

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**VASCULARIS BETEGSÉGEK SPONDYLITIS
ANKYLOPOETICABAN**

Dr. Bodnár Nóra

Témavezető: Dr. Szántó Sándor



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

DEBRECEN, 2016

Vascularis betegségek spondylitis ankylopoeticaban

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

Írta: Dr. Bodnár Nóra, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
'Mozgásszervi betegségek' programja keretében

Témavezető: Dr. Szántó Sándor, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Dankó Katalin, az MTA doktora

tagok: Dr. Nagy Katalin, PhD

Dr. Szántó Antónia, PhD

A doktori szigorlat időpontja és helyszíne:

Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék könyvtára
2016. június 20. 11.00 óra

Az értekezés bírálói: Dr. Balog Attila, PhD

Dr. Végh Judit, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Dr. Prof. Dr. Dankó Katalin, az MTA doktora

tagok: Dr. Balog Attila, PhD

Dr. Nagy Katalin, PhD

Dr. Szántó Antónia, PhD

Dr. Végh Judit, PhD

Az értekezés védésének időpontja és helyszíne:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet 'A' épület, tanterem
2016. június 20. 14.00 óra

1. BEVEZETÉS

1.1. A cardiovascularis betegségek epidemiológiája spondylitis ankylopoeticában

Az akcelerált atherosclerosis és a megnövekedett cardiovascularis (CV) morbiditás és mortalitás számos gyulladásos reumatológiai kórkép esetén megfigyelhető. A legtöbb adatot rheumatoid arthritisszel (RA) kapcsolatosan közölték. Sokkal kevesebb információ áll rendelkezésre a felgyorsult érlemezésedés és a korai szív- és érrendszeri betegségek közötti összefüggések vonatkozásában spondyloarthritisek (SpA-ek), ezen belül spondylitis ankylopoetica (SPA) esetén. Klinikailag jelentős emelkedés figyelhető meg a cardiovascularis betegségek (CVB-ek) prevalenciájában és a CV mortalitásban SPA-ban. Egy összehasonlító vizsgálatban az ischaemias szívbetegségek, az atherosclerosis és a cerebrovascularis betegségek prevalencia aránya sorrendben 1.2, 1.5 és 1.7 volt SPA-ban egészséges kontrollokkal összehasonlítva. SPA-ban akár 4.4-szer nagyobb is lehet a myocardialis infarktus rizikója, ami magyarázza az emelkedett CV mortalitást.

1.2. Az akcelerált atherosclerosis mechanizmusa spondyloarthritisekben

SPA-ban az akcelerált atherosclerosis és a CV betegség pathomechanizmusa hasonló más gyulladásos reumatológiai kórképekben, így a RA-ben leírtakhoz. Az elmúlt évek kutatásai alapján nyilvánvaló, hogy a háttérben álló betegséghez társuló szisztémás gyulladás az akcelerált atherosclerosis fő okozója. Azok az autoimmun-gyulladásos mechanizmusok, amely az arthritis és az atherosclerotikus plakkok kialakulásában közös elemként szerepelnek, magukban foglalják a T- és B-sejteket, a makrofágokat, a pro-inflammatorikus citokineket (TNF- α , IL-1, IL-6, interferon- γ), a kemokineket és a celluláris adhézións molekulákat (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin). Az adipokinek, elsősorban a leptin és a resistin, szintén szerepet játszanak az SPA-hoz társuló atherosclerosis patogenezisében. Számos gén van, melynek fogékonyságot okozó szerepét felvetették mind az arthritis, mind az atherosclerosis vonatkozásában. Annak ellenére, hogy a hagyományos framinghami rizikófaktorok közül a SPA a dyslipidaemiát, magas LDL-c/HDL-C arányt és hyperhomocysteinaemiát magába

foglaló metabolikus szindróma magas prevalenciájával társul, mégis a háttérben álló gyulladásos mechanizmusok lehetnek az atherosclerosis és a vascularis betegségekhez vezető kulcsfontosságú tényezők. A pro-inflammatorikus citokineken belül a TNF- α domináns szerepet játszik ebben a folyamatban, s a gyulladásos és framinghami rizikófaktorok összefüggésére utal az a tény is, hogy a TNF blokkolás a lipid profil javulásához vezet SPA-ban.

1.3. A vascularis patofiziológia meghatározása

Az endothelialis és vascularis funkciók meghatározására nem-invazív angiológiai módszerek kerültek kidolgozásra reumatológiai és autoimmun betegségekben. Az áramlás-mediált vazodilatáció („flow-mediated vasodilatation”, FMD), az arteria carotis communis intima-media vastagság („common carotid intima-media thickness”, ccIMT) és a pulzushullám sebesség („pulse-wave velocity”, PWV) meghatározása ultrahangon alapuló technikákkal történik, s a vizsgálatok az endothelium dependens vascularis funkció, az atherosclerosis és az artéria merevség megbízható indikátorainak tekinthetők.

Az **1. vizsgálatban** komplexen kívántuk meghatározni az endothelialis funkciót (FMD), a carotis atherosclerosis (ccIMT) és az artériás merevséget (PWV) ugyanazon, ismert CVB nélküli SPA-s betegekben. Emellett a vascularis funkciót korreláltattuk számos más klinikai és laboratóriumi paraméterrel, mint az életkorral, a betegségfennállási idővel, a dohányzással, a testtömeg index-szel (BMI), a betegségaktivitással, a betegség okozta fájdalomintenzitással, a lumbális gerinc mobilitásával, a mellkas légzési kitérésével, a fal-occiput távolsággal, a betegek funkcionális állapotával, a CRP, We, és HLA-B27 státusszal. Ez volt az első vizsgálat, amely elemezte az endothelialis funkciót, az atherosclerosis és az artéria merevséget azonos betegcsoporton és korreláltatta ezeket a markereket számos más indikátorral.

1.4. Az arginin származékok szerepe a vascularis patológiában

Az aszimmetrikus dimethylarginine-t (ADMA-t) az inzulin rezisztencia, az atherosclerosis és a vascularis betegségek közös kapcsolóelemeként azonosították. Az ADMA a solubilis nitrogén oxid (NO) szintetáz fő inhibitora, amely tulajdonságát a carotis atherosclerosis, az akut coronaria szindrómával és a cerebrovascularis betegségekkel társították. Mivel a NO elősegíti a vasodilatációt, az ADMA ártalmas hatása ennek a blokkolásával is magyarázható. A homocystein és az LDL-C, mint az atherosclerosis és a CVB-ek két fő rizikófaktor, emelkedett ADMA termelődést és felhalmozódást eredményez további bizonyítékot szolgálva az ADMA mediátor szerepéhez CVB-ekben.

A **2. vizsgálatban** SPA-s betegekben meghatároztuk a szérum ADMA, illetve ezzel együtt az arginin, SDMA szinteket, számos klinikai és laboratóriumi markert, és összehasonlítottuk ezeket OA-es kontrollokban mértekkel. Emellett korreláltattuk a SPA-s betegek ADMA szintjeit számos klinikai, képalkotó és laboratóriumi markerrel, melyek az 1. vizsgálat bemutatásakor leírásra kerültek.

