

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Diószegi Ágnes

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

DEBRECENI EGYETEM

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

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

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

Dr. Diószegi Ágnes

Témavezető: Dr. Tarr Tünde



DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI

DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

1 Tartalomjegyzék

1	Tartalomjegyzék.....	2
2	Rövidítések jegyzéke.....	4
3	Bevezetés.....	8
4	Irodalmi áttekintés.....	9
4.1	A szisztémás lupus erythematosus epidemiológiai jellemzői	9
4.2	Az SLE klinikai manifesztációja és diagnosztikája	10
4.3	Lupus nefritisz.....	14
4.4	Az SLE terápiája	15
4.4.1	Immunszuppresszív és immunmoduláns kezelés.....	15
4.4.2	B-sejt depletáló kezelés.....	17
4.4.3	Egyéb biológiai terápia lehetőségei.....	17
4.5	Az SLE-ben kialakuló vaszkuláris szövödmények és akcelerált ateroszklerózis	18
4.6	A korai ateroszklerózis kimutatásának diagnosztikai lehetőségei	23
4.7	Jellegzetes lipideltérések SLE-ben.....	24
4.7.1	A lipidadanyagcsere legfontosabb lépései	24
4.7.2	A trigliceridben gazdag lipoproteinek és jelentőségük az érlemezés kialakulásában	27
4.7.3	Az SLE-ben kialakuló jellegzetes lipideltérések.....	30
4.8	SLE és APS társulása	30
4.9	A katasztrófa antifoszfolipid szindróma klinikai jellemzői és diagnosztikája.....	31
4.9.1	A CAPS terápiája	33
5	Célkitűzések	34
6	Betegek és módszerek	35
6.1	Vizsgálati populáció.....	35
6.1.1	Klinikailag aktív SLE-s betegek és kontroll csoport.....	35
6.2	Rutin laboratóriumi és immunológiai paraméterek mérése	37
6.3	Interleukin-6 (IL-6) meghatározás	37
6.4	Lipoprotein szubfrakció analízis	37
6.5	Komputertomográfia (CT) felvételek.....	38
6.6	Áramlás mediált vazodilatáció (FMD) meghatározása.....	38
6.7	Carotis intima-media vastagság (cIMT) mérése	39
6.8	Stiffness paraméterek vizsgálata	39
6.9	Szöveti vizsgálat.....	40
6.10	Statisztikai vizsgálat.....	40

7	Eredmények.....	41
7.1	Az SLE-s és kontroll betegek antropometriai adatai, inflammatorikus markerei és képkötő vizsgálatok eredményei	41
7.2	Lipidszintek és lipidszubfrakciók vizsgálata.....	43
7.3	Lipidszubfrakciók és stiffness paraméterek közötti korreláció az SLE-s vizsgálati populációban	45
7.4	SLE és a CAPS társulása egy esetünk kapcsán.....	49
7.4.1	Az SLE asszociált CAPS veseszövődményei és szövettani vizsgálata.....	50
7.4.2	Az SLE asszociált CAPS kezelése betegünk esetében.....	53
8	Az új eredmények összefoglalása	55
9	Megbeszélés	56
10	Összefoglalás.....	62
11	Summary	64
12	Tárgyszavak	66
13	Köszönetnyilvánítás	67
14	Irodalom	68
15	Saját közlemények listája	90

2 Rövidítések jegyzéke

Aix:	augmentációs index
ACR:	American College of Rheumatology
AMI:	akut miokardiális infarktus
Anti- β 2GPI:	anti-beta2glikoprotein
Anti-CL:	anti-kardiolipin
Anti-dsDNS:	kettősszalú dezoxiribonuklinsav elleni antitest
Anti-RNP:	ribonukleoprotein 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
ANGPTL3:	angiopoetin-related protein 3
ANGPTL5:	angiopoetin-related protein 5
ANOVA:	varianciaanalízis
ApoA1:	apolipoprotein A1
ApoB:	apolipoprotein B
ApoB100	apolipoprotein B100
ApoE:	apolipoprotein E
ApoM:	apolipoprotein M
APS:	antifoszfolipid szindróma
ARDS:	akut respiratorikus distressz szindróma/acute respiratory distress syndrome
AUC:	görbe alatti terület
BAFF:	B-sejt aktiváló faktor
BLyMS:	B limfocita stimulátor
BMI:	testtömeg index/body mass index
C3:	komplement faktor 3
C4:	komplement faktor 4
CAD:	koronária betegség
CAAD:	artéria carotis szűkület
CAPS:	kataszrófa antifoszfolipid szindróma
CCL2:	kemokin ligand-2

CETP:	koleszterinészter transzfer protein
cIMT:	karotisz intima-media vastagság
CMV:	Citomegalovírus
CRP:	C-reaktív protein
CT:	komputer tomográfia
CV:	variabilitási koefficiens
CVD:	kardiovaszkuláris megbetegedés
DIC:	disszeminált intravaszkuláris koaguláció
DMARD:	disease-modifying anti-rheumatic drug
EBV:	Ebstein-Barr vírus
EBNA	EBV nukleáris antigén
ELISA:	enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat
EMA:	European Medicines Agency
EULAR:	European League Against Rheumatism
FDA:	Federal Drug Agency
HE:	hematoxilin – eozin
HDF:	haemodiafiltráció
HDL:	nagy sűrűségű lipoprotein
HDL-C:	nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin
HL:	hepatikus lipáz
HUS:	hemolítikus urémiás szindróma
ICAM-1:	intercelluláris adhézios molekula-1
IDL:	közepes denzitású lipoprotein
IFN:	interferon
IgG:	immunglobulin G
IgG1κ:	immunglobulin G1 kappa
IVIG:	intravénás immunglobulin
ISN/RPS:	International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
ISZB:	iszkémiás szívbetegség
KIR:	központi idegrendszer
L:	lumen
LA:	lupus antikoaguláns
LCAT:	lecitin-koleszterin aciltranszferáz

LDL:	alacsony sűrűségű lipoprotein
LDL-C:	alacsony sűrűségű koleszterin
LDLR:	alacsony sűrűségű lipoprotein receptor
LDG:	alacsony denzitású granulocita
LMWH:	alacsony molekulásúlyú heparin
LN:	lupus nefritisz
LPL:	lipoprotein lipáz
M:	mezangium
MMF:	mikofenolát-mofetil
NPC1L1:	Niemann-Pick C1-like 1
NO:	nitrogén-monoxid
NOS:	nitrogén-monoxid szintetáz
oxLDL:	oxidált alacsony sűrűségű lipoprotein
PAD:	perifériás artériás betegség
PLTP:	foszfolipid transzfer protein
PWV:	pulzushullám terjedési sebesség
ROS:	reaktív oxigén gyök
RTS35:	reflexiós időtartam
sCD40L:	szolubilis CD40 ligand
SD:	standard deviáció
sICAM-1	szolubilis intercelluláris adhézións molekula-1
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
SLEDAI:	SLE Disease Activity Index
SLEENA:	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment
SLICC:	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SR:	scavenger receptor
UVB:	ultraviola B sugárzás
T2DM:	2-es típusú diabétesz mellitusz
TG:	triglicerid
TGRL:	trigliceridben gazdag lipoprotein részecskék
TIMP-1:	mátrix metalloproteináz-szöveti inhibitor
TNF- α :	tumor nekrozis faktor- α
TNFR1:	tumor nekrozis faktor receptor 1

TNFR2:	tumor nekrosis faktor receptor 2
TTP:	trombotikus trombocitopenias purpura
VCAM-1:	vaszkularis sejtadhézios molekula-1
VEGF:	vaszkularis endoteliális növekedési faktor
VLDL:	nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein
We:	vörösvértest süllyedés

3 Bevezetés

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) egy jelentős női dominanciát mutató, krónikus, számos szervrendszert érintő szisztémás autoimmun betegség. Az elmúlt évek kutatásai lehetővé tették a betegség pathomechanizmusának szélesebb körű megismerését és ezáltal új terápiás lehetőségek is elérhetővé váltak. Mindezen folyamatok a mortalitás csökkenését eredményezték. Napjainkban SLE-ben az egyik vezető halálok a kardiovaszkuláris megbetegedések csoportja, melynek hátterében akcelerált ateroszklerózis áll. Ismert, hogy a hagyományos kockázati tényezőkön kívül betegség specifikus kockázati tényezők is közrejátszanak az akcelerált ateroszklerózis kialakulásában úgy, mint a tartós kortikoszteroid alkalmazás, lupus nefritisz, a szisztémás gyulladás és az antifoszfolipid antitestek. Kimutatták, hogy az SLE-s betegek 70%-ában diszlipidémia áll fent, melynek SLE specifikus mintázata van. Erre a trigliceridben gazdag lipoproteinek felszaporodása és csökkent nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin (HDL-C) szint jellemző. A non-invazív képalkotó technikák lehetővé teszik a szubklinikus ateroszklerózis felismerését. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy SLE-sekben a kontroll csoporthoz képest csökkent az endotél diszfunkciót leíró áramlás mediált vazodilatáció, valamint magasabb mind az augmentációs index és a pulzushullámterjedési sebesség, valamint szignifikánsan nagyobb SLE-sekben a carotis-intima media vastagság is.

Korábban SLE-s betegeken a korai ateroszklerózis-non-invazív képalkotó technikákkal történő felmérése, valamint a lipid és gyulladásos paraméterek komplex, egyidejű vizsgálata, illetve a képalkotó és laboratóriumi paraméterek között összefüggések elemzése nem történt meg.

Az SLE gyakran társul antifoszfolipid szindrómával. Az antifoszfolipid szindróma egy ritka, nagy mortalitással járó klinikai entitása a katasztrófa antifoszfolipid szindróma (CAPS). A kórképet trombotikus kaszkád kialakulása és szisztémás gyulladásos válasz szindróma (systemic inflammatory response syndrome; SIRS) jellemzi. A CAPS gyakran társul egyéb autoimmun betegségekhez, főképp SLE-hez és kialakulásában általában egy precipitáló tényező azonosítható. Az alacsony betegszám miatt nincs egységes ajánlás a betegség kezelésére. A standard terápia (antikoaguláció, glükokortikoid, plazmaferézis/és vagy intravénás immunglobulin (IVIG)) mellett esettanulmányok mutatják be a rituximab alkalmazásának lehetőségeit CAPS-ban.

4 Irodalmi áttekintés

4.1 A szisztémás lupus erythematosus epidemiológiai jellemzői

Az SLE egy heterogén, több szervrendszert érintő, krónikus autoimmun betegség, melyet klasszikus formában relapszusok és remissziók váltakozása jellemez. Az SLE-t vélhetően Hippocrates írta le először (460-375 I.E), a feljegyzésekben herpes esthiomenos-ként hivatkoznak rá. A lupus kifejezés Herbernustól származik a 9. századból, majd 1872-ben Kaposi Mór már szisztémás és discoid lupusról beszélt, ezzel megteremtve a szisztémás, potenciálisan fatális betegség képét. 1954-ben írták le a hidralazine indukált SLE-t, és 1982-ben jelent meg az American College of Rheumatology (ACR) első SLE klasszifikációja. 1964 - 1990 között a terápia gerincét a nagy dózisú kortikoszteroid és a cytotoxikus, immunszuppresszív terápia adta. SLE-ben az első törzskönyvezett biológiai terápia, a belimumab megjelenéséig 2011-ig kellett várni [1-3].

Az SLE döntően a fogamzóképes, fiatal nők betegsége. Az SLE az egyik leginkább nemhez asszociált betegség, melyben 9:1-hez női dominancia figyelhető meg [4]. A SLE incidenciája és prevalenciája is jelentős földrajzi különbséget mutat. Észak-Amerikában a legmagasabb az SLE incidenciája és prevalenciája, míg a legalacsonyabb incidencia Afrikában, a legalacsonyabb prevalencia pedig Ausztráliában észlelhető [5]. A kaukázusi rasszban a jelenlegi incidencia 6,73/100.000 fő, míg az afro-amerikai populációban 31,4/100.000 fő. Ezen adatok megegyeznek azzal a megfigyeléssel, hogy az afro-amerikai nőkben az SLE 3-4x gyakrabban fordul elő, mint a kaukázusi rassz esetén. Az USA-ban megfigyelték továbbá, hogy a kórkép gyakoribb a hispán, az afro-amerikai és az ázsiai populációban, mint a kaukázusi rassz esetén.

Az SLE patogenezise mindmáig nem tisztázott minden részletében. Epigenetikai és környezeti faktorok indítják el azt a komplex mechanizmust, mely az autoimmunitás kialakulásához vezet. Az ultraibolya sugárzás, a dohányzás és bizonyos gyógyszerek közismert környezeti tényezők, melyek elősegítik az SLE kialakulását [6]. Ezidáig legalább 118 gyógyszerről igazolódott be, hogy szerepe lehet SLE kialakulásában. A prokainamid és a hidralazine szerepe közismert, de az elmúlt években egyes tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- α) gátlók (infliximab, adalimumab, etanercept) kapcsán is jelentek meg tanulmányok, melyek alapján e szerek kettősszálú dezoxiribonukleinsav elleni (anti-ds-DNS) antitest termelődést válthatnak ki [7].

Az ultraibolya B (UVB) sugárzás fokozza a reaktív oxigén gyökök és a proinflammatorikus citokinek, mint az interferon-alfa (IFN- α), az interleukin-6 (Il-6) és a TNF- α termelődését. Az interferonoknak kulcsszerepe van az UVB indukált bőrjelenségekben SLE-sekben. Továbbá az UVB sugárzásnak szerepe van a CD4+ T sejtekben a dezoxiribonukleinsav (DNS) hipometilációjában, mely elősegíti az autoreaktivitást és az antitest termelődést. Vizsgálatok azt is kimutatták, hogy az UVB sugárzás csökkenti az apoptotikus sejtek clearance-ét [8,9]. Ismert, hogy az Epstein-Barr vírus (EBV) szeropozitivitás szignifikánsan magasabb az SLE-s betegekben a korban, nemben illesztett kontroll populációhoz képest [9]. A nem megfelelő EBV infekció kontroll molekuláris mimikri révén elősegítheti az SLE kialakulását. Az EBV nukleáris antigén (EBNA-1) elleni antitestek keresztreakcióba léphetnek SLE asszociált autoantigénekkkel, melyek komplex mechanizmuson keresztül SLE kialakulásához vezethetnek. SLE kialakulásával összefüggésbe hozták még a citomegalovírust (CMV), a parvovírus B19-et és a hepatitis B elleni vakcinációt is [10].

Számos génpolimorfizmus ismert, mely fokozza az SLE kialakulásának kockázatát. A legerősebb genetikai asszociáció a HLA génekkel mutatható ki. HLA gének megjelenése különböző rasszokban eltérő lehet, meghatározhatja bizonyos antitestek megjelenését. Ezen túl egyre növekszik azon gén polimorfizmusoknak a száma, melyet SLE fogékonysági génként azonosítanak. A legtöbb SLE asszociált lókuszt az immunkomplex clearance, a limfocita jelátviteli útvonal vagy az IFN-I jelátvitel génjeiben vagy ezekhez közel helyezkedik el [11,12].

4.2 Az SLE klinikai manifesztációja és diagnosztikája

Az SLE szinte minden szervrendszert érintheti. A leggyakoribb a polyarthritis, bőrtünetek, ezen belül is az akut és szubakut kután lupus jelentkezése. Ezen túl kardiális, pulmonalis, hematológiai, ritkábban szemészeti, gasztrointesztinális manifesztációk is előfordulnak. A betegség prognózisát leginkább a vese érintettsége, a lupus nefritisz és neuropszichiátriai manifesztációk határozzák meg. A betegek vérében számos, saját sejtstruktúrák vagy sejtek elleni autoantitest kimutatható lehet. A betegség marker antitestje a duplaszálú DNS elleni antitest, mely nemcsak segít a diagnózis felállításában, de többnyire a betegség aktivitását is követi. Ezen túl betegenként változó formában, számos SLE specifikus és nem specifikus autoantitest is kimutatható lehet.

Az SLE diagnózisának alapját a klinikai és laboratóriumi kritériumok képezik. Az SLE klasszifikációs kritériumot a betegség jobb megismerésével folyamatosan megújították,

napjainkban cél, hogy a betegség diagnózisa minél korábban megszülessen. A három legszélesebb körben alkalmazott SLE kritériumrendszer az alábbi: 1. American College of Rheumatology (ACR) 1997 [13], 2. 2012-es Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) [14] és a 3. 2019. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) [15]. Az 1997-es ACR kritériumrendszer legfőbb limitációja az alacsony, 83%-os szenzitivitása volt, mely a betegség korai szakában csak 63%-nak adódott. A 2012-es SLICC kritériumrendszer alapján a szenzitivitás a betegség korai szakaszában is 84%-ra növekedett. A 2019-es EULAR/ACR kritériumrendszer egyesítette a korábbi ACR és SLICC kritériumok előnyeit és ezáltal a specificitása 93%-ra, a szenzitivitása pedig 96%-ra növekedett [16]. A 2012-ben elfogadott SLICC kritériumrendszer szerint az SLE diagnózisa akkor állapítható meg, ha 4 vagy annál több kritérium teljesül, melyek közül legalább egy klinikai és egy immunológia kritérium, vagy szövettanilag igazolt lupus nefritisz és anti-dsDNS antitest vagy ANA pozitívitás áll fent [14]. (**1. táblázat**).

1. táblázat. SLE 2012-es SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) diagnosztikai kritérium rendszere [14]

Klinikai manifesztáció	Immunológiai manifesztáció
Akut kután lupus	ANA pozitívitás
Krónikus kután lupus	Anti-dsDNS antitest pozitívitás
Orális vagy nazofaringeális fekélyek	Anti-Sm antitest pozitívitás
Nem hegesedő alopecia	Antifoszfolipid antitest pozitívitás <i>közepes vagy magas titerű</i> <i>anti-cardiolipin vagy</i> <i>anti-β2- glikoprotein elleni antitest</i>
Két vagy több ízületet érintő szinovitisz	Alacsony komplement szint
Szerozitisz	Direkt Coombs pozitívitás hemolítikus anémia hiányában
Renális manifesztáció	
Neurológiai eltérés	
Hemolítikus anémia	
Leukopénia vagy limfopénia	
Trombocitopénia	

ANA: antinukleáris antitest

A 2019-es EULAR/ACR klasszifikáció egyedisége, hogy a diagnózis felállításához mindenképpen antinukleáris antitest (ANA) pozitívítás szükséges. Kimutatásának „arany standard”-ja a humán epithelioma-2 (HEp2) sejtvonalon végzett indirekt immunfluoreszcens festés, 1:80 hígításban észlelt pozitívítás belépő kritérium az SLE klasszifikálásához. A lehetséges klinikai manifesztációkat 7 (konstitucionális, hematológiai, muszkuloszkeletális, mukokután, savós hártyákat érintő megbetegedések, renális, és neuropszichiátriai), míg az immunológiai markereket 3 (SLE specifikus antitestek, antifoszfolipid antitestek, komplement rendszer eltérései) külön csoportba sorolja. Az egyes manifesztációk pozitívítása esetén azok eltérő pontszámot érnek, és amennyiben a beteg ANA pozitívítása mellett több mint 10 pontot ért el, akkor SLE diagnózisa felállítható [15]. (2. táblázat)

2. táblázat. 2019-es EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology) klasszifikációs rendszer [15]

Klinikai kritérium	Manifesztáció	Pontszám
Konstitucionális	Láz	2
Hematológiai	Leukopénia	3
	Trombocitopénia	4
	Autoimmun hemolízis	4
Neuropszichiátriai	Delirium	2
	Pszichózis	3
	Görcsroham	5
Mukokután	Nem-hegesedő alopecia	2
	Orális nyálkahártya fekély	2
	Szubakut kután vagy discoid lupus	4
	Akut kután lupus	6
Savóshártyák érintettsége	Pleurális vagy perikardiális folyadék	5
	Akut perikarditisz	6
Muszkuloszkletális	Ízületi érintettség	6
Renális	Proteinuria >0,5g/24 óra	4
	Szövettanilag igazolt II. vagy V: lupus nefritisz	8
	Szövettanilag igazolt III. vagy IV. lupus nefritisz	10
Immunológiai kritériumok		
Antifoszfolipid antitestek	Anti-kardiolipin vagy anti-β2GPI antitest vagy lupus antikoaguláns	2
Komplement rendszer	Alacsony C3 vagy C4	3
	Alacsony C3 és C4	4
SLE specifikus antitestek	Anti-dsDNS vagy anti-Sm antitest	6

4.3 Lupus nefritisz

SLE-ben az egyik legsúlyosabb manifesztáció a renális érintettség kialakulása. Egyes vizsgálatok szerint a betegek felében alakul ki lupus nefritisz (LN), mely a glomerulonefritisz egy megjelenési formája [17]. A LN szövettani klasszifikációjának alapjául a 2003-ban elfogadott ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) irányelv szolgál [18,19] (**3. táblázat**). A szövettani klasszifikáció 2018-ban módosításra került [20]. A LN-en kívül intersticiális nefritisz és trombotikus mikorangiopátia is kialakulhat, ez utóbbit leggyakrabban az antifoszfolipid szindróma (APS) társulása okozza.

3. táblázat. A lupus nefritisz (LN) ISN/RPS szövettani klasszifikációja 2003. [18,19]

Csoport	
I.	Minimális mezangiális LN
II.	Mezangiális proliferatív LN
III.	Fokális LN III.A.: Aktív léziók: fokális proliferatív LN III.B.: Aktív és krónikus léziók: fokális proliferatív és szklerotizáló LN III.C.: Krónikus inaktív lézió, fokális szklerotizáló LN
IV:	Diffúz LN IV-S csoport diffúz szegmentális, a glomerulusok >50%-ban szegmentális eltérés van, IV-G diffúz globális csoport, ha a glomerulusok >50%-ban globális eltérés van (globális akkor, ha a glomerulus állomány >50% érintett) IV-S (A): Aktív lézió: diffúz szegmentális proliferatív LN IV-G (A): Aktív lézió: diffúz globális proliferatív és szklerotizáló lézió IV-S (A/C): Aktív és krónikus léziók: diffúz szegmentálisan proliferatív és szklerotizáló IV-G (A/C): aktív és krónikus léziók: diffúz globálisan proliferatív és szklerotizáló LN IV-S (C): krónikus inaktív lézió hegekkel: diffúz szegmentális szklerotizáló LN IV-G (C): krónikus inaktív lézió hegekkel: diffúz globális szklerotizáló LN
V.	Membranózus LN
VI.	Előrehaladott szklerotizáló LN, a glomerulusok >90%-a érintett

A végstádiumú vesebetegség kialakulásának az esélye az elmúlt 15 évben a korszerű terápiáknak köszönhetően 10% alá csökkent [21]. De LN esetén így is számos komorbiditás megjelenésével kell számolni, melyek háttérében az immunszuppresszív kezelés, infekciók, oszteoporózis és kardiovaszkuláris megbetegedések állnak [17].

4.4 Az SLE terápiája

Az SLE terápiája komplex feladat, melynek célja a fellángolások kezelése, a szervkárosodás kialakulásának megelőzése, a beteg életminőségének javítása, remisszió indukció és ennek fenntartása a kezelés mellékhatásainak minimalizálása mellett. A kezelés agresszivitását meghatározza a betegség aktivitása, melynek meghatározására több pontrendszer ismert. A legszélesebb körben elfogadott és mindennapi gyakorlatban is könnyen használható aktivitási pontrendszer az SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score), mellyel a kezelés hatékonyságát is módunk van monitorozni. Amennyiben a beteg az SLE DAI alapján 0 pontot kap, a betegség remissziója mondható ki. 1-5 pont között enyhe, 6-10 pont között közepes betegségaktivitásról, míg 11 felett súlyos, aktív betegségről beszélünk. Amennyiben a kezelés mellett az SLEDAI 3 ponttal csökken, az a kezelésre adott jó választ tükrözi, amennyiben követés során az SLEDAI legalább 3 ponttal növekszik, az a betegség fellángolását támasztja alá [22]. 2014-ben vezették be a „treat to target” fogalmát az SLE kezelésében is [23]. A 2019-es EULAR ajánlás alapján minden SLE-s betegnél hidroxiklorokvint kell alkalmazni. Relapszus esetén bolus glükokortikoid kezelés ajánlott, de fenntartó kezelés során a szteroid leépítése, vagy amennyiben lehetséges elhagyása javasolt, melyeket az immunmoduláns kezelés bevezetése elősegíthet. Azokban az esetekben, amikor a hagyományos immunszuppresszív kezelés nem hatékony, célzott terápia is szóba jön. Az elmúlt évek széleskörű kutatásai lehetővé tették az SLE komplex pathomechanizmusának megismerését, ezáltal célzottan ható biológiai terápiák is bevezetésre kerültek [24].

4.4.1 Immunszuppresszív és immunmoduláns kezelés

Az SLE kezelésének egyik alappillére az antimaláriás szerként ismertté vált hidroxiklorokvin, mely minden etnikai csoport esetében szignifikánsan csökkenti a mortalitást [25-27]. Csökkenti a relapszusok számát és a betegségaktivitást, javítja a diszlipidémiát és gátolja a szubklinikus ateroszklerózis kialakulását [28].

A glükokortikoid szintén nélkülözhetetlen az SLE terápiájából. Potens immunszuppresszív szer, melyet betegségaktivitástól függően kis, közepes vagy nagy dózisban használunk. Célszerv károsodás vagy fellángolás esetén nagy dózisú, lökéssteroid kezelés válhat szükségessé. A kiváló immunszuppresszív hatása mellett súlyos, hosszútávú mellékhatásai miatt törekszünk a lehető legrövidebb idejig és a legkisebb tolerálható dóziséig csökkenteni vagy elhagyni [29,30].

A hagyományos, steroid spóroló immunszuppresszív szerek közül az azatioprin és metotrexát emelendő ki. Az azatioprin fő indikációs területe a lupus nefritisz fenntartó kezelése, míg a metotrexát kapcsán kimutatták, hogy csökkenti a betegségaktivitást és hatékonyan kezeli az ízületi és bőr érintettséget [31,32].

A ciklofoszfamidot főképp remisszió indukció céljából és célszervkárosodás megelőzésére használjuk, elsősorban lupus nefritisz és súlyos neurológiai manifesztációk kezelésében. Súlyos mellékhatásai miatt (leukopénia, fokozott infekció veszély, carcinogén) tartós kezelésként nem használatos [33,34].

