

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A lupusz nefritisz kórlefolrásának és a krónikus
vesebetegség prognosztikai faktorainak vizsgálata
szisztémás lupus erythematosusban**

Dr. Perge Bianka

Témavezető: Dr. Tarr Tünde



DEBRECENI EGYETEM

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI
ISKOLA**

Debrecen, 2025

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	4
2. Bevezetés.....	9
3. Irodalmi áttekintés.....	10
3.1. A szisztémás lupus erythematosus epidemiológiai jellemzői.....	10
3.2. A szisztémás lupus erythematosus patogenezise.....	10
3.3. Az SLE diagnosztikája, klinikai manifesztációi.....	13
3.4. Az SLE terápiája.....	17
3.5. Lupusz nefritisz.....	19
3.6. A lupusz nefritisz patogenezise.....	20
3.7. A lupusz nefritisz diagnosztikája, klasszifikációja.....	23
3.8. A lupusz nefritisz terápiája.....	24
4. Célkitűzések.....	28
5. Betegek és módszerek.....	29
5.1. A vizsgálatok betegei.....	29
5.2. SLE és APS diagnosztikája.....	29
5.3. Krónikus szervi károsodások, alacsony betegségaktivitás, remisszió meghatározása ..	29
5.4. Lupusz nefritis szövettani értékelése.....	30
5.5. Komplet és parciális renális válasz, krónikus vesebetegség definíciója.....	30
5.6. Laboratóriumi módszerek.....	30
5.7. Statisztikai módszerek.....	31
5.7.1 Első vizsgálat statisztikai módszerei.....	31
5.7.2 Második vizsgálat statisztikai módszerei.....	31
6. Eredmények.....	33
6.1. Az első vizsgálat eredményei.....	33
6.1.1. A vizsgált betegek demográfiai jellemzői.....	33
6.1.2. Klinikai jellemzők és laboratóriumi eltérések a lupusz nefritiszes és nem lupusz nefritiszes betegekben.....	33
6.1.3. LN-es és nem LN-es betegek kezelésének összehasonlítása.....	35
6.1.4. Túlélés és halálokok vizsgálata LN-es és nem LN-es betegek körében.....	35
6.1.5. 2005 előtt és után diagnosztizált LN-es betegek összehasonlítása.....	40

6.2. A második vizsgálat eredményei	42
6.2.1. A vizsgált betegek demográfiai adatai	42
6.2.2. CKD stádiumok összehasonlítása	43
6.2.3. A CKD progressziójának és az ESRD kialakulásának prediktorai	46
6.2.4. IV-es típusú és nem IV-es típusú LN összehasonlítása	48
6.2.5. Komplet, parciális renális választ adó és nem responder LN-es betegek összehasonlítása	50
7. Az új eredmények összefoglalása	53
8. Megbeszélés	54
9. Összefoglalás.....	62
10. Summary	64
11. Tárgyszavak	66
12. Köszönetnyilvánítás	67
13. Irodalom	68
14. Saját közlemények jegyzéke	79

1. Rövidítések jegyzéke

a β 2GPI: anti-béta2-glikoprotein I

aKL: antikardiolipin

ACR: American College of Rheumatology

ADAMTS13: 1-es típusú trombospondin-motívummal rendelkező dezintegrin és metalloproteáz, 13. tag

AI: aktivitási index

ANCA: anti-neutrofil citoplazmatikus antitest

ANETA: anti-NET antitest

Anti-DNS: dezoxiribonukleinsav elleni antitest

Anti-ENO1: enoláz 1 elleni antitest

anti-H2: hiszton 2 elleni antitest

Anti-RNP: ribonukleoprotein elleni antitest

Anti-SOD2: szuperoxid dizmutáz 2 elleni antitest

Anti-SS-A: Sjögren A antigén elleni antitest

Anti-SS-B: Sjögren B antigén elleni antitest

Anti-Sm: Smith ellenes antitest

ANA: anti-nukleáris antitest

APC: antigénprezetáló sejt

APS: antifoszfolipid szindróma

AUC: görbe alatti terület

AZT: azatioprin

BAFF: B-sejt aktiváló faktor

BILAG: British Isles Lupus Assessment Group

CAR T sejt: kiméra antigén receptor T sejt

C3: komplement 3 faktor

C4: komplement 4 faktor

CKD: krónikus vesebetegség

CNI: kalcineurin inhibitor

CVD: kardiovaszkuláris betegség

DAI: betegség aktivitási index

DHEA: dehidro-epiandroszteron

DI: damage index

DLE: diszkoid lupus erythematosus

DMARD: disease-modifying antirheumatic drug

DNS: deoxiribonukleinsav

EBV: Epstein-Barr vírus

eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

EULAR: European League Against Rheumatism

ESRD: végstádiumú vesebetegség

FGF23: fibroaszt növekedési faktor 23

GWAS: genomszintű asszociációs vizsgálatok

HCQ: hydroxichloroquin

HLA: humán leukocytá antigén

HPF: high-powered filed

HR: Hazard ratio, veszélyhányados

IFN: interferon

IL: interleukin

IQR: interkvartilis tartomány

ISN/RPS: Nemzetközi Nefrológiai Társaság/Vesepatológia Társaság

IVIg: intravénás immunglobulin

JAK/stat: Janus arcú kináz/transzkripció fehérje szignál transzdukció és aktivátor

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KI: krónicitási index

95 % MT: 95 %-os megbízhatósági tartomány

KIR: központi idegrendszer

KR: komplett renális válasz

Iv.: intravénás

LDA: alacsony betegség aktivitás

LMWH: kis molekula tömegű heparin

LN: lupusz nefritisz

MCP: monocita kemotaktikus fehérje

MCTD: kevert kötőszöveti betegség

MERTK: mer-tirozin kináz

MMF: mikofenolát mofetil

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

NET: neutrofil extracellularis csapda

NIH: National Institutes of Health

NR: non-responder

NSAID: nem szteroid gyulladásgátló

OAC: orális antikoncipiens

OR: odds ratio, esélyhányados

pDC: plazmacitoid dentritikus sejt

PGA: beteg átfogó értékelése

PIR: perifériás idegrendszer

Po.: szájon keresztül

PR: parciális renális válasz

RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

RAS: renin-angiotenzin rendszer

ROC: Receiver Operating Characteristic

RNS: ribonukleinsav

SCLE: szubakut kután lupus erythematosus

SD: standard deviáció

SAP: SLAM asszociált fehérje

SDI: SLICC Damage Index

SGLT2: szodium-glükóz kotranszporter 2

SLAM: limfocita signaling aktivátor molekula

SLAMF: limfocita signaling aktivátor molekula család

SLE: szisztémás lupus erythematosus

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

sTSH: tiroideastimuláló hormon

TAG: trombocita aggreráció gátló

TFH: follikuláris T-helper sejt

TGF béta: növekedési faktor béta

Th: T-helper sejt

TLR3: Toll-like receptor 3

TLR7: Toll-like receptor 7

TLR9: Toll-like receptor 9

TMA: trombotikus mikroangiopátia

TNF- α : tumor nekrozis faktor- α

Treg: regulátor T-sejt

TTP: trombotikus trombocitopéniás purpura

UV: ultraviola

VKA: K-vitamin antagonistá

Vvt: vörösvértest

WHO: World Health Organisation

2. Bevezetés

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) egy olyan szisztémás autoimmun betegség, mely bármely szervrendszert érintheti. Multifaktoriális eredetű, klinikai megjelenését tekintve is heterogén kórkép, mely döntően fiatal korban (általában 20-30 éves kor között) jelentkezik, nemi megoszlását tekintve jelentős női dominancia jellemzi. A prognózis szempontjából meghatározó szervi érintettség a kardiovaszkuláris és neurológiai manifesztációk mellett elsősorban a veseérintettség jelentkezése, mely irodalmi adatok alapján több mint háromszorosára emeli a halálozási kockázatot lupuszos betegek körében. (1) A betegségre jellemző a saját sejt struktúrák elleni tolerancia elvesztése, autoantitestek megjelenése. Az egyik legfőbb pathogenetikai lépés az immunkomplex képződés és lerakódás a különböző szövetekben, szervekben. Az immunkomplex depozíció érintheti a veséket, glomerulonefritisz alakulhat ki. (2) Az SLE-s betegek körében kb. 35 %-os a lupusz nefritisz (LN) előfordulási gyakorisága, lupusz nefritiszos betegekben pedig a végstádiumú vesebetegség kialakulásának kockázata is gyakoribb az átlagpopulációhoz viszonyítva. A lupusz nefritisz általában a betegség első öt évében jelentkezik, de az is előfordul, hogy csak később manifesztálódik vagy az SLE első megjelenési formája is lehet. Több munkacsoport a lupusz nefritiszt, mint negatív prognosztikai tényezőt tartja számon. (3)

Ugyanakkor a diagnosztikai és terápiás lehetőségek is változtak az utóbbi évtizedekben. Az SLE kezelésében új terápiás célpontok jelentek meg, mivel a betegség patomechanizmusát, bár nem minden részletében, de egyre jobban megismerjük. Mindezeknek köszönhetően az évek során változott az SLE kórlefolyása, javultak a betegek életkilátásai, de a veseérintettséget továbbra is súlyos szövődményként értékeljük. Emiatt célunk volt megvizsgálni, hogy a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszéken milyen a lupusz nefritisz előfordulási gyakorisága, valamint összehasonlítottuk a LN-es és nem LN-es betegek klinikai sajátosságait, terápiáját, túlélését és a halálozás okait. Munkánk második részében igyekeztünk olyan prognosztikai tényezőket keresni, melyek előre jelezhetik a krónikus vesebetegség progresszióját és a végstádiumú vesebetegség (ESRD) kialakulását SLE-ben.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. A szisztémás lupus erythematosus epidemiológiai jellemzői

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) multifaktoriális kialakulású és megjelenésű, krónikus, szisztémás autoimmun betegség. Leggyakrabban fiatal- és középkorú egyéneknél jelentkezik, 9:1-hez női dominanciával. Az SLE átlagos incidenciája 5,14/100 000 fő/év, prevalenciája pedig 43,7/100 000 fő világszerte. Prevalenciája különböző megoszlást mutat a szociális, gazdasági, környezeti tényezők és etnikai hovatartozás függvényében. Irodalmi adatok alapján az afrikai, ázsiai és spanyol népesség körében gyakrabban fordul elő mind az SLE, mind a lupusz nefritisz a kaukázusi népcsoporttal összehasonlítva. (4)

3.2. A szisztémás lupus erythematosus patogenezeise

Az SLE patomechanizmusában genetikai-, epigenetikai-, környezeti faktorok, hormonális hatások és komplex immunológiai folyamatok szerepe egyaránt ismert, de maga a patogenezis jelen tudásunk szerint minden részletében még mindig nem teljesen tisztázott.

A genetikai hajlam kulcsszerepet játszik az SLE kialakulásában. A legjelentősebb genetikai tényezők közé tartoznak a HLA gének, poligénes öröklődésük a betegség komplexitásával jól korrelál. A másodosztályú HLA gének az antigénprezentálásban szerepet játszó molekulák kódolásával és ezeknek a sejtfelszíni molekuláknak a fokozott kifejeződésével egy túlzott immunválasz kialakításában vesznek részt. A HLA-DR2 és HLA-DR3 allélek antitest termeléssel való asszociációja és ezáltal az SLE-re való genetikai fogékonyságban játszott szerepük korábbról jól ismert. Az utóbbi években végzett genomszintű asszociációs vizsgálatok (GWAS) során több, mint 90 SLE-re jellemző lókuszt azonosítottak, melyek az immunkomplexek eltakarításában, a limfocita és az interferon-I (IFN-I) jelátvitelben szerepet játszó termékeket kódoló géneken belül vagy azok közelében helyezkednek el. (5) Többféle funkciójuk miatt ezek a gének azonban különböző mechanizmusokon keresztül is befolyásolhatják a lupusz kialakulását.

Hormonális hatások közül az ösztrogén kiemelt szereppel bír. Egy korábbi vizsgálat (Nurses's Health Study) megerősítette az összefüggést a korai menarche és ösztrogén tartalmú kezelések (úgy, mint a hormonális fogamzásgátlók, postmenopauzális hormonpótlás), valamint az SLE kialakulásának fokozott rizikója között. (6) Míg az ösztrogén az IFN 1 útvonalat képes aktiválni, addig a progeszteron képes azt gátolni, így a hormonegyensúly felborulása is már

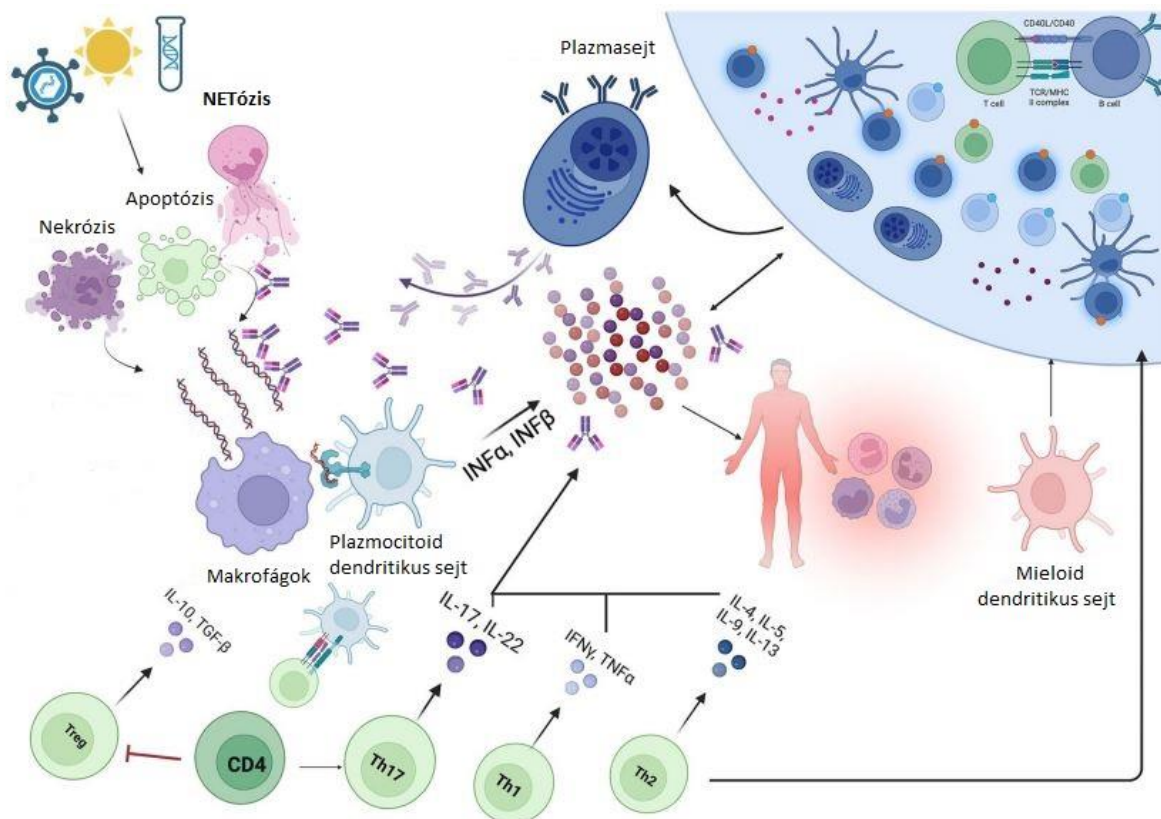
rizikófaktort jelenthet. Az ösztrogén számos immunológiai hatása közül kiemelendő, hogy az autoreaktív B sejtek apoptózisát is mérsékli, ilyen módon pedig elősegíti ezen sejtek kiérését és antitest termelését. Összehasonlításképpen az androgének inkább immunszuppresszív irányba hatnak: egy tanulmány szerint az SLE-s betegekben alacsonyabb dehidro-epiandroszteron (DHEA) és egyéb androgén hormonszintek voltak mérhetőek az átlagpopulációhoz viszonyítva. Ezzel magyarázható a betegség nemi megoszlása, hogy nőkben jelentősen nagyobb eséllyel alakulnak ki olyan autoantitestek, melyek SLE kialakulását idézhetik elő. Fontos endokrin tényező még a hiperprolaktinémia, mely a betegség fellángolására hajlamosít, valamint a pajzsmirigy hormonok szerepe sem elhanyagolható. Az SLE, nem meglepő módon, gyakran társul autoimmun pajzsmirigy betegségekkel. Magasabb sTSH és antitireoid antitestek voltak mérhetőek egy 41 lupuszos betegből álló tanulmányban. (7) A hipotalamo-hipofízis-mellékvese tengelyen is kimutathatóak afiziológiás eltérések lupuszos betegekben, elsősorban a kortikotrop hormonra adott túlzott stressz reakcióról vannak irodalmi adatok. (8)

A környezeti tényezők, mint a környezetszennyezés, infekciók, és életmódbeli szokások (például dohányzás), valamint bizonyos gyógyszerek alkalmazása (például szulfasalazin, TNF-alfa gátló) mind hozzájárulhatnak a betegség kialakulásához genetikai hajlammal rendelkező egyéneknél. Az UV-sugárzás és a D-vitamin hiány is prediszponáló faktorok az SLE esetében, mivel ezek csökkenthetik az immuntoleranciát és elősegíthetik a kóros immunválaszt. A fertőzések, elsősorban a vírusinfekciók (például parvovírus B19, EBV) által triggerelt autoimmun folyamatok szerepe régóta ismert: ilyen például a vírus és a saját antigének közötti molekuláris mimikri alapján vagy a TLR3 receptorok aktiválásán keresztül megváltozott immunreguláció kialakulása. Az utóbbi években intenzív kutatások tárgya a mikrobiom szerepe számos kórkép, ezen belül az SLE kialakulásában is. (9) A környezeti faktorok, beleértve a megváltozott mikrobiomot epigenetikai változásokat válthatnak ki, mint például a DNS hipometilációja, amely oxidatív stresszt generálva befolyásolja a sejtek, különösen a genetikai prediszpozícióval rendelkező személyek CD4+ limfocitáinak normális működését. Az egyik ilyen hipometiláló ágens lehet még a légszennyezettség is, melynek hatására a DNS-javításban szerepet játszó gének csendesülhetnek el. (10) Mindezek a környezeti tényezők hozzájárulnak az immuntolerancia elvesztéséhez és az immunrendszer kóros aktivációjához genetikai prediszpozícióval rendelkező egyéneknél.

A betegség immunpatológiai lépéseiben mind a veleszületett, mind a szerzett immunitás humorális és sejtjei is részt vesznek. A veleszületett immunrendszer szinte minden tagja részt vesz az igen komplex immunpatogenezisben, közülük is nagy szerep jut a plazmocitoid

dentritikus sejteknek. Ezek a TLR7, 9-en keresztüli aktiválódást követően I-es típusú interferont bocsátanak ki, mely kulcsfontosságú citokin az SLE patogenezisében. (11) A komplement diszfunkció is gyorsítja az SLE patogén folyamatainak lépéseit, például az immunkomplexek és apoptotikus törmelékek károsodott eltávolítását, az autoreaktív T-sejtek fokozott aktivitását, ezáltal a gyulladási kaszkád további aktiválódását. A veleszületett immunrendszer másik kitüntetett szereplői közé tartoznak a neutrofil granulociták, melyek a NETosis folyamata során lehetővé teszik, hogy az addig intracelluláris antigének (mint például nukleáris törmelék) szabadabbá válva és autoantigén túlkínálatot létrehozva aktiválják az immunrendszert, mely végső soron autoantitestek termelődéséhez vezet. Az antigén túlkínálat kialakulásához a károsodott apoptózis és elégtelen sejtörmelék eltakarítás is hozzájárul. (12) A fagocitózis károsodása, az immunkomplexek, sejtörmelékek és apoptotikus sejtek ineffektív eltávolítása antigén-autoantitest komplexek perzisztálásához vezet, melyek így a szövetekbe, szervekbe lerakódva tovább generálják a folyamatot, végül szervkárosodást okozva. (13)

Alapvetően az SLE klasszikus autoimmun betegség, így az adaptív immunválasz központi szerepe a patogenezisben vitathatatlan, ennek keretében a T-sejtek és a B-sejtek abnormális aktivációja is megfigyelhető. Mindenekelőtt az antitesttermelő plazmasejteket/B-sejteket kell kiemelni, melyek fokozott aktivációjához hozzájárul a B-sejt aktiváló faktor (BAFF, másnéven B-limfocita stimulátor, azaz BlyS), melyet elsősorban a neutrofil granulociták és monocita/makrofágok termelnek. Ezenkívül az aktivált T-helper sejtek által termelt citokinek, úgy, mint IL-6 és IL-10, illetve a szövetekben fellelhető folliculáris T-helper sejtek és IL-17 termelő Th17-sejtek mind segítik a B-sejtek fokozott érését, majd autoantitest termelését. (14) A B-sejtek rendellenes aktiválásához mind a BAFF általi, a Toll-like receptor útvonalon keresztüli és a B-sejt receptoron történő stimuláció elvezethet, előidézve ezzel a B-sejtek fő szerepét a patogenezisben, vagyis a tolerancia elvesztését, valamint az autoantitest termelést. A T-sejtek számos alcsoportja jelentős szerepet tölt be a patogenezisben, az egyes alcsoportok funkciója és aránya is abnormális lupuszban. Nemcsak a B-sejteket segítve és proinflammatorikus citokineket szekretálva, hanem az autoreaktív memória T-sejteken keresztül a betegség fenntartása is hozzájuk fűződik. A folliculáris T-helper sejtek kóros expansiója a TLR7 útvonalon keresztül aktiválódik, míg a kiegyensúlyozatlan T-sejt citokin profil pedig károsodott T-reg-sejt fejlődéshez és funkcióhoz vezet. (15) Az immunszabályozás több útvonala károsodott egyszerre SLE-ben, pontosan nem lehet egyelőre megmondani, melyek ezek közül genetikailag kódoltak, elsődleges vagy szekunder folyamatok. Az SLE patogenezisét az *1. ábra* foglalja össze.



1. ábra: SLE patogenezise (16)


3.3. Az SLE diagnosztikája, klinikai manifesztációi

Az SLE egy olyan autoimmun kórkép, melynek bármely szervrendszer manifesztációja előfordulhat, ebből adódóan heterogén tünetcsoportja miatt differenciáldiagnosztikai és terápiás kihívást jelenthet.

A betegség tünetcsoportja széles spektrumon mozoghat, az ízületi- és bőr manifesztációktól kezdve, belszervi érintettségen át, akár a neuropszichiátriai tünetek különféle formáival tarkítva. Az SLE diagnózisa a klinikai tünetek és a laboratóriumi eredmények együttes értékelésén, valamint egyéb betegségek kizárásán alapszik. Általános tünetek (pl. gyengeség, fogyás, láz, hajhullás) mellett ízületi fájdalom az esetek 90%-ában jelen lehet, gyakran bevezető tünetként, akut arthritis kialakulása a betegek 65-70%-ban jellemző. (17) A mukokután manifesztációk széles skálán mozognak, kiemelve a fotoszenzitivitást, pillangó eritémát, szubakut után lupusos bőrtüneteket vagy a krónikus diszkoid léziókat. A kardiovaszkuláris manifesztációk valamelyike (pl. perikarditisz, akcelerált ateroszklerózis talaján kialakult akut koronária szindróma, Libman-Sacks endokarditisz, egyéb valvulopátiák) szinte minden beteget érinthet, ritkább a parenchimás pulmonális érintettség, ugyanakkor jellemző a szerozitiszek

(pleuritisz, perikarditisz, peritonitisz) előfordulása. (18) A belszervi érintettségek közül mégis kiemelendő a veseérintettség, mint vezető mortalitási tényező, az esetek akár 50%-ában is előfordulhat. (19) Neuropszichiátriai tünetként jelentkezhet enyhébb megjelenésű kognitív diszfunkció, polineuropátia, depresszió vagy akár súlyos mielitisz, pszichózis is. Hematológiai eltérések sűrűn jelennek meg SLE-ben és mind a három sejsort érinthetik: anémia, leukocitopénia, trombocitopénia formájában, valamint differenciál diagnosztikai nehézséget okozhat a megjelenő limfadenopátia és splenomegália. SLE kapcsán még inkább érvényes lehet, hogy az anamnézis felér egy fél diagnózissal. Sok esetben évekre visszamenőleg vannak a betegnek olyan tünetei, melyek később állnak össze definitív diagnózissá, mint egy mozaik. Ezért amennyiben a klinikai kép alapján SLE lehetősége felmerül, célszerű olyan intézménybe utalni a beteget, ahol a rutin labor vizsgálatokon túl immunszerológiai vizsgálatra is van lehetőség. „Szűrőként” ANA-szintet kell nézni, amennyiben ez pozitív (min. 1:80 titerben), további antitesteket kell keresni úgy, mint az SLE-ben magas specifitással rendelkező anti-DNS és anti-Sm antitest, a Sjögren-szindrómára inkább jellemző, de SLE-ben is előforduló anti-Ro/SSA – és La/SSB pozitivitás, kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szintén magasabb arányban, de itt is előforduló anti-U1 RNP, illetve a riboszómális P protein elleni antitest. A komplement szintek jellemzően alacsonyak, az antifoszfolipid antitestek pedig pozitívak lehetnek. A diagnózis felállításához természetesen elengedhetetlenek az eszközös vizsgálatok és nefritisz esetén biopszia elvégzése is.