1.5. Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek spondylitis ankylopoeticában

Az anti-citrullinált protein antitestek (ACPA-k), beleértve az anti-ciklikus citrullinált peptidet (anti-CCP-t), az anti-mutált citrullinált vimentint (anti-MCV-t), az anti-citrullinált fibrinogént (anti-CF-t), az anti-citrullinált α -enolase peptidet (anti-CEP-t) és néhány egyéb antitestet, szerepet játszanak a RA patogenezisében és a betegség kimenetelében. Összefüggést találtak az ACPA termelődése és a HLA-DRB1 allélek jelenléte, a dohányzás és a súlyosabb csontdestrukciókkal járó ízületi elváltozások között. Ráadásul a proteinek citrullinációja az érfaiban szintén szerepet játszik az arthritis-asszociált atherosclerosis és a CVB-ek patogenezisében.

Az anti-Savoie (SA) antitestet régen leírták, mint a RA diagnosztikai és prognosztikai markerét. Később igazolták, hogy az anti-Sa képes specifikusan felismerni a citrullinált vimentint. A citrullinált vimentin elleni antitestek detektálásához egy ELISA rendszert

fejlesztettek ki, ami genetikailag módosított MCV-t tartalmaz autoantigénként az eljárás hatékonyságának javítása céljából. Mások mellett mi is kimutattuk, hogy az anti-MCV ELISA egy nagyon érzékeny és specifikus diagnosztikus eszköz RA-ben. Emellett szintje összefüggést mutat a HLA-DRB1-el és a radiológiai progresszióval.

Kevés adat áll rendelkezésre az ACPA és a SpA-ek, ezen belül az SPA lehetséges kapcsolatáról. SPA-ban néhány HLA-B27 allél variáns, specifikusan a HLA-B*2705 és a HLA-B*2709 átmehet citrullináció, amely megváltoztatja antigen bemutató képességüket.

Korábbi kutatások alapján a hősokk proteinek (hsp-k) elleni autoantitestek összefüggését valószínűsítették a gyulladásal, az autoimmunitással és az atherosclerosissal. Gyulladásos ízületi betegségek közül anti-hsp65 antitesteket RA-es betegek szérumában mutattak ki. SPA vonatkozásában a Mycobacteriumok kóroki szerepe merült fel a betegség patogenezisében, de nem vizsgálták az anti-hsp65-t más klinikai és laboratóriumi markerekkel összefüggésben.

Az anti-hsp65 szintén szerepet játszik az atherosclerosis és a CVB-ek pathogenesisében. Az anti-hsp65 képes elkülöníteni az atherosclerosist RA-s betegekben és az egyébként egészséges egyéneket.

Ezidáig nem történt vizsgálat mely meghatározta volna az anti-MCV és anti-Mycobacterialis hsp65 termelődést SPA-ban más klinikai és laboratóriumi paraméterekkel összefüggésben. A citrullináció és a Mycobacterialis infekció lehetséges kóroki szerepéből kiindulva feltételeztük, hogy SPA-ban –éppúgy, mint RA-ben– a citrullinált fehérjék és a hsp elleni antitestek kapcsolatban lehetnek.

A **3. vizsgálatban** meghatároztuk az anti-MCV és anti-hsp65 szinteket SPA-s betegek és egészséges kontrollok szérumában. SPA-ban korreláltattuk az anti-MCV-t és az anti-hsp65-öt egymással, illetve különböző klinikai és laboratóriumi biomarkerekkel, melyek az 1. vizsgálatban kerültek leírásra. Mivel az ACPA termelődés kapcsolatban van a dohányzással RA-ben, szintén vizsgáltuk a korrelációt az antitest termelés és a SPA-s betegek dohányzási szokása között.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Elvégeztük az endothelialis funkció (FMD), a carotis atherosclerosis (ccIMT) és az artériás merevség (PWV) komplex meghatározását SPA-s betegek ugyanazon csoportján **(1. vizsgálat)**. Megvizsgáltuk az ADMA, mint ismert pro-atherogen biomarker szintjét SPA-ban **(2. vizsgálat)**. Mivel az autoimmunitás szintén szerepet játszhat az SPA-asszociált CVB-ekben, elemeztük az anti-MCV és anti-hsp65 termelődését ebben a betegségben **(3. vizsgálat)**.

Specifikus célkitűzéseink a következők voltak:

1. vizsgálat. A vascularis patofiziológia nem-invazív meghatározása SPA-ban

- FMD, ccIMT és PWV meghatározása SPA-s betegekben és kontrollokban
- a vascularis funkciók és a klinikai paraméterek, ezen belül az életkor, betegségfennállási idő, dohányzás, testtömeg index (BMI), betegség aktivitás, és fájdalomintenzitás (beteg által meghatározva VAS-n), BASDAI, lumbalis gerinc mobilitás, mellkaskitérés, fal-occiput távolság, BASFI közötti korrelációk vizsgálata
- a vascularis funkciók és a laboratóriumi markerek, mint a CRP, a We és a HLA-B27 státusz közötti korreláció vizsgálata

2. vizsgálat. Az ADMA lehetséges szerepének meghatározása SPA-ban

- Az ADMA, illetve az arginin és SDMA szintek meghatározása SPA-s betegekben és OA-es kontrollokban
- Az ADMA termelés és a klinikai, képalkotó és laboratóriumi paraméterek (lsd. 1. vizsgálatnál) közötti korrelációk vizsgálata

3. vizsgálat. Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása SPA-s betegekben és kontrollokban

- anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása SPA-s betegekben és kontrollokban
- Az anti-MCV és az anti-hsp65 egymással, illetve más klinikai és laboratóriumi paraméterekkel (lsd. 1. vizsgálat) való korrelációjának vizsgálata

3. BETEGEK, ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. 1. vizsgálat: A vascularis patofiziológia nem-invazív meghatározása SPA-ban

3.1.1. Betegek

Összesen 43 SPA-s beteg (31 férfi - 72% és 12 nő -28%, átlagéletkoruk 45.4 ± 11.8 év, tartomány: 26-75 év) került a vizsgálatba bevonásra. A SPA diagnózisa a módosított New York-i kritériumrendszeren alapult. A 43 beteg közül 33-nak (76.7%) volt csak axiális érintettsége, míg 10-nek (23.3%) perifériás arthritise is.

Összesen 36 beteg (83.7%) volt HLA-B27 pozitív. A 43 SPA-s beteg közül 14 (32.6%) betegsége volt aktív (BASDAI >40). A legtöbb beteg (37 a 43-ból, 86%) NSAID kezelésben részesült. A NSAID-ok lehetséges CV hatása nem volt kizárható, azonban a SPA-s betegek egyikének sem volt klinikai tünetekkel járó CVB-e (l. alább). A 10 perifériás arthritises SPA-s beteg közül 6 részesült hagyományos bázisterápiás (methotrexat vagy sulfasalazin) kezelésben. Összesen 28 beteg (65.1%) kapott a vizsgálat idején anti-TNF biológiai kezelést. A kontroll egyének csoportját 40, korban és nemben illesztett egészséges egyén alkotta, akik a kórházban dolgozó önkéntesek, látogatók és rokonok közül kerültek ki (27 férfi -67.5% és 13 nő - 32.5%, átlagéletkor 48.2 ± 13.2 év, tartomány: 24-80 év).