A lupus nefritisz kezelésében elsővonalbeli szerré lépett elő a mikofenolát-mofetil (MMF), annak ellenére, hogy ebben az indikációban nem került törzskönyvezésre. Szintén hatékony a hematológiai, refrakter kután vagy egyes neurológiai manifesztációk esetén. Vizsgálatok kimutatták, hogy lupus nefritiszben az MMF kezelés eredményessége ekvivalens a parenterális ciklofoszfamid kezeléssel és lupus nefritisz fenntartó kezelésében hasonló vagy kedvezőbb az azatioprinhoz képest [35-39]. Az MMF-nek jobb a mellékhatás profilja a ciklofoszfamidhoz viszonyítva, emiatt napjainkban főleg fiatal betegeknél ezt preferáljuk.

A T-sejt aktivációt gátló calcineurin inhibitorokat, mint a tacrolimus és ciklosporin és az újonnan elfogadott voclosporin, főképp lupus nefritisz kezelésében alkalmazzuk [40,41]. Csökkentik az albuminuriát és javítják a vesefunkciót [42]. Nem renális érintettség esetén alkalmazva csökkenti a szteroid dózist és a betegség aktivitást, valamint a fellángolások kialakulásának esélyét. A tacrolimust MMF-fel és szteroiddal kombinálva hatékony a lupus nefritisz indukciós terápiájában. Refrakter lupus nefritiszben is sikeresen alkalmazták. Fő mellékhatása, hogy fokozza a diabetes mellitus kialakulásának kockázatát. A ciklosporin szintén hatékony lehet elsősorban membranózus lupus nefritisz esetén. Mellékhatásai közül a hipertónia és a tremor emelhető ki [43]. A voclosporin MMF-vel való kombinációja a klinikai

vizsgálatok alapján superior a lupus nephritis kezelésében MMF monoterápiához viszonyítva, ennek klinikai alkalmazása hazánkban is elindult [40].

Az IVIG hatékony és biztonságos kezelés terápia refrakter lupus esetén, hatékonyan kezeli a trombocitopéniát, lupus miokarditist és a refrakter neuropszichiátriai manifesztációkat is [44,45].

4.4.2 B-sejt depletáló kezelés

A belimumab volt az első, a Federal Drug Agency (FDA) által engedélyezett biológiai terápia SLE-ben, alkalmazásának indikációját a szeropozitív, középsúlyos, lupus nefritiszben nem szenvedő SLE-ben határozták meg. A belimumab egy teljesen humanizált monoklonális antitest, mely B-sejt proliferáció gátlást hoz létre azáltal, hogy megakadályozza a B limfocita stimulátor (BLyMS) B-sejt receptorhoz való kötődését, így gátolva a B-sejtek plazmasejtté történő átalakulását. 2020. decemberben a lupus nefritiszben végzett klinikai vizsgálatok alapján a törzskönyvi indikációja bővült és kiegészítő kezelésként (MMF-fel vagy cyclophosphammiddal, azathioprinnal kombinálva) LN kezelésében is elfogadottá vált [46]. Ezen túl egyre több adat van a belimumab és rituximab szekvenciális alkalmazására is [47].

A rituximab anti-CD20 monoklonális antitest, mely antitest dependens és komplement mediált citotoxicitás révén okoz B-sejt depléciót, valamint B-sejt apoptózist idéz elő. A rituximab fő indikációs körét a refrakter vagy relabáló lupus nefritisz és a refrakter neuropszichiátriai manifesztációk alkotják.

4.4.3 Egyéb biológiai terápiai lehetőségek

Az anifrolumab egy humán immunglobulin G1 kapp (IgG1K) antitest, mely nagy affinitással kötődik az I-es típusú interferon receptor 1-es alegységéhez. Tekintettel arra, hogy az interferon alpha központi szerepet játszik az SLE pathogenezisében és számos ponton befolyásolja a patogenetikai lépéseket, gátlásával a betegség aktivitása csökkenthető. Az interferon receptor inhibíció gátolja a plazmasejtek differenciálódását és visszaállítja a T-sejtek alcsoportjainak arányát, hatással van az innét immunrendszerre is. Az anifrolumabot 2022-ben Európai Gyógyszerbiztonsági Ügynökség (EMA – European Medicines Agency) befogadta közepesen súlyos és súlyos refrakter SLE kezelésére. Kivételt képez a lupus nefritisz és a központi

idegrendszeri érintettség. Legfőbb mellékhatása a herpes zoster fertőzés kockázatának növekedése [48,49].

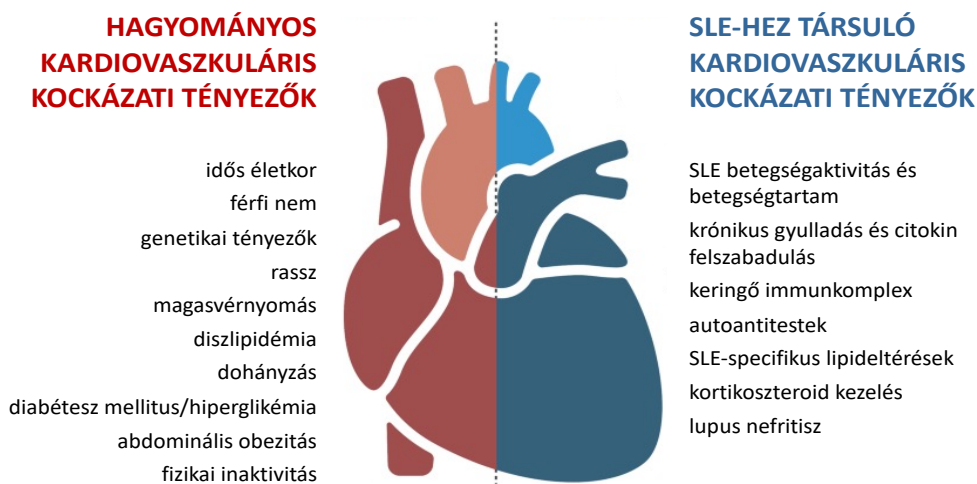
A tocilizumab humanizált Il-6 receptor elleni monoklonális antitest. Jó eredményeket értek el tocilizumab alkalmazásával refrakter hemolitikus anémia, visszatérő pleurális folyadék, perzisztáló, kortikoszteroidra refrakter magas láz és arthritis esetén, de egyelőre ez nem elfogadott indikáció SLE-ben [50,51].

A secukinumab egy humanizált monoklonális antitest, mely szelektíven az interleukin 17 (Il-17) A-hoz kötődik. Az Il-17 egy proinflammatorikus citokin, melyet a T-helper 17 sejtek termelnek és szerepe van számos immuno-inflammatorikus betegség kialakításában. Kóroki szerepe lupus nefritiszben is ismert, még folyamatban vannak a secukinumabbal folyó klinikai vizsgálatok LN indikációban, de az előzetes eredmények ígéretesnek tűnnek. [52].

4.5 Az SLE-ben kialakuló vaszkuláris szövődmények és akcelerált ateroszklerózis

SLE-ben a mortalitás egyik fő oka a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulása [53]. SLE-ben az iszkémiás szívbetegség prevalenciája a vizsgálatoktól függően 3,8 és 16% közé tehető [53]. A stroke kockázata 2-8x nagyobb SLE-ben az átlagpopulációhoz viszonyítva [54,55]. A diagnosztikai módszertől függően az SLE-s betegek 30-40%-ában szubklinikus ateroszklerózis mutatható ki. A karotisz intima-media vastagság (cIMT) szignifikánsan magasabb az 55 év alatti SLE-s betegcsoportban [54,56]. A tradicionális kockázati tényezők, úgy mint a dohányzás, a magasvérnyomás, az elhízás vagy a diabetes mellitus a SLE-s betegekben is jelen vannak, de a kardiovaszkuláris megbetegedések magas prevalenciája önmagában a framinghami rizikótényezőkkel nem magyarázható [55]. Az SLE-ben észlelhető akcelerált ateroszklerózis kialakulásáért a tradicionális rizikótényezőkön kívül egy komplex immuno-inflammatorikus folyamat tehető felelőssé. Az endotél diszfunkció kialakulásának önálló kockázati tényezője az SLE fennállása [57]. Kimutatták, hogy SLE-nefritiszben a karotisz plakk progresszió kétszer olyan gyors, mint a lupus nefritiszben nem szenvedő SLE-s betegeknél [58]. Több SLE-re adaptált kardiovaszkuláris kockázatbecslő pontrendszert dolgoztak ki, de kiemelendő, hogy ezek széleskörű validálása még hiányos, mely gátolja mindennapi klinikai alkalmazásukat. Urowitz és mtsai azt javasolták, hogy a Framingham kockázatbecslés pontszámát duplázzák meg [59]. A Petri által kidolgozott kockázatbecslő pontrendszer a hagyományos kockázati tényezőkön kívül az SLE specifikus faktorokat is számításba veszi úgy, mint az SLEENA-SLEDAI-val jellemzett betegség aktivitást, az alacsony C3 komplement szintet és a lupus

antikoaguláns jelenlétét [60]. A QRISK 3 score a krónikus vesebetegséget, a migrént, a súlyos mentális érintettséget, az atípusos antipszichotikumok használatát, a szteroid alkalmazást, az erektilis diszfunkciót és szisztolés vérnyomást veszi alapul [61]. Amennyiben a trombózis kockázat felmérése a cél, a globális APS score, illetve ennek módosított változata használható [62]. Összességében elmondható, hogy a legfontosabb SLE asszociált kardiovaszkuláris kockázati tényezők a betegségaktivitás és betegségtartam [63,64]. A károsodási pontszám, az SDI score független kockázati tényezője a kardiovaszkuláris megbetegedéseknek, az emelkedett cIMT-nek, a carotis plakk kialakulásának és az artériás stiffnessnek [65]. A hagyományos és SLE-hez társuló kardiovaszkuláris kockázati tényezőket az **1. ábrán** mutatjuk be [66].



1. ábra. Hagyományos és SLE-hez társuló kardiovaszkuláris kockázati tényezők.

Oliveira és Kaplan módosított ábrája [66]

Az SLE fő kardiovaszkuláris manifesztációi az alábbiak: endokarditisz, miokarditisz, perikarditisz, perikardiális folyadék vagy tamponád, ingerképzési- és vezetési zavarok és a koronária betegség. A koronária betegség kialakulásáért a trombózis/embolizáció, a gyulladás vagy a koronária ateroszklerózis tehető felelőssé. A koronária ateroszklerózis gyakoribb férfiaknál, idősebb korban és hosszabb betegségtartam esetén [67]. Boncolás során az SLE-s betegek legalább 40%-ában jelen volt a koronária meszesedése [68]. A kardiovaszkuláris megbetegedés kockázata vizsgálatoktól függően 2-10x nagyobb az átlag populációhoz viszonyítva. Az 50 év alatti SLE-s nőkben 50-szer gyakoribb a miokardiális infarktus

kialakulása, mint a korban, nemben illesztett átlag populációban [69]. 65.788 SLE-s beteg adatát feldolgozva elmondható, hogy a hispán vagy az ázsiai rassz esetén kisebb a miokardiális infarktus kialakulásának az esélye, mint a kaukázusi rassz esetén, ezen adat megegyezik az átlag populációban látottakkal [70].

Szintén ismert, hogy SLE-ben fokozott a cerebrovaszkuláris megbetegedések kockázata is. Prevalenciáját 3-15% közé teszik [71]. Az SLE-ben kialakuló cerebrovaszkuláris kórképek kockázati tényezői döntően megegyeznek a kardiovaszkuláris megbetegedéseknél bemutatott kockázati tényezőkkel, egyetlen kivételt érdemes kiemelni, mely a nem-infektív eredetű billentyű vegetációk okozta embolizáció [54]. Az iszkémiás cerebrovaszkuláris kórképek közé a sztrók, az átmeneti agyi keringészavar, a krónikus multifokális iszkémia, szubarachnoidális vagy intrakraniális vérzés vagy sinus trombózis tartozik [72], melyek döntően az agy középnagy artériáit érinti. Ugyanakkor kimutatták, hogy a kórfolyamat az agyi arteriolákat is érintheti. Csépany és mtsai transzkraniális-Doppler-acetazolamid teszttel bizonyították, hogy SLE-s betegekben már a neurológiai tünetek megjelenése előtt is csökkent a vazoreaktivitás az agyi arteriolák szintjén [73].

Az elmúlt évek kutatásai mutattak rá, hogy az SLE-ben észlelhető akcelerált vaszkuláris károsodás létrejöttében a veleszületett és adaptív immunitás, valamint az endotel sejtkárosodás komplex folyamata áll. Az SLE-ben észlelhető akcelerált ateroszklerózis a plakkok megjelenésével és progressziójával, az endotel sejtek stimulációjával és aktivációjával, valamint a neutrofil granulociták megjelenésével írható le [74]. Ez az összetett folyamat a veleszületett és adaptív immunitás, az antitest termelés és komplement aktiváció révén jön létre. A korai ateroszklerózis kialakulásában szerepet játszanak a proinflammatorikus citokinek. SLE-ben a kardiovaszkuláris morbiditásért főként az IFN-I, ezen belül is IFN- α és IFN- β felelős. Állatkísérletekben kimutatták, hogy az IFN-I potenciózza a habos sejt és az extracelluláris csapda képződést, mely endotel diszfunkció kialakulásához vezet, valamint befolyásolja a dendritikus sejtek és T és B-limfociták működését. Mindezek együttesen akcelerált ateroszklerózis kialakulásához vezetnek [75,76]. A plazmacitoid dendritikus sejtek Toll-like receptor aktivációja IFN-I választ vált ki. A kardiovaszkuláris betegséggel szövődött SLE-s betegek trombocitájában szintén kimutatták az IFN-I jelátviteli út aktivációját, ami így akár egy új biomarker lehet kardiovaszkuláris érintettség vizsgálatára SLE-ben [77]. Továbbá vizsgálatok igazolták, hogy az SLE asszociált emelkedett IFN-I szint a vaszkuláris károsodás és reparáció közti egyensúlyt a károsodás irányába tolja el, ezáltal elősegíti az korai ateroszklerózis kialakulását [78]. SLE-sekben a magasabb IFN-I aktivitás korrelál az endotel

diszfunkció mértékével és a koronária kalcifikáció súlyosságával [79]. Az SLE terápiájában újonnan elérhető IFN-I receptor gátló anifrolumab szignifikánsan csökkentette a NETózist, és a TNF- α szintet, ezáltal javította a kardiovaszkuláris kimentelt SLE-ben [80].

A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) szérumszintje korrelációt mutat a betegség aktivitással és a magasabb cIMT-vel. Felmerül, hogy a VEGF szint lehet a korai ateroszklerózis egyik új markere SLE-ben [81]. Gyerekkori SLE-ben pozitív korrelációt írtak le az emelkedett TNF- α és a fokozott kardiovaszkuláris kockázat között. Felnőttekben szintén kimutatható, hogy a B-sejt aktiváló faktor (BAFF) és TNF- α szintje szintén pozitív korrelációt mutat a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásával. A magas BAFF szint hozzájárul a szubklinikus ateroszklerózis kialakulásához. Ezt támasztja alá, hogy az anti-BAFF antitest, a belimumab alkalmazása csökkentheti a cIMT értékét a kis és közepes BMI-vel bíró betegekben, ugyanakkor ez a kedvező hatás elvész túlsúly és obesitás esetén [82].

Az antifoszfolipid antitestek (anti-kardiolipin, anti- β 2-glikoprotein és lupus antikoaguláns) az SLE-s betegek 20-30%-ában kimutathatóak és megjelenésük fokozott kardiovaszkuláris kockázattal jár. Az anti- β 2-glikoprotein fokozza a sejtadhéziós molekulák (E-selectin, vaszkuláris sejtadhéziós molekula-1, (VCAM-1), intracelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1)) expresszióját és ezáltal a monocyták megjelenését [83]. Továbbá a β 2-glikoprotein egy stabil és nem disszociálható komplexet alkot az oxidált alacsony sűrűségű lipoprotein (oxLDL) részecskével, elősegítve a habossejt képződést [84].

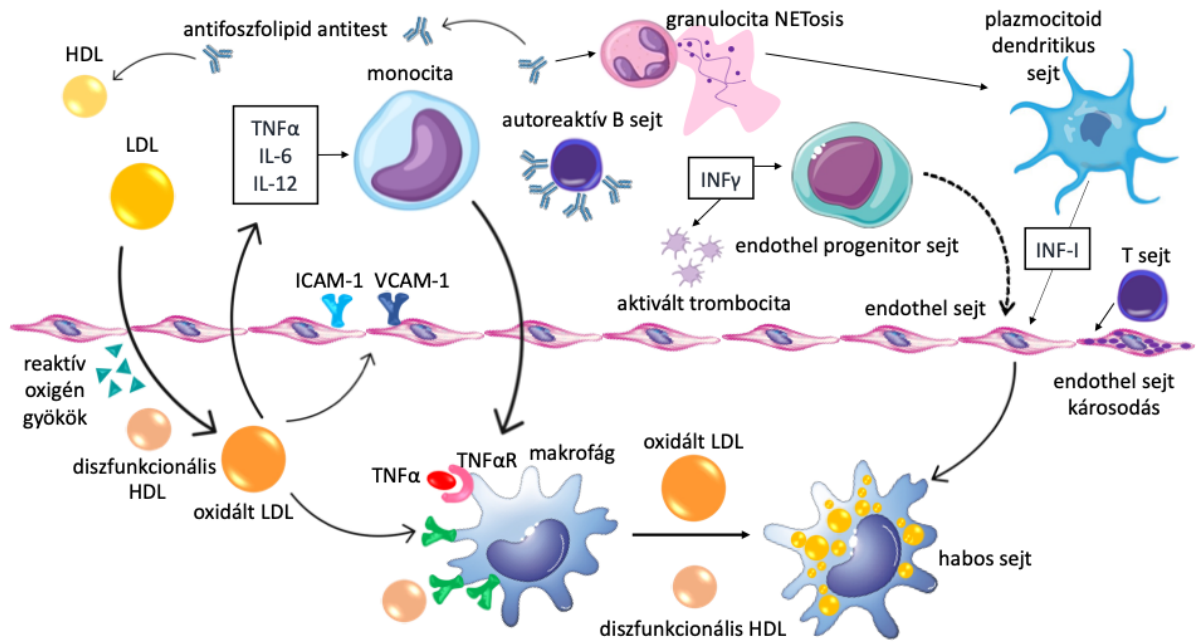
Az anti-dsDNA antitestek főként a monociták és neutrofilek nem megfelelő aktivációját váltják ki. Míg a neutrofil sejtekben NETózist hoznak létre, addig a monocitákban apoptózist indukálnak, valamint endotel sejtaktivációt okoznak, valamint proinflammatorikus és protrombotikus hatásuk is ismert [85]. A NETózis elősegíti a HDL oxidációt, mely így proatherogén részecskévé alakul át [86]. Patino-Trives és mtsai 85 SLE-s beteget vizsgálva megállapították, hogy az anti-dsDNA antitest jelenléte szerepet játszik az endotel diszfunkció, az aterogén diszlipidémia és az akcelerált ateroszklerózis kialakulásában, és felelőssé tehető a fokozott kardiovaszkuláris kockázatért [85]. 77 SLE-s beteget vizsgálva azt találták, hogy a HDL és apolipoprotein A1 (ApoA1) elleni IgG antitestek az ateroszklerotikus plakk destabilizációját okozzák [87]. További vizsgálatok is megerősítették Batuka és mtsai megállapításait [88].

Az akcelerált ateroszklerózis létrejöttében a sejtes immunitásnak is nagy szerepe van. A CD16⁺ monociták, az alacsony denzitású granulociták (low density granulocyte – LDG), a Th17 sejtek és CD4⁺CD28^{null} limfocita alcsoport magasabb aránya, valamint a kisebb számú

vaszkuláris repair endotel progenitor sejtek együttesen felelősek az SLE-ben akcelerált ateroszklerózis kialakulásáért.

SLE-ben emelkedett az LDG szám, továbbá kimutatták, hogy a Framingham kockázati tényezőktől függetlenül proinflammatorikus hatásúak, valamint fokozzák a koronária betegség kialakulásának esélyét [89]. Szintén ismert, hogy az LDG-k nagyobb eséllyel hoznak létre neutrofil külső csapdákat (NET-ek). A NETózis a sejthalál egy fajtája, mely során a neutrofil granulociták neutrofil külső csapdát bocsátanak ki, amely során az addig többnyire kondenzált kromatinállomány fellazul, és a NET-et a letekeredett kromatinállomány képezi, melyen hisztonok, mikrobákat inaktiváló, illetve sejtplazmafehérjék vannak kihorgonyozva [90]. A klasszikus netózist öngyilkos típusnak is nevezik, mert a sejt halálával végződik. SLE-ben az LDG proinflammatorikus granulociták kevésbé képesek a keringésben cirkulálni, nagyobb eséllyel kötődnek az endotel sejthez és ezáltal sejtkárosodást hoznak létre [89,91,92]. A plakképződés korai fázisában a koleszterin mikrokristályok is NETózist okoznak. A folyamatot a TLR-2 és TLR-4 által aktivált makrofágok által termelt proinflammatorikus citokinek segítik elő [93]. A mieloperoxidáz, mely a NETózis egy terméke, a HDL és az LDL oxidációját váltja ki, az ezáltal létrejött proaterogén oxLDL és oxidált nagy sűrűségű lipoprotein (oxHDL) elősegíti a koleszterin makrofágokból történő effluxát a szubintimális térbe [92]. Ismert továbbá, hogy a NETózis önmagában is képes érokklúziót okozni [93].

A korai ateroszklerózis kulcsszereplői a monociták [94]. Az aktivált endotel sejtek CCL2 kemokint termelnek, melyek monocitákat vonzanak a szubendoteliális térbe, ahol az oxLDL fagocitózist követően habos sejtekké alakulnak, majd fokozzák a proinflammatorikus markerek, úgy, mint TNF- α , IL-6, CCL-2 és CD36 termelődését [95]. A monocita szám magasabb azokban az SLE-s betegekben, akikben klinikai vagy preklinikai kardiovaszkuláris betegség jelen van. Az SLE-ben észlelhető gyulladással környezet a monociták fokozott aktivációját és az intima-media határhoz történő migrációjukat okozza, ezáltal endotel diszfunkciót vált ki [96]. Továbbá a monociták által termelt reaktív oxigén gyökök (ROS) és proinflammatorikus citokinek további endotél sejtkárosodást okoznak a gyulladás és oxidációs stressz ördögi köre révén. Az SLE-ben látható akcelerált ateroszklerózis folyamatát a **2. ábrán** foglaljuk össze.



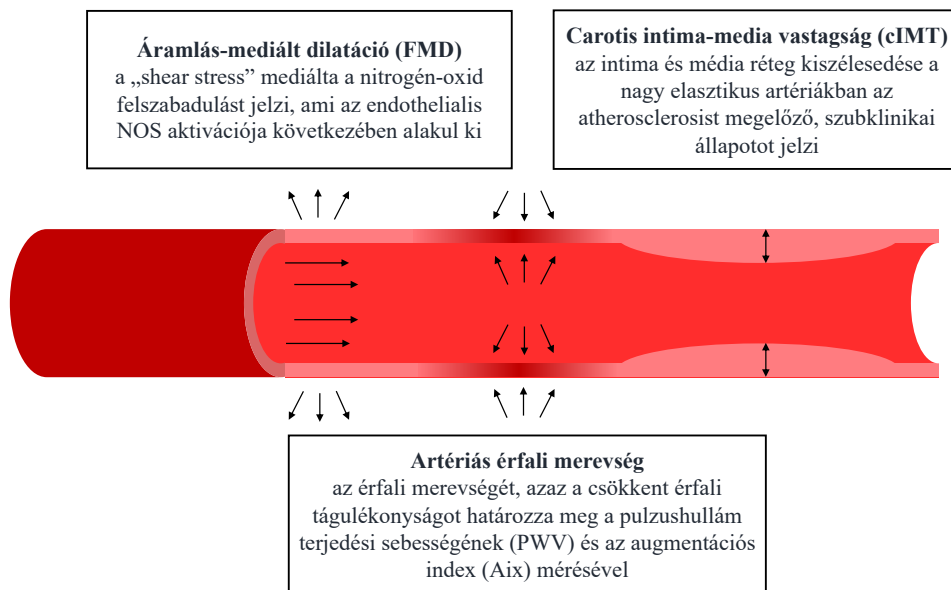
2. ábra. Akcelerált ateroszklerózis folyamata SLE-ben.

HDL: nagy sűrűségű lipoprotein; ICAM-1: intercelluláris adhézión molekula 1; IL-6: interleukin 6; IL12: interleukin 12; INF- γ : interferon γ ; INF-I: interferon- I; LDL: kis sűrűségű lipoprotein; TNF α : tumor nekrozis faktor α ; VCAM-1: vaszkuláris celluláris adhézión molekula 1

4.6 A korai ateroszklerózis kimutatásának diagnosztikai lehetőségei

SLE-ben az érlemezés és a vaszkulopátia vizsgálatára különböző nem invazív, ultrahang-alapú képalkotó technikákat alkalmaznak. Míg a cIMT az ateroszklerózis korai indikátora, addig az arteria brachialisra mért áramlás-mediált vazodilatáció (FMD) az endothel diszfunkciót vizsgálja. További lehetőség az artériás stiffness paraméterek meghatározása. A leggyakrabban detektált stiffness paraméterekhez a pulzushullám terjedési sebesség (PWV) és az augmentációs index (Aix) tartozik [97]. Fokozott artériás érfali merevséget és csökkent vazoreaktivitást már az agyi arteriolák szintjén is kimutatták transzkraniális-Doppler acetazolamid teszt segítségével [73]. A non-invazív képalkotó vizsgálatokat a **3. ábra** foglalja össze. Az SLE-ben szenvedő nőknél Cypriene és munkatársai azt találták, hogy a PWV és az Aix szignifikánsan magasabb, míg az FMD nem különbözött a kontroll csoporttól [98]. SLE-s serdülőknél Boros és munkatársai az artériás stiffneszt vizsgálták, és azt találták, hogy a centrális PWV magasabb volt, míg a cIMT, az FMD és a szívizomperfúzió a normál tartományba esett [99]. Mások azonban korai endothel diszfunkciót észleltek SLE-ben, amelyet

alacsony FMD jelzett [100-102]. Egy korábbi vizsgálatban az SLE-t fokozott artériás merevséggel és magasabb cIMT-vel hozták összefüggésbe [103], míg egy másik tanulmány szerint a plazma triglicerid független prediktora a carotis stenosis kialakulásának SLE-ben szenvedő nőkben [104]. Sheta és mtsai. transzkraniális-Doppler vizsgálattal szignifikáns negatív korrelációt találtak az SLEDAI és a transzkraniális-Dopplerrel meghatározott pulzatilitási index között valamint szignifikánsan alacsonyabb volt a pulzatilitási index az SLE-sekben a kontroll csoporthoz viszonyítva [105].