Többféle klasszifikációs kritériumrendszer létezik, melyek közül a legújabb a 2019-es EULAR/ACR klasszifikáció. A korábbiakhoz (2012 SLICC, 1997 ACR) képest magasabb szenzitivitással és specifitással rendelkezik, és olyan újításokat tartalmaz, hogy az segítse a korai diagnózist. (1. táblázat) A belépési kritérium az ANA pozitivitás (min. 1:80 titerben), emellett 7 klinikai és 3 immunológiai kategória van, egyenként 2-10 pontig súlyozva, egy kategórián belül a legmagasabb pontszámot vesszük figyelembe. SLE definitív diagnózisához 10 pont elérése szükséges. (20)

Belépő kritérium			
≥ 1:80-as titerű ANA pozitivitás HEP2 sejten vagy ezzel ekvivalens pozitív eredmény (valaha)			
			
Ha ez a kritérium nem áll fenn, akkor nem felel meg SLE-nek. Amennyiben jelen van, az alábbi additív kritériumok vizsgálata szükséges.			
Klinikai domének és kritériumok	Pontszám	Immunológiai domének és kritériumok	Pontszám
Általános tünetek		Antifoszfolipid antitestek	
Láz	2	Anti-kardiolipin vagy anti-B2 glikoprotein elleni antitest vagy lupusz antikoaguláns	2
Hematológiai tünetek		Komplement fehérjék	
Leukopénia	3	alacsony C3 vagy alacsony C4	3
Trombocitopénia	4	alacsony C3 és alacsony C4	4
Autoimmun hemolízis	4		
Neuropszichiátriai tünetek		SLE specifikus antitestek	
Delírium	2	Anti-dsDNS antitest vagy anti-Smith antitest	6
Pszichózis	3		
Epilepszia	5		
Mukokután tünetek			
Nem heges alopecia	2		
Szájnyálkahártya fekélyek	2		
Szubakut után vagy diszkoid lupusz	4		
Akut után lupusz	6		
Szeróza tünetek			
Pleurális vagy perikardiális folyadék	5		
Akut perikarditisz	6		
Muszkuloszkeletális tünetek			
Ízületi érintettség	6		
Renális tünetek			
Proteinuria > 0,5 g/24 óra	4		
Biopsziával igazolt II. vagy V. típusú lupusz nefritisz	8		
Biopsziával igazolt III. vagy IV. típusú lupusz nefritisz	10		
Az SLE igazolásához szükséges, hogy legalább egy klinikai kritérium jelen legyen és az összpontszám ≥ 10.			
Minden domén esetén csak a legmagasabb pontszám számít be az összpontszámába. Elegendő, ha egy adott kritérium csak egyszer volt észlelhető. Nem klasszifikálunk SLE-t, ha létezik egy SLE-nél valószínűbb diagnózis.			

1. táblázat: a 2019-es EULAR/ACR SLE klasszifikációs kritériumrendszer (20)

Az SLE - természetéből és széles spektrumon mozgó diverz tüneteiből adódóan - diagnózis felállítása nem mindig könnyű. A gondozás komplex feladat, a relabáló-remittáló krónikus lefolyás miatt folyamatos követést igényel, még akkor is, ha a betegség tartósan nem aktív. Fontos felismerni, hogy pontosan mit is kezelünk az SLE kapcsán, az alapbetegséget, fertőzéseket, a gyakran társuló immunhiányt és egyéb társbetegségeket, vagy a hosszútávú kezelés esetleges mellékhatásait, szövődményeit. A szervi érintettség típusa és mértéke alapján a betegség enyhe (pl. enyhe bőr-ízületi érintettség), közepesúlyos (pl. súlyos muszkuloszkeletális érintettség, hematológiai eltérések) és súlyos (pl. IV-es lupusz nefritisz) csoportba sorolható. (21). A betegségaktivitás mérésére különböző nemzetközileg elfogadott indexek állnak

rendelkezésre (SLE DAI, BILAG), melyekkel az egyes vizitek között követhetjük az aktivitás változását. (22,23) Az irreverzibilis szervi manifesztációkat károsodásként jelöljük, melyek mérésére szintén nemzetközileg elfogadott károsodási index áll rendelkezésre (SLICC/ACR-DI). (24) Lényeges elkülöníteni az aktivitást a károsodástól, hiszen például egy aktív nefritiszes beteget ellenőrizni sokkal gyakrabban szükséges.

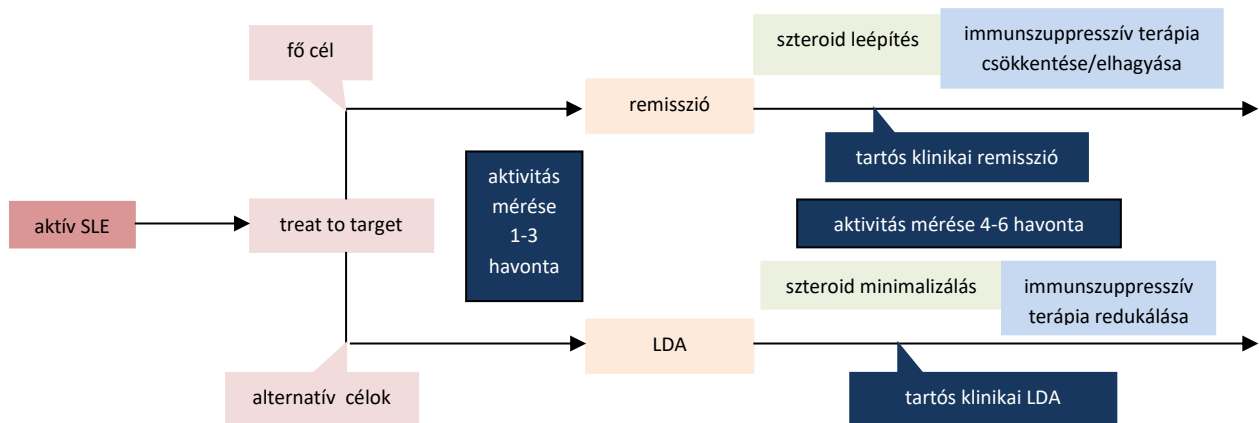
A betegség követése során terápiás célokat fogalmazzunk meg, ezek az alacsony betegség aktivitás vagy remisszió elérése. (2. táblázat) Alacsony betegségaktivitásról (LDA-low disease activity) beszélünk, amennyiben az SLEDAI-2K \leq 4, nincs major szervi aktivitás, a napi szteroid-igény 7,5 mg prednisolon ekvivalens dózis vagy az alatti, a szerológiai aktivitás megengedett, valamint immunszuppresszív terápia is, beleértve a célzott terápiákat, de kísérleti fázisban lévő gyógyszert nem. A remisszió lehet klinikai, mely esetén a klinikai SLEDAI=0, szerológiai aktivitás megengedett, a napi kortikoszteroid igény 5 mg/nap prednisolon ekvivalens dózis vagy alatti, ezen túl egyéb immunszuppresszív és célzott terápiát is kaphat a beteg. A komplett remisszió esetén pedig a klinikai SLEDAI=0, nincs szerológiai aktivitás és csak antimaláriás készítményt szed a beteg. (25,26) Remisszió esetén 3-6 havonta ajánlott kontroll vizsgálat a beteg előzményeit ismerve egyéni mérlegelés alapján. Laboreltérések közül általában a leukocitopénia, a magas titerű anti-DNS és az alacsony C3 és C4 komplement szint hívhatja fel a figyelmet az aktivitásra.

LDA	klinikai remisszió kezelés alatt	komplett remisszió
SLEDAI-2K \leq 4, major szervi érintettség nélkül és nincs új aktivitás az előző vizithez képest	klinikai SLEDAI=0	klinikai SLEDAI=0
szerológiai aktivitás megengedett, ha SLEDAI-2K \leq 4	szerológiai aktivitás lehet	nincs szerológiai aktivitás
PGA \leq 1	PGA \leq 0,5	PGA \leq 0,5
szteroid dózis: 7,5 mg prednisolon ekvivalens dózis vagy alatti	szteroid dózis: 5 mg prednisolon ekvivalens dózis vagy alatti	nincs szteroid
standard fenntartó immunszuppresszív kezelés és törzskönyvezett célzott terápia	fenntartó antimaláriás szer immunszuppresszív kezelés és/vagy biológiai terápia	antimaláriás kezelés

2. táblázat: Alacsony betegség aktivitás és remisszió definíciók SLE-ben (26)

3.4. Az SLE terápiaja

A kezelés célja a betegségaktivitás és a komorbiditások csökkentése, az irreverzibilis károsodások (a betegség következtében, valamint gyógyszer mellékhatás, különösen a szteroid okozta szövődmények) megelőzése, az életminőség javítása („treat-to-target” elv), melyet a 2. ábra foglal össze. (27)



2. ábra: „Treat-to-target” algoritmus SLE-ben (változtatás nélkül magyarrá fordítva (27))

A nem gyógyszeres kezeléshez hozzátartozik a fényvédelem, egészséges életmód, gyógytorna, fizioterápia, megfelelő immunizálás, pszichés szupportáció. A kardiovaszkuláris rizikóbecslés is alapvető, a rizikócsökkentő életmódbeli tanácsokra (pl. dohányzás elhagyása, ideális BMI-re való törekvés) külön figyelmet fordítunk. A gyógyszeres kezelés személyre szabott, függ az SLE aktivitásától, súlyosságától, manifesztációitól, a komorbiditásoktól, illetve az egyéni beteg érdekek (pl. gyermekvállalás) és a domináló szervi manifesztációk befolyásolják. A közelmúltban célzott terápiás készítményeket és új kalcineurin inhibitor törzskönyveztek SLE-ben és lupusz nefritiszben, ennek következtében új terápiás EULAR ajánlás lépett érvénybe. (28) A hagyományos betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) közül a hidroxikloroquin (HCQ) a betegség bármely szintjén ajánlott, amennyiben nincs ellenjavallat. A hidroxikloroquin pleiotróp hatásai (pl. mukokután és muszkuloszkeletális tünetek mérséklése, trombózishajlam és mortalitás csökkentése stb.) kedvezőek és alkalmazása hosszútávon is biztonságosnak bizonyult. (29) Kortikoszteroidra a betegség fellángolásakor van rendszerint szükség, hosszútávú alkalmazása az ismert mellékhatások miatt minden esetben megfontolandó, a terápia során törekedni kell a szteroid-spórolásra és a minél korábbi leépítésre, a legújabb ajánlás alapján a napi 5 mg vagy kisebb dózisú prednizolon ekvivalens javasolt hosszabb távon.

Enyhe lupusz esetén antimaláriás szer ajánlott önmagában vagy terápia refrakter esetekben azatioprin, metotrexát, mikofenolát-mofetil (MMF) vagy biológiai terápia (belimumab, anifrolumab) alkalmazható. A belimumab és anifrolumab is közepesen súlyos-súlyos SLE kezelésében törzskönyvezett, ugyanakkor az EULAR ajánlás már az enyhe terápia refrakter esetekben is javasolja ezek alkalmazását. Középsúlyos lupuszban szintén ajánlott az antimaláriás szer és immunszuppresszánsként azatioprin, metotrexát, mikofenolát-mofetil vagy biológiai terápia (belimumab, anifrolumab) alkalmazható más elsővonalbeli kezelési módként is. Súlyos SLE-ben az antimaláris szer mellé MMF, belimumab, anifrolumab, ciklofoszfamid, rituximab adása jöhet szóba szervi érintettségtől függően. A lupusz nefritisz terápiáját egy későbbi fejezetben tárgyaljuk részletesebben.

Az azatioprin régóta használt purin analóg az SLE kezelésében, amely a DNS és RNS szintézist gátolja, lupusz nefritisz fenntartó és extrarenális manifesztációk kezelésére is alkalmazzuk. A metotrexát egy antimetabolit, amely a DNS szintézisét, javítását és replikációját zavarja a dihidrofolát-reduktázhoz való kötődése révén, ezáltal csökkentve a purin szintézist. Hatékony a bőr- és ízületi manifesztációk kezelésében, valamint javítja az anti-DNS és komplement szinteket. (30) A mikofenolát mofetil a guanozid nukleotidok kimerülését okozza a T- és B-sejtekben, így gátolja a proliferációt, csökkenti a limfociták és monociták toborzását a gyulladt szövetekben és mérsékli a nitrogén-monoxid makrofágok általi szövetkárosító hatását. (31) A kalcineurin inhibitorok megakadályozzák bizonyos transzkripciós faktorok transzlokációját, így gátolva elsősorban a T-sejteket és a B-sejt aktivációt. Továbbá közvetlen hatással vannak a vesére, stabilizálva a podocitákat, csökkentve a mezangiális proliferációt és javítva a proteinuriát, így effektívek lupusz nefritiszben és vesetranszplantációs immunszuppresszívumként is. A voklosporin kedvezőbb mellékhatás-profilú kalcineurin inhibitor a takrolimuszhoz vagy a ciklosporin A-hoz képest, lupusz nefritiszben MMF-vel kombinálva törzskönyvezték. (32) A ciklofoszfamid magas toxicitású alkiláló szer, mely gátolja az antitest termelést. Lupusz nefritisz és olyan súlyos lupuszos manifesztációk, mint a központi idegrendszeri tünetek kezelésére alkalmazzuk, de manapság már inkább a kevésbé toxikus immunszuppresszánsokat részesítjük előnyben. (33)

A biológiai terápiás készítmények közül az elsőként alkalmazott B-sejt ellenes (anti-CD20) rituximab nem teljesítette az elsődleges végpontokat SLE-ben, ezért nem törzskönyvezett, ugyanakkor az ajánlásokban másod-, harmadvonalbeli szerként szerepel, főleg nefritisz, neurológiai és hematológiai érintettség (hemolitikus anémia, trombocitopénia) esetén. A belimumab egy olyan monoklonális antitest, amely a B-sejt túlélését szabályozó BAFF (B-sejt aktiváló faktor) ellen hat, és törzskönyvi indikációval rendelkezik középsúlyos, súlyos SLE-

ben és lupusz nefritiszben is. (34–36) Az anifrolumab egy teljesen humán immunglobulin G1 monoklonális antitest, amely az IFN-I receptor 1-es alegységének jelátvitelét gátolja. Törzskönyvezték szintén közép súlyos és súlyos aktív SLE kezelésére. (37,38) Az SLE kezelésében számos más terápiás célpontot is kipróbáltak vagy fejlesztenek, például Jak/stat útvonal vagy tirozin-kináz gátlók (baricitinib, tofacitinib), kostimuláció gátlók (abatacept) érhetőek el klinikai vizsgálatok keretében. (39)

Szövődményes esetekben szükség lehet még intravénás immunglobulin (IVIG) terápiára, mely csökkenti a betegségaktivitást és hatékony veseérintettség, lupusz miokarditisz, trombocitopénia és neuropszichiátriai lupusz esetén. (40)

Az elmúlt években német kutatók számoltak be a CAR T-sejt (kiméra antigén receptor T-sejt) kezelés sikerességéről a betegség kezdeti fázisában alkalmazva, súlyos, terápia refrakter esetekben. (41)

Az SLE a beteg részéről is jó együttműködést, türelmet igényel, ezért a gondozás része a betegegyesület fenntartása is. Bár az SLE nem gyógyítható, de jól kezelhető betegség, a túlélés az utóbbi 40 évben folyamatosan javuló tendenciát mutat. (42)

3.5. Lupusz nefritisz

A lupusz nefritisz (LN) az SLE egyik legsúlyosabb szervi manifesztációja, jelentős kockázati tényező mind morbiditás, mind mortalitás szempontjából, amely akár végstádiumú vesebetegséghez (ESRD) is vezethet. (43) A vesebiopsziás minták több, mint 10%-ában találnak lupusz nefritisznek megfelelő képet és összesen a teljes SLE-s betegpopuláció kb. 40%-át érinti, ezáltal pedig a leggyakoribb szekunder glomeruláris betegség. (44–46) A betegek körülbelül harmadánál ez az első tünet, amely SLE diagnózishoz vezet. (47) Az LN epidemiológiai adatai, hasonlóan a lupusz kialakulásának esélyéhez és előfordulásához, a világ különböző régióiban eltérő számokat mutatnak az etnikai-társadalmi-gazdasági mutatók függvényében. A LN előfordulása nagyobb arányú az ázsiai, afrikai és hispán származásúak körében a kaukázusiakhoz képest. (48) A LN incidenciája nők körében (kb. 5x) magasabb, mint férfiaknál. Az LN talaján 10-30%-ban alakul ki ESRD a betegség első 10 évében. Az alacsonyabb gazdasági státusz független rizikófaktora a LN miatti végstádiumú vesebetegség kialakulásának (49), míg a férfi nem és a kezdeti magasabb kreatininszint a kaukázusiaknál jelent csak rizikófaktort. Etnikai hovatartozás szerint az afrikai és hispán betegeknek a legmagasabb az esélye a krónikus vesebetegség kialakulására, a LN miatti halálra, valamint a magas betegségaktivitásra és a gyakori relapszusokra. (50,51)

Mivel lupusz nefritiszben tartós és folyamatos elváltozások érintik a vesét mind strukturálisan, mind funkcionálisan, minden LN-es betegnek krónikus vesebetegsége (CKD) van. (52) A CKD stádiuma befolyásolja a betegek egészségi állapotát és gyermekvállalási lehetőségeit. Perzisztens proteinúriával járó CKD a glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) csökkenésével vagy anélkül, elősegíti a szív- és érrendszeri betegségek kialakulását (CVD) olyan mechanizmusokon keresztül, mint a renális vérszegénység, a renin-angiotenzin rendszer (RAS), a mineralokortikoid receptor jelátvitel, fibroblaszt növekedési faktor-23 (FGF23) aktiválása. (53–55) Mindezek mellett az anti-angiogén metabolitok retenciója, a proaterogén és proinflammatorikus lipidek poszttranszlációs módosítása, a vaszkulátúra kalcifikációja, az intesztinális mikrobióta eltolódása és az állandó szisztémás gyulladás is hozzájárul a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához. A CKD ezen túl másodlagos immunhiányt idézhet elő az immunszuppresszív metabolitok károsodott veseürülése, az immunregulátor fehérjék fokozott termelése és a vesén keresztüli immunglobulin veszteség révén. Ezért a CVD és a fertőzések a leggyakoribb halálokok a lupusz nefritisszel szövődött SLE-ben. (56–59)

3.6. A lupusz nefritisz patogenezeise

Hasonlóan az alapbetegség patogenezéséhez, az LN-hez vezető folyamatok is igen komplexek, számos intra- és extrarenális mechanizmus járul hozzá. A genetikai fogékonyság vizsgálatok leginkább a TGF- β útvonal polimorfizmusai voltak összefüggésbe hozhatóak LN kialakulásával egy kínai tanulmány szerint. (60) Ezen kívül a MERTK (mer-tyrozin kináz)-gén variánsait vizsgálták, melyek az apoptózis szabályozásában játszanak szerepet és ezáltal a végstádiumú vesebetegség rizikóját befolyásolhatják lupusz nefritiszben. (61,62) Olyan epigenetikai tényezők is hozzájárulnak a veseérintettség kialakulásához, mint például a nem kódoló RNS-ek egyre jobban megismert szerepe, melyek a mikroRNS-ek általános gátló hatását erősíthetik vagy csökkenthetik. Ennek a bonyolult epigenetikai szabályozó rendszernek a diszfunkciója különböző szinteken károsodhat mind SLE-ben, mind LN-ben. (63)

Az LN-re hajlamosító környezeti tényezők többnyire megegyeznek az alapbetegség patogenezésében szerepet játszó faktorokkal, kiemelve az UVB sugárzás szerepét, mely IL-17 függő módon képes stimulálni a neutrofilek migrációját a veseszövetbe, ezáltal közös patogén a gyulladás triggerelésében a bőr és a vese manifesztációkban. (64) A táplálkozás szerepe is egyre jobban vizsgált terület az autoimmun betegségekből, már ismert az áteresztő bél szindróma, mint rizikótényező, valamint az omega-3, D- és E-vitaminok kedvező hatása lupuszban, beleértve a LN-t is. Újabban a kurkuma gyulladáscsökkentő, valamint proteinúriát

mérséklő hatásáról vannak adatok LN-ben, de ennek vizsgálatai még folyamatban vannak. (65–67)

A lupusz nefritisz immunpatomechanizmusa szintén bonyolult folyamatok összességét foglalja magába. A különböző autoantitestek immunkomplex képződéshez, majd azok lerakódásához vezetnek a veseglomerulusokba és az interstíciumba, aktiválva az immunrendszer többi tagját, kiemelten TLR-en keresztül az antigén prezentáló sejteket (APC-eket), a plazmacitoid dendritikus sejteket (pDC-k), melyek beindítják az INF-1 és TNF- α termelést. (68) Az anti-DNS-en kívül számos egyéb autoantitest is felfedezésre került LN patogenezisének vizsgálata során, melyek egymással keresztreakálhatnak (mint például az α -aktinin és az anti-DNS) és különböző pontokon akcelerálják a gyulladásos folyamatokat. Ide tartoznak az anti-C1q, anti- α -aktinin, anti-nukleoszóma és antikardiolipin antitestek. Míg az anti-DNS antitestek a NETosis folyamatát gyorsítják, addig az antikardiolipin antitestek a mezangiális sejtek apoptózisát stimulálva közvetlen hatást is kifejtenek. Újabb kutatások alapján az enoláz-1 (anti-ENO1), anti-hisztón2 (anti-H2), anti-NET antitest (ANETA) és az anti-szuperoxid-diszmutáz (anti-SOD2), ez utóbbi antioxidáns folyamatokat megzavarva is részt vesz az LN patogenezisében. (68–70)

A komplementrendszer szerepe kettős az LN patogenezisében, hiszen az immunkomplexek korai komplement válasz általi eltávolítása egy védőmechanizmus, melyet bizonyít a komplement defektusok vizsgálata, ugyanakkor a komplementrendszer kontrollálatlan aktiválódása vesekárosodáshoz vezet. (71) Egyre több kutatás alátámasztja, hogy nem csak a klasszikus, de az alternatív és lektin útvonal aktivációja is hozzájárul a betegség kialakulásához. (72) A plazma C3 és C4 komplement szint csökkenése indirekten jelzi az immunkomplex képződést, a C3 komplement szint csökkenése pedig korrelál a LN-es fellángolással. (71) A sejthez kötött komplement fragmentumok is részt vesznek a gyulladás kiváltásában, ilyen például az eritrocita-kötött Cd4, melynek magas szintje szintén az aktivitással korrelál, illetve a peritubuláris kapillárisokban kimutatott Cd4-lerakódás rossz prognózisra utal. (73) A komplement útvonalak LN patogenezishez való hozzájárulásának egyre jobb megértése új terápiák kidolgozásához vezethet, ez a megközelítés azonban nem egyszerű a komplement rendszer fentebb említett kettős szerepe miatt. (71)

A neutrofilek a fokozott NETosis folyamata révén kulcsszereplők az LN patogenezisében. Vesebiopsziás mintákban bár kevés neutrofil beszűrődés mutatható ki, de a szöveti faktort és IL17A-t tartalmazó NET-ek jelenléte kimutatható LN proliferatív formáiban

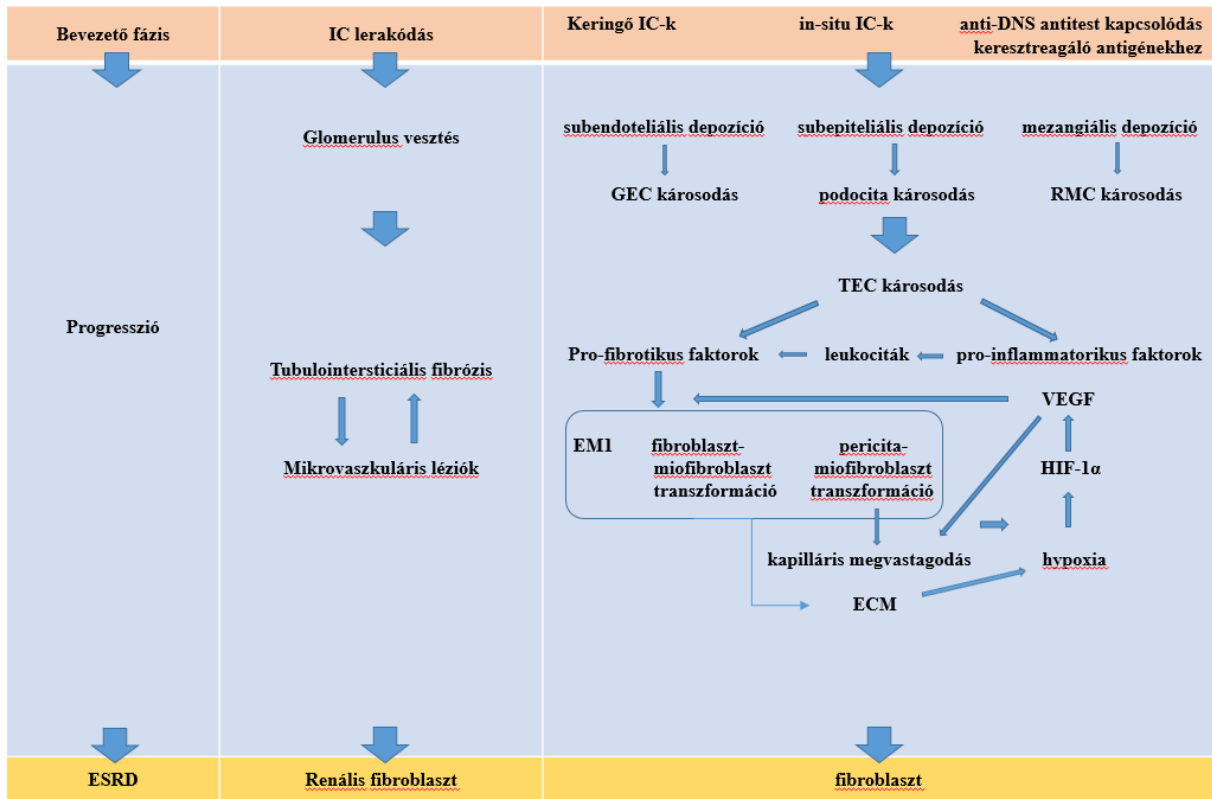
tromboinflammációt és fibrózist okozva sejtes elemek hiányában is. (74) A neutrofil és limfocita aránynak, a keringő NET-ek maradványainak és az ANETA-nak a meghatározása biomarkerként előre jelezhetik az LN aktivitását és prognózisát. (75) A monocita-makrofág sejtek infiltrációja a veseszövetbe szintén emeli a rossz prognózis esélyét. Kiemeli a monociták szerepét, hogy a vizeletben mintegy biomarkerként mért monocita kemotaktikus fehérje 1 (MCP-1) magas szintje, mely a monociták vesébe történő migrációját segíti, összefüggést mutat az LN korai aktivitásával, ezáltal segítség lehet a korai diagnosztizálásban. (76)

A limfociták közül a T-sejtek fontos patogén altípusához tartozik a helper (Th-sejt) és a folliculáris T-helper sejt (TFH). Tfh/Treg sejtarány növekedése jellemző a LN-es betegek perifériás vérében, a veseszövetben pedig a Tfh1-sejtek infiltrációja mutatható ki. (77) A SLAM-hoz kapcsolódó fehérje (SAP) szabályozza a Tfh és Th-sejtek működését azzal, hogy kötődik a kostimuláló jelátviteli limfocita aktiváló molekula család (SLAMF) receptoraihoz, amelyek közvetítik a T- és B-sejtek közötti kölcsönhatásokat. A SAP és SLAMF a Th-dependens B-sejtek kérését segíti elő. A keringésben kimutatható SAP+Th-sejtek előfordulása a betegségaktivitással összefügg. (78) A B-limfociták közül a memóriasejtek mitokondriális diszfunkciója és ezáltal a megnövekedett antitesttermelés is szerepet játszik LN patogenezisében. (79)