3.1.2 Klinikai és laboratóriumi paraméterek

Az életkort, a betegségfennállási időt és a BMI-t valamennyi beteg esetén rögzítettük. A fájdalom intenzitásának és a betegség aktivitásának (a beteg által meghatározott egy komponensű) mértékét egy 10 cm-es vízszintes, vizuális analóg skálán (VAS) határoztuk meg. A Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) és a Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) segítségével a SPA-s betegek betegségaktivitását és funkcionális állapotát mértük fel. A metrikus értékeket, ezen belül a lumbalis gerinc Schober módszerrel mért mobilitását, a mellkas kitérést és a fal-occiput távolságot fizikális vizsgálat során rögzítettük. A laboratóriumi indikátorok közül a vérséjtsüllyedést a Westergren

módszerrel határoztuk meg. A szérumban C-reaktív protein szintet (CRP; mg/l) kvantitatív nephelometriával mértük (Cobas Mira Plus-Roche), CRP reagenst használva (Dialab, Ausztria). Éjszakai éhezést követően vérmintát vettünk a betegektől és a kontrolloktól szérumban glükóz, teljes koleszterin, LDL-C, HDL-C, triglicerid, vese- és májfunkciós tesztekre, és teljes vérképre. A vizeletmintákat Uricont-S-sel elemeztük. A HLA-B27 genotipizálás polimeráz-lánreakció specifikus „primer” (PCR-SSP) technikával (HISTO TYPE B27 High resolution kit, BAG, Lich, Germany) történt.

3.1.3 A cardiovascularis manifestációk klinikai meghatározása

Egyetlen SPA-s beteg vagy egészséges kontroll anamnézisében sem szerepelt korábbi CV, cerebrovascularis vagy perifériás artériás betegség. A SPA-s és kontroll csoport hasonló lipid szintekkel, BMI-vel, vérnyomásértékkel és más tradicionális rizikófaktorokkal rendelkezett. A 43 SPA-s betegből 13 (30.2%) és a 40 kontrollból 14 (35.0%) volt a vizsgálat időpontjában dohányos. Azokat a betegeket kizártuk a vizsgálatból, akik a dohányzások kívüli más hagyományos rizikófaktorokkal rendelkeztek, mint hypertonia (vérnyomás >140/90 Hgmm), diabetes mellitus, bármely formájú vasculitis, jelenlegi fertőző betegség, vagy veseelégtelenség (szérumban creatinin ≥ 117 mmol/l). A CV érintettséget EKG vizsgálattal is meghatároztuk, valamennyi SPA-s beteg és kontroll személy esetén. Ezen adatok alapján minden SPA-s beteg és kontroll klinikailag jelentős vascularis betegségtől mentesnek volt tartható.

3.1.4. Az arteria brachialis flow-mediált vazodilatációjának mérése

Az FMD alapértékének meghatározásához ugyanazon tapasztalt ultrahangos szakember 10 MHz-es „linear array” transzducer alkalmazásával (ultrahang rendszer: HP Sonos 5500), a vizsgált egyén 30 perces pihenését követően, annak jobb karján egy kontrollált hőmérsékletű szobában ultrahang vizsgálatokat végzett. A brachialis arteria B módú hosszanti metszetét az elülső könyökhajlat felett nyertük. Az FMD vizsgálatához a reaktív hyperaemiát a 4.5 percig a szupraszisztolés nyomásra fújt vérnyomásmérő mandzsetta leengedésével váltottuk ki. A leengedést követően a maximális áramlási sebességet és az artéria átmérőjét 90 percig

folyamatosan rögzítettük. Az áramlási sebesség, a kiindulási átmérő és az FMD EKG kapuzott módon, „offline” került rögzítésre. Három ismételt FMD mérést végeztünk valamennyi betegen és kontroll egyénen. Az átlagos FMD értéket a kiindulási (nyugalmi) értékkel összevetett százalékos változással fejeztük ki.

3.1.5. Az arteria carotis communis intima-média vastagságának meghatározása

Ugyanazon vizsgáló duplex ultrahang rendszert (HP Sonos 5500, 10 MHz linear array transzducer) használt az arteria carotis communis vizsgálatára. Hosszanti, magas felbontású, B-módú ultrahang metszet készült a jobb és bal arteria carotis communisokról, melyek R hullám szinkronizálással kerültek rögzítésre. Az offline mérés a carotis bulbustól 1 cm-re proximálisan, az esetleges carotis plakkok területét kerülve, a távolabbi falon történt. A cclMT definíció szerint a lumen felőli első és második echogen vonal közötti távolság, mely mindkét oldalon 10-10 méréssel került meghatározásra, és mm-ben került kifejezésre.

3.1.6 A pulzus hullám sebességnek, mint érfalmerevségi paraméternek vizsgálata

Az artériás érfalmerevség meghatározása az általunk korábban kidolgozott és validált módszer módosításával történt. A PWV mérése azon a tényen alapul, hogy a szívizom összehúzódása pulzushullámot indít az aortában. Suprasternalis és femoralis képeket, illetve pulzus hullám Doppler szignálokat nyertünk (HP Sonos 5500, 2-4 MHz phased array és 5-10 MHz linear array transducer). Párhuzamosan EKG rögzítés történt. EKG kapuzott doppler elemzést végeztünk a leszálló aorta kezdeti szakaszáról és a ligamentum inguinale szintjében az arteria femoralis communisról. A pulzus hullám Doppler vizsgálatot 10 szív cikluson keresztül rögzítettük 150 mm/sec sebességgel. A suprasternalis bemélyedés, illetve a két mintavételi hely távolságát megmértük és a pulzus tranzit időt rögzítettük. Az időbeli késés a két tranzitidő közötti különbségből adódott és a PWV-t a távolság és az időbeli késés hányadosából számítottuk ki. A reprodukálható eredmények érdekében valamennyi egyén legalább 5 percig nyugalomban volt a FMD és a PWV meghatározások előtt.

3.1.7 Statisztikai analízis és reprodukálhatóság

Az FMD, ccIMT és PWV mérések elemzésére a Kolmogorow-Smirnov és a Liliefors teszteket használtuk. Ezt követően végeztük a korrelációs analíziseket. Normál eloszlás esetén (parametrikus) Pearson tesztet, míg nem normál eloszlás esetén Spearman tesztet végeztünk. Ezen korrelációk esetén az R értékek meghatározásra kerültek, és a megfelelő P értékeket <0.05 esetben tekintettük szignifikánsnak.

A reprodukálhatóság érdekében valamennyi meghatározást egyetlen vizsgáló (Kerekes György) végzett. Az intraobserver variabilitás a FMD, cIMT és PWV vonatkozásában sorrendben 5%, 4.2% és 3.3% volt. A mérések „stabilitását” jelezte a hónapról-hónapra ismételt FMD, ccIMT és PWV vizsgálatok reprodukálhatósága is. A Brand-Altman elemzés vonatkozásában az egyezés 95%-os szintje -1.6% és +1.9% között volt valamennyi meghatározás esetén.