3. ábra. Diagnosztikus lehetőségek korai ateroszklerózis kimutatására.

Aix: augmentációs index; cIMT: karotisz intima-média vastagság; FMD: áramlás mediált dilatáció;
PWV: pulzushullám terjedési sebesség

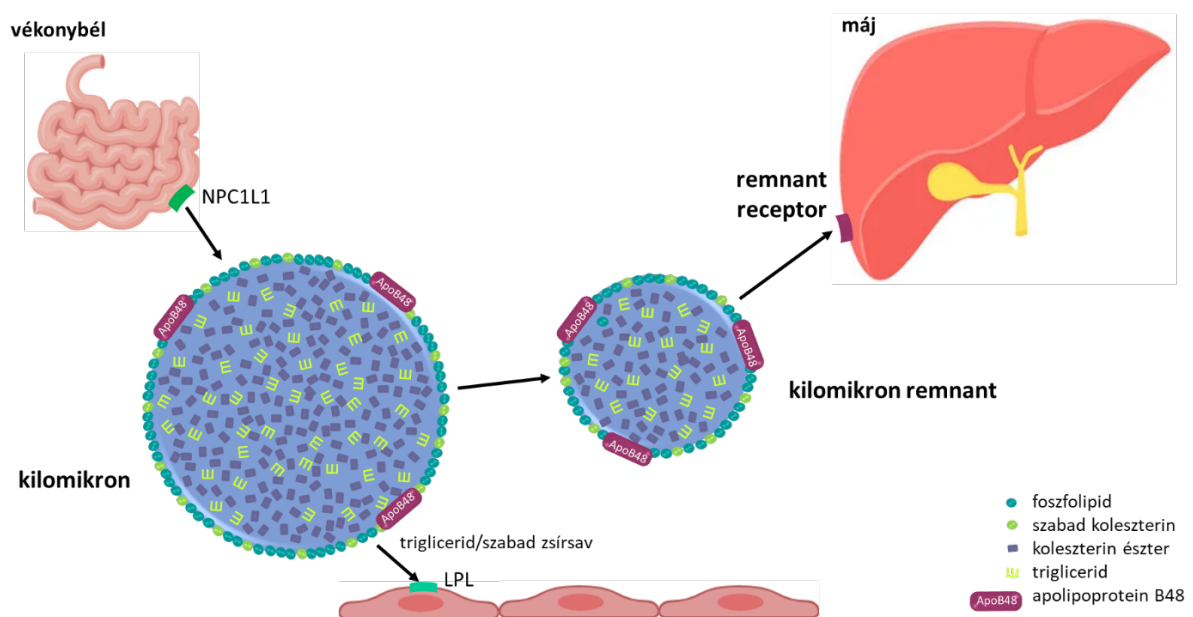
4.7 Jellegzetes lipideltérések SLE-ben

Az SLE-s betegek esetén észlelhető komplex lipidanyagcsere eltérések megértéséhez érdemes áttekinteni a lipidek metabolizmusának legfontosabb lépéseit, a lipoprotein részecskék kialakulásának folyamatát, és az egyes apolipoproteinek és enzimek szerepét azok létrejöttében.

4.7.1 A lipidanyagcsere legfontosabb lépései

A szervezet lipidanyagcseréje egy igen bonyolult, részben genetikai, részben a társbetegségek, részben a környezeti tényezők, ezen belül a táplálkozás, részben pedig az alkalmazott gyógyszeres kezelés által befolyásolt folyamat, melyben enzimek, receptor és struktúrfehérjék

százai vesznek részt. A táplálékkal felvett, micelláris formában a vékonybélbe jutó koleszterint a vékonybél hámsejtjei veszik fel a kefeszegélyen elhelyezkedő Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) transzportfehérjék segítségével [106]. A bélhámsejt ezt az általa termelt apolipoprotein B48 (ApoB48) tartalmú, jelentős trigliceridtartalommal rendelkező, nagy méretű kilomikron részecskék formájában juttatja be a nyirokkeringésbe, azon keresztül pedig a vénás véráramba [107]. Az érfali endothel sejtek a felszínükön elhelyezkedő lipoprotein lipáz (LPL) enzim segítségével képesek annak triglicerid tartalmát szabad zsírsavakká bontani, amit a sejtek felhasználnak. A méretében és triglicerid tartalmában csökkenő kilomikron maradékot, vagy másnéven kilomikron remnantot a máj veszi fel remnant receptorain keresztül. Ez a folyamat az exogén lipidanyagcsere [108] (4. ábra).



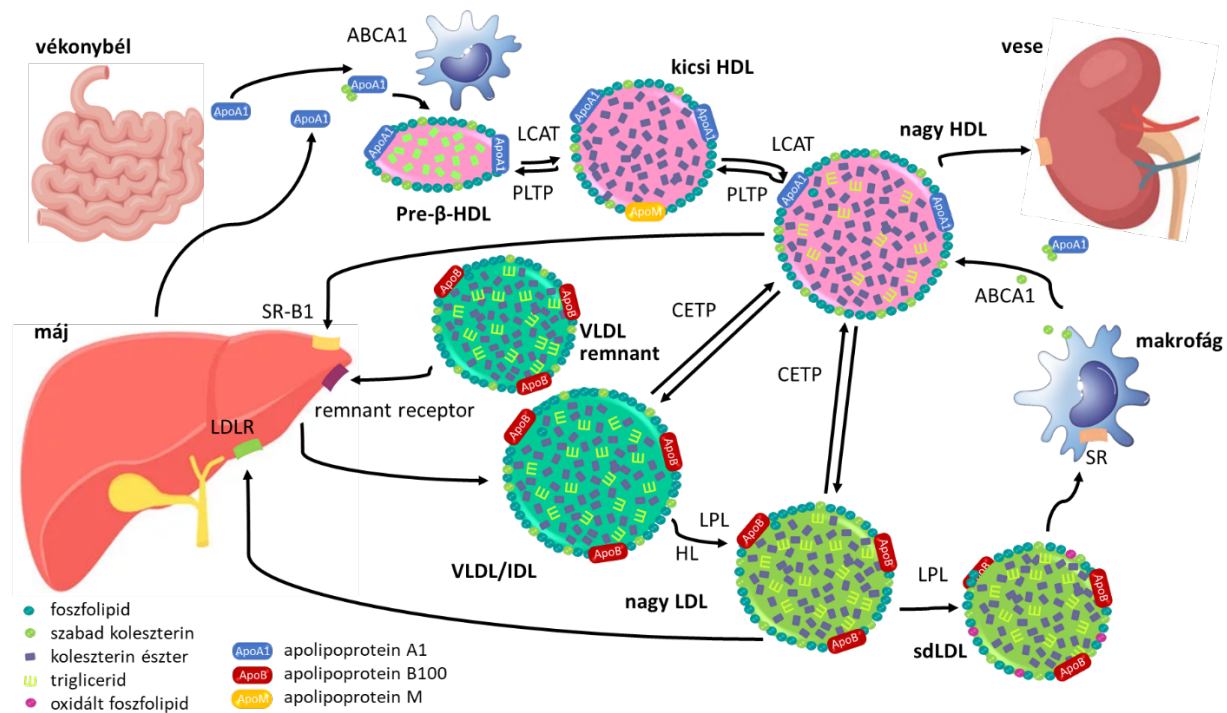
4. ábra. Az exogén lipidanyagcsere folyamatának kulcslépései [108].

ApoB48: apolipoprotein 48; LPL: lipoprotein lipáz; NPC1L1: Niemann-Pick C1-like 1

A máj a kilomikron remnantok által szállított, illetve a májsejtek által szintetizált koleszterint az apolipoprotein B100 (ApoB) tartalmú, szintén trigliceridben gazdag, de a kilomikronoknál kisebb méretű very low-density lipoprotein (VLDL) részecske formájában juttatja a keringésbe, ahol az az érfali LPL, valamint egyéb enzimikus folyamatok hatására intermediate density lipoprotein (IDL), majd low-density lipoprotein (LDL) részecskévé alakul át. A folyamat során a részecskék triglicerid tartalma csökken, részben a LPL és hepatikus lipáz (HL), részben a koleszterinészter transzfer protein (CETP) hatására. A CETP trigliceridet juttat egyéb lipoprotein részecskék, például a high-density lipoprotein (HDL) partikulumokra, míg azokról koleszterinésztert szállít a VLDL, IDL és LDL részecskékre. A kicsi, sűrű vagy másnéven small

dense LDL (sdLDL) részecskék a legkisebbek, emellett oxidációra és egyéb modifikációra hajlamosak, így erősen aterogének, mivel méretüknél fogva képesek az érfalba jutni, és ott a makrofágok scavenger receptorain (SR) felvételre kerülve azok habos sejtekké történő átalakulását okozzák. A VLDL maradékot, vagy másnéven VLDL remnantot a máj képes remnant receptorokon keresztül felvenni, az LDL pedig az LDL receptorokon (LDLR) kerül visszavételre a májba, ahol koleszterin tartalma epesavakká bomlik, és az epével az emésztőrendszeren keresztül kiürül. Ez a lipidanyagcsere endogén útvonala [109].

A perifériás sejtekből a HDL elsősorban az ATP binding cassette A1 (ABCA1) transzporter segítségével képes koleszterint felvenni, és azt észterifikációt követően egyéb lipoprotein részecskéknek átadni a CETP enzim segítségével, ezáltal visszajuttatni azt a májba [110]. Ezt nevezik reverz koleszterin transzportnak [111]. A HDL legfontosabb struktúrfehérjéje, az apolipoprotein A1 (ApoA1) egyébként részben a májban, részben a vékonybélben termelődik, és lapos, korong alakú pre- β -HDL részecske formájában jut a keringésbe, ahol a már említett CETP mellett egyéb enzimek, köztük a lecitin-koleszterin aciltranszferáz (LCAT) és a foszfolipid transzfer protein (PLTP) enzimek által éri el érett, gömb alakú formáját, miközben egyéb fehérjéket, például apolipoprotein M-et (ApoM) vesz fel [112]. Lebontásában elsősorban a vese játszik szerepet, emellett a máj is képes felvenni scavenger receptor BI (SR-BI) receptorain keresztül [110,113] (**5.ábra**).



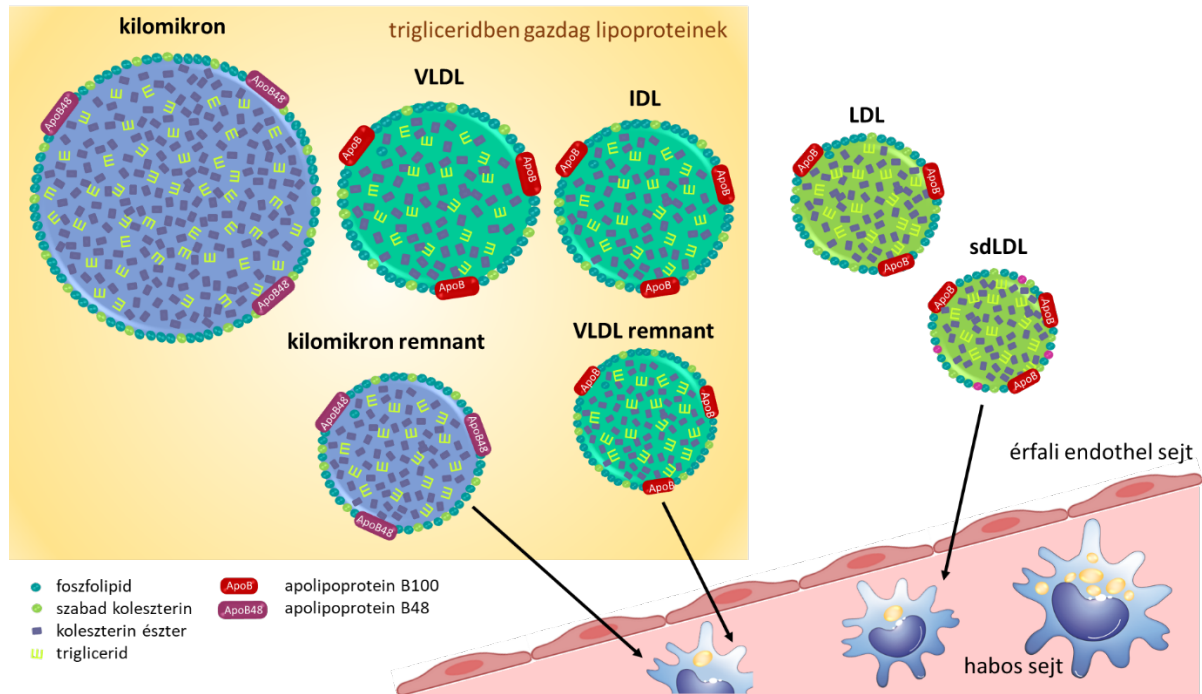
5. ábra. A lipidanyagcsere endogén útvonala.

ABCA1: ATP binding cassette A1; ApoA1: apolipoprotein A1; ApoB: apolipoprotein B100, ApoM: apolipoprotein M; CETP: koleszterinészter transzfer protein; HDL: high-density lipoprotein; HL: hepatikus lipáz; IDL: intermediate density lipoprotein; LCAT: lecitin-koleszterin aciltranszferáz; LDL: low-density lipoprotein; LDLR: LDL receptor; LPL: lipoprotein lipáz; PLTP: foszfolipid transzfer protein; sdHDL: small dense LDL; SR: scavenger receptor; SR-BI: scavenger receptor BI

4.7.2 A trigliceridben gazdag lipoproteinek és jelentőségük az érlemezés kialakulásában

Az LDL, ezen belül a sdLDL szerepe az érlemezés kialakulásában jól ismert [114]. Az LDL-koleszterin (LDL-C) és a kardiovaszkuláris események kialakulásának kockázata közötti szoros pozitív korrelációt számos korábbi primer- és szekunder preventív nagy betegszámú, placebo kontrollált, multicentrikus tanulmány igazolta. Az érlemezés kockázatát azonban még a hatékony LDL-C csökkentő gyógyszeres kezeléssel sem lehet eliminálni, melynek oka a reziduális kockázat jelenléte, melyért a krónikus alacsony fokú gyulladás, a fokozott trombózis hajlam, a hiperurikémia, a kóros szénhidrát anyagcsere és az emelkedett lipoprotein (a) szint mellett a trigliceridben gazdag lipoprotein részecskék (TGRL) emelkedett sűrűsége felelős [115,116]. A trigliceridben gazdag lipoproteinek közé tartozik a kilomikron, a VLDL, ezek remnantjai, valamint az IDL részecske [116]. Míg a kilomikron, a VLDL és az IDL részecskék méretüknél fogva nem képesek az érfa endotel sejteken átjutni, a kilomikron és VLDL

remnantok kis méretük miatt bejutnak a szubendoteliális térbe, és a sdLDL részecskékhez hasonlóan a scavenger receptorokon keresztül felvételre kerülnek az érfali makrofágokba, melyek ezáltal habos sejtekké alakulnak át, ami az érlemezés kialakulásának első lépése [117,118] (**6. ábra**).



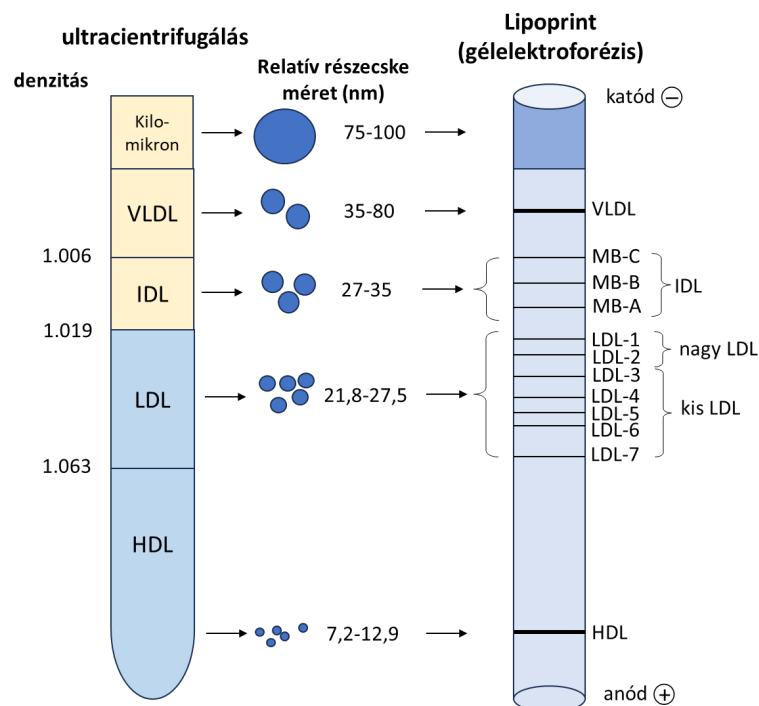
6. ábra. A trigliceridben gazdag lipoproteinek és jelentőségük az érlemezés kialakulásában

ApoB: apolipoprotein B100, ApoB48: apolipoprotein B48; IDL: intermediate density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; sdLDL: small dense LDL; VLDL: very low-density lipoprotein

Korábbi vizsgálatok alapján a TGRL részecskék nemcsak bejutni képesek a szubendoteliális térbe, de ott hosszabb időt is töltenek el, mint a lumenbe könnyebben visszajutó LDL részecskék, azaz retenciós idejük hosszabb [119]. A már említett apolipoproteinek mellett apolipoprotein E és C3 tartalmuk is elősegíti a kikötődésüket. A TGRL részecskék emellett módosítják a fokális adhéziós kinázok autofoszforilációját és ennek foszfatidilinozitol 3-kináz /protein kináz B (Akt) jelátviteli útvonalát, ami a nitrogénmonoxid szintetáz (NOS) inaktivációjához és ezáltal a nitrogén monoxid (NO) csökkent érfali szintéziséhez vezet. A TGRL részecskék akkumulációja emellett növeli az aszimmetrikus dimetilarginin szintjét, ami a NOS legfontosabb endogén inhibitora [120]. A TGRL részecskék növelik az endothelin-1 szintézisét, ami az érfali simaizomsejtek konstriktióját és proliferációját váltja ki [121]. Mindez fokozza a trombózishajlamot, az oxidatív stressz mértékét és az érfali gyulladást. A TGRL

részecskék számának emelkedése emellett fokozza a plazma viszkozitását és elősegíti a trombocita aggregációt [120,122].

A rutin laboratóriumi vizsgálatok többnyire a szérum összkoleszterin, triglicerid, LDL-C és HDL-C szintjét határozza meg. A TGRL részecskék vizsgálatához azonban ennél részletesebb, az egyes lipid frakciók és szubfrakciók kimutatására is alkalmas módszerre van szükség. Ennek egyik lehetséges módszere a lipid gélelektroforézis (7. *ábra*). Ma már, elsősorban kutatási célokra, rendelkezésre áll kereskedelmi forgalomban lévő, a szubfrakciók mennyiségét és arányát pontosan és kiválóan reprodukálható formában mérni képes csöves gélelektroforézis rendszer (Lipoprint) [123]. Ennek segítségével a TGRL frakciók és szubfrakciók meghatározása elvégezhető. A klasszikus, standard módszernek tekintett ultracentrifugáláshoz képest a gélelektroforézis kevésbé eszközigenyes, árban és időben is kedvezőbb, így egyre szélesebb körben alkalmazzák a klinikai kutatások során [124].



7. ábra. A lipoprotein frakciók és szubfrakciók meghatározása ultracentrifuga és Lipoprint gélelektroforézis módszerrel (<http://www.labanalisisbruno.it/lipoprint.html>)

HDL: high-density lipoprotein; IDL: interemediate density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; MB: midband; VLDL: very low-density lipoprotein

4.7.3 Az SLE-ben kialakuló jellegzetes lipideltérések

Az SLE-hez igen gyakran társul a lipidanyagcsere jelentős és komplex zavara. Atta és munkatársai az SLE-ben szenvedő betegek 70%-ban észlelték dyslipidaemiát [125]. A lipideltérések mintázata igen jellegzetes: az emelkedett triglicerid, LDL-C és apoB100 szint mellett alacsony HDL-C szint alakul ki, melyet aterogén dyslipidaemiának is neveznek [126,127]. Emellett az LDL részecskék átlagos mérete is kisebb, mint az egészséges kontroll populációban. A korábbi vizsgálatok ezt, a „lupus mintázat”-nak [128] is nevezett eltérést főként a betegség aktív fázisában mutatták ki [126,129]. A laboratóriumi leletekben észlelt lipidszint eltérésekért elsősorban a trigliceridben gazdag lipoprotein részecskék szintjének emelkedése felelős, ezen belül az emelkedett kilomikron és VLDL szint. Ennek hátterében pedig a kilomikron és VLDL lebontásban kulcsszerepet játszó LPL enzim szignifikánsan csökkent aktivitása áll [130]. A nagy mennyiségű VLDL-ről a HDL-re jutó triglicerid a HDL részecskék gyorsabb lebontását eredményezi, ami az alacsonyabb HDL-C szint kialakulásához vezet. A kóros LPL aktivitás mellett kimutatták az apolipoprotein C3 és az angiopietin-like protein 4 tengely működési zavarát is, mindkettő a LPL komplex működését gátolja az érfali endothel sejtek felszínén [131].

4.8 SLE és APS társulása

Az SLE-s betegek 20-40%-ban mutatható ki antifoszfolipid antitest, és ezen betegek 50-70%-ában az APS klinikai manifesztációi is megjelennek. Antifoszfolipid antitestek közé számos antitest sorolható, melyek közül a lupus antikoaguláns (LA), az anti-kardiolipin (anti-CL), anti- β 2glikoprotein (anti- β 2GPI) szerepel az APS klasszifikációs kritériumai között [132]. Az APS a szerzett thrombofiliák közé sorolható. Korábban a 2006-ban elfogadott, módosított Sydney kritériumrendszert alkalmaztuk az APS diagnózis felállításához [132]. Az APS diagnózis felállítására jelenleg a 2023-ban elfogadott ACR/EULAR klasszifikációs kritériumot alkalmazzuk, mely alapján az APS diagnózisa felállítható, amennyiben egy klinikai és egy laboratóriumi diagnosztikai kritérium egymáshoz képest 3 éven belül teljesül, valamint további 3-3 pontot ér el klinikai és laboratóriumi diagnosztikai kritériumokból, melyeket erősségük alapján 1-7 pont közé sorolnak. A klinikai kritériumok közé a makrovaszkuláris artériás és vénás tromboembóliák, a mikrovaszkuláris károsodás, a szívbillentyűeltérések (vegetáció, billentyű megvastagodása), a terhességi morbiditások és a hematológiai eltérés (trombocitopénia) tartoznak. A laboratóriumi kritériumok közé a lupus antikoaguláns jelenléte

(egyszeri vagy perzisztáló) valamint közepes vagy magas titerű anti-kardiolipin IgG/M vagy anti- β 2-glikoprotein IgG/M antitest mutatható ki [133]. Az SLE-ben észlelt antifoszfolipid antitest pozitívitas esetén megállapítást nyert, hogy gyakrabban alakul ki célszervkárosodás, trombocitopénia, billentyűbetegség vagy központi idegrendszeri (KIR) érintettség, mint antitest negatív esetekben [134]. A LA pozitívitas jelenetösen növeli a vénás tromboemboliák kockázatát, egy vizsgálatban kimutatták, hogy 20 éves követés alatt az LA pozitív esetek 46%-ában alakul ki vénás tromboemboliás betegség [135]. Az antifoszfolipid antitestek a fokozott trombotikus rizikó mellett jelentős szerepet töltenek be az akcelerált ateroszklerózis kialakulásában is. Prokoaguláns és proatherogén hatásúak, fokozzák az adhézións molekulák kifejeződését és elősegítik az oxLDL felvételét a makrofágokba, fokozva a habos sejtek kialakulását [136].

4.9 A katasztrófa antifoszfolipid szindróma klinikai jellemzői és diagnosztikája

APS-ben szenvedő betegek körülbelül 1%-ában alakul ki egy súlyos, magas mortalitással járó kórkép, melyet rövid időn belül kialakuló több szervet érintő trombotikus folyamat jellemez [137]. Az első leírásokban a kórkép mortalitása 50% volt, innen származik a katasztrófa antifoszfolipid szindróma (CAPS) elnevezés [138]. Első leírója után Asherson szindrómának is nevezik. A kórkép raritása miatt 2000-ben létrehozták a CAPS Regisztert, melyben a diagnosztizált betegek klinikai és laboratóriumi paramétereit, valamint terápiájukat összesítik [139]. A CAPS diagnosztikai kritériumait 2002-ben határozták meg. A CAPS diagnóziisa abban az esetben állítható fel, amennyiben igazolható legalább 3 szerv vagy szervrendszer vaszkuláris trombozisa, valamint szövettanilag legalább egy érintett szerv esetén kísér okklúzió is jelen van, a tünetek 1 héten belül alakulnak ki APS antitestek jelenléte mellett. Amennyiben mind a 4 kritérium teljesül a CAPS diagnóziisa felállítható [140]. A CAPS diagnosztikus kritériumait a **4. táblázat**ban mutatjuk be.

