

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Vaszkuláris markerek vizsgálata szisztémás lupus  
erythematosusban és katasztrófa antifoszfolipid szindrómában**

**Dr. Diószegi Ágnes**

**Témavezető: Dr. Tarr Tünde**



**DEBRECENI EGYETEM**

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI**

**ISKOLA**

**Debrecen, 2023**

## **Vaszkuláris markerek vizsgálata szisztémás lupus erythematosusban és katasztrófa antifoszfolipid szindrómában**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Diószegi Ágnes, okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai doktori iskolája keretében

Témavezető: Dr. Tarr Tünde, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Szegedi Andrea, MTA doktora  
tagok: Prof. Dr. Járai Zoltán, PhD  
Dr. Szamosi Szilvia, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A”  
Épület könyvtára  
2023.12.12. 11:00

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Fülesdi Béla, MTA doktora  
Dr. Végh Judit, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szegedi Andrea, MTA doktora  
tagok: Prof. Dr. Fülesdi Béla, MTA doktora  
Prof. Dr. Járai Zoltán, PhD  
Dr. Szamosi Szilvia, PhD  
Dr. Végh Judit, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A”  
Épület tanterme, 2023.12.12. 13:00

## **Bevezetés**

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) egy heterogén, több szervrendszert érintő, krónikus autoimmun betegség, melyet klasszikus formában relapszusok és remissziók váltakozása jellemez. Az SLE szinte minden szervrendszert érintheti. A leggyakoribb a polyarthritis, bőrtünetek, ezen belül is az akut és subakut kután lupus jelentkezése. Ezen túl kardiális, pulmonalis, hematológiai, ritkábban szemészeti, gasztrointesztinális manifesztációk is előfordulnak. A betegség prognózisát leginkább a vese érintettsége, a lupus nephritis és neuroophchiátriai manifesztációk határozzák meg. A betegek vérében számos saját sejtstruktúrák vagy sejtek elleni autoantitest lehet kimutatható. A betegség marker antitestje a duplaszálú DNS elleni antitest, mely nemcsak segít a diagnózis felállításában, de többnyire a betegség aktivitását is követi.

A SLE diagnózisának felállítását a 2019-es EULAR/ACR klasszifikációs kritérium segíti, melynek egyedisége, hogy a diagnózis felállításához mindenképpen antinukleáris antitest (ANA) pozitívítás szükséges. A lehetséges klinikai manifesztációkat 7 (konstitucionális, hematológiai, muszkuloszkeletális, mukokután, savós hárttyákat érintő megbetegedések, renális, és neuropszchiátriai), míg az immunológiai markereket 3 (SLE specifikus antitestek, antifoszfolipid antitestek, komplement rendszer eltérései) külön csoportba sorolja. Az egyes manifesztációk pozitívítása esetén azok eltérő pontszámot érnek, és amennyiben a beteg ANA pozitívítása mellett több mint 10 pontot ért el, akkor az SLE diagnózisa felállítható. Manapság a minél korábbi diagnózisra és minél hamarabb elkezdett terápiára törekszünk. Az utóbbi időben számos irányelv megjelent a lupus kezelését illetően, terápiás célokat fogalmazunk meg, melynek elérése érdekében kombinált immunszuppresszív terápiát alkalmazunk, valamint az utóbbi években elérhetővé váltak célzott terápiás lehetőségek is. Saját és nemzetközi adatok alapján is utóbbi 15-20 évben az SLE-s betegek mortalitási mutatói jelentősen javultak, de a cardiovascularis mortalitás a malignus betegégek mellett továbbra is a vezető halálokok között szerepel.

### **Az SLE-ben kialakuló vaszkuláris szövődmények és akcelerált ateroszklerózis**

SLE-ben az iszkémiás szívbetegség prevalenciája a vizsgálatoktól függően 3,8 és 16% közé tehető. A stroke kockázata 2-8x nagyobb SLE-ben az átlagpopulációhoz viszonyítva. A diagnosztikai módszertől függően az SLE-s betegek 30-40%-ban szubklinikus ateroszklerózis mutatható ki. A karotisz intima-media vastagság (cIMT) szignifikánsan magasabb az 55 év alatti SLE-s betegcsoportban. A tradicionális kockázati tényezők, úgy mint a dohányzás, a

magasvérnyomás, az elhízás vagy a diabetes mellitus a SLE-s betegekben is jelen vannak, de a kardiovaszkuláris megbetegedések magas prevalenciája önmagában a framinghami rizikótényezőkkel nem magyarázható. Az SLE-ben észlelhető akcelerált ateroszklerózis kialakulásáért a tradicionális rizikótényezőkön kívül egy komplex immuno-inflammatorikus folyamat tehető felelőssé. Az endotél diszfunkció kialakulásának önálló kockázati tényezője az SLE fennállása.

Az elmúlt évek kutatásai mutattak rá, hogy az SLE-ben észlelhető akcelerált vaszkuláris károsodás létrejöttében a veleszületett és adaptív immunitás, valamint az endotel sejtkárosodás komplex folyamata áll. Az SLE-ben észlelhető akcelerált ateroszklerózis a plakkok megjelenésével és progressziójával, az endotél sejtek stimulációjával és aktivációjával, valamint a neutrofil granulociták megjelenésével írható le. Ez az összetett folyamat a veleszületett és adaptív immunitás, az antitest termelés és komplement aktiváció révén jön létre. A korai ateroszklerózis kialakulásában szerepet játszanak a proinflammatorikus citokinek. SLE-ben a kardiovaszkuláris morbiditáért főként az IFN-I, ezen belül is IFN- $\alpha$  és IFN- $\beta$  felelős.

#### *A korai ateroszklerózis kimutatásának diagnosztikai lehetőségei*

SLE-ben az érlemezés és a vaszkulopátia vizsgálatára különböző nem invazív, ultrahang-alapú képalkotó technikákat alkalmaznak. Míg a cIMT az ateroszklerózis korai indikátora, addig az arteria brachialisson mért áramlás-mediált vazodilatáció (FMD) az endotel diszfunkciót vizsgálja. További vizsgálati lehetőség az artériás stiffness paraméterek meghatározása. A leggyakrabban detektált stiffness paraméterekhez a pulzushullám terjedési sebesség (PWV) és az augmentációs index (Aix) tartozik.