3.2. 2. vizsgálat: Az ADMA lehetséges szerepének meghatározása spondylitis ankylopoeticában

3.2.1. Betegcsoportok

Ebben a vizsgálatban 61, a Reumatológiai Tanszéken rendszeresen gondozott és egymást követően megjelent SPA-s beteg (46 férfi és 15 nő; átlagéletkor: 44.5 ± 10.6 év, tartomány: 19-76 év) és 26, csípő- vagy térd osteoarthritisben szenvedő beteg (OA; 22 nő és 4 férfi; átlagéletkor: 54.2 ± 11.5 év, tartomány: 30-76 év) vett részt. A SPA diagnózisa a módosított New York-i kritériumok szerint, míg a csípő- és térd OA diagnózisa az Amerikai Reumatológiai Kollégium klasszifikációs kritériuma szerint került felállításra. A SPA-sok átlagos betegségfennállási ideje 12.6 ± 6.4 év volt.

A gyógyszeres terápia vonatkozásában a 61 SPA-s betegből 31-en részesültek TNF blokkoló kezelésben (infliximab, adalimumab vagy etanercept) a vizsgálatot megelőző 3 hónapon belül

a rutin protokollnak megfelelően. A SPA-s beteg egyike sem kapott hagyományos bázisterápiás vagy szisztémás kortikoszteroid kezelést. Összesen 16 SPA-s és 10 OA-es beteg részesült NSAID kezelésben a vizsgálat idején. Az OA-es betegek közül senki nem kapott a NSAID-on kívül egyéb ízületi specifikus terápiát.

3.2.2 Klinikai és laboratóriumi paraméterek

Valamennyi klinikai és laboratóriumi vizsgálatot a 3.1.2 pontban leírtak szerint végeztünk.

3.2.3 A cardiovascularis érintettség meghatározása

Egyetlen SPA-s vagy OA-es beteg anamnézisében sem szerepelt hagyományos CV rizikófaktor, mint dohányzás, korábbi CV, cerebrovascularis vagy perifériás artériás betegség. A SPA-s és OA-es csoport lipid szintjei, BMI-jük, vérnyomásuk és más hagyományos CV rizikófaktorai hasonlóak voltak. Kizárásra kerültek a vizsgálatból azok a betegek, akiknek ismert vascularis betegsége, hypertoniája (vérnyomás $>140/90$ Hgmm), diabetes mellitusa, obezitása ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), vasculitise, fennálló fertőző betegsége vagy veseelégtelensége (szérum kreatinin $\geq 117 \text{ mmol/l}$) volt, vagy dohányzott. Összesen 77 SPA-s és 39 OA-es beteg szűrését követően 16 SPA-s és 13 OA-es esett ki a kizárási kritériumok alapján.

A CV érintettség valamennyi SPA-s és OA-es beteg EKG és echocardiographias vizsgálata alapján is felmérésre került. Az endothelialis funkció és a nyilvánvaló atherosclerosis tisztázására a SPA-s betegekben standard ultrahangos technikát alkalmazva megmértük az arteria brachialis FMD-jét és a ccIMT-t, ahogy ez fentebb (3.1.4 és 3.1.5), és korábban leírásra került.

3.2.4. Az arginin származékok meghatározása

Az arginin, ADMA és szimmetrikus dimethylarginin (SDMA; az ADMA inaktív formája) mérését a korábban Zsuga és munkatársai által részletesen leírt módon végeztük. A szilárd fázisú extrakciót (SPE) Nonaka és munkatársai módszerével hajtottuk végre. A szérummintákhoz (250 μ l) belső standardként 50 μ L 1000 μ mol/L-es L-homoarginin hydrochloridot (Sigma, HArg) adtunk, majd 700 μ L borat pufferrel (pH 9.00) összekevertük. Ezt követően az oldatot keresztülfuttattuk az SPE betéten (OASIS® MCX 3cc, 12 kolonnás manifold (J. T. Baker)). A mosási eljárás után az arginin származékokat eluáltuk koncentrált ammónia/víz/methanol oldattal (10/40/50, v/v/v), ammónia oldatot (Reanal) és methanolt (Scharlau) használva. Az így kapott oldatot nitrogén atmoszféra alatt kiszáradásig pároltuk 60 °C-os vákumban, ezt követően a száraz extraktumot visszaoldottuk 200 μ L ionmentes vízbe, és ezt használtuk a származékok meghatározására Vasanits és munkatársainak leírása alapján. 200 μ L mintát összekevertünk 63 μ L OPA/MPA (ortho-phthaldialdehyde [Fluka]/3-mercaptopropionic acid [Aldrich]) reagens oldattal. Ezt követően a mintákat 22 °C-on inkubáltuk 10 percig, majd 5 °C-ra hűtöttük. A kromatográfiához 20 μ L mintát fecskendeztünk a kromatográfiás rendszerbe, mely egy Waters 2695 Deparációs Modult tartalmazott, mely termostabil „autosamplerrel” (5 °C) és oszlop modullal (35 °C), Waters Symmetry C-18 (4.6 x 150 mm, 3.5 μ m) oszlopos Waters 2745 Fluoreszens detektorral volt kiegészítve (valamennyi Waters, Milford, MA, USA). A gradiens elúció 1 mL/min áramlási sebességgel történt mobil Fázis A (20 mM (NH₄)₂CO₃ vízben, pH módosított 7.50 $\pm$ 0.05) és mobil fázis B (acetonitrile). A gradiens körülmények a következők voltak: első 0-13 perc min. 90% A és 10% B, 13-15 perc lineáris változás 70% A és 30% B fenntartva ezt a beállítást további 5 percig (vagyis 15-20 perc). Ezt követően a 20-22 percben lineáris változás 90% A és 10% B-re és fenntartva ezt 30 percig. Az analízis során a detektor gerjesztési hullámhossza, λ_{ex} =337 nm, emissziós hullámhossza arginin és homoarginin detektálása esetén λ_{em} =520 nm, az ADMA és SDMA esetén λ_{em} =454 nm volt.

3.2.5. Statisztikai analízis

A normál változók leíró jellegű adatai átlag $\pm$ SD. értékekkel kerülnek bemutatásra. A statisztikai analízist páros, két-végű t-teszttel végeztük. Az egyes változók közötti összefüggések vizsgálatára normál eloszlás esetén Pearson korrelációs analízist végeztünk, míg a Spearman korrelációs analízist nem-parametrikus tesztre használtuk. Az összefüggések R értékeit határoztuk meg, és a megfelelő P értéket < 0.05 esetben tekintettük szignifikánsnak.

3.3. 3. vizsgálat: Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása spondylitis ankylopoeticában és összehasonlítása kontroll egyénnel

3.3.1. Betegek és kontrollok

A 3. vizsgálatba ugyanaz a 43 SPA-s beteg került bevonásra, akik az 1. vizsgálat bemutatása során ismertetésre kerültek.

Az összehasonlítás érdekében szintén meghatároztuk az anti-MCV szintet 44 egészséges önkéntesben (28 férfi – 64% és 16 nő - 36%; átlag életkor: 42.7 ± 9.2 év) és az anti-hsp65-öt 11 deréktáji fájdalomban szenvedő, de nem SPA-s egyénben (7 férfi – 64% és 4 nő – 36%; átlag életkor: 46.3 ± 11.4 év).