4. táblázat. A katasztrófa antifoszfolipid szindróma (CAPS) diagnosztikai kritériumai [140]

1. Vaszkuláris trombózis legalább 3 szerv vagy szervrendszert érintve
2. A trombotikus tünetek egyidőben vagy 1 héten belül alakulnak ki
3. Szövettanilag igazolt kisé- okklúzió legalább egy érintett szerv esetén
4. APS antitestek jelenléte (LA vagy anti-kardiolipin antitest)

A CAPS kialakulásában az esetek 50%-ában kimutatható valamilyen precipitáló tényező, melyek az alábbiak lehetnek: fertőzés (49%), sebészeti beavatkozás (17%), malignitás (16%), antikoaguláns kezelés elhagyása vagy szubterápiás INR (8%), gyógyszerek (5%) vagy az SLE fellángolása (3%) [139]. A fertőzések közül a leggyakoribbak a légúti infekciók (33%) voltak, melyet a húgyúti fertőzések (19%), és a bőr fertőzései (13%) követtek. A legkevésbé gyakoriak a gasztrointesztinális infekciók (8%) voltak a CAPS regiszter adatai alapján. A kórokozókat tekintve leggyakrabban *Escherichia coli* (13%) állt az infekciók hátterében, *Streptococcus pyogenes* (6%), *Staphylococcus aureus* (4%), *Pseudomonas aeruginosa* (4%) vagy *Candida* fajokat is kimutattak [141].

A CAPS regiszter adatai alapján a betegek 69%-a nő, átlagéletkoruk 38 év volt [142]. A CAPS 60%-ban primer APS-ben alakult ki, 30%-ban SLE-hez asszociált APS-ben, 4%-ban lupus szerű megbetegedéshez, illetve 6%-ban egyéb autoimmun betegséghez kapcsoltan manifesztálódott [143]. A CAPS klinikai megjelenése döntően a trombotikus folyamat kiterjedtségétől és a citokin vihar okozta SIRS kialakulásától függött.

A trombotikus esemény döntően a veséket, a mellékveséket, a lépét érintik vagy mesenterialis trombózist okoznak. A CAPS regiszter adatai alapján a betegek 73%-ában vese, míg 70%-ában tüdő érintettség alakul ki, mely gyakran akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) kialakulásához vezet. Szintén gyakori a KIR érintettség is (agyi infarktus, encephalopátia, sinus trombózis). A betegek felében szív -és érrendszeri manifesztációkat is találhatunk, melyek közül leginkább a miokardiális infarktus, illetve a mitrális vagy aorta vitium kialakulását látjuk. A bőrérzettség, mint a livedo reticularis, a nekrozis vagy a purpura a betegek 47%-ában alakul ki [144]. A laboratóriumi eltérések közül a trombocitopénia, a hemolízis vagy a disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC) gyakoriak. Habár a CAPS diagnosztikai követelménye a

szövettanilag igazolt kísér okklúzió, a betegek elesett általános állapota és trombocitopénia vagy koagulopátia miatt biopszia gyakran nem történik.

4.9.1 A CAPS terápiaja

A CAPS kezelése továbbra is kihívásokkal teli és jelenleg is magas mortalitással jár [145,146]. A jelenlegi terápia ajánlás megalkotásában jelentős szerepe volt a CAPS regiszterbe feltöltött kezelési adatok elemzésének. A kezelés három pillérét az antikoaguláció, a precipitáló faktor kezelése és a szupportív terápia adja. Elsővonalbeli kezelésként nagy dózisú glükokortikoid és heparinnal történő antikoaguláció javasolt. Ezek kiegészítése plazmaferezissel és/vagy IVIG-gel súlyos, életveszélyes állapotban javasolt [146,147]. Az SLE-hez társult CAPS esetén ciklofoszfamid indítása ajánlott. A legjobb túlélési arányt az antikoaguláció, a glükokortikoid, a plazmaferezis és/vagy az IVIG együttes alkalmazásával érték el [146,148]. Ezt a hármas kombinációs kezelést ajánlja a 2014-es Task Force is [149]. A biológiai terápiaik közül jó eredményeket közöltek rituximab és eculizumab alkalmazásával [150,151].

5 Célkitűzések

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

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

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

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

6 Betegek és módszerek

6.1 Vizsgálati populáció

6.1.1 Klinikailag aktív SLE-s betegek és kontroll csoport

A vizsgálatba a Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott 51 (44 nő és 7 férfi) aktív szisztémás lupus erythematosusban szenvedő beteg, valamint 41 (36 nő és 5 férfi) korban és nemben illesztett egészséges kontroll került bevonásra. A diagnózis felállításához a korábban érvényes a SLICC/ACR 2012-es kritériumokat használtuk [14]. A vizsgálatba történő bevonáskor betegeinket az aktuálisan érvényben lévő EULAR/ACR 2019-es kritériumai alapján reklasszifikáltuk [15]. A betegség aktivitását az SLE Disease Activity Index (SLEDAI) segítségével határoztuk meg, mely alapján a betegeket 5 csoportba osztottuk (0 pont = nincs aktivitás, 1-5 pont = enyhén aktív, 6-10 pont = közepesen aktív, 11-19 pont = aktív, 20 pont \geq nagyon aktív betegség) [152]. Kizárási kritériumot jelentett az aktív lupus nefritisz, a terhesség és a malignus kórképek fennállása. Major kardiovaszkuláris esemény (akut miokardiális infarktus, iszkémiás stroke, szignifikáns carotis sztenózis) sem a bevont betegek sem a kontrollcsoport esetében nem szerepelt az anamnézisben. A bevont betegek társbetegségeit és SLE specifikus betegségmanifesztációikat az **5. táblázat**ban foglaljuk össze.

5. táblázat. SLE-s betegek klinikai manifesztációi és társbetegségei.

<i>Klinikai manifesztáció</i>	<i>n (%)</i>
Pillangó eritéma	24 (47,1)
Poliarthritisz	37 (72,5)
Alopecia	10 (19,6)
Pleuritisz	11 (21,6)
Perikarditisz	6 (11,8)
Mioakarditisz	1 (2)
Alveolitis	3 (5,9)
Raynaud szindróma	11 (21,6)
Fotoszenzitivitás	10 (19,6)
Antifoszfolipid szindróma	3 (5,9)
Szájnyálkahártya fekélyek	2 (3,9)
Autoimmun haemolítikus anémia	5 (9,8)
Neuropszichiátriai betegségek	1 (2)
Migrén	2 (3,9)
Hepatomegália	4 (7,8)
Splenomegália	3 (5,9)
Mialgia	2 (3,9)
Polineuropátia	2 (3,9)
Limfadenomegália	6 (11,8)
<i>Társbetegségek</i>	<i>n (%)</i>
Hipertónia	2 (3,9)
2-es típusú diabetes mellitus	1 (2)
Hipotireózis	2 (3,9)
Mitrális prolapsus	2 (3,9)
Irritábilis bél szindróma	1 (2)

A vizsgálatba bevont betegek és kontroll csoport is részletes szóbeli felvilágosítást követően beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A vizsgálati protokollt a helyi és regionális etikai bizottságok (DE RKEB/IKEB 4775-2017, időpont: 2020. április 3. és az ETT TUKEB 34952-1/2017/EKU, a beérkezés időpontja: 2017. június 30.) hagyták jóvá és a vizsgálatunkat a Helsinkii Nyilatkozatnak megfelelően végeztük el.

6.2 Rutin laboratóriumi és immunológiai paraméterek mérése

A vérvételek során 12 órás éhezést követően perifériás vénát használtunk. A rutin laboratóriumi mérések, mint a C-reaktív fehérje (CRP), urea, kreatinin, becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR), ionok, totál protein, albumin, triglicerid, összkoleszterinszint, LDL-C, HDL-C, ApoA1, ApoB100 szérummintából történtek standard laboratóriumi körülmények között. A vizsgálatokat a c600 Cobas analizátor segítségével végezték el (Roche Ltd., Mannheim, Németország).

Immunszerológiai vizsgálatokat szintén szérummintából végeztük el. Az ANA jelenlétét HEp2 sejtvonalon végzett indirekt immunfluoreszcens eljárással mutattuk ki. Enzimhez kötött antigén-antitest kölcsönhatáson alapuló nem radioaktív immunoassayt, Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)-t használtunk az alábbi antitestek mérésére, anti-dsDNS (Orgentec, Mainz, Németország), anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP, anti-Sm, (Hycor Biomedical, Garden Grove, Kalifornia, USA) valamint az antifoszfolipid antitestek (lupus anticoagulans, antikardiolipin (aCL) IgG/IgA/IgM, anti- β 2GPI IgG/IgA/IgM - Orgentec, Mainz, Németország). A C3 és C4 komplement faktorok (Siemens AG, München, Németország) szintjét nefelometriás módszer segítségével mértük. Az összkomplement sCH50 szintet (CH50) haemolyticus immunoassay segítségével határoztuk meg. Minden laboratóriumi vizsgálat a standardizált körülmények között, a gyártó utasításai szerint történt a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetben. További laboratóriumi mérésekre a szérum mintákat $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk, és 3 hónapon belül felhasználtuk.

6.3 Interleukin-6 (IL-6) meghatározás

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

6.4 Lipoprotein szubfrakció analízis

Az LDL és HDL lipoprotein szubfrakciók meghatározása Lipoprint rendszer (Quantimetrix Corporation, Redondo Beach, CA, USA) segítségével történt, mely meghatározás poliakrilamid gélelektroforezisen alapul. A poliakrilamid gélcsovekhez 25 μ l szérumot adagoltunk 300 illetve

200 µl szudán fekete festéket tartalmazó géloidat mellett. Ezt követően 30 percig fotopolimerizáltuk, majd ezt az elektroforézis követte 3 mA/cső áramerősséggel. A gyártó által biztosított kontroll humán szérumok (Liposure Serum Lipoprotein Control, Quantimetrix Corporation, Redondo Beach, CA, USA) esetében hasonlóan jártunk el. Az eljárás végén kapott sávokat ArtixScan M1 digitális szkennelvel (Microtek International Inc., CA, USA) szkenneltük. Az elemzést Lipoware szoftverrel (Quantimetrix Corporation, Redondo Beach, CA, USA) végeztük. Az LDL-szubfrakciós analízisben hét LDL-szubfrakciót vizsgáltunk, melyek a VLDL és HDL mérési csúcsok között helyezkedtek el. A Midbands-A, Midbands-B és Midbands -C aránya az IDL (intermediate density lipoprotein) mennyiségével korrelált leginkább. A hét LDL szubfrakció közül az LDL1 és LDL2 százalékának összege határozta meg a nagy LDL (nagy LDL%) arányát, míg a kis LDL arányát az LDL3- 7 összegeként adtuk meg. A szubfrakciók görbe alatti területét (AUC) megszorozva minta teljes koleszterin koncentrációjával megkaptuk az LDL szubfrakciók koleszterin koncentrációját.

A HDL szubfrakciós analízisben 10 HDL szubfrakciót különböztettünk meg melyeket három fő csoportra osztottunk: nagy (HDL1-től HDL3-ig), közepes (HDL4-től HDL7-ig) és kis (HDL8-től HDL10-ig) HDL szubfrakciók. A HDL alosztályok koleszterin koncentrációját megkaptuk a minták teljes HDL-C koncentrációját megszorozva a szubfrakciós sávok relatív AUC-jával.

6.5 Komputertomográfia (CT) felvételek

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

6.6 Áramlás mediált vazodilatáció (FMD) meghatározása

A vizsgálatok standardizált körülmények között, ugyanazon vizsgáló által történtek 8 órás éhezést követően. A vizsgálatot megelőző 18 órában dohányzás, kávé vagy tea fogyasztása kizárási kritériumot jelentett. Vazoaktív gyógyszerek bevétele a vizsgálat előtti 24 órában szintén tiltott volt. A vizsgálatot a jobb artéria brachialison végeztük el nagy felbontású duplex ultrahang (Phillips, HD-11XE; Tampa, Florida, USA) segítségével. A vizsgálatot 5-10 MHz lineáris transzducer segítségével végeztük. Minden mérés EKG kapuzottan történt. A kubitális fossától proximálisan 4-7 cm-re az arteria brachialisról longitudinális metszetet nyertünk, majd végdiasztolában az EKG R-hullámára szinkronizálva meghatároztuk a nyugalmi átmérőt [153-

155]. Ezt követően a felkarra vérnyomásmérő mandzsettát helyeztünk és ezzel egyidőben a másik karon vérnyomásmérést végeztünk. A jobb karra helyezett vérnyomásmérő mandzsettát a kiindulási szisztolés vérnyomást 50 Hgmm-rel meghaladó szupraszisztolés értékig fújtuk fel, ezzel okklúziót létrehozva, melyet 4,5 percig fenntartottunk. Ezt követően a cuff hirtelen leengedésével reaktív hiperémiát hoztunk létre. 1 perc elteltével a fent részletezett módon ismételtén megmértük az arteria brachialis átmérőjét. Az áramlás mediált vazodilatáció (FMD) a nyugalmi és a reaktív hiperémia során mért értékből számítható ki. Értékét százalékban fejeztük ki. Méréseinket 3 egymást követő alkalommal megismételtük, eredményeinket átlagoltuk így kaptuk meg az átlagos FMD értéket.

6.7 Carotis intima-media vastagság (cIMT) mérése

Vizsgálatainkat standardizált körülmények között ugyanazon vizsgáló által végeztük el. A carotis intima-media vastagság meghatározásához szintén duplex ultrahang segítségével 5-10 Hz-es lineáris transzducerrel történt (Phillips, HD-11XE; Tampa, Florida, USA). Vizsgálatainkat mindkét arteria carotison elvégeztük. A vizsgálatot megelőzően vizsgáltuk már meglévő plakk jelenlétét az arteria carotis communis, arteria carotis internán és externán is. Definitív plakk jelenléte kizárási kritériumot jelentett. Méréseinket 1 cm-rel a carotis bulbus alatt végeztük. A cIMT-t az ultrahangos metszeten látható két echogén vonal közti távolságban határoztuk meg. Az első echogén csík a lumen és intima határát reprezentálja, míg a második a media és adventitia határát mutatja. Mindkét oldalon 10-10 mérést végeztünk, ezeket átlagoltuk majd a jobb és bal oldali cIMT átlagában határoztuk meg a cIMT-t. Eredményeinket centiméterben fejeztük ki.

6.8 Stiffness paraméterek vizsgálata

Vizsgálatainkat standardizált körülmények között ugyanazon vizsgáló által végeztük el 10 perces fekvő helyzetben történő pihenést követően. Az artériás stiffness augmentációs indexszel és a pulzushullámterjedési sebességgel jellemeztük. Vizsgálatainkat az Arteriograph (TensioMed Kft., Budapest, Magyarország) segítségével végeztük el. Az eszközhöz kapcsolt mandzsettát a felkarra helyeztük majd elindítottuk a mérést. Az Arteriograph wireless módon a számítógéppel összekötve a TensioMed szoftver segítségével kirajzolja a pulzushullámot. Ezen módszer azon alapszik, hogy minden miokardiális kontrakció az aortában pulzushullámot generál, mely az aorta bifurkációban visszaverődve rátevéődik az előző

pulzushullámra. Ezáltal a szisztolé ideje alatt egy második (refraktált) hullámot figyelhetünk meg. A második hullám morfológiáját, valamint amplitúdóját az arteria carotis communis merevsége és a perifériás rezisztencia határozza meg. Az augmentációs indexet a két pulzushullám amplitúdó különbségéből határoztuk meg. A pulzushullám terjedési sebesség meghatározásához meg kellett adni az aortaív és a bifurcatio közötti távolságot. Ezen érték jól korrelál a fossa jugularis és symphysis közötti távolsággal, így vizsgálatainkhoz ezt használtuk. A reflexiós időtartam (RT S35) meghatározható az első és második szisztolés csúc között eltelt időtartamból, mely alatt az arteria brachialisra helyezett cuffot legalább 35 Hgmm szupraszisztolés értéken inflálva tartjuk. A pulzushullám terjedési sebességet a software a jugulo-szimfizéális távolság és RT S35 értékből számítja ki. A kalkulált értéket m/s-ban adjuk meg [156-158].

6.9 Szövettani vizsgálat

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

6.10 Statisztikai vizsgálat

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

7 Eredmények

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

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

6. táblázat. A vizsgált populáció antropometriai adatai, valamint inflammatorikus és képkalkotó vizsgálatok eredményei. Az értékek átlag \pm standard deviáció vagy medián (alsó kvartilis-felső kvartilis) formában vannak megadva

	SLE-s betegek	Kontroll csoport	p érték
Esetszám	51	41	
Nő/Férfi	44/7	36/5	ns.
Életkor (év)	31,82 \pm 6,4	31,4 \pm 7,2	ns.
BMI (kg/m ²)	23,7 \pm 4,3	23,8 \pm 7,4	ns.
Dohányzás (%)	17 (33,3)	13 (31,7)	ns.
Hipertónia (%)	2 (3,9)	3 (7,3)	ns.
Diabetes mellitus (%)	1 (1,96)	0	ns.
SLE DAI	5,96 (2-10)		
APS (%)	3 (5,9)		
APS antitest pozitivitás (%)	7 (13,7)		
Lupus nephritis (%)	3 (5,9)		
Prednisolone (%)	51 (100)		
Hidrosziklorokvin (%)	25 (49)		
DMARDs (%)	32 (62,7)		
CRP (mg/L)	2.13(0,59-7,88)	1,07(0,05-2.23)	p<0.05
IL-6 (mg/L)	0,54 (0-3,25)	0 (0-0,17)	p<0.01
C3 (g/L)	0,92 \pm 0,28		
C4 (g/L)	0,15 \pm 0,08		
CH50 (g/L)	42,5 \pm 16,4		
cIMT (cm)	0,049 \pm 0,01	0,037 \pm 0,004	ns.
FMD (%)	8,43 \pm 4,8	9,32 \pm 3,2	ns.
Aix (%)	-13,95 \pm 31,6	-48.66 \pm 22	p<0.05
PWV (m/s)	7,88 \pm 1,5	8,2 \pm 18	ns.

Aix: augmentációs index; APS: antifoszfolipid szindróma; BMI: body mass index; C3: komplement 3; C4: komplement 4; CH50: 50% hemolitikus komplement; cIMT: carotis intima-media vastagság; CRP: C-reaktív protein; DMARDs: disease-modifying anti-rheumatic drugs; FMD: áramlás mediált vazodilatáció; IL-6: interleukine-6; ns.: nem szignifikáns; PWV: pulzushullám terjedési sebesség; SLE DAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

7.2 Lipidszintek és lipidszubfrakciók vizsgálata

Az SLE-s betegcsoportban szignifikánsan magasabb Tg és ApoB100 szintet találtunk, míg a HDL-C és ApoA1 szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva. Magasabb össz IDL, IDL-B és IDL-C szubfrakciót észleltünk az SLE-s betegcsoportban a kontroll populációhoz képest. Az LDL szubfrakciók tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Ugyanakkor az SLE-s betegekben szignifikánsan alacsonyabb volt a nagy, a közepes és a kis HDL szubfrakciók aránya a kontroll csoporthoz viszonyítva. A lipidszubfrakciók eloszlását a **7. táblázat**ban mutatjuk be.

7. táblázat. Lipid szubfrakciók jellemzése

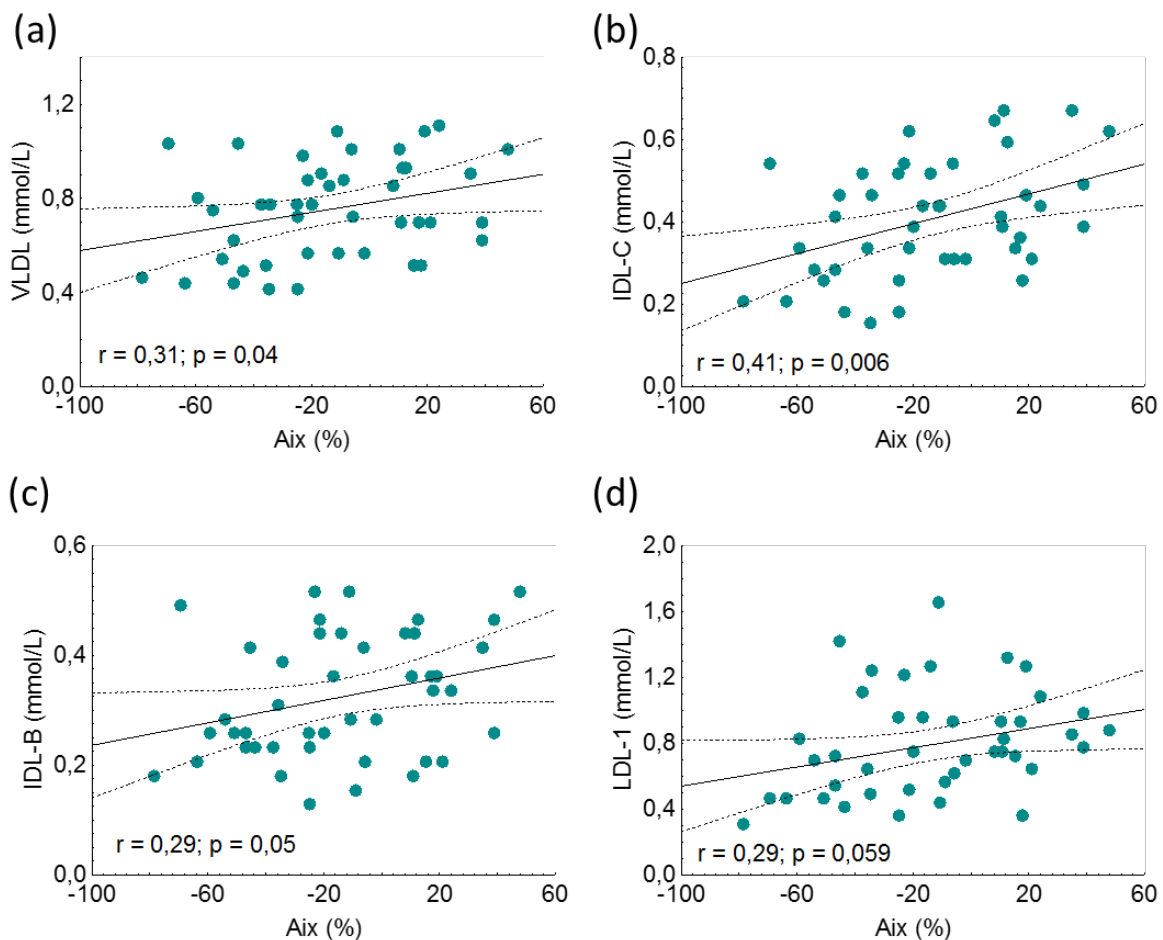
	SLE-s betegek	Kontroll csoport	p érték
Összkoleszterin (mmol/L)	4,57±1,1	4,74±0,8	ns.
LDL-C (mmol/L)	2,59±0,8	2,67±0,7	ns.
HDL-C (mmol/L)	1,24±0,4	1,71±0,4	<0,001
Triglicerid (mmo/L)	1,25 (0,9-1,9)	0,8 (0,7-1,4)	<0,01
ApoA1 (g/L)	1,39±0,4	1,63±0,4	<0,01
ApoB (g/L)	0,86±0,3	0,73±0,2	<0,01
Lipoprotein(a) (mg/L)	106 (80-294)	91 (80-181)	ns.
Lipoprotein szubfrakciók			
VLDL szubfrakció			
(mmol/L)	0,75±0,2	0,71±0,1	ns.
Midband (IDL) (mmol/L)	0,59±0,2	0,84±0,2	<0,001
IDL-A (mmol/L)	0,59±0,2	0,58±0,2	
IDL-B (mmol/L)	0,33±0,1	0,28±0,1	
IDL-C (mmol/L)	0,41±0,1	0,35±0,1	
LDL szubfrakciók			
LDL-1 (mmol/L)	0,79±0,3	0,90±0,2	
LDL-2 (mmol/L)	0,25±0,2	0,24±0,1	
LDL-3 (mmol/L)	0,03±0,1	0,02±0,01	
LDL-4 (mmol/L)	0,002±0,01	0	
LDL-5 (mmol/L)	0	0	
HDL szubfrakciók			
Nagy HDL (mmol/L)	0,48±0,3	0,64±0,3	<0,01
Közepes HDL (mmol/L)	0,59±0,2	0,84±0,2	<0,001
Kicsi HDL (mmol/L)	0,16±0,1	0,25±0,1	<0,001

ApoA1: apolipoprotein A1; ApoB100: apolipoprotein B100; HDL: nagy sűrűségű lipoprotein; IDL: közepes sűrűségű lipoprotein; LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein; VLDL: nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein

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

Az SLE-s betegcsoportban szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az Aix és a VLDL szint ($r = 0,31, p = 0,04$), valamint IDL-C ($r = 0,41, p = 0,006$) és az IDL-B szubfrakció ($r = 0,29; p = 0,05$) esetében is. (8. ábra a–c).

