

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

**A LUPUS NEPHRITIS
KLINIKAI ÉS IMMUNOLÓGIAI JELLEMZŐI**

Dr. Brúgós Boglárka Csilla



**DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2010.**

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	3
I. Bevezetés	6
I.1. A szisztémás lupus erythematosus általános jellemzői	6
I.2. A lupus nephritis jellemzői	8
I.2.1. Genetikai háttér	8
I.2.2. Pathogenezis	8
I.2.3. Klinikai tünetek, definíciók	10
I.2.4. Laboratóriumi jellemzők és vizsgálatok	12
I.2.5. A vesebiopszia indikációi	13
I.2.6. A lupus nephritis szövettani beosztása	14
I.2.6.1. A mesangiális lupus nephritis	17
I.2.6.2. A fokális lupus nephritis	17
I.2.6.3. A proliferatív lupus nephritis	18
I.2.6.4. A membranózus lupus nephritis	19
I.2.6.5. A szklerotizáló lupus nephritis	20
I.2.7. Biomarkerek lupus nephritisben	20
I.2.7.1. Proteóma meghatározás lupus nephritisben	21
I.2.7.2. Citokinek, kemokinek	24
I.2.7.3. SLE-ben és lupus nephritisben kimutatható fontosabb antitestek	28
I.2.7.4. A komplement rendszer jelentősége lupus nephritisben	30
I.2.8. A lupus nephritis kezelése	31
II. Célkitűzések	34
III. Betegek és módszerek	35

IV. Eredmények	38
IV.1. Az SLE-s betegek retrospektív vizsgálatával nyert eredmények	38
IV.1.1. Az I. és II. szövettani csoportba tartozó betegek eredményei	39
IV.1.2. A III. szövettani csoportba tartozó betegek jellemzői	41
IV.1.3. A IV. szövettani csoportba tartozó betegek jellemzői	42
IV.1.4. Az V. szövettani csoportba tartozó betegek jellemzői	42
IV.1.5. A glomerulosclerosisos és vesebiopszia nélküli betegek jellemzői	43
IV.2. A LN-es betegek vizelet és szérum citokin szintjének meghatározása	45
IV.3. A lupus nephritises betegek szérum IL-1 receptor antagonistá szintjének meghatározása	47
IV.3.1. Az SLE-s betegek IL-1Ra szintje	49
IV.3.2. Az IL-1Ra szint és a klasszikus aktivitási paraméterek összefüggése	50
IV.3.3. Az IL-1Ra szint összefüggése az sCRP-vel és a vesefunkciókkal SLE-s betegekben	51
IV.3.4. Az IL-1Ra szint és az alkalmazott kezelés összefüggése	53
V. Megbeszélés	54
V.1. Az SLE-s betegek retrospektív vizsgálatával nyert adatok elemzése	55
V.2. Az SLE-s betegek vizelet citokin vizsgálata	59
V.3. A szérum IL-1Ra szint meghatározása SLE-s betegekben	62
VI. Összefoglalás, megállapítások	65
VII. Irodalomjegyzék	66
VIII. Publikációk	84
IX. Előadások, poszterek	86
X. Szcientometria	88
Köszönetnyilvánítás	89

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACR: Amerikai Reuma Társaság

AGP: alpha1-acid-glikoprotein

ANA: antinukleáris antitest

Apo: apolipoprotein

BCA1: B-cell attracting chemokine

BILAG: British Isles Lupus Assessment Group Instrument

BLC: B-lymphocyta kemokin

C3-, C4: komplement

C3NeF: nefritogén faktor

CH-50: összkomplement aktivitás

CRP: C-reaktív protein

CD: cluster of differentiation

CSF1: koloniasztimuláló faktor 1

CXCL16: kemokin ligand 16

DNS: dezoxiribonukleinsav

ENA: extrahálható nukleáris antigén

GFR: glomeruláris filtrációs ráta

HDL: nagy sűrűségű lipoprotein

HLA: humán leukocyta antigén

IC: immunkomplex

ICAM: intercelluláris adhéziós molekula

IFN: interferon

IgG: immunglobulin G

IL: interleukin

IP-10: interferon gamma-inducible protein

ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society

kDa: kilodalton

L-PDGS: lipokalinszerű prosztaglandinD szintetáz

LN: lupus nephritis

MALDI MS: matrix assisted laser desorption ionization

MBL: mannózkötő fehérje

MCP-1: monocita kemotaktikus fehérje

MIF: migration inhibitor factor

MÍG: monokine induced by interferon gamma

mRNS: meszenger ribonukleinsav

MS: tömegspektrométer

NIH: National Institute of Health

NPSLE: neuropszichiátriai érintettség

NGAL: neutrophil-gelatinase-asszociált lipocalin

NO: nitrogen oxid

PDGS: lipokalinszerű prostaglandin D szintetáz

RANTES: regulated upon activation normally T-cell secreted

RF: rheumafaktor

SAP: szérum amyloid P

SLAM: Systemic Lupus Activity Measure

SELDI-TOF: surface enhanced laser desorption couple-time of flight

SLE: szisztémás lupus erythematosus

SLEDAI: szisztémás lupus erythematosus aktivitási index

SOD: szuperoxid dizmutáz

aSm: Smith antigen elleni antitest

aSSA: Ro elleni antitest

aSSB: La elleni antitest

TGF- β : transzformáló növekedési faktor beta

TNF: tumor nekrozis faktor

TNFR-1: TNF receptor 1

TRAIL: TNF-related apoptosis inducing ligand

TWEAK: TNF-like weak inducer of apoptosis

VCAM: vaszkuláris adhézións molekula

We: süllyedés

WHO: World Health Organization

I. BEVEZETÉS

I.1. Az szisztémás lupus erythematosus általános jellemzői

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) több szervet érintő krónikus autoimmun betegség, változatos klinikai tünetek jellemzik, többnyire fiatal reprodukív korban lévő nőket érinti, a kórlefolysis hullámzó, exacerbációk és remissziók váltakoznak.

Az SLE klinikuma rendkívül színes, a kórkép részletes leírása hazai szakkönyvekben és cikkekben szerepel (1), (2), (3). A betegség kritériumait az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) állította fel, aktualizálása 1997-ben történt (**I. táblázat**) (4).

A betegség kezdeti tünetei nem specifikusak: gyengeség, hőemelkedés, láz, fogyás, rossz közérzet jellemzi. A legtöbb betegnél első tünet a fotoszenzitivitás, a tünetek sokszor napfény hatására alakulnak ki. Klasszikus, a betegségre specifikus bőrtünet a pillangószárny-erythema mellett más bőrtünetek (maculopapulosus laesio, petechia, urticaria, discoid laesio) is megjelenhetnek. A csak bőrre lokalizálódó cutan formák 2-3-szor gyakoribbak, mint a szisztémás érintettség (5). Livedo reticularis antifoszfolipid antitestek jelenléte esetén szokott előfordulni. Nyálkahártya ulceratiók általában a betegség kezdetén vagy aktiválódásakor jelentkeznek, akárcsak az alopecia. Raynaud szindróma társulása szintén gyakori.

A szimmetrikus nem erozív arthritis a betegek mintegy 90%-ában fordul elő, rendszerint gyulladós markerek emelkedésével jár együtt (gyorsult vörösvérsejt süllyedés, emelkedett C-reaktív protein: CRP), a myositis és myopathia nem specifikus tünet.

A savós hártyák érintettsége gyakori, pleuritis, pericarditis, esetleg ascites képződés előfordul, a tüdőérintettség alveolitis kialakulásához vezethet.

A neuropszichiátriai tünetek előfordulása 12-21%-ra tehető, megjelenése a prognózist jelentősen befolyásolja (6). Leggyakoribb manifesztáció az epilepsia, pszichoorganikus szindróma, pszichózis, kraniális és perifériás neuropathia. A másik, a betegség prognózisát

jelentősen befolyásoló szervi manifesztáció a lupus nephritis (LN), amely a betegek mintegy 40-60%-ban fordul elő, illetve az esetek 10-15%-ban alakul ki hemodialízis kezelést igénylő végstádiumú veseelégtelenség (7), (8).

Az SLE vonatkozásában a legjelentősebb változás a túlélés hosszabbodása volt, és ennek következtében a krónikus szervi szövödmények, így a szív- és érrendszeri megbetegedések, csontritkulás, thromboemboliás szövödmények növekedése (2). Bár az SLE kezelése jelentős mértékben fejlődött az utóbbi évtizedekben, a lupus nephritis prognózisa továbbra sem kielégítő, új terápiás módszerekre van szükség a túlélés javítása érdekében.

1. táblázat. Az SLE ACR kritériumai (1997)

Az SLE diagnosztikus kritériumai	
1.	pillangószárny-erythema
2.	discooid jellegű bőrléziók
3.	Fényérzékenység
4.	orális ulceratiók
5.	Arthritis
6.	Serositis
7.	vesebetegség a, perzisztáló proteinúria >0,5 g/nap b, vagy 3+, ha nem végeztek kvantitatív meghatározást c, vagy sejtes cilinderek (vvt, Hbg, granuláris, tubuláris vagy kevert) jelenléte
8.	neurológiai rendellenesség görcsrohamok vagy psychosis (egyéb ok nélkül)
9.	hematológiai eltérések a, hemolitikus anaemia vagy b, leukopenia <4000/ml vagy c, lymphopenia <1500/ml vagy d, thrombocytopenia <100000/ml
10.	immunológiai eltérések a, anti-DNS antitestek vagy b, anti-Sm antitestek vagy c, antifoszfolipid antitestek (antikardiolipin IgG, IgM, lupus antikoaguláns)
11.	antinukleáris antitest (ANA) pozitívítás
A 11 kritérium közül minimum 4 jelenléte szükséges.	

I.2. A lupus nephritis jellemzői

A lupus nephritis az SLE legsúlyosabb szövődménye. A betegség kezdetekor 25-50%-ban fordulnak elő a vesét érintő tünetek, viszont a betegség előrehaladásával a felnőttek 60%-ában, míg a gyerekek 80%-ában alakul ki a vesét érintő eltérés (9).

I.2.1. Genetikai háttér

A lupus nephritis kialakulása multifaktoriális, a genetikai predispozíció megegyezik az SLE-re hajlamosító genetikai faktorokkal (10), (11), (12). A HLA-DR2, HLA-DR3 gyakori SLE-ben, a HLA-DR4-nek védő szerepe van. A sejtörmelékek eltakarításában szerepet játszó CRP, C1Q, C1R deficiencia összefügg az SLE kialakulásával és a kettősszálú deoxyribonukleinsav (DNS) elleni antitest képződéssel (13).

Az Fc γ RII, az IgG2 molekula receptora, a kódoló alacsony affinitású R131 allélre homozigóta személyek hajlamosak lupus nephritis kialakulására, mivel az immunkomplexek eltávolítása károsodik. Egyes citokineket kódoló gének, mint az interleukin (IL)-10 gén, az IL1-RN, tumornekrózis faktor (TNF)- α génje szintén összefüggést mutat az SLE kialakulásával. Néhány, a lymphocyták apoptózisát szabályozó gén defektusa, mint a CD95 (Fas) és CD178 (FasL) egerekben SLE-hez hasonló tüneteket okoz.

I.2.2. Pathogenezis

Az SLE kialakulásában a B-sejtek szerepe kiemelkedő, egyrészt az antitest termelés fokozódása, másfelől a T-sejtek és dendritikus sejtek szabályozásában betöltött szerepük, továbbá a citokinek termelése miatt (IL-10, IL-6, interferon-gamma: IFN- γ) (14). Több tanulmány is igazolta, hogy az SLE-s betegekben az első megjelenő autoantitest az apoptotikus sejtekből szabaddá váló nukleoszóma ellen irányul, a sejtörmelék károsodott

eltakarítása következtében (15), (16). Az autoreaktív B-sejtek aktiválódása, és ezáltal az autoantitest termelés már az SLE klinikai manifesztációja előtt elindul. A LN kialakulásában a glomerulonephritisnek, a vaszkulopátiának és tubulointersticiális eltéréseknek van jelentősége. A lupus nephritis kialakulása a nephritogén autoantitest képződéssel függ össze. A kettősszálú DNS elleni ellenanyagok keresztreakcióba lépnek a glomerulus bazál membrán antigénjeivel, mint a laminin, heparán szulfát, foszfolipidek. A nagyobb affinitású antitestek már intravaszkulárisan immunkomplexeket (IC) képeznek, amelyek lerakódnak a glomerulusokban, az IgG-t tartalmazó IC-ek aktiválják a komplement rendszert. A nephritogén antitestek lerakódását kationos töltésük is lehetővé teszi, mert könnyebben kötődnek az anionos bazálmembránhoz (17). Az iniciatív lépést követően a komplement rendszer aktiválódik, különféle kemokinek expresszálódnak, mint a monocyta kemoattraktáns protein (MCP-1), a komplement 5-ös faktor (C5a), makrofág migrációt gátló factor (MIF), a B-lymphocyta kemokin (BLC vagy CXCL13) (18), amelyek inflammatorikus sejteket, lymphocytákat, makrofágokat, neutrophileket vonzanak a helyszínre. A LN szövettani típusa a gyulladásos reakció heveségétől, az autoantitest típusától függ.

Számos tanulmány támasztja alá az interferonok jelentős szerepét LN-ben. Az IFN- α szintje magasabb SLE-ben, korrelál a betegség aktivitásával és szerepe jelentős a monocyták antigén prezentáló sejtekké való átalakulásában (19). A LN-es vese elsősorban Th-1 citokineket termel. A LN diffúz proliferatív típusában szignifikánsan több IFN- γ -t és CD40-et expresszáló sejt van a glomerulusokban és a szérumban is az egészségesekhez és a többi típushoz viszonyítva (20). A CD40-CD40L interakció fokozza az IL-12 termelést, ami pedig a T-helper (Th)-1 irányú választ indukálja (18). Az IL-12 nemcsak az IFN- γ termelést fokozza, hanem a nitrogén monoxid (NO) termelést is, amely szintén fokozza a vesekárosodást LN-ben (18).

Az IL-6 expressziója a vesében fokozott, és korrelál a betegség aktivitásával (21), termelődését a TNF- α és az IL-1 is fokozza. A TNF- α , proinflammatorikus citokin, a glomerulusokban lévő makrofágok, endothel sejtek expresszálják, de az interstíciumban is kimutatható, és expressziója korrelált a LN szövettani típusával (22).

Az IL-1 β szerepe is jelentős LN-ben, expressziója fokozott döntően a proliferatív formákban, továbbá stimulálja a TNF- α termelődését is (23). Az IL-1 β konvertáló enzim által aktivált IL-18 expressziója is fokozott, és szintje korrelál a betegség aktivitásával (21).

IL-4 pozitív CD4+ T-sejteket mutattak ki a LN II és IV típusában, és ez összefüggést mutatott a hipercellularitással. Az IL-4 mRNS szint negatív korrelációt mutatott a vese károsodással, arra utalva, hogy az IL-4-nek illetve a Th2-es immunválasznak védő szerepe lehet LN-ben (21), viszont más megfigyelések szerint az IL-4 egyben fokozza is a III-as típusú kollagén termelődését, tehát fibrosishoz vezet (21).

Az IL-10 a B-lymphocyták differenciációját fokozza. Az SLE-ben jelentősen emelkedett IL-10 szint hozzájárulhat a betegségben észlelt immun homeosztázis zavarához (24), az IL-10 szint korrelált a kettősszálú DNS elleni antitest szintjével (25).

1.2.3. Klinikai tünetek, definíciók

A betegek többségének már van vesetünete az SLE jelentkezésekor is, a betegek egy részénél pedig tünetmentes esetben is lehet hisztológiai eltérés. A leggyakoribb jellemző a proteinuria jelentkezése, definíció szerint a vizelet a fiziológiás mennyiségnél (maximum napi 150 mg) több fehérjét tartalmaz. Az SLE-s betegekben a proteinuria a fokozott glomeruláris károsodás, permeabilitás vagy a csökkent reabszorpció jele. A glomeruláris proteinuria mennyisége változó 0,5-20 g/nap lehet, ha a napi 3,5 g/nap értéket meghaladja nephrotikus proteinuriáról beszélünk. Szelektív proteinuria esetén döntően albumin ürül, non-szelektív esetben jelentős mennyiségben globulinok is ürülnek. A proteinuria különösen a proliferatív

formákban aktivitási jel, de a kronicitás klinikai markere is, hiszen jelzi a károsodott, szklerotizált nephronok arányát. Gyakori jellemzője a lupusos nephropathiának a cylindruria, amely lehet vörösvérsejt-, hemoglobin-, granuláris-, tubuláris- vagy kevert cylinder.

Az aktív vizelet üledék jellemzője a vörösvérsejtek (vvt) jelenléte a vizeletben. Hematuriáról akkor beszélünk, ha a vizeletben kóros mennyiségben találunk vörösvérsejteket (centrifugálatlan vizeletben $>13\,000/\text{ml}$, üledékben >2 glomeruláris és >1 nem glomeruláris vörösvérsejt. A hematuria mértéke szerint lehet mikroszkópos vagy makroszkópos, ez utóbbi esetben a vörösvérsejt szám $>5 \times 10^6/\text{ml}$. A hematuriák lehetnek glomeruláris és nem glomeruláris hematuriák, glomeruláris hematuria esetén a vörösvérsejtek a veseparenchyma, döntően a glomerulusok károsodása miatt kerülnek a vizeletbe, miközben a glomerulus bazál membránon és a tubulusokon áthaladva morfológiai változásokat szenvednek. Ilyen esetben az üledékben deformált, dysmorf vörösvérsejteket és vvt cilindreket találunk. Szintén glomeruláris hematuriára utal a $0,5$ g/nap feletti proteinuria, szemcsés vagy sejtes cilindretek jelenléte. Nem glomeruláris hematuria elsősorban a húgyutak betegségének a következménye, a vizeletben normális morfológiájú vvt-k vannak.

Gyakori klinikai tünet az oedema képződés. A nephrosis szindróma egy olyan klinikai tünetegyüttes, amelynek fő jellemzői a proteinuria, hypoalbuminaemia, a generalizált oedema, a lipaemia, az alvadási rendszer aktiválódása. Nephritis szindróma esetén hypertensio jellemző az aktív vizelet üledék mellett.

Az egyes szövettani csoportok klinikuma eltérő. A mesangiális LN-ben rendszerint enyhe aszimptomás proteinuria/hematuria lehet, sokszor tünetmentes, a szérum kreatinin normális, általában nincs hypertonia. A fokális proliferatív formákban mindig van proteinuria/hematuria, lehet hypertonia, mérsékelt kreatinin emelkedés, ritkán nephrosis szindróma. Az esetek 10-20%-ban veseelégtelenséghez vezet, gyakran transzformálódik diffúz proliferatív vagy membranózus formává. A diffúz proliferatív LN gyors vesefunkció

romlással jár együtt, aktív vizelet üledék (vvt cilinderek) jellemzi, de hypertóniával társult nephrosis szindróma formájában is jelentkezhet, és előfordulnak tünetmentes esetek is proteinúriával/hematuriával. Kezelés nélkül végstádiumú veseelégtelenséghez vezet. A membranózus LN-re a nephrosis szindróma jellemző, ritkán enyhe szérumszintű kreatinin emelkedéssel, hypertóniával.

1.2.4. Laboratóriumi jellemzők és vizsgálatok

Az SLE-s betegek esetében rutinszerűen indokolt a veseérintettség vizsgálata, követése. Proteinúria észleléskor meg kell határozni a diuresis mértékét, a napi fehérjevesztés mennyiségét, valamint a proteinúria glomeruláris jellegét, szelektivitását. Emellett az ionháztartás, sav-bázis egyensúly, szérumszintű urea-, kreatinin szint, kalcium homeosztázis, haemostatus követése indokolt. A vesefunkció legjobb jelzője a glomeruláris filtrációs ráta (GFR), amelynek meghatározása a mindennapi gyakorlatban körülményes (izotóp clearance vizsgálatokkal lehetséges), az ezzel korreláló kreatinin clearance 24 órás vizeletgyűjtésből sokszor pontatlan. Ezért 2005 óta a National Kidney Foundation ajánlotta (26) az MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) egyenlettel megadott számított GFR (eGFR) alkalmazását, amely figyelembe veszi a beteg korát, nemét, rasszát, a szérumszintű kreatinin értéket és a meghatározásának módszerét.