Újabb felfedezés, hogy a dendritikus sejtek közül a CD163 pozitív sejt is jellemzően erős kölcsönhatásban áll a CD4+ T-sejtekkel, így a vesén belüli T-sejt proliferációhoz, aktiváláshoz és a Th1/Th17 fenotípus felé történő eltolódáshoz hozzájárul. A sérült tubuláris epitél sejtek pedig ezeket a DC-eket odavonzzák a vesébe. (80)

A vesében lévő sejtek is közreműködnek a krónikus gyulladás fenntartásában kóros működésükkel vagy elváltozásaikkal. A tubuláris epitélsejtek integritásának meg bomlása további autoimmun folyamatokat generál, mint például az anti-DNS kötődése révén a gyulladásos citokinek felszabadulása. Ezen túl a B7-H4 kostimuláló molekulát is kifejezik a felszínükön, ezáltal aktiválva a T-sejteket, majd IFN-1 úton keresztül a BAFF szekréciót. Mindez pedig hozzájárul a terciér limfoid szövet lokális formációjához a vesében. A tubuláris epitélsejtek a citokinek felszabadításán kívül profibrotikus faktorokat is termelnek. (81,82) A podociták károsodása a TLR-eken keresztül a veseszületett immunrendszert aktiválja, valamint a félholdképződésben is részt vesz. (83) A renális endotél-podocita interakció az mTOR útvonalon keresztül endokapilláris hipercellularitáshoz és további podocita károsodáshoz vezet. (84) A gyulladásos sejtek beszűrődése a mezangiális sejteket fokozott extracelluláris mátrix

termelésre és proliferációra sarkallja, elősegítve a glomeruláris fibrózist. A szubendoteliális immunkomplex lerakódás pedig a glomeruláris endotél sejtek fokozott apoptózisát, a koaguláció/fibrinolízis egyensúly megborulását és az angiogenezis gátlását váltja ki. (85,86) Egyre több kutatás világít rá, hogy a vese rezidens sejtei tehát nem csak elszenvedői az autoimmun folyamatoknak, hanem aktív résztvevői is. A LN-ben végbemenő patogenetikai lépéseket, melyek az aktív gyulladástól vesefibrózishoz és végző soron az ERDS kialakulásához vezet a 3. ábra foglalja össze. (87)



3. ábra: A lupusz nefritisz patogenetikai lépései a gyulladástól a fibrózisig (87)

rövidítések: ECM, extracelluláris matrix; EMT, epiteliális-mezenchimális tranzíció; ESRD, vég stádiumú vesebetegség; GEC, glomeruláris endotél sejt; HIF-1 α , hipoxiaindukálható faktor-1 α ; IC, immun komplex; LN, lupusz nefritisz; RMC, renális mezangiális sejt; TEC, renális tubuláris epiteliális sejt; VEGF, vaszkuláris endoteliális növekedési faktor

3.7. A lupusz nefritisz diagnosztikája, klasszifikációja

SLE-s betegeinknél rendszeres időközönként végzünk laboratóriumi vizsgálatokat (vizelet, szérum kreatinin, vesefunkció stb.) az esetleges vesekárosodás felmérésére, melyek gyakorisága egyénre szabott. Aktivitás esetén külön figyelmet igényel a magas anti-DNS titer és alacsony komplement szintek (különösen C3 és C4). Amennyiben pozitív vizeletüledék jelenik meg tartós hematuriával (5 vagy több vvt/HPF) és/vagy emelkedett kreatininszinttel,

és/vagy cilinderekkel, proteinuriával, úgy felmerül a LN diagnózisa, melyet (kontraindikáció hiányában) vesebiopsziával kell megerősíteni. A biopszia fontos a vesekárosodás jellegének meghatározásához, egyéb jellegű vesekárosodás okainak kizárásához, az LN hisztopatológiai altípusának meghatározásához és az aktivitás/krónikus károsodás felmérésében, ezáltal esszenciális a terápia meghatározásában. A vesebiopszia tehát javasolt minden olyan SLE-s beteg esetében, akiknek napi 0,5 gr-ot meghaladó perzisztáló proteinuriája van, főleg, ha ehhez hematuria és/vagy cellularis cilinderek jelenléte is társul a vizeletüledékben. Olyan esetekben is megfontolandó, amikor aktív vizelet üledék vagy krónikus vesebetegség alakul ki és más egyéb okkal ez nem magyarázható. A szövettani klasszifikációra az ISN/RPS 2003-as hisztológiai klasszifikációja szolgál, melyet 2018-ban felújítottak. (88–90)

3.8. A lupusz nefritisz terápiaja

A lupusz nefritisz kezelésre mind az EULAR, mind a KDIGO ajánlás aktualizált, tartalmazza az újonnan törzskönyveztetett készítményeket, alternatív kezelési módokat. (28,91) Az elvekben mindkét ajánlás megegyezik, de a KDIGO részletesebb, emiatt ezt ismertetjük.

Tekintet nélkül a klasszifikációra, minden veseérintett betegnél alapvető a rizikócsökkentő kezelés. A kardiovaszkuláris rizikót a vérnyomás normalizálásával, a diszlipidémia kezelésével, a krónikus vesebetegség progressziójának esélyeit szintén a vérnyomás optimalizálásával, nátriumszegény diétával, nefroprotektív gyógyszerek alkalmazásával (RAAS és SGLT2 gátlók) és nefrotoxikus ágensek kerülésével tudjuk csökkenteni. Az általános kezeléshez hozzátartozik a megfelelő (pl. pneumococcus és influenza elleni, nem élő) vakcináció, valamint a kalcium és D-vitamin pótlás. A gyógyszeres kezelésben minden lupuszos betegnél, így izolált veseérintettség esetén is, ajánlott a hidroxikloroquin bázisterápia hosszútávon, ahogyan azt az előzőekben már tárgyaltuk.

I-es vagy II-es típusú lupusz nefritiszben mérsékelt proteinuria esetén az immunszuppresszív terápia megválasztását az egyéb extrarenális manifesztáció vezeti, míg nefrotikus mértékű proteinuria esetén az immunszuppresszív terápia mellett a nefrózis szindróma kezelése elsődleges. A nefrózis szindróma bázisterápiája a sómegszorítás, a fehérjeürítéstől függő adekvát fehérjebevitel, ödéma csökkentő kacsdiuretikum kezelés, lipidcsökkentő terápia, 25 g/liter alatti szérum albumin esetén pedig tromboprofilaxis (LMWH vagy VKA preferált). Nefrotikus mértékű proteinuria esetén, azaz amikor a podocyta károsodás kifejezett, a szteroid terápia igen effektívnek bizonyult, de a szteroid leépítés során a relapszusokra gyakrabban lehet

számítani sajnos. Ezt megelőzendő I és II-es LN esetén is ajánlott fenntartó terápiaként kisdózisú szteroid és egyéb (MMF/AZT/CNI) immunszuppresszáns alkalmazása.

III és IV-es LN esetén indukcióra glükokortikoid és MMF vagy kisdózisú intravénás ciklofoszfamid vagy belimumab (10 mg/kg iv. 2 hetente 3x majd 4 hetente akár 2,5 évig) és MMF/ciklofoszfamid vagy MMF és kalcineurin inhibitor ajánlott. Indukciós kezelésként pulzus szteroid (3 napig 0,25-0,5 gr/nap metilprednisonolon iv.), majd fokozatos (minél hamarabbi) dózis leépítés szükséges, amennyiben a kezelés hatásos. Cél, hogy 6 hónap alatt 5 mg/nap prednisonon ekvivalens dózis alá csökkentsük a szteroidot a hosszútávú mellékhatások kivédése érdekében. Az immunszuppresszív terápia megválasztása függ az egyéni preferenciáktól is, pl. későbbi gyermekvállalási szándék esetén MMF-et (napi 2x1500 mg po.) előnyben részesítjük a ciklofoszfamiddal (indukciós csökkentett dózsisú Euro lupus protokoll: 500 mg iv. 2 hetente 3 hónapig vagy magas dózisban NIH protokoll szerint 0,5-1 mg/m² havonta iv. 6 hónapig vagy 1-1,5 mg/kg/nap po. 3 hónapig) szemben. A voklosporint (napi 2x23,7 mg po.) relatíve megőrzött vesefunkció (GFR >45) esetén alkalmazzuk és igen effektív a podocitászérüléssel járó nefrotikus formákban. Tripla immunszuppresszív kezelést (szteroid+belimumab+MMF/ciklofoszfamid) használunk indukcióra ismételt fellángolásoknál vagy amennyiben a krónikus vesebetegség kialakulásának esélye magas. Tripla immunszuppresszánsként voklosporin, MMF, gyorsan leépített szteroiddal kombinálva effektívebbnek bizonyult, mint az MMF gyorsan leépített szteroiddal kombinálva, hasonló adverz esemény előfordulási aránnyal. Egyéb immunszuppresszánsok, mint például a leflunomid vagy azatioprin szteroiddal kombinálva, csak akkor jön szóba, ha egyéb terápiák nem tolerálhatóak a beteg számára vagy nem érhetőek el, de ezek alkalmazására ritkán kerül sor, mivel hatékonyságban egyértelműen inferiorok. Amennyiben az indukciós kezelés hatástalan vagy perzisztálóan magas a betegségaktivitás, úgy rituximab (1000 mg iv. a 0. és 14. napon) alkalmazása is megfontolandó indukcióra. Fenntartó terápiára elsősorban MMF (napi 2x750-1000 mg po.) ajánlott, amennyiben a beteg nem tolerálja vagy várandósságot tervez, úgy azatioprinra (1-2 mg/kg/nap po.) váltás lehetséges. Ha sem MMF-et, sem azatioprint nem tolerál a beteg, akkor kalcineurin inhibitor (terhességben takrolimusz és ciklosporin biztonságos) vagy leflunomid (10-20 mg/nap po.) vagy mizoribine (utóbbit Japánban alkalmazzák főleg) jön szóba. Fenntartó terápiaként szteroidot a legkisebb hatásos dózisban alkalmazzuk, 1 évet meghaladó komplett renális válasz esetén pedig elhagyandó. LN-ben a kezelés hosszú, az indukciós kezelés 3-6 hónapig tart, majd áttérünk fenntartó kezelésre. Proliferatív LN-ben a kezelésnek (indukciós+fenntartó terápia) minimum 3 évig kell zajlania.

III- és IV-es LN kezelés nélküli prognózisa igen rossz, ezért ebben a betegcsoportban a terápiás adherencia fontosságára külön hangsúlyt érdemes fektetni.

Membranózus (class V.) LN-ben mérsékelt proteinuria esetén, hasonlóan az I- és II-es típusú LN-hez, az immunszuppresszív kezelés megválasztását az extrarenális manifesztáció vezetheti, ha azonban a proteinuria nefrotikus mértékű akkor szteroid és egyéb immunszuppresszáns (MMF/CNI/ciklofoszfamid/ rituximab stb.) kombinációja ajánlott.

A betegségfolyás követésére használjuk a terápiára adott válaszreakciókat, melyek a következők lehetnek: komplett renális válasz: napi 0,5 gr alá csökkent proteinuria és az eGFR stabilizálódása vagy 10-15%-os növekedése a kiindulási értékhez képest 6-12 hónappal az indukciós terápiát követően. Parciális renális válasz: a napi proteinuria felére csökkent a kiindulási értékhez képest vagy 3 gr alatt van és az eGFR stabilizálódott vagy 10-15%-ot javult a kiindulási értékhez képest 6-12 hónappal a terápia elkezdését követően. Non-responder státusz: a terápia elkezdését követő 6-12 hónapban sem sikerül parciális vagy komplett renális választ elérni. Utóbbi esetben meg kell vizsgálnunk a beteg terápiás adherenciáját, amennyiben van rá lehetőség úgy gyógyszer szintet nézünk a plazmából, hogy terápiás tartományon belül van-e (pl. takrolimusz céltartománya: 4-6 ng/ml). Meg kell fontolnunk, hogy van-e olyan egyéb komponens a vesekárosodásban, melyet más kezeléssel javíthatunk (pl. trombotikus mikroangiopátia: TMA, krónikus károsodási pontszám újraértékelése esetleges újabb biopszia alapján). Ha trombotikus mikroangiopátia gyanúja is felmerül, akkor az antifoszfolipid antitestek vizsgálatán kívül (melynek vizsgálata veseérintettség nélkül is javasolt), ADAMTS 13 aktivitást és antitesteket kell néznünk. Az eredmény megérkeztéig is javasolt kezelni a TMA-t, hogyha a társuló TTP rizikója magas. Amennyiben alacsony az ADAMTS 13 aktivitás vagy igazoljuk az antitesteket, akkor plazmacsere kezelés és szteroid, majd rituximab és/vagy kaplacizumab terápia elkezdése indokolt. Hogyha az ADAMTS 13 aktivitás normális, de antifoszfolipid antitestek kimutathatóak, akkor antikoagulálás szükséges és plazmacsere kezelés megfontolandó. Ha TTP és APS sem igazolódik, úgy a TMA egyéb etiológiáját is figyelembe véve (komplement mediált trombotikus mikroangiopátia) eculizumab (anti-C5 antitest) adása jöhet szóba. Amennyiben perzisztálóan aktív a betegség, úgy a terápia váltás megfontolandó (pl. rituximab vagy egyéb biológiai kezelés hozzáadása, klinikai vizsgálatba történő betegbevonás, parenterális emelt dózisu pulzus ciklofoszfamid alkalmazása). Ha sikerül remissziót elérni, de később relapszus következik be, úgy ajánlott a már korábban alkalmazott effektív vagy egyéb indukciós terápia újratekzdése. Nagyon fontos kiemelni betegeink számára, hogy aktív lupusz nefritisz esetén terhességet ne tervezzenek, lehetőleg minimum 6 hónapot

ajánlott várni inaktív betegség esetén is lupusz nefritiszes előzménnyel. Terhesség esetén a 16. gesztációs hétig alacsony dózisú aszpirin elkezdése, a hidroxikloroquin folytatása javasolt. A hidroxikloroquin, szteroid, azatioprin, tacrolimus és ciklosporin biztonságos immunszuppresszánsnak számítanak terhességben is.

A klinikai vizsgálatok keretében kipróbált anti-IL-6 sirukumab és a laquinimod nem hozta a kívánt eredményeket. B-sejt gátló kezelés (rituximab, ocrelizumab), kostimulációgátlás (abatacept) vagy anti-IL-6 hozzáadása a standard indukciós terápiához szintén nem mutatott superioritást II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban. Egy prospektív pilot tanulmányban azonban a rituximab hatásosnak bizonyult szteroidspórolás céljából alkalmazva. (92) Az eddigi klinikai vizsgálatok negatív eredményei azonban nem zárják ki egyes új gyógyszerek terápiás szerepét azokban a betegekben, akik a standard terápiára nem reagálnak jól. Klinikai vizsgálatok közül az obinutuzumab (potens B-sejt gátló) hozzáadása a standard terápia (MMF+szteroid) mellé jobb renális választ eredményezett aktív proliferatív LN-ben. (93) Hasonlóképpen a nem veseérintett betegek kezelésére már törzskönyvezett anifrolumab (anti-IFN-1R) hozzáadása szintén javította a renális mutatókat, ennek III. fázisú klinikai vizsgálata még zajlik.

Krónikus vesebetegség 1-2 stádiumában is szoros, míg 3-5 stádiumában már állandó a konzultáció nefrológus és immunológus gondozó orvosok között. Végstádiumú vesebetegség kialakulása esetén vesepótló kezelésre van szükség. Hemodialízis vagy peritoneális dialízis alkalmazása között nincs különbség a túlélésben, így a vesepótló kezelés módjának megválasztása inkább a beteg egyéni preferenciáján, valamint egyéb társbetegségein alapul. (94) ESRD kialakulása esetén a lupuszos aktivitás általában mérséklődik, ugyanakkor fellángolások továbbra is előfordulhatnak, ezért fontos ezek rendszeres monitorozása. A klinikai kimenetel annál kedvezőbb minél kevesebb időt tölt el a beteg vesepótló kezelésen, ezért az LN inaktív szakaszában (extrarenális klinikai aktivitás sincs legalább 6 hónapja) vesetranszplantáció megkísérelhető. Az élő donoros transzplantációval jobbak az eredmények. (95) A műtét előtt ismét ellenőrizni kell az antifoszfolipid antitesteket, mivel azok jelenlétében vaszkuláris komplikációk adódhatnak. Ezt megelőzendő, amennyiben APS igazolódik, úgy TAG/antikoaguláns terápia ajánlott, a HCQ folytatása mellett. Az LN visszatérhet a transzplantált vesében is, de ennek esélye kicsi és a fellángolások alkalmával sem veszítjük el az allograftot általában. (91)

4. Célkitűzések

Több munkacsoport a lupusz nefritiszt negatív prognosztikai tényezőként tartja számon. Ugyanakkor a diagnosztikai és terápiás lehetőségek is változtak az utóbbi évtizedekben, emiatt célunk volt megvizsgálni, hogy a DE ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszéken:

1. A lupusz nefritisz (LN) előfordulási gyakorisága.
2. Összehasonlítottuk a LN-es és nem LN-es betegek klinikai sajátosságait, terápiáját, túlélését, halál okait, és prognosztikai tényezőket kerestünk.
3. Összesen 30 évet vizsgáltunk és két 15 éves periódust hasonlítottunk össze, hogyan változott a lupusz nefritisz klinikai képe és kezelési módja centrumunkban.

Munkánk második részében a lupusz nefritisz betegek adataival foglalkoztunk. Magyar adatok a lupusz nefritisz klinikai jellemzőiről az utóbbi 10 évben nem állnak rendelkezésre.

1. Vizsgáltuk, hogy a különböző szövettani típusok esetén van-e különbség a lupusz nefritisz lefolyásában.
2. Kerestük azokat a prognosztikai faktorokat, melyek befolyásolhatják a krónikus vesebetegség progresszióját és a végstádiumú vesebetegség kialakulását.
3. Vizsgáltuk a komplett-, parciális renális választ adó és a terápiára nem reagáló betegek közötti klinikai lefolyást, laboratóriumi paramétereiket.

5. Betegek és módszerek

5.1. A vizsgálatok betegei

A Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott 384 SLE-s betegünk adatait gyűjtöttük össze retrospektív módon számítógépes adatbázisunk, az e-Medsolution és UDMed rendszer segítségével. Az első vizsgálatba a 384 beteg adatait dolgoztuk fel. Közülük 127 betegnél igazolódott lupusz nefritisz, így a munka második felébe ezeket a betegeket vontuk be. A vizsgálati periódus az első vizsgálat során 1990-2020 közötti időszak volt, a másodikban 2022-ig követtük a csak lupusz nefritiszos betegeket. A betegek adatait (életkor, nem, laboratóriumi eredmények, SLE manifesztáció, lupusz nefritisz) táblázatokba rendszereztük.

5.2. SLE és APS diagnosztikája

Az SLE diagnózist az éppen aktuálisan érvényben lévő 1997-es ACR, a 2012-es SLICC és a 2019-es ACR/EULAR klasszifikációs kritériumok alapján mondtuk ki, de a vizsgálatunkba bevont minden beteg teljesítette az SLE 2019-es ACR/EULAR klasszifikációs kritériumait is. (20,96,97) Az APS diagnózist a 2006-os Sydney-i kritériumok alapján állítottuk fel, valamint minden beteg megfelelt a 2023-ban revideált APS ACR/EULAR klasszifikációs kritériumoknak is. (98,99)

5.3. Krónikus szervi károsodások, alacsony betegségaktivitás, remisszió meghatározása

A krónikus szervi károsodások értékeléséhez a SLICC/ACR károsodási indexet (SDI) használtuk, amely a krónikus szervi károsodások követésére szolgál SLE-s betegekben. A kialakult károsodások az SLE diagnózist követően számítanak, azok száma az időben nem csökkenhet. (100)

Az alacsony betegségaktivitás (LDA-low disease activity) és remisszió definíciója nemzetközi ajánlásoknak megfelelően történt. (26,101)

5.4. Lupusz nefritis szövettani értékelése

A vese szövettani mintavétele a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet, Nefrológiai Tanszékén történt, a vesebiopsziás minták értékelését a DE ÁOK Patológiai Intézetben végezték nagy tapasztalattal rendelkező nefrológus, illetve nefropatológus kollégák. A szövettani leírásra az aktuális klasszifikációt WHO, ISN/RPS2003, ISN/RPS2018-at használtuk. (88,102,103) Az aktivitási és krónicitási index számítására a 2005 után igazolt lupusz nefritisztes betegeknél volt lehetőségünk, összesen 83 betegnél.

5.5. Komplet és parciális renális válasz, krónikus vesebetegség definíciója

A komplett, parciális renális választ és a krónikus vesebetegség stádiumait a KDIGO irányelveinek megfelelően definiáltuk. Komplet renális válasz esetén a proteinuria mértéke 6 hónap alatt 0,5 gramm alá csökkent, a kreatininszint visszatért a kiindulási értékre. Parciális renális válasz esetén a proteinuria 6 hónap alatt feleződött, a szérum kreatininszint stabilizálódott vagy javult, de nem tért vissza a kiindulási értékre. A krónikus vesebetegség (CKD) stádiumait alapul véve a CKD 1-es és 2-es stádiumú betegek egy csoportba kerültek, klinikai jellemzőiket a CKD 3-5-ös stádiumú betegekével vetettük össze. A CKD 3-as stádiumot úgy definiáltuk, hogy az eGFR nagyobb, mint 30, de kisebb, mint 60 mL/perc/1,73 m² legalább 3 egymást követő hónapban és a későbbiekben sem javult, a CKD 4 stádium esetén az eGFR nagyobb, mint 15, de kisebb, mint 30 mL/perc/1,73 m² legalább 3 egymást követő hónapban, míg a CKD 5 csoportba azok a betegek kerültek, akinek az eGFR értéke 15 mL/perc/1,73 m² alatti volt és/vagy rendszeres dialízis kezelésre vagy vesetranszplantációra szorultak (ESRD). (91,104) Az ESRD-s betegek klinikai jellemzőit a nem ESRD-s betegek adataival hasonlítottuk össze.

5.6. Laboratóriumi módszerek

Immunszerológiai vizsgálatokat 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-DNS (Orgentec, Mainz, Németország), anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP, anti-Sm, (Hycor Biomedical, Garden Grove, Kalifornia, USA) valamint az antifoszfolipid antitestek (anti-kardiolipin (aKL) IgG/IgM, anti-β2glikoprotein I (αβ2GPI) IgG/IgM - Orgentec, Mainz, Németország). A C3 és C4 komplement faktorok (Siemens AG, München, Németország) szintjét nefelometriás módszer segítségével mértük. Az összkomplement CH50 szintet (CH50)

hemolítikus immunoassay segítségével határoztuk meg. Minden laboratóriumi vizsgálat standardizált körülmények között, a gyártó utasításai szerint történt a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetben.

5.7. Statisztikai módszerek

5.7.1 Első vizsgálat statisztikai módszerei

A statisztikai elemzések az SPSS Statistics for Windows, Version 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) és GraphPad Prism version 9.5 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California USA) szoftverek alkalmazásával készültek. Metrikus adatok esetén átlag és standard deviáció (SD), valamint medián és interkvartilis tartomány (IQR) számítása történt. Egyes változók összehasonlítása paraméteres két-mintás t-próbával vagy nemparaméteres Mann-Whitney U-teszttel történt a vizsgált csoportok között. Kategorikus adatok esetén gyakoriság (%) számítása, egyes változók közötti összefüggés vizsgálata Pearson-féle χ^2 -próbával és Fisher-féle egzakt teszttel történt. A diagnózistól számított túlélés becslésére Kaplan-Meier analízis, a túlélési görbék összehasonlítására pedig log-rank teszt került alkalmazásra. Szignifikáns log-rank teszt esetén egyváltozós Cox-regresszióból származó veszélyhányados (hazard ratio, HR) került becslésre. Az SDI optimális cut-off értékének, mint a halálozás prognosztikai tényezőjének meghatározása Receiver Operating Characteristic (ROC) analízissel történt. Kétoldalú statisztikai próbák, a szignifikancia szint $<0,05$, mely p -értékként és/vagy 95%-os megbízhatósági tartományként (95% MT) került feltüntetésre.

5.7.2. Második vizsgálat statisztikai módszerei

A statisztikai elemzések az SPSS Statistics for Windows, Version 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) és GraphPad Prism version 9.5 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California USA) szoftverek alkalmazásával készültek. A metrikus adatok normális eloszlásának vizsgálata Shapiro-Wilk teszttel történt. A metrikus adatok medián és interkvartilis tartomány (IQR) formában kerültek kifejezésre, az egyes változók összehasonlítása nemparaméteres Mann-Whitney U-teszttel történt a vizsgált csoportok között. A kategorikus adatok gyakoriság (%) formában kerültek kifejezésre, az egyes változók közötti összefüggés vizsgálata Pearson-féle χ^2 -próbával és Fisher-féle egzakt teszttel történt. A krónikus veseelégtelenség progressziójának prediktorai egyváltozós és többváltozós bináris logisztikus regressziós elemzések révén kerültek azonosításra, melyek eredményeinek értékelése esélyhányados (odds ratio, OR) segítségével történt. Az egyváltozós elemzésbe a

Mann-Whitney U-teszt vagy a Pearson-féle chi-négyzet teszt és a Fisher-féle egzakt teszt $p < 0,05$ értékű változói kerültek bevonásra a túlillesztés elkerülése érdekében, míg a többváltozós elemzésbe csak az egyváltozós elemzésben $p < 0,05$ értékű változók kerültek bevonásra. Az aktivitási index (AI) és krónicitási index (KI) optimális cut-off értékének meghatározására - mint a krónikus veseelégtelenség 3–5. stádiumba történő progressziójának és a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának prognosztikai faktorai - Receiver Operating Characteristic (ROC) görbe analízissel történt. Kétoldalú statisztikai próbák, a szignifikancia szint $< 0,05$, mely p -értékként és/vagy 95%-os megbízhatósági tartományként (95% MT) került feltüntetésre.

6. Eredmények

6.1. Az első vizsgálat eredményei

6.1.1. A vizsgált betegek demográfiai jellemzői

A vizsgálatba 384 beteget vontunk be, akik közül 339 nő (88,3%), míg 45 férfi beteg (11,7%) volt. A betegek átlagéletkora a vizsgálatba vonáskor $50,8 \pm 13,4$ év volt, az SLE diagnózisának idején pedig $33,3 \pm 11,9$ év, az átlagos betegségfennállási idő pedig $17,5 \pm 8,0$ év. A vizsgált betegek közül 127-nek (33,1%) volt lupusz nefritisze, míg 257 betegnek (69,9%) nem volt lupusz nefritisze. A demográfiai adatokat a 3. táblázat tartalmazza. A lupusz nefritiszos betegek az SLE diagnózisakor ($28,4 \pm 9,9$ év vs. $35,7 \pm 12,1$ év, $p < 0,001$) és a vizsgálatba vonáskor ($45,3 \pm 11,6$ év vs. $53,5 \pm 13,4$ év, $p < 0,001$) is szignifikánsan fiatalabbak voltak. A nő:férfi arány mindkét csoportban ugyanolyan volt, férfiakban nem volt gyakoribb a lupusz nefritisz.