#### *Az SLE-ben kialakuló jellegzetes lipideltérések*

Az SLE-hez igen gyakran társul a lipídanyagcsere jelentős és komplex zavara. A munkatársai az SLE-ben szenvedő betegek 70%-ban észleltek dyslipidaemiát. A lipideltérések mintázata igen jellegzetes: az emelkedett triglicerid, LDL-C és apoB100 szint mellett alacsony HDL-C szint alakul ki, melyet aterogén dyslipidaemiának is neveznek. Emellett az LDL részecskék átlagos mérete is kisebb, mint az egészséges kontroll populációban. A korábbi vizsgálatok ezt, a „lupus mintázat”-nak is nevezett eltérést főként a betegség aktív fázisában mutatták ki. A laboratóriumi leletekben észlelt lipidszint eltéréskért elsősorban a trigliceridben gazdag lipoprotein részecskék szintjének emelkedése felelős, ezen belül az emelkedett

kilomikron és VLDL szint. Ennek háttérében pedig a kilomikron és VLDL lebontásban kulcsszerepet játszó LPL enzim szignifikánsan csökkent aktivitása áll. A nagy mennyiségű VLDL-ről a HDL-re jutó triglicerid a HDL részecskék gyorsabb lebontását eredményezi, ami az alacsonyabb HDL-C szint kialakulásához vezet. A kóros LPL aktivitás mellett kimutatták az apolipoprotein C3 és az angiopoietin-like protein 4 tengely működési zavarát is, mindkettő a LPL komplex működését gátolja az érfali endothel sejtek felszínén.

### **SLE és APS társulása**

Az SLE-s betegek 20-40%-ban mutatható ki antifoszfolipid antitest, és ezen betegek 50-70%-ában az APS klinikai manifesztációi is megjelennek. Antifoszfolipid antitestek közé számos antitest sorolható, melyek közül a lupus antikoaguláns (LA), az anti-kardiolipin, anti- $\beta$ 2glikoprotein szerepel az APS klasszifikációs kritériumai között.

#### *A katasztrófa antifoszfolipid szindróma klinikai jellemzői és diagnosztikája*

APS-ben szenvedő betegek körülbelül 1%-ában alakul ki egy súlyos, magas mortalitással járó kórkép, melyet rövid időn belül kialakuló több szervet érintő trombotikus folyamat jellemez. Az első leírásokban a kórkép mortalitása 50% volt, innen származik a katasztrófa antifoszfolipid szindróma (CAPS) elnevezés. Első leírója után Asherson szindrómának is nevezik. A kórkép ritaritása miatt 2000-ben létrehozták a CAPS Regisztert, melyben a diagnosztizált betegek klinikai és laboratóriumi paramétereit, valamint terápiájukat összesítik.

#### *A CAPS terápiaja*

A jelenlegi terápiás ajánlás megalkotásában jelentős szerepe volt a CAPS regiszterbe feltöltött kezelési adatok elemzésének. A kezelés három pillérét az antikoaguláció, a precipitáló faktor kezelése és a szupportív terápia adja. Az SLE-hez társult CAPS esetén ciklofoszfamid indítása ajánlott. A legjobb túlélési arányt az antikoaguláció, a glükokortikoid, a plazmaferezis és/vagy az IVIG együttes alkalmazásával érték el. A biológiai terápiák közül jó eredményeket közöltek rituximab és eculizumab alkalmazásával.

## Célkitűzések

Munkánk során célul tűztük ki 50 aktív, fiatal SLE-s beteg és 50 korban és nemben illesztett kontrollcsoportban

- a lipid profil és a lipoprotein szubfrakciók analízisét
- a betegség aktivitását jelző biokémiai és inflammatorikus markerek vizsgálatát
- ezek összevetését a korai ateroszklerózist jellemző noninvazív képalkotó eljárásokkal (cIMT, FMD, PWV, Aix)

Célul tűztük ki egy fiatal SLE-s férfibeteg esetének elemzésén keresztül

- a katasztrófa antifosfolipid szindróma diagnosztikájának bemutatását
- a hisztopatológiailag alátámasztott, a vese B-sejtes infiltrációjának hatását a klinikai kimenetelre
- anti-CD20 monoklonális antitest alkalmazását és terápiás szerepének a bemutatását

## **Betegek és módszerek**

### **Klinikailag aktív SLE-s betegek és kontroll csoport**

A vizsgálatba a Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott 51 (44 nő és 7 férfi) aktív szisztémás lupus erythematosusban szenvedő beteg, valamint 41 (36 nő és 5 férfi) korban és nemből illesztett egészséges kontroll került bevonásra. A diagnózis felállításához a korábban érvényes SLICC/ACR 2012-es kritériumokat használtuk. A vizsgálatba történő bevonáskor beteginket az aktuálisan érvényben lévő EULAR/ACR 2019-es kritériumai alapján reklasszifikáltuk. A betegség aktivitását az SLE Disease Activity Index (SLEDAI) segítségével határoztuk meg, mely alapján a betegeket 5 csoportba osztottuk (0 pont = nincs aktivitás, 1-5 pont = enyhén aktív, 6-10 pont = közepesen aktív, 11-19 pont = aktív, 20 pont  $\geq$  nagyon aktív betegség). Kizárási kritériumot jelentett az aktív lupus nefritisz, a terhesség és a malignus kórképek fennállása. Major kardiovaszkuláris esemény (akut miokardiális infarktus, iszkémiás stroke, szignifikáns carotis sztenózis) sem a bevont betegek sem a kontrollcsoport esetében nem szerepelt az anamnézisben.

### **Rutin laboratóriumi és immunológiai paraméterek mérése**

A vérvételek során 12 órás éhezést követően perifériás vénát használtunk. A rutin laboratóriumi mérések, mint a C-reaktív fehérje (CRP), urea, kreatinin, becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR), ionok, totál protein, albumin, triglycerid, összkoleszterinszint, LDL-C, HDL-C, ApoA1, ApoB100 szérummintából történtek standard laboratóriumi körülmények között. A vizsgálatokat a c600 Cobas analizátor segítségével végezték el (Roche Ltd., Mannheim, Németország). Immunszerológiai vizsgálatokat szintén szérummintából végeztük el. Az ANA jelenlétét HEp2 sejtvonalon végzett indirekt immunfluoreszcens eljárással mutattuk ki. Enzimhez kötött antigén-antitest kölcsönhatáson alapuló nem radioaktív immunoassayt, Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)-t használtunk az alábbi antitestek mérésére, anti-dsDNA (Orgentec, Mainz, Németország), antiSS-A, anti-SS-B, anti-RNP, anti-Sm, (Hycor Biomedical, Garden Grove, Kalifornia, USA) valamint az antifoszfolipid antitestek (lupus anticoagulans, antikardiolipin (aCL) IgG/IgA/IgM, anti- $\beta$ 2GPI IgG/IgA/IgM - Orgentec, Mainz, Németország). A C3 és C4 komplement faktorok (Siemens AG, München, Németország) szintjét nefelometriás módszer segítségével mértük. Az összkomplement sCH50 szintet (CH50) haemolyticus immunoassay segítségével határoztuk meg. Minden laboratóriumi

vizsgálat a standardizált körülmények között, a gyártó utasításai szerint történt a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetben. További laboratóriumi mérésekre a szérumbintákat  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk, és 3 hónapon belül felhasználtuk.

