

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Angiológiai és immunológiai kutatások antifoszfolipid szindrómában

Dr. Soltész Pál

Debreceni Egyetem 2010

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Angiológiai és immunológiai kutatások antifoszfolipid szindrómában

Dr. Soltész Pál

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum

Általános Orvostudományi Kar

Belgyógyászati Intézet

III. sz. Belgyógyászati Klinika

Angiológiai és Intenzív Terápiás Részleg

Debrecen, 2010

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke.....	5
BEVEZETÉS.....	7
CÉLKITŰZÉSEK.....	10
BETEGEK.....	13
Az egyes vizsgálati csoportokba bevont betegek.....	13
MÓDSZEREK.....	17
1. Az endothel funkció vizsgálata – flow-mediált (FMD) és nitrát-mediált vazodilatáció (NMD) meghatározása.....	17
2. Artéria carotis communis intima-média vastagság (IMT) vizsgálata.....	18
3. Stiffness paraméterek meghatározása - augmentációs index (AIx) és pulzushullám terjedési sebesség (PWV).....	18
4. Von Willebrand faktor antigén (vWFAg) kvantitatív meghatározása immunturbidimetriás módszerrel.....	20
5. Limfocita szubpopulációk és aktivált T-sejtek vizsgálata áramlási citométerrel.....	20
6. Intracitoplazmatikus citokin meghatározás.....	20
7. A szérum szolubilis citokinek detektálása.....	21
8. OxLDL ellenes antitestek meghatározása.....	22
9. OxLDL által indukált <i>in vitro</i> limfocita aktiváció APS-ban.....	22
10. Plazmaferézis.....	23
11. Statisztikai analízis.....	24
EREDMÉNYEK.....	25
I. Angiológiai vizsgálatok primer antifosfolipid szindrómában.....	25
II. Immunológiai paraméterek vizsgálata primer APS-ban.....	29
II/1. Th1/Th2 citokin egyensúly.....	29
II/2. Th0/Th1/Th2 sejtarány vizsgálata – intracellularis citokin profil alapján.....	31
II/3. Keringő citokinek.....	32

III.	Az immunstátusz és az angiológiai paraméterek kapcsolata.....	33
IV.	Artériás stiffness, FMD és carotis IMT összehasonlító vizsgálata szisztémás autoimmun kórképekben.....	35
IV/1.	Endothel diszfunkció, atherosclerosis és artériás stiffness vizsgálati eredmények.....	35
IV/2.	FMD, carotis IMT és stiffness paraméterek összefüggése szisztémás autoimmun betegségekben.....	35
V.	aPL antitestek előfordulása akut coronaria szindrómában.....	38
VI.	aPL antitestek előfordulása perifériás érbetegekben.....	42
VII.	OxLDL ellenes autoantitestek mechanizmus akut coronaria szindrómában.....	46
VIII.	OxLDL által indukált <i>in vitro</i> limfocita aktiváció APS-ban.....	48
IX.	Plazmaferézis kezelés aPL antitest pozitív SLE-s betegekben.....	52
X.	Rituximab (anti-CD20 biológiai terápia) rheumatoid arthritisben.....	53
MEGBESZÉLÉS.....		55
ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....		63
JEGYZÉKEK.....		65
A disszertációban hivatkozott közlemények listája.....		65
Az értekezést megalapozó in extenso közlemények.....		70
Az értekezés témakörében megjelent idézhető absztraktok.....		74
Egyéb közlemények jegyzéke.....		76
Egyéb absztraktok.....		85
Könyvfejezetek.....		88
Scientometria.....		89
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....		90

Rövidítések jegyzéke

ACE:	angiotenzin konvertáló enzim
AIx:	augmentációs index
aKL:	anti-kardiolipin
AMI:	akut myocardialis infarctus
aPL:	antifoszfolipid antitestek
APS:	antifoszfolipid szindróma
β2GPI:	β2-glycoprotein I
CD:	cluster of differentiation – differenciálódási antigének
CK-MB:	kreatinin-kináz szívizom eredetű frakciója
DE OEC:	Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
EKG:	elektrokardiogram
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay
FFP:	friss fagyasztott plazma
FMD:	flow-mediált vazodilatáció
HP:	Hewlett-Packard
HSP:	hősokk protein
ICAM:	intercellularis adhéziós molekula
IgG, A, M:	immunglobulin G, A, M
IL-:	interleukin-
IMT:	intima-média falvastagság
LA:	lupus antikoaguláns
LDL:	alacsony sűrűségű lipoprotein
LMWH:	low molecular weight heparin – alacsony mólsúlyú heparin
MCP-1:	monocytic chemoattractant protein 1
MTX:	methotrexat
MVT:	mélyvénás thrombosis
NFκB:	nukleáris faktor kappa-B
ng:	nanogramm
NMD:	nitrát-mediált vazodilatáció
NO:	nitrogén-monoxid
NS:	nem szignifikáns

NSTEMI:	nem-ST-elevatios myocardialis infarctus
oxLDL:	oxidált alacsony sűrűségű lipoprotein
p:	p-érték - szignifikancia szintje
PE:	pulmonalis embolia
pg:	pikogramm
PWV:	pulse wave velocity - pulzushullám terjedési sebesség
R:	regressziós koefficiens
SD:	standard deviáció
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
STEMI:	ST-elevatios myocardialis infarctus
Tc:	cytotoxikus T-sejt
TF:	tissue factor - szöveti faktor
Th:	T-helper
TIA:	transitoricus ischaemiás attack
TLR:	Toll-like receptor
TNF:	tumor nekrosis faktor
tPA:	szöveti plazminogén aktivátor
UH:	ultrahang
VCAM:	vascularis sejt adhézións molekula
vWF:	von Willebrand faktor

BEVEZETÉS

Az antifosfolipid szindróma (APS) patológiás antitestek szerepével összefüggésbe hozható autoimmun mediált thromboticus tünetegyüttes. Az APS diagnózisa akkor állítható fel, ha egy bizonyított thromboticus folyamat mellett konzekvensen kimutatható autoantitest van jelen az alábbiak közül: lupus antikoaguláns (LA), IgG és/vagy IgM típusú antikardiolipin antitest (aKL) közepes vagy magas titerben, illetve β 2-glycoprotein I (β 2GPI) ellenes antitest (1, 2). A thromboticus folyamat bármely szerv artériáit vagy vénáit érintheti. A szindróma egy speciális formája, az antifosfolipid antitestek (aPL) által előidézett vetélések. Tekintettel arra, hogy egy potenciálisan patogén autoantitestről van szó, elkülönítünk egy klinikai tünet nélküli aPL pozitív csoportot is (3). Az APS kutatásának középpontjába az utóbbi években az aPL antitestek, ezen belül kitüntetetten a β 2GPI antitest atherosclerosisban betöltött patológiai szerepe került. Nyilvánvalóvá vált, hogy az atheromatosus plakk autoantigénjei közül, a hősokk protein (HSP) és az oxidált LDL (oxLDL) mellett a β 2GPI is egy olyan antigén, mely részt vesz a plakk immunológiai folyamataiban, antigén dependens T-sejt proliferációt indukál, valamint az ellene beinduló autoantitestes mechanizmus további thrombofil tényezőként jelenik meg az atherothrombosis komplex folyamatában (4, 5, 6, 7).

Az antitestek thromboticus hatásmechanizmusai többértékűek. Hatásukra változik a szöveti faktor (TF) expresszió, képesek inaktiválni annak gátló proteinjét. Befolyásolják az eikozanoid metabolizmust, az annexin V kötődést, a pre-pro-endothelin 1 szintézist, valamint az apoptosist. Ezen hatások β 2GPI aktivitáshoz kötöttek és a transzkripció faktor - NF- κ B kulcsszerepet tölt be e folyamatokban. Az antithrombin III, protein S és protein C gátlás, a thromboxan/prostacyclin balance thromboticus irányba történő eltolása révén komplex módon képesek gátolni az endothel antithromboticus funkcióit. Fokozzák a thrombocyta aggregációt és aktivációt. Terhességben kialakuló placentaris elégtelenség hátterében is állhatnak, a placentaris erek vasoconstrictióját, thrombosisát okozva, valamint gátolva a trophoblast inváziót és az implantációt okoznak korai magzatelhalást (8, 9, 10).

Az aPL antitestek hatására az endothel sejtek prokoaguláns és proinflammatorikus fenotípusúvá válnak, felületükön adhéziós molekulákat expresszálnak (intercellularis adhéziós molekula – ICAM, vascularis sejt adhéziós molekula – VCAM, E-selectin), változik a prostaglandin metabolizmus, proinflammatorikus citokineket és chemokineket termelnek (IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1). Ezen folyamatok összessége egy hiperkoagulációs és proinflammatorikus állapot létrejöttéhez vezet. Ezzel párhuzamosan az atheroscleroticus

plakkban kimutatható β 2GPI, mint autoantigén vesz részt a plakkban lejátszódó immuno-inflammatorikus folyamatokban (11, 12).

Egyre több bizonyíték áll rendelkezésre az aPL antitestek atherosclerosis folyamatában betöltött kóroki szerepére is. Az atherosclerosis általuk előidézett akcelerációjának egyik mechanizmusa a β 2GPI keresztreakciója az oxLDL ellenes antitestekkel. A β 2GPI gyorsítja a makrofágok oxLDL felvételét. Az oxLDL és a β 2GPI ugyanis komplexet alkotva helyezkednek el az atherosclerosis plakkban, az immunoreaktív limfociták közelében. Az oxLDL/ β 2GPI komplexeket a makrofágok az Fc γ receptorokhoz kötődő IgG típusú a β 2GPI antitestek segítségével fagocitálják (12), jelentősen felgyorsítva ezáltal a makrofágok oxLDL felvételét. Az oxLDL, az LDL partikulák/oxLDL/ β 2GPI autoantigén-komplexek fagocitózisa habos-sejtekbe egy tartósan aktivált állapot hoznak létre. Ennek eredményeként lítikus enzimeket, szöveti faktor és gyulladásos citokineket termelnek, valamint rupturálva káros lipid-cseppeket ürítenek a subendothelialis térbe, mely folyamatok a továbbiakban robbanásszerűen felerősítik a gyulladásos és thrombotikus kaszkádot. További, a vascularis eltérést súlyosbító effektus a makrofágok IL-1 szekrécióján keresztüli simaizom proliferációs hatás.

Az oxLDL/ β 2GPI autoantigén komplex ellen irányuló IgG típusú autoantitestek mechanizmus erős összefüggést mutat az artériás thromboticus folyamatok létrejöttével APS-ben (13). Összefüggés mutatható ki az APS-ben szenvedő betegeknél megfigyelt akcelerált atherosclerosis (carotis intima-média vastagság, perifériás artériás érbetegség, aorta atherosclerosisának felgyorsulása), valamint az oxLDL/ β 2GPI-komplexek és oxLDL ellen irányuló autoantitestek jelenléte között (14, 15).

Az érlelmeszesedés évekig lappangó, krónikus gyulladásos folyamat, melyre gyakran már csak a manifeszt célszervkárosodás létrejöttékor figyelünk fel. Az alattomosan előrehaladó folyamat korai szakaszában elsőként egy funkcionális károsodás megléte jellemző, mely az endothel sejtek csökkent nitrogén-monoxid (NO) termelő kapacitással jár. A funkcionális eltérést követő korai morfológiai elváltozás az artéria carotis communis intima-média falvastagságának (IMT) növekedése. Fontos, hogy az atherosclerosis folyamatát már a szubklinikus szakban felismerjük, és azt lehetőség szerint kezeljük. A belgyógyászati angiológia elmúlt évtizedében igen intenzív kutatás folyt az endothel diszfunkció és a korai atherosclerosis irányában. Több non-invazív, újonnan bevezetett és értékes vizsgálómódszer is létezik, melyekkel a korai elváltozások detektálhatók.

Az egyik ilyen non-invazív mérési módszer, melyet Celermayer és munkatársai 1992-ben közöltek, az artéria brachialis áramlás-, valamint a nitrát-mediált vazodilatációjának nagy

felbontású ultrahang készülékkel történő detektálása (16). A módszer elve, hogy az artéria brachialisban kialakuló áramlásnövekedés folytán létrejövő nyíróerők következtében az endothelsejtekben aktiválódik a NO szintetáz, így NO szintetizálódik, mely elválasztásra kerülve az endothelsejtekből létrehozza a vazodilatációt. Az áramlásnövekedés következtében kialakuló dilatáció egészséges populációban százalékosan kifejezve mintegy 8%. Ha ez a vazodilatációs válaszképesség 5% alá csökken, endothel diszfunkcióról beszélünk, mely már a szubklinikus atherosclerosis kialakulásának első lépése lehet. (16, 17, 18). Igen hasznos vizsgálati módszer az artéria carotis communis IMT detektálása nagy felbontású ultrahang segítségével, mely alkalmas az atherosclerosis korai morfológiai eltéréseinek kimutatására (19, 20).

Az utóbbi években került a belgyógyászati angiológiai kutatások frontvonalába az érfali merevség meghatározása, az artériás merevség (stiffness) mérése. Az artériás stiffness jellemzésére jelenleg a legelterjedtebb funkcionális paraméterek az augmentációs index (AIx) és a pulzushullám terjedési sebesség (PWV)(21). A témában megjelent számos összefoglaló tanulmányt áttekintve bizonyos, hogy az artériás stiffness fokozódása, azaz az AIx emelkedése, valamint a PWV növekedése megelőzi az érlemezsedés megjelenését. Ezen paraméterek az érlemezsedés okozta szív-, érrendszeri megbetegedések független előrejelzőinek tekinthetők (22, 23, 24, 25). A flow-mediált vazodilatáció (FMD), a nitrát-mediált vazodilatáció (NMD), az AIx, a PWV, az artéria carotis communis IMT, mint angiológiai paraméterek alkalmasak az endothel diszfunkció, valamint a korai atherosclerosis morfológiai és funkcionális detektálására még a szubklinikus klinikai stádiumban (26, 27, 28).

CÉLKITŰZÉSEK

1. Célunk volt primer APS-s betegek komplex angiológiai vizsgálata, melynek során 44 primer APS-s beteg esetén elvégeztük az artéria brachialis FMD és NMD mérését, valamint meghatároztuk esetükben az artéria carotis communis IMT-t. Megtörténtek a stiffness paraméterek, úgymint a PWV és AIx meghatározások is. Összefüggést kerestünk a stiffness, valamint az endothel funkciós paraméterek (FMD, NMD) és a fennálló atherosclerosist jelző artéria carotis IMT között. Választ kerestünk arra, hogy a primer APS-s betegcsoportot megbontva vénás és artériás érintettségű csoportokra, van-e különbség a két csoport között az angiológiai eltérések és az endothel aktivációs marker von Willebrand antigénszintek vonatkozásában.

2. Összesen 28 beteg esetében vizsgáltuk a primer APS-re jellemző immunológiai eltéréseket. Limfocita szubpopulációs vizsgálatok és intracitoplazmatikus citokin meghatározások történtek annak monitorozására, hogy milyen sejtes és citokin irányultságú elkötelezettség mutatható ki APS-ben. Párhuzamosan keringő citokin vizsgálatok is folytak.

3. Kapcsolatot kerestünk az immunológiai eltérések és az angiológiai abnormalitások között. Azt kutattuk, hogy a perifériás vérben észlelhető egyes immuno-inflammatorikus eltérések összefüggést mutatnak-e az endothel diszfunkcióra utaló angiológiai eltérésekkel.

4. Felvetődött kérdésként, hogy a primer APS-ban észlelhető angiológiai eltérések megfigyelhetőek-e más típusú autoimmun megbetegedésben is. Észlelhető-e endothel diszfunkció, kóros artériás stiffness illetve kóros IMT, és ha igen, a funkcionális és morfológiai eltérések mutatnak-e összefüggést egymással. Ennek analízisére egy 101 betegből álló autoimmun betegcsoportot jelöltünk ki, melyben primer APS mellett szisztémás sclerosis (PSS), polymyositis és reumatoid arthritises (RA) megbetegedésekben szenvedő betegek vettek részt. Elvégeztük az FMD vizsgálatot, az IMT, valamint a stiffness paraméterek közül a PWV és AIx mérését. Választ kerestünk arra, hogy a funkcionális eltérések (FMD és artériás stiffness) összefüggnek-e a kóros morfológiai eltérésekkel (IMT).

5. Prospektív vizsgálatot indítottunk abból a célból, hogy meghatározzuk a LA, az aKL és a β 2GPI antitestek előfordulásának gyakoriságát akut coronaria szindrómában. A vizsgálat a

DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Intenzív osztályára kerülő 111 akut coronaria szindrómás beteg bevonásával történt. Felmértük az akut coronaria szindróma rizikófaktorainak jelenlétét és az előzetes cardialis, cerebralis és thromboticus történések gyakoriságát. Választ kerestünk arra, hogy az aPL antitestek milyen arányban fordulnak elő ebben a betegcsoportban, milyen az antitestek megoszlása és milyen összefüggés mutatnak a cardiovascularis rizikótényezőkkel és a klinikai képpel.

6. Vizsgáltuk, hogy a klinikánk által gondozott perifériás érbetegekben milyen az aPL antitestek előfordulási gyakorisága. Összesen 139 alsó végtagi obliteratív artériás érbeteg esetében meghatároztuk a LA, aKL és a β 2GPI antitestek gyakoriságát. Felmértük a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorokat valamint elemeztük a betegek cardialis és cerebrovascularis atherothromboticus érintettségét abból a célból, hogy összefüggést keressünk az aPL antitestek jelenléte és az említett klinikai manifesztációk között. Választ kerestünk arra, hogy ezen autoantitestek jelenléte mennyiben tekinthető önálló rizikótényezőnek az adott vascularis társulások vonatkozásában.

7. Tekintettel arra, hogy a β 2GPI mellett az oxLDL szintén epitópként viselkedik a plakk immuno-inflammatorikus folyamataiban, valamint a két molekula komplexet alkotva kerül felvételre a habos ('foam') sejtbe, így indokoltnak tűnt ezen immunogén epitóp ellenes autoantitestes mechanizmus vizsgálata coronaria atherothrombosisban. Az oxLDL ellen irányuló antitestek nemcsak akcelerálják ezen molekulák felvételét a makrofágokba, hanem olyan antitest-függő immun-mechanizmusokat indítanak el, melyek fenntartva a gyulladást hozzájárulnak a plakk rupturájához. Összefüggést kerestünk a plakk-specifikus anti-oxLDL autoantitestek szintje és az instabil coronaria események között, esetleges biomarker hasznosíthatóságot keresve.

8. A perifériás mononukleáris sejtek patogén szerepe kevésbé tisztázott APS-ben, illetve az oxLDL ellen irányuló immunológiai mechanizmusok sem teljesen világosak, ezért experimentális vizsgálati rendszerben tanulmányozni kívántuk a limfocita aktivációt, proliferációt és citokin szekréciót oxLDL stimuláció jelenlétében APS betegekben.

9. Elemezni kívántuk, hogy plazmaferézis kezelés - mely immunológiai krízisállapotokban gyorsan bevethető életmentő beavatkozás - milyen immunmoduláns hatással bír APS-s

betegekben. Ehhez 8 aPL antitest pozitív SLE-s beteg plazmaferezis kezelése kapcsán megvizsgáltuk a plazmaferezis kezelés hatását a Th1/Th2 citokin egyensúlyra.

10. Az APS, mint B-sejt mediált angiopathia kezelésében logikusan felvetődik az anti-CD20 (rituximab) biológiai terápia alkalmazása. Mivel APS-s betegekben erre jelenleg nincs lehetőségünk, ezért kapcsolódó vizsgálatként RA-ban tanulmányoztuk az anti-CD20 biológiai terápiának az általunk mért endothel funkciós kapacitást jelző angiológiai paraméterekre gyakorolt hatását.

BETEGEK

Az egyes vizsgálati csoportokba bevont betegek

Az endothel diszfunkció és a stiffness paraméterek meghatározása során 44 primer APS-s beteg (25 nő és 19 férfi) angiológiai vizsgálatát végeztük el. A betegek átlagéletkora 52 ± 15 év volt. Közülük 25 beteg esetében szerepelt vénás thromboemboliás esemény az anamnézisben, 19 beteg esetében artériás thromboticus folyamat zajlott, míg 1 beteg esetében ismétlődő vetélések fordultak elő. A primer APS diagnózisának felállításakor a módosított Sapporo kritériumrendszerét, a thromboemboliás manifesztációk besorolásakor a Bick és Baker-féle beosztást vettük figyelembe. A vénás érintettségű APS-s betegek közül 4 részesült acenocoumarol kezelésben, 12 szedett aspirint, 9 beteg pedig mindkettőt. Az artériás thromboticus események: 3 akut coronaria szindróma, 5 stroke, 11 perifériás artériás obliteratív érbetegség. Azon betegek mindegyike, akiknél artériás érintettség fordult elő, statin, ACE-gátló és aspirin kezelésben részesült, valamint 3 beteg emellett acenocoumarol, 2 pedig clopidogrel terápiában részesült. Vascularis eseményük az elmúlt 3 hónapban nem volt. A kontrollcsoport 36 egészséges, korban és nemben illesztett egyén volt. A 44 primer APS-s esetén meghatároztuk az FMD-t, NMD-t és az artéria carotis IMT-t, mely mérésekkel párhuzamosan von Willebrand faktor (vWF) antigénszint meghatározás is történt. Az endothel funkciós paraméterek mellett a stiffness paraméterek vizsgálatát is elvégeztük.

Összesen 28 primer APS-s beteg esetében végeztük el az immunológiai vizsgálatokat: T-helper (Th1/Th2), citotoxikus T-sejt, aktivált T-sejtek, valamint intracitoplazmatikus és szolubilis citokin meghatározások történtek. A nemi megoszlás tekintetében 19 nő és 9 férfi beteget vizsgálatunk, átlagéletkor: $53 \text{ év} \pm 10 \text{ év}$ volt. Kontroll betegcsoportként az APS-es betegek immunológiai státuszának vizsgálatakor 36 stabil coronaria beteg laboreredményeit használtuk, akiknél aPL irányú vizsgálat az antitestek jelenlétét kizárta. Döntésünk alapját az adta, hogy a betegségben megfigyelhető immunológiai eltéréseket és ezzel kapcsolatba hozható akcelerált atherosclerosis kapcsolatát egy olyan betegpopuláció immunológiai paramétereivel kívántuk összevetni, akik esetén bizonyítottan jelen van atherosclerosis, azonban szervezetükben immunológiai illetve ismert egyéb gyulladásos folyamat nem zajlik.

Az APS angiológiai eltéréseinek autoimmun betegségek körében történő kiterjesztett vizsgálatára 101 autoimmun beteg konzekvens vizsgálatát végeztük el. Az autoimmun betegek összetétele: APS (n = 50), PSS (n = 24), polymyositis (n = 13), RA (n = 17). A 101

beteg nemek szerinti megoszlása: 77 nő és 24 férfi, átlagéletkoruk $52,3 \pm 13,3$ év. Kontrollként 36 egészséges személyt használtunk nem és kor szerint illesztve (26 nő és 10 férfi, átlagéletkor $50,3 \pm 10,4$ év). A kontrollcsoport tagjai a Framinghami rizikótényezőkben sem különböztek szignifikánsan.

Az aPL antitestek akut coronaria szindrómán belüli gyakorisági vizsgálatát klinikánk Intenzív osztályára felvett 111 beteg bevonásával végeztük el. A betegek nem szerinti megoszlása 66 férfi, 45 nő volt, a betegek átlagéletkora 58,8 év (31-85 év). A betegeket diagnózisuk alapján három csoportba osztottuk: instabil angina: 38 beteg, nem-ST-elevatio akut myocardialis infarctus (NSTEMI): 26 beteg, ST-elevatio akut myocardialis infarctus (STEMI): 47 beteg. A myocardialis necrosis CK-MB vagy troponin T (Cardiac Reader) pozitivitás esetén fogadtuk el. A vizsgálatok a felvételi vérmintákból történtek, a terápia megkezdése előtt. Emellett részletes anamnézis felvétel, valamint klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján felmértük az akut coronaria szindróma rizikófaktorainak (dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, obesitas, dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus) jelenlétét és az előzetes cardialis, cerebralis és thromboticus történések gyakoriságát.

Összesen 139, döntően Fontaine II. stadiumú perifériás érbeteg adatait elemeztük. A perifériás érbetegség igazolása color duplex UH és/vagy artériás angiographiás vizsgálattal történt. A perifériás érbetegséghez társuló coronaria atherosclerosis abban az esetben fogadtuk el, ha a beteg anamnesztikus adataiban pozitív coronarogram, pozitív terheléses EKG került dokumentálásra vagy az anamnézisben korábbi akut myocardialis infarctus vagy instabil angina miatti kezelés szerepelt. A perifériás érbetegséghez társuló cerebrovascularis atherosclerosisos manifesztációkat pozitív carotis UH és/vagy angiographiás lelet, pozitív CT vagy MRI lelet, illetve korábbi TIA vagy ischaemiás stroke esetén tekintettük bizonyítottnak. Hagyományos rizikótényezők felmérése a következőkre terjedt ki: dohányzás, hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, emelkedett LDL-cholesterin, hypertonia betegség, diabetes mellitus.

Az oxLDL ellenes antitestek gyakoriságának és prognosztikai értékének meghatározásához 34 akut coronaria szindrómás és 62 stabil coronaria beteget vizsgáltunk. A betegek átlagéletkora $72,35 \pm 9,47$ év (47-87 év) volt, nem szerinti megoszlása: 14 férfi és 20 nő. A diagnózisok az alábbiak szerint alakultak: instabil angina ($n = 10$), NSTEMI ($n = 5$) és STEMI ($n = 19$). A betegek távolabbi anamnézisének is figyelembe véve kizárásra kerültek azok, akiknek szisztémás autoimmun betegsége, súlyos infektív megbetegedése vagy gyulladása, daganatos betegsége, májbetegsége vagy veseelégtelensége volt, illetve azok, akik

megelőzően immunszuppresszív kezelésben részesültek. A hospitalizációs szakban észlelt instabil klinikai manifesztációk (keringési elégtelenség, sürgős coronaria intervenció igény, malignus ritmuszavar, rekuráló ischaemiás fájdalom, hirtelen szívhalál) alapján két csoportot definiáltunk: a magas rizikójú vagy komplikált ($n = 20$) és az alacsony rizikójú vagy szövődménymentes ($n = 14$) akut coronaria betegek csoportját, melyeket felhasználtunk a csoportanalízisek elvégzésénél.

Az oxLDL limfocita aktivációt, proliferációt és citokin szekréciót stimuláló hatását 13 APS beteg mintáin teszteltük. A betegek átlagos életkora $47,3 \pm 12,14$ év (27-67 év) volt, nem szerinti megoszlása: 1 férfi és 2 nő. A betegek szérumban detektálható aPL autoantitestek: IgG izotípusú a β 2GPI, IgG izotípusú aKL és IgG izotípusú antifoszfatidil autoantitestek. Négy betegben a fentiek közül csak egy autoantitest volt kimutatható, a további kilenc beteg esetében kettős vagy hármas kombinációjú autoantitest pozitivitás állt fenn. A gyulladásos laborparaméterek (leukocita szám, vérsejtsüllyedés, CRP, serum IL-1) a normál tartományban voltak. Kilenc egészséges (aPL antitest negatív) önkéntes véradó alkotta az illesztett kontrollcsoportot (átlagéletkoruk $49,66 \pm 7,3$ év) (32-56 év), nem szerinti megoszlásuk: 2 férfi és 7 nő. A vizsgálati alanyoktól a perifériás limfocita mintákat szimultán nyertük és közvetlenül feldolgoztuk. A szérumban mintákat lefagyasztottuk és -70°C -on tároltuk a további analízisek elvégzéséig.