A proteinúria mértékének jellemzésére használatos még a reggeli első vizeletből mért protein/vizelet kreatinin meghatározás. Egységes ajánlás azonban nincs a proteinúria meghatározására, különböző módszerek léteznek, mint a 12-, 24 órás gyűjtött vizeletből mért protein koncentráció, a 24 órás vizeletből mért protein/kreatinin arány, random vagy első reggeli mintából meghatározott protein/kreatinin arány, illetve a vizelet albumin/kreatinin és albumin/protein arány (8).

Kiemelkedően fontos a vizelet üledék vizsgálata is. Az ultrahang megadja a vesék méretét, helyzetét. Color Doppler vizsgálat a veseerek vizsgálatában segít.

A fent részletezett vizsgálatokon túl, az SLE aktivitását jelző paraméterek vizsgálata is fontos. Az aDNS antitest, komplement komponensek, vörösvérsejt süllyedés (We), CRP, antifoszfolipid antitestek, anti-nukleoszóma antitest illetve az anti-C1q antitest is korrelál a vese aktivitással (27).

1.2.5. A vesebiopszia indikációi

A vesebiopszia szükségessége minden SLE-s betegben felmerül, ha a klinikai tünetek és a labor eltérések nephritisre utalnak, figyelembe véve azonban a szövettani mintavétel kockázatait. A gyakorlatban ezért a vesebiopsziát általában akkor kérjük, ha a szövettan terápiás döntésekben nyújt segítséget. A biopszia elvégzésének jelentősége döntően az, hogy sokszor minimális klinikai tünetek háttérében is lehet súlyos glomerulonephritis, bár rendszerint a súlyos klinikai tünetek mögött diffúz proliferatív formák fordulnak elő (2. táblázat).

2. **táblázat.** A vesebiopszia indikációi (Egészségügyi Minisztérium Szakmai protokollja, 2010, (28))

Biopszia indikációi	
	Lupus nephritis gyanúja esetén: <ul style="list-style-type: none">• perzisztáló hematuria• perzisztáló és más okkal nem magyarázható pyuria• tartós cylinder ürítés• proteinuria• magas szérum kreatinin szint• tartós hypertensio
	Romló vesefunkciós paraméterek (terápia megválasztása)
	Hagyományos kezelésre nem reagáló esetek
	Gyors relapszus
Rebiopszia indikációi	Transzformáció gyanúja súlyosabb szövettani formákba
	Késői progresszió (az aktív folyamat és a glomeruloszklerózis) elkülönítése

1.2.6. A lupus nephritis szövettani beosztása

Az SLE-s betegek vese mintáiban vaszkuláris-, glomeruláris- és tubulointersticiális érintettség egyaránt előfordul. A jelenlegi klasszifikáció jobban tükrözi a vesében zajló pathogenetikai eltéréseket.

A vesebiopsziát az 1950-es években kezdték alkalmazni, mint diagnosztikus módszert, majd az immunfluoreszcencia és elektronmikroszkópia elterjedésével az immun-mediált glomeruláris károsodás felismerhetővé vált. Az első jelentősebb szövettani klasszifikáció a World Health Organization (WHO) beosztása volt, amelyet Pirani és Pollak publikáltak elsőként 1974-ben (29), (30). Ez a beosztás csak a glomeruláris eltéréseket vette figyelembe, a tubulointersticiális és vaszkuláris eltéréseket nem. Az I. csoportban kimutatható eltérés nem

volt; a II. csoport mesangiális immundepozitumokat tartalmazott hypercellularitással vagy anélkül; a III. csoport a fokális proliferatív LN a glomerulusok kevesebb, mint 50%-ában proliferatív eltérés; a IV. alosztály a diffúz proliferatív LN volt; és az V. alcsoport a membranózus LN. 1982-ben a fenti beosztást módosította a Study of Kidney Diseases in Children (31), bevezetésre került a VI-os alcsoport a sclerotizáló formákra, valamint az egyes csoportokon belül alcsoportokat különítettek el. A legújabb, a 2003-ban az International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) által megalkotott beosztást pathológusok, reumatológusok és nephrológusok együtt alkották meg és legfőbb céljuk az volt, hogy a definíciókat egységesítsék, hogy a különböző központok általi jelentések összehasonlíthatóak legyenek. Az új csoportosítás az aktivitás és kronicitás elkülönítésében is segít, az aktivitási index az aktív gyulladást tükrözi, amely reverzibilis adekvát terápia mellett, míg a kronicitás a fibrosis mértéket írja le, amely már immunszuppresszív kezelésre nem reagál (30). A **3. táblázatban** az ISN/RPS szerinti szövettani klasszifikációt, míg a **4. táblázatban** az aktív és krónikus glomeruláris elváltozások jellemzőit tüntettem fel.

3. **táblázat.** A lupus nephritis ISN/RPS szövettani klasszifikációja

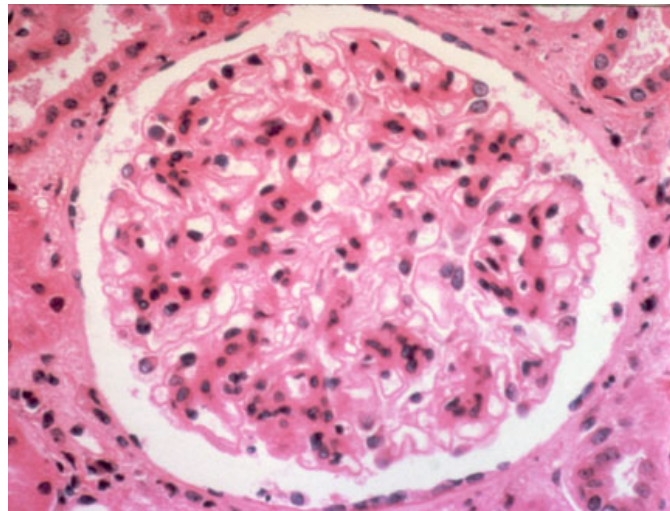
Csoportok	Leírás
I.	Minimális mesangiális LN
II.	Mesangiális proliferatív LN
III.	Focalis LN III.A.: Aktív léziók: fokális proliferatív LN III.B.: Aktív és krónikus léziók: fokális proliferatív és szklerotizáló LN III.C.: Krónikus inaktív lézió, fokális szklerotizáló LN
IV.	Diffúz LN IV-S csoport diffúz 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

4. **táblázat.** Aktív és krónikus glomeruláris léziók jellemzői

Aktivitási index	Kronicitási index
Endokapilláris hipercellularitás leukocyta infiltrációval vagy anélkül és lumen redukcióval	Glomeruláris sclerosis
Kariorhexis (apoptotikus fragmentált sejtmagok)	Fibrosus adhéziók
Fibrinoid nekrozis	Fibrosus crescent
A glomerulus bazál membrán megszakadása	
Celluláris vagy fibrocelluláris crescent	
Fénymikroszkóppal látható szubendotheliális depozitumok	
Intralumináris hyalin aggregátumok	

I.2.6.1. A mesangiális lupus nephritis

A mesangiális LN (I. csoport) és a mesangiális proliferatív LN (II. csoport) mesangiális IgG depozitumokat tartalmaz, amelyek a keringő IC-k lerakódásából adódnak (32). Az I-es csoportban fénymikroszkóppal normálisak a glomerulusok, de immunfluoreszcenciával kimutathatóak mesangiális depozitumok, míg a II-es típusban mesangiális hipercellularitás illetve mesangiális mátrix expansió jellemző mesangiális immundepozitumokkal. A II. csoportban néhány subepitheliális és subendotheliális depozitum kimutatható immunfluoreszcenciával és elektronmikroszkóppal (**1. ábra**) (33).

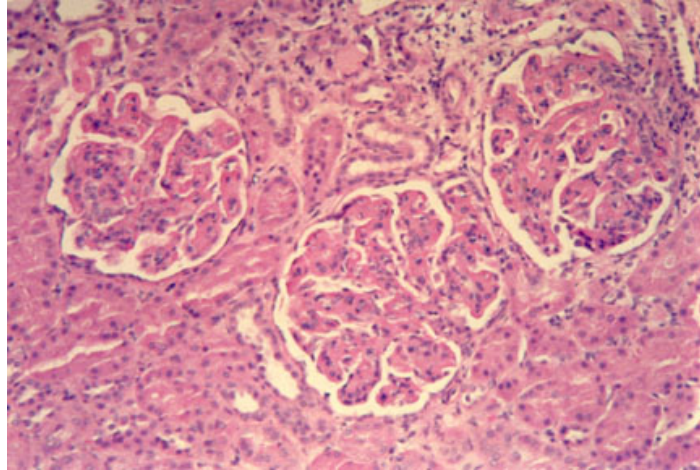


1. ábra. Mesangiális proliferatív lupus nephritis fénymikroszkópos képe

I.2.6.2. A fokális lupus nephritis

A glomerulusok kevesebb, mint 50%-a érintett, szegmentális endokapilláris proliferatív eltérések jellemzik, vagy glomeruláris hegesedés kapilláris fal nekrozissal vagy anélkül, illetve subendotheliális depozitumok jelenléte (**2. ábra**). A mesangiális proliferáció és mesangiális immundepozitumok egyaránt előfordulnak. Az aktivitás és kronicitás jeleit

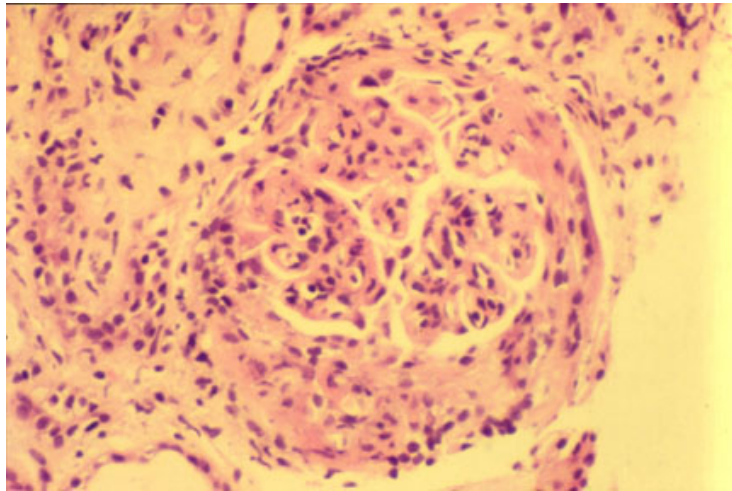
szintén jellemezni kell az elemzés során, továbbá figyelni kell a tubulointersticiális vagy vaszkuláris érintettség jeleire is.



2. *ábra.* Fokális lupus nephritis fénymikroszkopós képe

I.2.6.3. A diffúz proliferatív lupus nephritis

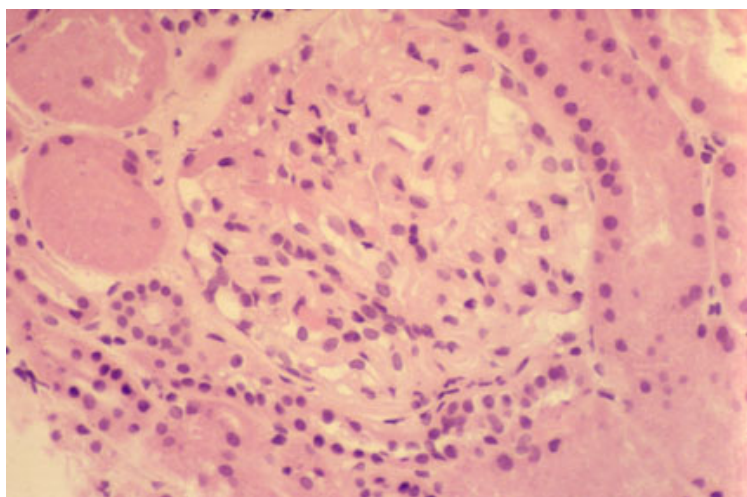
Definíció szerint a glomerulusok 50%-a érintett a IV. szövettani csoportban, a folyamat érintheti szegmentálisan vagy globálisan a glomerulusokat. Több alosztályát is elkülönítjük a diffúz proliferatív LN-nek aszerint, hogy a glomerulusok nagyobb része szegmentálisan vagy globálisan érintett. Bármely aktív lézió előfordulhat, mint a kariorexhis, a kapilláris kacs nekrozis vagy a crescent képződés (**3. ábra**). Az aktivitás és kronicitás jeleit ebben a csoportban is meg kell adni (30), (33).



3. ábra. Rapid progresszív LN félholdképződéssel

I.2.6.4. A membranózus lupus nephritis

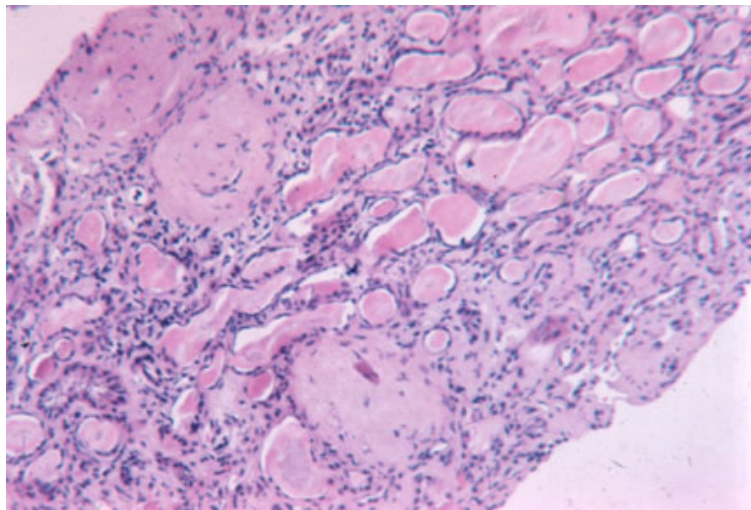
Az V. szövettani csoportot globális vagy szegmentális granuláris szubepitheliális immun- depozitumok jellemzik, mesangiális hypercellularitás gyakori, elektronmikroszkóp segítségével szétszórta szubendotheliális immundepozitumok is azonosíthatóak (**4. ábra**).



4. ábra. Membranózus LN

I.2.6.5. Az előrehaladott szklerotizáló lupus nephritis

A szövettani minta több mint 90%-ában globális glomerulosclerosis van, nincs jele aktív nephritisnek. A többi szövettani típus végstádiuma is lehet, de korábbi szekvenciális biopsziák nélkül nem állapítható meg, hogy melyik szövettani típusból alakult ki (**5. ábra**).



5. ábra. Glomeruloszklerózis

I.2.7. Biomarkerek lupus nephritisben

A klinikai gyakorlatban jelenleg alkalmazott klasszikus laboratóriumi markerek, nem eléggé szenzitívek és specifikusak a lupus nephritis aktivitásának előrejelzésében és nem tesznek különbséget aktivitás és kronicitás között. A betegek egy részében fix proteinuria alakul ki, az irreverzibilis súlyos glomerulus bazálmembrán károsodás következtében, ezen esetek elkülönítése a proteinuria és a klinikum alapján nehéz. A vesében zajló gyulladást illetve krónikus eltéréseket a szövettan tükrözi a leginkább, de a vesebiopszia invazív és a

sorozat mintavétel megterhelő a betegnek, illetve számos szövődménye lehet (subcapsularis hematoma, arteriovenosus fistula, makroszkópos hematuria).

Az utóbbi években intenzív kutatások zajlanak világszerte a megfelelő biomarkerek felismerésére, amelyek előrejelzik a vesében zajló gyulladást, és elkülönítik azt a betegség következtében kialakult krónikus szervi elváltozásoktól.

Illei és mtsai meghatározása alapján a „biomarker egy olyan klinikai tünet, sejtes, biokémiai, molekuláris vagy genetikai eltérés, amelynek alapján egy normális vagy abnormális biológiai folyamat felismerhető, monitorizálható valamint diagnosztikus és prognosztikus jelentősége van” (34).

A biomarker szint korrelál a betegség aktivitásával. A biomarker mérhető a szövetekben, sejtekben, és testnedvekben. Meghatározása, mérése reprodukálható különböző egymástól független mérésekkel, tükröznie kell az adott szervben, jelen esetben a vesében zajló gyulladást (34), (35).

A vizelet az egyik legmegfelelőbb minta, mivel a mintavétel non-invazív, könnyen nyerhető, a benne lévő peptidek, fehérjék stabilak, továbbá tükrözik a vesében zajló elváltozásokat (36).

1.2.7.1. Proteóma meghatározás lupus nephritisben

A glomerulonephritisek és egyben a lupus nephritis jellegzetessége a proteinuria jelenléte, amely a leggyakrabban használt biomarker a vese érintettségének, aktivitásának meghatározására (37). Részét képezi az SLEDAI aktivitási pontszámnak is.

A fehérje analízis technikai fejlődésével lehetővé vált a kis molekulású fehérjék meghatározása is. A proteóma (protein expressed by the genom: a genomból expresszálandó fehérjék összessége) analízis egyik vonzó mintája a vizelet, és egyre nagyobb figyelemmel

fordulnak a vizelet proteóma meghatározás felé lupus nephritisben is mind a gyermekek, mind a felnőttek körében (8), (36).

A középsugarú vizeletmintából protein extrakciót, vákuumcentrifugálást, mikrokoncentrációt követően a fehérjék azonosításának többféle módszerét írták le.

A két-dimenziós gélelektroforézissel szeparált fehérjék azonosítása enzimes hidrolízis után tömegspektrométerrel nehézkes, kicsi a reprodukálhatósága, továbbá a 10 kDa alatti és a hidrofób fehérjéket nem tudja meghatározni (36).

A fehérjékből enzimes bontással előállított peptidkeverék elválasztása folyadék kromatográfiával vagy kapilláris elektroforézissel történik, amelyet tömegspektrométerrel (MS) azonosítanak (36). Mindkettő nehézkes, az utóbbi a 20 kDa feletti fehérjék kimutatására kevésbé alkalmas. Surface-enhanced laser desorption couple-time-of-flight tömegspektrométer (SELDI-TOF-MS) esetén a polipeptidek felszínhez kötődése függ a koncentrációtól, pH-tól; a le nem kötődött fehérjék lemosásra kerülnek, ez a módszer a biomarker kutatásban széles körben elterjedt.

A mikroarray technika a fehérjék immunológiai módszerű meghatározását teszi lehetővé, a fehérjék meghatározása specifikus antitest-antigén kapcsolaton alapszik (38).

A proteóma technikák felhasználásával Mosley és mtsai SELDI-TOF-MS módszerrel két olyan proteint (3340 és 3980 kDa) azonosítottak, amelyek segítségével az aktív és inaktív LN 92%-os szenzitivitással és specificitással elkülöníthető (39). Ezek a markerek a LN aktiválódását korán előrejelzik.

Varghese és mtsai mátrix asszociált lézer ionizációs tömegspektrométerrel (MALDI-MS) 11 vizelet proteint azonosítottak, többek között a transferrint, α -1-mikroglobulint, α -1-antitripsint, komplement B faktort, hepcidint, albumint, transztiretint, amelyek segítségével a lupus nephritist el lehetett különíteni a diabeteses nephropathiától, továbbá ugyanez a munkacsoport olyan proteineket is azonosított, amelyek a lupus nephritis különböző

szöveti típusait különítik el egymástól (40), (41), bár megfigyeléseiket ismételt mérésekkel nem tudták alátámasztani.

Zhang és mtsai a fenti technika alkalmazásával 25, enyhétől a súlyosig terjedő lupus nephritis betegeket vizsgálva olyan fehérjéket azonosított, amelyek koncentrációja korrelált a vese aktivitással, köztük a már korábban is említett hepcidin (20 és 25 aminosavas izoformák), α -1-antitripszin és az albumin egy fragmentje (42). A hepcidin 20 szintje 4 hónappal a vese gyulladás aktiválódása előtt emelkedik, míg a hepcidin 25 izoforma koncentrációja az aktiválódás alatt csökken, 4 hónappal az aktiválódást követően pedig normalizálódik. Az α -1-antitripszin szint az aktiválódás alatt nő, míg az albumin N-terminális fragmentje 4 hónappal az aktiválódás előtt emelkedik. Figyelemreméltó, hogy a hepcidin termelődését a lupus nephritis pathogenezisében is szerepet játszó IL-6 és a TNF- α szabályozza (43).