	LN (n = 127)	nem LN (n = 257)	p-érték
Nem (nő)	114 (89,8)	225 (87,5)	0,525
Életkor, évek	$45,3 \pm 11,6$	$53,5 \pm 13,4$	<0,001
Életkor az SLE kezdetekor, évek	$28,4 \pm 9,9$	$35,7 \pm 12,1$	<0,001
SLE fennállása, évek	$16,9 \pm 8,1$	$17,8 \pm 8$	0,319

Az értékek gyakoriság (%) és átlag \pm SD formában vannak megadva. A p-érték félkövér kiemelés: statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) eredmény.

3. táblázat: Demográfiai adatok a LN-es és nem LN-es betegcsoportban

6.1.2. Klinikai jellemzők és laboratóriumi eltérések a lupusz nefritiszos és nem lupusz nefritiszos betegekben

Összehasonlítottuk a lupusz nefritiszos és nem lupusz nefritiszos betegek klinikai és laboratóriumi eltéréseit. Az eredményeket a 4. táblázat tartalmazza. A klinikai tünetek közül a nem lupusz nefritiszos csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a szubakut kután lupus erythematosus (SCLE) (14,4% vs. 5,5%, $p = 0,010$), diszkoid lupus erythematosus (DLE) (18,3% vs. 4,7%, $p < 0,001$), valamint az SLE-hez társuló antifoszfolipid szindróma (25,7% vs. 16,5%, $p = 0,044$), Sjögren szindróma (11,3% vs. 3,9%, $p = 0,017$) és reumatoid artritisz (21,0% vs. 10,2%, $p = 0,009$). A lupusz nefritiszos betegek körében szignifikánsan gyakrabban fordult elő anémia (86,6% vs. 66,9%, $p < 0,001$) és az anti-RNP pozitivitás (36,2% vs. 26,5%, $p = 0,049$). Egyéb klinikai vagy laboratóriumi paraméterekben nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport között.

	LN (n = 127)	nem LN (n = 257)	p-érték
Klinikai manifesztációk			
<i>Mukokután</i>			
Livedo reticularis	11 (8,7)	19 (7,4)	0,663
Akut bőrléziók	53 (41,7)	93 (36,2)	0,292
DLE	6 (4,7)	47 (18,3)	<0,001
SCLE	7 (5,5)	37 (14,4)	0,010
Alopecia	38 (29,9)	59 (23)	0,140
Fotoszenzitivitás	29 (22,8)	79 (30,7)	0,105
Nyálkahártya fekélyek	16 (12,6)	20 (7,8)	0,128
<i>Szerezitisz</i>			
Pleuritisz	32 (25,2)	63 (24,5)	0,884
Perikarditisz	25 (19,7)	43 (16,7)	0,476
<i>Neuropszichiátriai</i>			
KIR manifesztációk	25 (19,7)	67 (26,1)	0,168
PIR manifesztációk	10 (7,9)	30 (11,7)	0,252
Pszichiátriai manifesztációk	25 (19,7)	45 (17,5)	0,603
<i>Kardiovaszkuláris</i>			
APS	21 (16,5)	66 (25,7)	0,044
Mélyvénás trombózis	17 (13,4)	56 (21,8)	0,048
Pulmonális embólia	4 (3,1)	11 (4,3)	0,781
Akut miokardiális infarktus	3 (2,4)	3 (1,2)	0,402
Sztrók	8 (6,3)	24 (9,3)	0,311
Obliteratív érbetegség	1 (0,8)	1 (0,4)	0,553
Valvulopátia	25 (19,7)	56 (21,8)	0,634
<i>Egyéb</i>			
Poliarthritisz	111 (87,4)	209 (81,3)	0,133
Spontán abortusz (n = 339)	20 (17,5)	36 (16)	0,718
<i>Társult autoimmun betegség</i>			
Reumatoid arthritisz	13 (10,2)	54 (21)	0,009
Sjögren szindróma	5 (3,9)	29 (11,3)	0,017
Szisztémás szklerózis	2 (1,6)	0 (0)	0,109
SDI	1 (0-2)	1 (0-2)	0,782
Laboratóriumi eltérések			
Trombocitopénia	58 (45,7)	92 (35,8)	0,062
Leukopénia	97 (76,4)	175 (68,1)	0,093
Anémia	110 (86,6)	172 (66,9)	<0,001
aß2GPI	67 (52,8)	127 (49,4)	0,538
aKL	83 (65,4)	152 (59,1)	0,240
LA	23 (18,1)	54 (21)	0,504
ANA	113 (89)	212 (82,5)	0,097
Anti-DNS	120 (94,5)	228 (88,7)	0,068
Anti-Sm	52 (40,9)	85 (33,1)	0,130
Anti-RNP	46 (36,2)	68 (26,5)	0,049
Anti-SS-A (Ro)	77 (60,6)	168 (65,4)	0,363
Anti-SS-B (La)	51 (40,2)	119 (46,3)	0,254
ANCA	17 (13,4)	25 (9,7)	0,280
Cryoglobulin	7 (5,5)	6 (2,3)	0,134
Coombs teszt pozitivitás	20 (15,7)	25 (9,7)	0,084

Az értékek gyakoriság (%) és medián (IQR) formában vannak megadva. A p-érték félkövér kiemelés: statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) eredmény.

4. táblázat: A klinikai manifesztációk és a pozitív laboratóriumi eltérések összehasonlítása a LN-es és nem LN-es csoportban

6.1.3. LN-es és nem LN-es betegek kezelésének összehasonlítása

Az SLE kezelését összehasonlítva a LN-es betegek körében szignifikánsan gyakrabban használtunk kortikoszteroidot (100% vs. 93%, $p=0,002$), azatioprint (75,6% vs. 41,6%, $p<0,001$), ciklofoszfamidot (81,1% vs. 20,6%, $p<0,001$), mikofenolát-mofetil (40,9% vs. 2,7%, $p<0,001$) és rituximabot (14,2% vs. 3,5%, $p<0,001$). A nem LN-es betegek körében a klorokin (62,6% vs. 47,2%, $p=0,004$) és metotrexát (23,3% vs. 9,4%, $p=0,001$) adása volt szignifikánsan gyakoribb. (5. táblázat)

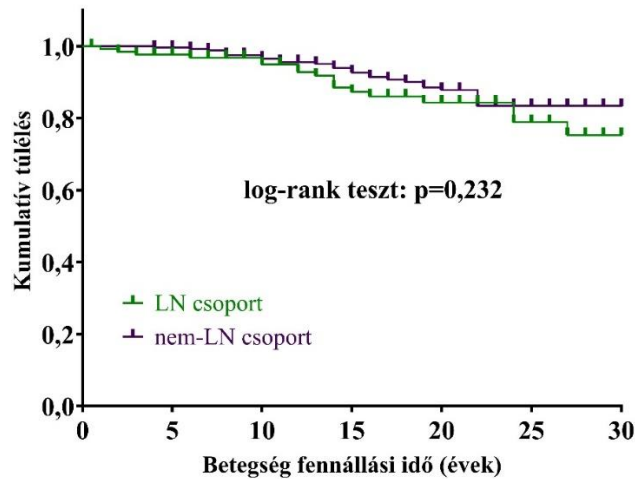
	LN (n = 127)	nem LN (n = 257)	p-érték
Kortikoszteroid	127 (100)	239 (93)	0,002
Kortikoszteroid (jelenleg)	81 (63,8)	148 (57,6)	0,245
Kumulatív dózis, mg/kg	16 060 (7300-32 120)	15 330 (5840-29 200)	0,255
Klorokin	60 (47,2)	161 (62,6)	0,004
Azatioprin	96 (75,6)	107 (41,6)	<0,001
Mikofenolát-mofetil	52 (40,9)	7 (2,7)	<0,001
Ciklofoszfamid	103 (81,1)	53 (20,6)	<0,001
Metotrexát	12 (9,4)	60 (23,3)	0,001
Ciklosporin A	13 (10,2)	35 (13,6)	0,346
Plazmaferezis	26 (20,5)	35 (13,6)	0,084
Rituximab	18 (14,2)	9 (3,5)	<0,001
LDA	23 (18,1)	43 (16,7)	0,736
Remisszió	22 (17,3)	54 (21)	0,393

Az értékek gyakoriság (%) és medián (IQR) formában vannak megadva. A p-érték félkövér kiemelése: statisztikailag szignifikáns ($p<0,05$) eredmény.

5. táblázat: A LN-es és nem LN-es csoport kezelésének összehasonlítása

6.1.4. Túlélés és halálokok vizsgálata LN-es és nem LN-es betegek körében

A lupusz nefritisz és nem lupusz nefritisz betegek túlélését hasonlítottuk össze. (4. ábra)
Az 5, 10, 15, 20, 25 és 30 éves túlélés a LN-es csoportban 97,6%, 94,9%, 87,3%, 84,3%, 78,9% és 75,3%-os volt. Az 5, 10, 15, 20, 25 és 30 éves túlélés a nem LN-es csoportban 99,6%, 96,6%, 92,7%, 87,8%, 83,4% és 83,4%. Az átlag túlélési idő a megfigyelési periódus alatt a LN-es csoportban 28,2 év (95% MT: 6,6-29,8), a nem LN-es csoportban 29,3 év volt (95% MT: 28,4-30,3). A két csoport túlélése között nem volt szignifikáns különbség ($p=0,232$).



SLE-s betegek							
LN	127	120	104	73	47	27	9
nem-LN	257	251	207	151	117	58	20

4. ábra: Lupusz nefritisz (LN) és nem lupusz nefritisz (nem-LN) SLE-s beteg túlélésének összehasonlítása Kaplan-Meier analízissel

A halálokokat vizsgálva a teljes kohorszban 45 haláleset történt (11,7%). Az egyes halálokokat elemezve 13 (28,9%) beteg hunyt el kardiovaszkuláris esemény kapcsán, 12 beteg (26,7%) valamilyen infekció miatt. A tumor miatt 11 beteget (24,4%) veszítettünk el, súlyos fulmináns szepszis volt 6 (13,3%) betegnél a halálok, míg 3 beteget soroltunk az egyéb kategóriába (6,7%).

Az LN-es csoportban 18 haláleset történt, a leggyakoribb a kardiovaszkuláris (27,8%) és szepszis (27,8%) miatti halálozás, utóbbi szignifikánsan gyakoribb ebben a csoportban a nem LN-es csoporthoz képest (27,8% vs. 3,7%, $p=0,031$).

A nem LN-es csoportban 27 haláleset történt, leggyakoribb a kardiovaszkuláris (29,6%) és tumoros (29,6%) mortalitás. (6. táblázat)

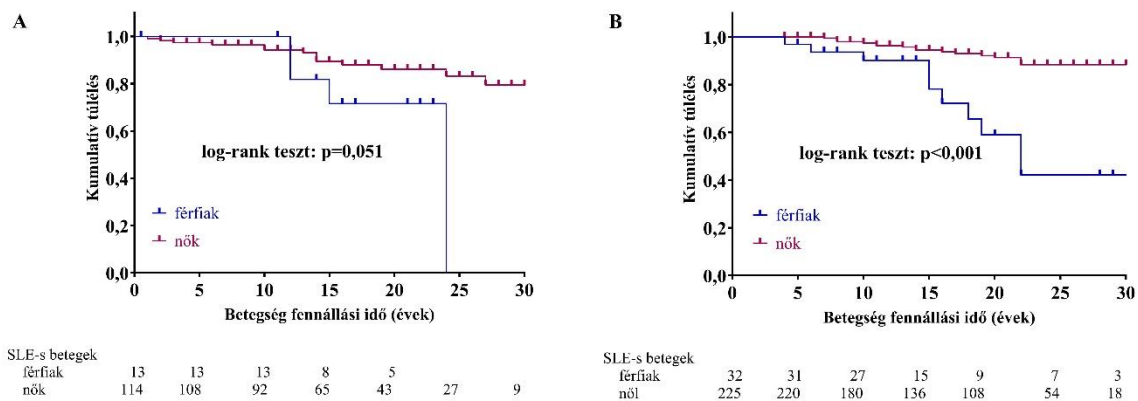
	LN (n = 18)	nem LN (n = 27)	p-érték
Kardiovaszkuláris	5 (27,8)	8 (29,6)	0,893
Infekció	3 (16,7)	9 (33,3)	0,308
Szepszis	5 (27,8)	1 (3,7)	0,031
Tumor	3 (16,7)	8 (29,6)	0,482
Egyéb ^a	2 (11,1)	1 (3,7)	0,562

Az értékek gyakoriság (%) formában vannak megadva. A p-érték félkövér kiemelés: statisztikailag szignifikáns ($p<0,05$) eredmény.

^aA halál egyéb okai között szerepelt öngyilkosság ($n = 1$) és alapbetegség ($n = 2$).

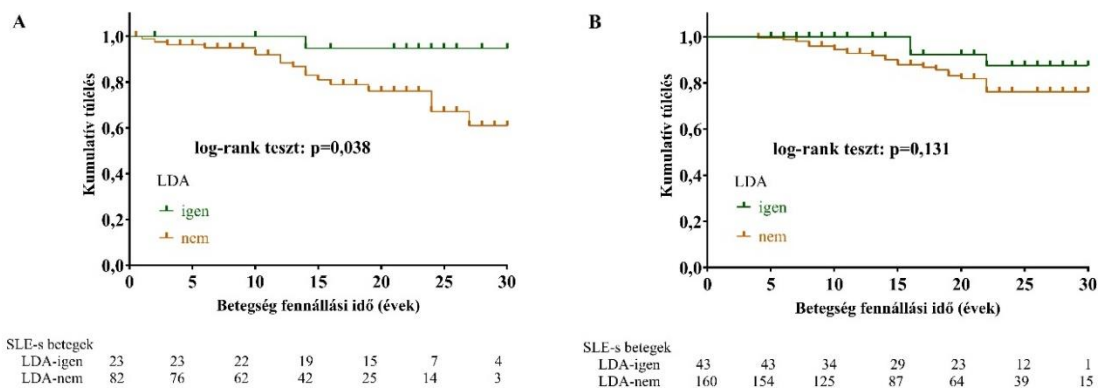
6. táblázat: A halálozási okok összehasonlítása a LN-es és nem LN-es csoportok között

Kerestük azokat a faktorokat, melyek meghatározhatják a betegek túlélési mutatóit. LN csoportban nincs szignifikáns különbség a nemek között a túlélésben ($p=0,051$). Haláleset nőknél 14/114 (12,3%), férfiaknál 4/13 (30,8%) volt. Nem LN-es csoportban a nők és férfiak túlélése között szignifikáns különbség figyelhető meg ($p<0,001$). Haláleset nőknél 17/225 (7,6%), férfiaknál 10/32 (30,8%) volt. Az egytényezős Cox-regresszióból származó eredmény alapján a férfiak prognózisa a nem LN-es csoportban rosszabb a nőkhöz képest, a hazard ratio (HR) 5,43 (95% MT: 2,47-11,92). (5. ábra)



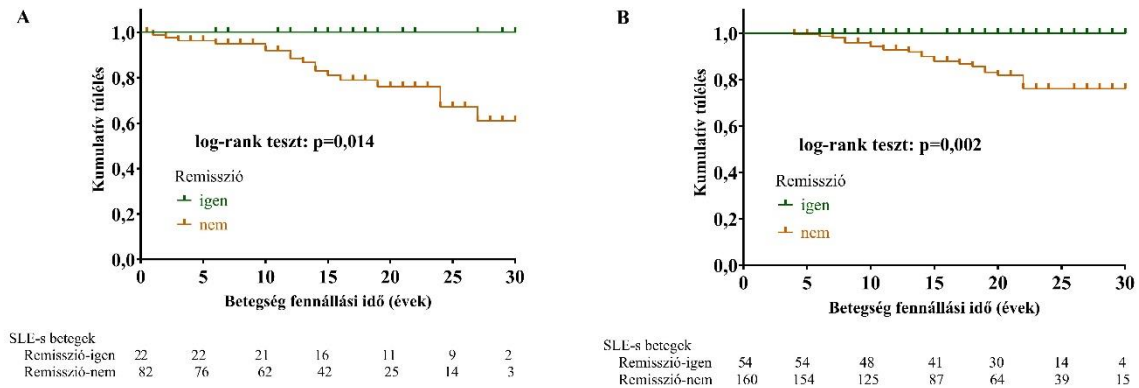
5. ábra: A nem hatása a túlélésre a LN-es (A) és a nem LN-es (B) csoportban

Az alacsony betegségaktivitás és remisszió túlélésre kifejtett hatását vizsgálva azt találtuk, hogy a LN-es csoport az LDA-ban lévő betegek túlélése szignifikánsan jobb ($p=0,038$). Haláleset LDA-t elért betegek esetén: 1/23 (4,3%), míg az LDA-t el nem ért betegek esetén 17/82 (20,7%). A nem LN-es csoportban az LDA nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést ($p=0,131$). Haláleset az LDA elért betegek esetén: 3/43 (7,0%), míg az LDA-t el nem ért betegek esetén: 24/160 (15,0%). (6. ábra)



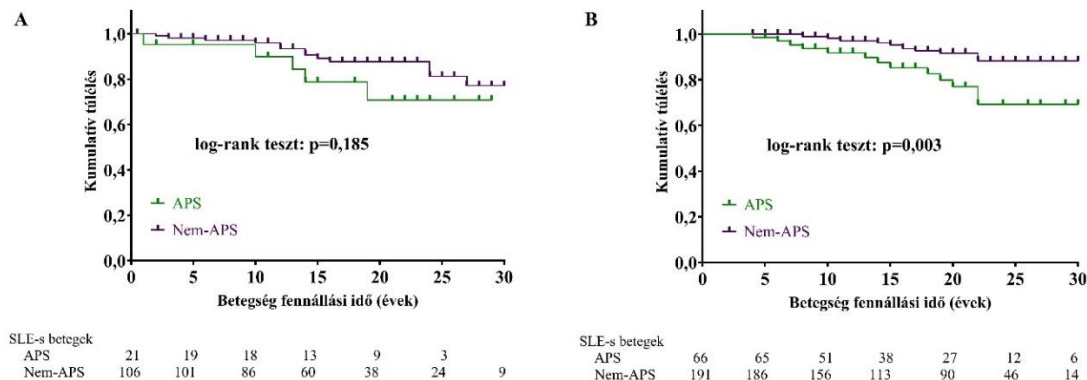
6. ábra: Az LDA hatása a túlélésre az LN-es (A) és a nem LN-es (B) csoportban

A remisszióban lévő betegek túlélése szignifikánsan jobb az LN-es ($p=0,014$) és nem LN-es ($p=0,002$) csoportban is. Halálest a remissziót el nem érő betegek esetén a LN-es csoportban 17/82 (20,7%), míg a nem LN-es csoportban 24/160 (15,0%). Klinikai vagy teljes remissziót elért betegek esetén nem volt halálest egyik csoportban sem. (7. ábra)



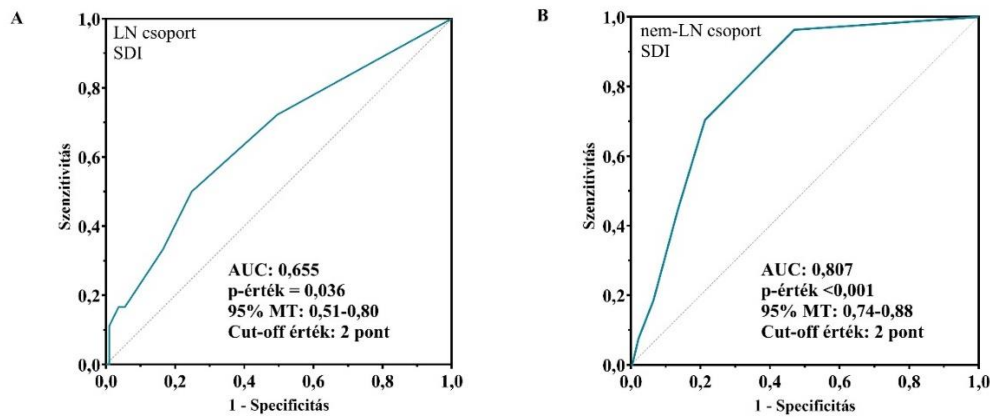
7. ábra: A remisszió hatása a túlélésre a LN-es (A) és a nem LN-es (B) csoportban

A klinikai tünetek közül az APS nem befolyásolta szignifikáns mértékben a LN-es betegek túlélését ($p=0,185$). Az APS-sel szövődött LN-es betegeknél 5/21 (23,8%) míg a nem APS-seknél 13/106 (12,3%) volt halálozás. A nem LN-es csoportban ugyanakkor az APS szignifikánsan befolyásolta a betegek túlélését ($p=0,003$). Az APS-sel szövődött nem LN-es betegek körében 13/66 (19,7%-os) volt a halálozás, míg az APS nélkül ez 14/191 (7,3%). (8. ábra) A központi idegrendszeri szövődmények sem a LN-es sem a nem LN-es csoportban nem befolyásolták a túlélést ($p=0,583$, $p=0,883$).



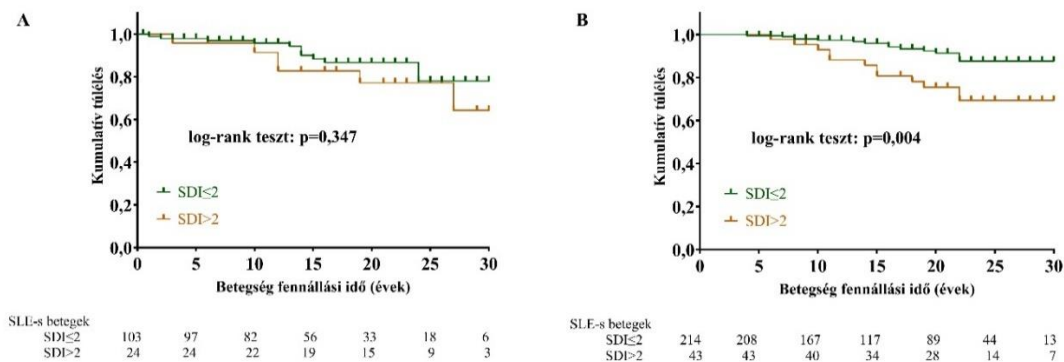
8. ábra: Az APS hatása a túlélésre az LN-es (A) és a nem LN-es (B) csoportban

Az SDI túlélésre kifejtett hatását is vizsgáltuk. A ROC analízis eredménye alapján az SDI optimális cut-off értéke mindkét csoportban egységesen 2 pontnak adódott: az LN-es csoportban az area under the curve (AUC) 0,655 ($p=0,036$, 95% MT: 0,51-0,80, cut-off érték: 2 pont), míg a nem LN-es csoportban az AUC 0,807 ($p<0,001$, 95% MT: 0,74-0,88, cut-off érték: 2 pont). (9. ábra)



9. ábra: Az SDI optimális cut-off értékének meghatározása, mint a mortalitás prognosztikai tényezője a LN-es (A) és nem LN-es (B) csoportban ROC analízis segítségével

A LN-es csoportban az SDI nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést ($p=0,347$). A nem LN-es csoportban azonban az SDI szignifikánsan befolyásolta a túlélést ($p=0,004$). Az egytényezős Cox-regresszióból származó eredmény alapján a nem LN-es csoportban a több mint 2 ponttal rendelkezők túlélése jelentősen rosszabbnak bizonyult a kevesebb ponttal rendelkezőkhöz képest (HR: 2,93, 95% MT: 1,37-6,28). (10. ábra)



10. ábra: Az SDI hatása a túlélésre a LN-es (A) és a nem LN-es (B) csoportban

6.1.5. 2005 előtt és után diagnosztizált LN-es betegek összehasonlítása

A munka további részében arra voltunk kíváncsiak változtak-e a lupusz nefritiszese betegek klinikai jellemzői és terápiás szokásai. Emiatt a vizsgált 30 évet két részre osztottuk és 15-15 évet hasonlítottunk össze. Az első 15 évben diagnosztizált betegek klinikai jellemzőit és kezelését csak az első 15 évben vettük figyelembe. Az egyes szövettani típusok gyakorisága a két vizsgált periódusban nem változott. (7. táblázat)

	LN (n = 127)	2005 előtt (n = 44)	2005 után (n = 83)	p-érték
I-II-es típus	7 (5,5)	4 (9,1)	3 (3,6)	0,234
III-as típus	13 (10,2)	4 (9,1)	9 (10,8)	1,000
IV-es típus	74 (58,3)	26 (59,1)	48 (57,8)	0,891
V-ös típus	20 (15,7)	7 (15,9)	13 (15,7)	0,971
Kombinált típus	11 (8,7)	2 (4,5)	9 (10,8)	0,327
I-II-es + III-as típus	1 (9,1)	1 (50)	0 (0)	
I-II-es + IV-es típus	1 (9,1)	0 (0)	1 (11,1)	
I-II-es + V-ös típus	1 (9,1)	0 (0)	1 (11,1)	
III-as + IV-es típus	2 (18,2)	1 (50)	1 (11,1)	
III-as + V-ös típus	5 (45,5)	0 (0)	5 (55,6)	
IV-es + V-ös típus	1 (9,1)	0 (0)	1 (11,1)	
Nem klasszifikált	2 (1,6)	1 (2,3)	1 (1,2)	1,000

Az értékek gyakoriság (%) formában vannak megadva.