A plazmaferézis kezelés immunmoduláns hatásának le mérésére 8 aPL antitest pozitív SLE-s beteg plazmaferézis kezelés során nyert adatait dolgoztuk fel. 7 nőbeteg és 1 férfi beteg vett részt ezen vizsgálatunkban. Átlagéletkoruk a diagnózis felállításakor 33 év volt (16-50 év), az átlagos betegség fennállási idő 3,5 év volt (0,5-7 év). 3 beteg merítette ki a secunder APS kritériumait: H.I. 60 éves nőbeteg: ischaemiás stroke, V-né H.H. 34 éves nőbeteg: mélyvénás thrombosis és F-né N.J. 38 éves nőbeteg: TIA. A plazmaferézis kezelés-sorozat alatt minden beteg aktív fázisban volt SLE-jét tekintve. Követtük a kezelés hatását a következő paraméterekre: aPL ellenes antitestek szintje, a CD4⁺ sejtek intracellularis citokin expressziója, az IFN- γ , az IL-4 és az IL-10 változása a kezelés hatására.

Az anti-CD20 biológiai terápia (rituximab) endothel funkcióra gyakorolt hatását 5 RA-ban szenvedő nőbeteg esetében végeztük el (átlagéletkor: 41,6 év, 29-56 év). A diagnózis felállítása az American College of Rheumatology (ACR) kritériumrendszer alapján történt. Az átlagos betegség fennállási idő 5,8 év volt (1-9 év). Minden beteg 1000 mg rituximab terápiát kapott az első napon, majd a második iv. infúziós kezelés két hét múlva történt 100 mg iv. methylprednisolon premedikációt követően. Minden beteg stabil dózisu (10-20 mg hetente)

orális methothrexat kezelésben részesült a biológiai terápia előtti 6 hónapban, valamint a vizsgálati időtartam alatt. Kizártuk a vizsgálatból az ismert cardiovascularis és cerebrovascularis betegeket, a magas vérnyomásban szenvedő betegeket, a dohányzókat, a túlsúlyos betegeket ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), kizártuk továbbá a rheumatoid vasculitisben, az aktuális infektív megbetegedésben és a veseelégtelenségben szenvedőket.

MÓDSZEREK

1. Az endothel funkció vizsgálata – flow-mediált (FMD) és nitrát-mediált vazodilatáció (NMD) meghatározása

Az FMD és az NMD méréseket a nemzetközi ajánlásoknak és a hazai konszenzusnak megfelelő metodikával végeztük. A méréseket a betegek jobb karján Hewlett-Packard (HP) Sonos 5500 nagyfelbontású duplex készülékkel, 5-10 MHz-es lineáris transzducerrel végeztük, EKG-kapuzás mellett. Az artéria brachialisról, az egyéni anatómiai viszonyoknak megfelelően, a könyökhajlattól proximálisan 4-7 cm-re hosszmetseti képet nyertünk, aztán az alkaron elhelyezett vérnyomásmérő mandzsetta 4,5 perces felfújásával, a szisztolés vérnyomást 50 Hgmm-rel meghaladó szupraszisztolés érték fenntartásával, majd annak hirtelen felengedésével reaktív hyperaemiát váltottunk ki. Az áramlásnövekedés következtében kialakult átmérőváltozást a 60. másodpercben digitálisan rögzítettük. 15 perces pihenés után 0,4 mg szublingvális nitroglicerint adásunkra került sor, majd 3 perces várakozást követően detektáltuk az endothel independens vazodilatációt. A vizsgálati eredményeket digitálisan rögzítettük és utólag a nyugalmi, a deflációt követő 60. másodperces, illetve a nitroglicerint adásunk utáni 3-4 perces maximális átmérőket AVITA kiértékelő szoftverrel értékeltük. Az átlagos átmérőt 3 egymást követő szív ciklus R-hullámmal szinkron mért eredményeinek átlagaként adtuk meg (16, 17, 18). Az átmérőváltozások abszolút értéként (milliméter) és az alapátmérőhöz viszonyítva százalékos formában kerültek leírásra. Az artéria brachialisra az endothel dependens vazodilatációt reaktív hyperaemia kiváltásával, majd az endothel independens értágulatot szublingvális nitroglicerint adagolásával érték el, a nemzetközi és hazai konszenzusnak megfelelően (18). Minden mérést ugyanazon személy végzett a délelőtti órákban, állandó hőmérsékletű, légkondicionált, 21°C-os helyiségben, a beteg egyéjszakás éhezését és 30 perces nyugodt fekvését követően. A vizsgálatban résztvevők nem dohányoztak, a vizsgálat reggelén kávé, teát, valamint antioxidáns vitaminokat nem fogyasztottak, 24 órája vasoaktív készítményeket nem vettek be. Az endothel funkció ilyen módon történő detektálásának reprodukálhatósága igen jónak bizonyult. Az interobserver analízist elvégezve 20 betegnél a variációs koefficiens 8,95% volt. Az intraobserver analízist 10 egészséges egyén esetén végeztük el. Három alkalommal ismételtük a vizsgálatot, melyek között 30 perc szünetet tartottunk. A variációs koefficiens ebben az esetben 4,6% volt. Az artéria brachialis kiindulási átmérőjének meghatározása

esetén is elvégeztük a variabilitás vizsgálatát 20 esetben, mely 0,86 % lett. Eredményeink a vizsgáló módszer reprodukálhatóságára vonatkozóan nem különböztek a nemzetközi ajánlástól (29).

2. Artéria carotis communis intima-média vastagság (IMT) vizsgálata

HP Sonos 5500 UH készülékkel duplex ultrahang vizsgálatot végeztünk, 5-10 MHz-es lineáris transzducerrel. Longitudinális és transzverzális metszeteket készítettünk a carotis rendszerről. Plakk hiányában medio-laterális szondaállással hosszmetseti képet nyertünk az artéria carotis communisokról, majd EKG-kapuzás mellett, végdiasztolében rögzített nagy nagyítású képen 10 mm-re proximalisan a carotis bulbustól online carotis IMT méréseket végeztünk. A carotis IMT-t a vizsgálófejjel szemben lévő falon megjelenő első (lumen-intima határ) és második (media-adventitia határ) echogen vonal távolságaként adtuk meg a leading edge módszert követve. Mindkét oldalon 10-10 mérést végeztünk, a mérési eredményeket átlagoltuk, az eredményeket milliméterben adtuk meg (30).

3. Stiffness paraméterek meghatározása - augmentációs index (AIx) és pulzushullám terjedési sebesség (PWV)

A stiffness paraméterek közül a pulzushullám terjedési sebesség meghatározására két módszert alkalmaztunk:

I/1. Artéria carotis – artéria femoralis között mért pulzushullám terjedési sebesség mérése EKG-kapuzott pulzatilis Doppler ultrahangos rendszerrel. A mérés alapja, hogy a pulzushullámot a myocardium kontrakciója indítja el az aortában, mely kiindulási időpont az EKG R-hullámával kerül rögzítésre. A pulzushullám időkéssel megjelenik az elasztikus artériák felett Doppler görbe segítségével regisztrálható módon. Az időkésebből és a megtett távolságból kiszámított pulzushullám terjedési sebesség jól korrelál a nagy artériák érfal-merevségének mértékével (az ún. artériás stiffness-el) . A carotis-femoralis pulzushullám terjedési sebesség mérése esetén a megtett út megfelelt az a. carotis és az a. femoralis között mért távolsággal, az út megtételéhez szükséges időt az ún. foot-to-foot módszerrel határoztuk meg. A foot-to-foot módszer lényege, hogy az ortogonális három-elvezetéses EKG-val kapuzott szinkron Doppler görbéket az a. carotis ill. az a. femoralis fölött legalább 1 percre regisztráljuk, majd az ultrahangos készülék szoftverének segítségével kiszámítjuk külön az a. carotis, külön az a. femoralis felett az EKG R-hullámának kezdete és a hozzátartozó

pulzushullám kezdete között eltelt időket (sec), melyeket átlagolunk, majd a kettő különbségét képezzük.

I/2. Pulzushullám terjedési sebesség meghatározása TensioClinic arteriográffal: a pulzushullám terjedési sebesség meghatározása azon fizikai törvényen alapszik, mely szerint a sebesség a megtett út, valamint a megtételéhez szükséges idő hányadosa. Ez alapján az aortában ejektált szisztolés volumen keltette első és visszaverődő második szisztolés görbe megjelenése között eltelt idő a reflexiós idő, mely az első és a reflektált hullám által megtett idő összege. A reflexiós idő fele így megegyezik azon idővel, mely ahhoz szükséges, hogy a pulzushullám az aortagyöktől az aorta bifurcatiohoz jusson. Invazív vizsgálatok igazolták, hogy a non-invazív módon mérhető jugulum-symphysis távolság gyakorlatilag ezzel a távolsággal megegyezik. Így a szegycsont és a szeméremcsont felső széle közötti távolságot elosztva a reflexiós idő felével meghatározható a pulzushullám terjedési sebesség aortában (22, 23, 24, 25, 31).

Az UH-s és az arteriográfos módszerrel mért értékeket összevetettük. A mérési eredmények szignifikáns korrelációt mutattak ($R = 0,73$, $p = 0,001$) 50 beteg vizsgálata alapján. Baulmann és munkatársai összevetették az arteriográffal mért stiffness paramétereket a Sphygmocorral és Complayerrel mért stiffness paraméterekkel, melynek során szoros korrelációt igazoltak. A három módszer közül az arteriográf reprodukálhatósága bizonyult a legjobbnak (21).

II. AIX meghatározása TensioClinic arteriográffal: a mérési módszer a perifériás pulzusnyomás görbe függvényanalízisen alapszik, mely az egész artériás rendszerre érvényes információtartalmat és az érlelmeszesedéssel kapcsolatos összefüggéseket hordoz. A mérés azon a törvényszerűségeen alapszik, hogy a szív összehúzódásának hatására, a szisztolében keletkező első pulzushullám az aorta oszlásának magasságából (bifurcatio) visszaverődik, az aorta rugalmasságától függő idő elteltével, valamint a perifériás erek tónusától függő amplitúdóval és ráakodik az első, kezdeti hullámra, így alakítva az eredő pulzushullám görbét. A reflektált, azaz a késői szisztolés hullám és az első hullám amplitúdójának ismeretében kiszámítható az augmentációs index, mely az ejekció okozta korai szisztolés hullám és a késői szisztolés, azaz reflektált hullám amplitúdója közötti különbségnek és a pulzusnyomás hányadosának a százalékban kifejezett értéke. Morfológiáját tekintve, az eredő pulzushullám görbe, az érrendszer rugalmasságától függően eltérően alakul optimális AIX-t, valamint merev falú érrendszerben emelkedett és kóros AIX-t eredményezve, attól függően, hogy a visszaverődő hullám milyen idő elteltével és mekkora amplitúdóval emeli meg, azaz augmentálja az első hullám amplitúdóját.

4. Von Willebrand faktor antigén (vWFAg) kvantitatív meghatározása immunturbidimetriás módszerrel

A vérminták a vizsgálatba bevont 44 primer APS-s és 36 egészséges kontroll személytől származtak. A 0,105 M nátrium-citráttal alvadásgátolt teljes vérből thrombocytaszegény plazmát nyertünk, a vér-citrát arány: 9:1 volt. A von Willebrand faktor antigénszint kvantitatív meghatározása immunturbidimetriás módszerrel történt STA-Liatest VWF kittel (Diagnostica Stago, Asnieres, France) STA-Compact automatán. A mérés 540 nm-en történt. A műszer a mért optikai denzitásokat ábrázolja a vWFAg (%) függvényében ábrázolta, majd ez alapján határozta meg a 2x hígításban mért minták vWFAg szintjét. Az agglutináció és ezáltal a fényelnyelés mértéke a mintában jelenlévő vWF mennyiségével volt arányos. A von Willebrand faktor antigénszint kvantitatív meghatározása során a referencia tartomány 50-160% volt. A vizsgálatok a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben történtek.

5. Limfocita szubpopulációk és aktivált T-sejtek vizsgálata áramlási citométerrel

A limfocita szubpopulációk (T-helper, citotoxikus T-sejt, natural killer T-sejt - NKT, B NK-sejtek) és aktivált T-sejtek vizsgálata sejtfelszíni markerek ellen termelt monoklonális antitestek CD3, CD4, CD8, CD19 és CD56 (BD Biosciences, San Diego, CA, USA és Immunotech, Marseille, Franciaország) felhasználásával heparinnal alvadásgátolt vérmintából történt. Vizsgáltuk a T-limfocita aktivációs markerek, úgy, mint HLA-DR és CD69 expressziójának mértékét is a CD3⁺ sejteken (BD Biosciences, San Diego, CA, USA). A méréseket Coulter EPICS XL áramlási citométerrel végeztük (Beckman Coulter Inc., Miami, FL, USA), a feldolgozás Coulter Q-PREP protokoll és rendszer alapján. A limfociták, monociták és granulociták szeparálása méret és granuláltság alapján történt, minden mérés során ötezer limfocita került értékelésre. A limfocita szubpopulációk arányát százalékban adtuk meg.

6. Intracitoplazmatikus citokin meghatározás

A CD4⁺ and CD8⁺ sejteket heparinnal alvadásgátolt teljes vérből izoláltuk, az intracitoplazmatikus citokin meghatározás során. A CD4⁺ Th1 (T-helper 1), Th2 (T-helper 2) és Th0 (T-helper 0) sejtek jellegzetes citokin profiljuk alapján jellemezhetők és különíthetők

el. A Th1 sejtek elsősorban IFN- γ -t, TNF- α -t, IL-2 és IL-12-t, míg a Th2 sejtek dominálón IL-4-t, IL-5-t, IL-6-t, IL-10-t és IL-13-t termelnek. A progenitor, el nem kötelezett Th0 sejtek mind Th1, mind Th2 citokinek termelésére képesek. Ma már - hasonlóan a T-helper sejtekhez - egyre inkább elfogadott a CD8⁺ citotoxikus T-sejtek differenciációja is a termelt citokinprofil alapján, de ezzel kapcsolatban kevés irodalmi adat áll még rendelkezésünkre.

Mivel a nyugvó limfociták citokin tartalma igen nehezen detektálható, a meghatározás előtt a sejtek stimulálása történik steril körülmények között, 25 ng/ml phorbol-myristát-acetát – PMA (Sigma Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) és 1 ng/ml ionomycin (Sigma Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) hozzáadásával. A mintát tartalmazó csövet 37°C-on, 5%-os CO₂ mellett 4 órán át inkubáljuk, óránként 1-2 alkalommal keverve. A Golgi apparátusból felszabaduló, *de novo* citokin szintézis gátlása céljából 10 μ g/ml brefeldin-A-t (Sigma Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA) mérünk a rendszerhez. A festés során normál kísérleti körülmények között, a CD4 és CD8 sejtfelszíni antigének jelöléséhez kvantum-vörös konjugált specifikus monoklonális anti-CD4 és anti-CD8 antitesteket használunk (Sigma Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA). A rendszert 30 percig sötétben, szobahőmérsékleten inkubáljuk. A vörösvértestek eliminálása FACS lizáló oldattal (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) történik, majd a leukociták sejtmembránját áteresztővé tesszük permeabilizáló oldattal (BD Biosciences, San Diego, CA, USA). Mindkét folyamat során 10 percig, szobahőmérsékleten, sötétben inkubálunk. Ezt követi a mosás, majd az intracitoplazmatikus citokinek jelölése specifikus monoklonális antitestekkel: FITC-jelölt anti-humán IFN- γ , phycoerythrin-konjugált anti-humán IL-4 (BD Biosciences, San Diego, CA, USA), PE-konjugált anti-humán IL-10 (Caltag Laboratories, Burlingame, CA) 30 percen át, sötétben, szobahőmérsékleten. A festési eljárás utolsó lépéseként a sejtek fixálása 500 ml 1%-os paraformaldehiddel történik. A mintákat azonnal kiértékeljük áramlási citométerrel. A limfociták, monociták és granulociták kapuzása, valamint szeparálása morfológiai jellegzetességeik alapján történt.

7. A szérumból szolubilis citokinek detektálása

A szérumból IL-4, IL-10 és IFN- γ méréséhez BD OptEIA ELISA kitéket (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) alkalmaztunk, a gyártó előírásait követve.

8. OxLDL ellenes antitestek meghatározása

A betegek felvételre kerülésekor, a gyógyszeres terápia megkezdése előtt nyert perifériás vérminták (40 ml vér + 0,6 ml heparin, 1000 U/ml) feldolgozása során az IgG típusú anti-oxLDL antitesteket ELISA kitékkel (IMMCO – Buffalo, New York USA) határoztuk meg, a gyártó előírása szerint.

9. OxLDL által indukált *in vitro* limfocita aktiváció APS-ban

In vitro stimulált limfocita aktiváció:

A perifériás mononukleáris sejtek (PBMC) stimulálása tisztított oxidált LDL autoantigénnel (Intracel, Frederick, MD, USA) történt. A perifériás mononukleáris sejtek szeparálása az APS-s betegek és egészséges önkéntesek heparinnal alvadásgátolt perifériás véréből történt Ficoll-Histopaque 1077 gradiens centrifugálással. A PBMC-ket 37°C-on komplett RPMI 1640 tápfolyadékban, 95%-os páratartalmú, 5%-os CO₂ miliőben tenyésztettük és koncentrációjukat 2x10⁶ sejt/ml-re állítottuk be 96-lyukú microlemezen. Az oxidált LDL antigén különböző, 5 és 20 µg/ml koncentrációjú hígításait mértük be a lyukakba. A sejtprolifерáció értékelését ELISA teszttel (Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Germany) a gyártó utasításai szerint végeztük. A kolorimetriás immunoassay a sejtprolifерáció mennyiségi meghatározását teszi lehetővé a DNS szintézis során bekövetkező BrdU inkorporáció mérésével. A sejtek inkubálása 84 órán keresztül 37°C-on történt, ezt követően minden lyukba BrdU-t mértünk be és a sejteket további 12 órán keresztül inkubáltuk 37°C-on. A minta megbízhatóságát pozitív és negatív kontrollok segítségével ellenőriztük. Kettős negatív kontrollként sejtmentes tápfolyadékot illetve mitogén-mentes sejtenyészetet alkalmaztunk. A pozitív kontroll esetében a sejtenyészethez nem-specifikus mitogént, phytohemagglutinin (PHA) adtunk 1 és 10 µg/ml koncentrációban. A lemezeket automata többcsatornás fotométer Multiskan MS (Labsystems, Helsinki, Finland) segítségével 450 nm-en olvastuk le.

In vitro stimulált citokin szekréció:

A PBMC-ket 37°C-on proliferáltattuk 5 és 20 µg/ml koncentrációjú hozzáadott oxidált LDL immunogén antigén jelenlétében. Negatív kontrollként a hozzáadott antigént nem tartalmazó sejtenyészetet alkalmaztuk. 26 óra elteltével a mikrolemezt centrifugáltuk és a keletkező felülúszót analizáltuk. A citokineket (IL-2, IL-4, IL-10, TNF-α, IFN-γ) ELISA teszt

segítségével értékeltük (BD Opt EIA kit™, BD Biosciences, San Diego, USA) 450 nm-en, betartva a gyártó utasításait.

Sejtproliferációs és citokin szekréciós indexek:

Az antigénre adott proliferációs válasz kifejezésére egy hányadost használtunk, az úgynevezett proliferációs indexet (PI), melynek meghatározása a következő: *PI = proliferáció mértéke antigén jelenlétében / proliferáció mértéke hozzáadott antigén nélkül*. A specifikus antigén-stimulációval mért különböző citokin szekréciós szintek összehasonlításának és standardizálásának céljából szintén egy hányadost, az úgynevezett citokin szekréciós indexet (CSI) képeztük, melyet a következőképpen határoztunk meg: *CSI = (citokin szekréció mértéke antigén jelenlétében / citokin szekréció mértéke hozzáadott antigén nélkül) x100*.

10. Plazmaferézis

A plazmaferézis kezeléseket Baxter Fenwall CS Plus 3000 folyamatos üzemű sejtszeparátorral végeztük. A betegeknél 3 plazmaferézis kezelésre került sor, melynek során másnaponta 33 ml/tskg plazma került eltávolításra (összesen 100 ml/tskg). A plazma pótlását krisztalloiddal (Ringer-laktát), kolloid oldattal (Gelifundol) és human albuminnal végeztük, az antikoagulálás ACD-vel történt. Friss fagyasztott plazmát substitutiora nem alkalmaztunk (immunmoduláns hatás elkerülése végett). Az aPL antitest szintek mérése, valamint a citokin meghatározások (IFN- γ , IL-4, IL-10) a korábban leírt módszerek alapján történtek klinikánk Immunológiai Laboratóriumában.

A 5-10. közötti vizsgálatok klinikánk Regionális Immunológiai Laboratóriumában történtek.

11. Statisztikai analízis

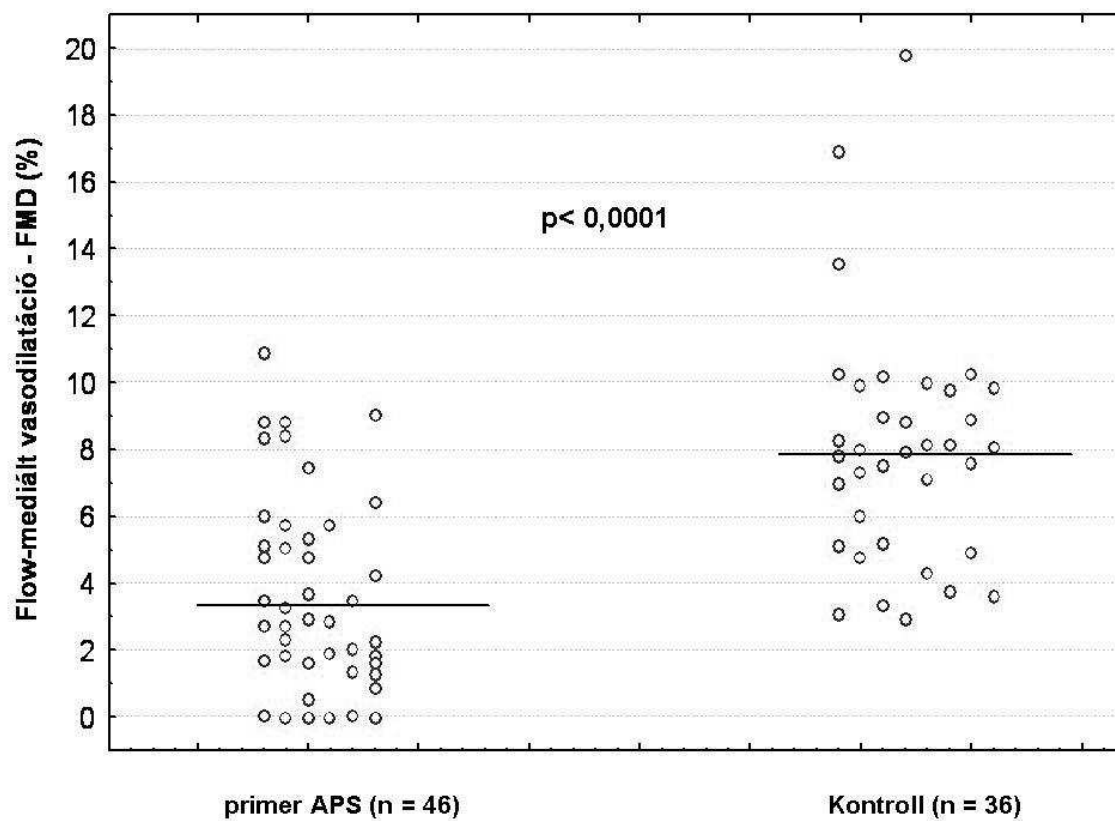
Statisztikai számításainkhoz a StatSoft Version 6. szoftvert alkalmaztuk. Kvantitatív adatainkat eloszlás szempontjából Kolmogorov-Smirnov, valamint Lilliefors teszttel elemeztük. Két mintasor összehasonlítása során, a szignifikancia szintjének számításakor, normál eloszlás esetén T-próbát, nem parametrikus eloszlású minta esetén Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk. Különbséget $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak. Korreláció analízist parametrikus eloszlás esetén Pearson-teszttel, nem parametrikus eloszlás esetén, Spearman teszttel végeztünk. Amennyiben számításaink során szignifikáns korrelációt találtunk, a két független változót koordináta rendszerben ábrázoltuk, jelölve a korreláció típusát, a szignifikancia szintjét, valamint a regressziós koefficiens (R) értékét.

EREDMÉNYEK

I. Angiológiai vizsgálatok primer antifosfolipid szindrómában

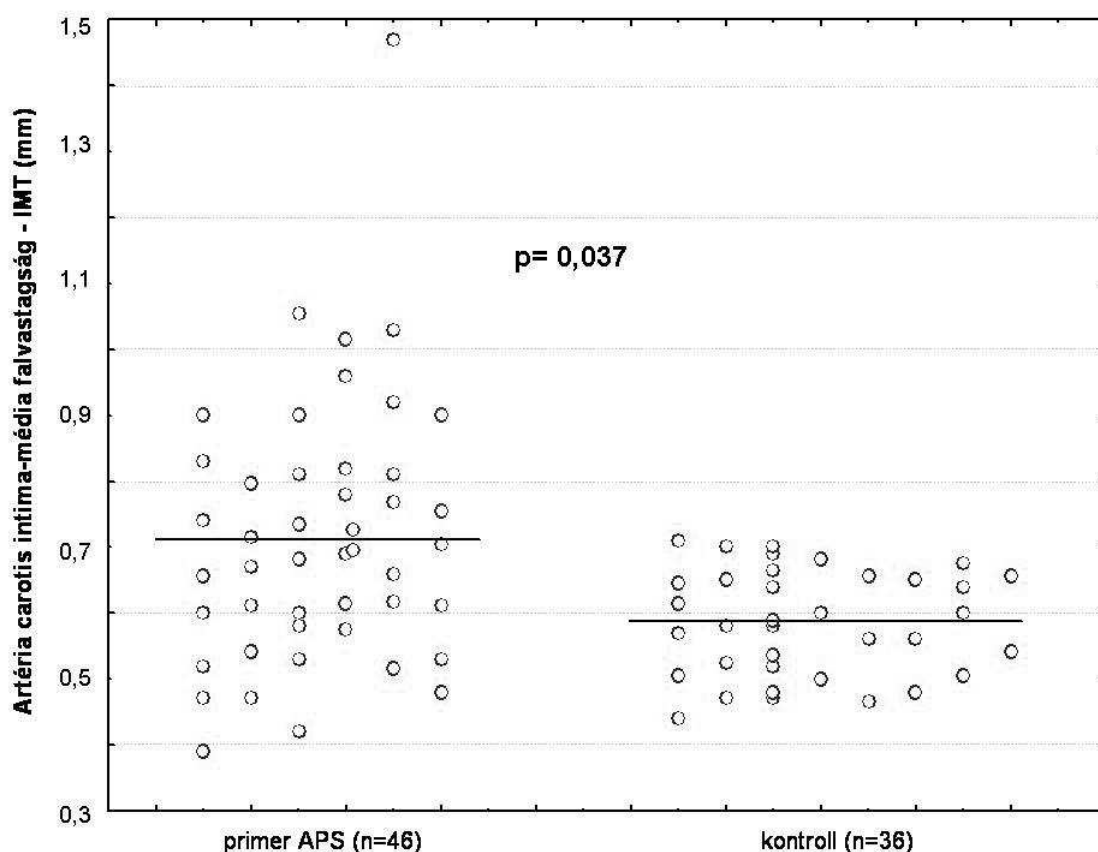
Elvégezve a 44 primer APS-es beteg és a korban, nemben és a cardiovascularis rizikófaktorokat tekintve a betegcsoporthoz illesztett 36 egészséges kontroll személy esetén a FMD, NMD és carotis IMT meghatározását, valamint az AIX és PWV mérést, eredményeink a következők lettek:

Az artéria brachialis FMD kifejezett károsodását detektáltuk primer APS-ban, összevetve az egészséges kontrollcsoporttal ($3,43 \pm 2,86\%$ vs. $7,96 \pm 3,57\%$; $p < 0,0001$)(1. ábra).