#### *Interleukin-6 (IL-6) meghatározás*

Az IL-6 szérumbintájának a kereskedelmi forgalomban lévő kvantitatív szendvics enzimhez kötött immunoassay technikával határoztuk meg (R&D Systems Europe Ltd., Abingdon, Anglia). Az IL-6 szintek mérését a gyártó ajánlásainak megfelelően végeztük. Az intra-assay CV-k 1,7–4,4%-os és az inter-assay CV-k 2–3,7 % között mozognak. Az értékeket pg/ml-ben fejeztük ki.

#### **Lipoprotein szubfrakció analízis**

Az LDL és HDL lipoprotein szubfrakciók meghatározása Lipoprint rendszer (Quantimetrix Corporation, Redondo Beach, CA, USA) segítségével történt, mely meghatározás poliakrilamid gélelektroforezisen alapul.

#### **Komputertomográfia (CT) felvételek**

Az esetismertetés során koponya, mellkas, valamint has -és kismedence CT vizsgálat történt. A CT felvételek a DE Klinikai Központ Radiológiai Klinikáján készültek.

#### **Áramlás mediált vazodilatáció (FMD) meghatározása**

A vizsgálatot a jobb artéria brachialisson végeztük el nagy felbontású duplex ultrahang (Phillips, HD-11XE; Tampa, Florida, USA) segítségével. Minden mérés EKG kapuzottan történt. A kubitális fossától proximálisan 4-7 cm-re az arteria brachialisról longitudinális metszetet nyertünk, majd végdiasztolében az EKG R-hullámára szinkronizálva meghatároztuk a nyugalmi átmérőt. Ezt követően a felkarra vérnyomásmérő mandzsettát helyeztünk és ezzel egyidőben a másik karon vérnyomásmérést végeztünk. A jobb karra helyezett vérnyomásmérő mandzsettát a kiindulási szisztolés vérnyomást 50 Hgmm-rel meghaladó szupraszisztolés értékig fújtuk fel, ezzel okklúziót létrehozva, melyet 4,5 percig fenntartottunk. Ezt követően a cuff hirtelen leengedésével reaktív hiperémiát hoztunk létre. 1 perc elteltével a fent részletezett módon ismételtén megmértük az arteria brachialis átmérőjét. Az áramlás mediált vazodilatáció (FMD) a nyugalmi és a reaktív hiperémia során mért értékből számítható ki. Értékét

százalékban fejeztük ki. Méréseinket 3 egymást követő alkalommal megismételtük, eredményeinket átlagoltuk így kaptuk meg az átlagos FMD értéket.

### **Carotis intima-media vastagság (cIMT) mérése**

A carotis intima-media vastagság meghatározásához szintén duplex ultrahang segítségével 5-10 Hz-es lineáris transzducerrel történt (Phillips, HD-11XE; Tampa, Florida, USA). Vizsgálatainkat mindkét arteria carotison elvégeztük. Méréseinket 1 cm-rel a carotis bulbos alatt végeztük. A cIMT-t az ultrahangos metszeten látható két echogén vonal közti távolságban határoztuk meg. Az első echogén csík a lumen és intima határát reprezentálja, míg a második a media és adventitia határát mutatja. Mindkét oldalon 10-10 mérést végeztünk, ezeket átlagoltuk majd a jobb és bal oldali cIMT átlagában határoztuk meg a cIMT-t. Eredményeinket centiméterben fejeztük ki.

### **Stiffness paraméterek vizsgálata**

Az artériás stiffness augmentációs indexszel és a pulzushullámterjedési sebességgel jellemeztük. Vizsgálatainkat az Arteriograph (TensioMed Kft., Budapest, Magyarország) segítségével végeztük el. Ezen módszer azon alapelven nyugszik, hogy minden miokardiális kontrakció az aortában pulzushullámot generál, mely az aorta bifurkációban visszaverődve rátevéődik az előző pulzushullámra. Ezáltal a szisztolés ideje alatt egy második (reflektált) hullámot figyelhetünk meg. A második hullám morfológiáját, valamint amplitúdóját az arteria carotis communis merevsége és a perifériás rezisztencia határozza meg. Az augmentációs indexet a két pulzushullám amplitúdó különbségéből határoztuk meg. A pulzushullám terjedési sebesség meghatározásához meg kellett adni az aortaív és a bifurcatio közötti távolságot. Ezen érték jól korrelál a fossa jugularis és symphysis közötti távolsággal, így vizsgálatainkhoz ezt használtuk. A reflexiós időtartam (RT S35) meghatározható az első és második szisztolés csúcs között eltelt időtartamból, mely alatt az arteria brachialisra helyezett cuffot legalább 35 Hgmm szupraszisztolés értéken inflálva tartjuk. A pulzushullám terjedési sebességet a software a jugulo-szimfizéális távolság és RT S35 értékből számítja ki. A kalkulált értéket m/s-ban adjuk meg.

### **Szövettani vizsgálat**

A CAPS miatt kezelt betegünk esetében vesebiopszia történt. A szövettani vizsgálat során trichrome festés, fibrin immunfloreszcens festés, valamint kettős immunofloreszcens festés a T és B sejtek, valamint CD34 és anti-C9 antitest és elektronmikroszkópos vizsgálat történt a Debreceni Egyetem Pathiológiai Intézetben.

### **Statisztikai vizsgálat**

A statisztikai számításainkhoz a Statistica 13.5.0.17 szoftver (TIBCO Software Inc. USA) és a GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Prism Software Inc., USA) szoftvereket alkalmaztuk. Az eloszlás normalitását a Kolmogorov–Smirnov teszttel vizsgáltuk. A csoportok közötti összehasonlítást folytonos változók esetében a normál eloszlású esetén Student-féle párosítatlan t-próbával, nem normál eloszlás esetén Mann-Whitney U-próbával végeztük. Binominális változók esetében Chi-négyzet próbát végeztünk. Az adatokat az átlag  $\pm$  SD vagy medián (felső-alsó kvartilis) formájában jelenítettük meg. Pearson korrelációt használtunk a kiválasztott folytonos változók közötti kapcsolat vizsgálatára. Többszörös regressziós elemzést végeztünk az akcelerált ateroszklerózis független prediktorának meghatározására. A  $p \leq 0,05$  valószínűségi értékeket tekintettük statisztikai szempontból szignifikánsnak.

## **Eredmények**

### **Az SLE-s és kontroll betegek antropometriai adatai, inflammatorikus markerei és képalkotó vizsgálatok eredményei**

Az SLE-s betegek átlag életkora és nemi aránya nem különbözik a kontroll csoporthoz képest. A tradicionális kardiovaszkuláris kockázati tényezőket tekintve úgy mint BMI, dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Valamennyi SLE-s beteg részesült kortikoszteroid kezelésben, 49 %-uk kapott chloroquint és 62,7 %-uk valamilyen immunszuppresszív kezelést. Biológiai terápia kezelésben egyik beteg sem részesült. Három betegnél fordult elő lupusz nefritisz, de a vizsgálat időpontjában már betegségük remisszióba volt. Az SLE-s betegeknek szignifikánsan magasabb volt a CRP és az IL-6 szintje a kontroll csoporthoz viszonyítva. A korai ateroszklerózist jellemző képalkotó vizsgálatokat tekintve a kontroll csoport esetében az Aix szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az SLE-s betegek esetében.