7. táblázat: A 2005 előtt (n = 44) és 2005 után (n = 83) SLE-vel diagnosztizált LN-es csoportba tartozó betegek (n = 127) vesebiopsziás leletei

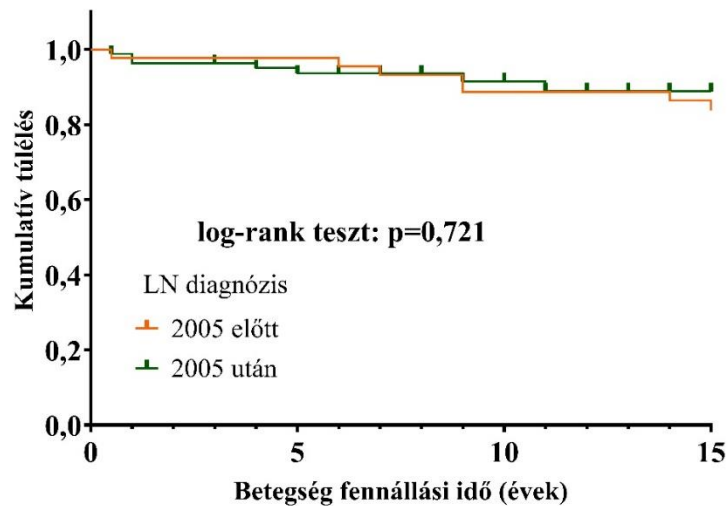
Az eredményeink alapján az SLE számos klinikai manifesztációja csökkent az utóbbi 15 évben a korábbiakhoz képest. A Raynaud szindróma (47,7% vs. 28,9%, $p=0,035$), DLE (11,4% vs. 1,2%, $p=0,019$), pleuritisz (38,6% vs. 18,1%, $p=0,011$), perikarditisz (34,1% vs. 12,0%, $p=0,003$), központi idegrendszeri tünetek (31,8% vs. 13,3%, $p=0,012$), pszichiátriai manifesztációk (29,5% vs. 14,5%, $p=0,042$) és sztrók (13,6% vs. 2,4%, $p=0,020$) gyakorisága szignifikánsan csökkent. A krónikus vesebetegek (CKD 3-5) (34,1% vs. 24,1%, $p=0,230$) és végstádiumú vesebetegek (ESRD) száma (13,6% vs. 7,2%, $p=0,339$) csökkent, de a csökkenés nem szignifikáns. A betegek károsodási pontszáma az utolsó 15 évben szignifikánsan javult ($p<0,001$). A használt gyógyszerek tekintetében is történtek változások. A ciklofoszfamid adása szignifikánsan csökkent (90,9% vs. 75,9%, $p=0,040$), míg a mikofenolát mofetil, mind az indukciós (11,4% vs. 56,6%, $p<0,001$), mind a fenntartó (4,5% vs. 39,8%, $p<0,001$) kezelésként gyakrabban használjuk, szintén szignifikánsan gyakoribb a klorokin (27,3% vs. 57,8%, $p=0,001$) és a rituximab (2,3% vs. 20,5%, $p=0,005$) alkalmazása is. A kumulatív kortikoszteroid dózis is szignifikánsan csökkent ($p<0,001$). (8. táblázat)

	2005 előtt (n = 44)	2005 után (n = 83)	p-érték
Klinikai manifesztációk			
<i>Mukokután</i>			
Livedo reticularis	4 (9,1)	7 (8,4)	1,000
Akut bőrléziók	21 (47,7)	32 (38,6)	0,319
DLE	5 (11,4)	1 (1,2)	0,019
SCLE	3 (6,8)	4 (4,8)	0,693
Alopecia	14 (31,8)	24 (28,9)	0,734
Fotoszenzitivitás	10 (22,7)	19 (22,9)	0,983
Nyálkahártya fekélyek	4 (9,1)	12 (14,5)	0,386
<i>Szerozitisz</i>			
Pleuritisz	17 (38,6)	15 (18,1)	0,011
Perikarditisz	15 (34,1)	10 (12)	0,003
<i>Neuropszichiátriai</i>			
KIR manifesztációk	14 (31,8)	11 (13,3)	0,012
PIR manifesztációk	4 (9,1)	6 (7,2)	0,737
Pszichiátriai manifesztációk	13 (29,5)	12 (14,5)	0,042
<i>Kardiovaszkuláris</i>			
APS	9 (20,5)	12 (14,5)	0,387
Mélyvénás trombózis	5 (11,4)	12 (14,5)	0,626
Pulmonális embólia	1 (2,3)	3 (3,6)	1,000
Akut miokardiális infarktus	2 (4,5)	1 (1,2)	0,275
Sztrók	6 (13,6)	2 (2,4)	0,020
Obliteratív érbetegség	0 (0)	1 (1,2)	1,000
Valvulopátia	9 (20,5)	16 (19,3)	0,874
<i>Renális</i>			
CKD 3-5 st.	15 (34,1)	20 (24,1)	0,230
ESRD	6 (13,6)	6 (7,2)	0,339
<i>Egyéb</i>			
Raynaud-szindróma	21 (47,7)	24 (28,9)	0,035
Poliarthritis	41 (93,2)	70 (84,3)	0,153
Spontán abortusz (n=114)	7 (17,9)	13 (17,3)	0,935
<i>Társult autoimmun betegség</i>			
Reumatoid arthritisz	4 (9,1)	9 (16,9)	1,000
Sjögren szindróma	0 (0)	5 (6)	0,163
Szisztémás szklerózis	0 (0)	2 (2,4)	0,544
SDI	1 (0-3)	0 (0-1)	0,001
Kezelések			
Kortikoszteroid (jelenleg)	26 (59,1)	55 (66,3)	0,423
Kumulatív dózis, mg/kg	26280 (18250-42340)	11680 (5840-24090)	<0,001
Klorokin	12 (27,3)	48 (57,8)	0,001
Azatioprin	36 (81,8)	60 (72,3)	0,234
Fenntartó terápia	33 (75)	48 (57,8)	0,055
Mikofenolát-mofetil			
Indító terápia	5 (11,4)	47 (56,6)	<0,001
Fenntartó terápia	2 (4,5)	33 (39,8)	<0,001
Ciklofoszfamid	40 (90,9)	63 (75,9)	0,040
Metotrexát	5 (11,4)	7 (8,4)	0,751
Ciklosporin A	6 (13,6)	7 (8,4)	0,751
Plazmaferézis	10 (22,7)	16 (19,3)	0,647
Rituximab	1 (2,3)	17 (20,5)	0,005
Belimumab	2 (4,5)	6 (7,2)	0,713

Az értékek gyakoriság (%) és medián (IQR) formában vannak megadva. A p-érték félkövér kiemelés: statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) eredmény.

8. táblázat: Klinikai manifesztációk és kezelések változása a 2005 előtt és 2005 után SLE-vel diagnosztizált LN-es csoportban

Az 5, 10, 15 éves túlélés a 2005 előtt diagnosztizált betegeknél 97,7%, 88,8% és 84,1%, hét (15,9%) beteg halt meg a vizsgált periódusban. Az 5, 10, 15 éves túlélés a 2005 után diagnosztizált betegnél 93,6%, 91,5% és 88,8%, hét (8,4%) beteg halt meg ebben a vizsgálati periódusban. Összehasonlítva a két periódus túlélését különbséget nem találtunk. (11. ábra)



LN betegek				
2005 előtt	44	44	41	38
2005 után	83	69	40	15

11. ábra: A 2005 előtt és 2005 után diagnosztizált LN-es betegek halálozásának összehasonlítása Kaplan-Meier túlélési görbék segítségével.

6.2. A második vizsgálat eredményei

6.2.1. A vizsgált betegek demográfiai adatai

A vizsgált 127 LN-es beteg közül 114 (89,8%) nő és 13 (10,2%) férfi beteg volt. A betegek átlagéletkora $45,3 \pm 11,6$ év, az SLE diagnóziskori átlagéletkoruk $28,4 \pm 9,9$ év, az átlagos SLE fennállási idő pedig $16,9 \pm 8,1$ év volt. Minden, a vizsgálatba bevont betegnél történt vesebiopszia. A leggyakoribb szövettani típus a IV-es LN volt, ezt követte az V-ös típus, majd a III-as típus. 11 betegnél a szövettani típusok keveredtek, kettő betegnél nem sikerült szövettani típust azonosítani (2000 előtt diagnosztizált betegek voltak, reklasszifikációra nem volt lehetőség, más centrumban történt), VI-os típusút ebben a vizsgálati csoportban nem észleltünk. A vizsgálat lezárásakor 91 (71,6%) beteg komplett renális választ, 19 (15%) parciális választ mutatott, míg 17-nél (13,4%) nem láttunk renális választ. Krónikus vesebetegség (CKD) 3-5-ös stádium 37 (27,6%) betegnél volt észlelhető, közülük 12 betegnek volt CKD 5-ös vagyis végstádiumú vesebetegsége (9,4%). (9. táblázat)

	<i>n</i>	%
<i>Vesebiopszia</i>	127	100
ISN/RPS klasszifikáció		
I-II-es típus	7	5,5
III-as típus	13	10,2
IV-es típus	74	58,3
V-ös típus	20	15,7
VI-os típus	0	0,0
Kombinált típus ^a	11	8,7
Nem klasszifikált	2	1,6
<i>Renális komplikáció</i>		
CKD 1–2 stádium	92	72,4
CKD 3 stádium	8	6,3
CKD 4 stádium	15	11,8
CKD 5 stádium (ESRD)	12	9,4
<i>Terápiára adott renális válasz</i>		
KR	91	71,6
PR	19	15,0
NR	17	13,4

Az értékek gyakoriság (%) formában vannak megadva.

^aKombinált típus: I-II-es + III-as típus: 1 beteg; I-II-es + IV-es típus: 1 beteg; I-II-es + V-ös típus: 1 beteg; III-as + IV-es típus: 2 beteg; III-as + V-ös típus: 5 beteg; IV-es + V-ös típus: 1 beteg.

9. táblázat: A LN-es betegek jellemzői (*n* = 127)

6.2.2. CKD stádiumok összehasonlítása

Összehasonlítottuk a krónikus vesebeteg 3-5-ös (CKD 3-5) és CKD 1-2-es stádiumú lupusz nefritiszes és a CKD 5-ös (ESRD) és a CKD 1-4-es (nem-ESRD) stádiumú LN-es betegek demográfiai, klinikai, laboratóriumi paramétereit, terápiáját, renális kimenetelét és halálozását. Az eredményeinket a 10. táblázat foglalja össze. A CKD 3-5-ös stádiumú betegek a vizsgálatba vonáskor szignifikánsan idősebbek voltak a CKD 1-2-es stádiumú betegekhez képest (49 év vs. 43 év, $p=0,016$). Az ESRD-s betegek életkora nem különbözött a nem-ESRD-s betegektől (49 év vs. 45 év, $p=0,465$). Összehasonlítva a CKD 3-5 és CKD 1-2 stádiumú, valamint ESRD és nem-ESRD-s csoportokat az SLE klinikai tüneteiben nem találtunk eltérést, mint ahogy az autoantitestek, kardiovaszkuláris komplikációk tekintetében sem. A CKD 3-5-ös stádiumú betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt a társuló Sjögren szindróma előfordulása (14,4% vs. 0%, $p<0,001$).

	CKD 3–5. stádium (<i>n</i> = 35)	CKD 1–2. stádium (<i>n</i> = 92)	<i>p</i> -érték	CKD 5. stadium (ESRD) (<i>n</i> = 12)	CKD 1–4. stadium (nem-ESRD) (<i>n</i> = 115)	<i>p</i> -érték
Demográfia						
Nem (nő)	30 (85,7)	84 (91,3)	0,345	12 (100)	102 (88,7)	0,611
Életkor, évek	49 (44–54)	43 (36–50)	0,016*	49 (43,5–51,5)	45 (37–53)	0,465
Életkor az SLE kezdetekor, évek	31 (21,5–39)	26 (20,5–34)	0,067	23 (20–24)	27 (21–35)	0,428
SLE fennállása, évek	18 (11,5–24)	16 (10,5–22)	0,390	23 (14–26,5)	16 (11–22)	0,124

	CKD 3–5. stádium (n = 35)	CKD 1–2. stádium (n = 92)	p-érték	CKD 5. stadium (ESRD) (n = 12)	CKD 1–4. stadium (nem-ESRD) (n = 115)	p-érték
Extrarenális klinikai manifesztációk						
<i>Mukokután</i>						
Vaszkulitisz	6 (17,1)	24 (26,1)	0,289	4 (33,3)	26 (22,6)	0,476
Livedo reticularis	3 (8,6)	8 (8,7)	1,000	1 (8,3)	10 (8,7)	1,000
Akut bőrléziók	12 (34,3)	41 (44,6)	0,294	4 (33,3)	49 (42,6)	0,535
DLE	3 (8,6)	3 (3,3)	0,345	2 (16,7)	4 (3,5)	0,099
SCLE	3 (8,6)	4 (4,3)	0,393	1 (8,3)	6 (5,2)	0,510
Alopecia	14 (40,0)	24 (26,1)	0,126	5 (41,7)	33 (28,7)	0,342
Fotoszenzitivitás	8 (22,9)	21 (22,8)	0,997	4 (33,3)	25 (21,7)	0,468
Nyálkahártya fekélyek	6 (17,1)	10 (10,9)	0,375	2 (16,7)	14 (12,2)	0,648
<i>Szerozitisz</i>						
Pleuritisz	9 (25,7)	23 (25)	0,934	5 (41,7)	27 (23,5)	0,176
Perikarditisz	9 (25,7)	16 (17,4)	0,292	4 (33,3)	21 (18,3)	0,251
<i>Neuropszichiátriai</i>						
KIR manifesztációk	6 (17,1)	19 (20,7)	0,657	2 (16,7)	23 (20,0)	1,000
PIR manifesztációk	4 (11,4)	6 (6,5)	0,461	0 (0)	10 (8,7)	0,596
Pszichiátriai manifesztációk	6 (17,1)	19 (20,7)	0,657	2 (16,7)	23 (20,0)	1,000
<i>Kardiovaszkuláris</i>						
APS	6 (17,1)	15 (16,3)	0,910	2 (16,7)	19 (16,5)	1,000
Mélyvénás trombózis	3 (8,6)	14 (15,2)	0,396	0 (0)	17 (14,8)	0,366
Pulmonális embólia	1 (2,9)	3 (3,3)	1,000	1 (8,3)	3 (2,6)	0,331
Akut miokardiális infarktus	1 (2,9)	2 (2,2)	1,000	1 (8,3)	2 (1,7)	0,259
Sztrók	1 (2,9)	7 (7,6)	0,443	1 (8,3)	7 (6,1)	0,559
Valvulopátia	9 (25,7)	16 (17,4)	0,292	3 (25,0)	22 (19,1)	0,703
<i>Egyéb</i>						
Poliarthritis	31 (88,6)	80 (87,0)	1,000	10 (83,3)	101 (87,8)	0,648
Spontán abortusz (n = 114)	5 (16,7)	15 (17,9)	0,883	2 (16,7)	18 (17,6)	1,000
<i>Társult autoimmun betegség</i>						
Reumatoid arthritisz	3 (8,6)	10 (10,9)	1,000	1 (8,3)	12 (10,4)	1,000
Sjögren szindróma	5 (14,3)	0 (0)	0,001*	1 (8,3)	4 (3,5)	0,396
Szisztémás szklerózis	0 (0)	2 (2,2)	1,000	0 (0)	2 (1,7)	1,000
Laboratóriumi eltérések						
Trombocitopénia	17 (48,6)	41 (44,6)	0,685	5 (41,7)	53 (46,1)	0,770
Leukopénia	27 (77,1)	70 (76,1)	0,900	10 (83,3)	87 (75,7)	0,730
Anémia	29 (82,9)	81 (88,0)	0,560	9 (75)	101 (87,8)	0,203
aβ2GPI	21 (60)	46 (50,0)	0,313	7 (58,3)	60 (52,2)	0,684
aKL	25 (71,4)	58 (63,0)	0,375	8 (66,7)	75 (65,2)	1,000
LA	7 (20)	16 (17,4)	0,733	3 (25,0)	20 (17,4)	0,454
Anti-DNS	30 (85,7)	90 (97,8)	0,017#	11 (91,7)	109 (94,8)	0,510
Anti-Sm	18 (51,4)	34 (37,0)	0,138	6 (50,0)	46 (40,0)	0,548
Anti-RNP	17 (48,6)	29 (31,5)	0,074	8 (66,7)	38 (33,0)	0,029*
Anti-SS-A (Ro)	20 (57,1)	57 (62,0)	0,620	9 (75,0)	68 (59,1)	0,362
Anti-SS-B (La)	18 (51,4)	33 (35,9)	0,110	9 (75,0)	42 (36,5)	0,013*
ANCA	5 (14,3)	12 (13,0)	1,000	2 (16,7)	15 (13,0)	0,663
Cryoglobulin	2 (5,7)	5 (5,4)	1,000	0 (0)	7 (6,1)	1,000
Coombs teszt pozitívitas	10 (28,6)	10 (10,9)	0,014*	4 (33,3)	16 (13,9)	0,096

Az értékek gyakoriság (%) és medián (IQR) formában vannak megadva. A p-érték félkövér kiemelés: statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) eredmény.

*Szignifikánsan magasabb érték a CKD 3–5. stádium vagy ESRD csoportban.

#Szignifikánsan alacsonyabb érték a CKD 3–5. stádium vagy ESRD csoportban.

10. táblázat: A demográfiai adatok, klinikai jellemzők és pozitív laboratóriumi eltérések összehasonlítása a különböző CKD-stádiumú LN-es betegek csoportjai között (n = 127)

A CKD 3-5-ös stádiumú betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt a IV-es típusú LN előfordulása a CKD 1-2-es stádiumú betegekhez képest (74,3% vs. 52,2%, $p=0,024$), míg a III-as típus egyáltalán nem fordult elő. Mind a CKD 3-5-ös stádiumú, mind a végstádiumú

vesebetegeknél szignifikánsan magasabb volt a károsodási index pontszáma (4 vs. 2, $p<0,001$, 4,5 vs. 3, $p=0,001$). A CKD 3-5-ös stádiumú betegek között szignifikánsan gyakoribb volt a Coombs pozitívitas (28,6% vs. 10,9%, $p=0,014$), míg az anti-DNS pozitívitas (85,7% vs. 97,8%, $p=0,017$) szignifikánsan ritkábban fordult elő. Az ESRD-es betegeknél szignifikánsan gyakoribbnak találtuk az anti-RNP (66,7% vs. 33%, $p=0,029$) és anti-SSB (75% vs. 36,5% $p=0,013$) pozitívítást. Az anti-SSB pozitívitas az ESRD-es betegekben a CKD-s betegekhez képest is szignifikánsan gyakoribb volt (75% vs. 51,4%, $p=0,044$). Az immunszuppresszáns alkalmazása nem különbözött a CKD 3-5-ös és a CKD 1-2-es stádiumú, valamint az ESRD-s és nem-ESRD-s csoportokban. A CKD 3-5-ös stádiumú csoportban szignifikánsan magasabb volt a kumulatív szteroid dózis (23360 mg vs. 14600 mg, $p=0,048$). Komplet renális válasz szignifikánsan ritkábban fordult elő a CKD 3-5 stádiumú (45,7% vs. 81,5%, $p<0,001$) és ESRD-es csoportban (0% vs. 79,1%, $p<0,001$) is, illetve a két csoport között is szignifikáns különbség volt (0% vs. 45,7%, $p<0,001$). Az ESRD-s csoportban komplet renális válasz egyáltalán nem fordult elő. A non-responder betegek aránya fordítva alakult. Mind a CKD 3-5 stádiumú, mind az ESRD-s csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a non-responder arány (42,9% vs. 2,2% $p<0,001$; 91,7% vs. 5,2%, $p<0,001$) és a CKD 3-5 stádiumú betegek és ESRD-s csoport között is szignifikáns volt a különbség (42,9% vs. 91,7%, $p<0,001$). Az öszmortalitás a CKD 3-5-ös stádiumú csoportban szignifikánsan rosszabb volt a CKD 1-2-es stádiumú csoporthoz képest (25,7% vs. 9,8%, $p=0,042$), de az egyes halálokokban nem volt különbség. (11. táblázat)

	CKD 3-5. stádium (n = 35)	CKD 1-2. stádium (n = 92)	p-érték	CKD 5. stádium (ESRD) (n = 12)	CKD 1-4. stádium (nem-ESRD) (n = 115)	p-érték
Vesebiopsziás lelet						
ISN/RPS klasszifikáció						
I-II-es típus	2 (5,7)	5 (5,4)	1,000	0 (0)	7 (6,1)	1,000
III-as típus	0 (0)	13 (14,1)	0,019[#]	0 (0)	13 (11,3)	0,611
IV-es típus	26 (74,3)	48 (52,2)	0,024*	9 (75,0)	65 (56,5)	0,217
V-ös típus	4 (11,4)	16 (17,4)	0,410	2 (16,7)	18 (15,7)	1,000
Kombinált típus	2 (5,7)	9 (9,8)	0,726	1 (8,3)	10 (8,7)	1,000
Nem klasszifikált	1 (2,9)	1 (1,1)	0,477	0 (0)	2 (1,7)	1,000
AI (n = 83), pontszám ^a	9,5 (6–10,5)	9 (6–12)	0,626	11 (6–15)	9 (6–12)	0,496
KI (n = 83), pontszám ^a	4 (3–5,5)	2 (2–3)	<0,001*	4,5 (4–5)	3 (2–3)	0,001*
Kezelés						
Kortikoszteroid (jelenleg)	23 (65,7)	58 (63,0)	0,780	7 (58,3)	74 (64,3)	0,756
Klorokin	14 (40,0)	46 (50,0)	0,313	6 (50,0)	54 (47,0)	0,841
Azatioprin	25 (71,4)	71 (77,2)	0,501	9 (75,0)	87 (75,7)	1,000
Fenntartó kezelés	19 (54,3)	62 (67,4)	0,170	7 (58,3)	74 (64,3)	0,756
Mikofenolát-mofetil						
Indukciós kezelés	18 (51,4)	34 (37,0)	0,138	6 (50,0)	46 (40,0)	0,548
Fenntartó kezelés	9 (25,7)	26 (28,3)	0,774	2 (16,7)	33 (28,7)	0,509
Ciklofoszfamid	32 (91,4)	71 (77,2)	0,067	12 (100)	91 (79,1)	0,121
Metotrexát	5 (14,3)	7 (7,6)	0,309	0 (0)	12 (10,4)	0,603

	CKD 3–5. stádium (n = 35)	CKD 1–2. stádium (n = 92)	p-érték	CKD 5. stádium (ESRD) (n = 12)	CKD 1–4. stádium (nem-ESRD) (n = 115)	p-érték
Ciklosporin A	2 (5,7)	11 (12)	0,513	0 (0)	13 (11,3)	0,611
Takrolimusz	4 (11,4)	8 (8,7)	0,736	3 (25,0)	9 (7,8)	0,087
Plazmaferezis	8 (22,9)	18 (19,6)	0,681	5 (41,7)	21 (18,3)	0,069
Rituximab	6 (17,1)	12 (13,0)	0,575	1 (8,3)	17 (14,8)	1,000
Belimumab	1 (2,9)	7 (7,6)	0,443	0 (0)	8 (7,0)	1,000
Kumulatív dózis, mg/kg	23 360 (11 990–36 500)	14 600 (5840–29 200)	0,048*	22 630 (13 870–37 960)	14 600 (7300–32 120)	0,362
Terápiára adott renális válasz						
KR	16 (45,7)	75 (81,5)	<0,001#	0 (0)	91 (79,1)	<0,001#
PR	4 (11,4)	15 (16,3)	0,491	1 (8,3)	18 (15,7)	0,692
NR	15 (42,9)	2 (2,2)	<0,001*	11 (91,7)	6 (5,2)	<0,001*
Kimenet						
SDI, pontszám	2 (1–3)	0 (0–1)	<0,001*	3 (1,5–3,5)	0 (0–1)	<0,001*
LDA	8 (22,9)	15 (16,3)	0,392	3 (25,0)	20 (17,4)	0,454
Remisszió	4 (11,4)	18 (19,6)	0,279	2 (16,7)	20 (17,4)	1,000
Mortalitás	9 (25,7)	9 (9,8)	0,042*	2 (16,7)	16 (13,9)	0,679
Kardiovaszkuláris	3 (33,3)	2 (22,2)	1,000	0 (0)	5 (31,3)	1,000
Infekció	1 (11,1)	2 (22,2)	1,000	1 (50,0)	2 (12,5)	0,314
Szepszis	4 (44,4)	1 (11,1)	0,294	1 (50,0)	4 (25,0)	0,490
Tumor	0 (0)	3 (33,3)	0,206	0 (0)	3 (18,8)	1,000
Alapbetegség	1 (11,1)	1 (11,1)	1,000	0 (0)	2 (12,5)	1,000

Az értékek gyakoriság (%) és medián (IQR) formában vannak megadva. A p-érték félkövér kiemelése: statisztikailag szignifikáns (p<0,05) eredmény.

#Ezen indexek kiszámítását a 2005 után diagnosztizált betegek esetében vezették be.

*Szignifikánsan magasabb érték a CKD 3–5 vagy ESRD csoportban.

#Szignifikánsan alacsonyabb érték a CKD 3–5 vagy ESRD csoportban.

11. táblázat: A vesebiopsziás lelet, a kezelés és az arra adott renális válasz, valamint a követés kimenetének összehasonlítása a különböző CKD-stádiumú LN-betegek csoportjai között (n = 127)

6.2.3. A CKD progressziójának és az ESRD kialakulásának prediktorai

A CKD 3-5 stádium kialakulásának prediktorait vizsgálva az egyváltozós logisztikus regresszió alapján a 42 év feletti életkor (OR: 5,7, 95% MT: 1,86–17,49), a IV-es típusú LN (OR: 2,65, 95% MT: 1,12–6,27), Coombs teszt pozitivitás (OR: 3,28, 95% MT: 1,23–8,78), magas krónicitási index (OR: 2,65, 95% MT: 1,60–4,38) bizonyult negatív prognosztikai tényezőnek, míg az anti-DNS pozitivitás pozitív prognosztikai tényezőnek adódott (OR: 0,13, 95% MT: 0,02–0,72). A többváltozós logisztikus regresszió alapján a 42 év feletti életkor (OR: 13,12, 95% MT: 1,55–111,36), IV-es típusú lupusz nefritisz (OR: 7,61, 95% MT: 1,13–51,01), Coombs pozitivitás (OR: 17,2, 95% MT: 1,98–149,51) és magas krónicitási index (OR: 2,14, 95% MT: 1,3–3,52) a CKD progressziójának prediktív faktorai. (12. táblázat)

Változók	Egyváltozós elemzés		Többváltozós elemzés	
	OR (95% MT)	p-érték	OR (95% MT)	p-érték
Életkor \geq 42 év	5,70 (1,86–17,49)	0,002	13,12 (1,55–111,36)	0,018
IV-es szövettani típus	2,65 (1,12–6,27)	0,027	7,61 (1,13–51,01)	0,037
Anti-DNS (+)	0,13 (0,02–0,72)	0,020	0,15 (0,01–1,87)	0,141
Anti-RNP (+)	2,05 (0,93–4,55)	0,077		
Anti-SS-B (La) (+)	1,89 (0,86–4,16)	0,112		
Coombs teszt (+)	3,28 (1,23–8,78)	0,018	17,2 (1,98–149,51)	0,010
AI, pontszám (n = 83)	0,96 (0,86–1,07)	0,481		
KI, pontszám (n = 83)	2,65 (1,60–4,38)	<0,001	2,14 (1,3–3,52)	0,003

Az értékek esélyhányados (OR) és 95%-os megbízhatósági tartomány (95% MT) formában vannak megadva. A p-érték félkövér kiemelés: statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) eredmény.