1. ábra: A FMD primer APS-ben az egészséges kontrollokhoz képest

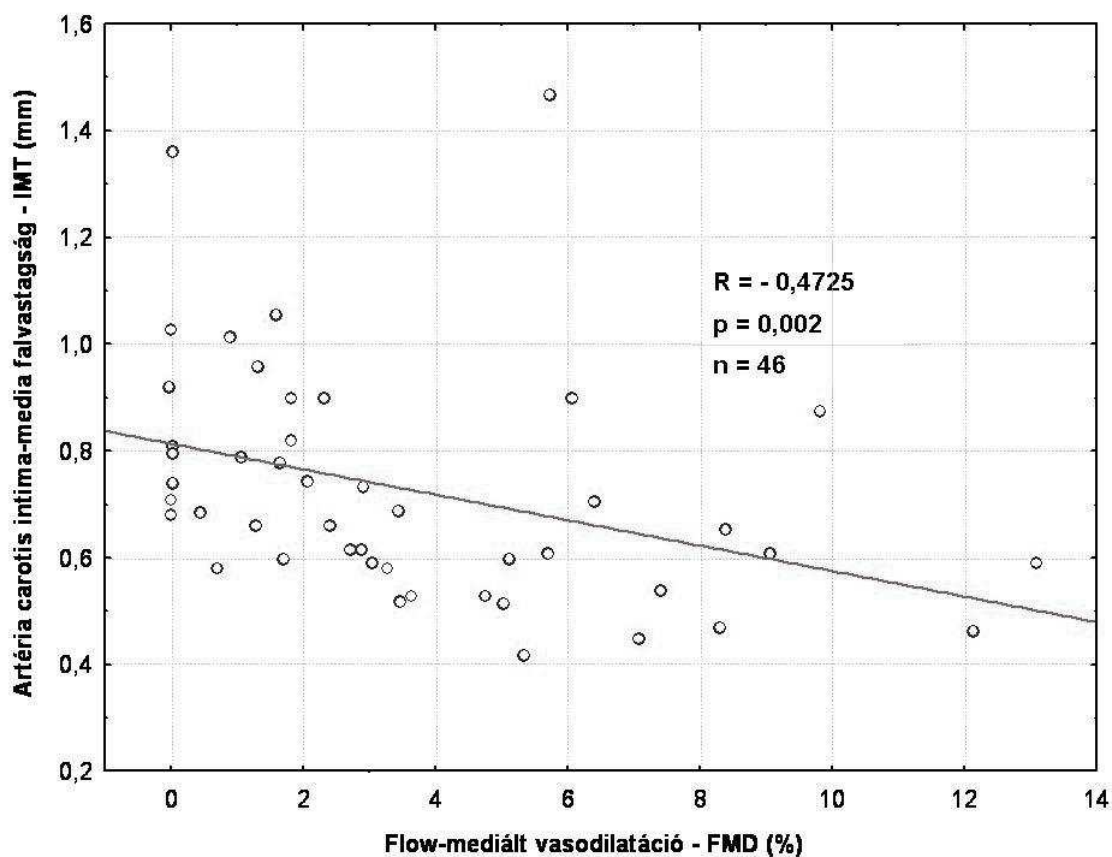
A NMD tekintetében nem mutatkozott lényeges különbség a két csoport között ($13,71 \pm 6,98\%$ vs. $12,63 \pm 9,88\%$).



3. ábra: Az artéria carotis IMT primer APS-ben az egészséges kontroll csoporthoz képest

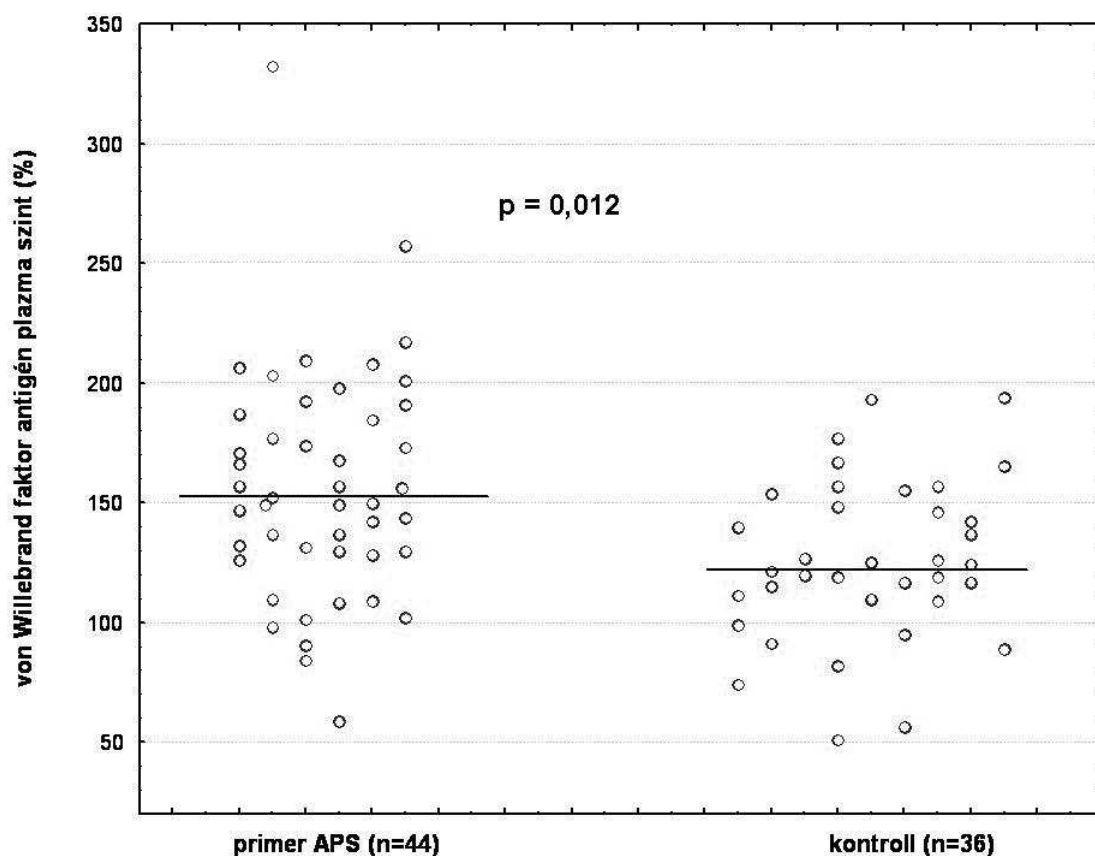
Analizálva az artériás és vénás alcsoportokat, az IMT mindkét betegcsoportban jelentősen meg volt vastagodva a kontrollcsoporthoz viszonyítva ($0,7 \pm 0,22$ mm és $0,72 \pm 0,18$ mm vs. $0,54 \pm 0,085$ mm, $p = 0,044$ ill. $p = 0,074$), azonban a két csoport IMT-je között lényegi különbség már nem volt.

A betegcsoportban az FMD és a carotis IMT között negatív lineáris korreláció volt kimutatható ($R = -0,4725$, $p = 0,002$)(4. ábra).



4. ábra: Az artéria carotis IMT összefüggése az endothel diszfunkció mértékével

Az angiológiai vizsgálatokkal párhuzamosan vWFAg szérumszint meghatározás is történt mindkét csoportban. Eredményül azt kaptuk, hogy a vWFAg szint szignifikánsan magasabb volt a primer APS-s betegek vérében a kontrollokéhoz képest ($157,91 \pm 52,5\%$ vs. $125,87 \pm 32,8\%$; $p = 0,012$) (5. ábra). További összefüggést keresve az endothel diszfunkció és egyes endothel aktivációs paraméterek között, emelkedett vWFAg szintet találtunk azon primer APS-es betegek vérében, akiknél a vénás oldalon alakult ki thrombosis, és ezen emelkedett szint korrelált az endothel diszfunkció mértékével ezen alcsoporton belül ($R = -0,864$; $p = 0,003$).



5. ábra: A primer APS-ben a vWF antigén plazmaszintje az egészséges kontrollokhoz képest

II. Immunológiai paraméterek vizsgálata primer APS-ban

II/1. Th1/Th2 citokin egyensúly

A vizsgálat során 28 frissen diagnosztizált primer APS-s beteg immunológiai paramétereit vetettük össze 36 stabil coronaria beteg immunológiai laborparaméterével. A következő paraméterek kerültek meghatározásra: T-helper (Th1/Th2), citotoxikus T-sejt, aktivált CD4+ és CD8+ sejtek aránya, IFN- γ , IL-4 és IL-10 expresszió mértéke, valamint szolubilis citokin szint: IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-6, IL-1 és IL-8 is történt. Az APS-s betegeket vascularis érintettség tekintetében vénás és artériás alcsoportra bontottuk. APS-ban észlelt immunológiai paramétereket összevetettük ezen betegek esetén észlelt angiológiai eltérésekkel.

Primer APS vs. kontroll

A CD4+/IL-10+ ($17,63 \pm 12,97\%$ vs. $4,32 \pm 5,83\%$, $p < 0,01$) és a CD8+/IL-10+ ($17,9 \pm 10,76\%$ vs. $6,44 \pm 17,24\%$, $p = 0,011$) sejtek aránya, szignifikánsan magasabbnak adódott a

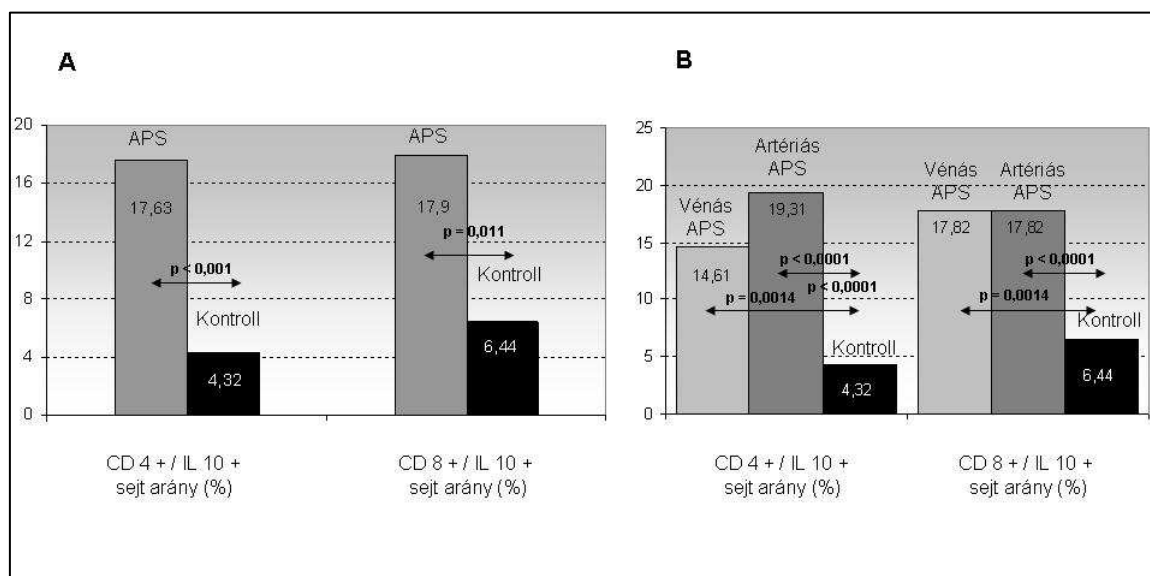
primer APS-s betegek szérumában, a kontroll stabil anginás betegekhez képest (6. A ábra), azonban a CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ és CD56+ sejtek arányát tekintve ($70,3 \pm 10,23\%$ vs. $69,5 \pm 10,69\%$, $p = 0,91$; $44,5 \pm 6,16\%$ vs. $44,27 \pm 11,28\%$, $p = 0,95$; $23,2 \pm 10,28\%$ vs. $22,42\% \pm 11,03\%$, $p = 0,84$; $10,5 \pm 5,91\%$ vs. $13,5 \pm 14,79\%$, $p = 0,54$ és $19,55 \pm 4,3\%$ vs. $15,5 \pm 7,49\%$, $p = 0,13$) nem találtunk lényeges különbséget a két csoport között.

Az aktivált T-sejtek közül, a CD3+/HLADR+ és a CD3+/CD69+ sejtek százalékos aránya közül az utóbbi magasabbnak bizonyult a primer APS betegek esetében ($1,66 \pm 1,61\%$ vs. $1,16 \pm 1,01\%$, $p = 0,27$), azonban ez nem volt szignifikáns.

Vénás APS és artériás APS vs. stabil coronaria betegség

A CD4+/IL-10+ ($17,63 \pm 12,97\%$ vs. $4,32 \pm 5,83\%$) és a CD8+/IL-10+ ($17,9 \pm 10,76\%$ vs. $6,44 \pm 17,24\%$) sejtek aránya szignifikánsan magasabbnak adódott a primer APS-s betegek szérumában a kontroll stabil anginás betegekhez képest (6. A ábra).

A kettős pozitív T-limfociták (CD4+/IL-10+ és CD8+/IL-10+) tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két primer APS-s alcsoport között, azonban külön-külön mindkettőben szignifikánsan magasabbnak adódott a CD4+ (vénás: $14,61 \pm 13,42\%$ és artériás: $19,31 \pm 12,39\%$ vs. kontroll: $4,32 \pm 5,83\%$, $p = 0,0014$ és $p < 0,0001$) és CD8+ sejtek aránya a kontroll stabil anginás betegcsoporthoz képest (vénás: $17,82 \pm 12,42\%$ és artériás: $17,82 \pm 10,56\%$ vs. kontroll: $6,44 \pm 7,24\%$, $p = 0,0014$ és $p < 0,001$) (6. B ábra).



6. A ábra: A CD4+/IL-10+ és a CD8+/IL-10+ sejtek aránya szignifikánsan magasabbnak adódott a primer APS-es betegek szérumában a kontroll stabil anginás betegekhez képest

6. B ábra: A vénás és artériás APS-es alcsoport esetén is szignifikánsan magasabb volt ezen sejtek aránya a kontrollcsoportéhoz képest

II/2. Th0/Th1/Th2 sejtarány vizsgálata – intracelluláris citokin profil alapján

Primer APS vs. kontroll

Az APS-s betegcsoport immunfunkcióit vizsgálva azt találtuk, hogy a Th0 (CD4+/IFN- γ +/IL-4+) és a Tc0 (CD8+/IFN- γ +/IL-4) sejtarány ($0,54 \pm 0,85\%$ vs. $1,4 \pm 1,68\%$, $p = 0,008$ és $0,49 \pm 0,47\%$ vs. $1,46 \pm 2,08\%$, $p = 0,01$) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint stabil angina esetén (7. A ábra), ugyanakkor a Th1 ($22,78 \pm 11,65\%$ vs. $24,98 \pm 9,48\%$) és Th2 ($0,31 \pm 0,35\%$ vs. $0,45 \pm 2,08\%$) sejtek százalékos arányát tekintve nem volt lényeges különbség a két csoport között.

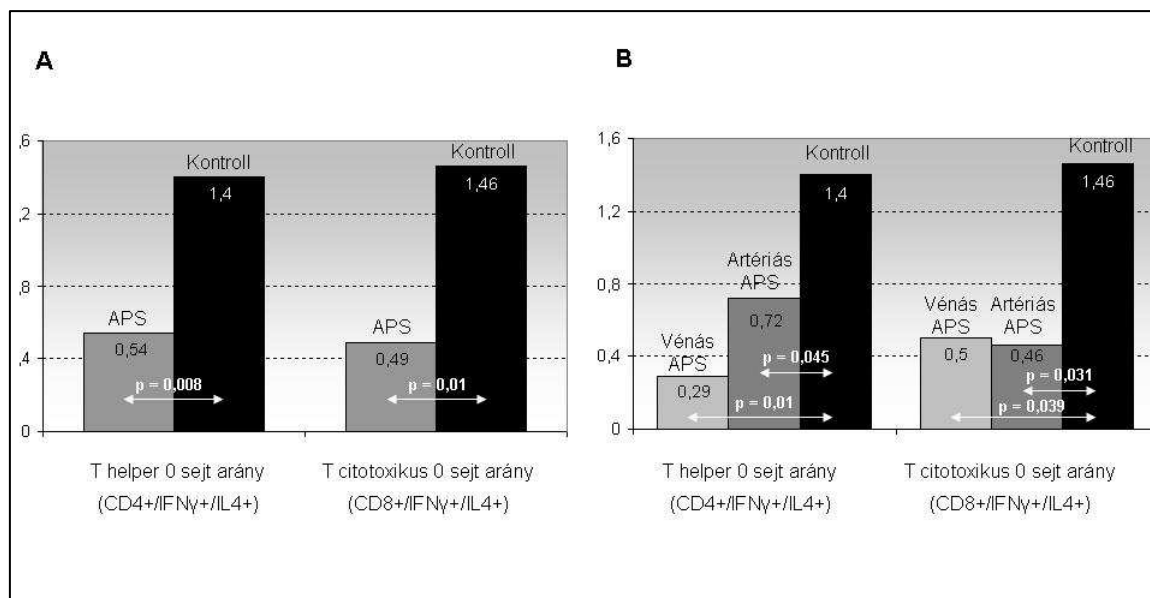
Vénás APS vs. artériás APS

A Th0, Tc0, Th1, Th2 sejtek arányát tekintve nem volt szignifikáns különbség az alcsoportok között.

Vénás APS és artériás APS vs. stabil coronaria betegség

A Th0, Tc0, Th1 és Th2 sejtek százalékos arányát vizsgálva, a Th0 (CD4+/IFN- γ +/IL-4+) és a Tc0 (CD8+/IFN- γ +/IL-4) sejtek szignifikánsan alacsonyabb arányát találtuk vénás és

artériás érintettségű APS-s betegekben, stabil coronaria betegséghez képest ($0,29 \pm 0,27\%$ és $0,72 \pm 1,05\%$ vs. $1,4 \pm 1,68\%$, $p = 0,01$ és $p = 0,045$) és ($0,5 \pm 0,58\%$ és $0,46 \pm 0,39\%$ vs. $1,46 \pm 2,08\%$, $p = 0,039$ és $p = 0,031$)(7. B ábra).



7. A ábra: A CD4+/IFN- γ +/IL-4+ és a CD8+/IFN- γ +/IL-4+ sejtek aránya primer APS-s betegek esetén a kontroll stabil anginás betegekhez képest

7. B ábra: A vénás és artériás APS-es alcsoport esetén a CD4+/IFN- γ +/IL-4+ és a CD8+/IFN- γ +/IL-4+ sejtek aránya a kontrollokhoz képest

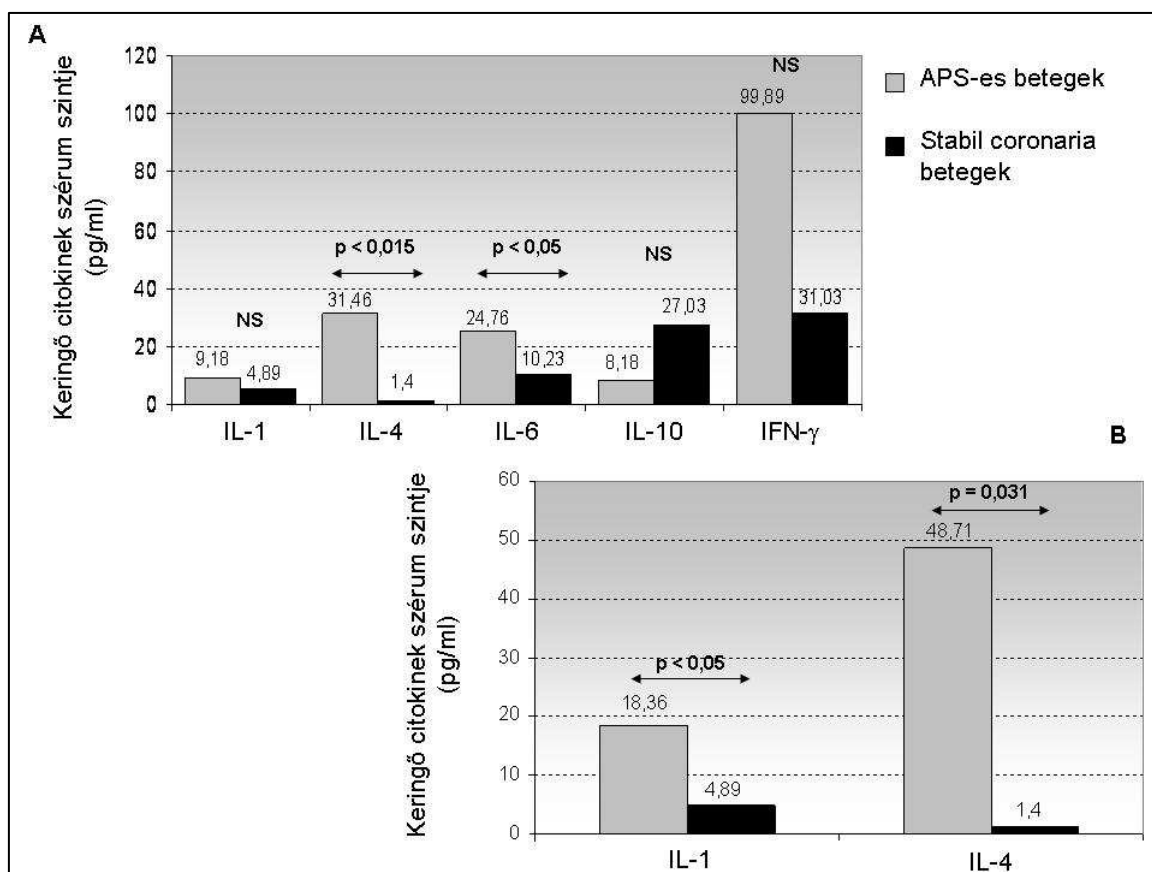
II/3. Keringő citokinek

Primer APS vs. kontroll

A szérumban citokinek közül az IFN- γ ($99,89 \pm 243,98$ pg/ml vs. $31,03 \pm 69,05$ pg/ml) és az IL-1 ($9,18 \pm 20,2$ vs. $4,89 \pm 10,93$ pg/ml) magasabb, míg az IL-4 ($31,46 \pm 60,69$ pg/ml vs. $1,4 \pm 3,23$ pg/ml, $p = 0,015$) és IL-6 ($24,76 \pm 13,94$ pg/ml vs. $10,23 \pm 11,97$ pg/ml) szignifikánsan magasabb titer volt kimutatható APS-ben. A szérumban IL-10 ($8,18 \pm 10,21$ pg/ml vs. $27,03 \pm 70,18$ pg/ml) és IL-8 ($79,28 \pm 37,7$ pg/ml vs. $128,65 \pm 241,5$ pg/ml) szint jelentősen ugyan, de nem szignifikáns mértékben volt alacsonyabb primer APS-ben, stabil coronaria betegséggel összehasonlítva (8. A ábra).

Vénás APS és artériás APS vs. stabil coronaria

A keringő citokinek szintjében nem volt jelentős különbség a két alcsoport között, azonban érdekesség, hogy a szérumban IL-1 ($18,36 \pm 27,73$ pg/ml vs. $4,89 \pm 10,93$ pg/ml, $p < 0,05$) és IL-4 ($48,71 \pm 80,05$ pg/ml vs. $1,4 \pm 3,23$ pg/ml, $p = 0,0031$) szint artériás érintettségű APS-s betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a stabil coronaria betegek szérumban szintjéhez képest (8. B ábra).

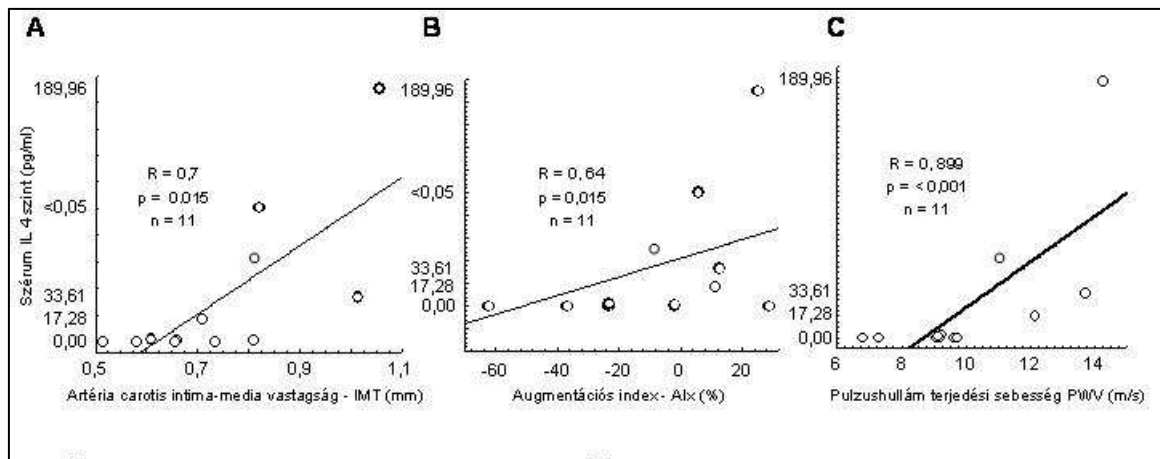


8. A ábra: A keringő citokinek szérumszintje APS-s és stabil coronaria betegek esetén

8. B ábra: Artériás érintettségű APS-s betegek IL-1 és IL-4 szintje a stabil coronaria betegekhez képest

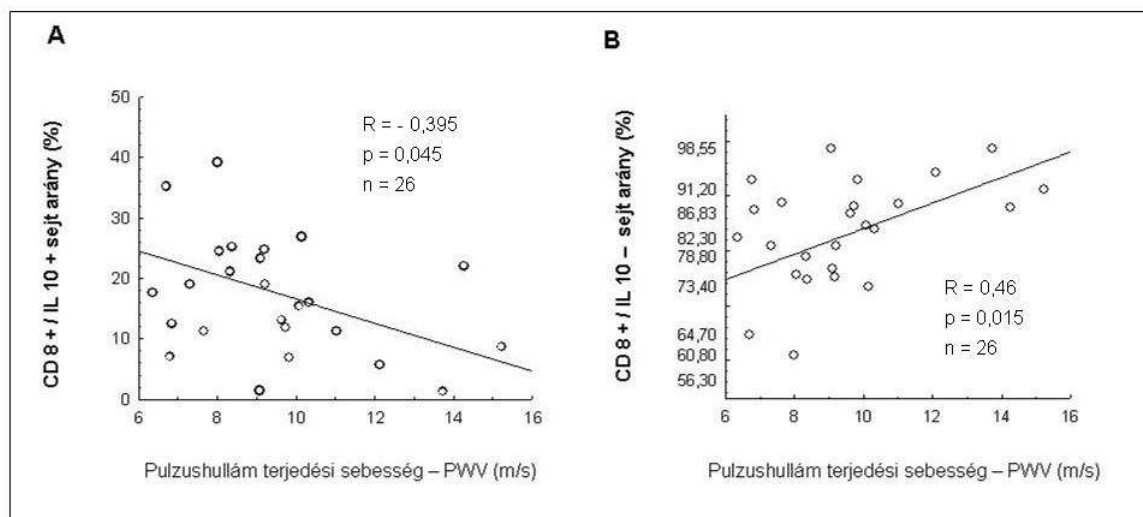
III. Az immunstátusz és az angiológiai paraméterek kapcsolata

Vizsgálva a primer APS-es betegcsoport esetén talált angiológiai eltéréseket, valamint azok esetleges összefüggését az immuneltérésekkel azt találtuk, hogy a carotis IMT, az AIx és a PWV erős pozitív lineáris összefüggést mutatott az IL-4 szérumszintjével ($R = 0,7$ és $p = 0,015$; $R = 0,7$ és $p = 0,015$; $R = 0,899$ és $p = 0,00016$)(9. A, B, C. ábra).