A fenti megfigyelések alapján a hepcidin 20 előrejelezheti a vese aktiválódását, míg a hepcidin 25 a kezelésre adott válasz monitorozásában játszhat szerepet.

Suzuki és mtsai gyermekek és fiatal SLE-s betegek vizeletéből 8 új biomarkert mutatott ki, többek között egy 23 kDa-os lipokalinszerű prosztaglandin D szintetázt (L-PDGS), egy 56 kDa-os α 1-acid-glikoproteint (AGP). A 79 kDa-os csík transzferrinnek, míg a 133 kDa-os csík cöruoplazminnak felelt meg, és a maradék 4 csík albumin vagy albumin fragment volt (44).

A hagyományos 2D-gél elektroforézis segítségével glomerulus bazálmembrán elleni antitesttel indukált nephritis egerek vizeletéből mutattak ki 71 különböző fehérjét, amelyek közül 4-et validáltak: a PDGS-t, renin vagy totál proteázt, szérum amyloid-P-t (SAP) és a szuperoxid dizmutázt (SOD) (45). A PDGS, SOD, proteáz és SAP egyaránt emelkedett a lupus nephritis vizeletben és koncentrációjuk korrelált a vesekárosodással, valamint egymással.

A neutrophil gelatinase-asszociált lipokalin (NGAL) kis glikozilált protein, amely mint szállítófehérje fontos szerepet tölt be a vas transzportban, az apoptózisban, valamint a szöveti differenciációban. A vese kis mennyiségben termeli, de kimutatták, hogy akut vesekárosodásban, gyulladás, iszkémia esetén fokozottabban termelődik (46). Az NGAL lehetséges biomarker szerepét több vizsgálattal igazolták. Brunner és mtsai szignifikánsan magasabb vizelet NGAL szintet észleltek a biopsziával igazolt lupus nephritiszes esetekben. Az NGAL koncentrációja korrelált a vese aktivitással, viszont kevésbé a kronicitással és az extrarenális tünetekkel (47). Egy másik tanulmányban Pitashny és mtsai 70 SLE-s beteg vizsgálatával azt igazolták, hogy a lupus nephritiszes betegek vizelet NGAL szintje szignifikánsan magasabb volt az extrarenális tünetekkel rendelkező betegekhez viszonyítva (48). Suzuki és mtsai 85 SLE-s gyermeket vizsgálva is azt igazolta, hogy a vizelet NGAL szint magasabb az SLE-sek, mint a juvenilis idiopathiás arthritiszes betegek esetében (49). A szerzők véleménye szerint az NGAL a renális tubuláris sejtekből, a neutrophil granulocitákból és a gyulladt vaszkulaturából származik. Egy, a közelmúltban megjelent tanulmány igazolta, hogy a vizelet NGAL szint előrejelzi a lupus nephritis aktiválódását hisztológiailag igazolt nephritiszes betegekben (50).

Összességében a vizeletben proteóma technikával kimutatott fehérjék korrelálnak a lupus nephritis aktivitásával, továbbá jól tükrözik a vesében zajló patogenetikai eltéréseket.

1.2.7.2. Citokinek, kemokinek

A monocyta kemoattraktáns protein a lupus nephritis patogenezisében egyik legelsőként leírt kemokin, amelynek szintje a vizeletben korrelált a LN aktivitásával. Immunhisztokémiai módszerekkel kimutatható, hogy az MCP-1 expresszálódik az endotél sejteken, a renális epitel sejteken, az infiltráló mononukleáris sejtek felszínén (51). Az MCP-1 szint emelkedik aktív lupus nephritisben és csökken a kezelés hatására (52).

Rovin és mtsai azt is kimutatták, hogy a vizelet MCP-1 elsősorban a proliferatív formákban (LN III és IV) emelkedik és kevésbé a membranózus LN-ben (53). A vizelet MCP-1 szint emelkedése 2-4 hónappal megelőzi a vese aktiválódását, és a kezelést követően még legalább 4 hónapig magas marad. A kezelésre refrakter betegekben pedig tartósan magas.

Összességében a vizelet MCP-1 ígéretes biomarker a lupus nephritis követésére, specifikus a vese aktivitásra, a vese aktiválódást szenzitíven előrejelzi, és korrelál elsősorban a proliferatív lupus nephritis aktivitásával.

A *TWEAK* (*Tumor necrosis factor-like inducer of apoptosis*) egy multifunkcionális citokin, döntően a makrofágok termelik. Normál szövetekben expressziója csekély, viszont drámai módon emelkedik a gyulladt és károsodott szövetekben (54). A TWEAK molekula ex vivo alkalmazásával a humán és egér vese sejtek MCP-1-, intercelluláris adhéziós molekula (ICAM-1)-, vaszkuláris adhéziós molekula (VCAM-1)-, az IFN-gamma indukált protein 10 (IP-10) expressziója fokozódik (55). Az aktivált T-sejtek fokozott TWEAK expressziója indukálja a monocyták/makrofágok apoptózisát, amely hozzájárulhat az SLE iniciálásához (56). A vizelet TWEAK koncentrációja szignifikánsan magasabb volt aktív LN-es betegekben az inaktív LN illetve a kontroll csoporthoz viszonyítva (57). A vizelet TWEAK koncentráció korrelált az SLE aktivitási pontrendszerrel, a szérumban DNS elleni antitest és komplement szinttel valamint a vizelet MCP-1 koncentrációval, viszont a proteinúriával nem. Ez utóbbi megerősíti azt, hogy a TWEAK koncentráció emelkedése nem a glomeruláris károsodást követő non-szelektív proteinúria következménye.

Összességében a TWEAK alkalmas biomarker a lupus nephritis aktivitásának követésére mivel specifikus a veseérintettségre, korrelál a vese aktivitásával, de nem alkalmas a vese aktivitás korai előrejelzésére.

A fentieken túl számos egyéb citokin, kemokin és molekula biomarker szerepe merült fel a lupus nephritisben. A perzisztálónan magas vizelet RANTES (regulated upon activation

normally T-cell secreted)-szint valamint az M-CSF (monocyta-koloniastimuláló faktor) LN-ben előrejelezheti a veseaktivitást (58).

A CSF-1 (koloniastimuláló faktor 1) a makrofágok elsődleges növekedési faktora, kimutatták, hogy CSF-1 deficiens egérmodellben nephritis nem alakul ki. Amerikai szerzők SLE-s betegekben azt találták, hogy a szérum és vizelet CSF-1 szintje korrelál a lupus aktivitásával, továbbá az intrarenális CSF-1 expresszió a hisztopathológiai aktivitási indexszel LN-ben (59).

Az interleukin-1-nek fontos a szerepe a szöveti károsodás kialakulásában különböző autoimmun betegségekben, specifikus antagonistája az interleukin-1 receptor antagonista (IL-1Ra), amely dózis-dependensen gátolja az IL-1-t, döntően az Fc γ -receptor-dependens útvonalon. Ismert továbbá, hogy SLE-s betegekben az IL-1Ra Fc γ -receptor dependens termelődése károsodik, ezáltal az IL-1/IL-1Ra egyensúly felbomlik (60).

Az IL-2 mind a T-, mind a B-sejtek növekedési faktora, SLE-s betegek T-sejtjei csökkent IL-2 termeléssel válaszolnak in vitro antigén stimulus hatására, ez fokozottabban jellemző az aktív SLE-s betegek sejtjeire (60). A szolubilis IL-2-receptort (IL-2R) az aktivált lymphocyták termelik és a lupus nephritis aktivitásának markere, a major relapszusok alkalmával szintje kifejezetten emelkedik, kevésbé a minor relapszusok esetén (60).

Az IL-6 és IL-10 emelkedését is kimutatták SLE-s betegekben, de nem találtak szignifikáns különbséget a LN-es és veseérintettség nélküli betegek között (61). Olasz szerzők viszont magasabb IL-6 termelést észleltek LN-es betegek perifériás mononukleáris sejtjein (62). Ezzel korrelációban De La Torre és mtsai kimutatták, hogy SLE-s betegekben a gp130, azaz az IL-6 agonista receptor expresszió fokozott a perifériás limfocitákon (63).

Az IL-8-nak is szerepet tulajdonítanak a LN pathogenezisében, több tanulmány is beszámolt az IL-8 szint emelkedéséről a vizeletben LN-es betegekben (52), (64).

Az IL-11 multifunkcionális citokin, thrombopoetikus és anti-inflammatorikus funkciókkal. Állatmodellekben korábban kimutatták, hogy az IL-11 csökkenti a proteinuriát nekrotizáló glomerulonephritisben. Chien és *mtsai* korrelációt találtak a lupus nephritises betegek proteinúriája és vizelet IL-11 szintje között, amely a lokális T-helper1 domináns immunválasz szerepére utal LN-ben (65).

Az IP-10 (interferon gamma-inducible protein), egy másik kemokin szerepe is felmerült a LN pathogenezisében. Az IP-10, illetve a Mig (monokine induced by interferon-gamma) és receptora a CXCR3 mesangiális sejtproliferációt okoz glomerulonephritisekben, az IP-10 korrelál az SLE aktivitásával (66). Avinhingsanon és *mtsai* kutatásai alapján az IP-10 mRNS kimutatás a vizeletben lévő sejtekből alkalmas a diffúz proliferatív glomerulonephritis elkülönítésére a többi szövettani típustól (67).

Egyéb kemokinek szerepét is feltételezik a LN kialakulásában, mint például a fractalkine (CX3CL1) és receptora a CX3CR1-nek is jelentősége van. A LN aktivitása összefügg a glomeruláris fractalkine expresszióval. Szintén japán szerzők sikeresen gátolták a fractalkinet és ezáltal csökkentették a lupus nephritis progresszióját (68).

A CXCL13 (BCA-1, B-cell attracting chemokine-1) vagy B-sejt kemoattraktáns fontos szerepet tölt be a B-sejtek vándorlásában. Német szerzők írták le, hogy a dendritikus sejt eredetű CXCL13 expresszió fontos korai lépés a nephritis kialakulásában SLE-s egérmodellben (69), kimutatták továbbá az említett kemokin korrelációját a betegség aktivitásával is. További lehetséges biomarkereket az **5. táblázatban** tüntettem fel.

5. táblázat. A lupus nephritis aktivitásával korreláló egyéb biomarkerek

Biomarkerek	Szerepe	Szerzők
TGF-β, MCP-1 mRNS expresszió	Vizelet TGF- β és MCP-1 mRNS expressziója korrelált a szövettani aktivitási indexszel	Chan és mtsai 2004 (70)
Vizelet VCAM-1, P-szelektin, TNFR-1, CXCL16	A VCAM-1, P-szelektin, TNFR-1, CXCL16 magas LN-ben, korrelál a proteinuriával, SLEDAI-val	Wu és mtsai 2007 (71)
Szérum és vizelet IL-12	IL-12 glomeruláris expressziója LN IV és V	Tucci és mtsai 2008 (72)
Vizelet endothelin-1	Az endothelin-1 szint magasabb LN-ben	Dhaun és mtsai 2009 (73)
Vizelet osteoprotegerin	Korrelál a vese aktivitásával	Kiani és mtsai 2009 (74)
Szérum ICAM-1	Szignifikánsan magasabb LN-ben	Sabry és mtsai 2007 (75)
Szérum apoCIII	Szignifikánsan magasabb LN-ben	Morgan és mtsai 2007 (76)

Rövidítések: TGF- β : transforming growth factor beta; MCP-1: monocyta kemoattraktáns protein; mRNS-messenger ribonukleinsav; VCAM-1: vaszkuláris adhéziós molekula; TNFR-1: tumor nekrozis faktor receptor-1; CXCL16: kemokin ligand 16; IL-12: interleukin-12; ICAM-1: intercelluláris adhéziós molekula; apoCIII: apolipoproteinCIII.

I.2.7.3. Az SLE-ben és lupus nephritisben kimutatható fontosabb antitestek

A kórképre sokféle autoantitest megjelenése jellemző. A sejtmag különböző komponensei ellen irányuló autoantitest, az antinukleáris antitest (ANA) 95%-ban pozitív, SLE-ben általában homogén festődési mintázatot mutat indirekt immunfluoreszcenciával. A maradék 5%, akiknek az ANA tesztje negatív általában anti-SSA antitesttel rendelkeznek (6).

A natív, kettősszálú dezoxiribonukleinsav ellen irányuló anti-DNS antitestek kimutatása a legfontosabb alapvizsgálat, de meghatározása nem eléggé szenzitív, hiszen csak a betegek 50-60%-ban fordul elő (6), bizonyos infekciókban is magas lehet a titere, illetve vannak olyan betegek, akiknek aktivitástól függetlenül is magasabb az anti-DNS antitest

szintje (2). A fentiek ellenére szintjének meghatározása mégis szükséges, hiszen a korábban már közel normális titer ismételt emelkedése jól jelzi a betegség aktiválódását.

Az a-ENA panel tagjai, mint az anti-SSA (Ro-három komponensű hisztonfehérje elleni antitest), anti-SSB (La-RNS-polimeráz III kofaktor foszfoproteinje elleni antitest), aSm, aRNP antitestek nem korrelálnak az aktivitással, viszont az a-DNS antitest hiányában segítenek a diagnózis felállításában. Ezen túl az a-La és a-Ro antitest a neonatalis lupusra specifikus, továbbá az anti-Ro antitest jelenléte a neutropenia megjelenésével függ össze (6). Az a-Sm antitest specifikus, pathognomikus SLE-re, amely már a betegség jelentkezése előtt 1,5 évvel megjelenhet (77), a diagnosztikus kritériumokban is szerepel, viszont nem korrelál a betegség aktivitásával. Az antitestek több Sm protein ellen irányulnak (B, B', D, E, F, G), közülük az anti-SmD-t tartják igazán SLE-re specifikusnak, és jelenléte elsősorban a lupus nephritis kialakulásával függ össze (78).

Az anti-kardiolipin antitest és anti-beta-2-glikoprotein szintje is jól követi az aktivitást. Az IgG típusú anti-beta-2-glikoprotein hasznos módszer a vénás és artériás thrombosisra való hajlam kimutatásában (79).

Az anti-kromatin (nukleoszóma) antitestek felfedezése tulajdonképpen az első antitestek közé tartozott, ugyanis az LE-sejt jelenség legjelentősebb komponensei (80). A nukleoszóma H2A, H2B, H3 és H4 hisztonból és a köréje csavarodó DNS-ből áll. Felismerésre került, hogy SLE-ben az első megjelenő antitestek közé tartoznak, továbbá az SLE aktivitását követik, és összefüggnek a lupus nephritis jelentkezésével is (80). Kiss E. és mtsai hazánkban először számolt be az anti-nukleoszóma antitestek jelentőségéről (81).

Az anti-neutrophil citoplazmatikus antitestek (ANCA) pozitivitása elsősorban lupus nephritisszel összefüggésben fordul elő (82).

C1q-antitestek. A C1q a komplement rendszer része, jelentős szerepe van az immunkomplexek és apoptotikus törmelékek eltakarításában (83). A C1q-antitestek titere

korrelál a lupus nephritis aktivitásával (83) 44-100% szenzitivitással és 70-92% specificitással (84), de meghatározása nem szignifikánsan jobb a klasszikus kettőszálú anti-DNS meghatározásnál.

Mészáros és mtsai 202 SLE-s beteg vizsgálatával azt találták, hogy az anti C1-inhibitor antitestek szintje SLE-s betegekben magasabb volt, és szintje összefüggött a betegség aktivitásával (85).

Egyéb autoantitestek közül említést érdemel az anti-CRP antitest, amelynek a szintje magasabbnak bizonyult lupus nephritisese betegekben és korrelált a betegség aktivitásával (86). Tseng és mtsai mérései alapján az anti-endothel antitestek szintje emelkedett volt aktív lupus nephritisben és összefüggött a betegség aktivitásával (87). Anti- α -actinin antitestek 20%-ban fordultak elő SLE-s betegekben és ezen betegek körében a veseérintettség is gyakoribb volt (88).

1.2.7.4. A komplement rendszer jelentősége

Az autoantitestek mellett az SLE aktivitását az egyes komplement komponensekkel is szoktuk jellemezni. Leggyakoribb a C3 és C4 komplement meghatározás, valamint a CH50, az összkomplement aktivitás mérése. A fent említett komponensek azonban nem specifikusak SLE-re, hasznosabb lenne a komplement klasszikus útvonalát jellemző komponensek vizsgálata. A komplement fehérjék ellen termelődő antitestek közül a legrégebben felismert, az ún. nefritikus faktor, az alternatív út C3-konvertáza ellen irányuló, a működését stabilizáló IgG típusú autoantitestek (C3NeF), amelyek megnövelve a konvertázok élettartamát hypokomplementémiához vezetnek (89).

Japán szerzők a C3a receptor expressziót vizsgálták lupus nephritisese és egyéb vesebetegek szövettani mintáin, és azt találták, hogy normál veseszöveten nincs, viszont a

LN-es betegek mintáinak 42%-ban megtalálható. A szerzők szerint a C3aR biomarkerként használható mind a diagnosztikában, mind a LN-es betegek aktivitásának követésében is (90).

1.2.8. A lupus nephritis kezelése

A lupus nephritises betegek kezelésének legfőbb célja a vesefunkciók normalizálása, illetve azok megőrzése. A kezelést a klinikai tüneteken túl a szövettani eltérések, az aktivitás-kronicitás aránya határozza meg.

A minimális mesangiális LN-ben és a mesangiális proliferatív lupus nephritisben, ha a proteinuria meghaladja az 1 g/l-t javasolt 20-40 mg/nap methylprednisolon adása 1-3 hónapig.

A fokális és diffúz proliferatív lupus nephritisben nagy a veszélye a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának, javasolt 1 mg/kg/nap methylprednisolon 4 hétig, majd 2 évig 5-10 mg/nap, súlyos tünetek esetén iv. kezelés akár pulzusszteroid (1 g/nap 3 napig) adása, 1-3 mg/kg/nap cyclophosphamid 12 hétig, majd váltás 2 mg/kg/nap azathioprinra.

A súlyos progresszív lupus nephritis indukciós kezelésében kétféle protokoll terjedt el. Az egyik a National Institute of Health (NIH) protokollja, amely methylprednisolon kombinációja havonta alkalmazott 0.5-1 g/m² cyclophosphamiddal (Cyc), majd negyedévente adott hasonló dózisével Cyc 1 évig, majd azathioprin fenntartó kezelés (91).

A másik protokoll az Euro-Lupus Trial szerint methylprednisolon kisebb fix dózisével 500 mg-os cyclophosphamid 2 hetente 3 gramm összdóziséig, ezt követően azathioprin (AZA) fenntartó kezeléssel 1-2 mg/kg/nap (91).

Chan és mtsai a mycophenolate mofetil és prednisolon kezelést is effektívnek találták a diffúz proliferatív LN kezelésében, a betegek prednizolont és 2g/nap MMF-et kaptak 6 hónapig, majd 1g/nap dózist további 6 hónapig (92), Ginzler és mtsai 1-3g/nap MMF hatását hasonlították 0.5-1 g/m² iv. cyclophosphamide kezeléshez, ők szignifikánsan több esetben észleltek remissziót a MMF csoportban (93). Későbbi tanulmányokban viszont az

MMF kezelést nem találták sokkal jobbnak, mint a hagyományos iv. cyclophosphamid kezelést (94).

A súlyos membranózus lupus nephritis a diffúz proliferatív forma kezeléséhez hasonló, ebben a formában azonban az indukciós kezelésként MMF alkalmazása is elterjedt (95).

Japán szerzők a cyclophosphamid kezeléssel szinkronizált plazmaferezis kezelést előnyösebbnek találták a hagyományos kezeléshez képest (96), viszont a plazmaferezis hozzáadása a standard prednizolon, cyclophosphamid kezeléshez nem növelte a remisszió arányát egy randomizált tanulmányban (97).

