Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal Disease and Systemic Sclerosis: an Update on Scleroderma Renal Crisis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Jun 1;64(3):378–91. doi:10.1007/s12016-022-08945-x
123. Prajjwal P, Marsool MDM, Yadav V, Kanagala RSD, Reddy YB, John J, et al. Neurological, cardiac, musculoskeletal, and renal manifestations of scleroderma along with insights into its genetics, pathophysiology, diagnostic, and therapeutic updates. *Health Sci Rep*. 2024 Apr

- 24;7(4):e2072. doi:10.1002/hsr2.2072 PubMed PMID: 38660003; PubMed Central PMCID: PMC11040569.
124. Du L, Wang P, Liu C, Li S, Yue S, Yang Y. Multisystemic manifestations of IgA vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2021 Jan;40(1):43–52. doi:10.1007/s10067-020-05166-5
 125. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis – An update on diagnosis, differential diagnosis and treatment. *J Neurol Sci*. 2021 May;424:117422. doi:10.1016/j.jns.2021.117422
 126. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev*. 2021 Apr;20(4):102780. doi:10.1016/j.autrev.2021.102780
 127. Younger DS. Systemic vasculitis and headache. *Curr Opin Neurol*. 2023 Dec;36(6):631–46. doi:10.1097/WCO.0000000000001223 PubMed PMID: 37865837; PubMed Central PMCID: PMC10624412.
 128. Ravan JR, Chatterjee S, Singh P, Maikap D, Padhan P. Autoimmune Rheumatic Diseases Masquerading as Psychiatric Disorders: A Case Series. *Mediterr J Rheumatol*. 2021 Jun 30;32(2):164–7. doi:10.31138/mjr.32.2.164 PubMed PMID: 34447914; PubMed Central PMCID: PMC8369283.
 129. Sherri A, Mortada MM, Makowska J, Lewandowska-Polak A. Primary angiitis of the CNS and ANCA-associated vasculitis: from pathology to treatment. *Rheumatol Int*. 2024;44(2):211–22. doi:10.1007/s00296-023-05461-9 PubMed PMID: 37777632; PubMed Central PMCID: PMC10796583.
 130. Kidd DP. Neurological involvement by Behçet's syndrome: clinical features, diagnosis, treatment and outcome. *Pract Neurol*. 2023 Oct;23(5):386–400. doi:10.1136/pn-2023-003875
 131. Tong X, He H, Xu S, Shen R, Ning Z, Zeng X, et al. Brain functional alternation in patients with systemic sclerosis: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Arthritis Res Ther*. 2024;26:194. doi:10.1186/s13075-024-03433-3 PubMed PMID: 39516849; PubMed Central PMCID: PMC11545314.
 132. Park H, Yim D hyuk, Ochirpurev B, Eom SY, Choi IA, Ju G, et al. Association between dementia and systemic rheumatic disease: A nationwide population-based study. *PLoS ONE*. 2021 Mar 12;16(3):e0248395. doi:10.1371/journal.pone.0248395 PubMed PMID: 33711047; PubMed Central PMCID: PMC7954284.
 133. Gwathmey KG, Satkowiak K. Peripheral nervous system manifestations of rheumatological diseases. *J Neurol Sci*. 2021 May;424:117421. doi:10.1016/j.jns.2021.117421
 134. Goñi M, Basu N, Murray AD, Waiter GD. Brain predictors of fatigue in rheumatoid arthritis: A machine learning study. *PLoS ONE*. 2022 Jun 27;17(6):e0269952. doi:10.1371/journal.pone.0269952 PubMed PMID: 35759489; PubMed Central PMCID: PMC9236264.
 135. Süß P, Rothe T, Hoffmann A, Schlachetzki JCM, Winkler J. The Joint-Brain Axis: Insights From Rheumatoid Arthritis on the Crosstalk Between Chronic Peripheral Inflammation and the Brain. *Front Immunol*. 2020 Dec 10;11:612104. doi:10.3389/fimmu.2020.612104 PubMed PMID: 33362800; PubMed Central PMCID: PMC7758283.