Egyetlen SPA-s beteg kórtörténetében sem szerepelt CV, cerebrovascularis vagy perifériás artériás betegség. A 43 SPA-s betegből 13 (30.2%), míg a 44 kontrollból 15 (34.0%) dohányzott a vizsgálat idején.

3.3.2. Klinikai és laboratóriumi paraméterek

Valamennyi klinikai és laboratóriumi vizsgálatot a 3.1.2 pontban leírtak szerint végeztünk.

3.3.3. Anti-MCV és anti-hsp65 antitest szintek meghatározása

Az anti-MCV IgG antitestek meghatározása ELISA (OrgenTec Diagnostika GmbH, Mainz, Germany) módszerrel történt. A rendszer rekombináns MCV-t tartalmazott antigénként. A vizsgálatot a gyártó előírásai szerint végeztük. Az anti-MCV antitestek határértéke 20U/ml volt.

A rekombináns *M. bovis* hsp65-tel (Lionex, Braunschweig, Germany) reagáló IgG antitestek mennyiségének meghatározása ELISA technikával történt. Az optikai denzitás értékeinek adataiból a standardhoz viszonyítva arbitrális egység per ml (AU/ml) került kiszámításra.

3.3.4. Statisztikai analízis

Az egyes csoportok antitest szintjeinek összehasonlítására non-parametrikus Mann Whitney U tesztet használtunk. Spearman rank korrelációt alkalmaztunk az anti-MCV, anti-hsp65 szintek és egyéb paraméterek közötti összefüggés meghatározására. $P < 0.05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. Valamennyi statisztikai analízist a SPSS for Windows 11. statisztikai csomaggal végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. 1. vizsgálat: A vascularis patofiziológia nem-invazív meghatározása spondylitis ankylopoeticában

4.1.1. A FMD, ccIMT és PWV meghatározása spondylitis ankylopoeticában és egészséges egyéneken

Az endothelialis funkció meghatározására a brachialis artéria FMD értékét nagy felbontású B-mód ultrahanggal mértük meg. Az alapértékhez viszonyított százalékban kifejezett FMD érték SPA-s betegek esetén szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult (6.85 ± 2.98 %) a kontrollokkal összehasonlítva (8.30 ± 3.96 %) ($p=0.005$).

A ccIMT duplex ultrahang módszerrel került meghatározásra. A ccIMT szignifikánsan magasabb volt SPA-s betegekben (0.65 ± 0.15 mm), a kontrollokkal összehasonlítva (0.54 ± 0.15 mm) ($p=0.01$).

PWV, mint az artériás merevség indikátora szignifikánsan emelkedett volt SPA-s betegekben (8.64 ± 2.44 m/s) összehasonlítva az egészséges egyénekekkel (8.00 ± 1.46 m/s; $p=0.03$).

4.1.2. A FMD, ccIMT, PWV és a klinikai, laboratóriumi markerek közötti korreláció SPA-s betegekben

A SPA-s betegcsoporton belül a FMD, ccIMT és PWV értékek korreláltak egymással, illetve a fentiekben leírt klinikai és laboratóriumi indikátorokkal. A ccIMT és FMD fordítottan korreláltak egymással ($r=-0.563$; $p=0.0001$). A PWV szintén korrelált a ccIMT-vel ($r=0.374$; $p=0.018$).

Mind a *ccIMT*, mind a *PWV* pozitív korrelációt mutatott a betegségfennállási idővel (sorrendben $r=0.559$; $p=0.013$ és $r=0.520$; $p=0.022$), de a *FMD* nem. A *PWV* szintén korrelált az életkorral ($r=0.382$; $p=0.016$). A nagyobb *ccIMT* vagy *PWV* szintén emelkedett *BASFI* értékkel társult (sorrendben $r=0.691$; $p=0.003$ és $r=0.654$; $p=0.006$), negatívan korreláltak a lumbalis gerinc mobilitásával (sorrendben $r=-0.656$; $p=0.006$ és $r=-0.604$; $p=0.013$) és a mellkasi kitéréssel (sorrendben $r=-0.502$; $p=0.047$ és $r=-0.613$; $p=0.012$), illetőleg pozitív összefüggést mutattak a fal-occiput távolsággal (sorrendben $r=0.509$; $p=0.044$ és $r=0.614$; $p=0.011$). A *FMD* nem korrelált egyik funkcionális vagy metrikus paraméterrel sem.

Mint belső kontroll, a széles körben használt betegségaktivitási index, a *BASDAI* erősen korrelált a beteg által *VAS*-n megadott betegségaktivitással ($r=0.922$; $p=0.0001$), jelezve, hogy a beteg *VAS*-ja egyszerű és hasznos eszköz lehet ilyen vonatkozásban. Azonban egyik *vascularis* paraméter sem mutatott korrelációt a betegségaktivitási markerekkel, mint a *BASDAI*-al, *We-nel*, *CRP*-vel vagy a beteg által *VAS*-n megadott betegség aktivitással. Továbbá nem volt szignifikáns korreláció észlelhető *SPA*-s betegekben a *FMD*, *ccIMT*, *PWV* értékek és a nemi megoszlás, a gyógyszeres kezelési eljárások, a *BMI*, *HLA-B27* státusz, a dohányzás és a beteg által *VAS*-n jelzett fájdalom vonatkozásában.

4.2. 2. vizsgálat: Az ADMA lehetséges szerepének meghatározása spondylitis ankylopoeticában

4.2.1. Arginin és származékai SPA-ban és kontrollokban

A szérum *ADMA* szintek szignifikánsan emelkedettek voltak *SPA*-s betegekben (0.95 ± 0.17 μM) összehasonlítva *OA*-es betegekkel (0.70 ± 0.25 μM) ($p<0.001$). Ezzel szemben nem volt különbség az *SPA*-s és *OA*-es betegek szérum arginin (116.1 ± 32.0 μM versus 111.7 ± 25.6 μM ; $p=0.53$) és *SDMA* szintében (0.52 ± 0.12 μM versus 0.54 ± 0.20 μM ; $p=0.71$).

Összehasonlítva a vizsgálat idején *TNF* gátló kezelésben részesülő ($n=31$) és nem részesülő ($n=30$) *SPA*-s betegek adatait, nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között az *ADMA* szintekben (0.95 ± 0.22 versus 0.94 ± 0.20 μM).

4.2.2. A klinikai, képalkotó, laboratóriumi markerek és az ADMA szintek közötti korreláció SPA-ban

A szérum ADMA szintek pozitívan korreláltak az életkorral ($r=0.258$; $p=0.043$), a BMI-vel ($r=0.368$; $p=0.003$), a We-nel ($r=0.329$; $p=0.009$). Az ADMA szintek negatív korrelációt mutattak a mellkaskitéréssel ($r=-0.251$; $p=0.04$) és a lumbalis gerinc mobilitásával ($r=-0.256$; $p=0.04$). Nem találtunk összefüggést az ADMA szintek és a betegségfennállási idő, a VAS-n jelzett fájdalomintenzitás, a NSAID használat, CRP, BASDAI, BASMI értékek, HLA-B27 pozitivitás, FMD és ccIMT között.