### **Lipidszintek és lipidszubfrakciók vizsgálata**

Az SLE-s betegcsoportban szignifikánsan magasabb Tg és ApoB100 szintet találtunk, míg a HDL-C és ApoA1 szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva. Magasabb össz IDL, IDL-B és IDL-C szubfrakciót észleltünk az SLE-s betegcsoportban a kontroll populációhoz képest. Az LDL szubfrakciók tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Ugyanakkor az SLE-s betegekben szignifikánsan alacsonyabb volt a nagy, a közepes és a kis HDL szubfrakciók aránya a kontroll csoporthoz viszonyítva.

### **Lipidszubfrakciók és stiffness paraméterek közötti korreláció az SLE-s vizsgálati populációban**

Az SLE-s betegcsoportban szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az Aix és a VLDL szint ( $r = 0,31, p = 0,04$ ), valamint IDL-C ( $r = 0,41, p = 0,006$ ) és az IDL-B szubfrakció ( $r = 0,29; p = 0,05$ ) esetében is.

A szignifikancia határához közeli pozitív korreláció volt kimutatható az Aix és az LDL1 ( $r = 0,29, p = 0,059$ ) a Tg ( $r = 0,27, p = 0,078$ ), az összkoleszterin ( $r = 0,30, p = 0,058$ ), és az ApoB100 ( $r = 0,29, p = 0,057$ ) között az SLE-sekben. Az Aix-hez hasonló az artériás stiffnesst jellemző másik paraméter, a PWV esetében is szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a VLDL

( $r = 0,41$ ,  $p = 0,007$ ), az IDL-C ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,004$ ), IDL-B ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,02$ ) és a LDL-1 ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,04$ ) szubfrakciók között csakúg, mint a Tg esetében ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,04$ ).

Az FMD tekintetében az SLE-s betegcsoportban szignifikáns negatív korrelációt találtunk a CRP ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,006$ ), a Tg ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,02$ ), az LDL-C ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,03$ ), az ApoB100 ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,02$ ), a VLDL ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,01$ ) és a LDL-2 szubfrakció ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,03$ ) között.

Az SLE-s populációban a cIMT szignifikáns negatív korrelációt mutatott a C4 szintekkel ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,005$ ).

SLE-s betegeinket a betegség aktivitását jelző SLEDAI pontok alapján két csoportba osztottuk. Az egyik csoportot az alacsony és közepes betegségaktivitású személyek alkották, ezen populációban az SLEDAI pontjuk 0-10 közé esett. A másik csoportba a 11 vagy a felletti SLEDAI esetén kerültek beválasztásra, akiknél magas vagy nagyon magas betegség aktivitást észleltünk. Vizsgálataink során azt találtuk, hogy az alacsony betegségaktivitású SLEDAI csoportban a C4 szint szignifikánsan magasabb volt (0,165 vs. 0,103 g/L;  $p = 0,03$ ); míg az ApoB100 és a cIMT szignifikánsan alacsonyabb volt (0,82 vs. 1,03 g/L;  $p = 0,05$  és 0,0478 vs. 0,0554 cm;  $p = 0,05$ )

Multiplex regressziós analízis során kimutattuk, hogy az Aix független prediktora az IDL-C ( $\beta = 0,399$ ;  $p = 0,0009$ ). A modellben az életkort, a triglicerid szintet, az összkoleszterint, a VLDL-t, az IDL-C, IDL-B és az LDL-1 szubfrakciókat vizsgáltuk.

A kontroll populációban szignifikáns korrelációt sem a vaszkuláris vizsgálómódszerek (FMD, Aix, PWV, cIMT) sem a lipid vagy a gyulladási markerek tekintetében nem találtunk.

### **SLE és a CAPS társulása egy esetünk kapcsán**

A 16 éves kaukázusi rasszhoz tartozó férfinél SLE igazolódott a fotoszenzitivitás, pillangószárny eritéma, pozitív ANA, anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB és anti-CL antitestek, lupus antikoaguláns jelenléte, valamint alacsony komplement szintek alapján. Az antifoszfolipid antitestek jelenléte és a korábbi magasra terjedő alsó végtagi mélyvénás trombozissal antifoszfolipid szindróma és SLE társulása mellett szólt. Ekkor antikoaguláns terápia mellett kortikoszteroid kezelés és klorokvin indult. Az ezt követő két évben a betegség az alkalmazott kezelés mellett remisszióban volt. Majd relapszus következett be magas We, trombocitopénia és lupus nefritisz következményes akut vesekárosodás mellett, ekkor kezelését mikofenolát-mofetillel egészítettük ki. Három hónappal később ismételt

hospitalizáltuk antikoaguláns kezelés mellett jelentkező mélyvénás trombózis és lupus nefritisz miatt. A K-vitamin antagonistát vesefunkcióhoz illesztett alacsony molekulású heparinra (LMWH) cseréltük és ciklofoszfamid terápiát indítottunk. Átmenetileg állapota javult, majd infektív szövődményként colitis tüneteivel jelentkezett. A felvételi laborokban magas gyulladási paraméterek és romló trombocitopenia volt észlelhető. Metronidazol mellett a colitis szanálódott, de mélyülő anémiát és trombocitopéniát észleltünk, mellyel párhuzamosan felső végtagra lokalizált parézist detektáltunk és hasi fájdalmai is fokozódtak. A sürgősséggel elvégzett koponya, mellkas, has és kismedence CT során a jobb arteria cerebri media területi isémiás lézió mellett a truncus cöliakus trombózisa, valamint a jobb vese és a lép infarktusa ábrázolódott. Immunszerológiai vizsgálatok jelentősen emelkedett anti-dsDNA antitest és anti-beta2GPI elleni antitest szinteket mutattak. A kenetben fragmentocitákat azonosítottunk. Trombotikus trombocitopéniás purpura (TTP) és hemolitikus urémiás szindróma (HUS) kizárására ADAMTS13 és anti-H faktor elleni antitest vizsgálat történt negatív eredménnyel. Vesebiopszia is történt, mely trombotikus nefropátiát igazolt.