A rituximab, egy kiméra, CD20 ellenes monoklonális antitest, alkalmazása cyclophosphamiddal vagy anélkül 86%-os remissziót eredményezett 400 refrakter SLE beteg esetében (98). Kis esetszámú tanulmányokban a rituximab jó hatású volt, de relapszus következett be 2-24 hónapon belül (99). A kezelést követően néhány esetben progresszív multifokális leukoencephalopathiáról számoltak be (100).

Az intravénás immunglobulin kezelés csökkentette a proteinúriát és javította a vesefunkciókat (101), de a kezelés előre nem látható súlyos szövődménye lehet az akut veseelégtelenség kialakulása (102).

A lupus nephritis proliferatív formájának fenntartó kezelésében a prednizolon mellett napi 1-2 mg/kg azathioprin, vagy 1-2 g/nap MMF, vagy 1-3 mg/kg cyclosporin A jön szóba (99).

A hydroxychloroquine gyakran alkalmazott kezelés SLE-ben elsősorban bőrtünetek esetén, amerikai szerzők azt találták, hogy a komplett remisszió MMF adását követően hamarabb bekövetkezett azon betegek esetén akik tartósan szedtek hydroxychloroquinet (103).

Klinikai vizsgálatok folynak újabb gyógyszerekkel, mint az anti-CD22 monoklonális antitest (epratuzumab), az anti-CD20 antitest humanizált formája (ocrelizumab), kostimulátor inhibitor (belatacept), és a T-sejt kostimuláció gátlása (belimumab) (99). .

A kezelés célja a komplett remisszió elérése, amely az aktív elemek eliminációját jelenti a vizelet üledékben, a proteinuria mértéke <1 g/nap, extrarenális tünetek eliminációja, szerológiai tesztek normalizálódása (szérum komplement, aDNS szint). Parciális remisszióról akkor beszélünk, ha objektív javulás észlelhető a vizelet üledékben és a vesefunkciókban.

II. CÉLKITŰZÉSEK

1. Munkám során célul tűztem ki, hogy a nagyszámú, klinikánkon szisztémás lupus erythematosus miatt gondozott beteg retrospektív vizsgálatával összegezzem a veseérintettség, a lupus nephritis előfordulását, az elvégzett biopsziák gyakoriságát, az egyes szövettani típusok előfordulását, továbbá elemezni kívántam a betegek klinikai, immunológiai és szövettani jellegzetességeit, valamint feldolgozni az egyes csoportokban alkalmazott terápiát.
2. Összefüggést kerestem a lupus nephritis aktivitása és a hagyományos laboratóriumi aktivitást jelző paraméterek, mint a komplement szintek-, kettősszálú DNS elleni antitest-, CRP-szintek között.
3. Összehasonlítottam a lupus nephritises betegek szérum és vizelet citokin szintjét a veseérintettség nélküli SLE-s betegekével, hogy tanulmányozzam azon citokineket, amelyek segíthetnek a veseérintettség korai diagnózisának megállapításában, valamint esetleg előrejelezhetik a vese reaktiválódását.
4. Új, a lupus nephritis aktivitását jellemző biomarkerek közül a szérum IL-1-receptor antagonistá szintjét vizsgáltam lupus nephritises és veseérintettség nélküli betegek szérumában és vizeletében, arra kerestem választ, hogy az IL-1Ra szint meghatározása segíthet-e a lupus nephritis diagnosztikájában és előrejelzésében.

III. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum (DEOEC) III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1974-2004-ben gondozott vagy gondozás alatt álló SLE-s betegek adatait elemeztem. Az adatgyűjtéshez a rendelkezésre álló írásos és számítógépes dokumentációkat (ambulánslapokat, kórlapokat, klinikai zárójelentéseket) és a Medsolution egészségügyi informatikai programrendszert használtam.

2004 végéig összesen közel 600 SLE-s beteg adatai álltak rendelkezésemre. Ezen betegek adatait átnézve kerültek kiválasztásra azok a betegek, akiknél klinikailag vagy szövettanilag is egyértelműen igazolható volt a lupus nephritis jelenléte. A vizsgálatba bevont betegek mindegyike megfelelt az Amerikai Reumatológiai Társaság (ACR) által kidolgozott kritériumrendszernek (4). Lupus nephritis diagnózisát akkor állítottuk fel, ha a beteg proteinúriája 0,5 g/nap értéket konzekvensen meghaladta, hematúriás volt vagy a vizelet üledékben szemcsés cilinderek voltak jelen, vesefunkciók romlottak, illetve klinikailag nephrosis szindrómára utaló eltérések vagy hypertonia voltak jelen. Vesebiopszia történt minden olyan esetben, amikor a beteg beleegyezett vagy kontraindikáció nem állt fenn. A szövettani beosztás alapja a 2003-as International Society of Nephrology/Renal Pathology Society által megalkotott beosztás volt (33).

Rögzítettem a betegek demográfiai adatait, nemét, korát, az SLE és LN fennállási idejét, a jellegzetes tünetek előfordulási gyakoriságát, a követési időt és a kezelést.

Az adatok feldolgozása során különös figyelmet fordítottam a C3 komplement szint-, kettősszálú DNS elleni antitest- és antikardiolipin (AKL) antitest szintekre, mint az aktivitást legjobban jellemző klasszikus markerekre. Az immunszerológiai vizsgálatok, citokin mérések a Regionális Immunológiai Laboratóriumban történtek.

A komplement 3 (C3) szint meghatározása a szérumban BN II nephelométer segítségével történt a gyártó utasításának megfelelően (DIALAB GmbH, Bécs, Ausztria) (normál tartomány: 0,8-1,9 g/l). Az anti-dsDNA szint meghatározás Autostat II Anti-dsDNA ELISA módszerrel történt (Hycor Biomedical Ltd., Penicuik, UK) a gyártó utasításait követve (>50 IU/ml érték pozitív). Az anti-kardiolipin antitest (cut-off: 10 U/ml) és anti-béta2-glikoprotein (cut-off 10 U/ml) kimutatás ELISA módszerrel történt (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Mainz, Németország), normál érték mindkét antitest esetében: <10 U/ml.

A rutin laboratóriumi vizsgálatok meghatározása a Klinikai Biokémia és Molekuláris Pathológia Intézetben történt: szérum kreatinin szint (norm: 44-106 $\mu\text{mol/l}$), kreatinin klearance (normal érték: 95-160 ml/min), glomeruláris filtrációs ráta (GFR) (számított GFR: >90 ml/min/1.73m²) (négyzetes MDRD), vizelet fehérje (<0,15 g/l), sCRP szint (normál érték 0-5 mg/l).

A lehetséges új biomarkerek meghatározásának részeként szérum és vizelet citokin mérések történtek: IL-2 (szérum norm: 0-63 pg/ml; vizelet: 0-13 pg/ml), IL-4 (szérum: 0-24,2 pg/ml; vizelet: 0-5,5 pg/ml), IL-6 (szérum: 0-26,3 pg/ml; vizelet: 0-4,45), IL-8 (szérum: 0-120 pg/ml; vizelet: 0-21 pg/ml), IL-10 (szérum: 0-18,7 pg/ml; vizelet: 0-6,95), TNF- α (szérum: 0-42 pg/ml; vizelet: 0-2,05 pg/ml), IFN- γ (szérum: 0-60,3 pg/ml, vizelet: 0-14,85 pg/ml) és TGF- β (szérum: 0,06-1,28 ng/ml, vizelet: 0-1,25 ng/ml) ELISA módszer segítségével (BD-Opt. EIA, San Diego, USA).

Az interleukin1-receptor antagonistá szint meghatározása Luminex 100TM analizátorral történt Fluorokine MAP citokin multiplex kitek felhasználásával specifikus antitestekkel (Biomedica Hungária Kft. Budapest, Magyarország). A szérumot hígítatlanul használtuk a vizsgálatban.

Az SLE aktivitását a szisztémás lupus erythematosus aktivitási index segítségével határoztam meg (SLEDAI).

A statisztikai analízisek az SPSS program, 13,0 verziójának segítségével történtek, az átlagértékeket és a szórást feltüntettem a legtöbb helyen. Az egyes csoportok közötti különbségek meghatározása során az ANOVA és a független T-tesztet használtam. A nem normális eloszlású változók (pl. IL-1Ra, sCRP, anti-béta2-glikoprotein, anti-kardiolipin) esetében a Mann-Whitney tesztet használtam. A korrelációs vizsgálatokhoz normál eloszlás esetén a Pearson-féle parametrikus tesztet, míg a nem normális eloszlású változók esetén a Spearman-féle nonparametrikus tesztet használtam. A statisztikai analízisek során a $p < 0,05$ valószínűségi szintet tekintettem szignifikánsnak.

IV. EREDMÉNYEK

IV.1. Az SLE-s betegek retrospektív vizsgálatával nyert eredmények

Lupus nephritis az 1974-2004 között a DEOEC III. számú Belgyógyászati klinikán gondozott 551 SLE-s betegből 144 (26,1 %) esetben alakult ki. A LN-es betegek 81,2 %-nak volt vesebiopsziája, a maradék esetekben vesebiopszia kontraindikáció miatt nem történt. A betegek 90%-a volt nő, a vesebiopszia elvégzésekor átlagéletkoruk 31,9 év volt (**6. táblázat**). Az átlagos betegség fennállási idő 11 év volt a nők és 15 év a férfiak esetében, a veseérintettség tünetei a betegség kezdetéhez képest 3-4 évvel később jelentkeztek.

6. táblázat. A gondozott SLE-s betegek demográfiai adatai

	Nők	Férfiak
Betegszám	130	14
Életkor a LN jelentkezésekor (év±SD)	31,9±12,9	31,2±11,8
Átlagos betegség fennállási idő (év±SD)	11,27±8,1	15,5±7,9
Az SLE jelentkezése és a LN diagnózisa között eltelt idő (év±SD)	3±3,7	4,4±7,9

A betegek 38,8%-ában (n=56) diffúz proliferatív glomerulonephritis volt igazolható (IV. csoport), 43 (76,7%) beteg részesült parenterális 6 vagy több ciklus cyclophosphamid kezelésben (0,75-1 mg/m²/hónap) (104).

Kilenc beteg esetén alakult ki végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) és 2 beteg esetén történt vesetranszplantáció. A betegek megoszlását a szövettani csoportok szerint a **7. táblázat** tartalmazza. A betegek 1%-a tartozott a minimális mesangiális és 11%-a a mesangioproliferatív csoportba. A betegek 12%-ának fokális proliferatív eltérései voltak, a

legtöbb beteg (38%) a legsúlyosabb, diffúz proliferatív csoportba tartozott. A betegek 13,8%-ának membranózus GN volt, míg a betegek 4%-a tartozott a VI-os szövettani csoportba. 27 beteg esetében kontraindikáció miatt vesebiopszia nem történt.

7. táblázat. A LN-es betegek jellemzői szövettani csoportok szerint

Szövettani csoportok	n= (%)	Nő:férfi	Átlagéletkor (év)	Iv. CYC kezelés
I.	2 (1,3)	2:0	50±9,1	1
II.	16 (11,1)	15:1	40,1±15,1	0
III.	18 (12,5)	15:3	42±13,3	3
IV.	56 (38,8)	53:3	37±13	43
V.	20 (13,8)	18:2	43±11,7	5
VI.	7 (4,8)	3:3	58±6,5	1
Biopszia nélkül	27 (18,7)	24:2	42±12,9	5

A klinikai tünetek megoszlása a **8-as táblázatban** látható, a betegek laboratóriumi paramétereit szövettani megoszlás szerint a **9-es és 10-es táblázat** foglalja össze.

IV.1.1. Az I. és II. szövettani csoportba tartozó betegek eredményei

Két SLE-s beteg tartozott az I-es szövettani csoportba, az egyik betegnél a lupus nephritis klinikailag nephrosis szindróma formájában jelentkezett, mindkét beteg 0,5 mg/kg methylprednisolon kezelésben részesült, továbbá mindkét beteg részesült per os cyclophosphamid kezelésben és egyik beteg fenntartó kezelésként cyclosporine-t is kapott. A leggyakoribb extrarenális tünet a polyarthrititis volt. Jelentős labor- illetve immunszerológiai eltérés ebben a csoportban nem volt (**8, 9, 10-es táblázatok**).

A mesangiális proliferatív LN (II csoport) 16 betegnél fordult elő (11,1%), 2 betegnél észleltünk hypertoniát a betegség kezdetekor, az egyik betegnek klinikailag nephritis, a másoknak nephrosis szindrómája zajlott. Klinikai tünetek közül ebben a csoportban a polyarthrit, pleuritis, hemocytopeniák voltak gyakoribbak (**8. táblázat**).

Az átlagos aDNS koncentráció 27,4 U/ml, anti-SSA szint 52 U/ml, C3 koncentráció 1,2 g/l, a szérum kreatinin koncentráció 89,5 μ mol/l (**10. táblázat**).

A betegek 0,5-1 mg/kg methylprednisont kaptak, 4 beteg azathioprint kapott 100 mg/nap dózisban, 3 beteg per os CYC-t 100 mg/nap dózisban, 1 beteg hydroxychloroquint és egy beteg esetén plazmaferezis kezelés történt. Három betegnél észleltünk relapszust fél éven belül.

8. táblázat. A klinikai tünetek megoszlása az egyes szövettani csoportokban

Tünetek/szövettani típusok	I. n=2	II. n=16	III. n=18	IV. n=56	V. n=20	VI. n=7	Biopszia nélkül n=27
Fotoszenzitivitás		2	6	20	6	1	4
Discoïd bőrtünet		1	2	3	3	1	2
Raynaud		1	3	8	6	2	2
Arthritis	2	8	12	40	13	3	16
Hemocytopenia		4		3	4		1
Szek. Sjögren		1		4	3		1
Neurológiai tünet			1	4	3		
Pszichózis				1	1		
Pleuritis		3	4	10	3	3	3
Pericarditis		2	4	5	4	1	3
Antifoszfolipid antitest pozitív	0	1	3	5	3	0	3

IV.1.2. A III. szövettani csoportba tartozó betegek jellemzői

A fokális lupus nephritis 18 (12,5%) beteg esetén fordult elő. A betegség jelentkezése 4 beteg esetén nephrosis szindróma képében történt, két beteg volt hypertoniás. A betegek körében gyakori volt a fotoszenzitivitás, a polyarthritisz, Raynaud jelenség és a discoid bőrtünet, neurológiai érintettség is előfordult (**8. táblázat**).

A napi 0,5-1 mg/kg methylprednizolon kezelésen túl három beteg kapott parenterális CYC kezelést, havonta 800 mg-ot, összesen 6 alkalommal, egy nő és két férfi beteg esetében történt plazmaferezisz. Fenntartó kezelés hét beteg esetében 100 mg/nap azathioprin volt, két beteg kapott 1 g/nap mycophenolate mofetil, második és a negyedik relapszust követően, 3 beteg extrarenális érintettség miatt hydroxychloroquint is szedett.

Az átlagos aDNA koncentráció 108 U/ml volt, amely szignifikánsan magasabb volt a többi csoporthoz képest ($p=0.035$), emelkedett volt még az átlagos anti-ENA és anti-SSA szint.

9. táblázat. A LN-es betegek általános laboratóriumi paraméterei szövettani eloszlás szerint

Csoportok	Fehérvérsejt szám (G/l)	Hemoglobin (g/l)	Thrombocyta (G/l)	sCRP (mg/l)	We (mm/óra)	Szérum kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)
I	10,1 \pm 1,3	128 \pm 18,3	275,5 \pm 68,3	13,1 \pm 15	23 \pm 26	No data
II	6,81 \pm 4,2	114 \pm 23,8	207,6 \pm 74,8	7,6 \pm 10,8	32,5 \pm 28	89,57 \pm 30,1
III	8,75 \pm 4,5	117,4 \pm 14,6	278,5 \pm 86,3	10,4 \pm 14,6	10,8 \pm 14,3	79,5 \pm 18
IV	6,37 \pm 2,6	117,4 \pm 15,1	250,4 \pm 126,6	9,7 \pm 12,6	20,7 \pm 22,1	88,8 \pm 36,9
V	7,71 \pm 3,3	120,2 \pm 21,8	220,4 \pm 92,7	7,43 \pm 11,2	19,1 \pm 16,4	85,8 \pm 41,5
VI	7,18 \pm 1,6	112,8 \pm 16,3	272,4 \pm 143	9,5 \pm 8,5	27,3 \pm 6,4	180,5 \pm 73,1
Biopszia nt	7,1 \pm 3,31	117,5 \pm 17,4	245,6 \pm 110,8	9,34 \pm 12,3	22,3 \pm 20,7	59,9 \pm 127
p	0,092	0,89	0,4	0,78	0,41	0,044

IV.1.3. A IV. szövettani csoportba tartozó betegek jellemzői

A betegek jelentősebb részében, 38,8 %-ban a szövettan diffúz proliferatív lupus nephritist igazolt. A betegek közül 22-nek volt nephrosis szindrómája, 6 volt hypertoniás és 2 beteg esetében észleltünk azotémiát. Az extrarenális tünetek közül gyakori volt a fotoszenzitivitás, a Raynaud-jelenség, a polyarthrititis, pleuritis, pericarditis, előfordult sicca-szindróma, szekunder antifoszfolipid szindróma (**8. táblázat**).

A III. és IV. csoportba tartozó betegek aDNS és kreatinin szintje között jelentős, szignifikáns eltérés nem volt (108,2 U/ml vs. 129,6 U/ml, $p=0,35$, 79,5 vs. 88,8 $\mu\text{mol/l}$, $p=0,4$). A betegek 0,5-2 mg/kg methylprednizolont kaptak, 5 beteg szedett hydroxychloroquint, 21 beteg kapott 800 mg iv. CYC kezelést havonta, 3 betegnek volt plazmaferezise a kezdeti szakaszban. Fenntartó kezelésként 18 beteg azathioprint, két beteg MMF-t kapott. 25 betegnek volt relapszusa fél éven belül, 9 beteg kapott ismételten iv. CYC-t, a többi beteg esetében kontraindikációk (leukopenia, infekció) miatt nem történt CYC kezelés. Két betegnél alakult ki krónikus veseelégtelenség, egy esetben ESRD, ő jelenleg is hemodialízis kezelésben részesül. A betegek 31,8%-ában relapszus alakult ki az első 6 hónapban.

IV.1.4. Az V. szövettani típusba tartozó betegek jellemzői

A betegek 13,8%-a tartozott az V. szövettani csoportba, 3 beteg esetében volt nephrosis szindróma észlelhető, 4 beteg volt hypertoniás, nephritis szindrómás a vesebiopszia elvégzésekor. Extrarenális tünetek közül gyakori volt a polyarthrititis, Raynaud-jelenség, fotoszenzitivitás, ebben a csoportban szintén voltak neurológiai tünetek is (**8. táblázat**).

A betegek 0,5-2 mg/kg methylprednizolont, 5 beteg hydroxychloroquint is szedett, a nephritis miatt öten kaptak 800 mg CYC iv. havonta, egy betegnek volt plazmaferezis

kezelése, fenntartó kezelésként 3 beteg kapott 100 mg/nap AZA-t, 6 beteg 150 mg/nap cyclosporin A-t, és két beteg 1 g/nap MMF-t. Két betegnél alakult ki krónikus veseelégtelenség, és egy betegnek volt vesetranszplantációja.