9. A, B, C ábra: APS-s betegeknek szérum IL-4 szintjének kapcsolata a carotis IMT-vel, valamint stiffness paramétereikkel

Igen érdekes a PWV és a CD8+/IL-10+, valamint a CD8+/IL-10- sejtarány kapcsolata is. A PWV és a CD8+/IL-10+ sejtarány között negatív lineáris összefüggést találtunk ($R = -0,395$; $p = 0,045$)(10. A ábra), ugyanakkor a PWV és a CD8+/IL-10- sejtarány pozitív lineáris összefüggést mutatott egymással ($R = 0,46$; $p = 0,015$)(10. B ábra).



10. A ábra : A PWV és a CD8+/IL-10+ sejt arány közötti kapcsolat

10. B ábra : A CD8+/IL-10- sejt arány kapcsolata a PWV-gel

IV. Artériás stiffness, FMD és carotis IMT összehasonlító vizsgálata szisztémás autoimmun kórképekben

IV/1. Endothel diszfunkció, atherosclerosis és artériás stiffness vizsgálati eredmények

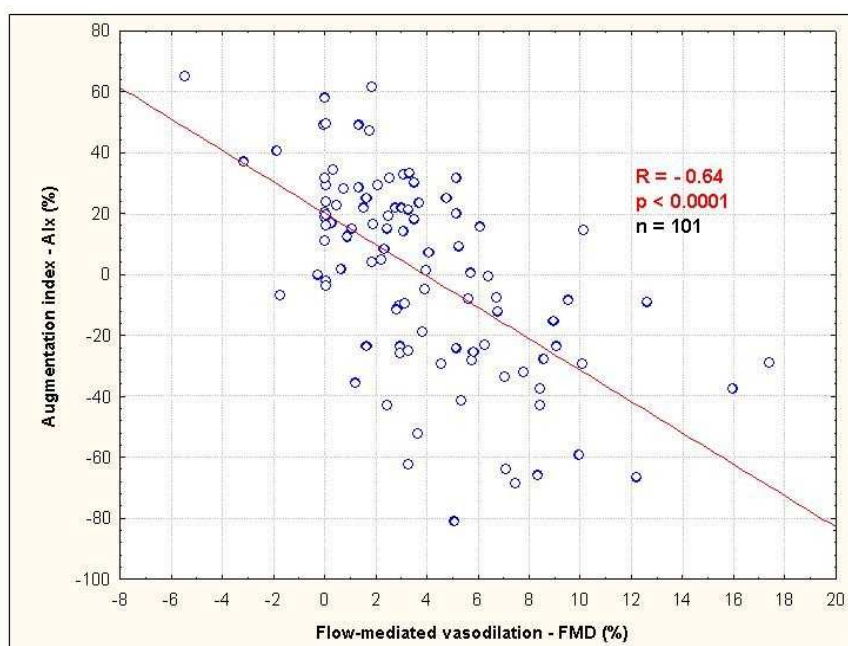
A 101 autoimmun beteg részletes és összesített angiológiai eredményeit az 1. táblázatban tüntettük fel. A kontrollhoz képest szignifikánsan rosszabb endothel dependens vazodilatációt mértünk, a carotis IMT lényegesen vastkosabb volt a betegekben, valamint az érfali merevséget jelző AIx és PWV is jelentősebb rosszabb volt.

	Betegek (n=101)	Kontrollok (n=36)	p-érték
FMD (%)	3,66±3,82	8,39±4,03	<0,0001
IMT (mm)	0,70±0,18	0,58±0,08	0,001
AIx (%)	1,22±32,25	-41,15±22,47	<0,0001
PWV (m/s)	9,66±2,40	8,00±1,46	0,0002

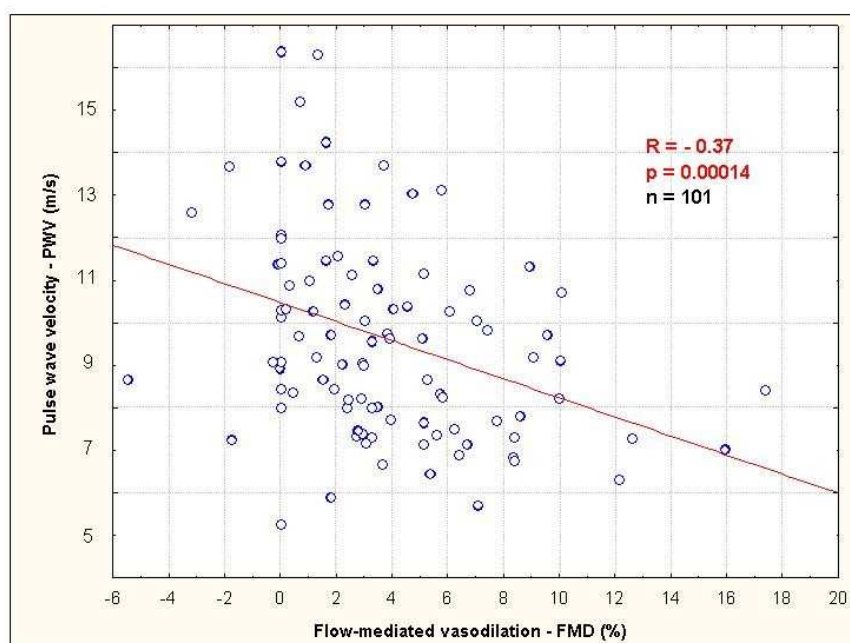
1. táblázat: Endothel diszfunkciós paraméterek, atherosclerosis és artériás stiffness kontrollal összevetett paraméterei

IV/2. FMD, carotis IMT és stiffness paraméterek összefüggése szisztémás autoimmun betegségekben

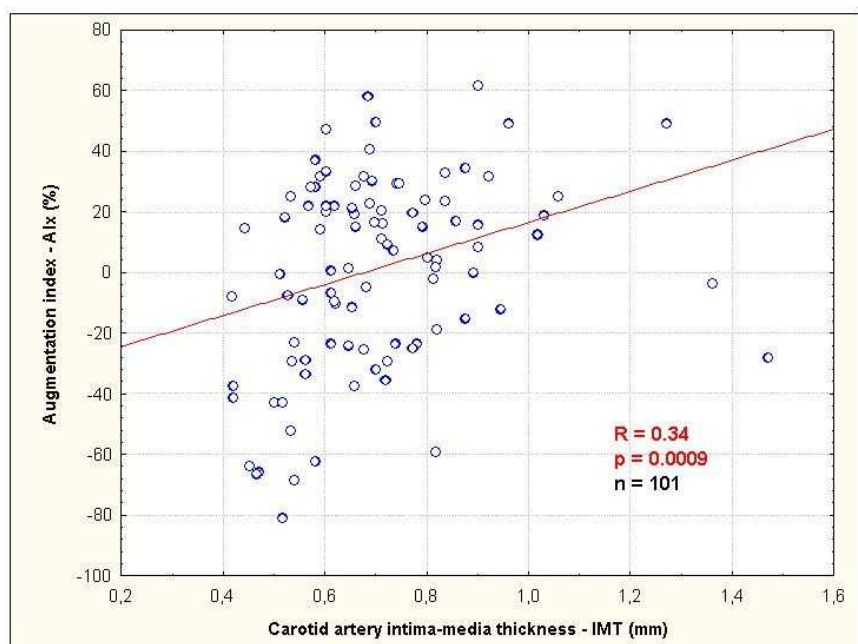
Korrelációs vizsgálatokat végeztünk a betegekben mért FMD, carotis IMT, PWV és AIx paraméterek között. 11-15. ábrán minden egyes mérési pontot feltüntetve ábrázoljuk a kapott eredményeket, jelezve a regressziós koefficiens és szignifikancia szinteket is. Szignifikáns és negatív korreláció mutatható ki az AIx és FMD értékek között autoimmun betegségekben ($R = -0,64$, $p < 0,0001$). Lazább, de szintén szignifikáns negatív korreláció volt kimutatható a PWV és FMD között ($R = -0,37$, $p = 0,0014$). Pozitív korreláció adódott a carotis IMT és az AIx között ($R = 0,34$, $p = 0,0009$), valamint a carotis IMT és a PWV között ($R = 0,44$, $p < 0,0001$). Elvégeztük a két stiffness paraméter összefüggését is, melyek szintén jó korrelációt mutattak ($R = 0,47$, $p < 0,0001$).



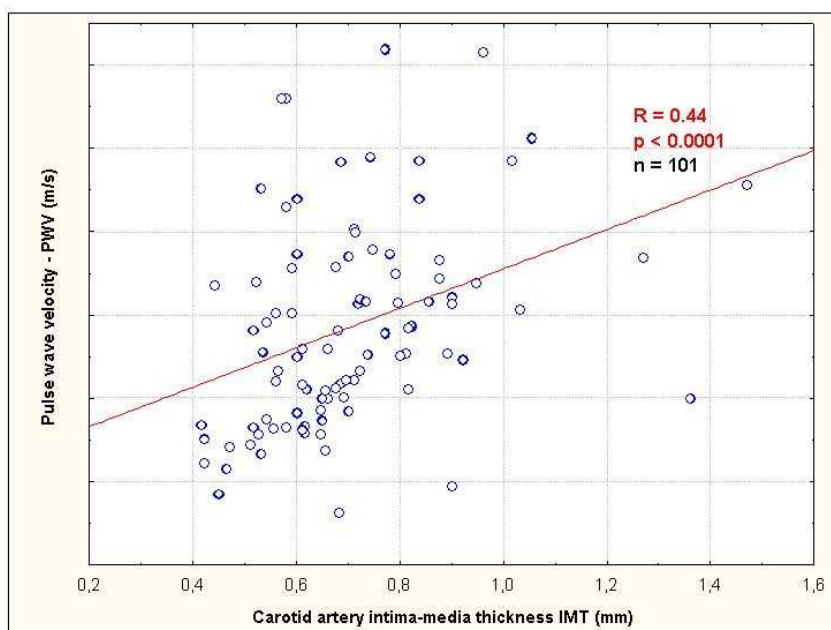
11. ábra: AIx és FMD összefüggése az autoimmun betegekben



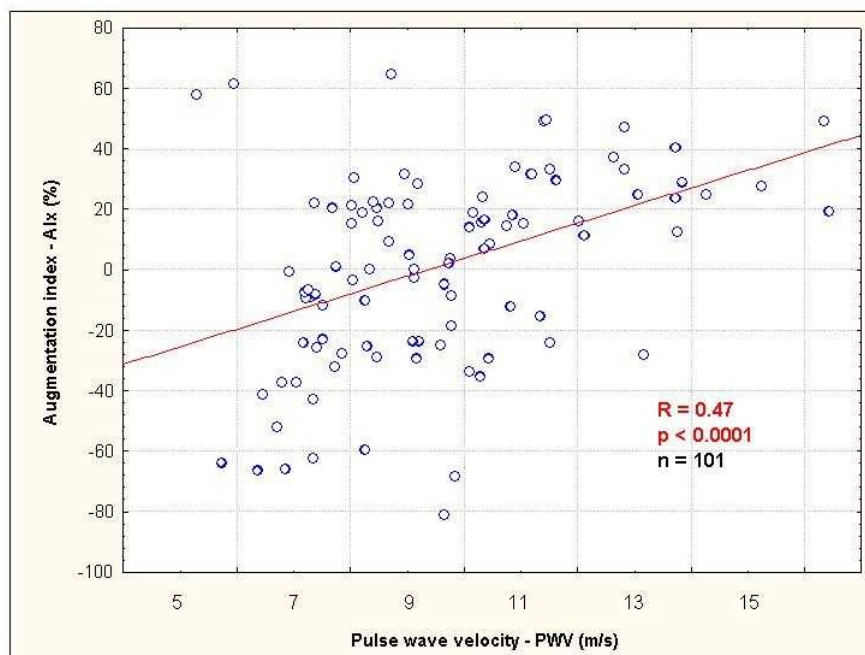
12. ábra: Korreláció az FMD és a PWV között autoimmun betegekben



13. ábra: Korreláció a carotis IMT és AIx között autoimmun betegekben



14. ábra: Korreláció az IMT és PWV között autoimmun betegekben



15. ábra: Korreláció az AIX és PWV között autoimmun betegekben

V. aPL antitestek előfordulása akut coronaria szindrómában

Prospektív vizsgálatunk keretében 111, intenzív osztályunkra akut coronaria szindróma miatt felvett beteg vérében történt LA, aKL, valamint a β 2GPI antitest meghatározás.

Antifoszfolipid antitestek előfordulási gyakorisága

LA a vizsgált betegek egyikében sem volt kimutatható. aKL antitestet 6 betegben tudtunk kimutatni (5,4%), két esetben IgG, négy esetben IgM típusú ellenanyagot. Tizenhat betegben (14,4%), összesen 19 esetben találtunk viszont β 2GPI elleni antitestet: 3 esetben IgG, 5 esetben IgA, és 11 esetben IgM típusú ellenanyagot. Három beteg szérumában kettős aPL antitest pozitivitás volt jelen: egy esetben IgG + IgA, két esetben IgA + IgM. A férfiakban nagyobb volt a β 2GPI elleni antitestek gyakorisága (18,1%), mint a nőkben (8,8%), de a különbség nem volt szignifikáns ($p = 0,2$). Az egészséges kontrollok között aKL pozitivitás nem fordult elő, míg egy személy szérumában β 2GPI elleni IgM típusú ellenanyagot mutattunk ki (2%). Az a β 2GPI antitestek megoszlását a három betegcsoportban a 2. táblázat tartalmazza. Az egyes betegcsoportok között nem volt szignifikáns különbség az antitestek előfordulása tekintetében.

	Kontrollok (n=50)	STEMI (n=47)	NSTEMI (n=26)	Instabil angina (n=38)	Összes beteg (n=111)
aβ2GPI IgG	0	3	0	0	3
aβ2GPI IgA	0	3	1	1	5
aβ2GPI IgM	1	4	4	3	11
Összesen	1	10	5	4	19

2. táblázat: A β2GPI ellenes antitestek izotípus megoszlása a kontroll és a betegcsoportban

Bár az aβ2GPI antitestek egyes izotípusait külön-külön vizsgálva önmagában egyiknek a jelenléte sem társult szignifikánsan az akut coronaria szindrómához, a három izotípust együttesen tekintve a talált 14,4%-os aβ2GPI antitest gyakoriság az egészséges egyénekben megfigyelt 2%-hoz képest erősen szignifikáns összefüggést jelent az ellenanyag jelenléte és az akut cardialis történet között ($p < 0,02$)(3. táblázat).

	Gyakoriság akut coronaria szindrómás betegekben	Gyakoriság egészségesekben	p (Fisher exact teszt)
aβ2GPI IgG	3/111	0/50	0,55
aβ2GPI IgA	5/111	0/50	0,32
a2GPI IgM	11/111	1/50	0,10
Bármelyik izotípus	16/111	1/50	0,02

3. táblázat: β2GPI elleni antitestek előfordulási gyakorisága akut coronaria szindrómás betegekben és az egészséges kontrollokban

Az aKL antitestek alacsonyabb számban fordultak elő, mint az aβ2GPI ellenanyagok (5,4%). Ennek ellenére az aKL és aβ2GPI antitestek előfordulása között szoros korreláció volt: típusonként egy-egy kivételtől eltekintve, az aKL antitest pozitív minták aβ2GPI antitest

pozitívak is voltak. A korreláció ellenére az a β 2GPI ellenanyagok érzékenysége nagyobbak bizonyult akut coronaria szindrómában.

Figyelemre méltó, hogy a vizsgált betegek közül 9 meghalt, és közülük 3 beteg (33,3%) szérumban mutattunk ki a β 2GPI antitestet.

Megvizsgáltuk az ellenanyagok jelenlétének életkorral való összefüggését is. Tizenhét beteg volt 50 éves, illetve annál fiatalabb. Közöttük az a β 2GPI antitestek előfordulási gyakorisága magasabb volt (23,5%), mint az 50 év felettiekben (12,7%).

a β 2GPI antitestek szintje

Az antitestek előfordulási gyakorisága mellett összehasonlítottuk az IgG, IgA és IgM típusú ellenanyagok szintjét is, betegcsoportonként és összességében is. Eredményeinket a 4. táblázat tartalmazza. Eszerint az IgG típusú ellenanyagok szintje magasabb volt a betegekben, mint az egészséges egyénekben és ez az összefüggés statisztikailag megközelítette a szignifikáns szintet ($p = 0,05$). Az IgA típusú ellenanyagok mennyisége egyértelműen magasabb volt az akut coronaria szindrómában szenvedőkben ($p = 0,0003$). Bár az IgM ellenanyagszintek ugyancsak jóval magasabbak voltak a betegekben, az összefüggés (valószínűleg az igen nagy szórás miatt) nem bizonyult szignifikánsnak ($p = 0,7$) (4. táblázat). A KL és β 2GPI elleni antitestek szintje között – a vártak megfelelően – szoros korrelációt tudtunk kimutatni (5. táblázat).

	Kontrollok (n=50)	STEMI (n=47)	NSTEMI (n=27)	Instabil angina (n=38)	Összes beteg (n=111)
aβ2GPI IgG szint Átlag (SD)	9,8 (0,6)	10,7 (4,1) $p=0,1$	10,1 (0,9) $p=0,04$	9,7 (1,8) $p=0,4$	10,2 (2,9) $p=0,05$
aβ2GPI IgA szint Átlag (SD)	13,0 (4,0)	22,5 (21,8) $p=0,0002$	16,5 (8,7) $p=0,16$	19,8 (11,4) $p=0,002$	20,1 (16,1) $p=0,0003$
aβ2GPI IgM szint Átlag (SD)	13,4 (6,3)	17,1 (12,2) $p=0,3$	31,4 (81,5) $p=0,05$	19,0 (19,5) $p=0,2$	21,2 (43,2) $p=0,7$

4. táblázat: Különböző izotípusú a β 2GPI antitestek szintje az egészséges kontrollokban és az akut coronaria szindrómás betegekben

	aβ2GPI antitest szint átlag (SD)	aKL antitest szint átlag (SD)	p
IgG	10,2 (2,9)	5,8 (6,1)	0,007
IgM	21,2 (43,2)	5,1 (8,7)	<0,0001

5. táblázat: a β 2GPI és aKL antitestek szintje és a közöttük lévő összefüggés akut coronaria szindrómás betegeken

a β 2GPI antitestek összefüggése egyéb betegségekkel

Megvizsgáltuk azon korábbi betegségek előfordulását, amelyek összefüggésben lehetnek az aPL antitestek jelenlétével. Tíz beteg anamnézisében szerepelt stroke, 27 beteg előzőleg már átesett myocardialis infarktuson, 7 betegnek volt korábban mélyvénás thrombosisa (pulmonalis emboliával vagy anélkül). Obliteratív érbetegség és ulcus cruris 16, ill 5 beteg kórelőzményében szerepelt (6. táblázat). Ezek közül a stroke-on és mélyvénás thrombosison átesett betegeken volt magasabb az a β 2GPI antitestek előfordulási gyakorisága a többi beteghez viszonyítva (40% ill. 28,5%), és ez az összefüggés a stroke esetén erősen szignifikánsnak bizonyult ($p = 0,008$) (7. táblázat).

aPL antitestekkel összefüggésbe hozható korábbi betegségek	Betegek száma
Stroke	11
Myocardialis infarctus utáni állapot	27
Mélyvénás thrombosis / Pulmonalis embolia	7
Obliteratív érbetegség	16
Ulcus cruris	5
Malignus daganatos betegség	7

6. táblázat: A vizsgálatban résztvevő betegek anamnézisében szereplő, aPL antitestek jelenlétével összefüggésbe hozható betegségek

	Betegek száma	aβ2GPI pozitivitás (bármely izotípus) gyakorisága az adott kórképben	aβ2GPI pozitivitás (bármely izotípus) gyakorisága a többi betegben	p (Fisher exact teszt)
Stroke	10	4/10 (40,0%)	12/101 (11,8%)	0,008
Status post AMI	27	3/27 (11,1%)	13/84 (15,4%)	0,7
MVT/PE	7	2/7 (28,5%)	14/104 (13,4%)	0,14

7. táblázat: aβ2GPI antitestek előfordulási gyakorisága az aPL antitestek jelenlétével összefüggésbe hozható betegségek esetén

Nem találtunk ugyanakkor összefüggést a vizsgált rizikófaktorok fennállása (dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, obesitas, dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus) és az aβ2GPI antitestek jelenléte között.

VI. aPL antitestek előfordulása perifériás érbetegekben

A vizsgált betegek közül egy beteg bizonyult LA pozitívnak, aKL antitestet 30 beteg szérumában találtunk, valamint 41 beteg volt aβ2GPI antitest pozitív. Többes pozitivitást 7 beteg esetében észleltünk, melyek közül 6 beteg volt aKL és aβ2GPI antitest pozitív, míg 1 beteg esetében volt hármas pozitivitás kimutatható (8. táblázat). LA nem gyakoribb, mint az egészséges kontroll csoportban, de az aKL és az aβ2GPI ellenes ellenanyagok aránya jelentősen magasabb perifériás artériás érbetegségben.

	Gyakoriság PAD-ban	Gyakoriság egészségesekben	P
Lupus antikoaguláns	1/139	0/50	NS
aKL antitest	30/139	1/50	0,002
aβ2GPI antitest	41/139	1/50	0,0002

8. táblázat: aPL antitestek előfordulási gyakorisága a perifériás artériás érbetegségben

Az aPL antitest pozitív és negatív betegek a nemek arányában nem mutattak lényeges eltérést, a számszerű adatokat a 9. táblázatban tüntettük fel.

	aPL antitest pozitív (n=64)	aPL antitest negatív (n=75)
Férfi	46	51
Nő	18	24

9. táblázat: Az aPL antitest pozitív és negatív betegek megoszlása

Vizsgált érbetegeink funkcionális stádiumát az aPL antitestek jelenlétével összefüggésben a 10. táblázatban részletezzük. A betegek jelentős része (113 beteg) Fontaine II. stádiumban volt a vizsgálat időpontjában. A Fontaine szerinti stádium beosztást az alábbiak szerint alkalmaztuk (20):

Fontaine I. stádium: tünetmentes szak, a beteg szubjektív panaszt nem említ, a boka-kar index mérsékelten beszűkülhet.

Fontaine II. stádium: claudicatio intermittens, a tünet lényege, hogy járás közben az érintett végtagban fájdalom keletkezik, emiatt a betegnek meg kell állnia. Megállás után a fájdalom fokozatosan mérséklődik, majd megszűnik. A fájdalom nélkül megtett úthossz (dysbasiás távolság) csökkenése a kórfolyamat súlyosságát jelölheti.

- Fontaine II/a: a dysbasiás távolság 200 m feletti

- Fontaine II/b: a dysbasiás távolság 200 m alatti

Fontaine III. stádium: nyugalmi fájdalom, amely főleg éjszaka jelentkezik, ami a beteget a végtag lógatására készíti.

Fontaine IV. stádium: gangraena, nyilvánvaló szubjektív panaszok mellett trophicus zavarok alakulnak ki.

	aPL antitest pozitív (n=64)	aPL antitest negatív (n=75)
Fontaine I.	3	6
Fontaine II.	51	62
Fontaine III.	10	7
Fontaine IV.	-	-

10. táblázat: A perifériás érbetegség funkcionális stádiuma az aPL antitestek jelenlétével összefüggésben

A hagyományos rizikófaktorokat illetve rizikóbetegségeket elemezve: azonos arányban fordult elő az aPL antitest pozitív illetve negatív csoportban a hypertonia betegség (69,3% illetve 62,5%), a cukorbetegség (28% illetve 21,87%), a hypercholesterinaemia (69,33% illetve 62,5%), a kóros LDL-cholesterin (54,66% illetve 39%), a hypertriglyceridaemia (49,43% illetve 40,62%), valamint a dohányzás (46,66% illetve 64,06%) (11. táblázat).

	aPL antitest negatív	P	aPL antitest pozitív
<i>Hypertonia</i>	52 (69,3%)	NS	40 (62,5%)
Diabetes mellitus	21 (28%)	NS	14 (21,87%)
Hypercholesterinaemia	52 (69,33%)	NS	40 (62,5%)
Kóros LDL-cholesterin	41 (54,66%)	NS	25 (39%)
Hypertriglyceridaemia	37 (49,43%)	NS	26 (40,62%)
<i>Dohányzás</i>	35 (46,66%)	NS	41 (64,06%)

11. táblázat: Rizikófaktorok, rizikóbetegségek előfordulása aPL antitest pozitív és negatív betegeink esetében

Összefüggést keresve a perifériás érbetegséghez társuló coronaria illetve cerebrovascularis megbetegedések és az aPL antitestek jelenléte között azt találtuk, hogy a coronaria érintettség egyik aPL antitest csoporttal sem mutat összefüggést, azaz ezen

antitestek jelenléte nem növeli a társuló coronaria érintettség valószínűségét. Ezzel szemben az aKL és az a β 2GPI antitest pozitív csoportban is szignifikánsan magasabb a perifériás érbetegséghez társuló cerebrovascularis érintettség. Az a β 2GPI antitest pozitív csoportban a cerebrovascularis manifesztáción túl a hypertonia betegség és a dohányosok száma is szignifikánsan magasabbnak adódott, így az a β 2GPI ellenanyagok jelenlétét, mint önálló tényezőt a magasabb cerebrovascularis társulásban nem tudtuk igazolni. Ezzel szemben az aKL antitest pozitív betegek csoportjában a hypertonia betegség és a dohányzás aránya nem volt magasabb, mint az aKL antitest negatív csoportban, így az aKL antitest pozitivitással bíró csoportban észlelt szignifikánsan magasabb cerebrovascularis társulás hypertoniától és dohányzástól független rizikótényezőnek bizonyult (12. táblázat).