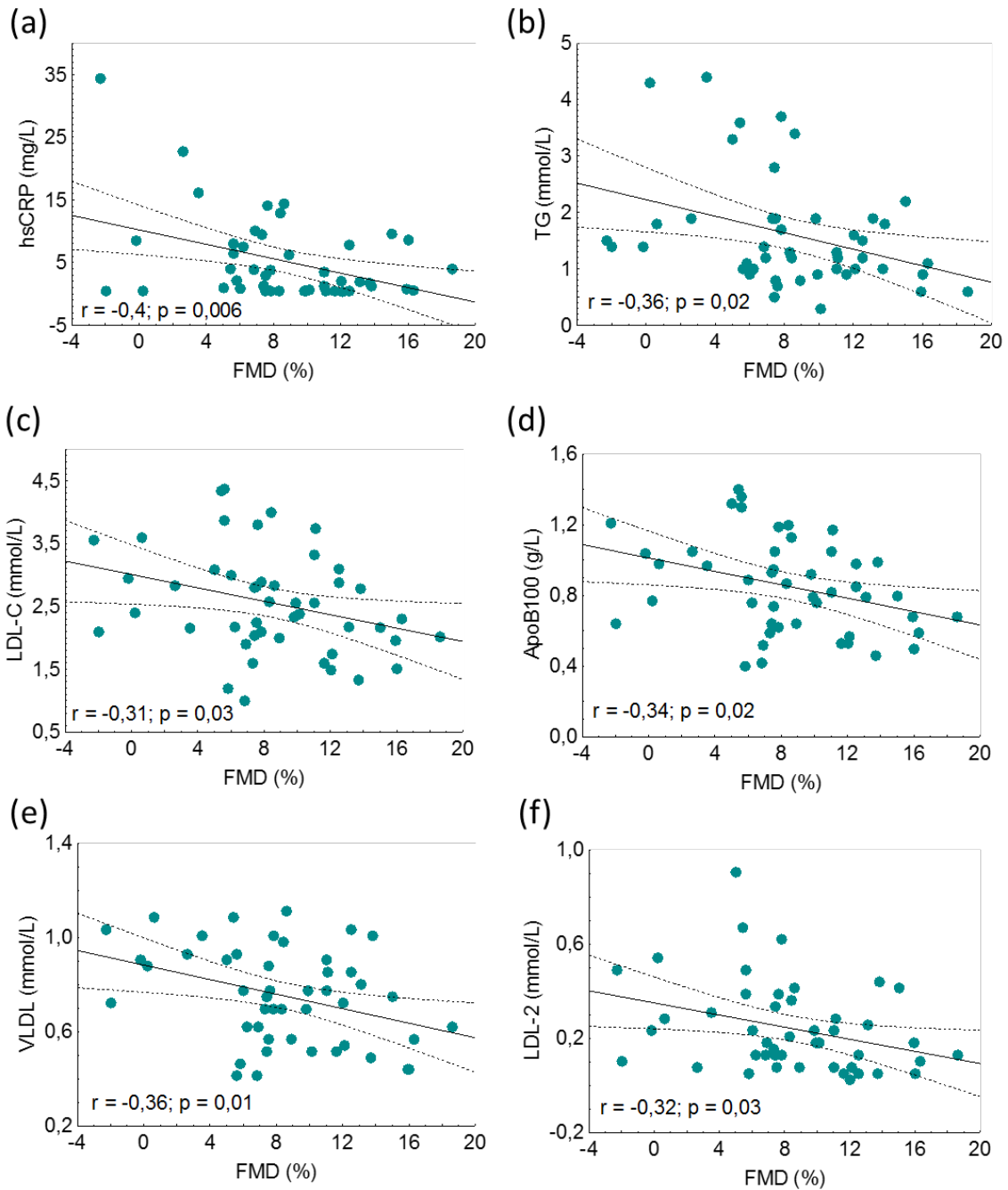
A szignifikancia határához közeli pozitív korreláció volt kimutatható az Aix és az LDL1 ($r = 0,29, p = 0,059$) (8. ábra d), a Tg ($r = 0,27, p = 0,078$), az összkoleszterin ($r = 0,30, p = 0,058$), és az ApoB100 ($r = 0,29, p = 0,057$) között az SLE-sekben.



8. ábra. Szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő betegekben az augmentációs index (Aix) korrelációja a nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (VLDL) (a), közepes sűrűségű lipoprotein (IDL-C) (b), IDL-B (c), az alacsony sűrűségű lipoprotein-1 (LDL1) (d) szubfrakciók esetén

Az Aix-hez hasonló az artériás stiffnesst jellemző másik paraméter, a PWV esetében is szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a VLDL ($r = 0,41, p = 0,007$), az IDL-C ($r = 0,4, p = 0,004$), IDL-B ($r = 0,35, p = 0,02$) és a LDL-1 ($r = 0,31, p = 0,04$) szubfrakciók között csakúgy, mint a Tg esetében ($r = 0,31, p = 0,04$).

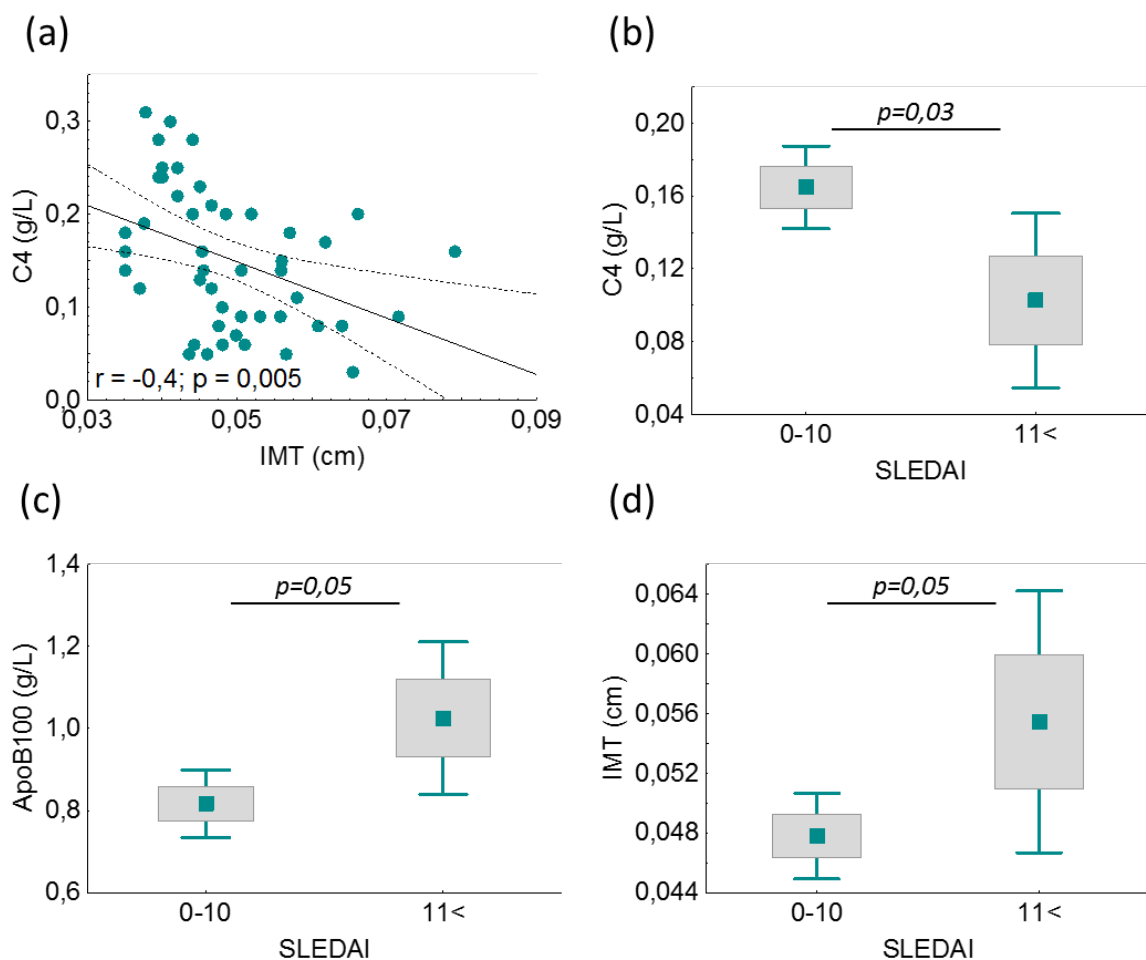
Az FMD tekintetében az SLE-s betegcsoportban szignifikáns negatív korrelációt találtunk a CRP ($r = -0.4; p = 0.006$), a Tg ($r = -0.36; p = 0.02$), az LDL-C ($r = -0.31; p = 0.03$), az ApoB100 ($r = -0.34; p = 0.02$), a VLDL ($r = -0.36; p = 0.01$) és a LDL-2 szubfrakció ($r = -0.32; p = 0.03$) között. (**9. ábra**).



9.ábra. Szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő betegeknél az áramlás mediált vazodilatáció (FMD) korrelációja a C-reaktív protein (CRP) **(a)**, a triglicerid (TG) **(b)**, az alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin (LDL-C) **(c)**, az apolipoprotein B (ApoB) **(d)**, a nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (VLDL) szubfrakció **(e)** és az LDL2 szubfrakció **(f)** esetén

Az SLE-s populációban a cIMT szignifikáns negatív korrelációt mutatott a C4 szintekkel ($r = -0,4; p = 0,005$). **(10. ábra)**.

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



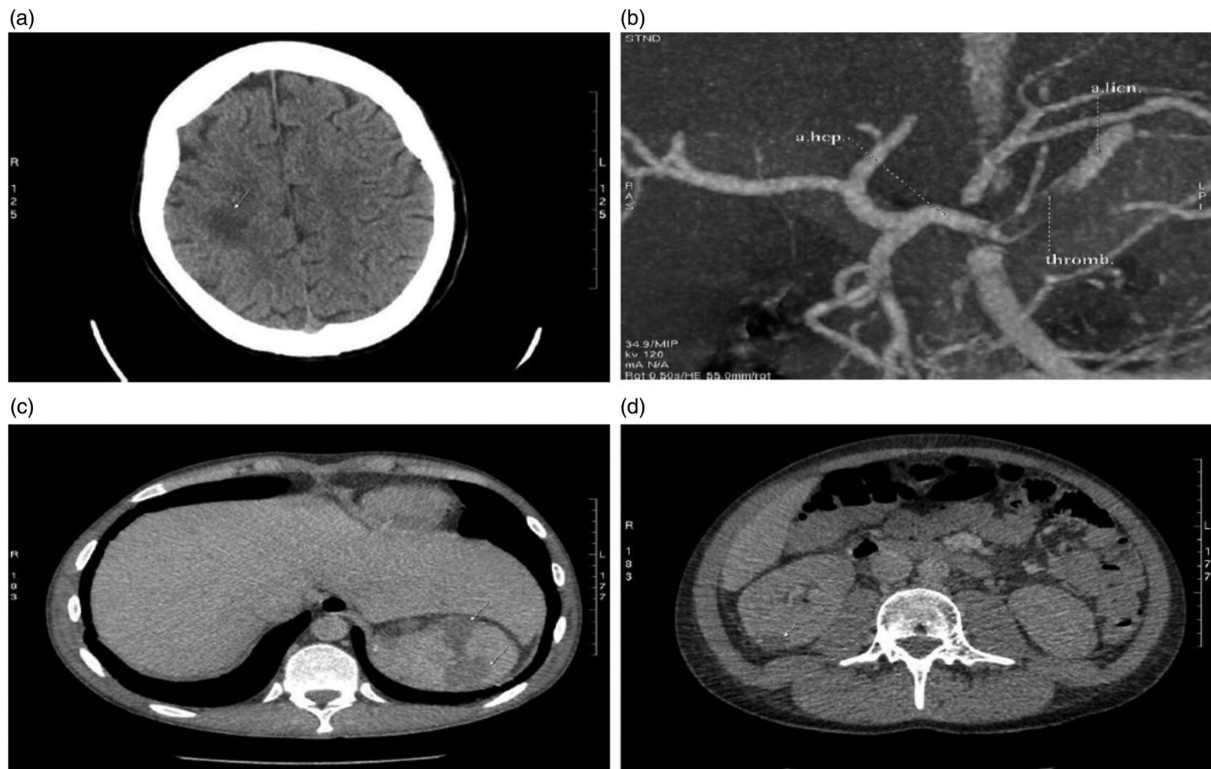
10. ábra. Korreláció SLE-s betegeknél a C4 szint és az áramlás mediált vazodilatáció között (FMD) (a) a C4 és az SLEDAI (b) az apolipoprotein B (ApoB) és az SLEDAI (c) valamint a carotis-intima media vastagság (cIMT) és az SLEDAI között (d). Alacsony vagy közepes betegségaktivitású csoport: SLEDAI = 0–10; a magas vagy nagyon magas betegség aktivitású csoport: SLEDAI < 11.

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

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

7.4 SLE és a CAPS társulása egy esetünk kapcsán

A 16 éves kaukázusi rasszhoz tartozó férfinél SLE igazolódott a fotoszenzitivitás, pillangószárny eritéma, pozitív ANA, anti-dsDNA, anti-SS-A, anti-SS-B és anti-CL antitestek, lupus antikoaguláns jelenléte, valamint alacsony komplement szintek alapján. Az antifoszfolipid antitestek jelenléte és a korábbi magasra terjedő alsó végtagi mélyvénás trombózis antifoszfolipid szindróma és SLE társulása mellett szólt. Ekkor antikoaguláns terápia mellett kortikoszteroid kezelés és klorokvin indult. Az ezt követő két évben a betegség az alkalmazott kezelés mellett remisszióban volt. Majd relapszus következett be magas We, thrombocitopénia és lupus nefritisz következményes akut vesekárosodás mellett, ekkor kezelését mikofenolát-mofetillel egészítettük ki. Három hónappal később ismételt hospitalizáltuk antikoaguláns kezelés mellett jelentkező mélyvénás trombózis és lupus nefritisz miatt. A K-vitamin antagonistát vesefunkcióhoz illesztett alacsony molekulásúlyú heparinra (LMWH) cseréltük és ciklofoszfamid terápiát indítottunk. Átmenetileg állapota javult, majd infektív szövődmenyként colitis tüneteivel jelentkezett. A felvételi laborokban magas gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek és romló trombotopénia volt észlelhető. Metronidazol mellett a colitis szanálódott, de mélyülő anémiát és trombotopéniát észleltünk, mellyel párhuzamosan felső végtagra lokalizált parézist detektáltunk és hasi fájdalmai is fokozódtak. A sürgősséggel elvégzett koponya, mellkas, has és kismedence CT során a jobb arteria cerebri media területi isémiás lézió mellett a truncus cöliakus trombózisa, valamint a jobb vese és a lép infarktusa ábrázolódtott (**11. ábra**).



11. ábra. Komputertomográfia képe az arteria cerebri media területi isémiás károsodásról (a), a truncus coliacus trombózisról (b), a lép infarktusról (c) és a veseinfarktusról (d).

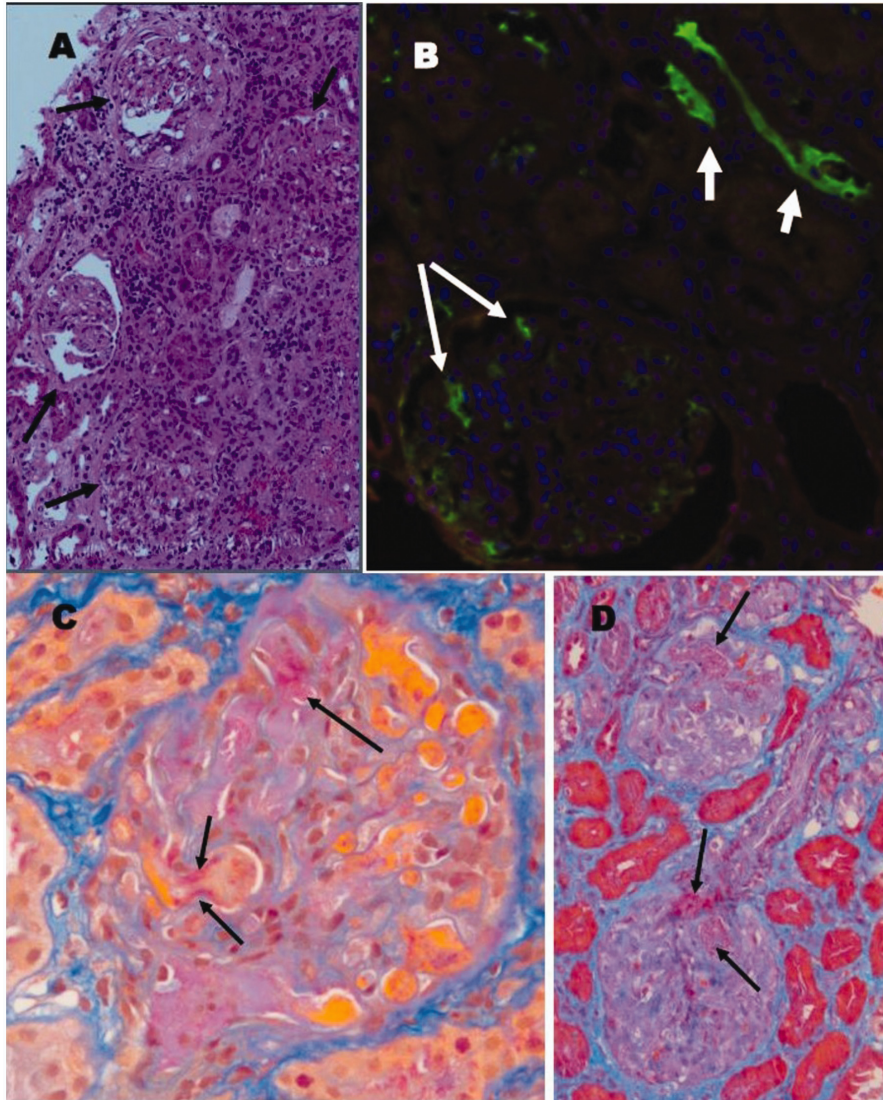
Immunszerológiai vizsgálatok jelentősen emelkedett anti-dsDNS antitest és anti-beta2GPI elleni antitest szinteket mutattak. A kenetben fragmentocitákat azonosítottunk. Trombotikus trombocitopéniás purpura (TTP) és hemolitikus urémiás szindróma (HUS) kizárására ADAMTS13 és anti-H faktor elleni antitest vizsgálat történt negatív eredménnyel. Vesebiopszia is történt, mely trombotikus nefropátiát igazolt.

7.4.1 Az SLE asszociált CAPS vesezövődményei és szövettani vizsgálata

A szövettani vizsgálat a vese thrombotikus érintettsége mellett szólt. Trichrome festéssel igazoltuk a mikrotrombusok jelenlétét a vese arteriolákban és glomeruláris kapillárisokban. Összességében a szövettani vizsgálat II-es klasszifikációjú lupus nephritist igazolt a 2003-ban elfogadott International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) klasszifikáció alapján, melyhez trombotikus mikroangiopatia is társult.

A kapillárisok trombotikus okklúziója krónikus mezangio-proliferatív glomeruláris károsodáshoz vezetett (**12. ábra A-D**). A fibrin immunofluoreszcens festése igazolta a

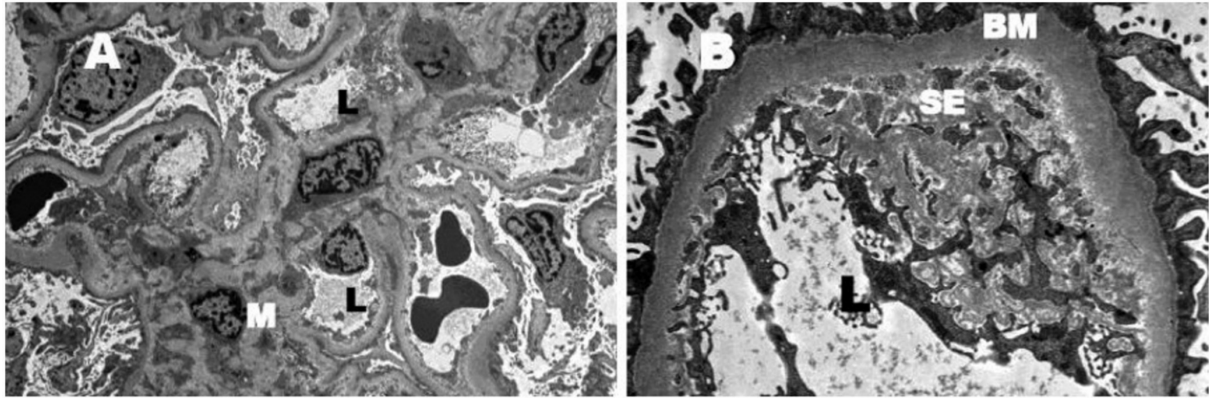
kapilláris okklúziót (B hosszú nyíl), valamint számos, fibrin gazdag trombus (zöld fluoreszcencia) mutattunk ki intersticiálisan is (B vastag nyíl). Mindezen eltérések a CAPS renális manifesztációját igazolták.



12. ábra. Fénymikroszkópos felvétel hematoxin-eosin festés, mely az SLE asszociált mesangioproliferatív károsodást (nyilak) okozó multiplex kapilláris trombózisokat mutatja be (a); Fibrin immunfluoreszcens jelzése során mind a glomeruláris kapillárisokban (hosszú nyilak) mind az intersticialis vaszkulaturában (vastag nyilak) fibrin dús trombusok igazolódtak (zöld fluoreszcencia) (b); Trikróm festés során láthatóvá váltak a fibrin dús trombusok részben szubendoteliális régióban elhelyezkedve (nyilak) (c,d).

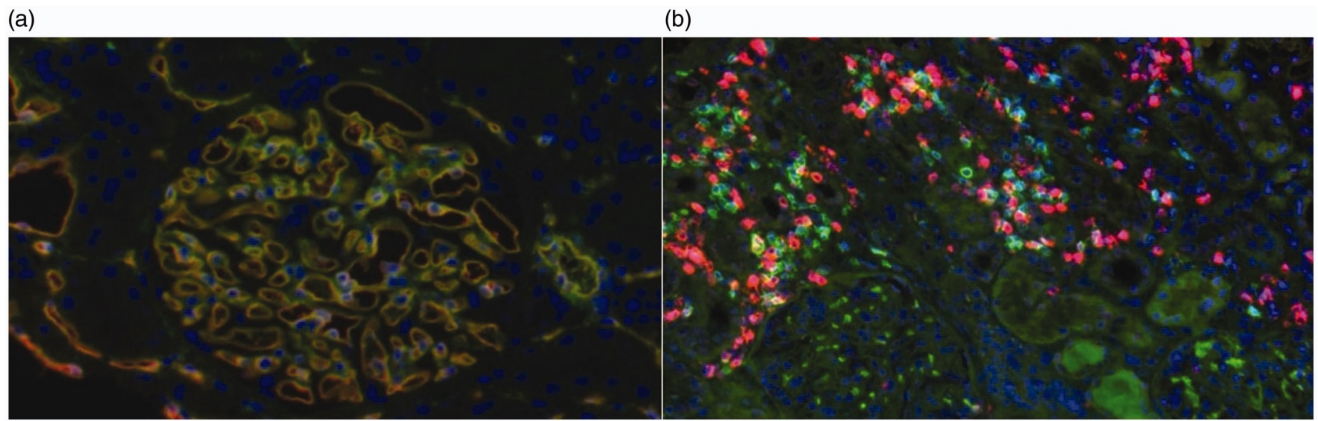
Az elektronmikroszkópos képek a glomerulus bazál membrán megvastagodását és az endoteliális és subendoteliális tér károsodását támasztották alá, ami szintén a CAPS-asszociált

nefritisz mellett szólt (**13. ábra**). Az elektronmikroszkóp 10.000x nagyítása során (**13. ábra B**) láthatóvá vált egy elektron-lucens subendoteliális sáv formájában a bazál membránról leváló endothel sejtek és sejtörmelék által létrehozott amorf mintázat.



13. ábra. Elektronmikroszkópos felvétel bazál membrán megvastagodásról és katasztrofa atifoszfolipid szindróma (CAPS) asszociált endoteliális-subendoteliális károsodásról; Kisnagyítású felvételen már látszik a bazál membrán megvastagodása valamint a kapillárisok intima változása (L: kapillaris lumen; M: mezangium) (A); a nagy nagyítású képen pedig láthatóvá válik, ahogy a bazál membránról az endotél sejtek leválnak és a sejtörmelékekkel együtt egy elektron-lucens subendoteliálisan (SE) elhelyezkedő amorf mintázatot öltenek (B)

További vizsgálatainkhoz kettős immunfluoreszcens jelölést használtunk. Az anti-komplement C9 antitest (zöld fluoreszcens jelölés) és az endoteliális marker CD34 (piros fluoreszcens jelölés) segítségével vizualizáltuk a komplement kaskád részeként kialakuló membrán attack komplexet, mely egyértelműen bizonyította a subendoteliális és endoteliális lerakódását a glomeruláris kapillárisokban és az intersticiális vaszkulátúrában egyaránt (**14. ábra a**). Végül pedig immuno-inflammatorikus komponensek jelölése céljából szintén kettős immunofluoreszcens festést használtunk, mind a T-sejtek (vörös fluorszcens), mind a B-sejtek (zöld fluoreszcens) identifikálhatóak voltak, mely alátámasztja, hogy a trombotikus okklúzió okozta vaszkuláris károsodás patomechanizmusában a sejtes immunválasznak is lényeges szerepe volt (**14. ábra b**).



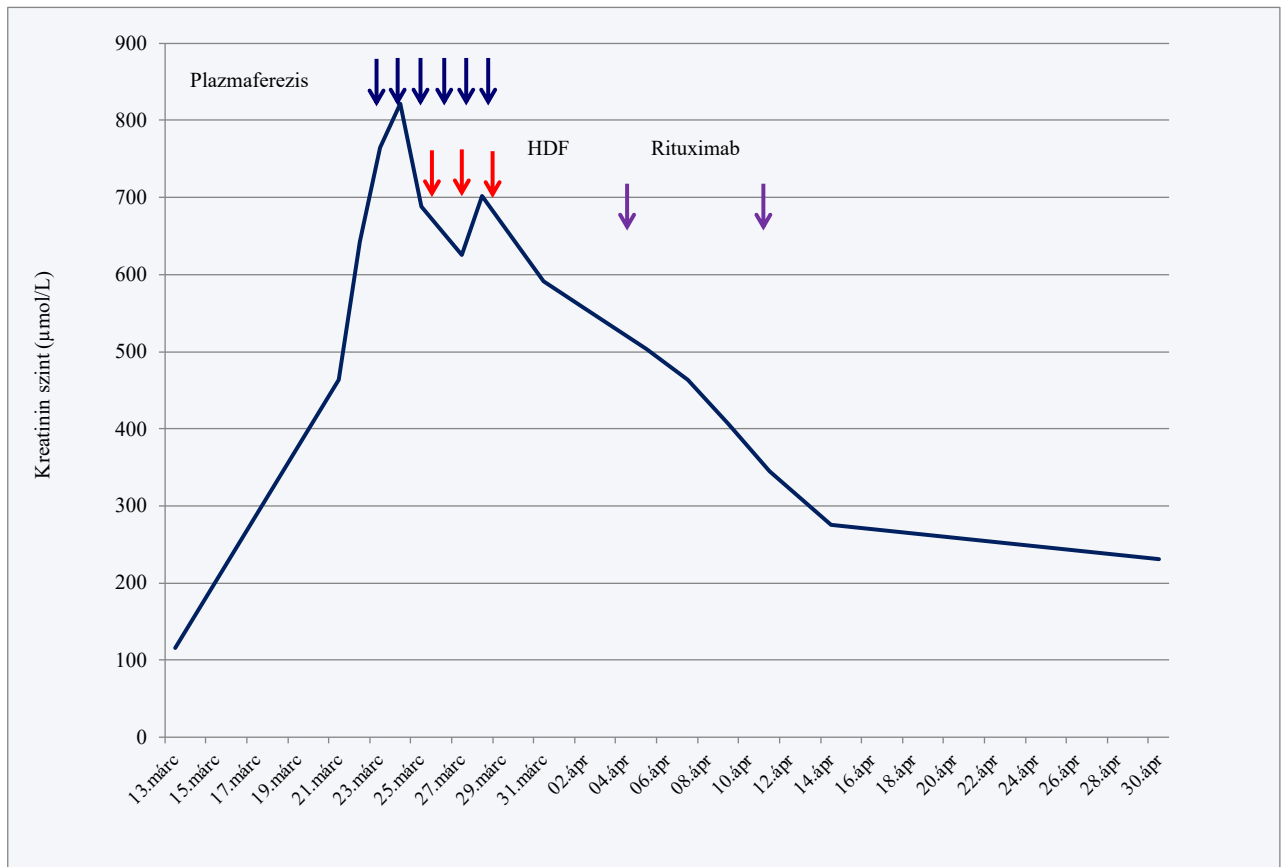
14. ábra. Kettős immunfluoreszcens jelölés a membrán attack komplex (a) és a pan-T és B-sejtek esetén (b), mely igazolja a sejtes immunválasz szerepét is a trombotikus folyamat kialakulásában.