12. táblázat: A CKD 3–5. stádium (n = 35) prognosztikus tényezőinek azonosítása egyváltozós és többváltozós logisztikus regressziós elemzés révén az LN-es betegek körében (n = 127)

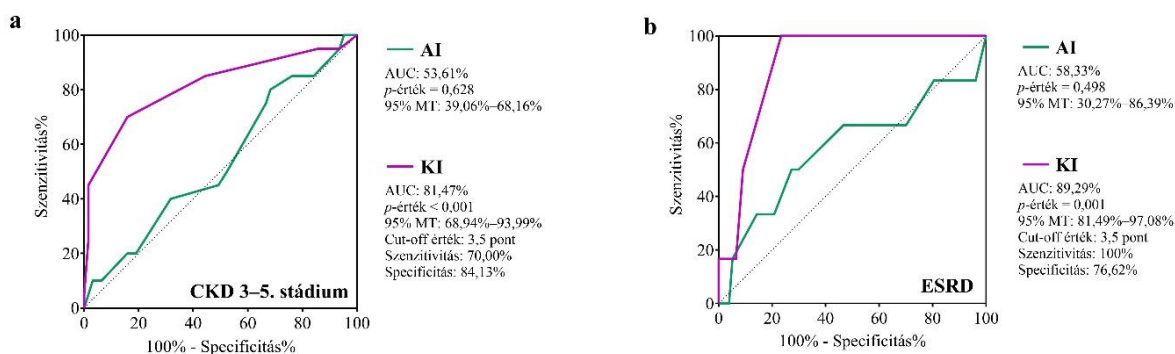
Az ESRD kialakulásnak prediktorait a 13. táblázat tartalmazza. Az egyváltozós logisztikus regresszió alapján az anti-RNP (OR: 4,05, 95% MT: 1,15–14,31), anti-SSB pozitivitás (OR: 5,21, 95% MT: 1,34–20,33) és a magas krónicitási index (OR: 2,37, 95% MT: 1,27–4,44) negatív prognosztikai tényezők, míg többváltozós analízis alapján a magas krónicitási index (OR: 2,5, 95% MT: 1,15–5,43) bizonyult csak annak.

Változók	Egyváltozós elemzés		Többváltozós elemzés	
	OR (95% MT)	p-érték	OR (95% MT)	p-érték
Életkor \geq 42 év	2,77 (0,58–13,25)	0,202		
IV-es szövettani típus	2,31 (0,59–8,97)	0,227		
Anti-DNS (+)	0,61 (0,07–5,50)	0,656		
Anti-RNP (+)	4,05 (1,15–14,31)	0,030	3,00 (0,28–32,27)	0,364
Anti-SS-B (La) (+)	5,21 (1,34–20,33)	0,017	1,20 (0,12–12,02)	0,876
Coombs teszt (+)	3,09 (0,83–11,48)	0,091		
AI, pontszám (n = 83)	1,04 (0,87–1,25)	0,650		
KI, pontszám (n = 83)	2,37 (1,27–4,44)	0,007	2,50 (1,15–5,43)	0,021

Az értékek esélyhányados (OR) és 95%-os megbízhatósági tartomány (95% MT) formában vannak megadva. A p-érték félkövér kiemelés: statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) eredmény.

13. táblázat: A CKD 5. stádium (ESRD) (n = 12) prognosztikus tényezőinek azonosítása egyváltozós és többváltozós logisztikus regressziós elemzés révén a LN-es betegek körében (n=127)

Kerestünk olyan aktivitási és krónicitási pontszámot, ami összefüggést mutat a CKD 3-5 stádium és ESRD kialakulásával. Az aktivitási pontszámok között nem találtunk olyan értéket, mely összefüggene a CKD 3-5 stádium vagy az ESRD kialakulásával. Ugyanakkor a 3,5 pont feletti krónicitási index szignifikáns összefüggést mutat, mind a CKD 3-5 stádium mind az ESRD kialakulásával. (12. ábra)



12. ábra: Az aktivitás index (AI) és krónicitási index (KI) optimális cut-off értékének meghatározása - mint a CKD 3–5. stádium (a) és ESRD (b) prognosztikai tényezői - ROC analízissel

6.2.4. IV-es típusú és nem IV-es típusú LN összehasonlítása

Tekintettel arra, hogy a IV-es típusú lupusz nefritisz volt a leggyakoribb szövettani típus, és a CKD 3-5 stádium kialakulásának prediktora ezt összevetettük a többi nem IV-es típusú lupusz nefritisszel. Eredményeinket az 14. táblázat foglalja össze. A IV-es típusú LN-es betegek a vizsgálatba vonáskor szignifikánsan fiatalabbak voltak, mint a többi csoportban lévők, de a diagnóziskori átlagéletkoruk nem különbözött. A IV-es típusú LN-es betegekben szignifikánsan ritkább volt a kardiovaszkuláris komplikációk közül a mélyvénás trombózis. Reumatoid artritisz társulását is szignifikánsan ritkábbnak találtuk.

	Minden típus (n = 114) ^a	I-II-es típus (n = 7)	III-as típus (n = 13)	V-ös típus (n = 20)	IV-es típus (n = 74)	p-érték ^b
Demográfia						
Nem (nő)	101 (88,6)	7 (100)	12 (92,3)	19 (95,0)	63 (85,1)	0,135
Életkor, évek	45 (37–52)	47 (45,5–60,5)	45 (42–58)	48,5 (40,5–53)	43,5 (35–51)	0,044 [#]
Életkor az SLE kezdetekor, évek	26 (21–35)	38 (19–40)	28 (19–35)	28 (23–34,5)	25,5 (20–33)	0,231
SLE fennállása, évek	16 (11–24)	27 (15–29,5)	18 (12–23)	17 (10–26,5)	16 (11–22)	0,190
Extrarenális klinikai manifesztációk						
<i>Mukokután</i>						
Livedo reticularis	11 (9,6)	1 (14,3)	0 (0)	3 (15,0)	7 (9,5)	1,000
Akut bőrléziók	45 (39,5)	2 (28,6)	5 (38,5)	6 (30,0)	32 (43,2)	0,263
DLE	6 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (8,1)	0,089
SCLE	6 (5,3)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	5 (6,8)	0,663
Alopecia	36 (31,6)	2 (28,6)	3 (23,1)	10 (50,0)	21 (28,4)	0,317
Fotoszenzitivitás	25 (21,9)	1 (14,3)	5 (38,5)	5 (25,0)	14 (18,9)	0,291
Nyálkahártya fekélyek	14 (12,3)	0 (0)	2 (15,4)	1 (5,0)	11 (14,9)	0,372
<i>Szerozitisz</i>						
Pleuritisz	29 (25,4)	1 (14,3)	2 (15,4)	6 (30,0)	20 (27)	0,596
Perikarditisz	23 (20,2)	1 (14,3)	3 (23,1)	3 (15,0)	16 (21,6)	0,601
<i>Neuropszichiátriai</i>						
KIR manifesztáció	22 (19,3)	0 (0)	3 (23,1)	4 (20,0)	15 (20,3)	0,721
PIR manifesztáció	9 (7,9)	1 (14,3)	1 (7,7)	2 (10,0)	5 (6,8)	0,718
Pszichiátriai manifesztáció	24 (21,1)	1 (14,3)	3 (23,1)	6 (30,0)	14 (18,9)	0,447

	Minden típus (n = 114) ^a	I-II-es típus (n = 7)	III-as típus (n = 13)	V-ös típus (n = 20)	IV-es típus (n = 74)	p-érték ^b
<i>Kardiiovaszkuláris</i>						
APS	18 (15,8)	1 (14,3)	4 (30,8)	2 (10,0)	11 (14,9)	0,713
Mélyvénás trombózis	14 (12,3)	1 (14,3)	4 (30,8)	4 (20,0)	5 (6,8)	0,033[#]
Pulmonális embólia	3 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (4,1)	0,551
Akut miokardiális infarktus	3 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	2 (2,7)	1,000
Sztrók	8 (7,0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (5,0)	6 (8,1)	0,711
Vaszkulitisz	30 (26,3)	1 (14,3)	3 (23,1)	6 (30,0)	20 (27)	0,815
Valvulopátia	23 (20,2)	2 (28,6)	1 (7,7)	5 (25,0)	15 (20,3)	0,973
<i>Egyéb</i>						
Poliarthritis	100 (87,7)	7 (100)	10 (76,9)	18 (90,0)	65 (87,8)	1,000
Spontán abortusz (n = 101)	18 (17,8)	2 (28,6)	4 (33,3)	3 (15,8)	9 (14,3)	0,232
<i>Társult autoimmun betegség</i>						
Reumatoid arthritisz	12 (10,5)	1 (14,3)	2 (15,4)	5 (25,0)	4 (5,4)	0,024[#]
Sjögren szindróma	4 (3,5)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	3 (4,1)	1,000
Szisztémás szklerózis	2 (1,8)	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0,121
Laboratóriumi eltérések						
Trombocitopénia	54 (47,4)	3 (42,9)	8 (61,5)	6 (30,0)	37 (50)	0,444
Leukopénia	87 (76,3)	4 (57,1)	11 (84,6)	12 (60,0)	60 (81,1)	0,104
Anémia	98 (86,0)	6 (85,7)	10 (76,9)	18 (90,0)	64 (86,5)	0,827
aβ2GPI	57 (50,0)	4 (57,1)	9 (69,2)	10 (50,0)	34 (45,9)	0,239
aKL	71 (62,3)	6 (85,7)	10 (76,9)	13 (65,0)	42 (56,8)	0,098
LA	20 (17,5)	1 (14,3)	3 (23,1)	3 (15,0)	13 (17,6)	0,993
Anti-DNS	109 (95,6)	7 (100)	12 (92,3)	19 (95,0)	71 (95,9)	1,000
Anti-Sm	48 (42,1)	4 (57,1)	3 (23,1)	10 (50,0)	31 (41,9)	0,950
Anti-RNP	41 (36)	3 (42,9)	2 (15,4)	12 (60,0)	24 (32,4)	0,285
Anti-SS-A (Ro)	69 (60,5)	5 (71,4)	8 (61,5)	16 (80,0)	40 (54,1)	0,054
Anti-SS-B (La)	45 (39,5)	4 (57,1)	3 (23,1)	11 (55,0)	27 (36,5)	0,375
ANCA	16 (14,0)	2 (28,6)	1 (7,7)	1 (5,0)	12 (16,2)	0,362
Cryoglobulin	6 (5,3)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	5 (6,8)	0,663
Coombs test pozitívitas	17 (14,9)	1 (14,3)	3 (23,1)	1 (5,0)	12 (16,2)	0,595

Az értékek gyakoriság (%) és medián (IQR) formában vannak megadva. A p-érték félkövér kiemelés: statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) eredmény.

^aA kombinált típusú (n = 11) és nem klasszifikált (n = 2) LN betegek csoportja nem került bevonásra.

^bIV vs. I-II+III+V típusok együtt.

*Szignifikánsan magasabb érték a IV-es típus esetén.

[#]Szignifikánsan alacsonyabb érték a IV-es típus esetén.

14. táblázat: Az ISN/RPS IV-es szövettani típusú betegek demográfiai adatainak, klinikai jellemzőinek és pozitív laboratóriumi eltéréseinek összehasonlítása a további LN típusok betegeivel

A vesepathológiát értékelve a IV-es típusú LN-es betegeknél szignifikánsan magasabb volt az aktivitási és krónicitási index és gyakoribb volt a CKD 3-5 stádium kialakulása. Immunszerológiai eltéréseket nem észleltünk az egyes szövettani típusok között. Fenntartó kezelésként a IV-es szövettani típusban szignifikánsan gyakoribb volt az azatioprin alkalmazása, míg a ciklosporin A-t szignifikánsan ritkábban alkalmaztuk. Az ösztromortalitás nem volt gyakoribb a IV-es típusú LN-es csoportban, de a halálokok között szignifikánsan ritkább volt a tumoros mortalitás. (15. táblázat)

	Minden típus (n = 114) ^a	I-II-es típus (n = 7)	III-as típus (n = 13)	V-ös típus (n = 20)	IV-es típus (n = 74)	p-érték ^b
Vesebiopsziás lelet és klinikai manifesztáció						
AI (n = 73), pontszám	10 (6–12)	4 (2–4)	8 (6–8)	6 (4–10)	10 (8–14)	<0,001*
KI (n = 73), pontszám	3 (2–4)	0 (0–1,5)	3 (2–3)	2 (1–2)	3 (2–4)	<0,001*
CKD 3–5. stádium	32 (28,1)	2 (28,6)	0 (0)	4 (20,0)	26 (35,1)	0,022*
CKD 5. stádium (ESRD)	11 (9,6)	0 (0)	0 (0)	2 (10,0)	9 (12,2)	0,324
Kezelés és arra adott renális válasz						
Kortikoszteroid (jelenleg)	73 (64,0)	4 (57,1)	8 (61,5)	13 (65,0)	48 (64,9)	0,802
Klorokin	53 (46,5)	3 (42,9)	5 (38,5)	9 (45,0)	36 (48,6)	0,530
Azatioprin	85 (74,6)	6 (85,7)	12 (92,3)	11 (55,0)	56 (75,7)	0,710
Fenntartó kezelés	73 (64,0)	4 (57,1)	8 (61,5)	8 (40,0)	53 (71,6)	0,022*
Mikofenolát-mofetil						
Indukciós kezelés	48 (42,1)	3 (42,9)	4 (30,8)	10 (50,0)	31 (41,9)	0,950
Fenntartó kezelés	33 (28,9)	1 (14,3)	2 (15,4)	8 (40,0)	22 (29,7)	0,802
Ciklofoszfamid	94 (82,5)	6 (85,7)	11 (84,6)	15 (75,0)	62 (83,8)	0,612
Metotrexát	12 (10,5)	1 (14,3)	3 (23,1)	1 (5,0)	7 (9,5)	0,751
Ciklosporin A	12 (10,5)	0 (0)	1 (7,7)	7 (35,0)	4 (5,4)	0,024[#]
Takrolimusz	11 (9,6)	0 (0)	0 (0)	3 (15,0)	8 (10,8)	0,744
Plazmaferezis	24 (21,1)	2 (28,6)	4 (30,8)	3 (15,0)	15 (20,3)	0,780
Rituximab	16 (14)	2 (28,6)	2 (15,4)	1 (5,0)	11 (14,9)	0,729
Belimumab	8 (7,0)	0 (0)	1 (7,7)	2 (10,0)	5 (6,8)	1,000
Kumulatív dózis, mg/kg	18 980 (8760–35 040)	18 980 (13 270–27 740)	29 200 (14 600–48 180)	21 170 (7545–29 930)	16 790 (8000–35 040)	0,587
KR	81 (71,1)	6 (85,7)	10 (76,9)	14 (70,0)	51 (68,9)	0,494
PR	17 (14,9)	1 (14,3)	2 (15,4)	4 (20,0)	10 (13,5)	0,568
NR	16 (14,0)	0 (0)	1 (7,7)	2 (10,0)	13 (17,6)	0,140
Kimenet						
SDI, pontszám	1 (0–2)	1 (0–1,5)	1 (0–1)	1 (0–3)	1 (0–2)	0,333
LDA	23 (20,2)	2 (28,6)	1 (7,7)	5 (25,0)	15 (20,3)	0,973
Remisszió	18 (15,8)	2 (28,6)	4 (30,8)	2 (10,0)	10 (13,5)	0,365
Mortalitás	18 (15,8)	1 (14,3)	4 (30,8)	1 (5,0)	12 (16,2)	0,865
Kardiovaszkuláris	5 (27,8)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	4 (33,3)	0,615
Infekció	3 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (25)	0,515
Szepszis	5 (27,8)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (33,3)	0,615
Tumor	3 (16,7)	0 (0)	3 (75,0)	0 (0)	0 (0)	0,025[#]
Alapbetegség	2 (11,1)	0 (0)	1 (25,0)	0 (0)	1 (8,3)	1,000

Az értékek gyakoriság (%) és medián (IQR) formában vannak megadva. A p-érték félkövér kiemelés: statisztikailag szignifikáns (p<0,05) eredmény.

^aA kombinált típusú (n = 11) és nem klasszifikált (n = 2) LN betegek csoportja nem került bevonásra.

^bIV vs. I-II+III+V típusok együtt.

*Szignifikánsan magasabb érték a IV-es típus esetén.

[#]Szignifikánsan alacsonyabb érték a IV-es típus esetén.

15. táblázat: Az ISN/RPS IV-es szövettani típusú betegek kezelésének és arra adott renális válaszána, valamint a követés kimenetének összehasonlítása a további LN típusok betegeivel.

6.2.5. Komplet, parciális renális választ mutató és nem responder LN-es betegek összehasonlítása

A komplet (KR), parciális renális (PR) választ mutató és a non-responder (NR) betegek klinika és laboratóriumi jellemzőit is vizsgáltuk. Az eredményeket a 16. táblázat tartalmazza. A KR-ban lévő betegek életkora és betegségfennállási ideje szignifikánsan magasabb volt a PR-ban lévő betegekhez képest (46 év vs. 39 év, p=0,004). Az autoantitestek tekintetében nem találtunk eltérést a három csoportban. A non-responderok között szignifikánsan gyakoribb volt a CKD 3-5-ös stádium (88,3% vs. 17,6%, p<0,001) és ESRD (67,4% vs. 0%, p<0,001) előfordulása a

komplett választ adó betegekhez képest, valamint szignifikánsan magasabb volt a krónicitási index is (5 pont vs. 2 pont, $p < 0,001$). A parciális választ mutatókban szignifikánsan gyakoribb volt a szteroid használata a teljesen válaszolókhöz képest (94,7% vs. 59,3%, $p = 0,003$). A részlegesen reagáló betegeknél az MMF indukciós (63,2% vs. 39,1%, $p = 0,010$) és fenntartó kezelést (47,4% vs. 24,2%, $p = 0,041$) is szignifikánsan gyakrabban alkalmaztuk. A non-responderek körében szignifikánsan gyakoribb volt az MMF indukciós terápia a KR-ban lévő betegekhez képest (64,7% vs. 39,1%, $p = 0,010$). A tacrolimust (21,1% vs. 5,5%, $p = 0,046$) és belimumabot (26,3% vs. 3,3%, $p = 0,004$) is szignifikánsan gyakrabban alkalmaztuk a parciális választ adó betegeknél, mint a komplett választ adóknál. A komplett választ mutatóknál szignifikánsan gyakoribb volt az LDA, mint a részlegesen reagáló betegeknél (18,7% vs. 0%, $p = 0,040$). A non-responderek között szignifikánsan magasabb volt az SDI pontszám a komplett választ adókhöz képest (3 pont vs. 0 pont, $p < 0,001$).

	KR (n = 91)	PR (n = 19)	p-érték KR vs. PR	NR (n = 17)	p-érték KR vs. NR
Demográfia					
Nem (nő)	82 (90,1)	19 (100)	0,354	13 (76,5)	0,122
Életkor, évek	46 (38–54)	39 (29–45)	0,004*	49 (44–52)	0,505
Életkor az SLE kezdetekor, évek	27 (21–35,5)	23 (19–30,5)	0,330	31 (22–35)	0,658
SLE fennállása, évek	17 (12–24)	10 (5,5–16,5)	0,002*	16 (12–24)	0,913
Vesebiopsziás lelet és manifesztációk					
ISN/RPS klasszifikáció					
I-II	6 (6,6)	1 (5,3)	1,000	0 (0)	0,587
III	10 (11)	2 (10,5)	1,000	1 (5,9)	1,000
IV	51 (56)	10 (52,6)	0,785	13 (76,5)	0,116
V	14 (15,4)	4 (21,1)	0,510	2 (11,8)	1,000
Kombinált típus LN	9 (9,9)	1 (5,3)	1,000	1 (5,9)	1,000
Nem klasszifikált LN	1 (1,1)	1 (5,3)	0,317	0 (0)	1,000
AI (n = 83), pontszám	8,5 (6,5–11,5)	10 (3–15)	0,854	10 (6–12)	0,932
KI (n = 83), pontszám	2 (2–3)	3 (2–3,5)	0,319	5 (4–6)	<0,001#
CKD 3–5. stádium	16 (17,6)	4 (21,1)	0,747	15 (88,2)	<0,001#
CKD 5. stádium (VVE)	0 (0)	1 (5,3)	0,173	11 (64,7)	<0,001#
Szerológia					
aβ2GPI	46 (50,5)	10 (52,6)	0,869	11 (64,7)	0,283
aKL	61 (67)	12 (63,2)	0,745	10 (58,8)	0,513
LA	16 (17,6)	2 (10,5)	0,734	5 (29,4)	0,316
Anti-DNS	87 (95,6)	18 (94,7)	1,000	15 (88,2)	0,239
Anti-Sm	35 (38,5)	10 (52,6)	0,253	7 (41,2)	0,833
Anti-ENA	52 (57,1)	10 (52,6)	0,718	10 (58,8)	0,898
Anti-RNP	28 (30,8)	9 (47,4)	0,164	9 (52,9)	0,077
Anti-SS-A (Ro)	55 (60,4)	11 (57,9)	0,837	11 (64,7)	0,740
Anti-SS-B (La)	35 (38,5)	6 (31,6)	0,573	10 (58,8)	0,118
ANCA	13 (14,3)	2 (10,5)	1,000	2 (11,8)	1,000
Cryoglobulin	5 (5,5)	0 (0)	0,585	2 (11,8)	0,303
Coombs teszt pozitivitás	10 (11)	5 (26,3)	0,133	5 (29,4)	0,059
Kezelés					
Kortikoszteroid (jelenleg)	54 (59,3)	18 (94,7)	0,003#	9 (52,9)	0,623
Klorokin	46 (50,5)	7 (36,8)	0,277	7 (41,2)	0,478
Azatioprin	72 (79,1)	13 (68,4)	0,368	11 (64,7)	0,217
Fenntartó kezelés	62 (68,1)	11 (57,9)	0,390	8 (47,1)	0,095
Mikofenolát-mofetil					
Indukciós kezelés	29 (31,9)	12 (63,2)	0,010#	11 (64,7)	0,010#
Fenntartó kezelés	22 (24,2)	9 (47,4)	0,041#	4 (23,5)	1,000
Ciklofoszfamid	71 (78)	16 (84,2)	0,759	16 (94,1)	0,185

	KR (n = 91)	PR (n = 19)	p-érték KR vs. PR	NR (n = 17)	p-érték KR vs. NR
Metotrexát	9 (9,9)	1 (5,3)	1,000	2 (11,8)	0,683
Ciklosporin A	10 (11)	2 (10,5)	1,000	1 (5,9)	1,000
Takrolimusz	5 (5,5)	4 (21,1)	0,046[#]	3 (17,6)	0,110
Plazmaferezis	17 (18,7)	4 (21,1)	0,757	5 (29,4)	0,332
Rituximab	11 (12,1)	5 (26,3)	0,148	1 (5,9)	1,000
Belimumab	3 (3,3)	5 (26,3)	0,004[#]	0 (0)	1,000
Kumulatív dózis, mg/kg	14 600 (7300–31 390)	11 680 (6085–30 295)	0,618	21 900 (11 680–37 960)	0,344
Kimenet					
SDI, pontszám	0 (0–1)	0 (0–1)	0,346	3 (1–3)	<0,001[#]
LDA	17 (18,7)	0 (0)	0,040[*]	6 (35,3)	0,192
Remisszió	19 (20,9)	1 (5,3)	0,188	2 (11,8)	0,517
Mortalitás	13 (14,3)	2 (10,5)	1,000	3 (17,6)	0,720
Kardiovaszkuláris	5 (38,5)	0 (0)	0,524	0 (0)	0,509
Infekció	2 (15,4)	0 (0)	1,000	1 (33,3)	0,489
Szepszis	4 (30,8)	0 (0)	1,000	1 (33,3)	1,000
Tumor	1 (7,7)	1 (50)	0,257	1 (33,3)	0,350
Alapbetegség	1 (7,7)	1 (50)	0,257	0 (0)	1,000

Az értékek gyakoriság (%) és medián (IQR) formában vannak megadva. A p-érték félkövér kiemelése: statisztikailag szignifikáns (p<0,05) eredmény.

*Szignifikánsan magasabb érték KR csoportban (KR vs. PR; KR vs. NR).

[#]Szignifikánsan alacsonyabb érték KR csoportban (KR vs. PR; KR vs. NR).

16. táblázat: Betegség jellemzők összehasonlítása az LN-es betegek terápiára adott renális válaszaik között (n = 127)

7. Az új eredmények összefoglalása

1. Magyar SLE-s betegekben a DLE, SCLE előfordulása, Sjögren szindróma, reumatoid arthritisz, antifoszfolipid szindróma társulása gyakoribb a nem veseérintettek között.
2. Magyar lupusz nefritiszben gyakrabban fordul elő az anti-RNP pozitívitás.
3. Az alacsony betegségaktivitás vagy remisszió elérése szignifikánsan javítja a lupusz nefritiszben szenvedő betegek túlélését.
4. A 2 feletti károsodási index szignifikánsan rontja a nem lupusz nefritiszben szenvedő betegek túlélését, de a lupusz nefritiszben szenvedő SLE-s betegek túlélésében nem mutatható ki ilyen határérték.
5. A 42 év feletti életkor, a Coombs pozitívitás a CKD 3-5 stádium kialakulásának rizikófaktora.
6. A CKD 3-5 és ESRD kialakulása szignifikánsan nagyobb eséllyel várható 3,5 feletti károsodási index felett, mint alatta.
7. Kompletten válaszoló betegekben alacsonyabb a szteroidot szedők aránya, mint non-responderekben.
8. Lupusz nefritiszben szenvedő betegek haláláért a szepszis nagyobb mértékben felelős, mint nem-lupusz nefritiszben szenvedő betegekéért.