	LA	aKL	aβ2GPI
Coronaria érintettség	1 (NS)	17 (NS)	21 (NS)
Cerebrovascularis érintettség	2 (NS)	23 (p<0,02)	33 (p<0,002)

Hypertonia Betegség	2 (NS)	19 (NS)	19 (p<0,001)
Dohányzás	1 (NS)	18 (NS)	27 (p<0,014)

12. táblázat: aPL antitest pozitivitással összefüggésbe hozható klinikai manifesztációk

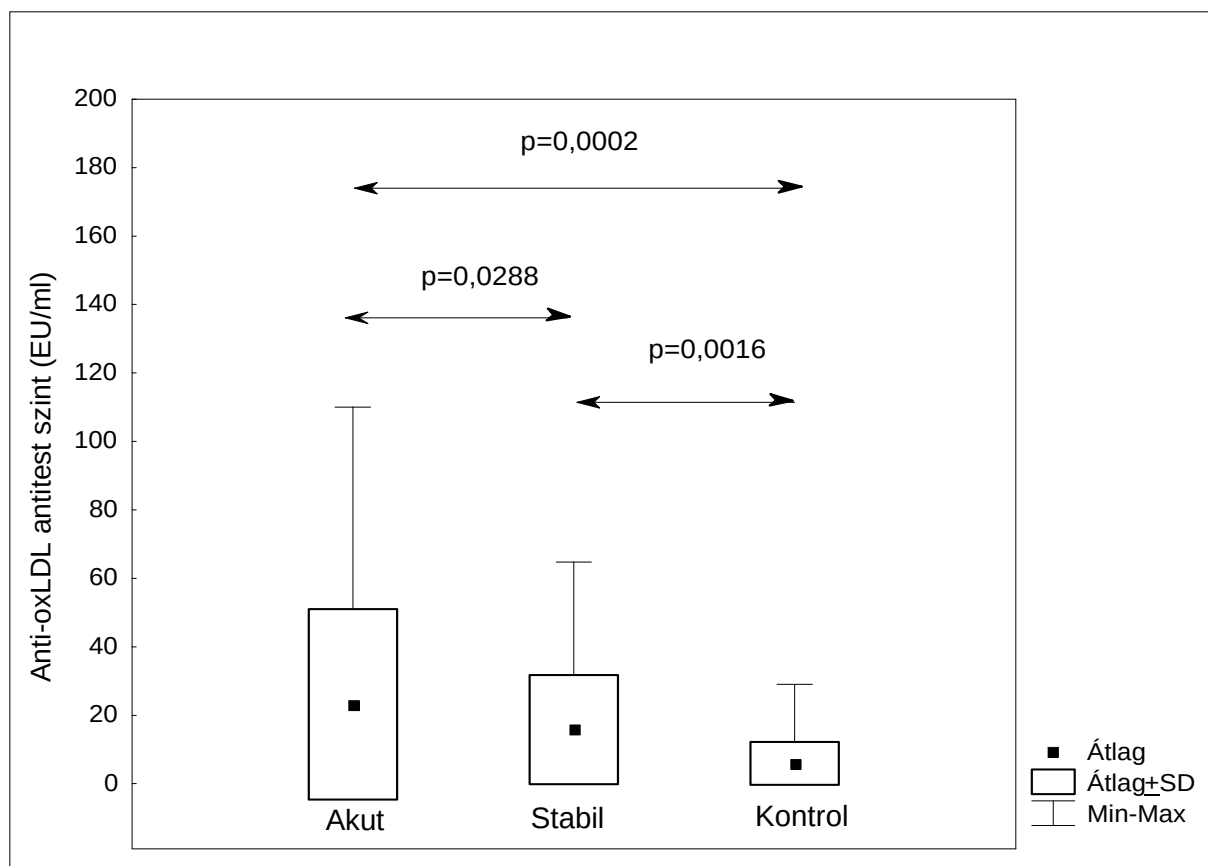
Mivel az aKL és a β 2GPI ellenanyag pozitivitás esetén a cerebrovascularis érintettség fordult elő szignifikánsan gyakrabban a többi klinikai manifesztációhoz képest, ezért ezen elváltozásokat részletesen is elemeztük. A legtöbb betegnél nem szignifikáns, 60% alatti arteria carotis stenosis volt kimutatható (13. táblázat).

	LA	aKL	aβ2GPI
TIA/Stroke	1	4	3
CT/MRI	-	4	4
Arteria carotis intimasclerosis	1	5	8
Nem szignifikáns arteria carotis stenosis (<60%)	1	14	24
Szignifikáns arteria carotis stenosis (>60%)	-	4	3

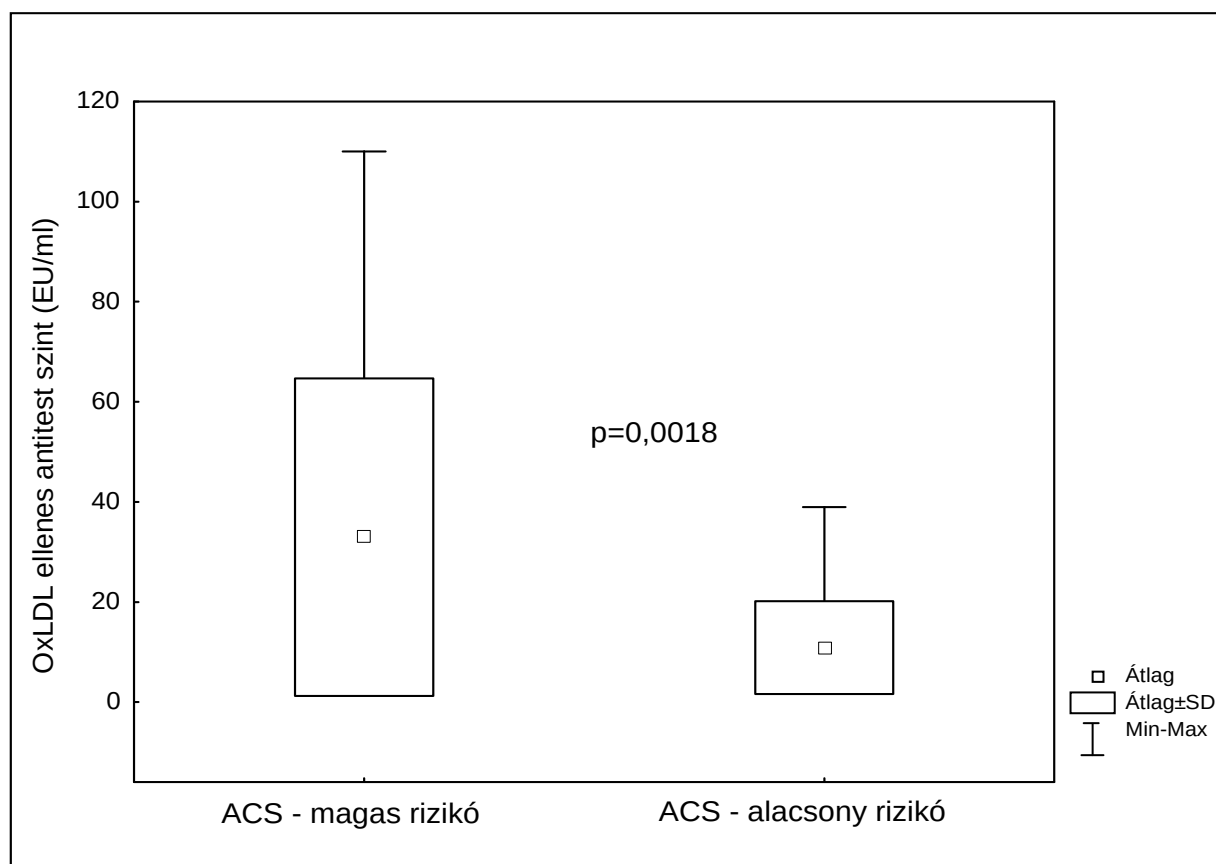
13. táblázat: aPL antitestek előfordulási gyakorisága perifériás érbetegeink cerebrovasculáris érintettsége esetén

VII. OxLDL ellenes autoantitestek mechanizmus akut coronaria szindrómában

Akut coronaria szindrómás és stabil coronaria betegekben megvizsgáltuk az oxLDL ellen irányuló antitestek szintjét és az eredményeket összevetettük korban és nemből illeszkedő önkéntes véradók kontroll csoportjával. Szignifikánsan magasabb IgG izotípusú anti-oxLDL antitest szinteket találtunk akut coronaria szindrómás betegekben ($21,6 \pm 26,45$ EU/ml), valamint stabil coronaria betegekben ($15,25 \pm 16,64$ EU/ml), szemben a kontroll csoporttal ($5,95 \pm 6,21$ EU/ml) ($p = 0,0002$ és $p = 0,0016$). Ezen túlmenően az akut coronaria szindrómás betegek esetében jelentősen emelkedett antitest szinteket találtunk a stabil coronaria betegekkel összevetve ($p = 0,0288$). Az akut coronaria szindrómás betegeket magas rizikójú (vagy komplikált) és alacsony rizikójú (vagy szövődménymentes) csoportba soroltuk, tekintettel a betegség lefolyása során észlelt súlyos szövődmények jelenlétére (keringési elégtelenség, sürgős coronaria intervenciós igény, malignus ritmuszavar, rekurráló ischaemiás fájdalom, hirtelen szívhalál). A magas rizikójú csoportban a keringő anti-oxLDL antitestek szintje $32,97 \pm 31,715$ EU/ml volt, mely jelentősen magasabbnak bizonyult az alacsony rizikójú csoporthoz viszonyítva ($10,87 \pm 9,26$ EU/ml, $p = 0,0018$).



16. ábra: Az anti-oxLDL antitestek szintje akut, stabil coronaria szindrómás betegekben és kontrollokban

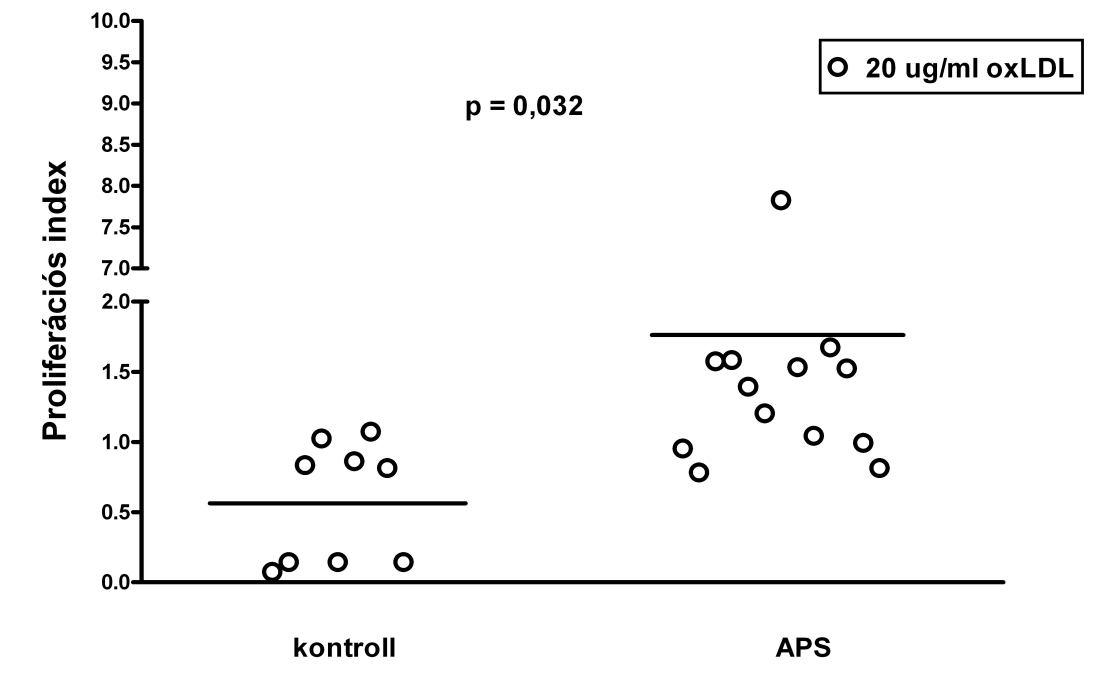


17. ábra: Az anti-oxLDL antitestek szintjének összefüggése az akut coronaria szindrómás betegek hospitalizációs szövődményeivel

VIII. OxLDL által indukált *in vitro* limfocita aktiváció APS-ban

APS-s betegek és egészséges kontrollok sejtprolifерációinak összehasonlítása

A 20 µg/ml koncentrációban alkalmazott oxLDL-stimulus jelenlétében az egészséges kontrollokhoz viszonyítva az APS-s betegeknél szignifikánsan magasabb proliferációs indexeket találtunk ($PI_{\text{Kontroll}}: 0,56$; $PI_{\text{APS}}: 1,76$; $p = 0,032$) (18.ábra).

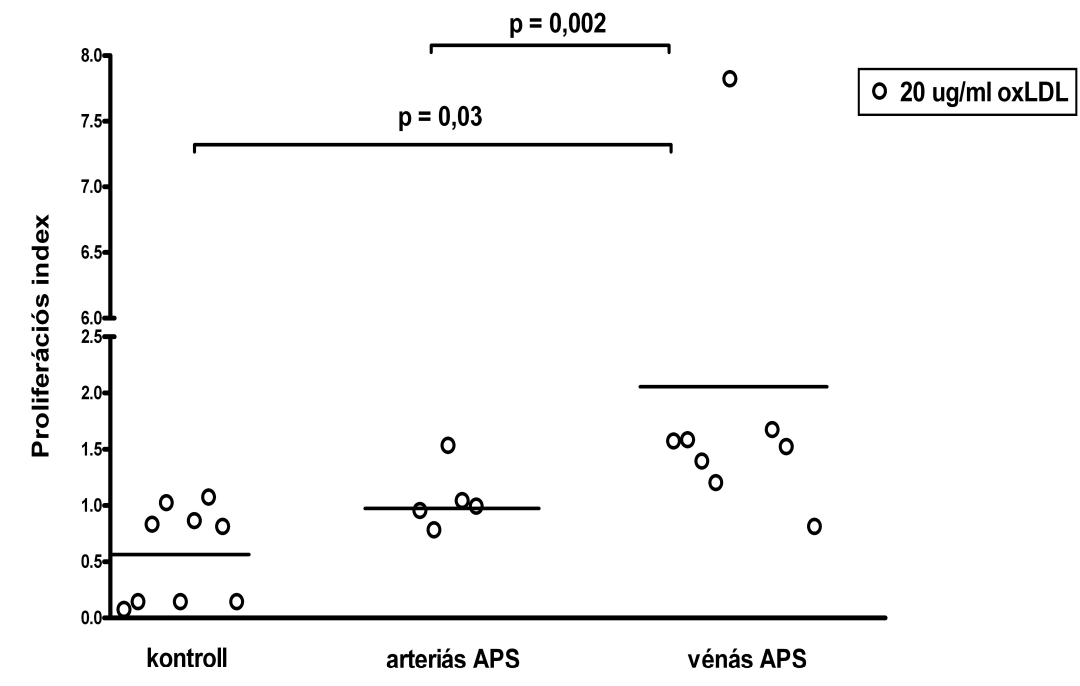


18. ábra: OxLDL stimuláció alatt mért proliferációs indexek APS-s betegekben és egészséges kontrollokban

A továbbiakban az APS-s betegeket a kórkép klinikai megjelenése szerint osztályoztuk. 1. dominálónan artériás thromboemboliás manifesztációk (artériás APS, $n = 5$); 2. dominálónan vénás thromboemboliás manifesztációk (vénás APS, $n = 8$).

A 20 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációban alkalmazott oxLDL-stimulus jelenlétében az artériás és vénás APS-s betegek PBMC-inek proliferációs kapacitását összehasonlítva a vénás APS-s betegeknel szignifikánsan magasabb proliferációs indexeket találtunk ($\text{PI}_{\text{artériás APS}}: 0,98$; $\text{PI}_{\text{vénás APS}}: 2,1$; $p = 0,03$).

Mindezeket túlmenően a vénás APS-s betegek és az egészséges kontrollok PBMC proliferációs kapacitásait összevetve 20 $\mu\text{g/ml}$ oxLDL stimulus mellett jelentősen emelkedett proliferációs indexeket kaptunk a betegek csoportjában ($\text{PI}_{\text{kontroll}}: 0,56$; $\text{PI}_{\text{vénás APS}}: 2,1$; $p = 0,002$) (19.ábra).



19. ábra: OxLDL stimuláció alatt mért proliferációs indexek artériás-, vénás APS-s betegekben és egészséges kontrollokban

Az APS-s betegek és az egészséges önkéntesek citokin szekréciós kapacitásának értékelése

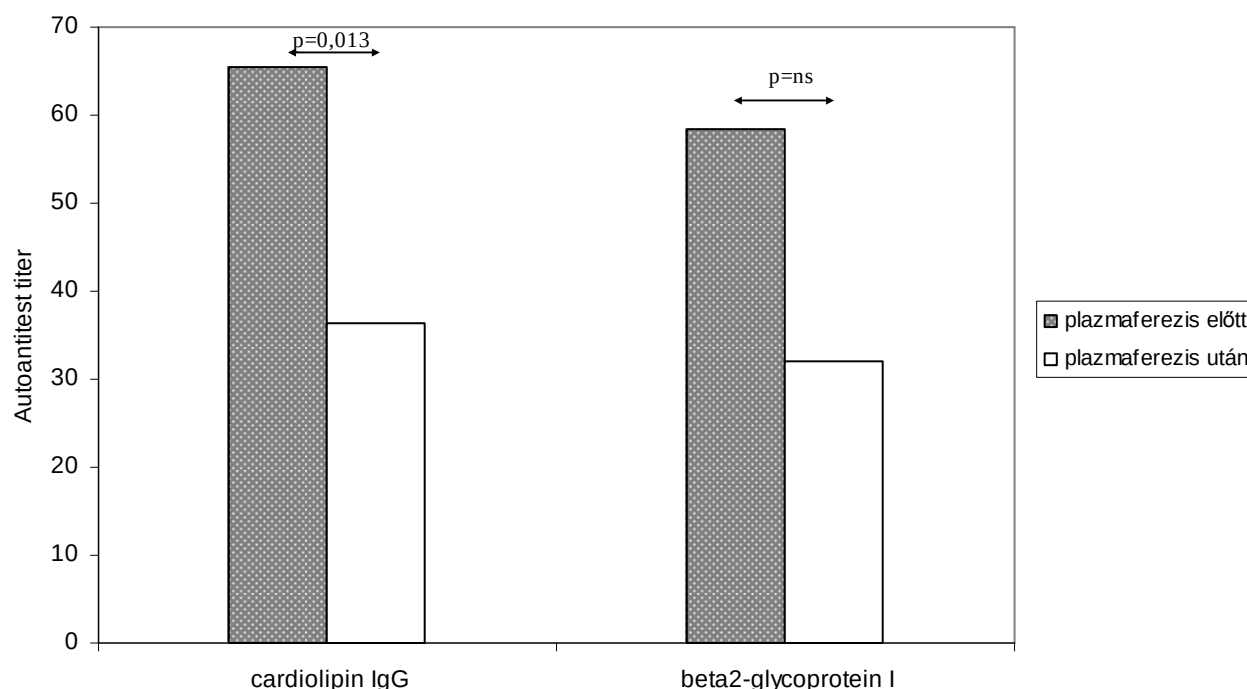
Az IL-2 szekrécióban jelentős, négyszeres emelkedés következett be oxLDL stimulus hatására az APS-s betegekben a kontrollokhoz viszonyítva ($p = 0,018$)(20. B ábra). Az APS-s betegekben az IFN- γ szekréció is jelentősen emelkedett, összehasonlítva a kontrollokéval ($CSI_{APS}: 163,2$, $CSI_{kontroll}: 77,4$; $p = 0,025$)(20. C ábra).

A betegek fent részletezett alcsoportjaiban és a kontrollokban a PBMC-ket oxidált LDL jelenlétében inkubáltuk, melynek hatására a vénás APS csoportban az IL-2 szekréció mutatott emelkedést az egészséges kontrollokhoz képest, azonban a szignifikáns mértéket nem érte el, miközben az artériás APS csoportban mérsékelten emelkedett IL-2 értékeket és IFN- γ szekréció emelkedést kaptunk a kontrollokkal összevetve. A TNF- α , IL-4 és IL-10 szekréciók következetesen alacsony értékeket mutattak mindkét APS csoportban (20. A, 20. D, 20. E ábrák).

IX. Plazmaferézis kezelés aPL antitest pozitív SLE-s betegekben

Plazmaferézis kezelés hatása az aPL antitest szintekre

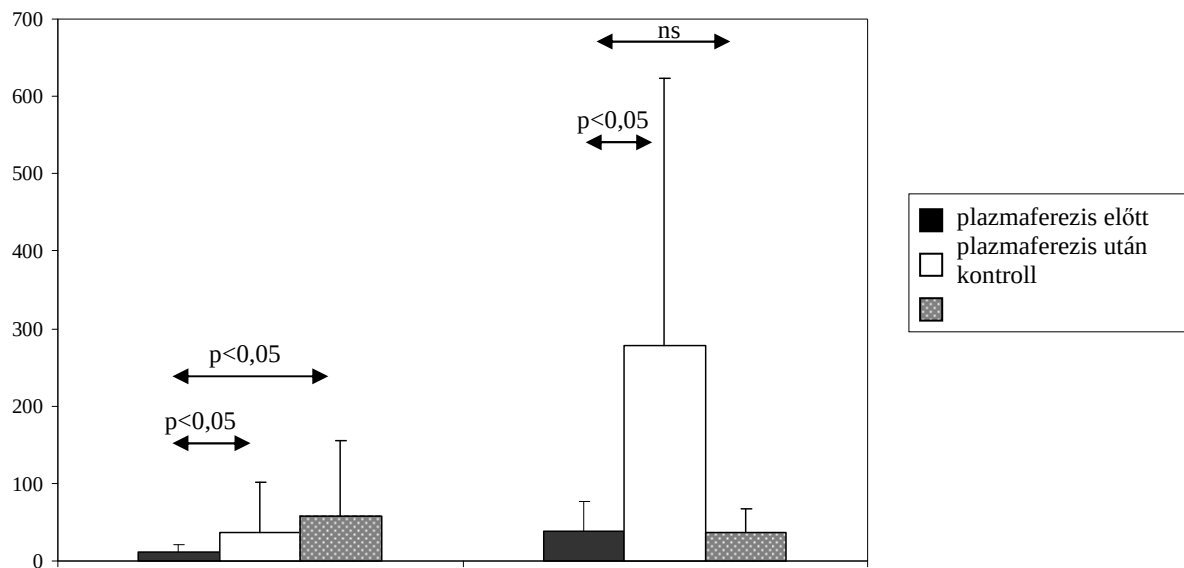
A plazmaferézis kezeléssel - evidens módon - jelentős autoantitest redukció érhető el. A kezelt 8 beteg aPL antitest profiljának megoszlása arra adott lehetőséget, hogy az IgG aKL antitestre vonatkozóan tudunk megadni statisztikailag korrekt adatot. Az átlagos 67 U/l érték a 3. kezelés után 35 U/l értékre csökkent. Az a β 2GPI ellenanyagok esetében is jelentős csökkenés észlelhető, de a kis esetszám nem teszi értékelhetővé.



21. ábra: IgG típusú aKL és a β 2GPI antitestszintek változása plazmaferézis hatására

Plazmaferézis kezelés hatása a Th1/Th2 egyensúlyra

Intracitoplazmatikus citokin meghatározással követve a Th1 (CD4+/IFN- γ +) és Th2 (CD4+/IL-10+ illetve CD4+/IL-4+) irányultságot az fogalmazható meg, hogy a kórosan megnövekedett Th2 dominancia lecsökkent az IFN- γ /IL-4 és az IFN- γ /IL-10 értékek változásai alapján (22 ábra).



22. ábra: A Th1/Th2 balance változása a plazmaferézis kezelés hatására

X. Rituximab (anti-CD20 biológiai terápia) rheumatoid arthritisben

Gondozott RA-s betegeink vizsgálata során egyértelmű endothel diszfunkciót tudtunk kimutatni, noha a hagyományos rizikótényezők tekintetében nem volt különbség a beteg és a kontrollcsoport között, az endothelium dependens vazodilatáció RA-ban egyértelműen károsodott mértékű volt a kontrollokhoz képest ($5,9 \pm 4,6\%$ vs. $8,3 \pm 3,7\%$, $p < 0,05$). Ezen adataink alapján logikusan adódott, hogy monitorozzuk az endothel funkció változását, amennyiben RA-s beteg biológiai terápiában részesül.

Öt tartósan fennálló RA-ben szenvedő, korábban TNF-gátlóra rezisztens, methotrexatot (MTX) folyamatosan szedő nőbeteg kapott kéthetes időközzel két 1000 mg-os rituximab infúziót. Nagy felbontású B-mode ultrahanggal meghatároztuk az endothel funkcióra jellemző FMD-t és az atherosclerosis jelző carotis IMT. Ugyancsak meghatároztuk a plazma összkoleszterin, HDL-C, LDL-C és triglicerid szinteket. A rituximab esetében az első infúzió előtt, majd 2, 6 és 16 hét után végeztük a méréseket. Az egyes betegek mérési eredményeit a 14. táblázatban részletezzük.

		0	2	6	16
1. beteg	FMD (%)	2,10	2,10	2,11	4,00
	ΔFMD (%)		0,00	0,50	90,50
	IMT (mm)	0,70	0,62	0,60	0,66
	ΔIMT (%)		-11,40	-14,30	-5,70
2. beteg	FMD (%)	4,21	6,44	6,78	8,91
	ΔFMD (%)		53,00	61,00	111,60
	IMT (mm)	0,51	0,50	0,51	0,52
	ΔIMT (%)		-2,00	0,00	2,00
3. beteg	FMD (%)	2,92	5,10	4,10	3,58
	ΔFMD (%)		74,70	40,40	22,60
	IMT (mm)	0,54	0,48	0,52	0,58
	ΔIMT (%)		-11,10	-3,70	7,40
4. beteg	FMD (%)	4,48	5,04	4,20	8,36
	ΔFMD (%)		12,50	-6,30	86,60
	IMT (mm)	0,70	0,62	0,60	0,66
	ΔIMT (%)		-11,40	-14,30	-5,70
5. beteg	FMD (%)	5,90	6,45	6,62	11,37
	ΔFMD (%)		9,30	12,20	92,70
	IMT (mm)	0,77	0,65	0,66	0,71
	ΔIMT (%)		-15,60	-14,30	-7,80
Össz:	ΔFMD (%)		29,90	21,60	80,80
	ΔIMT (%)		-10,30	-9,30	-2,00

14. táblázat: A rituximab kezelés hatása az endothel dependens vazodilatációra (FMD) és a carotis intima-média vastagságra (IMT)

RA-ban a rituximab kezelés az FMD gyors és tartós javulásához vezetett. Az átlagos %-os javulás a 2, 6 és 16 hét után sorrendben 30%, 22% és 81% voltak. Kismértékben az IMT is javult (sorrendben 10%, 9% és 2% javulás). A rituximab kezelés mellett az összkoleszterin szint 3-11%-kal csökkent, a HDL-C 14-35%-kal nőtt.

MEGBESZÉLÉS

Az APS olyan prothromboticus állapot, melyet ismétlődő artériás, vénás thrombosisok, vetélések, valamint cirkuláló aPL antitestek jelenléte jellemez. Ezt a patológiai folyamatot direkt módon az aPL antitestek képesek előidézni oly módon, hogy az endothel sejteket proinflammatorikus és prokoaguláns irányban aktiválják, de lehetséges egy indirekt mechanizmus is, mely során egy szisztémás autoimmun mechanizmus részeként jelenik meg az autoantitest által mediált thrombosis (32, 33). Mivel az APS-s betegek a hagyományos rizikófaktorok tekintetében (hypercholesterinaemia, dohányzás, elhízás, diabetes mellitus, artériás hypertensio, mozgásszegény életmód) nem különböznek az átlagpopulációtól, felvetődik, hogy a betegségben észlelhető akcelerált atherosclerosis patogenezisében a hagyományos rizikófaktorok mellett új, APS specifikus tényezők is szerepet játszhatnak. 1993-ban Vaarala adta (34) első bizonyítékát, hogy a thrombophil állapot összefüggést mutat a korai atherosclerossissal, valamint annak akcelerációjával és az autoantitesteknek szerepük lehet az atherosclerosis folyamatában. Az is felmerült már ekkor, hogy egyes aPL antitestek képesek keresztreakcióba lépni az oxLDL-el, mint antigénnel. Egy tanulmány az alsó végtagok korai atherosclerosisát írta le APS-ben első tünetként (35). Három betegről írtak, akiknél szisztémás atherosclerosis jelentkezett, beleértve az aorta occlusiot, ezzel párhuzamosan az aKL antitestek emelkedett szintje, hyperhomocysteinaemia valamint egyéb rizikófaktorok voltak esetükben detektálhatók az SLE vagy a primer APS- egyéb klinikai tünetei nélkül (36). Készült olyan prospektív tanulmány, amelyben 116 claudicatio intermittens-s beteg anyagát dolgozták fel, vizsgálták ezen betegek körében a prothromboticus faktorok gyakoriságát. A thrombophilia valamely formája kimutatható volt a betegek majd egynegyedében, míg a betegek több mint felében emelkedett aPL antitest titer volt jellemző (37). Munkacsoportunk 1519 aPL antitest pozitív betegről (637 APS-s) készült retrospektív analíziséből az derült ki, hogy az aPL antitestek atherosclerosis progressziójában betöltött lehetséges szerepükre vonatkozóan heterogének. A vénás thrombosis kialakulása gyakoribb azon betegek körében, akik LA pozitívak, ugyanakkor az IgG vagy IgM típusú aKL és a β 2GPI antitest pozitivitás esetén pedig a coronaria, a carotis és a perifériás artériák thrombosisa fordul elő magasabb arányban (38). Ezt támasztja alá az akut coronaria szindrómában tett megfigyelésünk is, miszerint ACS-ban lupus antikoaguláns nem fordult elő, ellenben az a β 2GPI pozitivitás közel 15 %-nak adódott (40).