7.4.2 Az SLE asszociált CAPS kezelése betegünk esetében

Az antifoszfolipid antitestek jelenléte, a négy szervet érintő trombotikus manifesztáció és a hisztopatológiailag igazolt kisér okklúzió alapján az SLE asszociált CAPS diagnózis felállítható volt. Triggerként feltehetően a megelőző gastrointesztinális infekció szerepelt, mely elindította a trombotikus kaszkádot. A folyamat a komplement aktiváció és a sejtes immunválasz és a T és B sejt mobilizálásán keresztül öngerjesztővé vált, így hozva létre a trombotikus manifesztációkat és következményes isémiás károsodásokat.

A kezelés fő célja a trombotikus kaszkád megszüntetése és a proinflammatorikus citokinek termelésének csökkentése volt. A korábban indított LMWH kezelést a vesefunkcióhoz illesztve folytattuk 2x0,2 mg dózisban. A redukált dózis nemcsak a beszűkült vesefunkció miatt volt szükséges, hanem hogy az arteria cerebri media területi isémiá vérzéses transzformációját megelőzzük. Az immunszuppresszáns kezelés részeként a kortikoszteroid dózisát 1 mg/tskg-ra emeltük, így naponta 1x80 mg parenterális metilprednizolont alkalmaztunk, továbbá 40 ml/testtömeg kg plazmaferezis kezelést kezdtünk, melyet másnaponta végeztünk el összesen 6 alkalommal. Az alkalmazott terápia mellett a hemoglobin és a trombocita szint javulni kezdett, illetve a jobb felső végtagi parézis oldódott. Ugyanakkor minden terápiás erőfeszítésünk ellenére a beteg szérum kreatinin szinttel jellemezhető vesefunkciója tovább romlott, a beteg oligo-anuriássá vált, így nefrológiai konzíliumot követően a hemodiafiltráció mellett döntöttünk, melyet másnaponta összesen 3 alkalommal végeztünk el. A krónikus vesekárosodás és a tartós hemodiafiltráció elkerülése végett, tekintettel a vese szövettanilag igazolt B-sejtes

infiltrációjára, anti-CD20 monoklonális antitest rituximab kezelést kezdtünk. A beteg összesen 2x1 g rituximabot kapott intravénásan megfelelő premedikációt követően. Az alkalmazott kombinált antitrombotikus, immunszuppresszáns kezelést követően a vesefunkció rapidan javult, a vizelet mennyisége normalizálódott, a szérum kreatinin szintje csökkent, így ismételt hemodiafiltrációra nem volt szükség. Az **15. ábrán** mutatjuk be a szérum kreatininszint változását a betegség lefolyása során, illetve nyíllal jelöljük a terápiás modalitásokat.



15. ábra. A szérum kreatinin változása a betegség lefolyása során; HDF: hemodiafiltráció

8 Az új eredmények összefoglalása

Az aktív SLE-s betegek vizsgálata során:

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

SLE asszociált CAPS esetünk feldolgozása során:

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

9 Megbeszélés

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

Ismert, hogy a kardiovaszkuláris mortalitás szignifikánsan magasabb SLE-s betegekben [159-161], továbbá azt is kimutatták, hogy habár az SLE összmortalitása az elmúlt évtizedek alatt kedvezően alakult, ugyanakkor ez a csökkenés nem volt megfigyelhető kardiovaszkuláris eredetű mortalitás tekintetében [162]. Vizsgálatunk jelentőségét az adja, hogy ez az első olyan klinikai tanulmány, amiben egyszerre vizsgáltuk a lipid profil eltéréseit továbbá a lipoprotein szubfrakció analízist végeztünk és ezen eredményeinket vetettük össze a gyulladáisos markerekkel és a korai ateroszklerózist detektáló non-invazív vizsgálatokkal.

Az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában jól ismert az LDL-C központi szerepe, ugyanakkor kevesse feltárt, hogy a trigliceridben gazdag lipoproteinek és ezek remnantjai milyen szerepet töltenek be ebben a folyamatban [163]. Fontos kiemelni, hogy a remnant részecskék, különösen a kis VLDL és az IDL részecskék tömegük legalább 30%-át koleszterin alkotja és akár 4x több koleszterint tartalmaznak, mint az LDL. A VLDL-nek és remnantjainak magas az ApoE és ApoC3 tartalma, mely lehetővé teszi ezen részecskék számára az érfalon való átjutást és kikötődésüket a szubendoteliális térben [164]. A remnant részecskék hasonló ütemben jutnak be a szubendoteliális térbe, kilépésük azonban lassú, ezáltal a makrofágok könnyebben tudják a remnantokat internalizálni így elősegítve a habos sejt képződését [165]. A trigliceridben gazdag lipoproteinek csökkentik a fokális adhéziós kinázok autofoszforylációját és ezáltal a foszfatidilinozitol 3-kináz/protein kináz B (Akt) jelátviteli útvonal gátolt, ami a nitrogén-monoxid szintáz (NOS) inaktivációjához vezet, és ezáltal csökken az endotél nitrogén monoxid (NO) szintézise. Továbbá a plazmában felszaporodott trigliceridben gazdag lipoproteinek emelik az asszimétrikus dimetil-arginin (ADMA) szérumszintjét, amely a NOS endogén inhibitora. Valamint kiemelendő az is, hogy ezen lipoproteinek elősegítik az endotelin-1 (ET-1) felszabadulást, amely vaszkuláris simaizomsejtek tónusának fokozódása révén vazokonstriktiót hoz létre, illetve simaizomsejtek proliferációját okozza. Összességében egy proinflammatorikus, protrombotikus állapot jön létre fokozott oxidatív stressz mellett. A protrombotikus állapot kialakulásában továbbá szerepe van a hiperviszkozitásnak és a fokozott trombocita aggregációnak is, melyek kialakulásért szintén a trigliceridben gazdag lipoproteinek tehetők felelőssé [166].

Habár korábban történtek humán vizsgálatok, melyek azt támasztják alá, hogy a remnant lipoprotein részecskék, főképp az IDL és a kisebb VLDL, az ateroszklerózis súlyosságának vagy lefolyásának önálló prediktorai [167], szerepüket ezidáig az SLE-ben észlelhető akcelerált ateroszklerózisban nem tisztázták. Egy korábbi vizsgálatban leírták, hogy magasabb SLEDAI esetén magasabb volt az aterogén lipoproteinek aránya, főképp a kis VLDL részecskéké, valamint szignifikáns korrelációt találtak az ApoB100:ApoA1 arány és a SLEDAI-val jelzett betegség aktivitás között. Vizsgálatainkban szignifikánsan magasabb ApoB100 szintet találtunk a magas/nagyon magas SLEDAI betegcsoportban az alacsony/közepes betegség aktivitású SLEDAI csoporthoz viszonyítva. Jelen eredményünk is azt támasztja alá, hogy a gyulladásoz folyamatoknak szerepe van a lipid eltérések kialakulásában. Továbbá kimutattuk, hogy a klinikailag aktív SLE-s betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt a VLDL és szignifikánsan alacsonyabb az IDL szubfrakció szintje.

Irodalmi adatok alapján elmondható, hogy SLE-s betegekben az artériás stiffness emelkedett a kontroll csoporthoz képest [168-170]. Ezt erősítette meg Mendosa és mtsai által nemrég publikált 49 vizsgálat metaanalízisét összegző tanulmány is [168]. Továbbá arra is történtek vizsgálatok, hogy az ateroszklerotikus plakk propagációjával párhuzamosan romlik az artériás stiffness is SLE-s betegekben [171]. Egy másik tanulmányban leírták a stiffness paraméterek és a cIMT közötti korrelációt [172]. Az emelkedett artériás stiffness így felhívja a figyelmet a fokozott kardiovaszkuláris kockázatra és a mielőbbi adekvát, kardiovaszkuláris rizikót csökkentő terápia elindításának fontosságára. Vizsgálatunk megerősítette, hogy az artériás stiffness leíró augmentációs index szignifikánsan magasabb volt az SLE-s betegpopulációban a kontroll csoporthoz viszonyítva. Az augmentációs index és a VLDL, IDL-B és IDL-C közötti szignifikáns pozitív korreláció szintén azt támasztja alá, hogy a trigliceridben gazdag lipoproteineknek szerepe van a korai ateroszklerózis folyamatában. Többszörös regressziós analízis során kimutattuk, hogy az IDL-C az Aix független prediktora, ezen megállapításunk csak tovább erősíti a trigliceridben gazdag lipoproteinek szerepét az SLE asszociált vaszkuláris komplikációk patomechanizmusában.

Amíg az artériás stiffness paraméterek és a cIMT értékét egyéb környezeti faktorok nem befolyásolják, addig az FMD egy sokkal érzékenyebb metodika, a vizsgálati eredményét számos egyéb tényező is befolyásolhatja [97]. Vizsgálatunk során a cIMT szignifikánsan magasabbnak bizonyult a magas/nagyon magas betegség aktivitású csoportban, amely alátámasztja az inflammatorikus folyamatok szerepét az ateroszklerózis okozta artériás érfali

remodellációban már fiatal életkorban is. Korábbi tanulmányok során az FMD szignifikánsan alacsonyabb volt SLE-s betegekben a kontroll csoporthoz bizonyítva [168,173]. Az FMD tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között, illetve szintén nem mutatkozott szignifikáns eltérés a magas/nagyon magas és az alacsonny/közepes betegség aktivitású csoportokban sem. Ugyanakkor elmondható, hogy szignifikáns negatív korrelációt észleltünk az SLE-s betegcsoportunkban az FMD és a CRP, Tg, LDL-C, ApoB100, VLDL és az LDL2 között. Az irodalmi adatoktól eltérő eredményünk a fentebb részletezett, környezeti hatásokra érzékeny metodikából származhat.

Egy korábbi tanulmányban azt találták, hogy az L5 LDL (elektronegatív, kicsi-sűrű LDL) szubfrakció szignifikánsan korrelál a magasabb cIMT és emelkedett PWV értékekkel. Vizsgálataikat gyors fehérje liquid kromatográfiával végezték el [174]. Jelen vizsgálatunkban a nagyobb esetszám ellenére sem tudtunk szignifikáns korrelációt kimutatni a PWV és az egyes LDL szubfrakciók között. Ennek lehetséges magyarázata a bevont betegek fiatalabb életkora és az eltérő metodika lehetett.

A korábbi irodalmi adatokkal megegyezően a kontroll csoportban jelen vizsgálatunk sem mutatott ki semmilyen szignifikáns összefüggést a non-invazív képalkotó eljárások (cIMT, FMD, PWV, Aix), valamint a lipid és gyulladásos paraméterek tekintetében. Ezt magyarázhattja, hogy a kontroll csoport is főképp fiatal nőkből állt [102,174]. Az, hogy a kontroll csoportot tekintve nem találtunk szignifikáns összefüggést a vaszkuláris képalkotó vizsgálatok, valamint és a lipid és gyulladásos markerek között arra utal, hogy az SLE-s betegpopulációban észlelt vaszkuláris, lipid és gyulladásos markerekben megjelenő eltérések betegség specifikusak és az SLE asszociált diszlipidémiának és gyulladásnak köszönhetően alakulnak ki.

A 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) reductáz gátló statinok az LDL-C csökkentése mellett számos egyéb pleiotrop hatással bírnak. Vannak vizsgálatok, melyek azt mutatják, hogy az artériás érfalban létrejövő immunfolyamatokat gátolják és kedvezően befolyásolják a betegség aktivitást is [175]. Ugyanakkor megemlítendő, hogy korábbi nem-kontrollált vizsgálatokban a statin kezelés mellékhatásaként leírtak néhány lupushoz hasonló tünetegyüttest, autoimmun heptatitist, subakut kután lupust vagy dermatomyositist [176]. Ezen mellékhatások kialakulásában két lehetséges patomechanizmus merül fel. Az egyik, hogy a statinok a sejtek apoptózisát erősítik, és az így kiszabaduló sejtmagi antigének elősegítik az

autoantitest termelődést [177]. A másik lehetséges mechanizmus szerint a statinok közvetlenül a T-limfocitákra hatnak, a Th2 javára eltolják a Th1 és Th2 sejtek közötti egyensúlyt, ami B-sejt aktivitáshoz és autoantitest termelődéshez vezet [178]. Ugyanakkor azt fontos hangsúlyozni, hogy a statin terápiát követően lupus szerű tünetek kialakulásának az esélye csekély [179,180]. Továbbá az sem elhanyagolható a statinok kapcsán, hogy kevésbé hatnak a trigliceridben gazdag lipoproteinekre. 2015-ben publikálták a tajvani egyetem vizsgálatát, melyben több mint 4000 hiperlipidémiás SLE-s beteg és korban, nemben illesztett kontroll csoport esetében vizsgálták a statin kezelés hatását a mortalitásra és morbiditásra. Eredményeik alapján a nagy dózisú statin kezelés szignifikánsan csökkentette SLE-s betegekben csak úgy, mint a kontroll csoportban a bármilyen okból bekövetkező mortalitást, valamint szintén szignifikánsan csökkentette a koránária esemény, a stroke és a végstádiumú vesebetegség kialakulásának kockázatát [181]. Ugyanakkor mindent egybevetve felmerül, hogy SLE-ben nem a statinok a legoptimálisabb lipidsökkentő szerek és hatékonyságuk nem megfelelő a szubklinikus ateroszklerózis megelőzésében [180,182,183]. Nagy, placebo kontrollált klinikai vizsgálatok történtek, melyekben a trigliceridet csökkentő szerek kardiovaszkuláris előnyeit vizsgálták. A REDUCE-IT, a STRENGTH és a PROMINENT vizsgálatokban a tisztított omega-3 zsírsav és a szelektív peroxiszóma proliferátor aktivált receptor α modulátor pemafibrate hatását vizsgálták. A vizsgálatok eredményei a kardiovaszkuláris előnyt tekintve ellentmondóak. Ugyanakkor az újonnan megjelenő apolipoprotein C3 (ApoC3) gátlóval és az angiopoietin-related protein 3 és 5 gátlóval (ANGPTL 3 és ANGPTL5) történt klinikai vizsgálatok eredményei biztatóak, ezen eredmények pedig hozzásegíthetik az evinacumab és az apoC3 gátlók elterjedését a klinikai gyakorlatban [184]. Eredményeink alapján elmondható, hogy az SLE asszociált diszlipidémia kezelése egy lehetséges új indikációja lehet ezen, új és korszerű lipidsökkentő szereknek.

Vizsgálatunk néhány korlátját érdemes megemlíteni. A vizsgálatba bevont kevés számú férfi miatt nem állt módunkban a nemi különbségek vizsgálata. A vizsgálati populációt és a kontroll csoportot is fiatal, főképp nők alkották, így bármilyen kardiovaszkuláris történés kockázta nagyon alacsony volt. Így kijelenthető, hogy a képalkotó vizsgálatokkal detektált vaszkuláris eltérések az SLE asszociált diszlipidémia és inflammatorikus mechanizmusok következménye. Hosszútávú követéses vizsgálatok szükségesek a trigliceridben gazdag lipoproteinek SLE-ben kialakuló ateroszklerózisban betöltött pontos szerepének tisztázására. Ugyanakkor vizsgálatunk felhívja a trigliceridben gazdag részecskék és az artériás stiffness paraméterek vizsgálatának potenciális előnyeire ebben a speciális betegpopulációban.

9.2. SLE és CAPS vizsgálata egy esetünk kapcsán

A CAPS az APS egy ritka manifesztációja, melynek a mortalitása továbbra is igen jelentős, akár az 50%-ot is elérheti [142,185]. A jelenlegi irányelvek szerint a CAPS standard kezelése a heparinnal történő antikoaguláció, a nagy dózisú parenterális glükokortikoid, a plazmaferezis és/vagy az IVIG együttes alkalmazása.

A rituximab egy kiméra anti-CD20 elleni monoklonális antitest, mely B sejt depléciónak révén immunszuppressziót okoz [186]. Gátolja az IgG termelődését és elősegíti a regulatorikus B sejt populáció megjelenését, mely IL-10 termelődése révén negatív feedback-et jelent az autoimmun folyamatokban [187]. Vizsgálatok kimutatták, hogy rituximab és ciklofoszfamid kezelést követően az antikardiolipin IgG titer szignifikánsan csökken [188]. A CAPS egyes manifesztációi a SIRS megjelenéséhez köthetők, mely kialakulásában a proinflammatorikus citokineknek (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6) jelentős szerepe van. A rituximab B-sejt depletáló hatása révén csökkenhet ezen citokinek aránya, mely egy additív tényezője lehet rituximab kedvező hatásának CAPS-ban [189]. Korábbi esetismertetések alapján a rituximab refrakter vagy rekurrens CAPS kezelésében jótékony hatású lehet. Berman és mtsai a CAPS regiszter adatait elemezve kimutatták, hogy a regiszter adatai alapján 20 beteg részesült rituximab kezelésben. 12 beteg esetében a rituximabot másodvonalbeli terápiaként használták, míg 8 beteg esetében elsővonalbeli kezelés volt a standard medikáció mellett. Az elsővonalbeli kezelés indoka 2 beteg esetében a limfóma mint alapbetegség volt, míg 6 beteg már a diagnózis felállításakor is kritikus állapotban volt. A rituximabot másodvonalbeli terápiaként refrakter trombocitopénia, illetve újonnan manifesztálódó trombotikus esemény miatt alkalmazták. A kórkép ritaritása miatt a terápiás stratégiát tekintve nincsen egységes álláspont, vagy 4 héten át 375 mg/m² dózisban, vagy kétszer 500-1000 mg-ot alkalmaztak 7 vagy 14 nap különbséggel [142,190]. A kimenetelt tekintve elmondható, hogy 4 beteg meghalt és 16 beteg felépült a CAPS-ból, ami a mortalitást tekintve egy jelentős javulást mutatott, hiszen a rituximabbal kezelt betegek esetében a mortalitás 20%-ra csökkent [150]. A betegek átlagos követési ideje 9,5 hónap volt, mely alatt ismételt trombotikus esemény nem következett be. Az antitest profilt tekintve elmondható, hogy a betegek felében az antifosfolipid antitest pozitívitás perzisztált.

Rymarz és mtsai egy 35 éves primer APS-ben szenvedő nő esetét mutatták be, akinél CAPS alakult ki. Az elvégzett vesebiopszia trombotikus angiopátiát igazolt. Az antikoaguláns kezelést, valamint a glükokortikoid kezelést először plazmaferezissel, majd IVIG-gel egészítették ki, melynek hatására jó terápiás választ értek el. Majd a CAPS diagnózisától

számított 3 hónap múlva ismételt emelkedő titerű lupus antikoagulánst és emelkedő szérum kreatinin szintet észleltek. Rituximab adása mellett sikeresen kivédtek a CAPS relapszusát [190]. Stanescu és mtsai 2021-ben publikálták egy 61 éves férfi esetét, akinek SLE asszociáltan CAPS alakult ki. A klinikai manifesztációk közül az akut vesekárosodás emelhető ki, mely miatt átmenetileg hemodialízis kezelésre is szükség volt. A vesebiopszia trombotikus mikroangiopátiát igazolt. A standard kezelés (antikoaguláció, glükokortikoid és plazmaferezis) mellett rituximab adása mellett döntöttek (2x1000 mg iv., 7 nap különbséggel), melyet követően 1 hónapon belül a vesefunkció normalizálódott [191].

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

10 Összefoglalás

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

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

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

IDL-C, az IDL-B és a LDL-1 szubfrakciók között. Az FMD tekintetében az SLE-s betegcsoportban szignifikáns negatív korrelációt találtunk a CRP, a Tg, az LDL-C, az ApoB100, a VLDL és a LDL-2 szubfrakció között. A cIMT szignifikáns negatív korrelációt mutatott a betegség aktivitást jellemző C4 szintekkel SLE-sekben. Az alacsony betegség aktivitású SLEDAI csoportban azt találtuk, hogy a C4 szint szignifikánsan magasabb volt, míg az ApoB100 és a cIMT szignifikánsan alacsonyabb volt.

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

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

11 Summary

SLE is associated with high cardiovascular morbidity and mortality. In addition to traditional and SLE-specific risk factors, a complex immuno-inflammatory process is responsible for the accelerated atherosclerosis in SLE. The role of LDL-C in the atherosclerosis pathway is well known, but less is known about the role of triglyceride-rich lipoproteins. Non-invasive imaging techniques are suitable for the characterisation of subclinical atherosclerosis. Previous studies have shown that cIMT is significantly higher in patients with SLE, and studies have also been performed with FMD characterizing endothelial dysfunction. The results of previous studies have confirmed that the augmentation index and pulse wave velocity are significantly higher in the SLE patients. This is the first study evaluating vascular diagnostic tests, lipid and lipoprotein subfraction profile and immuno-inflammatory markers of the SLE patients.

We have enrolled 51 active patients with SLE and 41 age- and sex-matched controls. To establish SLE diagnose, SLICC/ACR 2012 criteria was used, and reclassification has been taken according to the currently valid EULAR/ACR 2019 criteria. Exclusion criteria were active lupus nephritis, previous major cardiovascular disease or pregnancy. In addition to routine laboratory investigations (blood count, liver and kidney function, CRP), IL-6 and antibody profile were performed. Their lipid parameters were assessed by Lipoprint gelelectrophoresis. In addition, FMD, cIMT, Aix and PWV were determined.

Our results showed that there was no significant difference in traditional cardiovascular risk factors between the age- and sex-matched control group and the SLE group. Inflammatory markers (CRP, IL-6) were significantly higher in the SLE patient population compared to the control group. In terms of lipid parameters, significantly lower HDL-C level and significantly higher Tg, ApoA1 and ApoB levels were found in patients with SLE. Aix positively correlated with VLDL, IDL-C and IDL-B subfractions in subjects with SLE. Marginally but significant positive correlation was detected between Aix and LDL-1, Tg, total cholesterol and ApoB100 levels in SLE patients. For PWV, a significant positive correlation was also found between Tg, VLDL, IDL-C, IDL-B and LDL-1 subfractions. As for FMD, a significant negative correlation was found between CRP, Tg, LDL-C, ApoB100, VLDL and LDL-2 subfractions in the SLE patient group. cIMT showed a significant negative correlation with C4 levels, a marker of disease activity in SLE patients. In the low disease activity SLEDAI group, we found that C4 levels were significantly higher, whereas ApoB100 and cIMT were significantly lower.

Our results demonstrate the possible role of SLE-associated lipid abnormalities and inflammatory processes in early atherogenesis and underline the importance of vascular parameter measurement, especially the determination of arterial stiffness parameters in SLE patients.

SLE is often associated with APS. CAPS is a rare, potentially life-threatening subset of APS. Usually a precipitating factor can be detected in the pathomechanism of CAPS. One of the diagnostic criteria is the demonstration of histologically proven small vessel occlusion, the thrombotic microangiopathy. We were among the firsts to publish the efficacy of rituximab treatment in CAPS complicated by acute kidney injury. Immunohistochemical evidence of intrarenal T- and B-lymphocyte accumulation and complement activation demonstrates the efficacy of rituximab treatment and confirms its place in the treatment of CAPS.