#### *Az SLE asszociált CAPS vese szövődményei és szövettani vizsgálata*

A szövettani vizsgálat a vese thrombotikus érintettsége mellett szólt. Trichrome festéssel igazoltuk a mikrotrombusok jelenlétét a vese arteriolákban és glomeruláris kapillárisokban. Összességében a szövettani vizsgálat ISN/RPS II-es klasszifikációjú lupus nephritist igazolt. A kapillárisok trombotikus okklúziója krónikus mezangio-proliferatív glomeruláris károsodáshoz vezetett. A fibrin immunofluoreszcens festése igazolta a kapilláris okklúziótvalamint számos, fibrin gazdag trombus mutatunk ki intersticiálisan is. Mindezen eltérések a CAPS renális manifesztációját igazolták. Az elektronmikroszkópos képek a glomerulus bazál membrán megvastagodását és az endoteliális és subendoteliális tér károsodását támasztották alá, melyek szintén a CAPS-asszociált nefritisz mellett szólt. További vizsgálatainkhoz kettős immunfluoreszcens jelölést használtunk. Az anti-komplement C9 antitest (zöld fluoreszcens jelölés) és az endoteliális marker CD34 segítségével vizualizáltuk a komplement kaskád részeként kialakuló membrán attack komplexet, mely egyértelműen bizonyította a subendoteliális és endoteliális lerakódását a glomeruláris kapillárisokban és az intersticiális vaszkulátúrában egyaránt. Végül pedig immuno-inflammatorikus komponensek jelölése céljából szintén kettős immunofluoreszcens festést használtunk, mind a T-sejtek mind a B-sejtek identifikálhatóak voltak, mely alátámasztja, hogy a trombotikus okklúzió okozta vaszkuláris károsodás patomechanizmusában a sejtes immunválasznak is lényeges szerepe volt

*Az SLE asszociált CAPS kezelése betegünk esetében*

Az antifosfolipid antitestek jelenléte, a négy szervet érintő trombotikus manifesztáció és a hisztopatológialag igazolt kisért okklúzió alapján az SLE asszociált CAPS diagnózisa felállítható volt. A kezelés fő célja a trombotikus kaszkád megszüntetése és a proinflammatorikus citokinek termelésének csökkentése volt. A korábban indított LMWH kezelést a vesefunkcióhoz illesztve folytattuk. Az immunszuppresszáns kezelés részeként a kortikoszteroid dózist 1 mg/tskg-ra emeltük, így naponta 1x80 mg parenterális metilprednizolont alkalmaztunk, továbbá 40 ml/testtömeg kg plazmaferezis kezelést kezdtünk, melyet másnaponta végeztünk el összesen 6 alkalommal. Emelkedő kreatinin szint, oligoanuria miatt hemodiafiltráció történt. A krónikus vesekárosodás és a tartós hemodiafiltráció elkerülése végett, tekintettel a vese szövettanilag igazolt B-sejtes infiltrációjára, anti-CD20 monoklonális antitest rituximab kezelést kezdtünk. Az alkalmazott kombinált antitrombotikus, immunszuppresszáns kezelést követően a vesefunkció rapidan javult, a vizelet mennyisége normalizálódott, a szérumban a kreatinin szintje csökkent, így ismételt hemodiafiltrációra nem volt szükség.

## Megbeszélés

### Lipid szintek, lipid szubfrakciók és vaskuláris paraméterek vizsgálata SLE-ben

Ismert, hogy a kardiovaszkuláris mortalitás szignifikánsan magasabb SLE-s betegekben továbbá azt is kimutatták, hogy habár az SLE ösztörtalitätsa az elmúlt évtizedek alatt kedvezően alakult, ugyanakkor ez a csökkenés nem volt megfigyelhető kardiovaszkuláris eredetű mortalitás tekintetében. Vizsgálatunk jelentőségét az adja, hogy ez az első olyan klinikai tanulmány, amiben egyszerre vizsgáltuk a lipid profil eltéréseit továbbá a lipoprotein szubfrakció analízist végeztünk és ezen eredményeinket vetettük össze a gyulladáshos markerekkel és a korai ateroszklerózist detektáló non-invazív képalkotó vizsgálatokkal.

Az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában jól ismert az LDL-C központi szerepe, ugyanakkor kevésbé feltárt, hogy a trigliceridben gazdag lipoproteinek és ezek remnantjai milyen szerepet töltenek be ebben a folyamatban. A trigliceridben gazdag lipoproteinek csökkentik a fokális adhéziós kinázok autofoszforylációját és ezáltal a foszfadilinozitol 3-kináz/protein kináz B (Akt) jelátviteli út vonal gátolt, ami a nitrogén-monoxid szintáz (NOS) inaktivációjához vezet, és ezáltal csökken az endotél nitrogén-monoxid (NO) szintézise. Továbbá a plazmában felsaporodott trigliceridben gazdag lipoproteinek emelik az asszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) szérumszintjét, amely a NOS endogén inhibitora. Valamint kiemelendő az is, hogy ezen lipoproteinek elősegítik az endotelin-1 (ET-1) felszabadulást, amely vaszkuláris simaizomsejtek tónusának fokozódása révén vazokonstriktiót hoz létre, illetve simaizomsejtek proliferációját okozza. Összességében egy proinflammatorikus, protrombotikus állapot jön létre fokozott oxidatív stressz mellett. A protrombotikus állapot kialakulásában továbbá szerepe van a hiperviszkozitásnak és a fokozott trombocita aggregációnak is, melyek kialakulásért szintén a trigliceridben gazdag lipoproteinek tehetők felelőssé.

Habár korábban történtek humán vizsgálatok, melyek azt támasztják alá, hogy a remnant lipoprotein részecskék, főképp az IDL és a kisebb VLDL, az ateroszklerózis súlyosságának vagy lefolyásának önálló prediktorai szerepüket ezidáig az SLE-ben észlelhető akcelerált ateroszklerózisban nem tisztázták. Egy korábbi vizsgálatban leírták, hogy magasabb SLEDAI esetén magasabb volt az aterogén lipoproteinek aránya, főképp a kis VLDL részecskéké, valamint szignifikáns korrelációt találtak az ApoB100:ApoA1 arány és a SLEDAI-val jelzett betegség aktivitás között. Vizsgálatainkban szignifikánsan magasabb ApoB100 szintet

találtunk a magas/nagyon magas SLEDAI betegcsoportban az alacsony/közepes betegség aktivitású SLEDAI csoporthoz viszonyítva. Jelen eredményünk is azt támasztja alá, hogy a gyulladásozó folyamatoknak szerepe van a lipid eltérések kialakulásában. Továbbá kimutattuk, hogy a klinikailag aktív SLE-s betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt a VLDL és szignifikánsan alacsonyabb az IDL szubfrakció szintje.