Az, hogy az aPL antitestek, valamint az APS független rizikófaktorak lennének az érrelmeszesedésnek, még nem egyértelműen tisztázott. Az interpretációt nehezíti, hogy az erre irányuló tanulmányok többsége a secunder APS-t is magába foglalja. Mi a primer APS-ben szenvedő betegek angiológiai vizsgálatok során olyan illesztést végeztünk a kontrollcsoportra vonatkozóan, hogy a hagyományos rizikófaktorok befolyásoló hatását kizárjuk, így az igazolt eltérések nagy valószínűséggel APS specifikusak.

Az általunk is mért carotis IMT elfogadott módszer a korai atherosclerosis detektálására, de APS-ben mért intima-média falvastagságra vonatkozóan jelenleg kevés adat áll rendelkezésre. Ames és munkatársai 42 APS-s beteg (29 primer APS) esetén elemezték az IMT és az aPL antitestek közötti kapcsolatot (41, 42). A többszörös regressziós analízisben az aKL IgG az IMT független prediktorának bizonyult, mely tény az aKL IgG erőteljes atherogen szerepét hangsúlyozza. Egyéb tanulmányok is, APS-s és SLE-s premenopausalis nőbetegeknél emelkedettebb IMT-t találtak. Ezen nőknél a carotis, valamint a femoralis plakkok előfordulási gyakorisága is magasabb volt, mely azonban nem volt magyarázható hagyományos atheroscleroticus rizikófaktorokkal, mint életkor, lipid paraméterek, valamint a kumulatív szteroid dózis sem magyarázta az említett eltéréseket (43). Medina és mtsai 28 primer APS-s beteg és ugyanennyi egészséges kontroll személy esetén hasonlították össze a carotis IMT-t és azt az eredményt kapták, hogy a primer APS-s betegek IMT-je szignifikánsan nagyobb. Ezen kívül a magasabb IMT-vel rendelkező primer APS-s betegeknek 3x nagyobb volt a stroke rizikója, mint azoknak, akiknél az IMT normál tartományban találták (44). Transcranialis dopplerrel vizsgálva olyan primer APS-es betegeket, akiknél magasabb volt az IMT, az áramlási viszonyok is kórosnak adódtak (44). Egyre több a bizonyíték az aPL antitestek lehetséges proatherogen szerepére vonatkozóan (41, 42, 43, 44, 45), de elgondolkodtató az is, hogy egyes alcsoportok védő hatásúak is lehetnek az atherosclerosis szemben. Napjainkban vannak olyan tanulmányok melyek, úgy tartják, hogy a számos IgG típusú, foszfolipid struktúrák és LDL ellen irányuló antitestek passzív beadása protektív hatású lehet az atherosclerosis ellen (46, 47).

Az angiológiai kutatások elmúlt 15 évében igen nagy előrelépést jelentett, azon non-invazív vizsgálati módszerek bevezetése, melyek alkalmasak az endothel diszfunkció illetve az atherosclerosis korai stádiumának detektálására. Ezen vizsgálómódszerek közül a FMD, NMD, carotis IMT mérés, valamint az AIx és PWV módszereket vezettük be klinikánkon rutinszerűen. További célunk volt munkánk során, hogy ezeket a vizsgálómódszereket alkalmazva új adatokkal szolgáljunk a primer APS kutatásában. Ereményeink az támasztják alá, hogy a betegségben egyértelműen igazolható az endothel diszfunkció, azaz károsodott az

artéria brachialis flow-mediált vazodilatációjának a mértéke. Komplex angiológiai módszerekkel igazoltuk, hogy primer APS-ban az endothel dependens vazodilatációs képességgel mért érfali reaktivitás károsodása (FMD csökkenés) együtt jár az atherosclerosis korai morfológiai megjelenésével (carotis IMT növekedés) és a kóros érfali merevséggel (artériás stiffness).

Tanulmányoztuk az angiológiai eltérések hátterében zajló endothel aktivációs és immunológiai folyamatokat. Az endothel aktivációt jelző vWFAg szint megemelkedik primer APS-ban. Azon betegekben, akiknek vénás manifesztációjú a szindrómájuk az emelkedett szint korrelált az endothel diszfunkció FMD-vel meghatározott mértékével. Az észlelt immunológiai eltérésekben meghatározó, hogy betegeink esetén az IL-4 és IL-6 szint szignifikánsan magasabbnak bizonyult. Az IL-4, a humorális és az adaptív immunitás kulcsfontosságú regulátora. Elsősorban az aktivált T-sejtek (Th2), a B-limfociták biológiailag legaktívabb helper sejtjei termelik. Számos biológiai szereppel bíró citokin, az aktivált B-sejtek proliferációjának, differenciálódásának és stimulációjának induktora (48, 49, 50), részt vesz a T-sejt proliferációban, valamint CD4+ T-sejtek Th2 sejtekké történő differenciálódásában. A B-sejt aktivációt az MHCII antigének up-regulációján keresztül indukálja (51). Igen érdekes adat, hogy az endothel diszfunkciót jelző markerek, mint az IMT, AIx és PWV pozitívan korreláltak szintjével, utalva ezzel az IL-4 endothel diszfunkciót, fokozott atherosclerost indukáló kulcsszerepére, hozzájárulva a vénás és artériás oldal atherothromboticus folyamataihoz.

Az IL-6 legfőbb forrásai in vivo a stimulált monociták, fibroblastok, endothel sejtek, míg a makrofágok, a T-sejtek, a B-limfociták és a granulociták szintén termelnek IL-6-ot stimulációt követően. Az IL-6 képes, a megelőzően IL-4 által aktivált B-sejtek, immunglobulint termelő plazmasejtté való végső átalakulását, a plazmasejtek antitest szekrécióját indukálni (52, 53).

A szérumban IL-8 és IL-10 szintet alacsonyabbnak találtuk APS-ben. A perifériás CD8+ T-sejtek által termelt IL-10 hatása komplex és sokféle, nagymértékben befolyásolja a B-sejtek aktivációjának állapota. A kezdeti aktiváció során negatív regulátorként a B-sejt apoptosist támogatja, ugyanakkor B-sejt differenciálódást indukál az aktivációt követő későbbi immunválasz folyamán (54).

Az IL-10 számos citokin (pl. IFN- γ , IL-4, IL-5), növekedési faktor és chemokin szekrécióját képes gátolni, ezáltal az autoimmun folyamatok és az allergiás betegségek kulcsregulátora. A csökkent IL-10 szint, a pro-inflammatorikus citokinek elégtelen regulációját eredményezve, kapcsolatba hozható ezen gyulladásos autoimmun folyamatok

fenntartásával (55). A regulátor IL-10 termelő CD8⁺ sejtek negatív, míg az IL-10-t nem termelő CD8⁺ sejtek százalékos arányának pozitív lineáris összefüggése a pulzushullám terjedési sebességgel, is bizonyítékul szolgál ezen citokin endothel diszfunkcióval, valamint az atherothromboticus folyamatokkal való kapcsolatát illetően APS-ben.

Eredményeiket összegezve kiemelendő, hogy a három általunk alkalmazott módszer egymást kiegészítve alkalmas az immunrendszer citokin produkciójának és aktivációjának különböző fázisait megjeleníteni. A különböző immunkompetens sejtek a proinflammatorikus folyamatokat irányítva, végső soron intracelluláris és szolubilis citokin termelődéshez vezetnek, aktiválva ezáltal a keringő limfocita-készletet, hozzájárulva ezáltal APS-ben a folyamatosan fennálló endothel diszfunkció, valamint az artériás és vénás oldalon kialakuló atherothromboticus folyamatok kialakulásához.

Az autoimmun kaszkád lényeges résztvevőit áttekintve, új biológiai célpontok azonosíthatók (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 citokin célpontok), lehetőséget adva ezzel olyan biológiai terápiák bevezetésére, melyekkel primer APS-ben az immun-mediált endothel diszfunkció mértéke csökkenthető.

APS-ben az atherosclerosis terápiáját illetően, minden hagyományos rizikófaktort agresszíven kell kezelni, beleértve a hypercholesterinaemiát, diabetest, dohányzást, elhízást, a mozgásszegény életmódot. A thrombocyta ellenes és az antikoaguláns terápia alkalmazásával a cél az ismétlődő thrombosisok kivédése, de megfontolandó a folsav, a B-vitaminok, a koleszterinszint csökkentők (elsősorban statinok) és a hidroxichloroquin alkalmazásának lehetősége is. Annak ellenére, hogy ezen ágensek valószínűleg befolyásolják az atherosclerosis lefolyását APS-ben, jelenleg nem áll rendelkezésre olyan bizonyíték, mely egyértelműen alátámasztaná ezt.

Az oxLDL kiemelt jelentőségű autoantigén az atherosclerosisban, sokkal nagyobb az immunogenitása, mint a natív formának, valamint heterogén anti-oxLDL antitestek termelését is indukálja. Emellett számos oxLDL-specifikus T sejtet találtak az atherosclerotikus plakkokban. Shoenfeld és mtsai összefoglalták az anti-oxLDL antitestek potenciális kettős hatását. Az anti-oxLDL antitestek protektív szerepét támasztja alá néhány állatmodellen végzett kísérlet, melyek során az oxLDL-el végzett immunizálás az atherosclerosis redukciójához vezetett, mely korrelált az IgG izotípusú anti-oxLDL antitestek szintjével. Egy másik tanulmány negatív korrelációt írt le a keringő oxLDL koncentráció és az anti-oxLDL antitest szintek között, majd egy újabb publikáció negatív korrelációs összefüggést igazolt az arteria carotis intima-média vastagsága valamint az anti-oxLDL antitestek szintje között. Tekintettel a korábbiakra, és arra, hogy az atherosclerotikus plakkokban oxLDL-specifikus Ig

depozitumok is megfigyelhetők, feltételezhető, hogy az emelkedett anti-oxLDL antitest szinteknek prediktív értéke lehet az atherosclerosis valamint a cardiovascularis betegségek kialakulására. Ezek az autoantitestek előrejelezhetik a coronaria atherosclerosis súlyosságát, összefüggés mutatható ki az anti-oxLDL antitestek szintje és a PTCA-t követő restenosis magasabb rizikója között. Az emelkedett antitest titerek szintén jelentős szerepet játszanak a perifériás artériás obliteratív érbetegségben.

Az oxLDL antitestek számos különböző immunmechanizmusban tetten érhetők, melyek végül az endothel immun-mediált „sérüléséhez” vezet. Az oxLDL a β 2GPI-vel komplexet alkotva szerepel a plakk gyulladásos folyamataiban, amelyben az FC γ -receptor útvonalon keresztül bejutnak a 'foam'-sejtekbe immunkomplex mechanizmussal az a β 2GPI antitest közvetítésével.

Tanulmányoztuk az anti-oxLDL antitestek jelenlétét és azok potenciális prediktív értékét akut coronaria szindrómában. Munkánk során célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk és elemezzük az összefüggéseket az anti-oxLDL antitestek szintje, valamint a stabil coronaria betegség illetve az akut, életet fenyegető coronaria szindróma (instabil angina, STEMI, NSTEMI) között. Az anti-oxLDL antitest titer jelentős emelkedést mutatott mind akut coronaria szindrómában, mind stabil coronaria betegségben a kontrollok értékeihez viszonyítva. Azokban a betegekben, akiknél a hospitalizáció során klinikailag instabil és magas rizikójú szövődmények jelentek meg (keringési elégtelenség, sürgős coronaria intervenció igény, malignus ritmuszavar, rekuráló ischaemiás fájdalom, hirtelen szívhalál), szignifikánsan emelkedett anti-oxLDL antitest titereket találtunk szemben azokkal, akiknél az akut coronaria szindróma eseménytelenül zajlott. Eredményeink alapján joggal vetődik fel, hogy az anti-oxLDL antitestek hozzájárulnak az atherothromboticus események kialakulásához. Tekintettel arra, hogy stabil koronária betegségben lényegesen alacsonyabb antitestszinteket detektáltunk az akut coronaria betegséghez viszonyítva, úgy tűnik, hogy az antitestek jelentős emelkedése kapcsolatba hozható a coronaria betegség akut fázisával. Az oxLDL egy plakk-specifikus autoantigén, az egyéb, nem a coronariákat érintő betegségek, mint a daganatos betegségek, vagy az infekciók kevésbé érintik az antigén ellen irányuló autoantitestek termelését. Eredményeinket összegezve felvethető, hogy az anti-oxLDL antitest specifikus és szenzitív potenciális biomarker lehet az atherosclerosis klinikai progressziójában, ennek tisztázásához további populációs vizsgálatok szükségesek.

Az oxLDL a β 2GPI-hez hasonlóan autoantigénként szerepel a plakk gyulladásos folyamataiban, valamint komplexet alkotnak abban a folyamatban, amelyben az FC γ -receptor útvonalon keresztül bejutnak a 'foam'-sejtekbe immunkomplex mechanizmussal az a β 2GPI

antitest közvetítésével. Az általunk követett akut coronaria szindrómás betegek eredményei arra utalnak, hogy az oxLDL ellenes antitestes mechanizmus kimutathatósága összefügg a plakk aktivitásával, magával az akut coronaria szindróma kialakulásával. Ezen túlmenően összefüggést mutat a klinikum dinamikájával oly módon, hogy a nagyobb ellenanyag titerhez fokozottabb klinikai rizikó társul. Ennek magyarázata az lehet, hogy a plakkban zajló gyulladásos folyamatok a kezelés ellenére nem blokkolódnak kellő mértékben a folyamatos humoralis és cellularis aktivitás induktív triggere a 'foam'-sejtek plakkot károsító funkciójának. Ezen gyulladásos mechanizmus pontosabb megközelítésére experimentális kísérleti modellt állítottunk fel.

A tanulmány célja, hogy *in vitro* oxLDL stimulációs hatás mellett elemezze APS-s betegekben a mononukleáris sejtek szerepét az autoimmun folyamatok fenntartásában. Az értékelés elvégzéséhez megvizsgáltuk ezen sejtek proliferációs és citokin szekréciós kapacitását. A sejteket oxLDL két különböző koncentrációjával (5 és 20 $\mu\text{g/ml}$) stimuláltuk. A humán plazmában keringő oxLDL 0,1 mg/mL koncentrációban van jelen, azonban a subendotelialis térben, ahol az atherosclerosis kialakul, sokkal magasabb koncentrációkban fordul elő. Az LDL itt az extracellularis mátrixban felhalmozódik a plakk-képződéssel párhuzamosan, és intenzíven oxidálódik (19). Egy korábbi vizsgálat szerint az oxLDL dózisfüggő proliferációgátló (feltételezett citotoxikus) hatást fejt ki a human coronaria erek endothel sejteire alacsony koncentrációk (1-8 $\mu\text{g/mL}$ oxLDL) alkalmazása mellett (20). Vizsgálatainkban 5 $\mu\text{g/mL}$ oxLDL stimuláció hatására mind az APS-s betegekből, mind az egészséges kontrollokból származó sejtek proliferációja csökkent (a proliferációs indexek mindkét csoportban 1,0 alatt maradtak). A 20 $\mu\text{g/mL}$ oxLDL stimulus hatására azonban definitív, szignifikáns mononukleáris sejt proliferáció növekedés következett be az APS csoportban, míg a kontrollokból ez a válasz elmaradt. Az APS-ben megfigyelt, oxLDL stimuláció hatására bekövetkező speciális, intenzív sejtproliferációs válasz felveti annak a lehetőségét, hogy az oxLDL-nek proliferáció-indukciós hatása lehet a kórképben és feltételezhető, hogy szerepet játszik a betegség progressziója során megfigyelt akcelerált atherosclerosis patogenezisében. Következésképpen az APS-s betegeket osztályoztuk attól függően, hogy dominálónan artériás vagy vénás thromboemboliás manifesztációk jelentkeztek. A vénás APS patológiai hátterét illetően tisztán B-sejtes mechanizmusok vannak jelen, melyekre jellemző a domináló Th2 típusú immunválasz. A tanulmányban szereplő vénás APS-s betegeknél a vizsgálat idején nem zajlott thromboemboliás esemény, azonban mindegyikükönél kimutathatóak voltak a patológiás autoantitestek. Ezzel szemben az artériás APS-s betegek átfogó klinikai képét kevert etiológia jellemzi, melyben az APS

karakterisztikus mechanizmusai az atherosclerosisos folyamatokkal párhuzamosan jelennek meg. Ezekben a betegekben az akcelerált atherosclerosis az aPL antitestekkel együtt van jelen, vagyis az APS-sel kapcsolatban álló immun-mechanizmusok a plakkokban létrejött léziókat tovább erősíthetik. Tekintettel arra, hogy az $\alpha 2$ GPI autoantitesteknek patogén szerepe van APS-ben, továbbá ezekben a betegekben hyper/dyslipidaemia is megfigyelhető, valamint ezek az autoantitestek képesek megkönnyíteni az oxLDL migrációját az atheroscleroticus plakkokba, összegezve joggal feltételezzük, hogy ezek az autoantitestek hozzájárulnak az atherothromboticus események akcelerációjához.

A plazmaferezis kezelés hatékony terápiája az immunológiai krízis állapotoknak, segítségével gyors autoantitest illetve immunkomplex csökkentés érhető el. A kezelés hatása azonban komplex, lényegesen túlmutat egy-egy konkrét plazmakomponens eltávolításán. Különösen a nem szelektív aferezis technikák - a jelentős mennyiségű plazma eltávolítása révén - lényegesen mélyebben avatkoznak be a szervezet egészébe, mivel sokkal több történik, mint egyszerű plazmaredukció. Megváltozik az extra- és intravasalis folyadékterek dinamikus egyensúlyhelyezete. Az immunkomplexek eltávolításával módosul a mononukleáris fagocita rendszer kapacitása, megnő a vörösvérsejtek immunkomplex-hordozó funkciója. Eltávolításra kerülhetnek anti-idiotípus jellegű antitestek is. Az autoantitest mennyiség gyors és jelentős mértékű redukciója B-limfocita aktiválódást eredményez. Az így aktiválódott B-sejtek fokozottabban érzékenyek az immunszuppresszív kezelésre, megteremtve az alapot a plazmaferezis kezeléshez szinkronizált cyclophosphamid vagy nagy dózisú intravénás immunglobulin terápiának.

A kezelés standard terápiája a katasztrófális antifoszfolipid szindróma (CAPS) kezelésének. Mi az olyan SLE-s betegek krízisállapotainak kezelése kapcsán tudtuk tanulmányozni a kezelés hatását, akiknél aPL antitest volt kimutatható, vagy pedig teljesültek a secunder APS kritériumai is. Megállapítottuk, hogy a kezelés a kóros citokin balance normalizálódásának irányába hat, természetesen jelentős autoantitest redukció kíséretében. Ezen pozitív immunmoduláns hatás hozzájárul az SLE-ben tapasztalt pozitív aferezises hatások megértéséhez.

A plazmaferezis kezelés mellett az utóbbi években szemtanúi lehetünk a biológiai terápiák megjelenésének a szisztémás autoimmun betegek kezelésében. Joggal merül fel a kérdés, hogy vajon milyen hatással van a biológiai terápia az autoimmun betegek vasculopathiájára. RA-ban, egyéb arthritisekben és szisztémás autoimmun betegségekben felgyorsult atherosclerosis és megnövekedett cardiovascularis morbiditás és mortalitás figyelhető meg. Ennek következtében a betegek várható élettartama 3-7 évvel csökken.

Ismeretes, hogy elsősorban az alapbetegség aktivitása, a tartósan fennálló gyulladás a fő rizikófaktor e tekintetben. Nem véletlen tehát, hogy terápiás szempontból a klasszikus cardiovascularis prevenció (fogzás, dohányzás abbahagyása, vérnyomás és lipid kontroll, aspirin) mellett (előtt?) a betegségaktivitás minél gyorsabb és hatékonyabb csökkentése áll előtérben. A corticosteroidok és a methotrexat hatásai e tekintetben nem egyértelműek: önmagában mindkettő atherogen, de a RA aktivitásának hatékony csökkentése miatt a szív-érrendszerre gyakorolt összegzett hatásuk valószínűleg inkább kedvező. A biológiai szerek közül a TNF- α gátlókkal, elsősorban az infliximabbal kapcsolatban jelentek meg közlemények. A TNF-gátlók adása összességében csökkenti a cardiovascularis morbiditást és mortalitást. Az infliximab kezelés hatására javult az endothel diszfunkció és csökkent a carotis atherosclerosis mértéke. A TNF-gátlás a dyslipidaemiára is kedvezően hat, bár e tekintetben az adatok ellentmondóak. Az infliximab serkenti az érképződésben, érregenerációban szerepet játszó endothel prekursorsejtek számát és működését is. Mi az RA rituximab kezelése kapcsán vizsgáltuk az endothel funkcióra és carotis atherosclerosisra gyakorolt hatását. A rituximab kezelés az FMD gyors és tartós javulásához vezetett. Az átlagos %-os javulás a 2, 6 és 16 hét után sorrendben 30%, 22% és 81% voltak. Kismértékben a carotis IMT is javult, valamint az összkoleszterin szint 3-11%-kal csökkent, a HDL-C 14-35%-kal nőtt.

ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Komplex angiológiai módszerekkel igazoltuk primer APS szindrómában az endothel funkcionális károsodását, az atherosclerosis korai morfológiai megjelenését, és a kórosan megnövekedett érfali merevséget. Kapcsolatot találtunk az érfali reaktivitás károsodása és a carotis IMT-ban bekövetkezett kóros morfológiai növekedés között.

2. Kimutattuk, hogy az észlelt angiológiai eltérések hátterében megnövekedett endothel aktiváció igazolható a kórosan magas vWFAg szint alapján. A vénás érintettségű APS-s betegek esetében az érfali reaktivitás károsodása korrelál a vWFAg szint emelkedésének mértékével.

3. Az APS-ban Th2 irányú citokin válasz dominanciája észlelhető. A szolubilis IL-4 és IL-6 szint megemelkedik. Ezzel párhuzamosan megnövekszik a regulatív IL-10+ differenciálódást hordozó CD4+ és CD8+ sejtek aránya is. Az APS-ban észlelhető immunológiai folyamat „elkötelezettségét” jelzi a markáns CD4+IL10+ és CD8+IL10+ mellett mutakozó alacsony Th0 (CD4+/IFN- γ +/IL-4+) és Tc0 (CD8+/IFN- γ +/IL-4+) sejtarány. A folyamat komplexitását jelzi az oxLDL hatására bekövetkező Th1 típusú differenciálódás (IL-2), valamint az artériás érintettségű APS-ben észlelhető IL-1 dominancia, mely a „klasszikus” atheroscleroticus útvonal felerősödését jelzi.

4. A fenti immunológiai sajátosságok összefüggést mutatnak a vasculaturát érintő kóros funkcionális és morfológiai viszonyokkal. Az artéria carotis megvastagodása, az érfali merevséget jelző PWV felgyorsulása és az AIX megnövekedése szoros összefüggést mutat az emelkedett szolubilis IL-4 szérumszintekkel. A CD8+ sejtek közül az IL-10+ sejtarány jobb funkcionális állapotot jelző érfali merevséggel mutat összefüggést, ezzel szemben az IL-10 negativitás a rosszabb artériás stiffness markere.

5. A 101 szisztémás betegre kiterjesztett komplex angiológiai vizsgálat azt igazolta, hogy az alkalmazott módszerekkel az autoimmun vasculopathia jól diagnosztizálható. Az összevetések azt mutatják, hogy a károsodott érfali reaktivitással igazolt kóros endothel funkció összefügg a korai morfológiai eltérések mértékével és az érfali rigiditás párhuzamos növekedésével.

6. Akut coronaria szindrómában közel 15%-os a β 2GPI antitest pozitivitás észlelhető. Ezen pozitív csoport előzetes klinikai adatai egyfelől fokozott morbiditásra utalnak, másfelől a betegek klinikuma az APS-nek megfelelően fokozott egyéb thromboticus

veszélyeztetettséget hordoz magában. E tényezők a secunder prevenció optimális antithromboticus stratégiájának megválasztását hangsúlyozzák.

7. A perifériás érbetegségben észlelhető aPL antitest pozitivitások közül az aKL antitest pozitivitás a társuló cerebrovascularis artériás manifesztációra hívja fel a figyelmet.

8. Akut coronaria szindrómában az oxLDL ellenes autoantitestek szintje jelentősen megemelkedik a stabil coronaria szintekhez képest. Az emelkedett anti-oxLDL szint a hospitális szak magasabb cardiovascularis rizikójával mutat összefüggést: rekuráló ischaemia, ritmuszavar, szívelégtelenség és gyakori sürgős intervenciós igény. Az eredmények prognosztikai hasznosíthatóság lehetőségét vetik fel.

9. Experimentális modellben vizsgálva APS-s betegek limfocitáit az oxLDL aktiválja. Ennek hatására magas proliferációs aktivitás észlelhető, valamint megnő az IL-2 citokin szekréció.

10. SLE-hez társuló aPL antitest pozitivitás vagy secunder APS esetén alkalmazott plazmaferézis terápia gyorsan és effektíven csökkenti az IgG típusú aKL ellenes antitestek szintjét. A kezelés hatására a kiinduláskor észlelhető Th2 dominancia csökken, az IFN- γ /IL-10 és az IFN- γ /IL-4 arány a kóros egyensúlyi állapot javulását jelzi.

11. A szisztémás autoimmun betegségek kezelésébe jelenleg bevonuló biológiai terápiák közül a rheumatoid arthritisben alkalmazott rituximab (anti-CD20 biológiai terápia) pozitív angiológiai hatásokkal bír, különös tekintettel az artéria brachialis flow-mediált vazodilatációs képességére. A 16 hetes kezelési periódus végén az érfali reaktivitás kifejezett javulása figyelhető meg, felvetve e terápia hatékonyságát más típusú B-sejt mediált angiopathiára is.

