

## **Immuno-inflammatoricus mechanizmusok antifoszfolipid szindróma atherothromboticus folyamataiban**

A szisztémás autoimmun betegségek akcelerált atherosclerosisral és emelkedett cardiovascularis morbiditással és mortalitással járnak. Kutatásunk során az autoimmun betegségek előfázisának tekintett nem differenciált collagenosisban szenvedő 22 beteg esetében történt artéria carotis communis intima-media vastagság (IMT), endothel-dependens, flow-mediált (FMD) és endothel-independens, nitroglycerin-mediált (NMD) vazodilatáció meghatározás. Ezeknél betegeknél az endothelium-dependens vazodilatáció szignifikáns csökkenését találtuk, viszont nem volt különbség a kontroll csoporthoz képest az endothelium-independens vazodilatáció és a carotis intima media vastagság tekintetében.

Ezen vizsgálatainkat 29 szisztémás sclerosisban szenvedő betegre is kiterjesztettük. Ebben a betegcsoportban az FMD szignifikánsan alacsonyabb volt a nemben és korban illesztett kontroll csoporthoz viszonyítva. Különbséget az NMD kapcsán nem észleltünk a két vizsgált csoport között. A sclerodermás betegek carotis intima-media vastagsága tendenciájában nagyobb volt ugyan, de nem volt szignifikáns különbség a kontrollhoz képest. Ha ezeket a paramétereket az életkorral korreláltattuk, akkor a carotis intima-media vastagság esetében szignifikáns pozitív korreláció volt kimutatható, csak úgy, mint az egészséges kontrollokban, de nem találtunk korrelációt az FMD esetén. A carotis IMT szignifikáns összefüggést mutatott a betegség fennállási idejével. Az NMD esetén szignifikáns inverz korreláció volt igazolható a betegek korával a sclerodermás betegnél.

A későbbiekben hasonló vizsgálatokat végeztünk 44 primer antifoszfolipid szindrómás betegnél, ezekben az esetekben az említett képalpító vizsgálatok mellett von Willebrand faktor antigén szintek mérése is történt vérmintákból. Az FMD primer antifoszfolipid szindrómás betegnél szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollokhoz képest, míg szignifikánsan magasabb volt a carotis intima-media vastagság és von Willebrand antigén szint ebben a beteganyagban. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy primer antifoszfolipid szindrómás betegeknél endothel károsodás és akcelerált atherosclerosis igazolható, így a vazoprotektív terápia hatékony lehet ezen betegségek kezelésében.

Mind a klasszikus, Framinghami rizikó faktorok, mind a gyulladás-asszociált faktorok szerepet játszanak a rheumatoid arthritishez társuló atherosclerosisban. A kóros carotis intima-media vastagság korai kimutatása, az FMD és az NMD is hasznos módszer az endothel diszfunkció és az atherosclerosis jelenlétének a kimutatására. Klinikánkon gondozott

rheumatoid arthritises betegeknél a carotis IMT megnövekedését és az FMD csökkenését találtuk. Az immunológiai és a metabolikus laboratóriumi markerek közül anti-CCP antitestek, az IgM rheumatoid faktor, a keringő immunkomplexek, a pro-inflammatorikus cytokinek (TNF- $\alpha$ , IL-6), Th0/Th1 T-sejtek, a homocisztein, a dyslipidaemia, a csökkent folsav és B12-vitamin szintek és a csökkent paraoxonáz aktivitás is elősegítik a vascularis betegségek kifejlődését rheumatoid arthritisben. Az endothel diszfunkció és az atherosclerosis korai diagnózisa, az immunszuppresszív kezelés, az atherosclerosis gyógyszeres kezelése, az életmód változtatás és a szoros betegkövetés segíthet csökkenteni a cardiovascularis rizikó faktorokat ebben a betegcsoportban is.

Prospektív vizsgálat történt azzal a kérdéssel, hogy az artéria brachialis flow-mediált és nitrát-mediált vazodilatációjának mértéke és az artéria carotis communis intima-media vastagsága milyen összefüggést mutat a TensioClinic arteriográffal mért augmentációs indexel és a pulzushullám terjedési sebességgel. 90 különböző típusú vascularis eltérést mutató betegnél (primer antifoszfolipid szindróma, hypertonia, diabetes mellitus, scleroderma rheumatoid arthritis) végeztük el a fenti paraméterek meghatározását. Eredményeink alapján az augmentációs index erős lineáris és szignifikáns korrelációt mutatott a flow-mediált vazodilatációval, közepesen erős szignifikáns összefüggést a carotis intima-media vastagsággal. Gyengébb, de szignifikáns összefüggés volt kimutatható a pulzushullám terjedési sebesség valamint az artéria carotis IMT között.

Az atheroscleroticus plaque kialakulásában jelenleg három autoantigént tudunk azonosítani, melyek patológiai jelentőségét experimentális és klinikai adatok egyaránt bizonyítják. Ezek az antigének a 60 kDa-os hőszokkfehérje, a B2-glycoprotein I (B2GPI) és az oxidált-LDL. Szerepük van az antigén specifikus T-sejt differenciálódási folyamatokban, valamint ellenük autoantitestes mechanizmusok indulnak be, amelyek, prothromboticus hatással bírnak és az atherosclerosis folyamatát akcelerálják. Az autoimmun betegségekben ezen tényezők mellett egyéb, betegségenként eltérő mechanizmusok vannak jelen, melyek összességében az autoimmun vasculopathiák kialakulásához vezetnek.