10. táblázat. A LN-es betegek immunológiai laboratóriumi paramétereinek szövettani eloszlás szerint

Csoportok	Anti-dsDNA (U/ml)	C3 (g/l)	AKL (U/ml)	aENA (U/ml)	aSSA (U/ml)
I	2,6±1,5	1,29±0,3	7±0	1,5±1,4	10±0
II	27,45±14,6	1,17±0,3	7,09±4,2	39,3±67,6	52,98±75,5
III	108,28±28,1	1,12±0,2	10,05±19,8	28,4±54,2	25,34±51,2
IV	129,68±22,2	1,01±0,3	8,51±4,7	24,6±39,3	42,35±64
V	37,85±34	1,05±0,3	9,51±6,1	19,7±29,2	46,3±56
VI	14,22±5,6	1,09±0,3	5,23±1,9	4,4±7,4	29,5±39
Biopszia nt	94,26±171,1	1,06±0,3	7,8±9,8	24,35±42,7	39,5±59,3
p	0,08	0,4	0,36	0,26	0,64

IV.1.5. A glomeruloszklerózis és vesebiopszia nélküli betegek jellemzői

A betegek 4,8%-nak volt szövettanilag igazolható glomerulosclerosis. A vesebiopszia előtt egy beteg volt hypertoniás, nephritis szindrómás illetve egy másiknál észleltünk veseelégtelenséget. 2 beteg részesült 800 mg CYC kezelésben, amelyet 100 mg/nap fenntartó AZA adása követett.

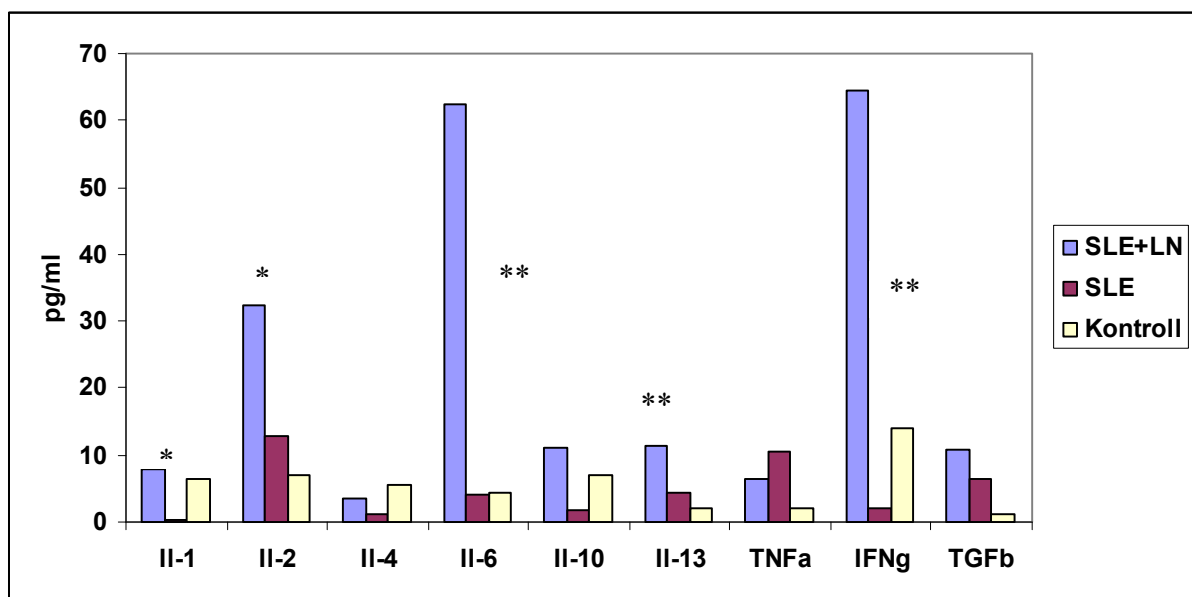
A vesebiopszia 21 klinikailag nephritises beteg esetében kontraindikációk miatt nem történt meg. A methylprednizolon kezelésen túl, 3 beteg szedett hydroxychloroquint, a nephritis miatt 4 beteg kapott 800 mg iv. CYC-t (klinikailag a diffúz proliferatív formának

feleltek meg), 7 beteg kapott 100 mg/nap AZA-t, ketten cyclosporine A-t (150 mg/nap), egy betegnek volt plazmaferézise, valamint egy beteg kapott iv. immunglobulint (400 mg/kg/nap).

Két beteg esetében alakult ki végstádiumú veseelégtelenség, egy betegnek volt vesetranszplantációja, és egy beteg meghalt ebből a csoportból.

IV.2. A lupus nephritises betegek vizelet és szérumban citokin szintjének meghatározása

36 lupus nephritises beteg (34 nő és 2 férfi, átlagéletkor: $43,3 \pm 11,5$ év), 23 veseérintettség nélküli SLE-s beteg (19 nő és 4 férfi, átlagéletkor: $54 \pm 8,7$ év) és 30 egészséges kontroll személy (23 nő és 7 férfi, átlagéletkor: $45,5 \pm 12,4$) szérumban és vizeletben citokin szintjét (Th1 citokin IL-2, IFN- γ , TNF- α , Th2-citokin: IL-4, IL-10, IL-13, továbbá IL-1, IL-6, IL-8 és TGF- β) vizsgáltuk és elemeztük a klasszikus aktivitási markerekkel való összefüggésüket. Az átlagos betegség fennállási idő $7,2 \pm 4,5$ a LN-es és $9,7 \pm 7,4$ év volt a veseérintettség nélküli betegekhez viszonyítva ($p=0,1$), az SLEDAI a LN-es betegekben $2,8 \pm 2,4$, míg a többi SLE-s betegben $2,7 \pm 2,9$ ($p=0,9$). A két betegcsoport közötti különbséget a **6. ábrán** tüntettem fel.

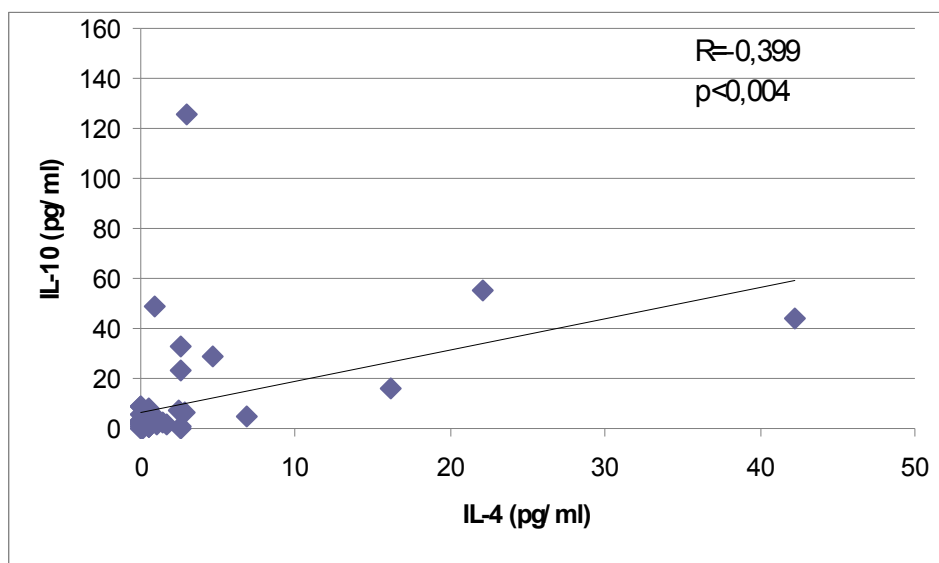


6. ábra. Az SLE-s nephritises és nephritis nélküli betegek szérumban citokin szintjének összehasonlítása (* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$)

A szérumban IL-1, IL-2, IL-6, IL-13 és IFN- γ szintek szignifikánsan magasabbak voltak az SLE-s lupus nephritises betegek körében, mint a veseérintettség nélküli illetve kontroll csoportban (**6. ábra**).

A vizelet citokin szintekben szignifikánsan magasabb vizelet IL-1 és TNF- α szintet észleltünk SLE-s betegekben a LN-es betegeknél ($p=0,012$ és $p<0,001$), a vizelet IFN- γ szint viszont szignifikánsan magasabb volt a LN-es betegek körében ($p=0,002$).

A vizelet IL-8 szint pozitív korrelációt mutatott az SLEDAI-val ($R=0,5$, $p=0,006$), az IL-1 szint korrelált az IL-2 ($R=0,7$, $p=0,02$), IFN- γ ($R=0,7$, $p=0,02$) és a vizelet IFN- γ szinttel ($R=0,97$, $p=0,004$). Az IL-4 szint korrelált az IL-10 ($R=0,6$, $p<0,001$), TNF- α ($R=0,8$, $p<0,001$), IFN- γ ($R=0,3$, $p=0,04$), vizelet IL-8 ($R=0,6$, $p<0,001$) és IL-10 ($R=0,4$, $p=0,03$) szintekkel (**7. ábra**).



7. ábra. Szérumban IL-4 és IL-10 szint közötti korreláció LN-es betegekben

IV.3. A lupus nephritises betegek szérum IL-1 receptor antagonistá szintjének meghatározása

A jelen tanulmányban aktív, extrarenális tünetekkel rendelkező SLE-s betegek, valamint aktív lupus nephritises (ALN: proteinuria >1 g/nap, aktív vizelet üledék) és inaktív LN-es betegek (IALN: proteinuria <1 g/nap) szérum IL-1Ra, kreatinin, kreatinin clearance, GFR szintjét elemeztük, továbbá meghatároztuk az IL-1Ra szint korrelációját a CRP szinttel valamint a klasszikus aktivitást jelző paraméterekkel (C3-, C4-, aDNA-, beta-2-GPI, anti-kardiolipin szintekkel). Meghatároztuk továbbá az IL-1Ra szint összefüggését az alkalmazott methylprednisolon dózisával.

17 aktív SLE-s veseérintettség nélküli beteget (16 nő, 1 férfi, átlagéletkor: 47,58±11,9 év), valamint 15 szövettanilag igazolt lupus nephritises (14 nő, 1 férfi) beteget vizsgáltunk, ezen belül is 7 beteg klinikailag inaktív volt (mind nők, átlagéletkoruk: 38,4±11,62 év), és 8 klinikailag aktív beteg volt (7 nő, 1 férfi, átlagéletkor: 39,16±7,9 év) továbbá 10 egészséges kontroll személyt (5 nő és 5 férfi, átlagéletkor 32,4±9,5 év).

Az IALN-es csoportban 5 betegnek volt diffúz proliferatív LN-e (IV. csoport), amely csoport egyébként is a leggyakoribb volt a vizsgált betegeink körében (104), 2 betegnek volt membranózus LN-e; az ALN csoportban 6 betegnek volt diffúz LN, egy betegnek mesangiális és egy betegnek membranózus lupus nephritise. A klinikai aktivitást az SLEDAI-val jellemeztük, az átlagos SLEDAI 4,5±3,6 volt az aktív SLE-s betegekben, 2,66±3,2 az inaktív LN-es betegekben és 6,85±1,78 az ALN személyekben (p csoportok között =0,089). A betegek klasszikus aktivitási paramétereit a **11. táblázatban**, klinikai tüneteiket pedig a **12. táblázatban** tüntettem fel.

11. táblázat. A szisztémás lupus erythematosusos betegek laboratóriumi értékei

Betegek	C3 (g/l)	C4 (g/l)	IC	aDNA (U/ml)	β2GPI (U/ml)	aKL (U/ml)
Aktív SLE	1,07±0,31	0,18±0,09	249,9±121,4	34,7±68	12,3±19	11,6±12
IALN	1,01±0,8	0,08±0,12	126,8±50,3	42,6±25,7	5,28±2,39	6,1±2,4
ALN	0,64±0,22	0,08±0,03	124,6±6,85	38,13±26,8	6,31±3,7	8,73±6,85
p=	0,009	0,26	0,004	0,4	0,9	0,99

Az aktív LN-es betegek szérum komplement szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a többi csoporthoz viszonyítva. Az SLEDAI az aktív LN-es betegek körében volt a legmagasabb, a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,089$) (*12-es táblázat*). Az aktív SLE-s betegek körében gyakori volt a polyarthritisz, hypokomplementémia és emelkedett anti-DNS szint.

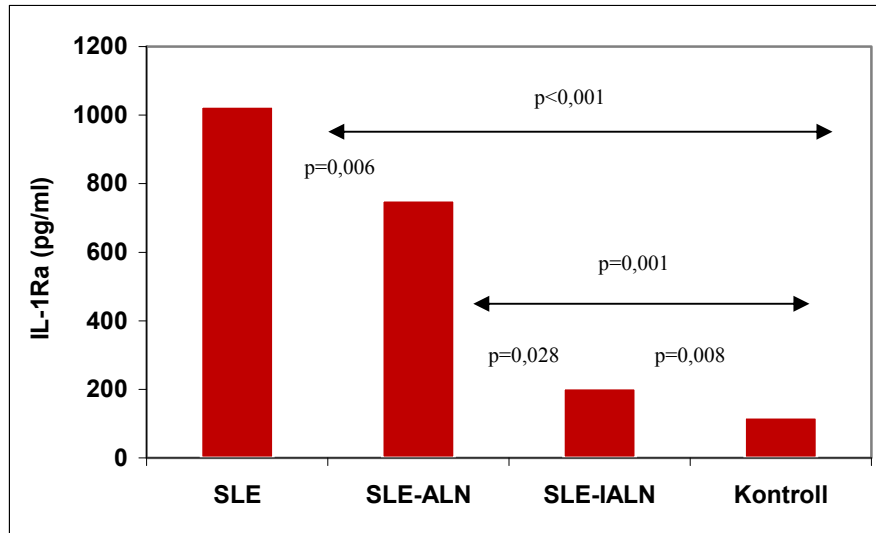
12. táblázat. A szisztémás lupus erythematosus miatt gondozott betegek klinikai jellemzői és az alkalmazott kezelés

Betegcsoportok Klinikai /labor jellemzők	Aktív SLE (n=17)	Aktív LN (n=8)	Inaktív LN (n=7)
Életkor (év±SD)	47,58±11,9	39,16±17,9	38,4±11,6
SLEDAI	4,52±3,6	6,85±1,78	2,66±3,25
Bőr	3	-	-
Arthritis	7	-	-
Cerebrovascularis esemény	1	-	-
Pleuritis	1	-	-
Hypokomplementaemia	7	5	4
Magas aDNS	12	2	4
Proteinuria (>0.5 g/die)	-	7	3
Thrombocytopenia/leukopenia	1	3	-
Kezelés			
-methylprednisolon	17 (átlag 16±8 mg)	8 (22,85±10,4 mg)	6 (11,3±4,67 mg)
-cyclophosphamide	-	4 beteg (átlag 550 mg/hó)	1 beteg (1,5 mg/kg/day)

IV.3.1. Az SLE-s betegek IL-1Ra szintje

Az IL-1Ra szinteket az SLE-s betegek szérumból határoztuk meg, a betegség fennállási ideje az aktív SLE-s veseérintettség nélküli betegekben 9,68±7,74 év, az ALN betegekben 8,42±5,53 év, és az IALN betegekben 8,87±6,7 év volt. A lupus nephritis átlagos fennállási ideje 4±2,88 év volt az aktív- és 3,25±4,74 év volt az inaktív betegek esetében.

Az IL-1Ra szint az aktív SLE-s betegek esetében volt a legmagasabb (1025 ± 948 pg/ml) és ez az érték szignifikánsan magasabb volt a többi csoporthoz viszonyítva (**8. ábra**).



8. ábra. SzérumIL-1Ra szint az aktív SLE betegek, aktív lupus nephritis, inaktív lupus nephritis betegekben és egészséges kontrollokban

IV.3.2. Az IL-1Ra szint és a klasszikus aktivitási paraméterek összefüggése

Az IL-1Ra szint szignifikáns korrelációt mutatott az SLEDAI-val az inaktív LN betegekben ($n=7$, $p=0,04$, $R=0,7$). Pozitív korrelációt észleltünk az IL-1Ra szint és a beta2-glycoprotein szint ($n=8$, $R=0,7$, $p=0,03$), valamint az anti-kardiopin szint között ($n=8$, $R=0,7$, $p=0,001$) az aktív lupus nephritis betegekben. A kis esetszám miatt természetesen a fenti eredmények megerősítést igényelnek.

IV.3.3. IL-1Ra szint összefüggése az sCRP-vel és a vesefunkciókkal SLE-s betegekben

Az IL-1Ra, sCRP, szérum kreatinin, kreatinin clearance, GFR és vizelet protein szinteket a **13-as táblázatban** tüntettem fel.

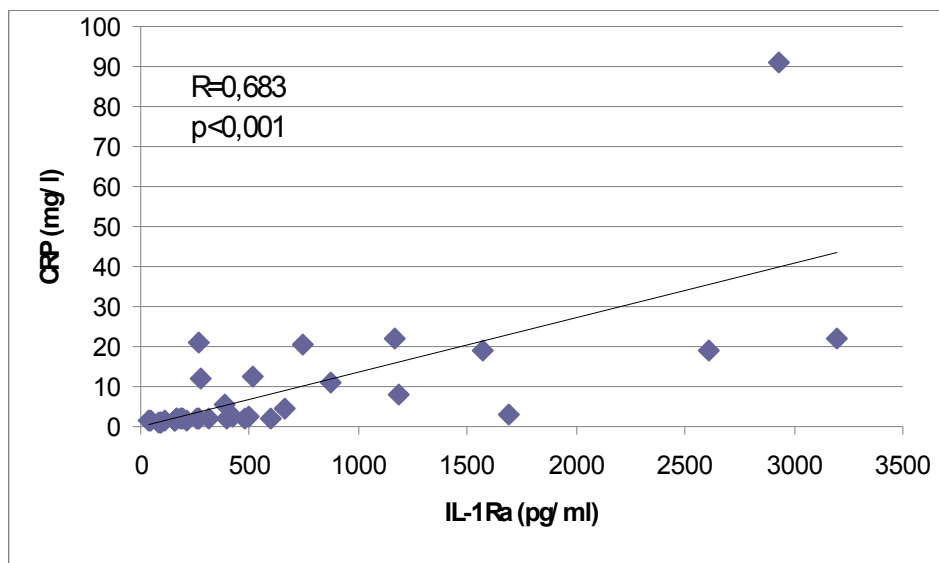
13. táblázat. Laborparaméterek összefoglalása SLE és LN-es betegekben

Laborparaméterek	Aktív SLE	Aktív LN	Inaktív LN	Kontroll	p csoportok között	p ALN vs. IALN	P aktív SLE vs. ALN
IL-1Ra (pg/ml)	1025±948	751,4±761,5	203,7±4,8	18,3±58,8	0,014	0,028	0,006
sCRP (mg/l)	17,26±12	5,9±6,9	2,06±3,8	1,42±0,3	0,002	0,038	0,002
Se kreatinin (µmol/l)	58,76±14,6	59,6±11,5	85,66±44,9	64±9,28	0,15	0,23	0,21
Kreatinin klearance (ml/min)	135,53±62,6	80,3±50,2	89,36±58,8	150,1±55	0,063	0,79	0,031
GFR (ml/min/1.73m²)	102,87±15	90,2±14,2	92±16	110±24,2	0,89	0,66	0,56
Proteinuria (g/nap)	0,21±0,17	2,34±0,92	0,53±0,3	0,1	<0,001	0,002	<0,001

A szérum kreatinin szintek nem különböztek az egyes csoportokban, minden esetben a referencia tartományon belül voltak.

A kreatinin clearance értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az SLE-s betegekben a kontroll csoporthoz képest (n=10, 150,1±55 ml/min), az aktív SLE-s betegekben (n=17, 135,53±62,6 ml/min, p=0,007), az aktív LN-es betegekben (n=8, 80,3±50,2 ml/min, p=0,005), és az inaktív LN-es betegekben (n=7, 89,36±58,8 ml/min, p=0,003) egyaránt csökkent volt. Az aktív SLE-s és aktív LN-es betegek kreatinin clearance közötti különbség szintén szignifikáns volt (p=0,031).

Az aktív SLE-s betegek szérum IL-1Ra szintje (1025 ± 948 pg/ml, $n=17$ vs. $118,3 \pm 58,8$ pg/ml $n=10$, $p < 0,001$) és a CRP szintje egyaránt emelkedett volt ($17,26 \pm 12$ vs. $1,42 \pm 0,3$ mg/l, $p < 0,001$, fertőzést ezekben az esetekben kizártunk) a kontroll csoporthoz viszonyítva. Az aktív SLE-s betegekben pozitív korrelációt észleltünk az IL-1Ra és sCRP szint között ($n=17$, $p=0,015$, $R=0,68$), (9.ábra).