4.3. 3. vizsgálat: Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása spondylitis ankylopoeticában és összehasonlítása kontroll egyénekekkel

4.3.1. Anti-MCV pozitivitás és abszolút szintjei a vizsgált csoportban

SPA-s betegek átlagos anti-MCV szérumszintje szignifikánsan magasabb volt (17.3 U/ml, tartomány: 8.3-31.5 U/ml), mint az egészséges önkénteseké (8.9 U/ml, tartomány: 5.4-13.3 U/ml) ($p<0.01$).

A 43 SPA-s betegből 16 (37%), míg a 44 kontrollból 0 (0%) bizonyult anti-MCV pozitívnak, ha a gyártó által javasolt határértéket (>20 U/ml) vettük figyelembe. Nem találtunk különbséget a gerinc vagy perifériás érintettségű betegek anti MCV szintjében, mint ahogy a psoriasis, uveitis vagy gyulladásos bélbetegség (IBD) társulása sem befolyásolta az ellenanyag szérumszintjét.

4.3.2. Anti-hsp65 szintek SPA-ban és kontrollokban

Az átlagos anti-hsp65 szérumkoncentráció SPA-s betegekben 148.8 AU/ml (tartomány: 27.2-1000 AU/ml) volt, míg derékfájós, nem SPA-s betegekben szignifikánsan alacsonyabb szérumszint (átlag: 51.8 AU/ml; tartomány: 22.5-88.5 AU/ml) ($p < 0.001$) volt észlelhető.

Hasonlón az anti-MCV koncentrációhoz, a betegség axiális vagy perifériás formájában szenvedőkön, a társuló psoriasis, uveitis vagy IBD esetén nem különbözött a betegek anti-hsp65 szérumszintje egymástól.

4.3.3. Az anti-MCV, anti-hsp65 ellenanyag szintek és egyéb paraméterek közötti összefüggés

Érdekes módon, az anti-hsp65 szintekkel mind az anti-MCV pozitivitás ($r=0.613$; $p=0.012$), mind pedig az abszolút anti-MCV szintek ($r=0.553$; $p=0.021$) pozitívan korreláltak. Az anti-MCV pozitivitás szintén összefüggést mutatott a We-nel ($r=0.437$; $p=0.03$).

Sem az anti-MCV, sem az anti-hsp-65 nem mutatott korrelációt az életkorral, a betegségfennállási idővel, a CRP-vel, a HLA-B27 státusszal, a dohányzással, a fájdalom intenzitással (VAS), a BASDAI, BASFI és BASMI értékekkel.

5. MEGBESZÉLÉS

A CV és cerebrovascularis betegségek képezik a morbiditás és mortalitás fő okát az általános populációban, és méginkább az autoimmun-autoinflammatorikus betegségekben. A vascularis kórképek szempontjából magasabb rizikófaktorokkal rendelkezők korai azonosítása lehetővé teszi az elsődleges prevenciót és a hatékony gyógyszeres kezelés elindítását. A későbbi vascularis események rizikójának megbecsülése magában foglalja az endothelialis funkció (FMD), a nyilvánvaló atherosclerosis (ccIMT) és artéria merevség (PWV) nem-invazív megítélését éppúgy, mint számos, a gyulladásra és atherosclerosisra utaló biomarker meghatározását. Az utóbbi időben számos vizsgálat igazolt emelkedett ccIMT és PWV értékeket és károsodott FMD-t RA-ben.

SPA-ban meglehetősen kevés és többé-kevésbé ellentmondásos adat áll rendelkezésre a vascularis funkció szempontjából. Ebben a betegségben a legtöbb tanulmány önmagában vizsgálta a FMD-t, a ccIMT-t vagy a PWV-t. Az **1. vizsgálatunkban** elsőként közöltünk adatokat a PWV-ről a ccIMT-vel és az FMD-vel együtt. A FMD vonatkozásában károsodott értékeket észleltünk 43, CVB szempontjából negatív anamnézisű SPA-s beteg esetén kontrollokkal összehasonlítva. Ráadásul SPA-ban a csökkent FMD korrelált az emelkedett ccIMT-vel. Nem találtunk ugyanakkor összefüggést az FMD és a SPA funkcionális vagy metrikus paraméterei között, sugallva, hogy az FMD csupán az endothelialis funkció „pillanatfelvétele”, miközben a mozgásszervek strukturális és funkcionális károsodásának kialakulása akár éveket is igénybe vehet.

A ccIMT esetén az összefüggéseket megvizsgálva azt találtuk, hogy értékekkel korrelált az FMD romlásával, az emelkedett aortamerevséggel, a betegségfennállási idővel, a BASFI-val, és a lumbális gerinc mobilitást, mellkasi kitérést és fal-occiput távolságot magába foglaló metrikus paraméterekkel. Adataink azt mutatják, hogy az atherosclerosis kialakulása hosszabb időt vesz igénybe és hosszabb betegségfennállási idővel, strukturális és funkcionális károsodások létrejöttével társul.

. A PWV lehet a legszélesebb körben meghatározott és a legmegbízhatóbb indikátora az artériás merevségnek. SPA-ban emelkedett PWV által jelzett fokozott aorta merevséget találtunk egészséges önkéntesekkel összehasonlítva. Ráadásul az aortamerevség korrelált a ccIMT-vel, éppúgy mint az életkorral, a betegségfennállási idővel, a BASFI-val és valamennyi fent említett metrikus paraméterrel. Vagyis az aorta merevség, hasonlóan a carotis atherosclerosishoz, az SPA progressziójával párhuzamosan alakul ki. Továbbá mivel a PWV korrelál a ccIMT-vel, az emelkedett merevség az atherosclerosis következménye lehet.

Az ADMA-t, mint a NO szintézis fő inhibitorát, az atherosclerosis, az inzulin rezisztenciával és a vascularis betegségekkel hozták összefüggésbe. Magasabb plazma ADMA szinteket észleltek RA-es betegekben, és a megnövekedett ADMA termelést a RA-ban észlelt felgyorsult atherosclerosisral kapcsolták össze. Ezidáig nagyon kevés közlemény került publikálásra SPA-ban észlelhető ADMA termelésről.

A **2. vizsgálatunkban** meghatároztuk az ADMA termelődését 61 SPA-s betegben 26 OA-es beteggel összevetve. Jelentősen emelkedett szérum ADMA szintet észleltünk SPA-ban OA-szel összehasonlítva, miközben a szérum arginin és SDMA szintekben nem volt különbség. Ez az összehasonlítás azért lehet fontos, mivel megmutatta, hogy az emelkedett ADMA termelődés SPA-val vagy RA-val, de nem OA-szel társul. Ráadásul az ADMA szint korrelált az életkorral és a BMI-vel, sugallva a lehetséges kapcsolatot a korfüggő atherosclerosisral és az obezitással. Érdekes módon az ADMA szintén korrelált a We-nel, utalva arra, hogy a szérum ADMA a szisztémás gyulladás markere is lehet. A szérum ADMA szintek fordított összefüggést mutattak a mellkaskitéréssel és a lumbalis gerinc mobilitással, ami sugallja az összefüggését a romló funkcionális kapacitással.