Irodalmi adatok alapján elmondható, hogy SLE-s betegekben az artériás stiffness emelkedett a kontroll csoporthoz képest. Ezt erősítette meg Mendosa és mtsai által nemrég publikált 49 vizsgálat metaanalízisét összegző tanulmány is [163]. Továbbá arra is történtek vizsgálatok, hogy az ateroszklerotikus plakk propagációjával párhuzamosan romlik az artériás stiffness is SLE-s betegekben. Egy másik tanulmányban leírták a stiffness paraméterek és a cIMT közötti korrelációt. Az emelkedett artériás stiffness így felhívja a figyelmet a fokozott kardiovaszkuláris kockázatra és a mielőbbi adekvát, kardiovaszkuláris rizikót csökkentő terápia elindításának fontosságára. Vizsgálatunk megerősítette, hogy az artériás stiffness leíró augmentációs index szignifikánsan magasabb volt az SLE-s betegpopulációban a kontroll csoporthoz viszonyítva. Az augmentációs index és a VLDL, IDL-B és IDL-C közötti szignifikáns pozitív korreláció szintén azt támasztja alá, hogy a trigliceridben gazdag lipoproteineknek szerepe van a korai ateroszklerózis folyamatában. Többszörös regressziós analízis során kimutattuk, hogy az IDL-C az Aix független prediktora, ezen megállapításunk csak tovább erősíti a trigliceridben gazdag lipoproteinek szerepét az SLE asszociált vaszkuláris komplikációk patomechanizmusában.

Vizsgálatunk során a cIMT szignifikánsan magasabbnak bizonyult a magas/nagyon magas betegség aktivitású csoportban, amely alátámasztja az inflammatorikus folyamatok szerepét az ateroszklerózis okozta artériás érfali remodellációban már fiatal életkorban is. Korábbi tanulmányok során az FMD szignifikánsan alacsonyabb volt SLE-s betegekben a kontroll csoporthoz viszonyítva. Az FMD tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között, illetve szintén nem mutatkozott szignifikáns eltérés a magas/nagyon magas és az alacsony/közepes betegség aktivitású csoportokban sem. Ugyanakkor elmondható, hogy szignifikáns negatív korrelációt észleltünk az SLE-s betegcsoportunkban az FMD és a CRP, Tg, LDL-C, ApoB100, VLDL és az LDL2 között. Az irodalmi adatoktól eltérő eredményünk a fentebb részletezett, környezeti hatásokra érzékeny metodikából származhat.

A korábbi irodalmi adatokkal megegyezően a kontroll csoportban jelen vizsgálatunk sem mutatott ki semmilyen szignifikáns összefüggést a non-invazív képalkotó eljárások (cIMT, FMD, PWV, Aix), valamint a lipid és gyulladásos paraméterek tekintetében. Ezt magyarázhattja, hogy a kontroll csoport is főképp fiatal nőkből állt [99,169]. Az, hogy a kontroll csoportot tekintve nem találtunk szignifikáns összefüggést a vaszkuláris képalkotó vizsgálatok, valamint és a lipid és gyulladásos markerek között arra utal, hogy az SLE-s betegpopulációban észlelt vaszkuláris, lipid és gyulladásos markerekben megjelenő eltérések betegség specifikusak és az SLE asszociált diszlipidémiának és gyulladásnak köszönhetően alakulnak ki.

### **SLE és CAPS vizsgálata egy esetünk kapcsán**

A CAPS az APS egy ritka manifesztációja, melynek a mortalitása továbbra is igen jelentős, akár az 50%-ot is elérheti. A jelenlegi irányelvek szerint a CAPS standard kezelése a heparinnal történő antikoaguláció, a nagy dózísú parenterális glükokortikoid, a plazmaferezis és/vagy az IVIG együttes alkalmazása.

A CAPS egyes manifesztációi a SIRS megjelenéséhez köthetőek, mely kialakulásában a proinflammatorikus citokineknek (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6) jelentős szerepe van. A rituximab B-sejt depletáló hatása révén csökkenhet ezen citokinek aránya, mely egy additív tényezője lehet rituximab kedvező hatásának CAPS-ban. Korábbi esetismertetések alapján a rituximab refrakter vagy rekurrens CAPS kezelésében jótékony hatású lehet. Berman és mtsai a CAPS regiszter adatait elemezve kimutatták, hogy a regiszter adatai alapján 20 beteg részesült rituximab kezelésben. 12 beteg esetében a rituximabot másodvonalbeli terápiaként használták, míg 8 beteg esetében elsővonalbeli kezelés volt a standard medikáció mellett. A kimenetelt tekintve elmondható, hogy 4 beteg meghalt és 16 beteg felépült a CAPS-ból, ami a mortalitást tekintve egy jelentős javulást mutatott, hiszen a rituximabbal kezelt betegek esetében a mortalitás 20%-ra csökkent.

Rymarz és mtsai egy 35 éves primer APS-ben szenvedő nő esetét mutatták be, akinél CAPS alakult ki. Az elvégzett vesebiopszia trombotikus angiopátiát igazolt. Az antikoaguláns kezelést, valamint a glükokortikoid kezelést először plazmaferezissel, majd IVIG-gel egészítették ki, melynek hatására jó terápiás választ értek el. Majd a CAPS diagnózisától számított 3 hónap múlva ismételt emelkedő titerű lups antikoagulánst és emelkedő szérum kreatinin szintet észleltek. Rituximab adása mellett sikeresen kivédtek a CAPS relapszusát.

Stanescu és mtsai 2021-ben publikálták egy 61 éves férfi esetét, akinek SLE asszociáltan CAPS alakult ki. A klinikai manifesztációk közül az akut vesekárosodás emelhető ki, mely miatt átmenetileg hemodialízis kezelésre is szükség volt. A vesebiopszia trombotikus mikroangiopátiát igazolt.

Elsők között publikáltuk a rituximab sikeres alkalmazását renális érintettséggel járó CAPS esetében. Esetünket a CAPS regiszterbe is feltöltöttük. Az általunk bemutatott eset és az irodalmi áttekintés is felhívja a figyelmet a biopszia fontosságára, mivel a hisztopatológiai és immunhisztokémiai vizsgálatok rávilágítanak a CAPS pathomechanizmusának részleteire. Esetünkben immunhisztokémia módszerrel kimutattuk az intrarenális T- és B limfocita akkumulációt, valamint a komplement aktivációt, mely alátámasztja a rituximab kezelés hatékonyságát és megerősíti, hogy ennek a kezelésnek helye van a CAPS terápiájában.

## Az új eredmények összefoglalása

Az aktív SLE-s betegek vizsgálata során:

1. Lipidparamétereket tekintve az SLE-s betegekben szignifikánsan alacsonyabb HDL és ApoA1 szintet, valamint szignifikánsan magasabb Tg és ApoB szintet találtunk.
2. Az SLE-s betegek Aix értéke szignifikánsan korrelált a VLDL, IDL-B és IDL -C szubfrakciókkal.
3. Enyhe, de szignifikáns pozitív korreláció volt kimutatható az Aix és az LDL-1, a Tg, az összkoleszterin és az ApoB100 szint között az SLE-sekben.
4. SLE-s betegekben az artériás stiffnesst jellemző másik paraméter, a PWV esetében is szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a Tg, a VLDL, az IDL-C, az IDL-B és a LDL-1 szubfrakciók között.
5. Az FMD tekintetében az SLE-s betegcsoportban szignifikáns negatív korrelációt találtunk a CRP, a Tg, az LDL-C, az ApoB100, a VLDL és a LDL-2 szubfrakció között.
6. Az SLE-s populációban a cIMT szignifikáns negatív korrelációt mutatott a C4 szintekkel.
7. Az alacsony betegségaktivitású SLEDAI csoportban azt találtuk, hogy a C4 szint szignifikánsan magasabb volt, míg az ApoB100 és a cIMT szignifikánsan alacsonyabb volt.
8. Lépésenként végzett többszörös regressziós analízis során kimutattuk, hogy az Aix független prediktora az IDL-C szubfrakció.