12 Tárgyszavak

Tárgyszavak: szisztémás lupus erythematosus, vaszkuláris markerek, trigliceridben gazdag lipoproteinek, katasztrófális antifosfolipid szindróma, rituximab

Keywords: systemic lupus erythematosus, vascular markers, triglyceride-rich lipoproteins, catastrophic antiphospholipid syndrome, rituximab

13 Köszönetnyilvánítás

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14 Irodalom

1. Mallavarapu, R.K.; Grimsley, E.W. The history of lupus erythematosus. *South Med J* **2007**, *100*, 896-898, doi:10.1097/SMJ.0b013e318073c9eb.
2. Smith, C.D.; Cyr, M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* **1988**, *14*, 1-14.
3. Robert, N.A. The History of Lupus Erythematosus and Discoid Lupus: From Hippocrates to the Present. **2016**, doi: 10.35248/2684-1630.16.1.102.
4. Weckerle, C.E.; Niewold, T.B. The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clin Rev Allergy Immunol* **2011**, *40*, 42-49, doi:10.1007/s12016-009-8192-4.
5. Rees, F.; Doherty, M.; Grainge, M.J.; Lanyon, P.; Zhang, W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)* **2017**, *56*, 1945-1961, doi:10.1093/rheumatology/kex260.
6. Bertsias, G.K.; Salmon, J.E.; Boumpas, D.T. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* **2010**, *69*, 1603-1611, doi:10.1136/ard.2010.135186.
7. Arnaud, L.; Mertz, P.; Gavand, P.E.; Martin, T.; Chasset, F.; Tebacher-Alt, M.; Lambert, A.; Muller, C.; Sibilia, J.; Lebrun-Vignes, B.; et al. Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis* **2019**, *78*, 504-508, doi:10.1136/annrheumdis-2018-214598.
8. Achtman, J.C.; Werth, V.P. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* **2015**, *17*, 182, doi:10.1186/s13075-015-0706-2.
9. Yu, C.; Chang, C.; Zhang, J. Immunologic and genetic considerations of cutaneous lupus erythematosus: a comprehensive review. *J Autoimmun* **2013**, *41*, 34-45, doi:10.1016/j.jaut.2013.01.007.
10. Poole, B.D.; Scofield, R.H.; Harley, J.B.; James, J.A. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* **2006**, *39*, 63-70, doi:10.1080/08916930500484849.
11. Armstrong, D.L.; Zidovetzki, R.; Alarcón-Riquelme, M.E.; Tsao, B.P.; Criswell, L.A.; Kimberly, R.P.; Harley, J.B.; Sivils, K.L.; Vyse, T.J.; Gaffney, P.M.; et al. GWAS

- identifies novel SLE susceptibility genes and explains the association of the HLA region. *Genes Immun* **2014**, *15*, 347-354, doi:10.1038/gene.2014.23.
12. Pan, Q.; Chen, J.; Guo, L.; Lu, X.; Liao, S.; Zhao, C.; Wang, S.; Liu, H. Mechanistic insights into environmental and genetic risk factors for systemic lupus erythematosus. *Am J Transl Res* **2019**, *11*, 1241-1254.
 13. Hochberg, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **1997**, *40*, 1725, doi:10.1002/1529-0131(199709)40:9<1725::AID-ART29>3.0.CO;2-Y.
 14. Petri, M.; Orbai, A.M.; Alarcón, G.S.; Gordon, C.; Merrill, J.T.; Fortin, P.R.; Bruce, I.N.; Isenberg, D.; Wallace, D.J.; Nived, O.; et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **2012**, *64*, 2677-2686, doi:10.1002/art.34473.
 15. Aringer, M.; Costenbader, K.; Daikh, D.; Brinks, R.; Mosca, M.; Ramsey-Goldman, R.; Smolen, J.S.; Wofsy, D.; Boumpas, D.T.; Kamen, D.L.; et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* **2019**, *78*, 1151-1159, doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819.
 16. Abdwani, R.; Al Masroori, E.; Abdullah, E.; Al Arawi, S.; Al-Zakwani, I. Evaluating the performance of ACR, SLICC and EULAR/ACR classification criteria in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* **2021**, *19*, 141, doi:10.1186/s12969-021-00619-w.
 17. Anders, H.J.; Saxena, R.; Zhao, M.H.; Parodis, I.; Salmon, J.E.; Mohan, C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers* **2020**, *6*, 7, doi:10.1038/s41572-019-0141-9.
 18. Weening, J.J.; D'Agati, V.D.; Schwartz, M.M.; Seshan, S.V.; Alpers, C.E.; Appel, G.B.; Balow, J.E.; Bruijn, J.A.; Cook, T.; Ferrario, F.; et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* **2004**, *15*, 241-250, doi:10.1097/01.asn.0000108969.21691.5d.
 19. Wilhelmus, S.; Alpers, C.E.; Cook, H.T.; Ferrario, F.; Fogo, A.B.; Haas, M.; Joh, K.; Noël, L.H.; Seshan, S.V.; Bruijn, J.A.; et al. The Revisited Classification of GN in SLE at 10 Years: Time to Re-Evaluate Histopathologic Lesions. *J Am Soc Nephrol* **2015**, *26*, 2938-2946, doi:10.1681/ASN.2015040384.
 20. Bajema, I.M.; Wilhelmus, S.; Alpers, C.E.; Bruijn, J.A.; Colvin, R.B.; Cook, H.T.; D'Agati, V.D.; Ferrario, F.; Haas, M.; Jennette, J.C.; et al. 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**, *93*, 789-796, doi:10.1016/j.kint.2017.11.023.
21. Fanouriakis, A.; Kostopoulou, M.; Cheema, K.; Anders, H.J.; Aringer, M.; Bajema, I.; Boletis, J.; Frangou, E.; Houssiau, F.A.; Hollis, J.; et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* **2020**, *79*, 713-723, doi:10.1136/annrheumdis-2020-216924.
 22. Arora, S.; Isenberg, D.A.; Castrejon, I. Measures of Adult Systemic Lupus Erythematosus: Disease Activity and Damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **2020**, *72 Suppl 10*, 27-46, doi:10.1002/acr.24221.
 23. van Vollenhoven, R.F.; Mosca, M.; Bertsias, G.; Isenberg, D.; Kuhn, A.; Lerstrøm, K.; Aringer, M.; Bootsma, H.; Boumpas, D.; Bruce, I.N.; et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* **2014**, *73*, 958-967, doi:10.1136/annrheumdis-2013-205139.
 24. Fanouriakis, A.; Kostopoulou, M.; Alunno, A.; Aringer, M.; Bajema, I.; Boletis, J.N.; Cervera, R.; Doria, A.; Gordon, C.; Govoni, M.; et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* **2019**, *78*, 736-745, doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089.
 25. Group, C.H.S. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* **1991**, *324*, 150-154, doi:10.1056/NEJM199101173240303.
 26. Alarcón, G.S.; McGwin, G.; Bertoli, A.M.; Fessler, B.J.; Calvo-Alén, J.; Bastian, H.M.; Vilá, L.M.; Reveille, J.D.; Group, L.S. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* **2007**, *66*, 1168-1172, doi:10.1136/ard.2006.068676.
 27. Shinjo, S.K.; Bonfá, E.; Wojdyla, D.; Borba, E.F.; Ramirez, L.A.; Scherbarth, H.R.; Brenol, J.C.; Chacón-Díaz, R.; Neira, O.J.; Berbotto, G.A.; et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* **2010**, *62*, 855-862, doi:10.1002/art.27300.

28. Floris, A.; Piga, M.; Mangoni, A.A.; Bortoluzzi, A.; Erre, G.L.; Cauli, A. Protective Effects of Hydroxychloroquine against Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediators Inflamm* **2018**, *2018*, 3424136, doi:10.1155/2018/3424136.
29. Tanaka, Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* **2020**, *23*, 465-471, doi:10.1111/1756-185X.13817.
30. Fava, A.; Petri, M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun* **2019**, *96*, 1-13, doi:10.1016/j.jaut.2018.11.001.
31. Sakthiswary, R.; Suresh, E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus* **2014**, *23*, 225-235, doi:10.1177/0961203313519159.
32. Bertsias, G.; Ioannidis, J.P.; Boletis, J.; Bombardieri, S.; Cervera, R.; Dostal, C.; Font, J.; Gilboe, I.M.; Houssiau, F.; Huizinga, T.; et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* **2008**, *67*, 195-205, doi:10.1136/ard.2007.070367.
33. Houssiau, F.A.; Vasconcelos, C.; D'Cruz, D.; Sebastiani, G.D.; de Ramon Garrido, E.; Danieli, M.G.; Abramovicz, D.; Blockmans, D.; Cauli, A.; Direskeneli, H.; et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* **2010**, *69*, 61-64, doi:10.1136/ard.2008.102533.
34. Houssiau, F.A.; Vasconcelos, C.; D'Cruz, D.; Sebastiani, G.D.; Garrido Ed, E.e.R.; Danieli, M.G.; Abramovicz, D.; Blockmans, D.; Mathieu, A.; Direskeneli, H.; et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* **2002**, *46*, 2121-2131, doi:10.1002/art.10461.
35. Morris, H.K.; Canetta, P.A.; Appel, G.B. Impact of the ALMS and MAINTAIN trials on the management of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* **2013**, *28*, 1371-1376, doi:10.1093/ndt/gfs447.
36. Sinclair, A.; Appel, G.; Dooley, M.A.; Ginzler, E.; Isenberg, D.; Jayne, D.; Wofsy, D.; Solomons, N. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus* **2007**, *16*, 972-980, doi:10.1177/0961203307084712.

37. Houssiau, F.A.; D'Cruz, D.; Sangle, S.; Remy, P.; Vasconcelos, C.; Petrovic, R.; Fiehn, C.; de Ramon Garrido, E.; Gilboe, I.M.; Tektonidou, M.; et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* **2010**, *69*, 2083-2089, doi:10.1136/ard.2010.131995.
38. Stoenoiu, M.S.; Aydin, S.; Tektonidou, M.; Ravelingien, I.; le Guern, V.; Fiehn, C.; Remy, P.; Delahousse, M.; Petera, P.; Quémeneur, T.; et al. Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Nephrol Dial Transplant* **2012**, *27*, 1924-1930, doi:10.1093/ndt/gfr553.
39. Ginzler, E.M.; Wofsy, D.; Isenberg, D.; Gordon, C.; Lisk, L.; Dooley, M.A.; Group, A. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum* **2010**, *62*, 211-221, doi:10.1002/art.25052.
40. Rovin, B.H.; Solomons, N.; Pendergraft, W.F.; Dooley, M.A.; Tumlin, J.; Romero-Diaz, J.; Lysenko, L.; Navarra, S.V.; Huizinga, R.B.; Group, A.-L.S. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* **2019**, *95*, 219-231, doi:10.1016/j.kint.2018.08.025.
41. Parodis, I.; Houssiau, F.A. From sequential to combination and personalised therapy in lupus nephritis: moving towards a paradigm shift? *Ann Rheum Dis* **2022**, *81*, 15-19, doi:10.1136/annrheumdis-2021-221270.
42. Faul, C.; Donnelly, M.; Merscher-Gomez, S.; Chang, Y.H.; Franz, S.; Delfgaauw, J.; Chang, J.M.; Choi, H.Y.; Campbell, K.N.; Kim, K.; et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* **2008**, *14*, 931-938, doi:10.1038/nm.1857.
43. Kronbichler, A.; Brezina, B.; Gauckler, P.; Quintana, L.F.; Jayne, D.R.W. Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat. *Autoimmun Rev* **2019**, *18*, 510-518, doi:10.1016/j.autrev.2019.03.004.
44. Magro-Checa, C.; Zirkzee, E.J.; Huizinga, T.W.; Steup-Beekman, G.M. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs* **2016**, *76*, 459-483, doi:10.1007/s40265-015-0534-3.

45. Suri, V.; Varma, S.; Joshi, K.; Malhotra, P.; Kumari, S.; Jain, S. Lupus myocarditis: marked improvement in cardiac function after intravenous immunoglobulin therapy. *Rheumatol Int* **2010**, *30*, 1503-1505, doi:10.1007/s00296-009-1098-x.
46. Furie, R.; Rovin, B.H.; Houssiau, F.; Malvar, A.; Teng, Y.K.O.; Contreras, G.; Amoura, Z.; Yu, X.; Mok, C.C.; Santiago, M.B.; et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* **2020**, *383*, 1117-1128, doi:10.1056/NEJMoa2001180.
47. Kraaij, T.; Kamerling, S.W.A.; de Rooij, E.N.M.; van Daele, P.L.A.; Bredewold, O.W.; Bakker, J.A.; Bajema, I.M.; Scherer, H.U.; Toes, R.E.M.; Huizinga, T.J.W.; et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* **2018**, *91*, 45-54, doi:10.1016/j.jaut.2018.03.003.
48. Morand, E.F.; Furie, R.; Tanaka, Y.; Bruce, I.N.; Askanase, A.D.; Richez, C.; Bae, S.C.; Brohawn, P.Z.; Pineda, L.; Berglund, A.; et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* **2020**, *382*, 211-221, doi:10.1056/NEJMoa1912196.
49. Morand, E.F.; Abreu, G.; Furie, R.A.; Golder, V.; Tummala, R. Lupus low disease activity state attainment in the phase 3 TULIP trials of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* **2023**, *82*, 639-645, doi:10.1136/ard-2022-222748.
50. García-Hernández, F.J.; González-León, R.; Castillo-Palma, M.J.; Ocaña-Medina, C.; Sánchez-Román, J. Tocilizumab for treating refractory haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **2012**, *51*, 1918-1919, doi:10.1093/rheumatology/kes072.
51. De Matteis, A.; Sacco, E.; Celani, C.; Uva, A.; Messia, V.; Nicolai, R.; Pardeo, M.; De Benedetti, F.; Bracaglia, C. Tocilizumab for massive refractory pleural effusion in an adolescent with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* **2021**, *19*, 144, doi:10.1186/s12969-021-00635-w.
52. Petrić, M.; Radić, M. Is Th17-Targeted Therapy Effective in Systemic Lupus Erythematosus? *Curr Issues Mol Biol* **2023**, *45*, 4331-4343, doi:10.3390/cimb45050275.
53. Kostopoulou, M.; Nikolopoulos, D.; Parodis, I.; Bertsias, G. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Recent Data on Epidemiology, Risk Factors and

- Prevention. *Curr Vasc Pharmacol* **2020**, *18*, 549-565, doi:10.2174/1570161118666191227101636.
54. Arkema, E.V.; Svenungsson, E.; Von Euler, M.; Sjöwall, C.; Simard, J.F. Stroke in systemic lupus erythematosus: a Swedish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* **2017**, *76*, 1544-1549, doi:10.1136/annrheumdis-2016-210973.
55. Esdaile, J.M.; Abrahamowicz, M.; Grodzicky, T.; Li, Y.; Panaritis, C.; Berger, R.D.; Côté, R.; Grover, S.A.; Fortin, P.R.; Clarke, A.E.; et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* **2001**, *44*, 2331-2337, doi:10.1002/1529-0131(200110)44:10.
56. Asanuma, Y.; Oeser, A.; Shintani, A.K.; Turner, E.; Olsen, N.; Fazio, S.; Linton, M.F.; Raggi, P.; Stein, C.M. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* **2003**, *349*, 2407-2415, doi:10.1056/NEJMoa035611.
57. El-Magadmi, M.; Bodill, H.; Ahmad, Y.; Durrington, P.N.; Mackness, M.; Walker, M.; Bernstein, R.M.; Bruce, I.N. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* **2004**, *110*, 399-404, doi:10.1161/01.CIR.0000136807.78534.50.
58. Gustafsson, J.T.; Herlitz Lindberg, M.; Gunnarsson, I.; Pettersson, S.; Elvin, K.; Öhrvik, J.; Larsson, A.; Jensen-Urstad, K.; Svenungsson, E. Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus,-A matter of renal involvement: Case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. *PLoS One* **2017**, *12*, e0174572, doi:10.1371/journal.pone.0174572.
59. Urowitz, M.B.; Ibañez, D.; Su, J.; Gladman, D.D. Modified Framingham Risk Factor Score for Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* **2016**, *43*, 875-879, doi:10.3899/jrheum.150983.
60. Petri, M.A.; Barr, E.; Magder, L.S. Development of a systemic lupus erythematosus cardiovascular risk equation. *Lupus Sci Med* **2019**, *6*, e000346, doi:10.1136/lupus-2019-000346.
61. Hippisley-Cox, J.; Coupland, C.; Brindle, P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* **2017**, *357*, j2099, doi:10.1136/bmj.j2099.

62. Sciascia, S.; Sanna, G.; Murru, V.; Roccatello, D.; Khamashta, M.A.; Bertolaccini, M.L. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)* **2013**, *52*, 1397-1403, doi:10.1093/rheumatology/kes388.
63. Haque, S.; Gordon, C.; Isenberg, D.; Rahman, A.; Lanyon, P.; Bell, A.; Emery, P.; McHugh, N.; Teh, L.S.; Scott, D.G.; et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol* **2010**, *37*, 322-329, doi:10.3899/jrheum.090306.
64. Pons-Estel, G.J.; González, L.A.; Zhang, J.; Burgos, P.I.; Reveille, J.D.; Vilá, L.M.; Alarcón, G.S. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* **2009**, *48*, 817-822, doi:10.1093/rheumatology/kep102.
65. Bruce, I.N.; O'Keefe, A.G.; Farewell, V.; Hanly, J.G.; Manzi, S.; Su, L.; Gladman, D.D.; Bae, S.C.; Sanchez-Guerrero, J.; Romero-Diaz, J.; et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* **2015**, *74*, 1706-1713, doi:10.1136/annrheumdis-2013-205171.
66. Oliveira, C.B.; Kaplan, M.J. Cardiovascular disease risk and pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Semin Immunopathol* **2022**, *44*, 309-324, doi:10.1007/s00281-022-00922-y.
67. Álvarez-Lario, B.; Álvarez-Roy, L.; Mayordomo-Gómez, S.; García-García, J.M. Spontaneous coronary artery dissection in systemic lupus erythematosus: case-based review. *Rheumatol Int* **2019**, *39*, 1821-1827, doi:10.1007/s00296-019-04351-3.
68. Bulkley, B.H.; Roberts, W.C. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* **1975**, *58*, 243-264, doi:10.1016/0002-9343(75)90575-6.
69. Manzi, S.; Meilahn, E.N.; Rairie, J.E.; Conte, C.G.; Medsger, T.A.; Jansen-McWilliams, L.; D'Agostino, R.B.; Kuller, L.H. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* **1997**, *145*, 408-415.
70. Barbhuiya, M.; Feldman, C.H.; Guan, H.; Gómez-Puerta, J.A.; Fischer, M.A.; Solomon, D.H.; Everett, B.; Costenbader, K.H. Race/Ethnicity and Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* **2017**, *69*, 1823-1831, doi:10.1002/art.40174.

71. Nikolopoulos, D.; Fanouriakis, A.; Boumpas, D.T. Cerebrovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Management. *Mediterr J Rheumatol* **2019**, *30*, 7-15, doi:10.31138/mjr.30.1.7.
72. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* **1999**, *42*, 599-608, doi:10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F.
73. Csépany, T.; Valikovics, A.; Fülesdi, B.; Kiss, E.; Szegedi, G.; Csiba, L. Cerebral systemic lupus erythematosus. *Lancet* **1994**, *343*, 1103., doi:10.1016/S0140-6736(94)90216-X.
74. Hansson, G.K.; Libby, P.; Schönbeck, U.; Yan, Z.Q. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* **2002**, *91*, 281-291, doi:10.1161/01.res.0000029784.15893.10.
75. Chen, H.J.; Tas, S.W.; de Winther, M.P.J. Type-I interferons in atherosclerosis. *J Exp Med* **2020**, *217*, doi:10.1084/jem.20190459.
76. Liu, Y.; Kaplan, M.J. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* **2018**, *30*, 441-448, doi:10.1097/BOR.0000000000000528.
77. Lood, C.; Amisten, S.; Gullstrand, B.; Jönsen, A.; Allhorn, M.; Truedsson, L.; Sturfelt, G.; Erlinge, D.; Bengtsson, A.A. Platelet transcriptional profile and protein expression in patients with systemic lupus erythematosus: up-regulation of the type I interferon system is strongly associated with vascular disease. *Blood* **2010**, *116*, 1951-1957, doi:10.1182/blood-2010-03-274605.
78. Tumurkhuu, G.; Montano, E.; Jefferies, C. Innate Immune Dysregulation in the Development of Cardiovascular Disease in Lupus. *Curr Rheumatol Rep* **2019**, *21*, 46, doi:10.1007/s11926-019-0842-9.
79. Somers, E.C.; Zhao, W.; Lewis, E.E.; Wang, L.; Wing, J.J.; Sundaram, B.; Kazerooni, E.A.; McCune, W.J.; Kaplan, M.J. Type I interferons are associated with subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One* **2012**, *7*, e37000, doi:10.1371/journal.pone.0037000.
80. Casey, K.A.; Smith, M.A.; Sinibaldi, D.; Seto, N.L.; Playford, M.P.; Wang, X.; Carlucci, P.M.; Wang, L.; Illei, G.; Yu, B.; et al. Modulation of Cardiometabolic Disease Markers by Type I Interferon Inhibition in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* **2021**, *73*, 459-471, doi:10.1002/art.41518.

81. Frieri, M.; Stampfl, H. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Review of the literature. *Autoimmun Rev* **2016**, *15*, 16-21, doi:10.1016/j.autrev.2015.08.007.
82. Saidoune, F.; Even, G.; Lamri, Y.; Chezel, J.; Gaston, A.T.; Escoubet, B.; Papo, T.; Charles, N.; Nicoletti, A.; Sacre, K. Effects of BAFF Neutralization on Atherosclerosis Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* **2021**, *73*, 255-264, doi:10.1002/art.41485.
83. Simantov, R.; LaSala, J.M.; Lo, S.K.; Gharavi, A.E.; Sammaritano, L.R.; Salmon, J.E.; Silverstein, R.L. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* **1995**, *96*, 2211-2219, doi:10.1172/JCI118276.
84. Borghi, M.O.; Raschi, E.; Grossi, C.; Chighizola, C.B.; Meroni, P.L. Toll-like receptor 4 and β 2 glycoprotein I interaction on endothelial cells. *Lupus* **2014**, *23*, 1302-1304, doi:10.1177/0961203314536479.
85. Patiño-Trives, A.M.; Pérez-Sánchez, C.; Pérez-Sánchez, L.; Luque-Tévar, M.; Ábalos-Aguilera, M.C.; Alcaide-Ruggiero, L.; Arias-de la Rosa, I.; Román-Rodríguez, C.; Seguí, P.; Espinosa, M.; et al. Anti-dsDNA Antibodies Increase the Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus Promoting a Distinctive Immune and Vascular Activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2021**, *41*, 2417-2430, doi:10.1161/ATVBAHA.121.315928.
86. Smith, C.K.; Vivekanandan-Giri, A.; Tang, C.; Knight, J.S.; Mathew, A.; Padilla, R.L.; Gillespie, B.W.; Carmona-Rivera, C.; Liu, X.; Subramanian, V.; et al. Neutrophil extracellular trap-derived enzymes oxidize high-density lipoprotein: an additional proatherogenic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* **2014**, *66*, 2532-2544, doi:10.1002/art.38703.
87. Batuca, J.R.; Ames, P.R.; Amaral, M.; Favas, C.; Isenberg, D.A.; Delgado Alves, J. Anti-atherogenic and anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein are affected by specific antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **2009**, *48*, 26-31, doi:10.1093/rheumatology/ken397.
88. Delgado Alves, J.; Kumar, S.; Isenberg, D.A. Cross-reactivity between anti-cardiolipin, anti-high-density lipoprotein and anti-apolipoprotein A-I IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* **2003**, *42*, 893-899, doi:10.1093/rheumatology/keg248.
89. Carlucci, P.M.; Purmalek, M.M.; Dey, A.K.; Temesgen-Oyelakin, Y.; Sakhardande, S.; Joshi, A.A.; Lerman, J.B.; Fike, A.; Davis, M.; Chung, J.H.; et al. Neutrophil subsets

- and their gene signature associate with vascular inflammation and coronary atherosclerosis in lupus. *JCI Insight* **2018**, *3*, doi:10.1172/jci.insight.99276.
90. Thiam, H.R.; Wong, S.L.; Wagner, D.D.; Waterman, C.M. Cellular Mechanisms of NETosis. *Annu Rev Cell Dev Biol* **2020**, *36*, 191-218, doi:10.1146/annurev-cellbio-020520-111016.
 91. Bashant, K.R.; Aponte, A.M.; Randazzo, D.; Rezvan Sangsari, P.; Wood, A.J.; Bibby, J.A.; West, E.E.; Vassallo, A.; Manna, Z.G.; Playford, M.P.; et al. Proteomic, biomechanical and functional analyses define neutrophil heterogeneity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* **2021**, *80*, 209-218, doi:10.1136/annrheumdis-2020-218338.
 92. Carmona-Rivera, C.; Zhao, W.; Yalavarthi, S.; Kaplan, M.J. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Ann Rheum Dis* **2015**, *74*, 1417-1424, doi:10.1136/annrheumdis-2013-204837.
 93. Papayannopoulos, V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol* **2018**, *18*, 134-147, doi:10.1038/nri.2017.105.
 94. Kapellos, T.S.; Bonaguro, L.; Gemünd, I.; Reusch, N.; Saglam, A.; Hinkley, E.R.; Schultze, J.L. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol* **2019**, *10*, 2035, doi:10.3389/fimmu.2019.02035.
 95. Bekkering, S.; Quintin, J.; Joosten, L.A.; van der Meer, J.W.; Netea, M.G.; Riksen, N.P. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2014**, *34*, 1731-1738, doi:10.1161/ATVBAHA.114.303887.
 96. López, P.; Rodríguez-Carrio, J.; Martínez-Zapico, A.; Pérez-Álvarez, Á.; Suárez-Díaz, S.; Mozo, L.; Benavente, L.; Caminal-Montero, L.; Suárez, A. Low-density granulocytes and monocytes as biomarkers of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **2020**, *59*, 1795, doi:10.1093/rheumatology/keaa225.
 97. Soltész, P.; Kerekes, G.; Dér, H.; Szücs, G.; Szántó, S.; Kiss, E.; Bodolay, E.; Zeher, M.; Timár, O.; Szodoray, P.; et al. Comparative assessment of vascular function in

- autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev* **2011**, *10*, 416-425, doi:10.1016/j.autrev.2011.01.004.
98. Cypiene, A.; Kovaite, M.; Venalis, A.; Dadoniene, J.; Ruziene, R.; Petrulioniene, Z.; Ryliskyte, L.; Laucevicius, A. Arterial wall dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2009**, *18*, 522-529, doi:10.1177/0961203308099625.
99. Boros, C.A.; Bradley, T.J.; Cheung, M.M.; Bargman, J.M.; Russell, J.L.; McCrindle, B.W.; Adeli, K.; Hamilton, J.; Silverman, E.D. Early determinants of atherosclerosis in paediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* **2011**, *29*, 575-581.
100. Svenungsson, E.; Cederholm, A.; Jensen-Urstad, K.; Fei, G.Z.; de Faire, U.; Frostegård, J. Endothelial function and markers of endothelial activation in relation to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* **2008**, *37*, 352-359, doi:10.1080/03009740802007514.
101. Palmieri, V.; Migliaresi, P.; Orefice, M.; Lupo, T.; Di Minno, M.N.; Valentini, G.; Celentano, A. High prevalence of subclinical cardiovascular abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus in spite of a very low clinical damage index. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2009**, *19*, 234-240, doi:10.1016/j.numecd.2008.09.009.
102. Kiss, E.; Soltesz, P.; Der, H.; Kocsis, Z.; Tarr, T.; Bhattoa, H.; Shoenfeld, Y.; Szegedi, G. Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. *J Autoimmun* **2006**, *27*, 211-217, doi:10.1016/j.jaut.2006.09.008.
103. Cacciapaglia, F.; Zardi, E.M.; Coppolino, G.; Buzzulini, F.; Margiotta, D.; Arcarese, L.; Vadacca, M.; Amoroso, A.; Afeltra, A. Stiffness parameters, intima-media thickness and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* **2009**, *18*, 249-256, doi:10.1177/0961203308097571.
104. Fanlo-Maresma, M.; Candás-Estébanez, B.; Esteve-Luque, V.; Padró-Miquel, A.; Escrihuela-Vidal, F.; Carratini-Moraes, M.; Corbella, E.; Corbella, X.; Pintó, X. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Cardiovascular Risk Factors and Common Hypertriglyceridemia Genetic Variants in Patients with Systemic Erythematosus Lupus. *J Clin Med* **2021**, *10*, doi:10.3390/jcm10102218.
105. Shehata, G.A.; Abdel-Kareem, M.I.; Yassin, A.E.; El Adl, A.H. Subclinical cerebrovascular cognitive function, and mood changes in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Access Rheumatol* **2010**, *2*, 17-25, doi:10.2147/oarr.s9711.
106. Zsíros, N.; Bodor, M.; Varga, V.; Berta, E.; Balogh, I.; Seres, I.; Paragh, G.; Harangi, M. The c.-133A > G polymorphism in NPC1L1 gene influences the efficacy of

- ezetimibe monotherapy on apolipoprotein A1 in hyperlipidemic patients. *Pharmazie* **2014**, *69*, 424-429.
107. Iqbal, J.; Hussain, M.M. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2009**, *296*, E1183-1194, doi:10.1152/ajpendo.90899.2008.
108. Wolska, A.; Dunbar, R.L.; Freeman, L.A.; Ueda, M.; Amar, M.J.; Sviridov, D.O.; Remaley, A.T. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis* **2017**, *267*, 49-60, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.025.
109. Talebi, S.; Bagherniya, M.; Atkin, S.L.; Askari, G.; Orafi, H.M.; Sahebkar, A. The beneficial effects of nutraceuticals and natural products on small dense LDL levels, LDL particle number and LDL particle size: a clinical review. *Lipids Health Dis* **2020**, *19*, 66, doi:10.1186/s12944-020-01250-6.
110. Sanllorente, A.; Lassale, C.; Soria-Florido, M.T.; Castañer, O.; Fitó, M.; Hernáez, Á. Modification of High-Density Lipoprotein Functions by Diet and Other Lifestyle Changes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med* **2021**, *10*, doi:10.3390/jcm10245897.
111. Pownall, H.J.; Rosales, C.; Gillard, B.K.; Gotto, A.M. High-density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis. *Nat Rev Cardiol* **2021**, *18*, 712-723, doi:10.1038/s41569-021-00538-z.
112. Ouimet, M.; Barrett, T.J.; Fisher, E.A. HDL and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res* **2019**, *124*, 1505-1518, doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.312617.
113. Fisher, E.A.; Feig, J.E.; Hewing, B.; Hazen, S.L.; Smith, J.D. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2012**, *32*, 2813-2820, doi:10.1161/ATVBAHA.112.300133.
114. Ivanova, E.A.; Myasoedova, V.A.; Melnichenko, A.A.; Grechko, A.V.; Orekhov, A.N. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev* **2017**, *2017*, 1273042, doi:10.1155/2017/1273042.
115. Lieb, W.; Enserro, D.M.; Larson, M.G.; Vasan, R.S. Residual cardiovascular risk in individuals on lipid-lowering treatment: quantifying absolute and relative risk in the community. *Open Heart* **2018**, *5*, e000722, doi:10.1136/openhrt-2017-000722.
116. Hoogeveen, R.C.; Ballantyne, C.M. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clin Chem* **2021**, *67*, 143-153, doi:10.1093/clinchem/hvaa252.