9. ábra. Szérum IL-1Ra és CRP szint közötti korreláció aktív SLE-s betegekben

A fent említett paraméterek az aktív LN-es betegekben szintén magasabbak voltak a kontrollhoz képest ($n=8$, IL-1Ra: $751,4 \pm 761$ vs. $n=10$, $118,3 \pm 58,8$ pg/ml, $p < 0,001$, CRP $5,9 \pm 6,9$ vs. $1,42 \pm 0,3$ mg/l, $p < 0,001$). Pozitív korreláció volt kimutatható az IL-1Ra és sCRP szint között ($p=0,012$, $R=0,8$).

A proteinúria a lupus nephritises betegek körében szignifikáns volt. A proteinúria az aktív LN betegekben volt a legmagasabb ($2,34 \pm 0,9$ g/nap), a vizelet üledék is aktívnak bizonyult ($p < 0,001$ vs. kontroll és aktív SLE, $p=0,002$ vs. inaktív lupus nephritis).

IV.3.4. Az IL-1Ra szint és az alkalmazott kezelés összefüggése

Az aktív lupus nephritises betegek esetén alkalmaztuk a legnagyobb dózisú methylprednizolon kezelést, $22,85 \pm 10,4$ mg/nap vs. 16 ± 8 mg/nap aktív LN-es valamint aktív SLE-s betegek, ($p=0,046$), míg az inaktív LN-es betegek átlagosan $11,3 \pm 4,6$ mg methylprednizolont kaptak ($p=0,013$ vs. aktív LN). Az aktív SLE-s betegek közül hárman kaptak $1,5$ mg/kg/nap cyclosporin kezelést, 4 aktív LN beteg részesült havonta cyclophosphamide terápiában ($400-600$ mg/hó). Egy beteg az IALN csoportban fenntartó 2 mg/kg/nap cyclophosphamide kezelést kapott.

V. MEGBESZÉLÉS

Az SLE szisztémás, autoimmun betegség, amely a szervek többségét érinti, ezek közül elsősorban a vese- és az idegrendszeri szövödmények csökkentik az életkilátásokat, és ezek kezelése korai, agresszív terápiát igényel. A széles spektrumú immunszuppresszív kezelés ellenére is sokszor csak 50%-ban következik be komplett remisszió (94), a relapszus 30%-os két éven belül (105) és gyakoriak a gyógyszerek nem kívánatos mellékhatásai. A hatásos kezelés ellenére is a végstádiumú veseelégtelenség incidenciája nő SLE-s betegekben az USA-ban (106), különösen az afro-amerikai és hispán lakosok körében. A terápiás lehetőségek bővülésével nőtt a betegek túlélése az elmúlt évtizedekben. Az SLE-s betegek kumulatív 5 éves túlélése az 1960-as években észlelt kevesebb, mint 50%-ról 80%-ra nőtt az 1990-es években és napjainkra ez tovább emelkedett 83-92%-ra (107).

Az SLE és a lupus nephritis kialakulásának hátterében az immunreguláció komplex zavara áll, az SLE-s betegek szérumában 95%-ban vannak jelen keringő antinukleáris antitestek, mintegy 50%-ban fordul elő kettősszálú DNS (dsDNS) és nukleoszóma elleni antitest. A lupus nephritises betegek szérumában nagyobb valószínűséggel vannak jelen DNS elleni és nukleoszóma elleni antitestek, amelyeknek szerepe döntő a pathogenezisben. Ezen túlmenően vizsgálatok folynak a dsDNS elleni autoantitest keresztreaktivitását kiváltó egyéb antigénekre irányulóan (108). Felmerült, hogy a foszfolipidekben lévő foszfodiészter csoport, a dsDNS és alpha-aktinin közötti molekuláris mimikri révén egyéb epitópok például a laminin, myozin részt vesz az anti-DNS-nek a glomerulus bazál membránhoz való kötődésében (109), (110). Az immunkomplexek glomeruláris bazális membránban való depozíciója aktiválja az immunkaszkádot, Fc-receptorokat, komplement rendszert. A mikrovaskulátúra károsodása főként az antifoszfolipid antitestek jelenlétében jön létre. Az

endothel sejtek, intersticiális sejtek, renális dendritikus sejtek, podocyták szerepe is ismert (111).

V.1. Az SLE-s betegek retrospektív vizsgálatával nyert adatok elemzése

A lupus nephritis diagnózisának laboratóriumi kritériumai a perzisztens proteinuria nagyobb, mint 0,5 g/nap vagy 3+ stixel, sejtes cilinderek (vörösvérsejt, hemoglobin, vesesejtes, vagy kevert cylinder) jelenléte. Az SLE-s betegek esetében éppen emiatt nagy jelentősége van a rendszeres vizelet ellenőrzésnek, még tünetmentes betegek esetén is. A makroszkópos hematuria ritka, de a mikroszkópos gyakran kimutatható üledék vizsgálattal. A vesefunkció, a szérum urea, kreatinin, GFR általában normális, de rapid progresszív glomerulonephritis esetén definíció szerint a szérum kreatinin szint megduplázódik 3 hónapos perióduson belül (37). A lupus nephritis betegek prognózisát illetően számos paramétert találtak fontosnak a különféle tanulmányokban, mint a fiatal életkor (112), a biopsziás mintában észlelt nagy aktivitás (112), a cyclophosphamid kezelés elkezdésének késése vagy rövidebb idejű kezelés, alacsony C4 szint (113), alacsonyabb C3 szint CYC terápiát követően (114), a remisszió késése, férfi nem, hypertonia (115). A fenntartó kezelés egyértelműen csökkenti a vesegyulladás reaktiválódását (107). A **14-es táblázatban** a lupus nephritis prognosztikai faktorait foglaltam össze egy a közelmúltban megjelent referátum alapján (116) (**14. táblázat**).

14. táblázat. A lupus nephritis prognosztikai faktorai (116)

Renális faktorok	Non-renális faktorok
Kiindulási csökkent vesefunkciós paraméterek	Férfi nem
Az immunszuppresszív kezelés elkezdésének késése	Hematológiai paraméterek (thrombocytopenia, leukopenia)
A terápiás válasz	Fiatal életkor
A vese relapszusok száma	Tartós hypokomplementémia
	A kezelést követően magas anti-dsDNS szint
	Antifoszfolipid antitestek jelenléte

A gondozott SLE-s betegeink körében végzett retrospektív vizsgálattal a lupus nephritis előfordulását 26,1%-osnak találtuk, más tanulmányokban ettől részben eltérő eredményeket közöltek, Cortez-Hernandez és mtsai 30-40% (117), más tanulmányokban is 30-60% közötti (111).

A szövettani csoportokat az ISN/RPS 2004-ben megjelent klasszifikációjának megfelelően definiáltuk. A lupus nephritis előfordulása esetünkben eltér az irodalmi adatoktól, ennek oka a rendszeres követésnek és a korai agresszív kezelésnek köszönhető.

A vizsgált betegeink körében a diffúz proliferatív GN volt a leggyakoribb, más tanulmányokhoz hasonlóan, és ez az érték magasabb lenne, ha hozzáadnánk a biopszia nélküli eseteket is, amelyek klinikailag a diffúz GN-nek feleltek meg. A betegeink körében szintén gyakori volt a membranosis forma előfordulása, akárcsak Austin és Illei tanulmányában (118). A szövettani csoportok gyakoriságát az irodalmi adatok tükrében a **15. táblázatban** tüntettem fel.

15. táblázat LN-es betegek szövettani típusainak gyakorisága, a saját és az irodalmi adatok összehasonlítása

Szövettan	Brúgós és mtsai (%) (n=144)	Bono és mtsai 1999 (n=110) (119)	Martins és mtsai 2002 (n=78) (120)	Béji és mtsai 2005 (n=211) (121)
I.	1,3	0	0	4,7
II.	11,1	21	0	4,7
III.	12,5	25	20,5	28,2
IV.	38,8	37	71,8	45,9
V.	13,8	17	6,4	15,3
VI.	4,8	0	1,3	1,2
Biopszia nt	18,7			

A betegeink klinikailag leggyakoribb tünete a proteinúria volt, nephrosis szindróma a diffúz proliferatív GN előfordulása esetén volt gyakoribb. Az aktivitást jelző laborparaméterek közül a dsDNS szint volt szignifikánsan magasabb a III. lupus nephritises szövettani csoportban, a IV. típusban volt még magasabb az anti-dsDNS szint, de nem volt szignifikáns különbség a két említett csoport között. A szérumban a kreatinin szint szignifikánsan magasabb volt a glomeruloszklerózis csoportban, a többi szövettani típus esetén a szérumban a kreatinin szint gyakorlatilag normális volt. A mesangiális csoportban 3 beteg kapott cyclophosphamid kezelést, a relapszusok gyakorisága 18%-os volt. A fokális proliferatív csoportban 3 beteg részesült cyclophosphamid kezelésben és 2 beteg kapott MMF-et a szteroid kezelés mellett. A diffúz proliferatív csoportban a betegek 76%-a kapott parenterális CYC-ot havonta a NIH protokoll szerint.

A vesét érintő relapszusok incidenciája a különböző tanulmányokban 27-66% között mozog (122), a mi betegeink esetében 21% volt. Esetünkben a legjobb eredmény a II. csoportban mutatkozott, a betegek igen kis részében volt csak relapszus a kezdeti terápiát követő 6 hónapban, hasonlóan Djukanovic és mtsaihoz (123).

A III. csoportban a 18 betegből 8 esetében alakult ki relapszus, hárman kaptak induktív CYC kezelést, amelyet AZA vagy MMF fenntartó kezelés követett. Contreras és mtsai (124) 51 LN-es (12 III, 46 IV és 1 Vb) beteget vizsgált és azt találták, hogy a rövidtávú CYC kezelés és az ezt követő AZA és MMF fenntartó kezelés effektívebb a hosszú távú cyclophosphamid kezelésnél.

A IV. szövettani csoportba tartozó betegeink jelentős részének volt vesét érintő relapszusa a kezdeti terápiától függetlenül. A relapszusok incidenciája 30.95% volt a IV. CYC kezelést követően, Ioannidis és mtsai (125) 50%, míg Illei és mtsai 45%-os relapszust arányt találtak a hasonló szövettani típusú betegeik esetében IV. CYC és methylprednisolon kezelést követően (113). Adataink MacGowan és mtsaihoz hasonlóan azt sugallják (126), hogy létezik a proliferatív LN-es betegeknek egy olyan alcsoportja, akiket magasabb kiindulási anti-dsDNS szint, alacsony C3 szint jellemez klinikailag nephrosis szindrómával. Esetünkben a LN lefolyása agresszívebb és gyakrabban alakul ki ESRD.

A membranózus LN-es csoportban 20 betegből 9 esetben volt relapszus (45%), a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának esélye is nagyobb volt ebben a csoportban annak ellenére, hogy a vesebiopszia időszakában az anti-DNS szint normális volt. A betegek 18,7%-ban alakult kis ESRD és egy beteg vesetranszplantáción esett át, más tanulmányokban ez az arány kisebb, Pasten és mtsai 12%-nak találták (127).

Az SLE-s betegeket rendszeresen 3 havonta kontrolláljuk, a klinikai aktivitástól függetlenül. Rutin laboratóriumi mérések, szerológiai tesztek, vizelet vizsgálat, fizikális vizsgálat történik, amennyiben gyanú van veseérintettségre vesebiopszia elvégzését sürgetjük.

Ezzel a módszerrel a korai agresszív kezelés időben elkezdhető. Súlyos, egyértelmű klinikai tünetek esetén a kezelés elkezdődik a szövettan pontos ismerete nélkül is, és később az aktivitástól és klinikai állapottól függően történik a vesebiopszia. Az alapbetegség kezelésén túl hangsúlyt fektetünk a hipertónia, hyperkoleszterinémia, kardiovaszkuláris rizikófaktorok korai felismerésére és a hatékony kezelés mielőbbi elkezdésére, hogy a krónikus veseelégtelenség kialakulását megelőzzük illetve prolongáljuk.

V.2. Az SLE-s betegek vizelet citokin vizsgálata

Az SLE pathogenezisében mind az innate mind az adaptív immunrendszer érintett, bár az SLE döntően Th2-mediálta betegség, de egyre több adat utal arra, hogy a lupus nephritis pathogenezisében a Th1 citokineknek is elsődleges szerep jut. A glomeruláris inflammatorikus sejtek által termelt citokinek kemoattraktáns hatással más gyulladásosejteket is a helyszínre vonzanak, hozzájárulva a fokozott citokin produkcióhoz. Mind állakísérletes modellekben, mind humán lupus nephritisben magas IL-12 és IL-18 szintet mértek, knockout egérben ezek gátlása csökkenti a proteinúriát és javítja a vesefunkciókat (128), (129). Több szerző is rámutatott arra, hogy a lupus nephritis pathogenezisében a Th1/Th2 imbalance-nak van jelentősége (130), (131), különösen a III. és IV. szövettani csoportba tartozó esetekben, továbbá a Th1-Th2-es típusú sejteken túl az IL-17- és IL-9-termelő CD4 pozitív T-helper sejtek (Th17) is szerepet játszanak a vesében létrejövő szöveti károsodást kialakulásában (132). A glomeruláris és tubulointersticiális cytokin expresszió vizsgálatával azt találták, hogy szignifikáns korreláció van a szérumban C3, C4, anti-dsDNA és az IFN- γ valamint IL-2 glomeruláris expressziója között (133). Az IL-10 glomeruláris expressziója szintén összefüggést mutatott a szövettani aktivitási indexszel. Hasonlóan a korábbi megfigyelésekhez mi is magasabbnak találtuk az IL-10 szérumban szintet a LN-s

betegekben. Korábban az IL-10 biomarker szerepe is felmerült a LN aktivitásának követésében (61). Az IL-6 szérumszintjét korábbi tanulmányokban magasabbnak találták SLE-s betegekben, és szérumszintje korrelált a betegség aktivitásával, viszont nem találtak különbséget a lupus nephritises és veseérintettség nélküli betegek között (61). A mi vizsgálatainkkal azt találtuk, hogy a lupus nephritises betegek szérumszintje szignifikánsan magasabb volt a veseérintettség nélküli betegekhez és a kontrollcsoporthoz képest. Olasz szerzők azt találták, hogy a szérumszintje korrelál a lupus nephritis aktivitásával és a kezelésre adott válasszal (62).

Vizsgálatunkban a betegek IL-4 szérumszintje jelentősen nem különbözött egymástól, hasonlóan korábbi eredményekhez (25), (131). Az egyik legjelentősebb Th1 citokin, a T-sejtek, NK sejtek által termelt IFN-gamma viszont szignifikánsan magasabb volt a lupus nephritises betegek körében, míg a veseérintettség nélküli SLE-ben a kontrollcsoporthoz képest is elmaradt a szérumszintje, hasonlóan korábbi megfigyelésekhez (131), (134).

A TNF- α termelődése aktiválja az immunrendszert (részben akut fázisreakció, lázkeltés IL-1 és IL-6 termelődésének fokozásával, továbbá aktiválja a dendritikus sejteket, T-sejteket, fokozza a B-sejt aktivitást, antitesttermelést), de a krónikusan magas TNF- α szint inkább immunszuppresszív hatású (gátolja a T-sejt mediált válaszokat, gátolja az apoptosist). SLE-ben szerepe kettős, lehet immunszuppresszív hatású gátolva az antitesttermelést, de akutan proinflammatorikus hatású is lehet (135). SLE-s állatmodellekben egyes esetekben a TNF- α szintet alacsonynak máskor magasnak találták, ez utóbbi esetben az anti-TNF α kezelés hatásosnak bizonyult a lupus nephritis kezelésében (135). Saját vizsgálatainkkal azt találtuk, hogy a TNF- α szint szignifikánsan magasabb volt a veseérintettség nélküli betegek szérumában és vizeletében is egyaránt, akárcsak a szérumszintje.

Összességében szérum és vizelet citokin meghatározással nyert adataink részben korrelálnak az irodalmi adatokkal, azoktól eltérően a vizsgált betegek körében a lupus nephritises betegek szérum IL-6, IL-10 és IFN- γ szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a veseérintettség nélküli betegeké.

A vizsgált biomarkerek többsége önmagában nem helyettesíti az eddig ismert és klinikai gyakorlatban is alkalmazott markereket, viszont segíthet a betegség és elsősorban a vese aktiválódásának előrejelzésében. Mint korábban is említettem, a biomarker szintnek korrelálnia kell a betegség aktivitásával és meghatározása, mérése reprodukálható kell legyen különböző egymástól független mérésekkel, tükröznie kell az adott szervben, jelen esetben a vesében zajló gyulladást (34).

A vizelet biomarkerek kutatása azért került a figyelem központjába, mert jobban tükrözik a vesében zajló patogenetikai mechanizmusokat illetve a vesében zajló gyulladást. Sok vizsgált biomarker, elsősorban a citokinek, akut fázis fehérjék esetén koncentráció emelkedésük csak a vesében zajló gyulladást jelzi, de nem ad információt a tényleges patomechanizmusról és az aktív gyulladás és kronicitás elkülönítésében sem segít. Fontos lenne a kronicitás kimutatására szolgáló biomarker megtalálása is, hiszen a citokinek akár szérumban akár vizeletben való meghatározása döntően az akut szakaszban érdekes, mert a gyulladás lecsengésével jelentőségük már kérdéses, illetve ez esetben már az agresszív terápia szükségessége is megfontolandó. A különböző tanulmányok áttekintése alapján az is egyértelmű, hogy a lupus nephritis szövettani alcsoportjai is meghatározzák a lehetséges biomarker típusát: a Th1-es citokinek (IFN-gamma, IL-12) elsősorban a III és IV alcsoportokban magasabbak (131), a TGF-beta elsősorban a IV. szövettani típusban (67), a Th2 csoportba tartozó citokinek pedig inkább a membranózus LN-ben. A betegek körében mi is a diffúz proliferatív csoportban találtuk a legmagasabbnak az IFN-gamma valamint a TNF-alpha szintet.

V.3. A szérum IL-1Ra szint meghatározása SLE-s betegekben

Lehetséges, új biomarkerek kutatásának tükrében, a szérum citokin meghatározáson túl, klinikai munkacsoportunk az SLE-s betegek szérum IL-1Ra szintjének meghatározását tűzte ki célul.

Az interleukin-1 citokin család két agonistát az IL-1 α -t és IL-1 β -t, valamint egy antagonistát az IL-1 receptor antagonistát (IL-1Ra) foglalja magába (20), (136). Az IL-1Ra az IL-1 β természetes antagonistája. Az IL-1R-antagonistának 4 izoformája létezik egy szekretált (sIL-1Ra) és 3 intracelluláris forma (137). A sIL-1Ra-t döntően monocyták, makrofágok, neutrophilek, fibroblasztok termelik (138), és az IL-1 antagonistájaként antiinflammatorikus hatású. Az IL-1 és IL-1Ra egyensúlya fontos az immunválasz szabályozásában (139).

Az előző fejezetben már részleteztük a citokinek jelentőségét az SLE pathogenezisében, emelkedett a TNF- α , IFN- γ , IL-18, IL-6 és IL-1 szint, ezek gátlásán alapuló gyógyszeres kezelések részben kipróbálás alatt állnak, részben már alkalmazzák őket bizonyos válogatott esetekben (140). Az IL-1, mint proinflammatorikus citokin, szintén jelentős a lupus nephritis pathogenezisében. Az IL-1-t in vivo a vese mesangiális sejtjei termelik. Korábban kimutatták, hogy az IL-1 mesangiális növekedési faktor experimentális mesangioproliferatív nephritisben, továbbá az IL-1Ra kezelés csökkenti a mesangiális sejt proliferációt (141). A vese az IL-1Ra mindkét formáját, mind a szekretált, mind az intracelluláris formát termeli (142). A lupus nephritis betegekben az IL-1Ra allél 2 (IL-1RN*2) nagyobb frekvenciával fordul elő, ezáltal egy proinflammatorikus IL-1b/IL-1Ra arány alakul ki (143). Az említett allél összefüggést mutat a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásával is, tovább Buraczynska és mtsai megfigyelései szerint az allél jelenléte hozzájárul a vesebetegség progressziójához (144).