SLE asszociált CAPS esetünk feldolgozása során:

9. Az elsővonalbeli terápiára refrakter akut vesekárosodás és a hisztopatológiailag igazolt vese B-sejtes infiltrációja miatt az anti-CD20 monoklonális antitest terápiát sikerrel alkalmaztuk.
10. Esetünk bizonyítja, hogy a rituximab kezelés megfontolandó kezelési mód lehet a hagyományos terápiára refrakter esetekben CAPS trombotikus tünetegyüttesben.

## Összefoglalás

Az SLE jelentős kardiovaszkuláris morbiditással és mortalitással jár. Az SLE-ben észlelhető akcelerált ateroszklerózis folyamataért a tradicionális és SLE specifikus kockázati tényezőkön kívül egy komplex immuno-inflammatorikus folyamat felelős. Az ateroszklerózis folyamatában jól ismert az LDL-C szerepe, de kevesebb ismerettel rendelkezünk a trigliceridben gazdag lipoproteinek szerepéről. A szubklinikus ateroszklerózis jellemzésére non-invazív képalkotó technikák alkalmasak. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a cIMT szignifikánsan magasabb SLE-s betegekben, illetve történtek vizsgálatok endotél diszfunkciót jellemző FMD-vel is. Több kutatócsoport eredménye alátámasztotta, hogy SLE-s betegpopulációban szignifikánsan magasabb az artériás stiffnest jellemző augmentációs index és pulzushullámterjedési sebesség. Vizsgálatunk egyediségét az adja, hogy egyszerre vizsgáltuk a szubklinikus ateroszklerózist képalkotó eszközökkel, valamint a betegek lipidprofilját és immuno-inflammatorikus markereit.

Vizsgálatunkba 51 aktív SLE-s beteget és 41 korban, nemben illesztett kontrollcsoportot vontunk be. Az SLE diagnózisának a felállításához a korábban érvényes a SLICC/ACR 2012-es kritériumokat használtuk, vizsgálatba történő bevonáskor beteginket az aktuálisan érvényben lévő EULAR/ACR 2019-es kritériumai alapján reklasszifikáltuk. A betegség aktivitását az SLEDAI segítségével határoztuk meg. Kizárási kritérium az aktív lupus nefritisz, korábban lezajlott major kardiovaszkuláris betegség vagy terhesség volt. A rutin laboratóriumi vizsgálatok mellett (vérkép, máj és vesefunkció, CRP) IL-6 és antitest profil meghatározás történt. Lipidparamétereiket Lipoprint gélelektroforézis segítségével vizsgáltuk. Emellett FMD, cIMT, Aix és PWV meghatározás is történt.

Eredményeinket tekintve kiemelhető, hogy az aktív SLE-s és a korban és nemben illesztett kontrollcsoport között a tradicionális kardiovaszkuláris rizikótényezőket tekintve nem volt szignifikáns különbség. A gyulladásos markerek (CRP, IL-6) szintje szignifikánsan magasabb volt az SLE-s betegpopulációban a kontroll csoporthoz viszonyítva. A lipidparamétereiket tekintve az SLE-s betegekben szignifikánsan alacsonyabb HDL szintet és szignifikánsan magasabb Tg, ApoA1 és ApoB szintet találtunk. Az SLE-s betegek Aix értéke szignifikánsan korrelált a VLDL, IDL-B és IDL -C szubfrakciókkal. Enyhe, de szignifikáns pozitív korreláció volt kimutatható az Aix és az LDL-1, a Tg, az összkoleszterin és az ApoB100 szint között az SLE-sekben. A PWV esetében is szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a Tg, a VLDL, az IDL-C, az IDL-B és a LDL-1 szubfrakciók között. Az FMD tekintetében az SLE-s

betegcsoportban szignifikáns negatív korrelációt találtunk a CRP, a Tg, az LDL-C, az ApoB100, a VLDL és a LDL-2 szubfrakció között. A cIMT szignifikáns negatív korrelációt mutatott a betegség aktivitást jellemző C4 szintekkel SLE-sekben. Az alacsony betegség aktivitású SLEDAI csoportban azt találtuk, hogy a C4 szint szignifikánsan magasabb volt, míg az ApoB100 és a cIMT szignifikánsan alacsonyabb volt.

Eredményeink alátámasztják az SLE-hez asszociált lipideltérések és gyulladásozó folyamatok szerepét a korai érlemezés kialakulásában, valamint felhívják a figyelmet a képalkotó módszerek, ezen belül a striffness paraméterek meghatározásának fontosságára.

Az SLE gyakran társul APS-sel. A CAPS az APS egy ritka, potenciálisan életveszélyes megjelenési formája, mely kialakulásában az esetek döntő részében valamilyen precipitáló tényező szerepe mutatható ki. A diagnózis felállításának egyik feltétele a nagy ér okklúzió igazolása mellett a szövettanilag igazolt kísér okklúzió, a trombotikus microangiopatia leírása. Esetismertetésünk nyomán elsők között publikáltuk a rituximab kezelés hatékonyságát akut vesekárosodással szövődött CAPS esetében. Immunhisztokémiai módszerrel támasztottuk alá az intrarenális T- és B limfocita akkumulációt, valamint a komplement aktivációt, mely bizonyítja a rituximab kezelés hatékonyságát és megerősíti, hogy helye van a CAPS kezelésében.

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, **Dr. Tarr Tünde** Tanárnőnek, aki segítséget nyújtott a PhD munka megtervezésében, az eredmények értékelésében és a disszertáció elkészítésében.

Köszönetemet szeretném kifejezni **Prof. Dr. Harangi Mariann** Professzornőnek, aki támogatta és irányította laboratóriumi munkámat, segítségemre volt a felmerülő kérdések megvitatásában.

Köszönöm **Prof. Dr. Balla Józsefnek**, a DE KK Belgyógyászati Klinika igazgatójának és **Prof. Dr. Paragh Györgynek**, a DE KK Belgyógyászati Klinika korábbi vezetőjének, és **†Prof. Dr. Zehér Margit** Professzor Asszonynak, a Klinikai Immunológiai Tanszék korábbi vezetőjének, valamint **Prof. Dr. Soltész Pálnak**, hogy lehetővé tette a tudományos munkában való részvételemet.

Köszönöm **Prof. Dr. Páll Dénes** Professzor Úrnak, hogy kutatásaimat szakmai tanácsokkal támogatta.

Köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Lőrincz Hajnalkának** a laboratóriumi munkámban és statisztikai vizsgálatokban nyújtott segítségével, valamint köszönöm segítségüket a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék Kutatólaboratórium dolgozóinak.