JEGYZÉKEK

Az értekezésben hivatkozott közlemények

1. Asherson, R.A., Cervera, R., Piette, J.C., Shoenfeld, Y., Espinosa, G., Petri és mtsai.: Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine*. 80: 355-377, 2001.
2. Miyakis, S., Lockshin M.D., Atsumi, T., Branch, D.W., Brey, R.L., Cervera, R., Derksen, R.H.W.M., De Groot, P.G., Koike, T., Meroni, P.L., Reber, G., Shoenfeld, Y., Tincani, A., Vlachoyannopoulos, P.G., Krilis, S.A.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 4: 295-306, 2006.
3. Bick, R.L., Baker, W.F.: Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Seminars Thromb. Haemost.* 25(3): 333-350, 1999.
4. Riboldi, P., Gerosa, M., Raschi, E., Testoni, C., Meroni, P.L.: Endothelium as a target for antiphospholipid antibodies. *Immunobiology*. 207(1): 29-36, 2003.
5. Dunoyer-Geindre, S., de Moerloose, P., Galve-de Rochemonteix, B., Reber, G., Kruithof, E.K.: NFkappaB is an essential intermediate in the activation of endothelial cells by anti-beta(2)-glycoprotein 1 antibodies. *Thromb. Haemost.* 88(5): 851-857, 2002.
6. Galli, M., Comfurius, P., Maasen, C., Hemker, H.C., de Baets, M.H., Van Breda-Vrieasman, P.J.C. et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) are directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet*. 335: 1544-1547, 1990.
7. McNeil, H.P., Simpson, R.J., Chesterman, C.N., Krilis, S.A.: Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: B2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 87: 4120-4124, 1990.
8. Cosgriff, T.M., Martin, B.A.: Low functional and high antigenic antithrombin III level in patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. *Arthritis Rheumatol.* 24: 94-96, 1981
9. Freysinnet, J.M., Wiesel, M.L., Gauchy, J. Boneu B, Cazenave JP: An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effect of phospholipid on purified endothelial thrombomodulin activity – a mechanism for thrombosis. *Thrombosis Haemost.* 55: 309-316, 1986.

10. Marciniak, E., Romond, E.H.: Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood*, 74: 2426-32, 1989.
11. Meroni, P.L., Raschi, E., Testoni, C., Tincani, A., Balestrieri, G.: Antiphospholipid antibodies and the endothelium. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 27: 587-602, 2001.
12. Pierangeli, S.S., Harris, E.N.: Probing antiphospholipid-mediated thrombosis: the interplay between anticardiolipin antibodies and endothelial cells. *Lupus*, 12(7): 539-545, 2003.
13. Vaarala, O.: Antibodies to oxidised LDL. *Lupus*, 9: 202-205, 2000.
14. Hasunuma, Y., Matsuura, E., Makita, Z. és mtsai: Involvement of beta2-glycoprotein I and antibodies in oxigatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin. Exp., Immunol.* 107: 569-573, 1997.
15. Matsuura, E., Kobayashi, K., Inoue, K. et al.: Oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis. *Lupus*. 14 (9): 736-741, 2005.
16. Celermayer, D.S., Sorensem, K.E., Gooch, V.M., et al.: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 340: 1111-5, 1992.
17. Corretti, M.C., et al.: Guidelines for the Ultrasound Assesment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilatation of the Brachial Artery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39: 257-65, 2002.
18. Nagy, L., et al.: Hungarian consensus for the examination of flow-dependent, flow-mediated vasodilatation of brachial artery. *Érbetegségek*. 10: 47-50, 2003.
19. Pignoli, P., Tremoli, E., Poli, A., Oreste, P., Paoletti, R.: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 74 (6): 1399-1406, 1986.
20. Ludwig, M., Petzinger-Kruthoff, Av., Buquoy, Mv., Stumpe, K.O.: Intima Media Thickness of the Carotid Arteries: Early Pointer to Atherosclerosis and Therapeutic Endpoint. *Ultraschall in Med.* 24: 162-174, 2003.
21. Baulmann, J., Schillings, U., Rickert, S., Uen, S., Düsing, R., Illyes, M., Cziraki, A., Nickering, G., Mengden, T.: A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J. Hypertens.* 26(3): 523-8, 2008.
22. Weissberg, P.L.: Coronary Disease Atherogenesis: Current undestanding of the causes of atheroma. *Heart*. 83: 247-252, 2000.
23. Magometschnigg, D.: Blood pressure and arterial stiffness. A comparison of two devices for measuring augmentationindex and pulse wave velocity. *Wien Med. Wochenschr.* 155: 404-410, 2005.

24. Baulman, J., Homsí, R., Uen, S., Düsing, R., Fimmers, R., Vetter, H., Mengden, T.: Arterial stiffness in arterial hypertension. A new risk factor for left ventricular hypertrophy and cardiac insufficiency? *Dtsch Med. Wochenschr.* 9: 447-52, 2004.
25. Blacher, J., Pannier, B., Guérin, A.P., Marchais, S.J., Safar, M.E., London, G.M.: Carotid Arterial Stiffness as a Predictor of Cardiovascular and all- Cause Mortality in End-Stage Renal disease. *Hypertension.* 32: 570-574, 1998.
26. Lima, D.S., Sato, E.I., Lima, V.C., Miranda, R. Jr., Hatta, F.H.: Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 29: 292-7, 2002.
27. Hürlimann, D., Forster, A., Noll, G., Enseleit, F., Chenevard, R., Distler, O., Béchir, M., Spieker, L.E., Neidhart, M., Michel, B.A., Gay, R.E., Lüscher, T.F., Gay, S., Ruschitzka, F.: Anti Tumor Necrosis Factor- α Treatment Improves Endothelial Function in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Circulation.* 106: 2184-2187, 2002.
28. Vaudo, G., Marchesi, S., Gerli, R., Allegrucci, R., Giordano, A., Siepi, D., Pirro, M., Shoenfeld, Y., Schillaci, G., Mannarino, E.: Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann. Rheum. Dis.* 63(1): 31-35, 2004.
29. Moens, A.L., Goovaerts, I., Claeys, M.J., Vrints, C.J.: Flow-Mediated Vasodilation. A Diagnostic Instrument, or an Experimental Tool? *Chest.* 127: 2254-2263, 2005.
30. Kanters, S.D.J.M., Algra, A., vanLeeuwen, M.S., Banga, J.D.: Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements. *Stroke.* 28: 665–671, 1997.
31. Dér, H., Kerekes, Gy., Veres, K., Szomják, E., Soltész, P.: Arteria brachialis flow-mediált vasodilatáció, carotis intima-media vastagság és augmentációs index (AIX) összehasonlító vizsgálata. *Érbetegségek.* 3: 79-86, 2006.
32. Shoenfeld, Y., Harats, D., George, J.: Atherosclerosis and the antiphospholipid syndrome: a link unravelled? *Lupus.* 7 (Suppl): 140–143, 1998.
33. Jara, L.J., Medina, G., Vera-Lastra, O., Shoenfeld, Y.: Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 25: 79–87, 2003.
34. Vaarala, G., Alfthan, G., Jauhiainen, M., Leirisalo-Repo, M., Aho, K., Palosuo, T.: Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 341: 923–925, 1993.
35. Levy, P.J., Cooper, C.F., Gonzalez, M.F.: Massive lower extremity arterial thrombosis and acute hepatic insufficiency in a young adult with premature atherosclerosis associated with hyperlipoproteinaemia and antiphospholipid syndrome. *Angiology.* 46: 853–858, 1995.

36. Spronk, P.E., Overbosch, E.H., Schut, N.H.: Severe atherosclerotic changes, including aortic occlusion, associated with hyperhomocysteinaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 60: 699–701, 2001.
37. Evans, S.M., Brittenden, J., Adam, D.J., Ludlam, C., Bradbury, A.W.: Vascular surgical society of Great Britain and Ireland: prevalence and significance of thrombophilia in patients with intermittent claudication. *Br. J. Surg.* 86: 702–703, 1999.
38. Soltesz, P., Veres, K., Lakos, G., Kiss, E., Muszbek, L., Szegedi, G.: Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus.* 12: 302–307, 2003.
39. Lopez, D., Kobayashi, K., Merrill, J.T., Matsuura, E., Lopez, L.R.: IgG autoantibodies against beta2-glycoprotein I complexed with a lipid ligand derived from oxidized low-density lipoprotein are associated with arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin. Dev. Immunol.* 10: 203–211, 2003.
40. Veres, K., Lakos, G., Kerényi, A., Szekanecz, Z., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., Soltész, P.: Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus.* 13(6):423-7, 2004.
41. Jimenez, S., Garcia-Criado, M.A., Tassies, D., Reverter, J.C., Cervera, R., Gilabert, M.R., Zambon, D., Ros, E., Bru, C., Font, J.: Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 44: 756–761, 2005.
42. Ames, P.R., Margarita, A., Delgado Alves, J., Tommasino, C., Iannaccone, L., Brancaccio, V.: Anticardiolipin antibody titre and plasma homocysteine level independently predict intima media thickness of carotid arteries in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 11: 208–214, 2002.
43. Vlachoyiannopoulos, P.G., Kanellopoulos, P.G., Ioannidis, J.P., Tektonidou, M.G., Mastorakou, I., Moutsopoulos, H.M.: Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatology.* 42: 645–651, 2003.
44. Medina, G., Casaos, D., Jara, L.J., Vera-Lastra, O., Fuentes, M., Barile, L., Salas, M.: Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 62: 607–610, 2003.
45. Ames, P.R., Margarita, A., Sokoll, K.B., Weston, M., Brancaccio, V.: Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann. Rheum. Dis.* 64: 315–317, 2005.
46. Shoenfeld, Y., Wu, R., Dearing, L., Matsuura, E.: Are anti-oxLDL antibodies pathogenic or protective? *Circulation.* 110: 2552–2558, 2004.

47. Nicolo, D., Goldman, B.I., Monestier, M.: Reduction of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice by passive administration of antiphospholipid antibody. *Arthritis Rheum.* 48: 2974–2978, 2004.
48. Boulay, J.L., Paul W.E.: The interleukin-4 family of lymphokines. *Curr. Op. Immunol.* 4: 294-298, 1992.
49. Swain, S.L., McKenzie, D.T., Dutton, R.W., Tonkonogy, S.L., English, M.: The role of IL4 and IL5: characterization of a distinct helper T cell subset that makes IL4 and IL5 (Th2) and requires priming before induction of lymphokine secretion. *Immunol. Rev.* 102: 77-105, 1998.
50. Tonkonogy, S.L., McKenzie, D.T., Swain, S.L.: Regulation of isotype production by IL-4 and IL-5. Effects of lymphokines on Ig production depend on the state of activation of the responding B cells. *J. Immunol.* 142: 4351-60, 1989.
51. Yokota, T., Otsuka, T., Mosmann, T., Banchereau, J., DeFrance, T., Blanchard, D., De Vries, J.E., Lee, F., Arai, K.: Isolation and characterization of a human interleukin cDNA clone, homologous to mouse B-cell stimulatory factor 1 that expresses B-cell- and T-cell-stimulating activities. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 83(16): 5894-8, 1986.
52. Kishimoto, T.: Interleukin-6: from basic science to medicine 40 years in immunology. *Ann. Rev. Immunol.* 23: 1-21, 2005.
53. Hirano, T.: Interleukin-6 and its relation to inflammation and disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 62: 60-5, 1992.
54. Itoh, K., Hirohata, S.: The role of IL-10 in human B cell activation, proliferation, and differentiation. *J. Immunol.* 154: 4341-50, 1995.
55. Lotz, M.K.: Cytokines and their receptors. In: Koopman WJ ed. *Arthritis and Allied Conditions. Textbook of Rheumatology.* 14th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 436-77, 2001.

Az értekezést megalapozó in extenso közlemények

1. Laczik R, Szodoray P, Veres K, Lakos G, Sipka S, Szegedi G, **Soltész P**
Oxidized LDL induced in vitro lymphocyte activation in antiphospholipid syndrome
AUTOIMMUNITY (közlésre elfogadva) 2010

IF: 2.525**

Független idéző: 0 Összesen: 0

2. **Soltész P**, Dér H, Kerekes G, Szodoray P, Szücs G, Dankó K, Shoenfeld Y, Szegedi G, Szekanecz Z

A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases.

CLINICAL RHEUMATOLOGY 28:(6) pp. 655-662. (2009)

IF: 1.559*

Független idéző: 0 Összesen: 0

3. Szekanecz Z, Kerekes G, **Soltész P**

Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies

NAT REV RHEUMATOL 5:(12) pp. 677-84. (2009)

IF: 5.677*

Független idéző: 0 Összesen: 0

4. Kerekes G, **Soltész P**, Dér H, Veres K, Szabó Z, Végvári A, Szegedi G, Shoenfeld Y, Szekanecz Z.

Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis.

CLINICAL RHEUMATOLOGY 28:(6) pp. 705-710. (2009)

IF: 1.559*

Független idéző: 1 Összesen: 1

5. Kerekes G, **Soltész P**, Der H, Veres K, Szabo Z, Vegvari A, Shoenfeld Y, Szekanecz Z.

Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis.

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1173: pp. 814-821. (2009)

IF: 2.303*

Független idéző: 0 Összesen: 0

6. **Soltész P**, Der H, Veres K, Laczik R, Sipka S, Szegedi G, Szodoray P

Immunological features of primary anti-phospholipid syndrome in connection with endothelial dysfunction.

RHEUMATOLOGY 47:(11) pp. 1628-1634. (2008)

IF: 4.136

Független idéző: 1 Összesen: 2

7. **Soltész P**, Veres K, Laczik R, Csípő I, Lakos G, Sipka S, Szodoray P, Szegedi Gy
Autoantitestek mechanizmusok akut koronária szindrómában

CARDIOLOGIA HUNGARICA 38: pp. 3-9. (2008)

Független idéző: 0 Összesen: 0

8. **Soltesz P**, Veres K, Csípő I, Tumpek J, Laczik R, Hevér T, Szodoray P, Szegedi Gy
Autoantitestek mechanizmusok szerepe az atheroszklerózis folyamatában
METABOLIZMUS 2: pp. 57-59. (2008)
Független idéző: 0 Összesen: 0

9. Kerekes G, Szekanec Z, Der H, Sandor Z, Lakos G, Muszbek L, Csipo I, Sipka S, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Szomjak E, Veres K, Szegedi G, Shoenfeld Y, **Soltesz P**
Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity.
JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 35:(3) pp. 398-406. (2008)
IF: 3.282
Független idéző: 8 Összesen: 14

10. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, Sandor Z, Szabo Z, Vegvari A, Simkovics E, Soos L, Szentpetery A, Besenyei T, Szucs G, Szanto S, Tamasi L, Szegedi G, Shoenfeld Y, **Soltesz P**
Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis.
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1108: pp. 349-358. (2007)
IF: 1.731
Független idéző: 9 Összesen: 15

11. **Soltesz P**, Prohaszka Z, Fust G, Der H, Kerekes G, Szodoray P, Zeher M, Szekanecz Z
Vasculopathiák autoimmun vonatkozásai [The autoimmune features of vasculopathies].
ORVOSI HETILAP 148:(Suppl. 1) pp. 53-57. (2007)
Független idéző: 1 Összesen: 1

12. **Soltesz P**, Veres K, Laczik R, Der H, Csipo I, Timar O, Szomjak E, Szegedi G, Szodoray P
Evaluation of Antibodies to Oxidized Low-density Lipoprotein And Assessment of C-reactive Protein in Acute Coronary Syndrome And Stable Coronary Artery Disease..
THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS 98:(2) pp. 413-419. (2007)
IF: 3.501
Független idéző: 5 Összesen: 5

13. **Soltész P**, Veres K, Szomják E, Kerekes G, Dér H, Sándor Z, Dezső B, Dévényi K, Szekanecz Z
Catastrophic antiphospholipid syndrome (Asherson's syndrome) associated with cytokeratin 7-positive endometrial cancer.
ISRAEL MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL 9:(12) pp. 891-893. (2007)
IF: 0.577
Független idéző: 1 Összesen: 1

14. **Soltesz P**, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y.
Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome.
AUTOIMMUNITY REVIEWS 6:(6) pp. 379-386. (2007)
IF: 3.862
Független idéző: 13 Összesen: 18

15. Jako J, Komoly S, **Soltesz P**.
Plazmaferézis kezelés szisztémás autoimmun betegségekből [Plasmapheresis treatment in systemic autoimmune disorders].
ORVOSI HETILAP 148 Suppl 1: pp. 72-76. (2007)
Független idéző: 1 Összesen: 1
16. Der H, Kerekes G, Veres K, Szodoray P, Toth J, Lakos G, Szegedi G, **Soltesz P**
Impaired Endothelial Function And Increased Carotid Intima-media Thickness in Association With Elevated von Willebrand Antigen Level in Primary Antiphospholipid Syndrome.
LUPUS 16:(7) pp. 497-503. (2007)
IF: 2.248
Független idéző: 8 Összesen: 11
17. Veres K, Szomják E, Kerekes Gy, Dér H, Szerdahelyi Sz, Tumpek J, Szegedi Gy, **Soltész P**
Foszfolipid ellenes antitestek alsó végtagi perifériás érbetegségekből
ÉRBETEGSÉGEK 1: pp. 21-26. (2006)
Független idéző: 0 Összesen: 0
18. Szodoray P, Timar O, Veres K, Der H, Szomják E, Lakos G, Aleksza M, Nakken B, Szegedi G, **Soltesz P**
Th1/Th2 Imbalance, Measured by Circulating And Intracytoplasmic Inflammatory Cytokines-immunological Alterations in Acute Coronary Syndrome And Stable Coronary Artery Disease.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 64:(3) pp. 336-344. (2006)
IF: 2.090
Független idéző: 13 Összesen: 17
19. Dér H, Kerekes Gy, Veres K, Szomják E, Szegedi Gy, **Soltész P**
Artéria brachialis flow-mediált vazodilatáció és az augmentációs index (AIX₈₀) összehasonlító vizsgálata
ÉRBETEGSÉGEK 3: pp. 79-86. (2006)
Független idéző: 0 Összesen: 0
20. Veres K, Lakos G, Kerenyi A, Szekanecz Z, Szegedi G, Shoenfeld Y, **Soltesz P**
Antiphospholipid Antibodies in Acute Coronary Syndrome.
LUPUS 13:(6) pp. 423-427. (2004)
IF: 1.942
Független idéző: 13 Összesen: 21
21. **Soltesz P**, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegedi G
Evaluation of Clinical And Laboratory Features of Antiphospholipid Syndrome: a Retrospective Study of 637 Patients.
LUPUS 12:(4) pp. 302-307. (2003)
IF: 1.808
Független idéző: 24 Összesen: 32

22. **Soltesz P**, Aleksza M, Antal Szalmas P, Lakos G, Szegedi G, Kiss E
Plasmapheresis Modulates Th1/th2 Imbalance in Patients With Systemic Lupus
Erythematosus According to Measurement of Intracytoplasmic Cytokines.
AUTOIMMUNITY 35:(1) pp. 51-56. (2002)

IF: 0.921

Független idéző: 7 Összesen: 10

Az értekezést megalapozó közlemények impakt faktora: 37. 196

Az értekezés témakörében megjelent idézhető absztraktok

1. **Soltesz P**, Der H, Kerekes G, Szodoray P, Szucs G, Danko K, Shonfeld Y, Szegedi G, Szekanecz Z.
Comparative study of arterial stiffness, how-mediated vasodilation of the brachial artery and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases.
ARTHRITIS AND RHEUMATISM 58:(9) p. S523. (2008)
2. Kerekes G, **Soltesz P**, Der H, Veres K, Szabo Z, Szekanecz Z
Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction and lipid profile in rheumatoid arthritis.
ARTHRITIS AND RHEUMATISM 58:(9) p. S554. (2008)
Független idéző: 0 Összes idéző: 1
3. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, Sandor Z, Muszbek L, Csipo I, Sipka S, Seres I, Paragh G, Szomjak E, Veres K, Shoenfeld Y, Szegedi G, **Soltesz P**
Endothelial Dysfunction And Laboratory Markers of Inflammation And Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis.
ARTHRITIS AND RHEUMATISM 54:(9) pp. S362-S363. (2006)
4. Kerekes G, Der H, Sandor Z, Muszbek L, Csipo I, Sipka S, Seres I, Paragh G, Szomjak E, Veres K, Szekanecz Z, Szegedi G, **Soltesz P**
Endothelial Dysfunction And Laboratory Markers of Inflammation And Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis.
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 65: p. 305. (2006)
5. Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, Szomjak E, Veres K, Sandor Z, Szegedi G, **Soltesz P**
Endothelial dysfunction and early atherosclerosis in rheumatoid arthritis.
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 64: p. 186. (2005)
6. Veres K, Papp K, Lakos G, Szomjak E, Szekanecz Z, Szegedi G, **Soltesz P**
Association of HELLP syndrome with primary antiphospholipid syndrome.
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 62: p. 455. (2003)
7. Veres K, Lakos G, Kerenyi A, Szekanecz Z, Szegedi G, **Soltesz P**
Anti-phospholipid antibodies in acute coronary syndrome: Implications for pathogenesis and prognosis.
ARTHRITIS AND RHEUMATISM 48:(9) p. 878. (2003)
8. Veres K, Lakos G, Kerenyi A, Szegedi G, Szekanecz Z, **Soltesz P**
Anti-phospholipid antibodies in acute coronary syndrome: implications for pathogenesis and prognosis.
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 62: pp. 84-85. (2003)

9. Cervera E, Shoenfeld Y, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Landenber P, Kiss E, **Soltesz P**, Zeher M, Meroni P L, Taglietti M, Font J, Piette J, Boffa M and Graham RV Hughes
Obstretic manifestation of 1.000 patients with APS
J AUTOIMMUNITY 15(2) (2000)
10. Lakos G, Kiss E, **Soltesz P**, Gyimesi E, Gergely L, Kiss A, Szegedi G
Reactivity of platelet monoclonal antibody panel with platelets of patients with antiphospholipid syndrome.
TISSUE ANTIGENS 48:(4-II) p. PL310. (1996)
11. Lakos G, Kiss E, **Soltész P**, Gyimesi E, Gergely L, Kiss A, Szegedi Gy
Reactivity of platelet monoclonal antibody panel with platelets of patients with antiphospholipid syndrome
TISSUE ANTIGENS 48: pp. 468. (1996)

Egyéb közlemények jegyzéke

1. Toth J, Kappelmayer J, Udvardy ML, Szanto T, Szarvas M, Rejto L, **Soltesz P**, Udvardy M, Harsfalvi J

Increased platelet glucoprotein Ib number, enhanced platelet adhesion and severe ischaemia in a patient with polycythaemia vera.

PLATELETS 20:(4) pp. 282-7. (2009)

IF: 2.271*

Független idéző: 0 Összesen: 0

2. Szekanecz Z, Aleksza M, Antal-Szalmás P, **Soltész P**, Veres K, Szántó S, Szabó Z, Végvári A, Szamosi S, Lakos G, Sipka S, Szegedi G, Varga J, Szücs G.

Combined plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin treatment in systemic sclerosis for 12 months: Follow-up of immunopathological and clinical effects.

CLINICAL RHEUMATOLOGY 28:(3) pp. 347-350. (2009)

IF: 1.559*

Független idéző: 1 Összesen: 1

3. Veres K, Papp K, Lakos G, Szomjak E, Szekanecz Z, Szegedi G, **Soltesz P**

Association of HELLP syndrome with primary antiphospholipid syndrome--a case report.

CLINICAL RHEUMATOLOGY 27:(1) pp. 111-113. (2008)

IF: 1.559

Független idéző: 2 Összesen: 2

4. Varoczy L, Illes A, Kiss E, Szekanecz Z, **Soltesz P**, Sipka S, Kiss A, Udvardy M, Szegedi G, Zeher M.

Nagy dózisú kemoterápia és autolog CD34+ őssejt-transzplantáció alkalmazása súlyos felnőttkori terápiarefrakter poliszisztémás autoimmun kórképek kezelésében - az első hazai tapasztalatok [High-dose chemotherapy followed by autologous CD34+ stem cell transplantation in the treatment of severe refractory multisystem autoimmune diseases of adults--first experiences in Hungary].

ORVOSI HETILAP 149:(30) pp. 1405-1412. (2008)

Független idéző: 0 Összesen: 0

5. Timar O, **Soltesz P**, Szamosi S, Der H, Szanto S, Szekanecz Z, Szucs G

Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis.

JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 35:(7) pp. 1329-1333. (2008)

IF: 3.282

Független idéző: 2 Összesen: 3

6. Szomják E, Dér H, Kerekes G, Veres K, Dezső B, Takács I, Tóth J, Péter M, **Soltész P**

Megoldatlan terápia: komplex kezelés Buerger-kór esetén

LEGE ARTIS MEDICINAE 18: (6/7) pp. 493-497. (2008)

Független idéző: 0 Összesen: 0

7. Szomják E, Dér H, Kerekes G, Veres K, Tóth J, Olvasztó S, Hekczku C, **Soltész P**
 Multiplex obliterative vascular disease. Challenge in diagnostics and in treatment: Multiplex
 obliteratív érbetegség. Kihívás a diagnosztikában és a kezelésben
 ORVOSI HETILAP 149:(45) pp. 2135-2140. (2008)
 Független idéző: 0 Összesen: 0

8. Szekanecz Z, Aleksza M, Antal-Szalmas P, **Soltész P**, Veres K, Szanto S, Szabo Z, Vegvari
 A, Szamosi S, Lakos G, Sipka S, Szegedi G, Varga J, Szucs G
 Combined plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin treatment in systemic
 sclerosis for 12 months: follow-up of immunopathological and clinical effects.
 CLINICAL RHEUMATOLOGY 28:(3) pp. 347-350. (2008)
 IF: 1.559
 Független idéző: 1 Összesen: 1

9. Kiss E, **Soltész P**, Réti K, Poór Gy, Szegedi Gy
 Krízisállapotok szisztémás autoimmun betegségekből.
 LEGE ARTIS MEDICINAE 18:(11) pp. 751-757. (2008)
 Független idéző: 0 Összesen: 0

10. Griger Z, Szántó A, Szabó N A, **Soltész P**, Zeher M.
 Severe necrotising primary vasculitis - Case report: Súlyos nekrotizáló primer vasculitis.
 LEGE ARTIS MEDICINAE 18:(10) pp. 697-701. (2008)
 Független idéző: 0 Összesen: 0

11. Galajda Z, Dér H, Balogh E, Szentkirályi I, Tóth Z, **Soltész P**, Szentmihályi A J.
 Cardiovascular actions of a standardized polyphenol concentrate on patients undergoing
 coronary bypass grafting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.:
 Standardizált polifenol-koncentrátum keringési hatásai koszorúérműtéten átesett betegeken:
 randomizált, kettős vak-, placebokontrollos vizsgálat.
 MAGYAR SEBÉSZET 61 Suppl: pp. 41-44. (2008)
 Független idéző: 0 Összesen: 0

12. Boda Z, Farkas K, Tóth J, Jámbor L, **Soltész P**, Rázsó K, Oláh Zs, Ilonczai P, Szarvas M,
 Litauszky K, Hunyadi J, Sipos T, Kappelmayer J, Veréb Z, Rajnavölgyi É
 Autolog csontvelő-eredetű őssejtterápia eredménye előrehaladott perifériás artériás
 érbetegségekből.
 ORVOSI HETILAP 149:(12) pp. 531-540. (2008)
 Független idéző: 2 Összesen: 3

13. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, **Soltész P**, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E.
 Clinical Thrombotic Manifestations in SLE Patients With And Without Antiphospholipid
 Antibodies: A 5-year Follow-up.
 CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY 32:(2) pp. 131-137. (2007)
 IF: 2.077
 Független idéző: 4 Összesen: 5

14. Szucs G, Timar O, Szekanecz Z, Der H, Kerekes G, Szamosi S, Shoenfeld Y, Szegedi G, **Soltesz P**.

Endothelial Dysfunction Precedes Atherosclerosis in Systemic Sclerosis--relevance For Prevention of Vascular Complications.

RHEUMATOLOGY 46:(5) pp. 759-762. (2007)

IF: 4.045

Független idéző: 18 Összesen: 22

15. Barath S, **Soltesz P**, Kiss E, Aleksza M, Zeher M, Szegedi G, Sipka S

The Severity of Systemic Lupus Erythematosus Negatively Correlates With The Increasing Number of Cd4(+)cd25(high)foxp3(+) Regulatory T Cells During Repeated Plasmapheresis Treatments of Patients.