Suzuki és mtsai azt találták, hogy a magas szérumszintű IL-1Ra koncentráció az SLE-s betegek aktivitásával jól korrelál (145). Sturfelt és mtsai vizsgálataiban igazolódott, hogy az IL-1Ra szint változik a betegség lefolyása során (139). Az extrarenális manifesztációjú betegekben kifejezetten magas IL-1Ra szinteket találtak (4847 pg/ml), míg a lupus nephritises betegekben csak mérsékelten volt emelkedett (363 pg/ml) (139). Bár az IL-1-nek fontos szerepe van a betegség pathogenezisében, az IL-1 gátlása IL-1Ra-val nem járt sikerrel (146). A betegség kezelése során alkalmazott metilprednizolon kezelés csökkenti az IL-1Ra szintet (147). Vizsgálatainkkal azt találtuk, hogy az SLE-s betegek szérumszintű IL-1Ra szintje, valamint az ezzel párhuzamosan vizsgált CRP szint a kontrollcsoporthoz viszonyítva emelkedett függetlenül a veseérintettségtől, és az inaktív lupus nephritises csoportban a szérumszint korrelált az SLEDAI-val. Eredményeink összecsengenek Liou és mtsai eredményeivel, akik szintén korrelációt észleltek az IL-1Ra és a szenzitív CRP szinttel kezelt SLE-s betegekben, amely arra utal, hogy az IL-1Ra is akut fázis fehérjeként viselkedik SLE-ben (148), (149).

Az IL-1Ra szint az aktív SLE-s veseérintettség nélküli csoportban volt a legmagasabb, szignifikánsan emelkedett volt az aktív LN-es csoportban, míg enyhe emelkedést észleltünk az inaktív LN-es betegekben a kontrollhoz viszonyítva. Ez az eredmény jól korrelál azzal a korábbi megfigyeléssel, hogy a veseérintettség nélküli betegek szérumszintű IL-1Ra szintje jelentősen magasabb a lupus nephritises betegekhez képest (139).

A proteinuria az aktív LN-es csoportban volt jelentős, de az inaktív LN-es betegekben is megfigyelhető volt egy pathológiás, krónikus fehérjeürítés, a kreatinin-clearance viszont csökkent volt mindkét lupus nephritises csoportban.

Az aktív LN-es csoport kapta a legnagyobb dózisú metilprednizolont, szignifikánsan többet, mint akár az aktív SLE-s akár az inaktív LN-es csoport, amely jól korrelál a korábbi megfigyelésekkel, illetve a nagyobb dózisú szteroid várható, hogy az IL-1Ra szintet is csökkenti (147). Az aktív lupus nephritises csoportban észlelt alacsonyabb szérumszintű IL-1Ra

érték háttérben a methylprednizolon kezelés okozta csökkenés is állhat. Korábban azt is megfigyelték, hogy a magasabb szérumszintű IL-1Ra szint esetén a betegek prognózisa jobb és a krónikus veseelégtelenség kialakulásának az esélye kisebb (150).

Conti és mtsai májtranszplantált, akut rejekeciós betegeket vizsgálva azt találták, hogy az alacsonyabb IL-1Ra szint a szteroid rezisztenciával és akut rejekecióra való hajlammal függött össze (151).

Összességében elmondhatjuk, hogy azokban az SLE-s betegeknél, akiknek magasabb a szérumszintű IL-1Ra szintje (vagyis az IL-1 antagonizmus jelentősebb mértékű) kisebb valószínűséggel alakul ki nephritis illetve ESRD, mint az alacsonyabb szérumszintű betegeknél. Az alkalmazott nagyobb dózisú prednizolon gátolja az IL-1 termelést, és az IL-1Ra szintézist is egyaránt, de a kiinduláskor észlelt magasabb inhibitor szint valószínűleg védelmet nyújt a vese szövődményekkel szemben. A lupus nephritises betegeknél a szükséges nagyobb szteroid dózisok háttérben részben szteroid rezisztencia, részben pedig az említett IL-1Ra polimorfizmus állhat.

A bemutatásra került, a klinikai gyakorlatban nem rutinszerűen alkalmazott biomarkereknek a súlyos szövődmények előrejelzésében van jelentősége, még a definitív szervi károsodások megjelenése előtt, továbbá a már kialakult szervi érintettség esetén az aktivitás előrejelzésében és a terápia nyomon követésében.

VI. ÖSSZEFOGLALÁS, MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. A gondozott SLE-s betegek körében végzett retrospektív vizsgálattal a lupus nephritis előfordulását 26,1%-osnak találtam, a leggyakoribb szövettani típus a diffúz proliferatív glomerulonephritis volt (38,8%), ez az arány magasabb lenne, ha a vesebiopszia nélküli, proliferatív formának megfelelő eseteket is hozzáadnánk. A relapszusok aránya (21%) betegek esetében alacsonyabb volt, mint más munkacsoportok esetében. Az aktivitást jelző paraméterek közül az anti-DNS szint a proliferatív LN-es formákban volt szignifikánsan emelkedett. A diffúz proliferatív LN-es csoportban a betegek 76%-a részesült parenterális cyclophosphamid kezelésben.
2. Vizsgálatainkkal megállapítható, hogy a lupus nephritises betegek szérum IL-6 szintje szignifikánsan magasabb volt a veseérintettség nélküli betegekhez és a kontroll csoporthoz képest, amely az IL-6 lehetséges biomarker szerepét erősíti meg és terápiás target lehet lupus nephritisben. Ezen túlmenően a LN-es betegekben az IL-10 és az IFN- γ szintet is szignifikánsan magasabb volt. A TNF- α és az IL-1 szint szignifikánsan magasabb volt a veseérintettség nélküli SLE-s betegek szérumában és vizeletében egyaránt. A szövettani csoportokon belül a legmagasabb szérum IFN- γ és TNF- α koncentrációt a diffúz proliferatív LN-es betegekben találtuk.
3. Az SLE-s és lupus nephritises betegek szérum IL-1Ra szintje szignifikánsan magasabb a kontrollhoz képest. A veseérintettség nélküli SLE-s betegek szérum IL-1Ra szintjét szignifikánsan magasabbnak találtam a lupus nephritises csoporthoz képest, szignifikáns különbség volt az aktív és inaktív LN-es csoport között is. A magasabb IL-1Ra szint a veseszövődmények kialakulását késlelteti. Az alacsonyabb IL-1Ra szint az SLE-s betegek veseérintettségét előrejelezheti.

VII. IRODALOMJEGYZÉK

1. P. Gergely: SLE és rokon kórképek. In: Klinikai immunológia, G. Petrányi, Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2000, 429-439.
2. E. Kiss, P. Gergely és G. Szegedi: Újabb ismeretek a szisztémás lupus erythematosusról. LAM, 2005, 15(4): 280-8.
3. L. Czirják: Szisztémás lupus erythematosus. In: Klinikai immunológia, L. Czirják, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2006, 139-156.
4. M. Hochberg: Updating the American College of Rheumatology Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 1997, 40: 1725.
5. V. Werth: Cutaneous Lupus. Insights into pathogenesis and disease classification. Bull NYU Hosp Jt Dis, 2007, 65(3): 200-4.
6. B. Kurien és R. Scofield: Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus Scandinavian J Immunol, 2006, 64: 227-235.
7. C. Fiehn, Y. Hajjar, K. Mueller, R. Waldherr és A. A. Ho, K: Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. Annals Rheumatic Dis, 2003, 62: 435-439.
8. J. Reyes-Thomas, I. Blanco és C. Putterman: Urinary biomarkers in lupus nephritis. Clinic Rev Allerg Immunol, 2010. febr. 02., [Epub ahead of print]
9. J. Cameron: Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol, 1999, 10: 413-424.

10. B. Tsao: Update on human systemic lupus erythematosus genetics. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16(5): 513-21.
11. S. Nath, J. Kilpatrick és J. Harley: Genetics of human systemic lupus erythematosus: the emerging picture. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16(6): 794-800.
12. M. Crow: Collaboration, genetic associations, and lupus erthematosus. *N Engl J Med*, 2008, 358(9): 956-61.
13. Y. Yang, K. Lhotta, E. Chung, P. Eder, F. Neumair és C. Yu: Complete complement components C4A and C4B deficiencies in human kidney diseases and systemic lupus erythematosus. *J Immunol*, 2004, 173: 2803-14.
14. J. Anolik és I. Sanz: B cells in human and murine systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16: 505-12.
15. E. Kiss, G. Lakos, J. Németh, S. Sipka és G. Szegedi: Nucleosoma (kromatin) elleni autoantitestek jelentősége szisztémás lupus erythmatosusban *Orv Hetil*, 2001, 142: 1731-6.
16. S. Muller, J. Dieker, A. Tincani és P. Meroni: Pathogenic anti-nucleosome antibodies. *Lupus*, 2008, 17(5): 463-8.
17. S. Agrawal: Lupus nephritis: an update on pathogenesis. *J Indian Rheumatol Assoc*, 2004, 12: 11-15.
18. J. Oates és G. Gilkeson: Mediators of injury in lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2002, 14: 498-503.
19. P. Blanco, A. Palucka és M. Gill: Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science*, 2001, 294: 1540-43.

20. K. Masutani, M. Akahoshi, K. Tsuruya és mtsai: Predominance of Th1 immune response in diffuse proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 2097-2106.
21. M. Aringer és J. Smolen: Cytokine expression in lupus kidneys. *Lupus*, 2005, 14: 13-18.
22. M. Aringer, C. Zimmermann és W. Graninger: TNF is an essential mediator in lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 3418-3419.
23. T. Takemura, K. Yoshioka és K. Murakami: Cellular localization of inflammatory cytokines in human glomerulonephritis. *Virchows Arch*, 1994, 424: 459-464.
24. F. Rousset, E. Garcia, T. Defrance, C. Peronne, D. Hsu és R. Kastelin: Interleukin-10 is a potent growth factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 1890-93.
25. M. El-Sayed, E. Nofal, S. Al Mokadem, I. Al Makhzangy, H. Gaballah és H. Akl: Correlative study of serum Th1/Th2 cytokines levels in patients with systemic lupus erythematosus with SLEDAI. *Egypt Dermatology Online J*, 2008, 4(1): 1-16.
26. National Kidney Foundation: K/DOQ1 clinical practice guidelines for kidney disease: evaluation, classification, and stratification *Am J Kidney Dis.*, 2002, 39(S1): 1-266.
27. R. Sinico, A. Radice, M. Ikehata, G. Giammarresi, C. Corace és G. Arrigo: Anti-C1q antibodies in lupus nephritis: prevalence and clinical significance. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1050: 193-200.
28. Egészségügyi Minisztérium Szakmai Protokollja: A szisztémás lupus erythematosus diagnosztikája. www.eum.hu.

29. R. McCluskey: Lupus nephritis. In: *Kidney Pathology Decennial 1966-1975*, S. Sommers, Apleton-Century-Crofts, East Norwalk, 1975, 435-450.
30. J. Weening, V. D'Agati és M. Schwartz: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*, 2004, 65: 521-530.
31. J. Churg és L. Sobin: *Renal disease: classification and Atlas of Glomerular Disease*. In: Tokyo, Igaku-Shoin, 1982,
32. G. Fournie: Circulating DNA and lupus nephritis. *Kidney Int*, 1988, 33: 487-499.
33. E. Lewis és M. Schwartz: Pathology of lupus nephritis. *Lupus*, 2005, 14: 31-38.
34. G. Illei és P. Lipsky: Biomarkers in lupus erythematosus. *Curr Rheumatol*, 2004, 6: 383-390.
35. B. Brúgós és M. Zeher: Biomarkerek jelentősége lupus nephritisben. *Orv Hetil*, 2010, 151(29): 1171-6.
36. J. Wu, Z. Chen és W. Gu: Urinary proteomics as a novel tool for biomarker discovery in kidney diseases. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)*, 2010, 11(4): 227-237.
37. J. Balow: Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus*, 2005, 14: 25-30.
38. R. Caiazza, A. Maher, M. Drummond és mtsai: Protein microarrays as an application for disease biomarkers. *Proteomics Clin Appl*, 2009, 3(2): 138-147.
39. K. Mosley, F. Tam, R. Edwards és é. mtsai: Urinary proteomic profiles distinguish between active and inactive lupus nephritis *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(12): 1497-1504.

40. S. Varghese, T. Powell, M. Budisavljevic és mtsai: Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 913-922.
41. J. Oates, S. Varghese, A. Bland és mtsai: Prediction of urinary protein markers in lupus nephritis. *Kidney Int*, 2005, 68: 2588-2592.
42. X. Zhang, M. Jin, H. Wu és mtsai: Biomarkers of lupus nephritis determined by serial urine proteomics. *Kidney Int*, 2008, 74: 799-807.
43. P. Lee, H. Peng, T. Gelbart és mtsai: Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 1906-1910.
44. M. Suzuki, K. Wiers, E. Brooks és mtsai: Initial validation of a novel protein biomarker panel for active pediatric lupus nephritis. *Pediatr Res*, 2009, 65(5): 530-536.
45. T. Wu, Y. Fu, D. Brekken és mtsai: Urine proteome scans uncover total urinary protease, prostaglandin D synthase, serum amyloid P and superoxid dismutase as potential markers of lupus nephritis *J Immunol*, 2010, 184(4): 2183-93.
46. J. Mishra, M. Qing, A. Prada és mtsai: Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 2534-2543.
47. H. Brunner, K. Mueller, C. Rutherford és mtsai: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 2577-2584.
48. M. Pitashny, N. Schwartz, X. Qing és mtsai: Urinary lipocalin-2 is associated with renal disease activity in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 1894-1903.

49. M. Suzuki, K. Wiers, M. Klein-Gitelman és mtsai: Neutrophil-gelatinase associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23: 403-412.
50. T. Rubinstein, M. Pitashny és B. Levine: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology* 2010, 49(5): 960-71.
51. B. Rovin, D. Birmingham, H. Nagaraja és mtsai: Biomarker discovery in human lupus nephritis. *Bull NYU J Joint Dis*, 2007, 65: 187-193.
52. T. Wada, H. Yokoyama, S. Su és mtsai: Monitoring urinary levels of monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis. *Kidney Int*, 1996, 49(3): 761-7.
53. B. Rovin, H. Song, D. Birmingham és mtsai: Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 467-473.
54. A. Ortiz, A. Sanz, B. Garcia és mtsai: Considering TWEAK as a target for therapy in renal and vascular injury. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 2009, 20: 251-258.
55. H. Gao, S. Campbell, L. Burkly és mtsai: TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) induces inflammatory and proliferative effects in human kidney cells *Cytokines*, 2009, 46(1): 24-35.
56. M. Kaplan, E. Lewia, E. Shelden és mtsai: The apoptotic ligand TRAIL, TWEAK and fas ligand mediate monocyte death induced by autologous lupus T cells. *J Immunol*, 2002, 169: 6020-29.

57. N. Schwartz, L. Su, L. Burkly és mtsai: Urinary TWEAK and the activity of lupus nephritis. *J Autoimmunity*. *J Autoimmunity*, 2006, 27(4): 242-50.
58. S. Tian, J. Li, L. Wang, T. Liu és mtsai: Urinary levels of RANTES and M-CSF are predictors of lupus nephritis flare. *Inflamm Res*, 2007, 56(7): 304-10.
59. J. Menke, W. Rabacal, K. Byrne és mtsai: Circulating CSF-1 promotes monocyte and macrophage phenotypes that enhance lupus nephritis *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(12): 2581-92.
60. G. Illei, E. Tackey, L. Lapteva és P. Lipsky: Biomarkers in systemic lupus erythematosus: II. Markers of disease activity. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 2048-2065.
61. H. Chun, J. Chung, H. Kim és mtsai: Cytokine Il-6 and Il-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*, 2007, 27(5): 461-7.
62. P. Esposito: Interleukin-6 release from peripheral mononuclear cells is associated to disease activity and treatment response in patients with lupus nephritis. *Lupus*, 2009, 18(14): 1329-30.
63. M. De La Torre, J. Urra, J. Blanco és mtsai: Raised expression of cytokine receptor gp130 subunit on peripheral lymphocytes of patients with active lupus. A useful tool for monitoring the disease activity? . *Lupus*, 2009, 18: 216-222.
64. V. Tesar, Z. Masek, I. Rychlik és mtsai: Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13: 1662-67.
65. J. Chien, W. Chen, Y. Tsui és mtsai: Daily urinary interleukin-11 excretion correlated with proteinuria in IgA nephropathy and lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(4): 490-6.

66. N. Schwartz, J. Michaelson és C. Putterman: Lipocalin-2, TWEAK, and other cytokines as urinary biomarkers for lupus nephritis. *Ann NZ Acad Sci* 2007, 1109: 265-274.
67. Y. Avihingsanon, P. Phumesin, T. Benjachat és mtsai: Measurement of urinary chemokine and growth factor messenger RNAs: a noninvasive monitoring in lupus nephritis. *Kidney Int*, 2006, 69(4): 747-53.
68. A. Inoue, H. Hasegawa, M. Kohno és mtsai: Antagonist of fractalkine (CX3CL1) delays the initiation and ameliorates the progression of lupus nephritis in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(5): 1522-33.
69. L. Schiffer, P. Kumpers, A. Davalos-Misslitz és mtsai: B-cell-attracting chemokine CXCL13 as a marker of disease activity and renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE). *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(12): 3708-12.
70. R. Chan, F. Lai, K. Li és mtsai: Expression of chemokine and fibrosing factor messenger RNA in the urinray sediment of patients with lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 2882-2890.
71. T. Wu, C. Xie, H. Wang és mtsai: Elevated urinary VCAM-1, P-selectin, soluble TNF-receptor-1 and CXC chemokine ligand 16 in multiple murine lupus strains and human lupus nephritis. *J Immunol*, 2007, 179: 7166-7175.
72. M. Tucci, L. Lombardi, H. Richards és mtsai: Overexpression of IL-12 T helper 1 predominance in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*, 2008, 154: 247-254.
73. N. Dhaun, P. Lilitkarntakul, I. MacIntyre és mtsai: Urinary endothelin-1 in chronic kidney disease and as a marker of disease activity in lupus nephritis. *Am J Physiology*, 2009, 296: f1477-f1483.

74. A. Kiani, K. Johnson, C. Chen és mtsai: Urine osteoprotegerin and monocyte chemoattractant protein-1 in lupus nephritis. *J Rheumatol*, 2009, 36: 2224-2230.
75. A. Sabry, H. Sheashaa, A. El-Husseini és mtsai: Intercellular adhesion molecules in systemic lupus erythematosus patients with lupus nephritis. *Clin Rheumatol*, 2007, 26: 1819-1823.
76. P. Morgan, A. Sturgess, A. Hennessy és mtsai: Serum protein oxidation and apolipoprotein CIII levels in people with systemic lupus erythematosus with and without nephritis. *Free Radical Research*, 2007, 41: 1301-1312.
77. M. Arbuckle, M. McClain, M. Rubertone és mtsai: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J Med.*, 2003, 349: 1526-33.
78. S. Sipka, I. Csipő, G. Lakos és mtsai: Az autoantitestek vizsgáló módszerei. In: *Klinikai immunológia*, L. Czirják, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2006, 819-835.
79. A. Danowski, T. Kickler és M. Petri: Anti-beta2-glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2006, 33(9): 1775-9.
80. A. Souza, L. da Silva, F. Oliveira és mtsai: Anti-nucleosome and anti-chromatin antibodies are present in active systemic lupus erythematosus but not in the cutaneous form of the disease. *Lupus*, 2009, 18(3): 223-9.
81. E. Kiss, G. Lakos, J. Németh és mtsai: Significance of anti-nucleosome (anti-chromatin) auto-antibodies in systemic lupus erythematosus. *Orv Hetil*, 2001, 142(32): 1731-6.