136. Ladouceur A, Tessier-Cloutier B, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Hansen JE, et al. Cancer and Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2020 Aug;46(3):533–50. doi:10.1016/j.rdc.2020.05.005
137. Weeding E, Casciola-Rosen L, Shah AA. Cancer and Scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am*. 2020 Aug;46(3):551–64. doi:10.1016/j.rdc.2020.03.002
138. Morrisroe K, Nikpour M. Cancer and scleroderma: recent insights. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Nov;32(6):479–87. doi:10.1097/BOR.0000000000000755
139. Igoe A, Merjanah S, Scofield RH. Sjögren Syndrome and Cancer. *Rheum Dis Clin N Am*. 2020 Aug;46(3):513–32. doi:10.1016/j.rdc.2020.05.004
140. Bilgin E, Demirci Yıldırım T, Özdemir Ulusoy B, Ögüt TS, Karabacak M, Sadioğlu Çağdaş Ö, et al. Unveiling cancer risk in ANCA-associated vasculitis: result from the Turkish Vasculitis Study Group (TRVaS). *Intern Emerg Med*. 2024 Jun 1;19(4):1025–34. doi:10.1007/s11739-024-03577-9
141. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2021 Feb 25;60(7):3121–33. doi:10.1093/rheumatology/keab190 PubMed PMID: 33630060; PubMed Central PMCID: PMC8516513.
142. Lin PC, Liang CS, Tsai CK, Tsai SJ, Chen TJ, Bai YM, et al. Associations of a family history of lupus with the risks of lupus and major psychiatric disorders in first-degree relatives. *QJM Int J Med*. 2022 Dec 1;115(12):813–21. doi:10.1093/qjmed/hcac153
143. Kuo CF, Luo SF, Yu KH, See LC, Zhang W, Doherty M. Familial risk of systemic sclerosis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families. *Arthritis Res Ther*. 2016 Oct 12;18(1):231. doi:10.1186/s13075-016-1127-6
144. Jin L, Dai M, Li C, Wang J, Wu B. Risk factors for primary Sjögren's Syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2023 Feb 1;42(2):327–38. doi:10.1007/s10067-022-06474-8
145. Che WI, Westerlind H, Lundberg IE, Hellgren K, Kuja-Halkola R, Holmqvist ME. Familial autoimmunity in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med*. 2023;293(2):200–11. doi:10.1111/joim.13573
146. Cordeiro RA, Fischer FM, Shinjo SK. Work situation, work ability and expectation of returning to work in patients with systemic autoimmune myopathies. *Rheumatology*. 2023 Feb 1;62(2):785–93. doi:10.1093/rheumatology/keac389
147. Vaezi A, Ashby T, Balavenkataraman A, Sweiss N, Mirsaeidi M. Interstitial Lung Disease Is a Major Contributor to Mortality in Patients With Connective Tissue Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025 May;211(Abstracts):A6299–A6299. doi:10.1164/ajrccm.2025.211.Abstacts.A6299
148. Kedves M, Kósa F, Kunovszki P, Takács P, Szabó MZ, Karyekar C, et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. *Rheumatology*. 2020 Nov 1;59(11):3443–51. doi:10.1093/rheumatology/keaa188

149. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jan;80(1):29–33. doi:10.1016/j.jbspin.2012.02.005
150. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):727–34. doi:10.1177/0961203315627202
151. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1566–74. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210942
152. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):208–19. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.010
153. Lee YH. Overall and sex- and disease subtype-specific mortality in patients with systemic sclerosis: An updated meta-analysis. *Z Für Rheumatol*. 2019 Mar;78(2):195–201. doi:10.1007/s00393-018-0492-8
154. Khoo T, Lilleker JB, Thong BYH, Leclair V, Lamb JA, Chinoy H. Epidemiology of the idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Nov;19(11):695–712. doi:10.1038/s41584-023-01033-0
155. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2015 Sep 27;kev354. doi:10.1093/rheumatology/kev354
156. Yang X, Hao Y, Zhang X, Geng Y, Ji L, Li G, et al. Mortality of Chinese patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2020 May;39(5):1569–79. doi:10.1007/s10067-019-04910-w
157. Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al. Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May;69(5):1067–77. doi:10.1002/art.40027
158. Voss A, Laustrop H, Hjelmberg J, Junker P. Survival in systemic lupus erythematosus, 1995–2010. A prospective study in a Danish community. *Lupus*. 2013 Oct;22(11):1185–91. doi:10.1177/0961203313498796
159. Nossent J, Keen H, Preen DB, Inderjeeth CA. The spectrum of idiopathic inflammatory myopathies in Western Australia: epidemiological characteristics and mortality over time. *Rheumatol Int*. 2024 Feb 1;44(2):329–37. doi:10.1007/s00296-023-05475-3
160. Arthritis and Musculoskeletal Alliance. Standards of Care for People with Connective Tissue Diseases [Internet]. 2007. Available from: <https://arma.uk.net/wp-content/uploads/2017/08/connective-tissue-disease.pdf>
161. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cited 2025 Jun 11]. GBD Compare. Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
162. Fairley JL, Ross L, Paratz E, McKelvie P, Hansen D, Stevens W, et al. Pathological contributors to organ damage and mortality in systemic sclerosis: a nationwide matched case-control study. *Semin Arthritis Rheum*. 2025 Aug;73:152739. doi:10.1016/j.semarthrit.2025.152739

163. Hendrickson M, Parakh A, Weber B, Cook C, Ahola C, Hedgire S, et al. Burden of coronary artery calcification in ANCA-associated vasculitis. *RMD Open*. 2025 Jan 6;11(1). doi:10.1136/rmdopen-2024-004774 PubMed PMID: 10.1136/rmdopen-2024-004774.
164. Wallace ZS, Fu X, Harkness T, Stone JH, Zhang Y, Choi H. All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type. *Rheumatology*. 2020 Sep 1;59(9):2308–15. doi:10.1093/rheumatology/kez589
165. Opinc AH, Makowski MA, Łukasik ZM, Makowska JS. Cardiovascular complications in patients with idiopathic inflammatory myopathies: does heart matter in idiopathic inflammatory myopathies? *Heart Fail Rev*. 2021 Jan;26(1):111–25. doi:10.1007/s10741-019-09909-8
166. Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, Sarlon G, Amoura Z, Harlé J, et al. Mortality Associated With Systemic Lupus Erythematosus in France Assessed by Multiple-Cause-of-Death Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2503–11. doi:10.1002/art.38731
167. Rusinovich Lovgach O, Plaza Z, Fernández Castro M, Rosas J, Martínez-Taboada V, Olivé A, et al. Mortality in Patients With Sjögren Disease: A Prospective Cohort Study Identifying Key Predictors. *J Rheumatol*. 2025 Mar 1;52(3):257–62. doi:10.3899/jrheum.2024-1033 PubMed PMID: 39814434.
168. Opinc-Rosiak AH, Kulesza EM, Mikosińska AJ, Brzezińska OE, Makowska JS. Infections as a predominant cause of death in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2025 Feb 26. doi:10.55563/clinexprheumatol/kcdmct
169. Zen M, Salmaso L, Amidei CB, Fedeli U, Bellio S, Iaccarino L, et al. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last decade: Data from a large population-based study. *Eur J Intern Med*. 2023 Jun 1;112:45–51. doi:10.1016/j.ejim.2023.02.004 PubMed PMID: 36774306.
170. Lorenzo-Vizcaya A, Isenberg D. Analysis of trends and causes of death in SLE patients over a 40-years period in a cohort of patients in the United Kingdom. *Lupus*. 2021 Apr;30(5):702–6. doi:10.1177/0961203320988607
171. Knarborg M, Hyldegaard C, Bendstrup E, Davidsen JR, Løkke A, Shaker SB, et al. Comorbidity and mortality in systemic sclerosis and matched controls: Impact of interstitial lung disease. A population based cohort study based on health registry data. *Chron Respir Dis*. 2023 Dec 1;20:14799731231195041. doi:10.1177/14799731231195041
172. Butt SA, Jeppesen JL, Fuchs C, Mogensen M, Engelhart M, Torp-Pedersen C, et al. Trends in incidence, mortality, and causes of death associated with systemic sclerosis in Denmark between 1995 and 2015: a nationwide cohort study. *BMC Rheumatol*. 2018 Dec 7;2(1):36. doi:10.1186/s41927-018-0043-6
173. Kim HJ, Kim KH, Hann HJ, Han S, Kim Y, Lee SH, et al. Incidence, mortality, and causes of death in physician-diagnosed primary Sjögren's syndrome in Korea: A nationwide, population-based study. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Oct;47(2):222–7. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.03.004
174. Dobloug GC, Garen T, Brunborg C, Gran JT, Molberg Ø. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Dec;45(3):301–8. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.005