Nem vizsgáltuk az ADMA összefüggését a lipidekkel, azonban korrelációt találtunk az ADMA és a We között. Bár magunk nem észleltünk összefüggést az ADMA és CRP között, a We szintén szisztémás gyulladást tükrözhet.

SPA-ban, mint ez az 1. **vizsgálatunkban** látható volt, nem találtunk összefüggést a FMD által jelzett endothelialis diszfunkció és a carotis atherosclerosis között. Ezidáig nem történt közlés az ADMA és a FMD vagy ccIMT lehetséges kapcsolatáról SPA-ban. Egy korábbi RA-es tanulmányban az ADMA károsodott coronaria áramlási tartalékkal társult, de nem mutatott összefüggést ccIMT-vel. További vizsgálatok szükségesek annak meghatározására, hogy van-e összefüggés az ADMA termelődés és a SPA klinikai aktivitása, funkcionális károsodása, az életminőség, illetőleg az SPA-hoz társult vascularis betegségek között.

A **3. vizsgálatunkban** az SPA-s betegek 37%-a volt anti-MCV pozitív, míg ez az arány az egészséges kontrolloknál 4,5% volt. Ráadásul az SPA-s betegeknek szignifikánsan magasabb anti-MCV szintjük volt, mint a kontrolloknak. SPA-ban az anti-MCV pozitivitás korrelált a We által jelzett akut fázis reakcióval. Ezzel szemben az anti MCV nem mutatott korrelációt a HLA-B27 státusszal, a betegség aktivitásával, a funkcionális és metrikus indexekkel vagy a dohányzási szokásokkal SPA-s betegek körében.

A hősokk proteineknek, éppúgy, mint a Mycobacterium hsp65-nek szerepet tulajdonítanak a vascularis és autoimmun betegségek patogenezisében. Mindössze egy közlemény került publikálásra ezideig, mely az anti-hsp65 nem szignifikáns emelkedését igazolta 59 SPA-s beteg közül 19-ben, azonban nem vizsgálták az anti-hsp65 összefüggését más klinikai vagy laboratóriumi paraméterrel. A **3. vizsgálatunk** során a szakirodalomban először vizsgáltuk az anti-hsp65 és az anti-MCV korrelációját. Ezidáig nem közöltek direkt kapcsolatot az ACPA és az anti-hsp65 termelődéséről SPA-ban. Mint korábban említésre került a mycobacteriumok és így a mycobacterialis hsp65 szerepet játszik a SPA patogenezisében. A citrullinált proteinek közül a citrullinált vimentint szintén kimutatták az SpA-s és RA-s betegek szinovialis szövetében. Így a molekuláris mimikri teóriának megfelelően, az SPA fertőző ágensek által -beleértve a Mycobacteriumokat is- indukálódik, mely synovialis gyulladást és synovitist létrehozva a synovialis proteinek emelkedett citrullinációjával társulhat. Nem tisztázott ugyanakkor, vajon van-e közvetlen keresztreaktivitás az anti-MCV és anti-hsp65 antitestek között SPA-ban. Jelen vizsgálatunkban nem elemeztük az anti-MCV és anti-hsp65 antitestek összefüggését az atherosclerosis és a CVB-ekkel.

Összefoglalva, az SPA-s betegek szűrhetők atherosclerosis és szubklinikus vasculopathia irányába ezekkel a nem-invazív képalkotó eljárásokkal, és a laboratóriumi biomarkerek közé tartozó ADMA-val, anti-MCV és anti-hsp65 antitestekkel.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatócsoportunk meg kívánta vizsgálni SPA-ban a felgyorsult atherosclerosist és a vascularis érintettséget elemezve mind a vascularis patofiziológiát, mind az arthritis és az atherosclerosis patogenezisében szerepet játszó mediátorokat és antitesteket.

Eredményeink a következőkben foglalhatók össze:

1. Az FMD, ccIMT és PWV meghatározása révén károsodott endothelialis funkciót, megnövekedett carotis atherosclerosist és artériás merevséget találtunk SPA-ban.
2. A ccIMT negatívan korrelált az FMD-el és pozitívan a PWV-vel. Ráadásul mind a carotis atherosclerosis, mind az artériás merevség összefüggést mutatott a betegségfennállási idővel, a BASFI-val és különböző funkcionális paraméterekkel, melyek károsodnak SPA-ban.
3. Az ADMA, mint az atherosclerosis és a CVB-ek biomarkere, fokozott termelődését tapasztaltuk SPA-ban OA-es betegekkel összehasonlítva.
4. A szérum ADMA szintek pozitívan korreláltak az életkorral, a BMI-vel és a We-nel. Az ADMA emellett negatívan korrelált a mellkas kitéréssel.
5. Az anti-MCV és anti-hsp65 megnövekedett termelődése volt igazolható SPA-sokban egészséges kontrollokkal összehasonlítva. Ezek az eredmények a citrullinált autoantigének és a Mycobacterialis hősokk proteinek szerepére utalnak az SPA kialakulásában.
6. Mind az anti-MCV pozitivitás, mind az abszolút szérumszintek korreláltak az anti-hsp65 szintekkel. Az anti-MCV pozitivitás szintén összefüggést mutatott a We-nel.



Nyilvántartási szám: DEENK/79/2016.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Bodnár Nóra
Neptun kód: BA9C0D
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Bodnár, N.**, Szekanecz, Z., Prohászka, Z., Kemény-Beke, Á., Némethné-Gyurcsik, Z., Gulyás, K., Lakos, G., Sipka, S., Szántó, S.: Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) and anti-65kDa heat shock protein (anti-hsp65): New biomarkers in ankylosing spondylitis.
Joint Bone Spine. 79 (1), 63-66, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.03.010>
IF:2.748
2. Kemény-Beke, Á., Gesztelyi, R., **Bodnár, N.**, Zsuga, J., Kerekes, G., Zsuga, M., Biri, B., Kéki, S., Szodoray, P., Berta, A., Szekanecz, Z., Szántó, S.: Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: Association with other clinical and laboratory parameters.
Joint Bone Spine. 78 (2), 184-187, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.05.009>
IF:2.274
3. **Bodnár, N.**, Kerekes, G., Seres, I., Paragh, G., Kappelmayer, J., Némethné Gyurcsik, Z., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., Sipka, S., Soltész, P., Szekanecz, Z., Szántó, S.: Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis.
J. Rheumatol. 38 (4), 723-729, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100668>
IF:3.695