117. Moore, K.J.; Freeman, M.W. Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2006**, *26*, 1702-1711, doi:10.1161/01.ATV.0000229218.97976.43.
118. Mertens, A.; Holvoet, P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* **2001**, *15*, 2073-2084, doi:10.1096/fj.01-0273rev.
119. Zhang, B.H.; Yin, F.; Qiao, Y.N.; Guo, S.D. Triglyceride and Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerosis. *Front Mol Biosci* **2022**, *9*, 909151, doi:10.3389/fmolb.2022.909151.
120. Wang, L.; Sapuri-Butti, A.R.; Aung, H.H.; Parikh, A.N.; Rutledge, J.C. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis increases aggregation of endothelial cell membrane microdomains and produces reactive oxygen species. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2008**, *295*, H237-244, doi:10.1152/ajpheart.01366.2007.
121. Lind, L. Lipids and endothelium-dependent vasodilation--a review. *Lipids* **2002**, *37*, 1-15, doi:10.1007/s11745-002-0858-6.
122. Boulet, M.M.; Cheillan, D.; Di Filippo, M.; Buisson, C.; Michalski, M.C.; Moulin, P.; Calzada, C. Large triglyceride-rich lipoproteins from fasting patients with type 2 diabetes activate platelets. *Diabetes Metab* **2020**, *46*, 54-60, doi:10.1016/j.diabet.2019.03.002.
123. Hoefner, D.M.; Hodel, S.D.; O'Brien, J.F.; Branum, E.L.; Sun, D.; Meissner, I.; McConnell, J.P. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem* **2001**, *47*, 266-274.
124. Abdolreza, C.; Mehdi, H. Review of Laboratory Methods to Determine HDL and LDL Subclasses and Their Clinical Importance. *Rev. Cardiovasc. Med.* **2022**, *23*, doi: 10.31083/j.rcm2304147.
125. Atta, A.M.; Silva, J.P.C.G.; Santiago, M.B.; Oliveira, I.S.; Oliveira, R.C.; Sousa Atta, M.L.B. Clinical and laboratory aspects of dyslipidemia in Brazilian women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* **2018**, *37*, 1539-1546, doi:10.1007/s10067-018-4051-0.
126. Zhou, B.; Xia, Y.; She, J. Dysregulated serum lipid profile and its correlation to disease activity in young female adults diagnosed with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* **2020**, *19*, 40, doi:10.1186/s12944-020-01232-8.

127. Sun, W.; Li, P.; Cai, J.; Ma, J.; Zhang, X.; Song, Y.; Liu, Y. Lipid Metabolism: Immune Regulation and Therapeutic Prospectives in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* **2022**, *13*, 860586, doi:10.3389/fimmu.2022.860586.
128. Borba, E.F.; Bonfá, E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* **1997**, *6*, 533-539, doi:10.1177/096120339700600610.
129. Gaál, K.; Tarr, T.; Lőrincz, H.; Borbás, V.; Seres, I.; Harangi, M.; Fülöp, P.; Paragh, G. High-density lipoprotein antioxidant capacity, subpopulation distribution and paraoxonase-1 activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lipids Health Dis* **2016**, *15*, 60, doi:10.1186/s12944-016-0229-0.
130. Borato, D.C.; Parabocz, G.C.; Ribas, J.T.; Netto, H.P.; Erdmann, F.C.; Wiecheteck, L.D.; Manente, F.A.; Mello, L.R.; Belló, C.; dos Santos, F.A.; et al. Biomarkers in Obesity: Serum Myeloperoxidase and Traditional Cardiac Risk Parameters. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **2016**, *124*, 49-54, doi:10.1055/s-0035-1565093.
131. Quevedo-Abeledo, J.C.; Martín-González, C.; Ferrer-Moure, C.; de Armas-Rillo, L.; Hernandez-Hernandez, M.V.; González-Gay, M.; Ferraz-Amaro, I. Key Molecules of Triglycerides Pathway Metabolism Are Disturbed in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* **2022**, *13*, 827355, doi:10.3389/fimmu.2022.827355.
132. Miyakis, S.; Lockshin, M.D.; Atsumi, T.; Branch, D.W.; Brey, R.L.; Cervera, R.; Derksen, R.H.; DE Groot, P.G.; Koike, T.; Meroni, P.L.; et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* **2006**, *4*, 295-306, doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
133. Barbhaiya, M.; Zuily, S.; Naden, R.; Hendry, A.; Manneville, F.; Amigo, M.C.; Amoura, Z.; Andrade, D.; Andreoli, L.; Artim-Esen, B.; et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol* **2023**, *75*, 1687-1702, doi:10.1002/art.42624.
134. Coín, M.A.; Vilar-López, R.; Peralta-Ramírez, I.; Hidalgo-Ruzzante, N.; Callejas-Rubio, J.L.; Ortego-Centeno, N.; Pérez-García, M. The role of antiphospholipid autoantibodies in the cognitive deficits of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2015**, *24*, 875-879, doi:10.1177/0961203315572717.
135. Danowski, A.; de Azevedo, M.N.; de Souza Papi, J.A.; Petri, M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in

- antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* **2009**, *36*, 1195-1199, doi:10.3899/jrheum.081194.
136. Szodoray, P.; Timar, O.; Veres, K.; Der, H.; Szomjak, E.; Lakos, G.; Aleksza, M.; Nakken, B.; Szegedi, G.; Soltesz, P. TH1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines--immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Scand J Immunol* **2006**, *64*, 336-344, doi:10.1111/j.1365-3083.2006.01816.x.
137. Cervera, R.; Piette, J.C.; Font, J.; Khamashta, M.A.; Shoenfeld, Y.; Camps, M.T.; Jacobsen, S.; Lakos, G.; Tincani, A.; Kontopoulou-Griva, I.; et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* **2002**, *46*, 1019-1027, doi:10.1002/art.10187.
138. Asherson, R.A. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* **1992**, *19*, 508-512.
139. Cervera, R.; Tincani, A. European Working Party on systemic lupus erythematosus and European Forum on Antiphospholipid Antibodies: two networks promoting European research on autoimmunity. *Lupus* **2009**, *18*, 863-868, doi:10.1177/0961203309106812.
140. Cervera, R.; Font, J.; Gómez-Puerta, J.A.; Espinosa, G.; Cucho, M.; Bucciarelli, S.; Ramos-Casals, M.; Ingelmo, M.; Piette, J.C.; Shoenfeld, Y.; et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* **2005**, *64*, 1205-1209, doi:10.1136/ard.2004.025759.
141. Cervera, R.; Asherson, R.A.; Acevedo, M.L.; Gómez-Puerta, J.A.; Espinosa, G.; De La Red, G.; Gil, V.; Ramos-Casals, M.; García-Carrasco, M.; Ingelmo, M.; et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis* **2004**, *63*, 1312-1317, doi:10.1136/ard.2003.014175.
142. Rodríguez-Pintó, I.; Moitinho, M.; Santacreu, I.; Shoenfeld, Y.; Erkan, D.; Espinosa, G.; Cervera, R.; Antibodies), C.R.P.G.E.F.o.A. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* **2016**, *15*, 1120-1124, doi:10.1016/j.autrev.2016.09.010.
143. Bucciarelli, S.; Espinosa, G.; Cervera, R.; Erkan, D.; Gómez-Puerta, J.A.; Ramos-Casals, M.; Font, J.; Asherson, R.A.; Antibodies, E.F.o.A. Mortality in the catastrophic

- antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* **2006**, *54*, 2568-2576, doi:10.1002/art.22018.
144. Cervera, R.; Rodríguez-Pintó, I.; Espinosa, G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun* **2018**, *92*, 1-11, doi:10.1016/j.jaut.2018.05.007.
145. Rodríguez-Pintó, I.; Espinosa, G.; Cervera, R. Catastrophic antiphospholipid syndrome - 20 years later. *Curr Rheumatol Rev* **2013**, *9*, 73-80, doi:10.2174/15733971113099990003.
146. Rodríguez-Pintó, I.; Espinosa, G.; Erkan, D.; Shoenfeld, Y.; Cervera, R.; Group, C.R.P. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)* **2018**, *57*, 1264-1270, doi:10.1093/rheumatology/key082.
147. Erkan, D.; Espinosa, G.; Cervera, R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* **2010**, *10*, 74-79, doi:10.1016/j.autrev.2010.08.005.
148. Gómez-Puerta, J.A.; Espinosa, G.; Cervera, R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: diagnosis and management in pregnancy. *Clin Lab Med* **2013**, *33*, 391-400, doi:10.1016/j.cll.2013.01.003.
149. Cervera, R.; Rodríguez-Pintó, I.; Syndrome, G.E.o.b.o.t.T.F.o.C.A. Catastrophic antiphospholipid syndrome: task force report summary. *Lupus* **2014**, *23*, 1283-1285, doi:10.1177/0961203314540764.
150. Berman, H.; Rodríguez-Pintó, I.; Cervera, R.; Morel, N.; Costedoat-Chalumeau, N.; Erkan, D.; Shoenfeld, Y.; Espinosa, G.; Antibodies), C.A.S.C.R.P.G.E.F.o.A. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev* **2013**, *12*, 1085-1090, doi:10.1016/j.autrev.2013.05.004.
151. Kronbichler, A.; Frank, R.; Kirschfink, M.; Szilágyi, Á.; Csuka, D.; Prohászka, Z.; Schratzberger, P.; Lhotta, K.; Mayer, G. Efficacy of eculizumab in a patient with immunoadsorption-dependent catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore)* **2014**, *93*, e143, doi:10.1097/MD.0000000000000143.
152. Gladman, D.D.; Ibañez, D.; Urowitz, M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* **2002**, *29*, 288-291.

153. Celermajer, D.S.; Sorensen, K.E.; Gooch, V.M.; Spiegelhalter, D.J.; Miller, O.I.; Sullivan, I.D.; Lloyd, J.K.; Deanfield, J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* **1992**, *340*, 1111-1115, doi:10.1016/0140-6736(92)93147-f.
154. Corretti, M.C.; Anderson, T.J.; Benjamin, E.J.; Celermajer, D.; Charbonneau, F.; Creager, M.A.; Deanfield, J.; Drexler, H.; Gerhard-Herman, M.; Herrington, D.; et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* **2002**, *39*, 257-265, doi:10.1016/s0735-1097(01)01746-6.
155. Szucs, G.; Tímár, O.; Szekanecz, Z.; Dér, H.; Kerekes, G.; Szamosi, S.; Shoenfeld, Y.; Szegedi, G.; Soltész, P. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis--relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford)* **2007**, *46*, 759-762, doi:10.1093/rheumatology/kel426.
156. Magometchnigg, D. [Blood pressure and arterial stiffness. A comparison of two devices for measuring augmentationindex and pulse wave velocity]. *Wien Med Wochenschr* **2005**, *155*, 404-410, doi:10.1007/s10354-005-0209-x.
157. Baulmann, J.; Schillings, U.; Rickert, S.; Uen, S.; Düsing, R.; Illyes, M.; Cziraki, A.; Nickering, G.; Mengden, T. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* **2008**, *26*, 523-528, doi:10.1097/HJH.0b013e3282f314f7.
158. Horváth, I.G.; Németh, A.; Lenkey, Z.; Alessandri, N.; Tufano, F.; Kis, P.; Gaszner, B.; Cziráki, A. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* **2010**, *28*, 2068-2075, doi:10.1097/HJH.0b013e32833c8a1a.
159. Lee, Y.H.; Choi, S.J.; Ji, J.D.; Song, G.G. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus* **2016**, *25*, 727-734, doi:10.1177/0961203315627202.
160. Moghaddam, B.; Marozoff, S.; Li, L.; Sayre, E.C.; Zubieta, J.A.A. All-cause and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* **2021**, *61*, 367-376, doi:10.1093/rheumatology/keab362.
161. Ajeganova, S.; Hafström, I.; Frostegård, J. Patients with SLE have higher risk of cardiovascular events and mortality in comparison with controls with the same levels of

- traditional risk factors and intima-media measures, which is related to accumulated disease damage and antiphospholipid syndrome: a case-control study over 10 years. *Lupus Sci Med* **2021**, *8*, doi:10.1136/lupus-2020-000454.
162. Tselios, K.; Gladman, D.D.; Sheane, B.J.; Su, J.; Urowitz, M. All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971-2013). *Ann Rheum Dis* **2019**, *78*, 802-806, doi:10.1136/annrheumdis-2018-214802.
163. Salinas, C.A.A.; Chapman, M.J. Remnant lipoproteins: are they equal to or more atherogenic than LDL? *Curr Opin Lipidol* **2020**, *31*, 132-139, doi:10.1097/MOL.0000000000000682.
164. Chapman, M.J.; Laplaud, P.M.; Luc, G.; Forgez, P.; Bruckert, E.; Goulinet, S.; Lagrange, D. Further resolution of the low density lipoprotein spectrum in normal human plasma: physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation. *J Lipid Res* **1988**, *29*, 442-458.
165. Proctor, S.D.; Vine, D.F.; Mamo, J.C. Arterial permeability and efflux of apolipoprotein B-containing lipoproteins assessed by in situ perfusion and three-dimensional quantitative confocal microscopy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2004**, *24*, 2162-2167, doi:10.1161/01.ATV.0000143859.75035.5a.
166. Castillo-Núñez, Y.; Morales-Villegas, E.; Aguilar-Salinas, C.A. Triglyceride-Rich Lipoproteins: Their Role in Atherosclerosis. *Rev Invest Clin* **2022**, *74*, 061-070, doi:10.24875/RIC.21000416.
167. Nordestgaard, B.G.; Tybjaerg-Hansen, A. IDL, VLDL, chylomicrons and atherosclerosis. *Eur J Epidemiol* **1992**, *8 Suppl 1*, 92-98, doi:10.1007/BF00145358.
168. Mendoza-Pinto, C.; Rojas-Villarraga, A.; Molano-González, N.; García-Carrasco, M.; Munguía-Realpozo, P.; Etchegaray-Morales, I.; Morales-Sánchez, H.; Berra-Romani, R.; Cervera, R. Endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* **2020**, *297*, 55-63, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.028.
169. Shang, Q.; Tam, L.S.; Li, E.K.; Yip, G.W.; Yu, C.M. Increased arterial stiffness correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2008**, *17*, 1096-1102, doi:10.1177/0961203308092160.
170. Sacre, K.; Escoubet, B.; Pasquet, B.; Chauveheid, M.P.; Zennaro, M.C.; Tubach, F.; Papo, T. Increased arterial stiffness in systemic lupus erythematosus (SLE) patients at

- low risk for cardiovascular disease: a cross-sectional controlled study. *PLoS One* **2014**, *9*, e94511, doi:10.1371/journal.pone.0094511.
171. Roldan, P.C.; Greene, E.R.; Qualls, C.R.; Sibbitt, W.L.; Roldan, C.A. Progression of atherosclerosis versus arterial stiffness with age within and between arteries in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* **2019**, *39*, 1027-1036, doi:10.1007/s00296-019-04267-y.
172. Svensson, C.; Eriksson, P.; Bjarnegård, N.; Jonasson, H.; Strömberg, T.; Sjöwall, C.; Zachrisson, H. Impaired Microcirculation and Vascular Hemodynamics in Relation to Macrocirculation in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med (Lausanne)* **2021**, *8*, 722758, doi:10.3389/fmed.2021.722758.
173. Mak, A.; Liu, Y.; Ho, R.C. Endothelium-dependent but not endothelium-independent flow-mediated dilation is significantly reduced in patients with systemic lupus erythematosus without vascular events: a metaanalysis and metaregression. *J Rheumatol* **2011**, *38*, 1296-1303, doi:10.3899/jrheum.101182.
174. Chan, H.C.; Liang, C.J.; Lee, H.C.; Su, H.; Lee, A.S.; Shiea, J.; Tsai, W.C.; Ou, T.T.; Wu, C.C.; Chu, C.S.; et al. Role of Low-Density Lipoprotein in Early Vascular Aging Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* **2020**, *72*, 972-984, doi:10.1002/art.41213.
175. Tselios, K.; Koumaras, C.; Gladman, D.D.; Urowitz, M.B. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus: just another comorbidity? *Semin Arthritis Rheum* **2016**, *45*, 604-610, doi:10.1016/j.semarthrit.2015.10.010.
176. Graziadei, I.W.; Obermoser, G.E.; Sepp, N.T.; Erhart, K.H.; Vogel, W. Drug-induced lupus-like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus* **2003**, *12*, 409-412, doi:10.1191/0961203303lu313cr.
177. Noël, B. Statins and lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **2004**, *43*, 397-398; author reply 398-399, doi:10.1093/rheumatology/keh035.
178. Kwak, B.; Mulhaupt, F.; Myit, S.; Mach, F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* **2000**, *6*, 1399-1402, doi:10.1038/82219.
179. Plazak, W.; Gryga, K.; Dziedzic, H.; Tomkiewicz-Pajak, L.; Konieczynska, M.; Podolec, P.; Musial, J. Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther* **2011**, *13*, R117, doi:10.1186/ar3402.

180. Petri, M.A.; Kiani, A.N.; Post, W.; Christopher-Stine, L.; Magder, L.S. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis* **2011**, *70*, 760-765, doi:10.1136/ard.2010.136762.
181. Yu, H.H.; Chen, P.C.; Yang, Y.H.; Wang, L.C.; Lee, J.H.; Lin, Y.T.; Chiang, B.L. Statin reduces mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus patients with hyperlipidemia: A nationwide population-based cohort study. *Atherosclerosis* **2015**, *243*, 11-18, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.030.
182. Reiss, A.B.; Arain, H.A.; Kasselmann, L.J.; Renna, H.A.; Zhen, J.; Voloshyna, I.; DeLeon, J.; Carsons, S.E.; Petri, M. Human Lupus Plasma Pro-Atherogenic Effects on Cultured Macrophages Are Not Mitigated by Statin Therapy: A Mechanistic LAPS Substudy. *Medicina (Kaunas)* **2019**, *55*, doi:10.3390/medicina55090514.
183. Schanberg, L.E.; Sandborg, C.; Barnhart, H.X.; Ardoin, S.P.; Yow, E.; Evans, G.W.; Mieszkalski, K.L.; Ilowite, N.T.; Eberhard, A.; Imundo, L.F.; et al. Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Arthritis Rheum* **2012**, *64*, 285-296, doi:10.1002/art.30645.
184. Wadström, B.N.; Pedersen, K.M.; Wulff, A.B.; Nordestgaard, B.G. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J* **2023**, *44*, 1432-1445, doi:10.1093/eurheartj/ehac822.
185. Benz, K.; Amann, K. Thrombotic microangiopathy: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **2010**, *19*, 242-247, doi:10.1097/MNH.0b013e3283378f25.
186. Musette, P.; Bouaziz, J.D. B Cell Modulation Strategies in Autoimmune Diseases: New Concepts. *Front Immunol* **2018**, *9*, 622, doi:10.3389/fimmu.2018.00622.
187. Mouquet, H.; Musette, P.; Gougeon, M.L.; Jacquot, S.; Lemercier, B.; Lim, A.; Gilbert, D.; Dutot, I.; Roujeau, J.C.; D'Incan, M.; et al. B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J Invest Dermatol* **2008**, *128*, 2859-2869, doi:10.1038/jid.2008.178.
188. Erkan, D.; Vega, J.; Ramón, G.; Kozora, E.; Lockshin, M.D. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* **2013**, *65*, 464-471, doi:10.1002/art.37759.
189. Unlu, O.; Erkan, D. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Candidate Therapies for a Potentially Lethal Disease. *Annu Rev Med* **2017**, *68*, 287-296, doi:10.1146/annurev-med-042915-102529.

190. Rymarz, A.; Niemczyk, S. The complex treatment including rituximab in the Management of Catastrophic Antiphospholid Syndrome with renal involvement. *BMC Nephrol* **2018**, *19*, 132, doi:10.1186/s12882-018-0928-z.
191. Stanescu, C.; Andronesi, A.G.; Jurcut, C.; Gherghiceanu, M.; Vornicu, A.; Burcea, F.A.; Andronesi, T.D.; Lupusoru, G.E.; Iliuta, L.; Sorohan, B.M.; et al. Successful Treatment of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Using Rituximab: Case Report and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)* **2021**, *57*, doi:10.3390/medicina57090912.

15 Saját közlemények listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

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

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

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

Jelölt: Diószegi Ágnes
Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10057464

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

További közlemények

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





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





12. Csikai, E., Andrejkovics, M., Balajthy-Hidegh, B., Hofgárt, G., Kardos, L., **Diószegi, Á.**, Rostás, R., Czuriga-Kovács, K. R., Csongrádi, É., Csiba, L.: Influence of angiotensin-converting enzyme inhibition on reversibility of alterations in arterial wall and cognitive performance associated with early hypertension: a follow-up study.
Medicine (Baltimore). 98 (34), 1-9, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016966>
IF: 1.552
13. **Diószegi, Á.**, Vass, M., Flaskó, A., Gál, K., Mechler, F., Káplár, M., Csiba, L., Soltész, P.: Analysis of the Correlation between Microvascular Involvement and Neuropathy in Association with Metabolic Disorders in Case of Diabetic Leg Syndrome.
Annals atherosc. res. 1 (2), 1-6, 2018.
14. Soltész, P., Vass, M., **Diószegi, Á.**, Mányiné Siket, I., Garai, I., Kun, C., Bene, O., Kertész, A. B., Édes, I.: Dilatatív cardiomyopathia immunadszorpciósz kezelése: az első magyarországi eset kapcsán.
Orv. hetil. 159 (13), 526-530, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2018.31023>
IF: 0.564
15. **Diószegi, Á.**, Vass, M., Flaskó, A., Mechler, F., Káplár, M., Soltész, P.: A diabeteses láb komplex vizsgálata.
Érbetegségek. 23 (3), 47-54, 2016.
16. Vass, M., **Diószegi, Á.**, Németh, N., Somogyi, V., Baráth, S., Szalai, E., Módos, L., Soltész, P.: Rheopheresis in vascular diseases.
Clin. Hemorheol. Microcirc. 64 (4), 977-987, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-168004>
IF: 1.679
17. Soltész, P., Bedő, Z., Veres, K., Kerekes, G., Szomják, E., Trungel, E., **Diószegi, Á.**, Kocsis, Z., Fábiánné, G. E., Zeher, M., Szegedi, G.: Plazmaferézis terápia a Debreceni Egyetem III. számú Belklinikáján az elmúlt 30 évben.
Focus Med. 14 (2-3), 32-36, 2012.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 31,733

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

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

Debrecen, 2023.10.02.