175. Vaezi A, Ashby T, Balavenkataraman A, Sweiss N, Mirsaeidi M. Interstitial Lung Disease is a major contributor to mortality in patients with Connective Tissue Diseases. *CHEST Pulm.* 2025 Mar;100157. doi:10.1016/j.chpulm.2025.100157
176. Mageau A, Borie R, Crestani B, Timsit J, Papo T, Sacre K. Epidemiology of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus in France: A nation-wide population-based study over 10 years. *Respirol Carlton Vic.* 2022 Aug;27(8):630–4. doi:10.1111/resp.14268 PubMed PMID: 35446457; PubMed Central PMCID: PMC9540592.
177. Richter P, Cardoneanu A, Dima N, Bratoiu I, Rezus C, Burlui AM, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Lupus Erythematosus and Systemic Sclerosis: How Can We Manage the Challenge? *Int J Mol Sci.* 2023 May 28;24(11):9388. doi:10.3390/ijms24119388 PubMed PMID: 37298342; PubMed Central PMCID: PMC10253395.
178. Di Bartolomeo S, Alunno A, Carubbi F. Respiratory Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Pharmaceuticals.* 2021 Mar 18;14(3):276. doi:10.3390/ph14030276 PubMed PMID: 33803847; PubMed Central PMCID: PMC8003168.
179. Deneuville L, Mageau A, Debray MP, Sacre K, Costedoat-Chalumeau N, Hachulla E, et al. Chronic interstitial lung disease associated with systemic lupus erythematosus: A multicentric study of 89 cases. *Respirology.* 2024;29(8):713–21. doi:10.1111/resp.14703
180. Kim YJ, Choe J, Kim HJ, Song JW. Long-term clinical course and outcome in patients with primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease. *Sci Rep.* 2021 Jun 18;11(1):12827. doi:10.1038/s41598-021-92024-2
181. Miller SA, Glassberg MK, Ascherman DP. Pulmonary Complications of Inflammatory Myopathy. *Rheum Dis Clin N Am.* 2015 May;41(2):249–62. doi:10.1016/j.rdc.2014.12.006
182. Bai Z, Shen G, Dong L. Analysis of risk factors of interstitial lung disease and mortality rates in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(6):815–27. doi:10.1111/1756-185X.14128
183. Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, Xiao H, Hu P, Nachman PH, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2017 Jul;16(7):722–9. doi:10.1016/j.autrev.2017.05.008 PubMed PMID: 28479484; PubMed Central PMCID: PMC6343660.
184. Doliner B, Rodriguez K, Montesi SB, Fu X, Sharma A, Wallace ZS. Interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis: associated factors, radiographic features and mortality. *Rheumatology.* 2023 Feb 1;62(2):716–25. doi:10.1093/rheumatology/keac339
185. Valstybinės ligonių kasos prie Sveikatos apsaugos ministerijos kolektyvas. Privalomojo sveikatos draudimo 20-mečio ir Valstybinės ligonių kasos prie Sveikatos apsaugos ministerijos 25-mečio apžvalga. Vilnius; 2017.
186. Lietuvos statistikos departamento rodiklių duomenų bazė – Oficialiosios statistikos portalas. Mirusieji [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 30]. Available from: <https://osp.stat.gov.lt/statistiniu-rodikliu-analize#/>
187. Lietuvos statistikos departamento rodiklių duomenų bazė – Oficialiosios statistikos portalas. Vidutinis metinis gyventojų skaičius [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 30]. Available from: <https://osp.stat.gov.lt/statistiniu-rodikliu-analize#/>

188. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009 Aug 18;151(4):264–9, W64. doi:10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135 PubMed PMID: 19622511.
189. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. [cited 2021 Aug 30]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
190. Qian J, He C, Li Y, Peng L, Yang Y, Xu D, et al. Ten-year survival analysis of patients with primary Sjögren’s syndrome in China: a national prospective cohort study. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021 Jan 1;13:1759720X211020179. doi:10.1177/1759720X211020179
191. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2019 Apr 3;21(1):86. doi:10.1186/s13075-019-1867-1
192. Kronzer VL, Kimbrough BA, Crowson CS, Davis JM, Holmqvist M, Ernste FC. Incidence, prevalence, and mortality of dermatomyositis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res.* 2023 Feb;75(2):348–55. doi:10.1002/acr.24786 PubMed PMID: 34549549; PubMed Central PMCID: PMC8934743.
193. Duarte-García A, Hocaoglu M, Valenzuela-Almada M, Osei-Onomah SA, Dabit JY, Sanchez-Rodriguez A, et al. The Rising Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus. A Population-based Study over Four Decades. *Ann Rheum Dis.* 2022 Aug 11;81(9):1260–6. doi:10.1136/annrheumdis-2022-222276 PubMed PMID: 35577385; PubMed Central PMCID: PMC10481386.
194. Bataille PM, Durel CA, Chauveau D, Panes A, Thervet ÉS, Terrier B. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in adults in France. *J Autoimmun.* 2022 Dec 1;133:102910. doi:10.1016/j.jaut.2022.102910
195. Coffey CM, Radwan YA, Sandhu AS, Crowson CS, Bauer PR, Matteson EL, et al. Epidemiology and trends in survival of systemic sclerosis in Olmsted County (1980–2018): A population-based study. *J Scleroderma Relat Disord.* 2021 Oct;6(3):264–70. doi:10.1177/23971983211026853 PubMed PMID: 35295789; PubMed Central PMCID: PMC8920411.
196. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Incidence and Mortality of Physician-Diagnosed Primary Sjögren Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2017 May;92(5):734–43. doi:10.1016/j.mayocp.2017.01.020
197. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease 1985-2014: A Population Based Study. *Arthritis Care Res.* 2016 Dec;68(12):1843–8. doi:10.1002/acr.22872 PubMed PMID: 26946215; PubMed Central PMCID: PMC5426802.
198. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 2nd editio. Lippincott Williams & Wilkins; 1998. 737 p.
199. Soe MM, Sullivan KM. Standardized Mortality Ratio and Confidence Interval [Internet]. 2006 [cited 2022 Jan 29]. p. 1–6. Available from: <https://www.openepi.com/PDFDocs/SMRDoc.pdf>

200. Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research Volume II: The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Sci Publ. Lyon: IARC Scientific Publications; 1987. 1–406 p.
201. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986 Sep 1;7(3):177–88. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2
202. Alonso MD, Martínez-Vázquez F, Riancho-Zarrabeitia L, Díaz de Terán T, Miranda-Fillooy JA, Blanco R, et al. Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. *Rheumatol Int*. 2014 Jan;34(1):11–24. doi:10.1007/s00296-013-2798-9 PubMed PMID: 23812032.
203. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *The Lancet*. 2023 Jun;401(10391):1878–90. doi:10.1016/S0140-6736(23)00457-9
204. Orlandi M, Bellando-Randone S, De Angelis R, Ferri C, Giuggioli D, Cacciapaglia F, et al. Towards a comprehensive approach to the management and prognosis of systemic sclerosis's patients: The role of comorbidities in the SPRING-SIR registry. *Eur J Intern Med*. 2024 Dec 1;130:130–6. doi:10.1016/j.ejim.2024.07.040
205. An J, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 Oct;38(10):2717–26. doi:10.1007/s10067-019-04613-2
206. Lee YT, Wu FY, Chang YS. Epidemiology and effect of psychiatric comorbidities on survival rates in patients with systemic sclerosis: A nationwide population-based cohort study. *J Affect Disord*. 2025 Aug 1;382:518–24. doi:10.1016/j.jad.2025.04.104
207. Pérez-Bocanegra C, Solans-Laqué R, Simeón-Aznar CP, Campillo M, Fonollosa-Pla V, Vilardell-Tarrés M. Age-related survival and clinical features in systemic sclerosis patients older or younger than 65 at diagnosis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010 Jun;49(6):1112–7. doi:10.1093/rheumatology/keq046 PubMed PMID: 20223816.
208. Said N, Pham HN, Abdelnabi M, Al-Janabi OM, Ibrahim R. Impact of smoking on clinical outcomes in ocrelizumab-treated multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2025 Nov 1;103:106742. doi:10.1016/j.msard.2025.106742