Köszönetemet szeretném kifejezni **Prof. Dr. Dezső Balázs** Professzor Úrnak és **Dr. Bidiga Lászlónak** a szövettani vizsgálatok elkészítéséért és kiértékeléért.

Köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Veisz Richárdnak** a CT vizsgálatok leletezésében nyújtott segítségével.

Köszönetemet szeretném kifejezni a tudományos közleményeim társszerzőinek, akik segítettek és támogatták tudományos munkámat.

Hálával tartozom családomnak és barátaimnak, akik végtelen türelemmel és szeretettel kísérték végig ezen az úton.

# Saját közlemények listája



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/446/2023.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Diószegi Ágnes

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

MTMT azonosító: 10057464

## A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Diószegi, Á.**, Lőrincz, H., Kaáli, E., Soltész, P., Perge, B., Varga, É., Harangi, M., Tarr, T.: Role of Altered Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoprotein Particles in the Development of Vascular Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*. 13 (3), 1-13, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom13030401>  
IF: 5.5 (2022)
2. **Diószegi, Á.**, Tarr, T., Nagy-Vincze, M., Vass, M., Veisz, R., Bidiga, L., Dezső, B., Balla, J., Szodoray, P., Szekanecz, Z., Soltész, P.: Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: the beneficial effect of rituximab treatment. *Lupus*. 27 (9), 1552-1558, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318768890>  
IF: 2.924

## További közlemények

3. Kovács, B., Németh, Á., Daróczy, B., Karányi, Z., Maroda, L., **Diószegi, Á.**, Harangi, M., Páll, D.: Assessment of Hypertensive Patients' Complex Metabolic Status Using Data Mining Methods. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 10 (8), 1-14, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcdd10080345>  
IF: 2.4 (2022)
4. Nagy, N., Papp, G., Gáspár-Kiss, E., **Diószegi, Á.**, Tarr, T.: Changes in Clinical Manifestations and Course of Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome over Three Decades. *Biomedicines*. 11 (4), 1-10, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11041218>  
IF: 4.7 (2022)





5. Kovács, B., Németh, Á., Daróczy, B., Karányi, Z., Maroda, L., **Diószegi, Á.**, Nádró, B., Szabó, T., Harangi, M., Páll, D.: Determining the prevalence of childhood hypertension and its concomitant metabolic abnormalities using data mining methods in the Northeastern region of Hungary.  
*Front. Cardiovasc. Med.* 9, 1-10, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.1081986>  
IF: 3.6 (2022)
6. Magyarai, F., Pinczés, L. I., Páyer, E., Farkas, K., Ujfalusi, S., **Diószegi, Á.**, Sik, M., Simon, Z., Nagy, G. G., Hevessy, Z., Nagy, B. J., Illés, Á.: Early administration of remdesivir plus convalescent plasma therapy is effective to treat COVID-19 pneumonia in B-cell depleted patients with hematological malignancies.  
*Ann. Hematol.* 101 (10), 2337-2345, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-022-04924-6>  
IF: 3.5
7. **Diószegi, Á.**, Harangi, M.: Gyógyszeres terápiás lehetőségek az elhízás kezelésében.  
*Gyógysz. Továbbk.* 16 (2), 48-51, 2022.
8. Kovács, B., Cseprekál, O., **Diószegi, Á.**, Lengyel, S., Maroda, L., Paragh, G., Harangi, M., Páll, D.: The Importance of Arterial Stiffness Assessment in Patients with Familial Hypercholesterolemia.  
*J Clin Med.* 11 (10), 1-14, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11102872>  
IF: 3.9
9. Nádró, B., **Diószegi, Á.**, Kovács, B., Paragh, G., Páll, D., Harangi, M.: A magasvérnyomás-betegség előfordulása és kezelése frissen diagnosztizált familiáris hypercholesterinaemiás betegekben.  
*Hyperton. nephrol.* 25 (1), 7-11, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.33668/hn.25.001>
10. Soltész, P., Németh, N., Gál, K., Vass, M., **Diószegi, Á.**, Mechler, F., Fekete, K., Somogyi, V., Módos, L.: A rheopheresiskezeléssel szerzett első hazai tapasztalatok.  
*Orv. hetil.* 162 (10), 375-382, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2021.31889>  
IF: 0.707
11. **Diószegi, Á.**, Kovács, B., Lengyel, S., Szántó, S., Kocsis, E., Páll, D., Harangi, M.: Az arteriális érfali merevség és a rendszeres testmozgás kapcsolata.  
*Orv. hetil.* 162 (16), 615-622, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2021.32057>  
IF: 0.707





12. Csikai, E., Andrejkovics, M., Balajthy-Hidegh, B., Hofgárt, G., Kardos, L., **Diószegi, Á.**, Rostás, R., Czuriga-Kovács, K. R., Csongrádi, É., Csiba, L.: Influence of angiotensin-converting enzyme inhibition on reversibility of alterations in arterial wall and cognitive performance associated with early hypertension: a follow-up study.  
*Medicine (Baltimore)*. 98 (34), 1-9, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000016966>  
IF: 1.552
13. **Diószegi, Á.**, Vass, M., Flaskó, A., Gál, K., Mechler, F., Káplár, M., Csiba, L., Soltész, P.: Analysis of the Correlation between Microvascular Involvement and Neuropathy in Association with Metabolic Disorders in Case of Diabetic Leg Syndrome.  
*Annals atheroscl. res.* 1 (2), 1-6, 2018.
14. Soltész, P., Vass, M., **Diószegi, Á.**, Mányiné Siket, I., Garai, I., Kun, C., Bene, O., Kertész, A. B., Édes, I.: Dilatatív cardiomyopathia immunadszorpció kezelésére: az első magyarországi eset kapcsán.  
*Orv. hetil.* 159 (13), 526-530, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2018.31023>  
IF: 0.564
15. **Diószegi, Á.**, Vass, M., Flaskó, A., Mechler, F., Káplár, M., Soltész, P.: A diabeteses láb komplex vizsgálata.  
*Érbetegségek.* 23 (3), 47-54, 2016.
16. Vass, M., **Diószegi, Á.**, Németh, N., Somogyi, V., Baráth, S., Szalai, E., Módos, L., Soltész, P.: Rheopheresis in vascular diseases.  
*Clin. Hemorheol. Microcirc.* 64 (4), 977-987, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-168004>  
IF: 1.679
17. Soltész, P., Bedő, Z., Veres, K., Kerekes, G., Szomják, E., Trungel, E., **Diószegi, Á.**, Kocsis, Z., Fábiánné, G. E., Zeher, M., Szegedi, G.: Plazmaferézis terápia a Debreceni Egyetem III. számú Belklinikáján az elmúlt 30 évben.  
*Focus Med.* 14 (2-3), 32-36, 2012.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 31,733**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 8,424**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.10.02.