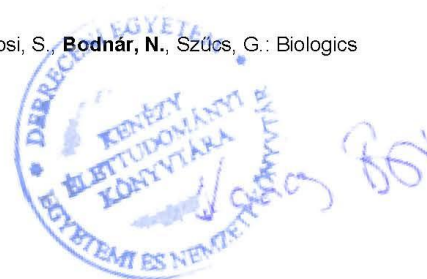
További Közlemények

4. **Bodnár N.**, Szekanecz Z.: Golimumab (simponi): Klinikus szemmel a krónikus gyulladásos reumatológiai betegségekben.
Magyar Belorv. Arch. 67, 5-7, 2014.
5. Gulyás K., **Bodnár N.**, Nagy Z., Szamosi S., Horváth Á., Váncsa A., Végh E., Szabó Z., Szűcs G., Szekanecz Z., Szántó S.: Real-life experience with switching TNF- α inhibitors in ankylosing spondylitis.
Eur. J. Health Econ. 15 (S1), 93-100, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-014-0598-0>
IF:1.774
6. Szamosi S., **Bodnár N.**, Gulyás K., Horváth Á., Soós B., Szabó Z., Szántó S., Szűcs G., Váncsa A., Végh E., Szekanecz Z.: A golimumabterápia hatékonyságának felmérése gondozott betegeink körében.
Immunol. Szle. 6 (1-2), 4-9, 2014.
7. Gyurcsik Z., **Bodnár N.**, Szekanecz Z., Szántó S.: Treatment of ankylosing spondylitis with biologics and targeted physical therapy: Positive effect on chest pain, diminished chest mobility, and respiratory function.
Zeitsch. Rheumatol. 72 (10), 997-1004, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-013-1240-8>
IF:0.456
8. Váncsa A., Szabó Z., Szamosi S., **Bodnár N.**, Végh E., Gergely L., Szűcs G., Szántó S., Szekanecz Z.: Longterm effects of rituximab on B cell counts and autoantibody production in rheumatoid arthritis: Use of high-sensitivity flow cytometry for more sensitive assessment of B cell depletion.
J. Rheumatol. 40 (5), 565-571, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.111488>
IF:3.173
9. Szekanecz Z., Váncsa A., Soós B., Szabó Z., Szamosi S., **Bodnár N.**, Gulyás K., Horváth Á., Németh Á., Gaál V., Pethő Z., Szűcs G., Szántó S.: Biológiai terápia váltások rheumatoid arthritisben: A személyre szabott orvoslás útján.
Immunol. Szle. 4 (4), 29-39, 2012.





10. Némethné Gyurcsik, Z., András, A., **Bodnár, N.**, Szekanecz, Z., Szántó, S.: Improvement in pain intensity, spine stiffness, and mobility during a controlled individualized physiotherapy program in ankylosing spondylitis.
Rheumatol. Int. 32 (12), 3931-3936, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-011-2325-9>
IF:2.214
11. **Bodnár, N.**, Szekanecz, Z., Prohászka, Z., Kemény-Beke, Á., Némethné-Gyurcsik, Z., Gulyás, K., Lakos, G., Sipka, S., Szántó, S.: Anticorps antivimentine citrullinée (anti-MCV) et antiprotéine du choc thermique de 65kDa (anti-hsp65): Nouveaux biomarqueurs dans la spondylarthrite ankylosante.
Revue du Rhumatisme. 79 (1), 52-56, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2011.09.002>
12. **Bodnár N.**, Szabó Z., Gulyás K., Szamosi S., Váncsa A., Szűcs G., Szekanecz Z., Szántó S.: A spondylitis ankylopoetica TNF-gátló-kezelésével szerzett gyakorlati tapasztalataink.
Magyar Reumatol. 52, 40-47, 2011.
13. Szamosi S., Szabó Z., Váncsa A., **Bodnár N.**, Szűcs G., Szántó S., Szekanecz Z.: Tocilizumabterápiával szerzett tapasztalatink.
Immunol. Szle. 2 (5), 15-19, 2010.
14. Váncsa A., Szabó Z., Szamosi S., **Bodnár N.**, Gergely L., Szűcs G., Szántó S., Szekanecz Z.: Rheumatoid arthritises betegek rituximabterápiájával szerzett hosszú távú tapasztalataink.
Immunol. Szle. 2 (5), 21-26, 2010.
15. Szekanecz Z., Soltész P., Kerekes G., Szűcs G., Szántó S., Tímár O., Dér H., Bodolay E., Kiss E., Zeher M., **Bodnár N.**, Szamosi S., Szabó Z., Váncsa A., Szegedi G.: Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák reumatológiai betegségben.
Immunol. Szle. 2 (2), 4-14, 2010.
16. Szekanecz, Z., Szántó, S., Szabó, Z., Váncsa, A., Szamosi, S., **Bodnár, N.**, Szűcs, G.: Biologics - beyond the joints?
Autoimmun. Rev. 9 (12), 820-824, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.07.011>
IF:6.556





17. Kemény-Beke, Á., Szekanecz, Z., Szántó, S., **Bodnár, N.**, Módos, L., Gesztelyi, R., Zsuga, J., Szodoray, P., Berta, A.: Safety and efficacy of etanercept therapy in ankylosing spondylitis patients undergoing phacoemulsification surgery.
Rheumatology. 49 (11), 2220-2221, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq288>
IF:4.171

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 27,061

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
8,717**

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

Debrecen, 2016.03.25.



Köszönetnyilvánítás

Elsőként köszönöm témavezetőmnek Szántó Sándornak az irányítását és segítőkészségét, folyamatos támogatását, amelyet mindvégig nyújtott a tudományos munkám során. Itt szeretném elismerésemet kifejezni azért a kitartással és odaadással végzett munkájáért, ami a több száz többségében SPA-s beteg kezelésével, támogatásával és követésével együtt jár, az elmúlt évek folyamán nagyon sokat tanultam tőle mind szakmailag, mind emberileg.

Köszönettel tartozom Szekanecz Zoltánnak hogy lehetővé tette számomra mind a klinikai mind a tudományos munkát a Reumatológiai Tanszéken. Hálás vagyok a támogató figyelméért, amellyel a kutatómunkámat végigkísérte, valamint az eredmények szintézisében nyújtott segítségéért, számos értékes észrevételéért.

Külön köszönetet szeretnék mondani Kerekes Györgynek a vasculáris vizsgálatokban történő mérésekért, segítségéért.

Köszönöm Sipka Sándornak és az Immunológiai Laboratórium munkatársainak a vizsgálatok elvégzésében és a minták tárolásában, valamint a Laboratóriumi Medicina Intézet munkatársainak a laboratóriumi mérések elvégzésében nyújtott segítségét.

Hálás vagyok társszerzőimnek, valamint jelenlegi és korábbi kollégáimnak a Belgyógyászati Klinikán, akik mindig kisegítettek, ha a kutatás és a betegellátás feladatait nehéz volt összeegyeztetni. Nagyraértkelem a Reumatológiai Tanszék nővéreinek, munkatársainak munkáját a vérminták levételében és a betegirányításban.

Köszönöm a vizsgálatokban résztvevő betegeknek és kontroll egyéneknek a türelmét és a részvételhez adott hozzájárulásukat.

Köszönöm Oláh Zsuzsa, Dóczy-Bodnár Andrea, Márton Anita segítőkészségét, akik megkönnyítették számomra az adminisztratív teendőket.

Végezetül szeretném megköszönni férjemnek, családomnak a szerető támogatását és türelmét, amellyel viselték a tudományos munkával járó távollétet. Köszönet kisfiamnak, aki szeretetével és vidámságával rövid idő alatt feledtet minden nehézséget.