9. PRIEDAI

1 priedas

1 lentelė. Niukaslo-Otavos skalės kriterijų apibūdinimas atrinktų mokslinių straipsnių kokybės įvertinimui.

Kategorija	Kriterijai	Vertinimas
Atranka	1 Tiriamosios kohortos reprezentatyvumas	a) „*“ – tiriamoji kohorta savo demografinėmis charakteristikomis visiškai arba iš dalies atspindi tyrimui pasirinktą populiaciją; b) „-“ – tiriamieji pasirinkti nepagrįstai, demografiniu požiūriu neatspindi tyrimui pasirinktos populiacijos arba informacija apie atrankos procesą nėra pateikta.
	2 Lyginamosios kohortos reprezentatyvumas	a) „*“ – tiriamieji atrinkti iš tos pačios populiacijos dalies, kaip ir tiriamosios kohortos dalyviai; b) „-“ – tiriamieji atrinkti ne iš tos pačios populiacijos dalies kaip tiriamosios kohortos dalyviai arba informacija apie atrankos procesą nėra pateikta.
	3 Ekspozicijos nustatymas	a) „*“ – vadovaujantis patikima medicinine dokumentacija, struktūrizuotais interviu; b) „-“ – vadovaujantis subjektyviu tyrėjų vertinimu arba informacija apie nustatymo procesą nėra pateikta.
	4 Įrodymas apie dominančio rezultato nebuvimą tyrimo pradžioje	a) „*“ – taip; b) „-“ – ne.
Tiriamųjų palyginamumas	5 Kohortų palyginamumas	a) „*“ – vykdoma amžiaus kontrolė; b) „*“ – vykdoma lyties kontrolė. c) „-“ – nėra vykdoma amžiaus ir lyties kontrolė arba informacija apie kintamųjų kontrolę nėra pateikta.
Vertinamosios baigtys	6 Baigčių vertinimas	a) „*“ – nepriklausomas aklas vertinimas, vertinta medicininė dokumentacija; b) „-“ – subjektyvus vertinimas arba informacija apie vertinimo procesą nėra pateikta.

1 lentelė. Niukaslo-Otavos skalės kriterijų apibūdinimas atrinktų mokslinių straipsnių kokybės įvertinimui (tęsinys).

Kategorija	Kriterijai	Vertinimas
Vertinamosios baigtys	7 Stebėjimo laikotarpis	a) „*“ – 5 metai ar ilgiau; b) „-“ – trumpiau nei 5 metai.
	8 Prarastų tiriamųjų skaičius stebėjimo laikotarpiu	a) „*“ – nėra prarastų tiriamųjų stebėjimo metu arba jų prarasta 20 % ar mažiau, arba pateiktas aprašas apie prarastus tiriamuosius tyrimo eigoje; b) „-“ – daugiau nei 20 % prarasta tiriamųjų stebėjimo metu ir nėra pateiktas aprašas apie prarastus tiriamuosius tyrimo eigoje arba informacija susijusi su tiriamųjų praradimu stebėjimo metu visai nėra pateikta.