AUTOIMMUNITY 40:(7) pp. 521-528. (2007)

IF: 2.887

Független idéző: 7 Összesen: 8

16. Csapó K, Bajkó Z, Molnár S, Magyar T, **Soltész P**, Csiba L

Kardiális autonóm diszfunkció vizsgálata a hipertóniás betegekben

HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 12 (5): pp. 352-356. (2007)

Független idéző: 0 Összesen: 0

17. Bajkó Z, Csapó K, Molnár S, Magyar T, **Soltész P**, Csiba L

Kardiális hemodinamika és artériás stiffness vizsgálata a hipertóniás betegekben

HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 12 (5): pp. 357-362. (2007)

Független idéző: 0 Összesen: 0

18. Vegh J, Szodoray P, Kappelmayer J, Csipo I, Udvardy M, Lakos G, Aleksza M, **Soltesz P**, Szilagyi A, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E

Clinical And Immunoserological Characteristics of Mixed Connective Tissue Disease Associated With Pulmonary Arterial Hypertension.

SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 64:(1) pp. 69-76. (2006)

IF: 2.090

Független idéző: 3 Összesen: 4

19. Kiss E, **Soltesz P**, Der H, Kocsis Z, Tarr T, Bhattoa H, Shoenfeld Y, Szegedi G.

Reduced Flow-mediated Vasodilation as a Marker For Cardiovascular Complications in Lupus Patients.

JOURNAL OF AUTOIMMUNITY 27:(4) pp. 211-217. (2006)

IF: 2.154

Független idéző: 16 Összesen: 20

20. Kiss E, Tarr T, **Soltesz P**, Szegedi G

Krízisállapotok szisztémás lupus erythematosusban [Crisis states in systemic lupus erythematosus].

ORVOSI HETILAP 147:(51) pp. 2469-2473. (2006)

Független idéző: 0 Összesen: 1

21. Tarr T, Lakos G, **Soltész P**, Zeher M, Szegedi G, Kiss E
Szekunder antifoszfolipid szindrómával szövődött szisztémás lupus erythematosusos betegek követésével szerzett tapasztalataink
MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM 59:(3) pp. 193-199. (2006)
Független idéző: 0 Összesen: 0
22. Tarr T, Kiss E, Bótyik B, Tumpek J, **Soltész P**, Zeher M, Szekedi Gy, Lakos G
Ritkább foszfolipid/protein kofaktor elleni autoantitestek kimutatása szisztémás lupus erythematosusban
MAGYAR IMMUNOLÓGIA 5:(3) pp. 16-23. (2006)
Független idéző: 0 Összesen: 0
23. Szomják E, Dér H, Veres K, Kerekes Gy, Tóth J, Ifj. Péter M, Bakó Gy, **Soltész P**
Perifériás érbetegeink klinikai adatainak elemzése, különös tekintettel a kor- és nembeli sajátosságokra, valamint az intervenciós radiológiai beavatkozások késői eredményeire.
MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM 61: pp. 260-266. (2006)
Független idéző: 0 Összesen: 0
24. **Soltész P**
Az antifoszfolipid szindróma
HÁZIORVOSI TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 11: pp. 376-379. (2006)
Független idéző: 0 Összesen: 0
25. **Soltész P**
Antifoszfolipid szindróma
MOTESZ MAGAZIN 1: pp. 41-43. (2006)
Független idéző: 0 Összesen: 0
26. Végh J, Hegedűs I, **Soltész P**, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E
Doppler echocardiographiás vizsgálatok kevert kötőszöveti betegségekben
MAGYAR REUMATOLÓGIA 47:(1) pp. 24-30. (2006)
Független idéző: 0 Összesen: 0
27. Vegh J, Szilasi M, Soos G, Devenyi K, Dezso B, **Soltész P**, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E
Interstitialis légzőszervi betegség kevert kötőszöveti betegségben [Interstitial lung disease in mixed connective tissue disease].
ORVOSI HETILAP 146:(48) pp. 2435-2443. (2005)
Független idéző: 1 Összesen: 1
28. Tarr T, Muzes G, Pitlik E, Lakos G, Csepány T, **Soltész P**, Zeher M, Szegedi G, Kiss E
Primer antifoszfolipid szindróma: a szisztémás lupus erythematosus előfutára? [Is the primary antiphospholipid syndrome a forerunner of SLE?].
ORVOSI HETILAP 146:(5) pp. 203-207. (2005)
Független idéző: 0 Összesen: 0

29. Kerenyi A, **Soltesz P**, Veres K, Szegedi G, Muszbek L
Monitoring Platelet Function by Pfa-100 Closure Time Measurements During Thrombolytic Therapy of Patients With Myocardial Infarction.
THROMBOSIS RESEARCH 116:(2) pp. 139-144. (2005)
IF: 2.012
Független idéző: 0 Összesen: 0
30. Kerekes G, Bodolay E, Sipka S, Szomjak E, Veres K, Zeher M, Szegedi G, **Soltesz P**
Endotheldiszfunkció és korai atherosclerosis nem differenciált collagenosisban [Endothelial dysfunction and early atherosclerosis in non-differentiated collagenosis].
ORVOSI HETILAP 146:(17) pp. 791-795. (2005)
Független idéző: 0 Összesen: 1
31. Végh J, Soós G, Dévényi K, Csípő I, Dezso B, **Soltész P**, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E
Kevert kötőszöveti betegségekben jelentkező pulmonalis artériás hypertensio sikeres kezelése prostacyclinnel
MAGYAR REUMATOLÓGIA 46:(1) pp. 25-30. (2005)
Független idéző: 0 Összesen: 0
32. Veres K, Papp K, Lakos G, Szomjak E, Szegedi G, **Soltesz P**
Primer antifoszfolipid szindróma és HELLP-szindróma együttes előfordulása [Primary antiphospholipid syndrome associated with HELLP syndrome in pregnancy].
ORVOSI HETILAP 144:(27) pp. 1353-1356. (2003)
Független idéző: 2 Összesen: 3
33. Szűcs G, Szamosi S, Aleksza M, Veres K, **Soltész P**
Plasmapheresis therapy in systemic sclerosis. Plazmaferézis-kezelés szisztémás sclerosisban..
ORVOSI HETILAP 144:(45) pp. 2213-2217. (2003)
Független idéző: 0 Összesen: 0
34. **Soltesz P**, Veres K, Lakos G, Kerenyi A, Szegedi G
Foszfolipidellenes antitestek akut coronaria szindrómában [Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome].
ORVOSI HETILAP 144:(10) pp. 461-466. (2003)
Független idéző: 1 Összesen: 1
35. Kiss E, Aleksza M, Tarr T, Veres K, **Soltész P**, Zeher M, Szegedi Gy
Szisztémás lupus erythematosusos betegek plazmaferézisével szerzett klinikai tapasztalataink
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 6: pp. 15-22. (2003)
Független idéző: 0 Összesen: 0
36. Végh J, Vadász G, Miltényi Z, **Soltész P**, Tizedes F, Illés A
Incidence of valvulopathy in Hodgkin-disease patients in long-term complete remission. Valvulopathia előfordulása tartósan komplett remisszióban lévő Hodgkin-kóros betegeknél.
MAGYAR ONKOLÓGIA 46:(4) pp. 357-360. (2002)
Független idéző: 0 Összesen: 1

37. **Soltész P**, Kerényi A, Veres K, Szomják E, Végh J, Tizedes F, Muszbek L
Thrombocyta funkció monitorozása akut myocardialis infarctus thrombolyticus kezelés alatt.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 31: pp. 217-224. (2002)
Független idéző: 0 Összesen: 0
38. Bodolay E, Gaal J, Vegh J, **Soltész P**, Szodoray P, Lakos G, Nemes Z, Dezso B, Szegedi G.
Túlélés kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) [Evaluation of survival in mixed connective tissue disease (MCTD)].
ORVOSI HETILAP 143:(45) pp. 2543-2548. (2002)
Független idéző: 2 Összesen: 9
39. Bodolay E, Aleksza M, Antal-Szalmas P, Vegh J, Szodoray P, **Soltész P**, Szegedi A, Szekanecz Z
Serum cytokine levels and type 1 and type 2 intracellular T cell cytokine profiles in mixed connective tissue disease.
JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 29:(10) pp. 2136-2142. (2002)
IF: 2.987
Független idéző: 2 Összesen: 9
40. **Soltész P**, Horváth A, Veres K, Gyimesi E, Muszbek L, Szegedi GY
Lupus antikoaguláns és kardiopilin ellenes antitestek szupprimálása nagy dózisú intravénás immunglobulinnal.
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 4: pp. 74-78. (2001)
Független idéző: 0 Összesen: 0
41. Hidasi E, **Soltész P**
The effect of plasmapheresis and other immunomodulating therapies on the course of severe Guillain-Barré syndrome. Plazmaferézis és kombinált immunmoduláns terápia hatása súlyos tünetekkel járó Guillain-Barré-szindrómás betegek kórlefolására.
ORVOSI HETILAP 142:(7) pp. 335-339. (2001)
Független idéző: 0 Összesen: 0
42. Bodolay E, Lakos G, Kiss E, Végh J, **Soltész P**, Muszbek L, Szegedi Gy
Antifoszfolipid antitestek kevert kötőszöveti betegségben
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 3: pp. 54-58. (2000)
Független idéző: 0 Összesen: 0
43. **Soltész P**, Szekanecz Z, Vegh J, Lakos G, Toth L, Szakall S, Veres K, Szegedi G
Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in Cancer.
HAEMATOLOGIA (BUDAPEST) 30:(4) pp. 303-311. (2000)
IF: 0.405
Független idéző: 12 Összesen: 14
44. **Soltész P**, Veres K, Kiss E, Lakos G, Sonkoly I, Muszbek L, Szegedi G
Az antifoszfolipid-szindróma klinikai és laboratóriumi jellemzőinek összehasonlító vizsgálata [Comparative analysis of clinical and laboratory characteristics of antiphospholipid syndrome].
ORVOSI HETILAP 141:(52) pp. 2821-2825. (2000)
Független idéző: 1 Összesen: 1

45. Lakos G, Kiss E, Regeczy N, Tarjan P, **Soltesz P**, Zeher M, Bodolay E, Szucs G, Szakony S, Sipka S, Szegedi G
Antiprothrombin And Antiannexin V Antibodies Imply Risk of Thrombosis in Patients With Systemic Autoimmune Diseases..
JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 27:(4) pp. 924-929. (2000)
IF: 2.910
Független idéző: 29 Összesen: 34
46. **Soltesz P**, Szekanecz Z, Vegh J, Lakos G, Toth L, Szakall S, Veres K, Szegedi G
Antifoszfolipid katasztrófa-szindróma daganatos betegben [Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in a cancer patient].
ORVOSI HETILAP 140:(52) pp. 2917-2920. (1999)
Független idéző: 2 Összesen: 3
47. Lakos G, Kiss E, Regeczy N, Tarjan P, **Soltesz P**, Zeher M, Bodolay E, Szakony S, Sipka S, Szegedi G
Isotype Distribution And Clinical Relevance of Anti-beta2-glycoprotein I (beta2-gpi) Antibodies: Importance of IgA Isotype.
CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY 117:(3) pp. 574-579. (1999)
IF: 2.831
Független idéző: 33 Összesen: 45
48. Csipo I, Kiss E, **Soltesz P**, Antal Szalmas P, Szegedi G, Cohen JH, Taylor RP, Kawai M.
Effect of Plasmapheresis on Ligand Binding Capacity And Expression of Erythrocyte Complement Receptor Type 1 (cr1) of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (sle).
CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY 118:(3) pp. 458-464. (1999)
IF: 2.831
Független idéző: 3 Összesen: 7
49. **Soltész P**, Szomják E, Veres K, Szegedi Gy
Plazmaferézis kezelés súlyos hypertriglyceridaemiával járó hyperlipoproteinaemiákban
MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM 51: pp. 289-93. (1998)
Független idéző: 0 Összesen: 0
50. Lakos G, Kiss E, Zeher M, Regéczy N, Veres K, Tarján P, **Soltész P**, Kiss E, Sipka S, Szegedi Gy
A B2-glikoprotein I elleni antitest az antifoszfolipid szindróma specifikus laboratóriumi markere
MAGYAR BELORVOSI. ARCHÍVUM 51: pp. 307-310. (1998)
Független idéző: 0 Összesen: 0
51. Lakos G, Kiss E, Zeher M, Regéczy N, Veres K, **Soltész P**, Tarján P, Kiss A, Sipka S, Szegedi Gy
Új ELISA módszer béta2-glycoprotein I elleni autoantitestek kimutatására
KLINIKAI ÉS KÍSÉRLETES LABORATÓRIUMI MEDICINA 25: pp. 73-77. (1998)
Független idéző: 0 Összesen: 0

52. **Soltesz P**, Zeher M, Muszbek L, Szegedi G
Lupus antikoaguláns és szerzett thrombocyt "storage pool" megbetegedés egyidejű előfordulása [Simultaneous occurrence of lupus anticoagulant and acquired "storage pool" disease of thrombocytes].
ORVOSI HETILAP 135:(19) pp. 1031-1034. (1994)
Független idéző: 0 Összesen: 0
53. Ocsai H, Torok L, Csornai M, **Soltesz P**
Sneddon-syndrome - Clinical study in connection with four cases.: SNEDDON-SYNDROM - KLINISCHE STUDIE IN VERBINDUNG MIT VIER FALLEN.
ZEITSCHRIFT FÜR HAUTKRANKHEITEN 69:(7) pp. 459-462. (1994)
Független idéző: 0 Összesen: 0
54. Ocsai H, Török L, Csornai M, **Soltész P**
Sneddon-syndroma (4 kóreset kapcsán végzett klinikai tanulmány)
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 69:(5) pp. 469-473. (1993)
Független idéző: 0 Összesen: 0
55. Hajdu K, Török L, **Soltész P**, Csornai M, Tóth Á, Szelei B
A livedo racemosa jelentősége a belsőszervi betegségek felismerésében
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 69:(3) pp. 363-366. (1993)
Független idéző: 0 Összesen: 0
56. Torok L, Csornai M, **Soltesz P**, Hajdu L
Sneddon syndrome. Livedo-cerebrovascular syndrome. SNEDDON-SYNDROM. LIVEDO-ZEREBROVASKULARES SYNDROM.
ZENTRALBALATT FÜR GYNAKOLOGIE 178:(2) pp. 73-76. (1992)
Független idéző: 0 Összesen: 0
57. Török L, Csornai M, **Soltész P**, Hajdu K
Sneddon syndrome (livedo and cerebrovascular lesion).: Sneddon-syndroma (livedo és cerebrovascularis laesio).
ORVOSI HETILAP 132:(39) pp. 2161-2164. (1991)
Független idéző: 0 Összesen: 0
58. **Soltesz P**, Sonkoly I, Kiss E, Horváth A, Szegedi Gy
Lupus antikoaguláns és kardiopilin ellenes antitestek összehasonlító vizsgálata.
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 44: pp. 149-154. (1991)
Független idéző: 0 Összesen: 0
59. Sonkoly I, **Soltész P**, Muszbek L, Szegedi Gy
Monocyt prokoaguláló aktivitás systemas lupus erythematosusban.
KÍSÉRLETES ORVOSTUDOMÁNY 41: pp. 163-170. (1989)
Független idéző: 0 Összesen: 0
60. **Soltesz P**, Sonkoly I, Kiss E, Horváth A, Szegedi Gy
Foszfolipid ellenes antitestek előfordulása systemas lupus erythematosusban.
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 42: pp. 97-103. (1989)
Független idéző: 0 Összesen: 0

61. Sonkoly I, **Soltesz P**, Muszbek L, Szegedi Gy
Lupus antikoaguláns szűrővizsgálatok SLE-s betegek körében.
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 41: pp. 207-219. (1988)
Független idéző: 0 Összesen: 0

62. Horváth A, Frendl Gy, **Soltész P**, Muszbek L
Citrátos vér aktivált parciális tromboplastin idő: új automatizált teszt a heparin kezelés
monitorozására
LABOR DIAGN 15: pp. 222-226. (1988)
Független idéző: 0 Összesen: 0

Egyéb absztraktok

1. L Csiba, KR Kovács, CsC Szekeres, Z Bajkó, K Csapó, S Molnár, L Oláh, MT Magyar, D Bereczki, **P Soltész**, R Laczik, L Kardos.
Vascular morphological and functional impairments in symptom-free, non-treated hypertensive patients.
CEREBROVASCULAR DISEASES 27:(Suppl 6) p. 204. (2009)
2. KR Kovács, CsC Szekeres, Z Bajkó, K Csapó, S Molnár, L Oláh, MT Magyar, D Bereczki, R Laczik, **P Soltész**, L Kardos, L Csiba.
Morphological, cerebral haemodynamic and neuropsychological changes before and after ACEI therapy.
CEREBROVASCULAR DISEASES 27:(Suppl 6) p. 158. (2009)
3. K Csapó, Z Bajkó, Cs Szekeres, KR Kovács, L Oláh, ED Gommer, **P Soltész**, L Csiba
Changes in dynamic cerebral autoregulation before and after antihypertensive therapy.
CEREBROVASCULAR DISEASES 27:(Suppl 5) p. 37. (2009)
4. Csapo K, Szekeres C, Bajko Z, Nyitray E, **Soltesz P**, Csiba L
Cerebral hemodynamics, cognition and mood before and after antihypertensive therapy.
JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES 283:(1-2) p. 275. (2009)
5. Szekeres C C, Csapo K, Bajko Z, Kovacs K R, **Soltesz P**, Molnar S, Peterman P, Bojtor A B, Csiba L.
Autonomic nervous system and arterial stiffness in hypertensive patients.
EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 15:(Suppl. 3) p. 243. (2008)
6. L Csiba, Cs Szekeres, Z Bajko, E Nyitrai, **P Soltesz**, K Csapo
Hypertension-induced vessel wall, cerebral haemodynamical and neuropsychological alterations.
CEREBROVASCULAR DISEASES 25:(Suppl 2) p. 69. (2008)
7. Csapo K, Bajko Z, Szekeres Cs, Kovacs KR, **Soltesz P**, Csiba L
Reversible Vascular Parameters after Short-Term Therapy of Hypertension.
CEREBROVASCULAR DISEASES 25:(Suppl 1) p. 24. (2008)
8. Bajko Z, Csapo K, Szekeres C, Molnar S, Magyar M, Soltesz P, Csiba L
Baroreflex sensitivity in untreated essential hypertension.
JOURNAL OF NEUROLOGY 255:(Suppl. 2) p. 97. (2008)
9. Szarvas M, Razso K, Olah Z, Ilonczai P, Farkas K, Toth J, Jambor L, **Soltesz P**, Litauszky K, Hunyadi J, Sipos T, Kappelmayer J, Vereb Z, Rajnavolgyi E, Boda Z
Autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in severe peripheral arterial disorder: the first five patients in Hungary.
BLOOD REVIEWS 21:(Suppl. 1) pp. S91-S92. (2007)

10. Csiba L, Bajko Z, Szekeres Cs, Csapo K, **Soltesz P**
Changes of cerebral, cardiac hemodynamics and neuropsychological parameters in hypertension.
CEREBROVASCULAR DISEASES 23:(Suppl 1) p. 22. (2007)
11. Csapo K, Bajko Z, Szekeres Cs, Molnar S, Magyar MT, **Soltesz P**, Csiba L
Dysfunction of the autonomic nervous system in hypertensive patients.
CEREBROVASCULAR DISEASES 23:(Suppl 1) p. 33. (2007)
12. Csapo K, Bajko Z, Molnar S, Magyar M T, **Soltesz P**, Csiba L
Cardiac autonomic dysfunction in hypertensive patients.
EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 14:(Suppl. 1) p. 230. (2007)
13. Boda Z, Udvardy M, Razso K, Szarvas M, Farkas K, Toth J, Jambor L, **Soltesz P**, Olah Z, Ilonezai P, Hunyadi J, Sipos T, Litauszky K, Kappelmayer J, Vereb Z, Rajnavolgyi E
Autologous bone marrow-derived stem cell therapy in patients with severe peripheral arterial disorders: A pilot study.
BLOOD 110:(11) p. 2877. (2007)
14. Boda Z, Farkas K, Toth J, Jambor L, **Soltesz P**, Razso K, Sipos T, Szarvas M, Olah Z, Ilonczai P, Litauszky K, Vereb Z, Rajnavolgyi E
A pilot study with autologous bone marrow-derived stem cell transplantation (ABSCT) in patients with severe peripheral arterial disorder (SPAD).
BLOOD REVIEWS 21:(Suppl. 1) p. S75. (2007)
15. Bajko Z, Csapo K, Molnar S, Magyar T M, Nyitrai E, **Soltesz P**, Csiba L
Psychosomatic aspects of hypertension: Cardiac autonomic dysfunction and anxiety.
EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 14:(Suppl. 1) p. 228. (2007)
16. Bajko Z, Csapo K, Molnar S, Magyar T, **Soltesz P**, Csiba L
Arterial stiffness and cerebral circulation in untreated hypertension.
JOURNAL OF NEUROLOGY 254:(Suppl. 3) pp. 141-142. (2007)
17. Szucs G, Timar O, Szekanecz Z, Der H, Kerekes G, Szamos S, Shoenfeld Y, Szegedi G, **Soltesz P**.
Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis: Relevance for prevention of vascular complications.
ARTHRITIS AND RHEUMATISM 54:(9) pp. S741-S742. (2006)
18. Szucs G, Szamosi S, Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, Szanto S, Timar O, Szegedi G, **Soltesz P**.
Assessment of vascular function in systemic sclerosis: Endothelium-dependent flow-mediated and endothelium-independent functions.
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 65: p. 525. (2006)
19. Emese K, Tarr T, Lakos G, **Soltesz P**, Veres K, Zeher M, Szegedi G
A four year follow-up of antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus.
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 62: p. 454. (2003)

20. Bodolay E, Gaal J, Vegh J, Thomas B, Szodoray P, **Soltesz P**, Lakos G, Dezső B, Szekanecz Z, Szegedi G
Evaluation of survival rates in mixed connective tissue disease (MCTD).
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 62: p. 348. (2003)
21. Csípő I, Kávai M, Antal-Szalmás P, Kiss E, **Soltész P**, Szegedi Gy
Elevated levels of circulating immune complexes bound to soluble complement receptor 1 in the sera of patients with systemic lupus erythematosus
IMMUNOL LETTERS 73:(2-3) pp. 169. (2000)
22. Kerenyi A, **Soltesz P**, Muszbek L
Monitoring Platelet Function During Thrombolytic Therapy by Pfa-100 Platelet Function Analyser.
THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS Suppl. S: p. 455. (1999)

Könyvfejezetek

1. Lakos G, Kiss E, **Soltész P**, Kiss A, Gyimesi E, Gergely L, Szegedi Gy
Platelet clinical studies: Reactivity of platelet monoclonal antibody panel with platelets of patients with antiphospholipid syndrome
In: Lakos G, Kiss E, Soltész P, Kiss A, Gyimesi E, Gergely L, Szegedi Gy
Platelet clinical studies: Reactivity of platelet monoclonal antibody panel with platelets of patients with antiphospholipid syndrome.
New York: 1997. pp. 686-688.
Nyelv: Angol

2. **Soltész P**
Plazmaferézis terápia gyilkos galóca mérgezésben
In: Kakuk Gy, Kárpáti I (szerk.)
Nephrológia.
Debrecen: Airport Travel Kft., 1999. pp. 243-245.
Nyelv: Magyar

3. Kiss E, Lakos G, **Soltész P**, Szegedi Gy
Antifoszfolipid szindróma
In: Kakuk Gy, Kárpáti I (szerk.)
Nephrológia. Debrecen: Airport Travel Kft., 2000. pp. 267-272.
Nyelv: Magyar

4. Szegedi Gy, **Soltész P**
A terápiás plazmaferézis
In: Kiss István (szerk.)
Nephrológia. Medintel Kiadó, 2003.
Nyelv: Magyar

5. **Soltész P**
Az antifoszfolipid szindróma
In: Gömör B (szerk.)
Reumatológiai kézikönyv. 2005. pp. 465-470.
Nyelv: Magyar

6. **Soltész P**
Antifoszfolipid szindróma
In: Boda Zoltán (szerk.)
Thrombosis és vérzékenység.
Medicina Könyvkiadó. 2006. pp. 507-513.
Nyelv: Magyar

7. **Soltész P**
A myocardialis infarctus gyógyszeres kezelése
In: Bakó Gy (szerk.)
Farmakoterápia.
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2007. pp. 73-84.
Nyelv: Magyar

8. Soltész P

Antifoszfolipid szindróma

In: Dr Tulassay Zsolt

Dr Tulassay Zsolt (szerk.)

A belgyógyászat alapjai.

Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2007. pp. 1066-1068.

Nyelv: Magyar

9. Soltész P

Az antifoszfolipid szindróma kezelése

In: Prof Dr Szekanecz Z, Prof Dr Czirják L (szerk.)

Immunológiai útmutató: terápiás ajánlások autoimmun kórképekben.

Meditation Kiadó Kft., 2008. pp. 133-137.

Nyelv: Magyar

10. Soltész P

Plazmaferezis kezelés szisztémás autoimmun betegségekben

In: Soltész P

Prof Dr Szekanecz Z, Prof Dr Czirják L (szerk.)

Immunológiai útmutató: terápiás ajánlások autoimmun kórképekben.

Meditation Kiadó Kft., 2008. pp. 168-173.

Nyelv: Magyar

Scientometria

Közlemények száma:	84
Első szerzős közlemények száma:	22
Utolsó szerzős közlemények száma:	21
In extenso közlemények impakt faktora:	77. 180
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése előtt:	8. 977
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése óta:	68. 203
Könyvfejezetek száma:	10
Idézettségi mutatók:	
Független citáció:	248
Összes citáció:	344

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenek előtt családomnak tartozom köszönettel: feleségemnek, gyermekeimnek és szüleimnek, akik megteremtették azt a nyugodt hátteret, amiben klinikai és tudományos kutatómunkámat végezhettem.

Külön köszönettel és hálával tartozom Prof. Dr. Szegedi Gyula akadémikus Úrnak, aki meghatározó személyiség volt klinikai és tudományos munkámban egyaránt. Neki köszönhetem, hogy már egyetemi hallgatóként bekapcsolódhattam a Klinika tudományos munkájába. Segítő támogatását folyamatosan éreztem klinikai és tudományos kutatómunkámban egyaránt.

Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Muszbek László akadémikus Úrnak, aki a haemostasis diagnosztikán keresztül végig jelen volt a tudományos munkámban. Az általa beállított magas színvonalú lupus anticoagulans diagnosztika nélkülözhetetlen része volt az antifoszfolipid szindróma kutatásunknak.

Prof. Dr. Kovács László akadémikus Úr és Prof. Dr. Szűcs Géza Laboratóriumában kezdtem meg a tudományos kutatást, hálával emlékszem kezdeti buzdításaira.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Szekanecz Zoltánnak, Dr. Szodoray Péternek, Dr. Lakos Gabriellának és Dr. Kiss Emesének, akik társszerzőként nagyon sokat segítettek a tudományos munka létrejöttében.

Külön köszönetemet fejezem ki a Regionális Immunológiai Laboratórium dolgozóinak, Prof. Dr. Sipka Sándornak, Dr. Csípő Istvánnak, Dr. Gyimesi Editnek, Kovács Ildikónak, Szöllősi Lászlóné Ibolyának az immunológiai experimentális segítségükért.

Hálával tartozom a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet dolgozóinak, a lupus antikoaguláns diagnosztikában nyújtott segítségükért.

A disszertáció formai megjelenítésében Dr. Laczik Renáta és Szabó Judit nyújtottak pótolhatatlan segítséget.