Kutatásaink során választ kerestünk arra, hogy a coronariák atheroscleroticus plaque-jaiban zajló gyulladásos folyamat milyen módon tükröződik a periférián. Az elvégzett vizsgálatok: C-reaktív protein, granulocita aktiváció, lymphocita szubpopulációk és ezek aktiváltsági állapotának meghatározása, keringő Th1/Th2 cytokinek és specifikus intracytoplasmaticus cytokinek. Vizsgáltuk az összefüggést az immunológiai paraméterek és a

betegség kimenetele és a mortalitása között. A vizsgálatokban 33 akut coronaria szindrómában szenvedő beteg és 62 stabil coronaria beteg vett részt. Adatainkat 58 egészséges kontroll adataival hasonlítottuk össze. Az akut coronaria szindrómás betegek esetében emelkedett CRP-értékeket és granulocytá aktivációt találtunk, a stabil coronaria betegekkel összehasonlítva. Az NK-sejtek aránya emelkedett volt, míg a T sejtek aránya kis mértékben volt emelkedett akut coronaria szindróma esetén a kontroll csoporthoz képest. Mindkét coronaria atherosclerosis esetén szignifikánsan magasabb százalékban találtunk aktivált T sejtet a kontrollokhoz képest. Az IL-1, IL4, IL-10 szintek is szignifikánsan magasabbak voltak akut coronaria szindrómában, mint a kontrollok esetén. A Th1/Th2 arány mindkét coronaria betegcsoportban a Th1 dominancia irányába tolódott el.

Ebben a két beteg-csoportban a továbbiakban újabb vizsgálatot kezdtünk, mely részeként oxidált-LDL ellenes antitest és CRP szérumszint mérések történek. Az oxidált-LDL ellenes antitestek szignifikánsan gyakrabban fordultak elő mind az akut coronaria szindrómásoknál, mind a stabil coronaria betegeknél. Az akut betegek csoportjában az anti-oxLDL szintek magasabbak voltak a nagy SD miatt, de a különbség nem volt szignifikáns. Ha tovább elemeztük az akut coronaria szindrómás betegcsoport adatait, akkor azt találtuk, hogy a klinikailag instabil betegeknél (keringési elégtelenség malignus ritmuszavarok, visszatérő ischaemiás fájdalom, sürgős coronaria intervenció szükségessége, halál) az anti-oxLDL szintek magasabbak voltak. Szintén magasabb CRP-szinteket találtunk az akut coronaria szindrómában a stabil coronaria betegséghez képest. Pozitív korreláció volt kimutatható az oxLDL antitestek és a CRP között az akut és a stabil coronaria betegekben egyaránt. A két biomarker közötti asszociáció az akut coronaria betegeknél erősebbnek adódott. Eredményeink azt támasztják alá, hogy az oxLDL-nek, mint plaque-specifikus antigénnek a jelenléte fontos jelzője lehet akut coronaria szindrómában komplikációk kialakulásának.

Az antifoszfolipid antitestek (kardiolipin ellenes antitestek, B2-glycoprotein I ellenes antitestek) fontos szerepet játszanak a vascularis betegségek kialakulásában. Klinikánk Intenzív osztályán kezelt akut coronaria szindrómás betegek között vizsgáltuk foszfolipid ellenes antitestek előfordulását. B2GPI ellenes antitestek szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a betegcsoportban az egészséges kontrollokhoz képest, valamint ezeknek az antitesteknek a szérum koncentrációja is magasabb volt. Az IgA izotípusú B2GPI ellenes antitestek emelkedtek instabil angina és ST-elevációs myocardialis infarctus esetén, de nem találtunk szignifikáns emelkedést a nem ST-elevációs infarctusban szenvedő betegek vérmintáiban. Az

említett eltérések kifejezettebbek férfiaknál és fiatalabb korcsoportban, a nőkhöz és az idősekhez viszonyítva. Azoknál az akut coronaria szindrómás betegnél, akiknél B2GPI ellenes antitesteket tudtunk kimutatni, a korábbi anamnézisükben gyakoribb volt a stroke a előfordulása.

139 alsó végtagi perifériás obliteratív érbeteg esetében határoztuk meg a foszfolipid ellenes antitestek előfordulási gyakoriságát a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorok mellett. Lupus antikoaguláns 1 esetben fordult elő, kardiolipin ellenes antitestet 30 esetben, míg B2-glycoprotein I. ellenes ellenanyagot 41 beteg esetében lehetett kimutatni. A cardiovascularis rizikófaktorok mellett megvizsgáltuk a perifériás verőér betegek cardialis és cerebrovascularis atherothromboticus érintettségét, és összefüggést kerestünk a foszfolipid ellenes ellenanyagok jelenléte és ezen klinikai manifesztációk között. Az antifoszfolipid antitest pozitív és negatív betegcsoport nem különbözött egymástól a hagyományos rizikófaktorok előfordulási gyakoriságát illetően, azonos arányban fordultak elő hypertonia, cukorbetegség, dohányzás és lipid abnormalitások. Kardiolipin és B2-glycoprotein I. ellenes ellenanyagok jelenlétében szignifikánsan gyakoribbnak észleltük a korábbi cerebrovascularis ischaemiás megbetegedések előfordulását. Hasonló összefüggést a lupus antikoaguláns vonatkozásában nem találtunk. További érdekes összefüggésként a hypertóniás és a dohányos betegcsoportban a B2-glycoprotein I. ellenes antitestek szignifikánsan gyakoribb előfordulását észleltük.