8. Megbeszélés

Az SLE egyik prognózist meghatározó manifesztációja a lupusz nefritisz jelentkezése, mely jelentkezhet a betegség első tüneteként vagy a kórlefolyás során bármikor, de általában a betegség első 3-5 évében jellemző, lehet akár az SLE egyetlen klinikai tünete is. (105) Ez utóbbi tényrt veszi figyelembe a legújabb EULAR/ACR klasszifikációs kritérium rendszer, mely szerint a belépő kritérium megléte mellett elegendő szövettanilag igazolt IV-es típusú lupusz nefritisz jelenléte az SLE diagnózisának felállításához. (20) A lupusz nefritisz megjelenési gyakorisága és súlyossága földrajzi, etnikai különbségeket mutat. A kaukázusi populációban is eltérő lehet, míg görög szerzők 555 kaukázusi SLE-s beteg vizsgálata során 20,3 %-os gyakoriságúnak találták, addig a RELESSER spanyol regiszterből származó adatok alapján a lupusz nefritisz előfordulási gyakorisága hasonló a saját adatainkhoz, vagyis a betegek közel 1/3-a érintett. (106,107)

A spanyol regiszter több mint 4000 SLE-s beteg adatait tartalmazza, bár ebben nem csak kaukázusi betegek, hanem hispán betegek is szerepelnek. Iránból származó nagyszámú SLE-s beteg adatainak feldolgozása során a lupusz nefritisz előfordulása 68,1 %-nak adódott, kínai adatok is magasabb 49-58 %-os gyakoriságról számolnak be, míg kolumbiai szerzők 51 %-os előfordulási gyakoriságról írnak. (107–110) A saját lupusz nefritiszos betegcsoportunk szignifikánsan fiatalabb volt mind a diagnózis felállításakor, mind a vizsgálat idején, ezt a legtöbb szerzőcsoport hasonlóan találta. (108)

Összehasonlítottuk az SLE egyéb szervi manifesztációit a LN-s és nem LN-es betegek körében. A nem LN-es csoportban gyakoribbnak találtuk az SCLE, DLE előfordulását, más klinikai tünet tekintetében nem volt eltérés, de szintén gyakoribbnak találtuk más társuló szisztémás autoimmun betegséget úgy, mint antifoszfolipid szindrómát, Sjögren szindrómát és reumatoid artritisz társulását is. A lupusz nefritiszos betegeink körében gyakoribbnak csak az anémia jelentkezését észleltük, hematológiai manifesztáció a spanyol betegeknél is gyakrabban fordult elő. Az iráni munkacsoport a LN-es betegek körében gyakoribbnak találták a fotoszenzitivitást, pillangó eritémát és központi idegrendszeri tünetek előfordulását, míg poliartritisz és autoimmun hemolitikus anémia a nem lupusz nefritiszos betegek körében fordult elő. (110) A spanyol regiszterből származó adatok alapján a lupusz nefritisszel gyakrabban társult szerozitisz, bőrtünetek, idegrendszeri manifesztációk, tüdő érintettség és hematológiai eltérések. (107) Mi magunk ezeket megerősíteni nem tudtuk, sőt a spanyol adatokkal ellentétben a magyar nem lupusz nefritiszos betegekben gyakoribb volt az APS társulása.

Kolumbiai szerzők pedig a hipertónia és pleuritisz gyakoribb előfordulását írták le LN-es betegekben, illetve az anti-DNS pozitivitást is magasabb számban találták. (108) Tudjuk, hogy több autoantitest jelenléte is összefüggésbe hozható lupusz nefritisz előfordulásával. Az anti-Sm, nukleoszóma elleni antitest vagy anti-C1q kapcsolata a lupusz nefritisszel jól ismert. (111) Vizsgálatunk során az anti-RNP-t találtuk szignifikánsan gyakoribbnak a lupusz nefritiszes betegek körében, a RELESSER regiszter adatai alapján az anti-Sm előfordulása gyakoribb, míg az iráni munkacsoport pedig az ANA pozitivitást találta gyakoribbnak LN-es betegekben. (107,110) Mivel a vizsgált betegek mindegyikénél nem történt nukleoszóma és anti-C1q meghatározás, ezek gyakoriságát nem vizsgáltuk, így nem találtunk különbséget sem az ANA, sem az anti-DNS, sem az anti-Sm tekintetében. Van olyan munkacsoport, aki az anti-SSA-t összefüggésbe hozta a rosszabb renális kimenetellel, kolumbiai szerzők pedig az anti-SSA protektív szerepét találták, mi ebben az antitestben nem találtunk különbséget a két csoport között. (110,112)

A LN kezelésében, mint ahogy az várható volt, a ciklofoszfamidot, MMF-et, rituximabot szignifikánsan gyakrabban alkalmaztuk, de antimaláriás készítményt ritkábban kaptak a betegek. Ez azzal magyarázható, hogy korábban nem volt az gyakorlat, hogy minden beteg részesült antimaláriás kezelésben. Ugyanakkor, amikor megvizsgáltuk az utóbbi 15 év terápiás változásait a LN-es betegeknél, a klorokin adása szignifikánsan nőtt. Más immunszuppresszánsokkal is történt hasonló változás, gyakoribb az MMF alkalmazása mind indukciós, mind fenntartó terápiaként. Tudjuk, hogy a ciklofoszfamid és MMF hatékonysága egyforma, de az MMF mellékhatás profilja kedvezőbb, emiatt fiatal, fertilis korú betegek esetén ezt preferáljuk, emiatt nőtt meg a használata és csökkent a ciklofoszfamidé. (28,113–115) További nagyon kedvező terápiás változás is történt, szignifikánsan csökkent a kumulatív szteroid dózis is, melynek tudjuk, hogy a krónikus szervi károsodások csökkenésében lehet jelentős szerepe. (116)

Eredményeink szerint a lupusz nefritisz képe is változott. Annak ellenére, hogy a LN-es betegek körében az SLE egyéb klinikai manifesztációi nem voltak gyakoribbak a nem veseérintett betegekhez képest többszervi eltérésben is történt változás, amikor kétszer 15 évet hasonlítottunk össze. Szignifikánsan csökkent a szerozitisek, valamint a neuropszichiátriai manifesztációk gyakorisága, valamint szignifikánsan csökkent az SDI is. Kétszer 10 éves periódus összehasonlítását végezték Mok és munkatársai is. Azt találták, hogy a második 10 évben diagnosztizált betegek esetében az anti-ENA antitestek gyakorisága megnőtt, mely valószínűleg a jobb labor metodikának tulajdonítható, mi magunk hasonló megfigyelést nem

találtunk. (109) Azt is kimutatták hozzánk hasonlóan, hogy az SDI értéke is szignifikánsan csökkent, melynek a hosszútávú túlélésre lehet hatása. Az SDI eredményeink alapján a nem veseérintett betegek túlélésére volt hatással, a két pont feletti károsodási pontszám szignifikánsan rontotta a betegek túlélését, míg a LN-es betegeket nem befolyásolta.

Olasz munkacsoport közel 500 betegben vizsgálta a lupusz nefritisz klinikai, hisztológiai változását és a betegség kimenetelét 50 év távlatából, azt a végkonklúziót vonták le, hogy az elmúlt években a lupusz nefritisz súlyossága csökkent és a végkimenetel is kedvezően alakult, ezt a megállapítást saját eredményeink is alátámasztják. (117)

A túlélést tovább vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget a LN-es és nem LN-es betegek rövid- és hosszútávú túlélésében sem, bár 15 év után a LN-es betegek mutatói rosszabbak, de a különbség statisztikailag nem szignifikáns. A férfi nem a LN-es betegek körében nem rontotta szignifikánsan a túlélést, míg a nem LN-es betegeknél negatív prognosztikai faktornak bizonyult. Doria és munkatársai SLE-s betegek túlélését vizsgálva a férfi nemet, a lupusz antikoaguláns jelenlétét és a súlyos betegséget jelölték meg negatív prognosztikai tényezőnek, valamint azt találták, hogy a glomerulonefritisz szintén rontotta a túlélési mutatókat. (118) Lou és munkatársai nem találtak különbséget sem a LN, sem a teljes SLE populáció túlélésében a nemek tekintetében, a fiatalabb életkor és a nem-kaukázusi rassz között figyeltek meg szignifikáns különbséget. (119)

Azt is megvizsgáltuk, hogy az alacsony betegségaktivitás és remisszió elérése hogyan befolyásolja a betegek túlélési mutatóit. Egyértelműen kiderült, hogy a remisszió elérése mind a LN-es, mind a nem LN-es csoportban szignifikánsan javítja a túlélést, míg az alacsony betegségaktivitás csak a lupusz nefritisz csoportban protektív. Egy prospektív multicentrikus vizsgálat eredménye alapján az LDA szignifikánsan javította a betegek túlélését és a remisszió ehhez nem tett hozzá. (120) Saját eredményeink alapján a lupusz nefritisz betegeknél már elegendő az alacsony betegségaktivitás, de a nem veseérintett csoportban a terápiás célnak a remisszió elérésének kell lenni. Azt is tudjuk, hogy az LDA és remisszió elérése csökkenti a krónikus károsodások kialakulását és csökkenti az SDI-t így járulhat hozzá a túlélés javulásához. (121) A betegeink vezető haláljai megfelelnek a nemzetközi adatoknak, mely szerint a kardiovaszkuláris, infekciók és tumorok képezik a fő halállokokat. (3,117) Mind a lupusz nefritisz, mint a nem LN-es betegeknél a vezető halállok a kardiovaszkuláris betegségek, ugyanakkor a nem LN-es betegeknél ezt a tumoros mortalitás követi. A súlyos

szepsis, mint halálok előfordulását szignifikánsan gyakoribbnak találtuk a LN-es betegekben, melyet feltehetően a potensebb immunszuppresszáns kezelés magyaráz.

Munkánk első részét összefoglalva eredményeinek a klinikai tünetek gyakoriságában a DLE, SCLE, társuló antifoszfolipid szindróma, reumatoid artritisz, Sjögren szindróma gyakoribb a nem LN-es SLE-s betegekben. Laboratóriumi paraméterek közül az anti-RNP pozitivitás szignifikánsan gyakrabban fordul elő a centrumunkban gondozott LN-es betegcsoportban. A LN-es betegek túlélése nem rosszabb a nem LN-es betegekhez viszonyítva. Az LDA és a remisszió elérése javítja a LN-es betegek túlélési mutatóit. 2005 előtti és utáni LN-es betegek körében szignifikánsan csökkent a szerozitiszek és a neurológiai manifesztációk előfordulása, valamint a SLICC károsodási pontszám is. 2005 előtt és utáni LN-es betegekben szignifikánsan nem változott a krónikus és végstádiumú vesebetegek aránya, de a javulás elindult, mely az új innovatív gyógyszereknek köszönhetően reményeink szerint tovább fog javulni. A fő terápiás célnak SLE-ben szervi manifesztációtól függetlenül a remisszió elérésének kell lennie, mert ez szignifikánsan javítja a hosszútávú prognózist, a betegek túlélését.

Munkánk második részében csak a lupusz nefritisz betegek adataival dolgoztunk. Egy teljesen új megközelítés alapján dolgoztuk fel a betegek adatait. Abból az irodalmi tényből indultunk ki, hogy minden lupusz nefritisz betegnek krónikus vesebetegsége (CKD) van. (52) A CKD stádiumok definiálásához a KDIGO irányelveit követtük. (122) Az általunk CKD 3-5 stádiumú vesebetegek az irodalomban eddig definiált CKD-nak, míg a CKD 1-2-es stádiumú vesebetegek az irodalomban a nem CKD kategóriának feleltek meg, így adatainkat össze tudtuk hasonlítani más munkacsoportok eredményeivel. Munkánkban kerestük azokat a prognosztikai faktorokat, melyek a CKD 3-5-ös stádiumú- vagy végstádiumú vesebetegség (CKD5 vagy ESRD) kialakulásához vezetnek.

A LN diagnózisának gold standardja a vesebioszia végzése. Irodalmi adatok alapján is a leggyakoribb a IV-es típusú diffúz proliferatív lupusz nefritisz előfordulása. (123,124) Mi magunk a betegek közel 60 %-ában találtuk, hasonló gyakoriságról számolnak be Vajgel és munkatársai, bár ezek az adatok nem-fehér populációból származnak. (125) Egy nem túl régen közölt összefoglaló közlemény alapján is a leggyakoribb szövettani típus a IV-es LN, nemcsak az első, hanem az ismételt biopsziákban is. (126)

Az általunk vizsgált betegek körében krónikus vesebetegség progressziója (CKD 3-5) a betegek 27,6 %-ában jelentkezett a vizsgált 33 év alatt. Egyiptomi munkacsoport 5 év alatt 32,7 %-os CKD-t észlelt nagyszámú több mint 900 lupusz nefritisz beteg vizsgálata során.

(127) Ezek az adatok a mi adatainktól eltérően nem kaukázusi populációból származnak. Az ESRD gyakorisága a beteg populációnkban 9,4 %-osnak adódott, ez hasonló, mint a RELESSER regiszter adatai, ahol 10,35 %-os volt. (107) Platinga és munkatársai az ESRD 5 éves kumulatív incidenciáját fehérekben 2,5 %-nak, míg feketékben 6,4 %-nak találták. (128) Hasonló eredményeket kaptak Hanly és munkatársai nemzetközi vizsgálatuk keretében az összes LN-es betegre nézve az ESRD 5 éves kumulatív incidenciája 3,3 %, míg a 10 évesé 4,3 %. (129) A saját, több mint 3 évtizedes eredmények ezek alapján jónak mondhatók.

Amikor összehasonlítottuk a CKD 3-5 stádiumú és CKD 1-2 stádiumú betegek demográfiai, klinikai, laboratóriumi adatait és a renális kimeneteleket az találtuk, hogy a CKD 3-5-ös stádiumú betegek idősebbek voltak, gyakoribb volt a Sjögren szindróma társulása. Hasonlóan idősebbnek találták a CKD-s betegeket Park és munkatársai koreai populációban. Hasonlóan a koreai eredményekhez az SLE klinikai manifesztációi nem különböztek a CKD 3-5-ös és CKD 1-2-es stádiumú csoportban. Ugyanakkor a koreai kohortban a LN diagnóziskori hipertónia, magasabb szérum kreatinin és csökkent eGFR, nefrotikus proteinuria szignifikánsan gyakoribb volt a CKD-s csoportban. (130) Mi magunk ezeket a paramétereket nem tudtuk vizsgálni, mivel a hosszú követési idő miatt nem rendelkezünk minden beteg kiindulási labor paraméterével. Saját beteganyagunkban hasonlóan más eredményekhez szignifikánsan gyakoribbnak találtuk a CKD 3-5-ös stádiumú csoportban a IV-es típusú lupusz nefritiszt és magasabb krónicitási indexet, de az aktivitási pontokkal nem találtunk összefüggést. (131,132) A CKD 3-5-ös stádiumú csoportban szintén gyakoribbnak találtuk a direkt Coombs pozitivitást, ugyanakkor az anti-DNS pozitívitas szignifikánsan ritkábban fordult elő, mely az irodalmi adatoknak ellentmond. Spanyol regiszter adatok alapján az ESRD szignifikáns összefüggést mutatott az anti-DNS pozitívítással ugyanakkor azt is leírták, hogy a hemolítikus anémia és ESRD között is szignifikáns összefüggés van, az izolált Coombs pozitívításról nem nyilatkoztak. (107) A terápia tekintetében nem találtunk különbséget a CKD 3-5-ös és CKD 1-2-es stádiumú csoportokban, kivéve a nagyobb kumulatív szteroid dózist. Ennek az lehet az oka, hogy a CKD 3-5-ös stádiumú betegek súlyosabb lefolyású LN formák lehettek és nagyobb adagú szteroidra volt szükség. Nem meglepő módon a CKD 3-5-ös stádiumú betegek között kevesebb volt a KR-ban lévő és több a non-responder beteg. Magasabb SDI pontszámot és magasabb mortalitást is észleltünk a CKD 3-5-ös stádiumú csoportban, de halálokokban nem volt különbség. Eredményeink alapján univariáns és multivariáns analízissel is a 42 év feletti életkor a IV-es típusú lupusz nefritisz, a Coombs teszt pozitívitas és a magasabb krónicitási index bizonyult prediktívnek a CKD 3-5 stádium kialakulása szempontjából. Több munkacsoport is a

hipertóniát, emelkedett kreatininszintet, a remisszió hiányát jelölik meg prediktív faktornak. (125,126) A magasabb krónicitási indexet viszont számtalan munkacsoport is prediktívnek írja le mind a CKD, mind az ESRD kialakulása szempontjából. (126,130) Mi magunk a 3,5 pontot találtuk olyan értéknek, mely felett mind a CKD 3-5 stádium, mind az ESRD kialakulása is gyakrabban várható.

Az ESRD-s és nem ESRD-s betegek adatait is összevetettük. Az SLE klinikai tüneteiben nem találtunk eltérést, de az anti-RNP és anti-SSB pozitivitás szignifikánsan gyakoribb volt az ESRD-s csoportban. Több munkacsoportban az anti-SSA-t írták le az ESRD független prediktoraként, anti-SSB-t nem említettek. (112,130) Univariáns Cox regressziós analízis során az anti-RNP és anti-SSB pozitivitás is prediktívnek bizonyult az ESRD kialakulására a magasabb krónicitási index mellett, de multivariáns analízis során csak a magasabb krónicitási indexet találtuk prediktívnek. Más munkacsoportok a hipokomplementémiát, a III-as, IV-es, VI-os típusú lupusz nefritiszt, magas vérnyomást, idősebb életkort, férfi nemet és fekete rasszt találták az ESRD fő prediktorainak. (126) Mi magunk a III-as típusú LN-t nem találtuk gyakoribbnak, sőt sem a CKD 3-5 stádium, sem az ESRD-s csoportban nem fordult elő.

Tekintettel arra, hogy a IV-es típusú lupusz nefritisz volt a leggyakoribb szövettani típus és a III-as típusú LN-es csoportban nem fordult elő CKD 3-5 stádium és ESRD-s betegek között, a IV-es típusú LN-t vetettük össze a nem IV-es típusú LN-szel. Duran és munkatársai vizsgálták a proliferatív és nem proliferatív LN-es betegek klinikai sajátosságait, betegség kimenetelt. Azt találták, hogy a két csoport között az SLE klinikai tüneteit illetően nincs különbség, mint ahogy mi sem találtunk eltérést a IV-es és nem IV-es LN-es betegek között. A veseaktivitást jelző több paraméterben találtak szignifikáns különbséget úgy, mint a szérum kreatininszint, eGFR, proteinuria, hipokomplementémia, aktív vizelet üledék, renális SLEDAI. Mi ezeket a paramétereket nem vizsgáltuk. (133) Szignifikánsan magasabbnak találtuk az aktivitási és krónicitási indexet a IV-es típusú lupusz nefritisz betegekben. Kolumbiai munkacsoport hasonló eredményeket kapott, amikor a proliferatív és nem proliferatív LN-es betegeket hasonlították össze. (134) Terápiában csak a ciklosporin A tekintetében találtunk eltérést, szignifikánsan ritkábban alkalmazták IV-es típusú LN-ben, hasonlóan Duran és munkatársai proliferatív LN-ben használták kevesebbszer. (133) A mortalitás tekintetében nem volt különbség a IV-es és nem VI-es típusú LN-es betegek között, de a IV-es típusú LN-es betegek körében szignifikánsan ritkább volt a tumoros mortalitás.

Végül a komplett, parciális választ mutató betegeket és non-respondereket is összehasonlítottuk. A komplett választ adó betegek betegséggfennállási ideje hosszabb volt és idősebbek is voltak a parciálisan reagáló betegekhez képest. A non-responderek között szignifikánsan magasabb volt a károsodási index, a CKD 3-5 stádium és ESRD gyakorisága. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések tekintetében nem találtunk eltérést az egyes betegcsoportok között, ugyanakkor a terápiájuk különbözött. A parciális választ adó betegeknél szignifikánsan gyakrabban használtuk az újabb készítményeket, így az MMF-et, tacrolimust és belimumabot is. A lupusz nefritisz terápiás ajánlásába ezek a készítmények az utóbbi években kerültek bevezetésre. A legújabb KDIGO és ACR/EULAR ajánlás is tartalmazza ezeket a készítményeket. (28,91) Valószínűleg az újabb törzskönyvezett készítmények egyre szélesebb körben kerülnek majd alkalmazásra, nemcsak a parciálisan reagáló betegeknél, hanem a teljes lupusz nefritisz beteg populációban is. Az immunszuppresszív készítmények közül szintén gyakoribb volt a szteroid terápia alkalmazása a parciális választ mutató betegeknél. A komplett választ adók aktuálisan ritkábban szedtek szteroidot, mely a jelenlegi terápiás törekvéseinkkel szintén összhangban van. Ugyanakkor az antimaláriás készítmények alkalmazására még figyelni kell, ugyanis a betegek fele kapott csak antimaláriás szert, pedig tudjuk, hogy a HCQ számos ponton kedvező hatású a betegség kimenetelre. Park és munkatársai azt is leírták, hogy a hidroxiklorokin alkalmazása a lupusz nefritisz jelentkezése előtt védi a betegeket a CKD kialakulásától. (130) A betegség kimenetel vizsgálata során azt találtuk, hogy a mortalitás nem különbözött az egyes csoportokban, de az LDA szignifikánsan gyakoribb volt a komplett remisszióban lévőknel, amely hosszútávon javíthatja a betegek morbiditási és mortalitási mutatóit is. Ugyanakkor a non-responderek között magasabb károsodási pontszámot találtunk, melynek viszont negatív hatása lehet a hosszútávú kimenetelre.

Munkánk második részének eredményeit összefoglalva teljesen újszerű módon vizsgáltuk meg a CKD progressziójának és ESRD kialakulásának prediktív faktorait. Centrumunkban leggyakoribb a IV-es típusú lupusz nefritisz, melyben egyértelműen kedvezőtlen a renális kimenetel a CKD progressziója szempontjából. Az idősebb életkor, a Coombs pozitivitás is prediktora a CKD 3-5 stádium kialakulásának, míg a magas krónicitási index mind a CKD 3-5 stádium, mind az ESRD kialakulása szempontjából prediktív. Eredményeink alapján a 3,5 feletti károsodási indexnél kell számítani a CKD progressziójára vagy ESRD kialakulására. A komplett választ mutató betegeknél gyakrabban érünk el LDA-t, szignifikánsan alacsonyabb az átlagos károsodási pontszám és a szteroid használat is. Reményeink szerint az újonnan törzskönyvezett és kifejlesztés alatt álló terápiák lehetővé teszik a magasabb arányú komplett

válasz elérését a lupusz nefritiszben, mely a hosszútávú kimenetelre kedvező hatású lesz.

9. Összefoglalás

SLE-ben a súlyos szervi érintettség a lupusz nefritisz jelentkezése, melynek kezelésében új terápiás lehetőségek jelentek meg. A LN jelenléte esetén számolni kell krónikus vesebetegség progressziójával (CKD) és végstádiumú veseelégtelenség kialakulásával (ESRD).

Első vizsgálatunk célja az volt, hogy a Debreceni Egyetem ÁOK Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozásba vett SLE-s betegek körében felmérjük a lupusz nefritisz előfordulási gyakoriságát és klinikai sajátosságait. Összehasonlítottuk a veseérintettséggel rendelkező és nem rendelkező betegek klinikai aspektusait és a betegek túlélési mutatóit. Összevetettük a 2005 előtti és után lupusz nefritisszel kezelt betegek klinikai és laboratóriumi jellemzőit is. Második vizsgálatunkban a CKD progressziójának és az ESRD kialakulásának prediktív faktorait vizsgáltuk. Összehasonlítottuk a IV-es és nem IV-es LN-es betegeket, valamint a komplett-, parciális renális választ adó betegeket és non-responderek klinikai és laboratóriumi adatait.

Munkánk első részében azt találtuk, hogy a vizsgált 384 SLE-s beteg közül 127 betegnek volt lupusz nefritise. A nem veseérintett betegek körében szignifikánsan gyakoribb volt a DLE, SCLE, társuló antifoszfolipid szindróma, reumatoid arthritisz és a Sjögren szindróma előfordulása. A lupusz nefritiszes betegek körében szignifikánsan gyakoribb volt az anémia, valamint az anti-RNP pozitivitás jelentkezése. A lupusz nefritisz jelenléte szignifikánsan nem rontotta a betegek túlélését, a férfi nem bizonyult negatív prognosztikai tényezőnek, míg a remisszióban lévő állapotot pozitív prognosztikai faktornak találtuk mindkét csoportban. A lupusz nefritiszes csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a szepszis miatti halálozás. A 2005 után diagnosztizált lupusz nefritiszes betegekben szignifikánsan csökkent a szerozitisz és neuropszichiátriai manifesztációk kialakulása, szignifikánsan gyakoribbá vált a mikofenolát-mofetil indukciós és fenntartó kezelésként való alkalmazása, csökkent a ciklofoszfamid adása és kevesebbnek adódott a kumulatív szteroid dózis. A károsodás értékelésére használt SLICC pontszám a 2005 után diagnosztizált veseérintettekben szignifikánsan csökkent. Az eredményeink arra utalnak, hogy az SLE kórlefolysa az utóbbi időben változott, és a fő terápiás célnak mind SLE-ben, mind lupusz nefritiszben a remisszió elérésnek kell lenni, mivel ez javítja a betegek túlélését.

Munkánk második részében a 127 LN-es beteg adatait dolgoztuk fel. A CKD 3-5-ös stádiumú betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt a IV-es típusú LN-es előfordulása. Mind a CKD 3-5-

ős stádiumú, mind az ESRD-s betegeknél szignifikánsan magasabb volt a vese károsodási indexe. Többváltozós logisztikus regresszió alapján a 42 év feletti életkor, IV-es típusú lupusz nefritisz, Coombs teszt pozitivitás és magas krónicitási index a CKD progressziójának prediktív faktora. Az ESRD kialakulásnak az egyváltozós logisztikus regresszió alapján prediktorai az anti-RNP, anti-SSB pozitivitás és a magas krónicitási index. A non-responder betegeket összehasonlítva a komplett választ mutatókkal szignifikánsan magasabb volt a krónicitási index és SLICC/ACR károsodási index is. A 3,5 pont feletti krónicitási index szignifikáns összefüggést mutat mind a CKD progressziójával, mind az ESRD kialakulásával. A korai diagnózis, az időben elkezdett agresszív immunszuppresszáns kezelés elengedhetetlen a kedvezőtlen renális kimenetel kivédésében.

10. Summary

Lupus nephritis (LN) is one of the most severe organ manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE). Chronic kidney disease (CKD) and its progression into end-stage renal disease (ESRD) are serious complications in LN, and the main cause of death in SLE. We aimed to investigate the prognostic factors for the progression of CKD and the development of ESRD in SLE patients.