82. H. Pan, X. Fang, G. Wu és mtsai: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in new-onset systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Inflammation*, 2008, 31(4): 260-5.
83. A. Tsirogianni, E. Papi és K. Souflero: Relevance of anti-C1q autoantibodies to lupus nephritis. *Annals NY Acad Sciences*, 2009, 1173: 243-251.
84. C. Mok: Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal. *J Biomed Biotechnology*, 2010, March: 1-11.
85. T. Mészáros, G. Füst, H. Farkas és mtsai: C1-inhibitor autoantibodies in SLE. *Lupus*, 2010, 19(5):49-55.
86. Y. Tan, F. Yu, H. Yang és mtsai: Autoantibodies against monomeric C-reactive protein in sera from patients with lupus nephritis are associated with disease activity and renal tubulointerstitial lesions. *Human Immunology*, 2008, 69: 840-844.
87. J. Tseng, L. Lu, R. Hu és mtsai: Elevated serum antiendothelial cell autoantibodies titer is associated with lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Microbiology, Immunol Infection*, 2007, 40: 50-55.
88. Y. Renaudineau, S. Croquefer, S. Jousse és mtsai: Association of α -actinin-binding anti-double-stranded DNA antibodies with lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2006, 8: 2523-2532.
89. L. Varga és G. Füst: A komplementrendszer vizsgálata a klinikai gyakorlatban. In: *Klinikai immunológia*. In: *Klinikai immunológia*, L. Czirják, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2006, 806-815.
90. M. Mizuno, S. Blanchin, P. Gasque és mtsai: High levels of complement C3a receptor in the glomeruli in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(5): 598-606.

91. F. Houssian, C. Vasconcelos, D. D'Cruz és mtsai: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial a Randomized Trial of Low-dose vs High-dose Intravenous Cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 2121-31.
92. T. Chan, F. Li, C. Tang és mtsai: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2000, 343(16): 1156-62
93. E. Ginzler és C. Aranow: Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus*, 2005, 14(1): 59-64.
94. G. Appel, G. Contreras, M. Dooley, E. Ginzler, D. Isenberg, D. Jayne, é. mtsai és A. L. M. S. Group: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(5): 1103-12.
95. N. Kasitanon, M. Petri, M. Haas, L. Magder és D. Fine: Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases. *Lupus*, 2008, 17(1): 40-5.
96. K. Yamaji, K. YJ, H. Tsuda és Y. Takasaki: Long-term clinical outcomes of synchronized therapy with plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of steroid-resistant lupus nephritis. *Ther Apher Dial*, 2008, 12(4): 298-305.
97. E. Lewis, L. Hunsicker, S. Lan, R. Rohde és J. Lachin: A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The lupus nephritis collaborative group. *N Engl J Med*, 1992, 326: 1373-1379.
98. C. Ding, S. Foote és G. Jones: B-cell-targeted therapy for systemic lupus erythematosus: un update. *BioDrugs*, 2008, 22: 239-249.

99. C. Ponticelli, R. Glasscock és G. Moroni: Induction and maintenance therapy in proliferative lupus nephritis. *J Nephrol*, 2010, 23(01): 9-16.
100. E. Molloy és L. Calabrese: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk: . *Autoimmun Rev*, 2008, 8: 144-146.
101. H. Orbach, M. Tishler és Y. Shoenfeld: Intravenous immunoglobulin and the kidney: a two-edged sword. *Semin Arthritis*, 2004, 34: 593-601.
102. A. Vo, V. Cam, M. Toyoda és M. Tsai: Safety and adverse events profiles of intravenous gammaglobulin products used for immunomodulation: a single-center experience. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1: 844-852.
103. N. Kasitanon, D. Fine, M. Haas, L. Magder és M. Petri: Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*, 2006, 15(6): 66-70.
104. B. Brugos, E. Kiss, P. Szodoray, G. Szegedi és M. Zeher: Retrospective analysis of patients with lupus nephritis: data from a large clinical immunological center in Hungary. *Scandinavian J Immunol*, 2006, 64: 433-437.
105. C. C. Mok: Therapeutic options for resistant lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2006, 36: 71-81.
106. K. Costenbader, D. Solomon, W. Winkelmayr és M. Brookhart: Incidence of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US, 1995-2004. *Arthritis Rheum*, 2008, 58 (Suppl.): S872.

107. C. Mok: Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus*, 2005, 14: 39-44.
108. G. Szegedi: Megoldódik-e a régi probléma? Mi képezi a target antigént a lupus nephritis esetében? *Allergológia és Klinikai Immunológia*, 2009, XII/1: 26-27.
109. L. Mason, C. Ravirajan és A. Rahman: Is alpha-actinin a target for pathogenic anti-DNA antibodies in lupus nephritis? Is alpha-actinin a target for pathogenic anti-DNA antibodies in lupus nephritis? *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 866-870.
110. C. Van Bavel, K. Fenton és O. Rekvig: Glomerular targets of nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(7): 1892-9.
111. A. Davidson és C. Aranow: Lupus nephritis: lessons from murine models. *Nat. Rev. Rheumatol*, 2010, 6: 13-20.
112. M. Mosca, W. Bencivelli, D. Parkin, H. Austin és M. Crane: Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int*, 2002, 61: 1502-9.
113. G. Illei, K. Takada, D. Parkin és mtsai: Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 995-1002.
114. C. Mok, K. Ying, S. Tang és mtsai: Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 2559-2568.
115. G. Moroni, S. Quaglini, M. Maccario, G. Banfi és C. Ponticelli: "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int*, 1996, 50: 2047-53.

116. C. Molino, F. Fabbian és C. Longhini: Clinical approach to lupus nephritis: Recent advances. *Eur J Int Medicine*, 2009, 20: 447-453.
117. J. Cortes-Hernandez, J. Ordi-Ros, M. Lanrador, S. Bujan, E. Balada és A. Segarra: Antihistone and anti-double-stranded deoxyribonucleic acid antibodies are associated with renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 2004, 116: 165-173.
118. H. Austin és G. Illei: Membranous lupus nephritis. *Lupus*, 2005, 14: 65-71.
119. L. Bono, J. Cameron és J. Hicks: The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *QJ Med*, 1999, 92: 211-218.
120. L. Martins, G. Rocha, A. Rodrigues és mtsai: Lupus nephritis: a retrospective review of 78 cases from a single center. *Clin Nephrol*, 2002, 57: 114-119.
121. S. Béji, H. LKaaroud, F. Moussa és mtsai: Nephropathie lupique: á propos de 211 cas. *La revue de médecine interne*, 2005, 26: 8-12.
122. P. Sidiropoulos, H. Kritikos és D. Boumpas: Lupus nephritis flares. *Lupus*, 2005, 14.(1):49-52
123. L. Djukanovic, S. Pavlovic, R. Blagojevic és mtsai: Lupus nephritis: retrospective analysis of the course of the disease. *Srp Arh Celok Lek* 2002, Suppl. 3: 26-31.
124. G. Contreras, V. Pardo, B. Leclercq és mtsai: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2004, 350: 971-980.
125. J. Ioannidis, K. Boki, M. Katsorida, A. Drosos, F. Skopouli és J. Boletis: Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int*, 2000, 57: 258-264.

126. J. MacGowan, S. Ellis, M. Griffiths és D. Isenberg: Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. *Rheumatology*, 2002, 41: 981-987.
127. V. Pasten, V. Massardo, G. Rosenberg és mtsai: Long-term outcome of type V lupus membranous glomerulonephritis. *Rev Med Chil*, 2005, 133: 23-32.
128. J. Chang, B. Segal, K. Nakanishi és mtsai: The costimulatory effect of IL-18 on the induction of antigen-specific IFN-gamma production by resting T cells is IL-12 dependent and is mediated by upregulation of the IL-12 receptor beta2subunit *Eur J Immunol*, 2000, 30: 1113-1119.
129. N. Calvani, M. Satoh és B. Croker: Nephritogenic autoantibodies but absence of nephritis in IL-12p35-deficient mice with pristane-induced lupus. *Kidney Int*, 2003, 64: 897-905.
130. H. Nakashima, M. Akahoshi és K. Masutani: Th1/Th2 balance of SLE patients with lupus nephritis. *Rinsho Byori*, 2006, 54(7): 706-13.
131. S. Morimoto, Y. Tokano, S. Nakano, T. Watanabe és mtsai: Chemoattractant mechanism of Th1 cells in class III and IV lupus nephritis. *Autoimmunity*, 2009, 42(2): 143-149.
132. J. Turner, H. Paust, O. Steinmetz és U. Panzer: The Th17 immune response in renal inflammation *Kidney Int*, 2010, 77(12): 1070-5.
133. R. Chan, F. Lai, E. Li, L. Tam és mtsai: Intrarenal cytokine gene expression in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(7): 886-92.

134. K. Masutani, M. Akahoshi, K. Tsuraya, M. Tokumoto és é. mtsai: Predominance of Th1 immune response in diffuse proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 2097-2106.
135. M. Aringer és J. Smolen: The role of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10: 1-8.
136. K. Alheim és T. Bartfai: The interleukin-1 system: receptors, ligands and ICE in the brain and their involvement in the fever response. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 840: 51-8.
137. S. Kanangat, A. Postlethwaite, G. Higgins és K. Hasty: Novel function of intracellular IL-1Ra in human dermal fibroblasts: implications in the pathogenesis of fibrosis. *J of Investigative Dermatology*, 2006, 126: 756-765.
138. M. Malyak, M. Smith, A. Abel, R. Hance és W. Arend: The Differential Production of Three Forms of IL-1 Receptor Antagonist by Human Neutrophils and Monocytes. *J Immunol*, 1998, 161: 2004-2010.
139. G. Sturfelt, P. Roux-Lombard, F. Wollhwim és J. Dayer: Low levels of interleukin-1 receptor antagonist coincide with kidney involvement in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*, 1997, 36: 1283-1289.
140. M. Aringer és J. Smolen: Tumour necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention. *Lupus*, 2004, 13(5): 344-7.
141. G. Tesch, H. Lan, R. Atkins és D. Nikolic-Paterson: Role of interleukin-1 in mesangial cell proliferation and matrix deposition in experimental mesangioproliferative nephritis. *Am J Pathol* 1997;151(1):141-50. *Am J Pathol*, 1997, 151(1): 141-50.

142. A. Matsukawa, T. Fukumoto, T. Maeda, S. Ohkawara és M. Yoshinaga: Detection and characterization of IL-1 receptor antagonist in tissues from healthy rabbits: IL-1 receptor antagonist is probably involved in health. *Cytokine*, 1997, 9(5): 307-315.
143. A. Blakemore, J. Tarlow, M. Cork, C. Gordon, P. Emery és G. Duff: Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism as a disease severity factor in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1994, 37: 1380-5.
144. M. Buraczynska, P. Ksiazek, P. Kubit és W. Zaluska: Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism affects the progression of chronic renal failure. *Cytokine*, 2006, 36(3-4): 167-172.
145. H. Suzuki, H. Takemura és H. Kashiwagi: Interleukin-1 receptor antagonist in patients with active systemic lupus erythematosus. Enhanced production by monocytes and correlation with disease activity. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(8): 1055-9.
146. B. Kiberd és A. Stadnyk: Established murine lupus nephritis does not respond to exogenous interleukin-1 receptor antagonist; a role for the endogenous molecule? *Immunopharmacology*, 1995, 30(2): 131-7.
147. W. McBride, S. Allen, S. Gormley, I. Yung, E. McClean, S. MacGowan és mtsai: Methylprednisolone favourably alters plasma and urinary cytokine homeostasis and subclinical renal injury at cardiac surgery. *Cytokine* 2004;27(2-3):81-9. *Cytokine*, 2004, 27(2-3): 81-9.
148. L. Liou: Serum and in vitro production of IL-1 receptor antagonist correlate with C-reactive protein levels in newly diagnosed, untreated lupus patients. *Clin Exp Immunol*, 2001, 19(5): 515-23.

149. L. Liou: Different monocyte reaction patterns in newly diagnosed, untreated rheumatoid arthritis and lupus patients probably confer disparate C-reactive protein levels. *Clin Exp Rheumatol*, 2003, 21(4): 437-44.
150. R. Zwiech, F. Kacpezyk, A. Szuflet és M. Nowicki: Prognostic values of serum concentration and urinary excretion of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor receptors type I and II in patients with IgA nephropathy. *Pol Arch Med Wewn*, 2005, 113(4): 326-33.
151. F. Conti, S. Breton, F. Batteux , V. Furlan, D. Houssin, B. Weill és mtsai: Defective interleukin-1 receptor antagonist production is associated with resistance of acute liver graft rejection to steroid therapy. *Am J Pathol*, 2000, 157(5): 1685-92.

VIII. Publikációk

A PhD értekezést megalapozó cikkek időrendi jegyzéke:

1. **B. Brugos**, E. Kiss, P. Szodoray, G. Szegedi, M. Zeher: Retrospective analysis of patients with lupus nephritis, data from a large clinical immunological center, Scand J Immunol. 2006 Oct;64(4):433-437. **IF: 2.1**
2. **B. Brugos**, E. Kiss, C. Dul, W Gubisch, G. Szegedi, S. Sipka, M. Zeher: Measurement of interleukin-1 antagonist in patients with systemic lupus erythematosus could predict renal manifestation of the disease. Hum Immunol. 2010 Sep;71(9):874-877. **IF: 2.55**
3. **Brúgós B.**, Zeher M.: Biomarkerek jelentősége lupus nephritisben. Orv Hetil. 2010 Jul 18;151(29):1171-1176.

A PhD témájában fel nem használt közlemények időrendi jegyzéke:

1. Balogh Z., Bacso J., **Brúgós B.**, Paragh Gy.: A haj szelén tartalmának koncentrációja hypercholesterinaemiás betegekben. Magyar Belorvosi Archivum, 3/2000 (209-213).
2. Kiss E., Buda B., Tarr T., **Brúgós B.**, Lakos G., Szegedi J., Szegedi Gy.: Cardiovasculáris szövődmények és azok kockázati tényezőinek előfordulása szisztémás lupus erythematosusban. Allergológia és Klinikai Immunológia 2: 52, 2002.
3. **B. Brugos**, V. Arya, B. Eppler, A. Mauderli, G. Hochhaus: Activity of dynorphin derivatives in suppressing opioid tolerance, J. of Clinical Pharmacology, 2003, abstract. **IF: 3.44**

4. **B. Brugos**, G. Hochhaus: Metabolism of dynorphin A(1-13). *Pharmazie*, 2004 May; 59(5): 339-343. **IF: 0.78**
5. S. Al-Fayoumi, **B. Brugos**, V. Arya, E. Mulder, B. Eppler, AP. Mauderli, G. Hochhaus: Identification of stabilized dynorphin derivatives for suppressing tolerance in morphine-dependent rats. *Pharm. Res.* Vol. 21, No. 8, Aug. 2004, 1450-1456. **IF: 3.93**
6. **B. Brugos**, V. Arya, G. Hochhaus: Stabilized dynorphin derivatives for modulating antinociceptive activity in morphine-dependent rats. *AAPS Journal*, 2004 Dec. 28, 6(4), e36. **IF: 3.54**
7. V. Arya, I. Coowanitwong, **B. Brugos**, WS. Kim, R. Singh, G. Hochhaus: Pulmonary targeting of sustained release formulation of budesonide in neonatal rats. *J Drug Targeting*, 2006 Dec, 14(10), 680-686. **IF: 2.77**
8. Z. Vincze, **B. Brugos**: Does impairment of renal and hepatic function influence the metabolism of thrombolytics in patients with myocardial infarction? *Pharmazie*. 2008 Mar;63(3):245-246. **IF: 0.78**
9. Vincze Z., **Brúgós B.**: Befolyásolja-e a krónikus sztatinszedés a myocardialis infarktus okozta mortalitást? *Appendix, É-Kelet Magyarországi Orvosi Szemle*, 2008, IX. évf. 1-2 szám, 16-21.
10. Z. Vincze, C. Duncea, **B. Brugos**, D. Radulescu: In hospital mortality of patients with acute myocardial infarction in Debrecen, between 2001-2003, in correlation with the clinical signs, risk factors and comorbidities. *Clujul Medical*, 2009, Vol LXXXII, 55-61.

IX. Előadások poszterek

Brúgós B, Szodoray P, Kiss E.: A gyógyszerindukálta lupusról egy eset kapcsán – esetismerttés, 2000. május, MAKIT, előadás

Brúgós B, Kiss E.: Az SLE-s betegek lipid paraméterei, 2000. október, A Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, poszter

Brúgós B, Lakos G, Nemeth J, Sipka S, Szegedi Gy, Kiss E.: A kromatin ellenes autoantitestek jelentősége SLE-s betegekben, 2001. MAKIT, előadás

Brúgós B, Zilahi E, Szegedi Gy, Bodolay E.: A poliszisztémás autoimmun betegségek családi halmozódása, 2002. MAKIT, előadás

B. Brugos, V. Arya, B. Eppler, G. Hochhaus: Activity of a dynorphin derivative in suppressing opioid tolerance, 16th Annual Research Showcase of the College of Pharmacy Gainesville, UF, FL, USA, 2003. április, poszter

B. Brugos, V. Arya, B. Eppler, G. Hochhaus.: Activity of a dynorphin derivative in suppressing tolerance, 4th Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference, 2003. május, Palm Coast Resort, poszter

B. Brugos, V. Arya, B. Eppler, A. Mauderli, G. Hochhaus: Activity of a dynorphin derivative in suppressing opioid tolerance, Activity of dynorphin derivatives in suppressing opioid tolerance, 32nd Annual Meeting of American College of Clinical Pharmacology, Tampa, FL, USA, 2003. szeptember, poszter, Trainee Award

Brúgós B, Kiss E, Szegedi Gy, Zeher M.: Lupus nephritis előfordulása gondozott SLE-s betegekben, 2005, MAKIT, előadás

Brúgós B, Kiss E, Szegedi Gy, Zeher M.: Lupus nephritis előfordulása gondozott SLE-s SLE-s betegeinkben. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, 2005. előadás

Brúgós B, Kiss E, Dul Cs, Gubisch W, Szegedi Gy, Zeher M.: Az SLE-s betegek szérumban interleukin-1 receptor antagonist szintjének meghatározása előrejelezheti a veseérintettséget. MAKIT XXXVIII kongresszusa, Balatonalmádi 2010. május, poszter

B. Brugos, E. Kiss, Cs. Dul, W. Gubisch, Gy. Szegedi, M. Zeher: Measurement of interleukin-1 antagonist in patients with systemic lupus erythematosus could predict renal manifestation of the disease, 8th Central European Congress of Rheumatology, 2010. szeptember, Sopron, poszter

B. Brugos: Biomarkers in lupus nephritis, 21st Lupus Europe Annual Convention, 2010. szeptember, Budapest, előadás

X. Szcientometria

- 1. In extenso megjelent közlemények száma (ebből elsőszerzős): 12 (5)**
- 2. Angol nyelvű (elsőszerzős): 8(4)**
- 3. Magyar nyelvű (elsőszerzős): 4(1)**
- 4. Összesített impakt faktor: 16.48**
- 5. Citációs index: 11**

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Itt szeretném köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik lehetővé tették és segítettek egyetemi doktori értekezésem létrejöttét.

Mindenekelőtt köszönöm Dr. Zeher Margit Professzor Asszonynak, hogy klinikaigazgatóként, tanszékvezetőként és témavezetőmként nemcsak az általános belgyógyászat elsajátításában volt segítségemre, hanem a klinikai immunológia felé terelte érdeklődésemet, az általa vezetett munkacsoport tagja lehetek, és állandó ösztönzésének köszönhetően értekezésem létrejöhett.

Dr. Szegedi Gyula Professzor Úrnak, klinikánk volt igazgatójának azért, hogy végzésem után a III. sz. Belgyógyászati Klinikán alkalmazott, és munkámat figyelemmel kíséri, és segíti hasznos tanácsaival.

Klinikánk volt igazgatójának Dr. Bakó Gyula Professzor Úrnak.

Dr. Sipka Sándor Professzor Úrnak hasznos tanácsaiért és segítségéért, valamint a Regionális Immunológiai Laboratórium munkatársainak a laboratóriumi vizsgálatok kivitelezésében nyújtott segítségükért.

Az immunológiai munkacsoport munkatársainak, cikkeim társszerzőinek.

Hodosi Katalinnak és Antal Andreának segítségükért, amellyel értekezésem formai kivitelezéséhez hozzájárultak.

Édesanyámnak, édesapámnak, férjemnek, kisfiamnak és kislányomnak türelmükért, segítségükért.