In the first part of our cohort study, we assessed the clinical and laboratory data of 384 SLE patients, out of whom 127 patients were diagnosed with LN. We also compared LN patients diagnosed before and since 2005. In the second part of our retrospective cohort study, we assessed the clinical and laboratory data of 127 patients who were diagnosed with LN between 1990 and 2022, and received regular follow-up care at our autoimmune center. We compared class IV (diffuse) LN patients with non-class IV LN patients, and assessed the differences in clinical and laboratory data of patients subdivided into complete, partial and non-responders to therapy

In the first part of our work, based on our observation, discoid LE, subacute cutaneous LE, antiphospholipid syndrome, Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis were more common in non-LN patients, while anemia and anti-RNP positivity were more frequent in LN patients. The development of LN did not affect survival rates significantly; male sex was a negative prognostic parameter, while achieving remission was a positive prognostic factor in both groups. Death caused by sepsis was more prevalent in LN group. Serositis and neurological manifestations occurred less frequently in LN patients diagnosed after 2005. The use of mycophenolate mofetil became more common, and the cumulative steroid dose decreased. The SLICC Damage Index score also decreased. Our study demonstrated that the disease course has changed in recent years, and the main therapeutic goal in both SLE and lupus nephritis should be to achieve remission, because this significantly improves long-term prognosis and patient survival. Our study demonstrated that the disease course has changed in recent years, and the main therapeutic goal in both SLE and lupus nephritis should be to achieve remission, because this significantly improves long-term prognosis and patient survival.

In the second part of our work, the prevalence of class IV LN is significantly higher in patients with CKD stage 3-5. Age above 42, class IV LN, Coombs positivity and high chronicity index are prognostic factors for the development of CKD stage 3-5. On the other hand, anti-RNP and

anti-SS-B antibody positivity and a high chronicity index are prognostic factors for the development of ESRD. The chronicity index as well as SLICC/ACR Damage Index (SDI) score were significantly higher in non-responders compared to patients with complete remission. Based on our results, the progression of CKD into stage 3-5 or the development of ESRD should be expected at a chronicity index above 3.5 points. An early diagnosis as well as aggressive and adequate treatment on time are fundamental to prevent unfavourable outcome of LN.

11. Tárgyszavak

szisztémás lupus erythematosus, lupusz nefritisz, túlélés, remisszió, alacsony betegség aktivitás, prognosztikai faktorok, krónikus vesebetegség

systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, survival, remission, low disease activity, prognostic fastors, chronic kidney disease

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, *Dr. Tarr Tünde* Tanárnőnek, aki támogatta és irányította a tudományos munkámat, segítséget nyújtott a PhD munka megtervezésében, az eredmények kiértékelésében, a disszertáció elkészítésében. Mind szakmai, mind magánéleti tanácsai segítséget nyújtanak a mindennapokban is, melyért hálás vagyok.

Köszönetemet szeretném kifejezni † *Prof. Dr. Zeher Margit* Professzor Asszonynak, a Klinikai Immunológiai Tanszék korábbi vezetőjének, hogy lehetővé tette a tudományos munkában való részvételemet. Köszönöm *Balla József* Professzor úrnak a Belgyógyászati Intézet és a Nephrológiai Tanszék vezetőjének, hogy lehetővé teszi a szakmai és tudományos közreműködésünket a vesebetegek érdekében.

Köszönöm szépen *Markóth Csilla* doktornőnek a vesebiopsziás vizsgálatok elvégzését és *Bidiga László* doktor úrnak a nephropathológiai szövettani értékelésben végzett munkáját.

Köszönettel tartozom *Dr. Papp Gábornak* a tudományos munkám során, valamint *Bóí Bernadettnek* a statisztikai vizsgálatokban nyújtott segítségéért.

Köszönöm *Baranyi Juditnak* a technikai segítségét.

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

Hálával tartozom *barátaimnak* és legfőképpen *családomnak*, akik mindig türelemmel támogatnak.

13. Irodalom

1. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14–25.
2. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primer.* 2020;6(1):7.
3. Mok CC, Kwok RCL, Yip PSF. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2154–60.
4. Roveta A, Parodi EL, Brezzi B, Tunesi F, Zanetti V, Merlotti G, és mtsai. Lupus Nephritis from Pathogenesis to New Therapies: An Update. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):8981.
5. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, és mtsai. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus.* 2022. október;14(10):e30330.
6. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007. április;56(4):1251–62.
7. Weetman AP, Walport MJ. The association of autoimmune thyroiditis with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1987. október;26(5):359–61.
8. Glück T, Oertel M, Reber T, Zietz B, Schölmerich J, Straub RH. Altered function of the hypothalamic stress axes in patients with moderately active systemic lupus erythematosus. I. The hypothalamus-autonomic nervous system axis. *J Rheumatol.* 2000. április;27(4):903–10.
9. Zhang L, Qing P, Yang H, Wu Y, Liu Y, Luo Y. Gut Microbiome and Metabolites in Systemic Lupus Erythematosus: Link, Mechanisms and Intervention. *Front Immunol.* 2021;12:686501.
10. Gilcrease GW, Padovan D, Heffler E, Peano C, Massaglia S, Roccatello D, és mtsai. Is air pollution affecting the disease activity in patients with systemic lupus erythematosus? State of the art and a systematic literature review. *Eur J Rheumatol.* 2020. 0;7(1):31.
11. Bruera S, Chavula T, Madan R, Agarwal SK. Targeting type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Front Pharmacol.* 2022;13:1046687.
12. Mahajan A, Herrmann M, Muñoz LE. Clearance Deficiency and Cell Death Pathways: A Model for the Pathogenesis of SLE. *Front Immunol.* 2016;7:35.
13. Muñoz LE, Janko C, Grossmayer GE, Frey B, Voll RE, Kern P, és mtsai. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009. június;60(6):1733–42.
14. Katsuyama T, Tsokos GC, Moulton VR. Aberrant T Cell Signaling and Subsets in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2018;9:1088.

15. Suárez-Fueyo A, Bradley SJ, Tsokos GC. T cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Opin Immunol.* 2016;43:32–8.
16. Chandwar K, Aggarwal A. Systemic Lupus Erythematosus in Children. *Indian J Pediatr.* 2024. október;91(10):1032–40.
17. Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory. *Pain Med Malden Mass.* 2003. március;4(1):39–50.
18. Mukkera S, Mannem M, Chamarti K, Pillarisetty L, Vulasala SS, Alahari L, és mtsai. Systemic Lupus Erythematosus-Associated Serositis Managed With Intravenous Belimumab: A Case Report. *Cureus.* 2022. február;14(2):e22639.
19. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatol Oxf Engl.* 2009. május;48(5):542–5.
20. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, és mtsai. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019. szeptember;78(9):1151–9.
21. Langham J, Barut V, Samnaliev M, Langham S, Weir S, Wang X, és mtsai. Disease severity, flares and treatment patterns in adults with systemic lupus erythematosus in the UK: a real-world observational retrospective cohort analysis. *Rheumatol Adv Pract.* 2021;5(3):rkab061.
22. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002. február;29(2):288–91.
23. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, és mtsai. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group’s disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.* 2005. július;44(7):902–6.
24. Gladman DD, Urowitz MB. The SLICC/ACR damage index: progress report and experience in the field. *Lupus.* 1999;8(8):632–7.
25. Morand EF, Mosca M. Treat to target, remission and low disease activity in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017. június;31(3):342–50.
26. Golder V, Tsang-A-Sjoe MWP. Treatment targets in SLE: remission and low disease activity state. *Rheumatol Oxf Engl.* 2020;59(Suppl5):v19–28.
27. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(1):30–48.
28. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, és mtsai. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):15–29.

29. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20–8.
30. Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10(3):152–3.
31. Trevisonno M, Hall A, Rosengarten S, Ginzler EM. Mycophenolate Mofetil for Systemic Lupus Erythematosus: Our 20-Year Experience. *Cureus.* 2023;15(1):e34413.
32. van Gelder T, Lerma E, Engelke K, Huizinga RB. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor for the treatment of lupus nephritis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022. május;15(5):515–29.
33. Quan XY, Chen HT, Liang SQ, Yang C, Yao CW, Xu YZ, és mtsai. Revisited Cyclophosphamide in the Treatment of Lupus Nephritis. *BioMed Res Int.* 2022;2022:8345737.
34. Tsang-A-Sjoe MWP, Bultink IEM. New developments in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.* 2021;60(Suppl 6):vi21–8.
35. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, és mtsai. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020. szeptember 16.;383(12):1117–28.
36. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021. február 25.;2(2):CD010668.
37. Accapezzato D, Caccavale R, Paroli MP, Gioia C, Nguyen BL, Spadea L, és mtsai. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2023. március 31.;24(7):6578.
38. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, és mtsai. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020. január 16.;382(3):211–21.
39. Venturelli V, Isenberg DA. Targeted Therapy for SLE-What Works, What Doesn't, What's Next. *J Clin Med.* 2023. április 29.;12(9):3198.
40. Athanassiou P, Athanassiou L. Current Treatment Approach, Emerging Therapies and New Horizons in Systemic Lupus Erythematosus. *Life Basel Switz.* 2023. július 1.;13(7):1496.
41. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, és mtsai. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2022. október;28(10):2124–32.
42. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010. február;39(4):257–68.

43. Hoi A, Igel T, Mok CC, Arnaud L. Systemic lupus erythematosus. *Lancet Lond Engl*. 2024. május 25.;403(10441):2326–38.
44. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int*. 2004. szeptember;66(3):920–3.
45. Parichatikanond P, Chawanasuntorapoj R, Shayakul C, Choensuchon B, Vasuvattakul S, Vareesangthip K, és mtsai. An analysis of 3,555 cases of renal biopsy in Thailand. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 2006;89 Suppl 2:S106-111.
46. Kurnatowska I, Jędrzejka D, Małyska A, Wągrowska-Danilewicz M, Danilewicz M, Nowicki M. Trends in the incidence of biopsy-proven glomerular diseases in the adult population in central Poland in the years 1990-2010. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(4):254–8.
47. Izmirly PM, Wan I, Sahl S, Buyon JP, Belmont HM, Salmon JE, és mtsai. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in New York County (Manhattan), New York: The Manhattan Lupus Surveillance Program. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017. október;69(10):2006–17.
48. Hoover PJ, Costenbader KH. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist’s perspective. *Kidney Int*. 2016. szeptember;90(3):487–92.
49. Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D’Agati V, Salmon J, és mtsai. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2003. október;18(10):2039–46.
50. Hermansen MLF, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. Incidence of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *J Rheumatol*. 2016. július;43(7):1335–9.
51. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016. június;68(6):1432–41.
52. Lichtnekert J, Anders HJ. Lupus nephritis-related chronic kidney disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2024. november;20(11):699–711.
53. C F, Ap A, B O, Mc H, A S, T I, és mtsai. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest [Internet]*. 2011. november [idézi 2025. február 22.];121(11). Elérhető: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21985788/>
54. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, de Oliveira RB, Massy ZA, Sarafidis P, és mtsai. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res*. 2023. szeptember 5.;119(11):2017–32.
55. Barrera-Chimal J, Jaisser F, Anders HJ. The mineralocorticoid receptor in chronic kidney disease. *Br J Pharmacol*. 2022. július;179(13):3152–64.

56. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C yuan. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004. szeptember 23.;351(13):1296–305.
57. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021. március 16.;143(11):1157–72.
58. Jovanovich A, Isakova T, Stubbs J. Microbiome and Cardiovascular Disease in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2018. október 8.;13(10):1598–604.
59. Steiger S, Rossaint J, Zarbock A, Anders HJ. Secondary Immunodeficiency Related to Kidney Disease (SIDKD)-Definition, Unmet Need, and Mechanisms. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2022. február;33(2):259–78.
60. Song K, Zheng X, Liu X, Sheng Y, Liu L, Wen L, és mtsai. Genome-wide association study of SNP- and gene-based approaches to identify susceptibility candidates for lupus nephritis in the Han Chinese population. *Front Immunol*. 2022;13:908851.
61. Yavuz S, Pucholt P, Sandling JK, Bianchi M, Leonard D, Bolin K, és mtsai. Mer-tyrosine kinase: a novel susceptibility gene for SLE related end-stage renal disease. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000752.
62. Bellan M, Quaglia M, Nerviani A, Mauro D, Lewis M, Goegan F, és mtsai. Increased plasma levels of Gas6 and its soluble tyrosine kinase receptors Mer and Axl are associated with immunological activity and severity of lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(1):132–8.
63. Xu N, Liu J, Li X. Lupus nephritis: The regulatory interplay between epigenetic and MicroRNAs. *Front Physiol*. 2022. szeptember 16.;13:925416.
64. Skopelja-Gardner S, Tai J, Sun X, Tanaka L, Kuchenbecker JA, Snyder JM, és mtsai. Acute skin exposure to ultraviolet light triggers neutrophil-mediated kidney inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(3):e2019097118.
65. Mohd R, Chin SF, Shaharir SS, Cham QS. Involvement of Gut Microbiota in SLE and Lupus Nephritis. *Biomedicines*. 2023. február 21.;11(3):653.
66. Jiao H, Acar G, Robinson GA, Ciurtin C, Jury EC, Kalea AZ. Diet and Systemic Lupus Erythematosus (SLE): From Supplementation to Intervention. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. szeptember 20.;19(19):11895.
67. Zhao J, Wang J, Zhou M, Li M, Li M, Tan H. Curcumin attenuates murine lupus via inhibiting NLRP3 inflammasome. *Int Immunopharmacol*. 2019. április;69:213–6.
68. Bruschi M, Angeletti A, Prunotto M, Meroni PL, Ghiggeri GM, Zeus consortium, és mtsai. A critical view on autoantibodies in lupus nephritis: Concrete knowledge based on evidence. *Autoimmun Rev*. 2024. május;23(5):103535.
69. Zhang Q, Ren Z, Li J, Zou Z. Anticardiolipin Antibody Plays a More Important Role Than Anti- β 2-Glycoprotein I Antibody in Activating Complement in Patients with Lupus Nephritis. *Int J Gen Med*. 2024;17:517–23.

70. Zhan M, Wang Z, Bao H, Di C, Xia C, Zhang X, és mtsai. Antibodies against neutrophil extracellular traps (NETs) potentiate clinical performance of anti-double-stranded DNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2023. április;249:109297.
71. Li NL, Birmingham DJ, Rovin BH. Expanding the Role of Complement Therapies: The Case for Lupus Nephritis. *J Clin Med.* 2021. február 7.;10(4):626.
72. Fernandez-Ruiz R, Belmont HM. The role of anticomplement therapy in lupus nephritis. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2022. július;245:1–17.
73. Qin S, Wang X, Wang J, Wu H. Complement C4d as a biomarker for systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus.* 2024. február;33(2):111–20.
74. Frangou E, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, Kambas K, Arelaki S, Angelidou I, és mtsai. REDD1/autophagy pathway promotes thromboinflammation and fibrosis in human systemic lupus erythematosus (SLE) through NETs decorated with tissue factor (TF) and interleukin-17A (IL-17A). *Ann Rheum Dis.* 2019. február;78(2):238–48.
75. Whittall-Garcia LP, Naderinabi F, Gladman DD, Urowitz M, Touma Z, Konvalinka A, és mtsai. Circulating neutrophil extracellular trap remnants as a biomarker to predict outcomes in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2024;11(1):e001038.
76. Gouda W, Abd Elaziz Alsaid A, Abbas AS, Abdel-Aziz TM, Shoaier MZ, Abd Elazem AAS, és mtsai. Silent Lupus Nephritis: Renal Histopathological Profile and Early Detection with Urinary Monocyte Chemotactic Protein 1. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2022;14:161–70.
77. Satoh-Kanda Y, Nakayamada S, Kubo S, Yamagata K, Nawata A, Tanaka H, és mtsai. Modifying T cell phenotypes using TYK2 inhibitor and its implications for the treatment of systemic lupus erythematosus. *RMD Open.* 2024. június 13.;10(2):e003991.
78. Gartshteyn Y, Geraldino-Pardilla L, Khalili L, Bukhari S, Lerrer S, Winchester RJ, és mtsai. SAP-expressing T peripheral helper cells identify systemic lupus erythematosus patients with lupus nephritis. *Front Immunol.* 2024;15:1327437.
79. Takeshima Y, Iwasaki Y, Nakano M, Narushima Y, Ota M, Nagafuchi Y, és mtsai. Immune cell multiomics analysis reveals contribution of oxidative phosphorylation to B-cell functions and organ damage of lupus. *Ann Rheum Dis.* 2022. június;81(6):845–53.
80. Chen W, Jin B, Cheng C, Peng H, Zhang X, Tan W, és mtsai. Single-cell profiling reveals kidney CD163+ dendritic cell participation in human lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2024. április 11.;83(5):608–23.
81. Hong S, Healy H, Kassianos AJ. The Emerging Role of Renal Tubular Epithelial Cells in the Immunological Pathophysiology of Lupus Nephritis. *Front Immunol.* 2020. szeptember 23.;11:578952.
82. Bhargava R, Li H, Tsokos GC. Pathogenesis of lupus nephritis: the contribution of immune and kidney resident cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2023. március 1.;35(2):107–16.

83. Ichinose K. The role of podocytes in lupus nephritis: Insights and implications. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2024. május;262:110180.
84. Liu X, Mao Z, Yuan M, Li L, Tan Y, Qu Z, és mtsai. Glomerular mTORC1 activation was associated with podocytes to endothelial cells communication in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2023. május;10(1):e000896.
85. Wang L, Law HKW. Immune Complexes Impaired Glomerular Endothelial Cell Functions in Lupus Nephritis. *Int J Mol Sci.* 2019. október 24.;20(21):5281.
86. Sato R, Aizawa T, Imaizumi T, Tsugawa K, Kawaguchi S, Seya K, és mtsai. Effect of sera from lupus patients on the glomerular endothelial fibrinolysis system. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2022;64(1):e15099.
87. Ding X, Ren Y, He X. IFN-I Mediates Lupus Nephritis From the Beginning to Renal Fibrosis. *Front Immunol [Internet].* 2021. április 20. [idézi 2025. február 23.];12. Elérhető: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.676082/full>
88. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, és mtsai. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004. február;65(2):521–30.
89. Bajema IM, Wilhelms S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, és mtsai. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018. április;93(4):789–96.
90. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, és mtsai. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the Consensus Document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). *Clin Kidney J.* 2023. szeptember;16(9):1384–402.
91. Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Floege J. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int.* 2024. január 1.;105(1):S1–69.
92. Askanase AD, Dall'Era M, Almaani S. Insights into future management of lupus nephritis. *Front Lupus [Internet].* 2024. február 6. [idézi 2025. február 23.];2. Elérhető: <https://www.frontiersin.org/journals/lupus/articles/10.3389/flupu.2024.1334932/full>
93. Furie RA, Rovin BH, Garg JP, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Zuta Santillán AE, és mtsai. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2025. február 7.;
94. Gong Y, Zhao Y, Ran L, Liu Y. Comparison Between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis in the Risks for Disease Activity in LN-ESRD Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Altern Ther Health Med.* 2022. szeptember;28(6):144–9.
95. Brilland B, Augusto JF, Michel PA, Jourde-Chiche N, Couchoud C. Kidney Transplantation Improves Survival in Lupus Nephritis With End-Stage Kidney Disease. *Kidney Int Rep [Internet].* 2025. február 3. [idézi 2025. február 23.]; Elérhető: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468024925000592>

96. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997. szeptember;40(9):1725.
97. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, és mtsai. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86.
98. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, és mtsai. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH.* 2006. február;4(2):295–306.
99. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, és mtsai. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2023. október;75(10):1687–702.
100. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, és mtsai. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997. május;40(5):809–13.
101. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, és mtsai. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis.* 2017. március;76(3):554–61.
102. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases.* Igaku-Shoin; 1995. 568 o.
103. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, és mtsai. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018. április;93(4):789–96.
104. Kdigo-2023-Lupus-Nephritis-Guideline Public-Review 9-Mar-2023 - i KDIGO 2023 CLINICAL PRACTICE - Studocu [Internet]. [idézi 2024. december 25.]. Elérhető: <https://www.studocu.com/es-mx/document/universidad-de-guadalajara/clinica-de-nefrologia-y-riesgo-cardiovascular/kdigo-2023-lupus-nephritis-guideline-public-review-9-mar-2023/74154710>
105. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primer.* 2020;6(1):7.
106. Nikolopoulos D, Kostopoulou M, Pieta A, Karageorgas T, Tseronis D, Chavatzas K, és mtsai. Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in Caucasians: low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the „Attikon” cohort. *Lupus.* 2020. április;29(5):514–22.
107. Galindo-Izquierdo M, Rodríguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Olivé A, és mtsai. Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of

- Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)*. 2016. március;95(9):e2891.
108. Anaya JM, Cañas C, Mantilla RD, Pineda-Tamayo R, Tobón GJ, Herrera-Diaz C, és mtsai. Lupus nephritis in Colombians: contrasts and comparisons with other populations. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011. június;40(3):199–207.
 109. Mok CC, Ho LY, Chan KL, Tse SM, To CH. Trend of Survival of a Cohort of Chinese Patients With Systemic Lupus Erythematosus Over 25 Years. *Front Med [Internet]*. 2020. szeptember 11. [idézi 2024. december 25.];7. Elérhető: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2020.00552/full>
 110. Faezi ST, Hosseini Almodarresi M, Paragomi P, Gharibdoost F, Akhlaghi M, Jamshidi A, és mtsai. Clinical picture of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): Results of a large survey. *Rheumatol Res*. 2017. április 1.;2(2):51–9.
 111. Dema B, Charles N. Autoantibodies in SLE: Specificities, Isotypes and Receptors. *Antibodies Basel Switz*. 2016;5(1):2.
 112. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2000. május;35(5):904–14.
 113. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, és mtsai. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012. november 1.;71(11):1771–82.
 114. Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, és mtsai. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD002922.
 115. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, és mtsai. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012. június;64(6):797–808.
 116. Tarr T, Papp G, Nagy N, Cserép E, Zeher M. Chronic high-dose glucocorticoid therapy triggers the development of chronic organ damage and worsens disease outcome in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017. február;36(2):327–33.
 117. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, Gatto M, Gianfreda D, Sacchi L, és mtsai. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2018. szeptember;77(9):1318–25.
 118. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, és mtsai. Long-Term Prognosis and Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med*. 2006. augusztus 1.;119(8):700–6.
 119. Luo W, Farinha F, Isenberg DA, Rahman A. Survival analysis of mortality and development of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus up to 40 years of follow-up. *Rheumatol Oxf Engl*. 2022;62(1):200–8.

120. Kandane-Rathnayake R, Golder V, Louthrenoo W, Chen YH, Cho J, Lateef A, és mtsai. Lupus low disease activity state and remission and risk of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective, multinational, longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(12):e822–30.
121. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Drenkard C, Sarano J, és mtsai. Remission and Low Disease Activity Status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2071–4.
122. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):19–62.
123. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatol Oxf Engl.* 2020;59(Suppl5):v39–51.
124. Wang H, Ren Y le, Chang J, Gu L, Sun LY. A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis. *Arch Rheumatol.* 2017. július 25.;33(1):17.
125. Vajgel G, Oliveira CBL, Costa DMN, Cavalcante M a. GM, Valente LM, Sesso R, és mtsai. Initial renal histology and early response predict outcomes of Brazilian lupus nephritis patients. *Lupus.* 2020;29(1):83–91.
126. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, és mtsai. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus.* 2020;29(9):1011–20.
127. Momtaz M, Fayed A, Wadie M, Gamal SM, Ghoniem SA, Sobhy N, és mtsai. Retrospective analysis of nephritis response and renal outcome in a cohort of 928 Egyptian lupus nephritis patients: a university hospital experience. *Lupus.* 2017;26(14):1564–70.
128. Plantinga L, Lim SS, Patzer R, McClellan W, Kramer M, Klein M, és mtsai. Incidence of End-Stage Renal Disease among Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Patients: The Georgia Lupus Registry. *Arthritis Care Res.* 2016. március;68(3):357.
129. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, és mtsai. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* 2016. február;55(2):252–62.
130. Park DJ, Kang JH, Lee JW, Lee KE, Kim TJ, Park YW, és mtsai. Risk factors to predict the development of chronic kidney disease in patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2017. október;26(11):1139–48.
131. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. Progressive improvement of patient and renal survival and reduction of morbidity over time in patients with lupus nephritis (LN) followed for 20 years. *Lupus.* 2013. július;22(8):810–8.
132. Tang Y, Zhang X, Ji L, Mi X, Liu F, Yang L, és mtsai. Clinicopathological and outcome analysis of adult lupus nephritis patients in China. *Int Urol Nephrol.* 2015. március;47(3):513–20.

133. Duran E, Yıldırım T, Taghiyeva A, Bilgin E, Arıcı M, Sağlam EA, és mtsai. Differences and similarities of proliferative and non-proliferative forms of biopsy-proven lupus nephritis: Single centre, cross-disciplinary experience. *Lupus*. 2022. június 3.;31(9):1147.
134. Clinicopathological insights into lupus nephritis in South Africans: a study of 251 patients [Internet]. [idézi 2024. december 25.]. Elérhető: <http://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4VXwLQX9/>

14. Saját közlemények jegyzéke



**DEBRECENI
EGYETEM**

DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, P.f.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/75/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Perge Bianka

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Perge, B., Papp, G., Bói, B., Markóth, C., Bidiga, L., Farnasi, N., Balla, J., Tarr, T.: Prognostic Factors of the Progression of Chronic Kidney Disease and the Development of End-Stage Renal Disease in Patients with Lupus Nephritis: a Retrospective Cohort Study.
J. Clin. Med. 14 (3), 1-18, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14030665>
IF: 3 (2023)
2. Perge, B., Papp, G., Bói, B., Nagy, N., Gáspár-Kiss, E., Tarr, T.: Clinical Features and Survival Analysis of Lupus Nephritis among Patients with Systemic Lupus Erythematosus: a Three-Decade-Long Retrospective Cohort Study.
Biomedicines. 12 (9), 1-17, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines12092117>
IF: 3.9 (2023)

További közlemények

3. Nagy, N., Bói, B., Papp, G., Fiák, E., Gáspár-Kiss, E., Perge, B., Farnasi, N., Tarr, T.: Antiphospholipid Antibodies Are Major Risk Factors for Non-Thrombotic Cardiac Complications in Systemic Lupus Erythematosus.
Biomedicines. 12 (3), 1-15, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines12030530>
IF: 3.9 (2023)
4. 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: 4.8





5. Perge, B., Tarr, T.: Az SLE diagnosztikája, modern kezelése és gondozása: az időben felállított diagnózis életmentő lehet.
Med. Tribune. 18 (2), 14-15, 2020.
6. Rákóczi, É., Perge, B., Végh, E., Csomor, P., Karancsiné Pusztai, A., Szamosi, S., Bodnár, N., Szántó, S., Szűcs, G., Szekanez, Z.: Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept.
Joint Bone Spine. 83 (6), 675-679, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.10.017>
IF: 3.329

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 18,929

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,9

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

Debrecen, 2025.02.27.

