

Szegedi Gyula

az MTA levelező tagja

Adatok a szisztémás lupus erythematosus pato- mechanizmusához és kezeléséhez

Elhangzott 1996. november 27-én

Orvostanhallgatóként, mint TDK-s kerültem a Debreceni Orvostudományi Egyetem II. sz. Belklinikájára, ahol Petrányi Gyula akadémikus terelte a figyelmemet a klinikai immunológiára és ezen belül is az autoimmun betegségek között egy nagyon színes betegségre, a szisztémás lupus erythematosusra (SLE).

Az autoimmun betegségekről akkor még meglehetősen keveset lehetett tudni, jórészt csupán annyit, hogy az immunrendszer sejtjei idegennek tekintik a gazdaszervezet bizonyos alkotórészeit, azokat megtámadják, és a támadás targetjeitől függően különböző, általában progresszív természetű kórképek alakulnak ki. Petrányi Gyula professzor az autoimmun betegségekre hazánkban az elsők között figyelt fel, nemzetközileg is új, számos megállapítást tett, és különösen szívügyének tekintette az SLE természetrajzának kutatását. Abban az időben, az 1950-as évek elején az SLE-s betegek többségét 2-3 éven belül elvesztettük, és óriási sikernek számított az, hogy a kortikoszteroid terápia meghonosodhatott, ami nemcsak tünetileg javította a betegek állapotát, de a túlélésüket is meg tudta hosszabbítani.

Petrányi professzor az elsők között felismerte az SLE-s betegek gondozásának jelentőségét, és megszervezte az SLE-s szakrendelést, amit a későbbiek során volt szerencsém vezetni.

Belgyógyász klinikusként, immunológiai érdeklődéssel végeztem kutatásaimat, szoros laboratóriumi-immunológiai kollaborációs segítséggel.

A kutatómunkám tehát döntően a poliszisztémás autoimmun betegségekre, ezen belül az SLE-re koncentrált, nem nagyon távolodva el a betegségtől és a betegekől.

Az SLE multifaktoriális poliszisztémás autoimmun betegség, amelynek előidézésében genetikai, környezeti és hormonális tényezők játszanak szerepet. Az SLE roppant változatos, színes kórkép, több alcsoportra bontható, amelynek a patomechanizmusában a különböző sejtmag, citoplazma, membrán alkotórészek ellen termelődő autoantitestek direkt károsító hatása, valamint a fokozottan képződő és a szövetekben lerakódó immunkomplexek és az autoreaktív T-sejtek destruktív hatása áll.

Akadémiai székfoglaló előadásomban mint belgyógyász immunológus azt szeretném demonstrálni, hogy lehetőségem volt kutatásaimat szorosan a betegágyhoz, a betegekhez kötni, és így közvetlenül a betegellátás problémáiból adódó kérdésekre próbáltam válaszokat keresni kollégáimmal. Ehhez építettem ki együttműködést a diagnosztikai egységekkel, elméleti intézetekkel hazai és nemzetközi téren egyaránt.

Kutatásaim kezdeti periódusában a külső tényezők SLE-t provokáló, manifestáló jelentőségével foglalkoztam, különös tekintettel a hydantoin típusú antiepileptikumok hatására. A hydantoinkezelés közben nem kis százalékban kimutatható autoantitest-képződés és autoimmun betegség, így az SLE fellépése is, ami arról győzött meg, hogy az „egészséges” populáción belül nemritkán fordul elő az ún. lupus diathesis, amit egy tartós hydantoinkezelés a felszínre hozhat. Ez autoimmun típusú szerológiai pozitívításokban vagy ennél még súlyosabb formában, így SLE formájában nyilvánulhat meg.

A hydantoin által indukált SLE és az ún. hydantoin lymphadenopathia közötti kapcsolatkeresés mellett a figyelmünket felkeltette az a tény, hogy az SLE-s betegek kórlefolyása során malignus lymphoproliferációt észleltünk. Kezdetben azt gondoltuk, hogy a fokozott autoreaktív B-lymphocytaproliferatio, továbbá a betegek gyógykezelésében alkalmazott immunszuppresszív készítmények lehetnek a felelősek a lymphoid tumorok képződéséért. A későbbiek során viszont meg kellett győződnünk arról, hogy általában az autoimmun betegségeken, így az SLE-n belül sem olyan gyakori az immunrendszer daganatos elváltozásának a társulása. Sőt, az elmúlt 20 év során azt tapasztaltuk, hogy ez a társulás a saját gondozott betegeink között meglehetősen ritka. Felmérésünk szerint saját betegeink körében 1970 előtt 189 SLE-s betegből 7-nél jelentkezett NHL (non-Hodgkin-lymphoma), míg 1970 után 417 SLE-s beteg közül egynek sem volt malignus lymphomája. Véleményünk szerint ennek a csökkenésnek a hátterében az SLE hatékonyabb kezelése állhat, melyben tendencia, hogy immunszuppresszív szereket minél rövidebb ideig adjuk.

Az SLE multifaktoriális megbetegedés, melynek etiológiájában a genetikai predispozíciónak jelentős szerepe van. A genetikai meghatározottságra utal a familiaritás, az egyetétjű ikrek közötti magas konkordancia. Ismert az SLE szoros kapcsolata örökletes komplement deficienciákkal.

Számos, elsősorban immunológiai patogenezisű megbetegedésben ismert bizonyos HLA haplotípusokkal való összefüggés, illetve úgynevezett fogékonysági gének és epitópok jelenléte. Korábbi irodalmi közlés alapján ismert, hogy az SLE legszorosabban a HLA A1,B8,DR3,C4*Q0,C4*B1 haplotípussal társul. A III. Belklinika betegeiről 1986-ban ismertettük, hogy SLE-ben összességében magasabb volt a HLA DR3 gyakorisága, mint egészségesekben, és az SLE súlyosságával párhuzamosan, különösen a veseérintettség megjelenésével, az adott betegcsoport egyre nagyobb hányadában volt kimutatható a HLA DR 3-előfordulás. A Dr. Stenszky Valériával végzett cluster-vizsgálataink során megállapítottuk azt, hogy a fiatal, 20 év alatt kezdődő betegségben szenvedő betegek alkotják a legrosszabb prognózisú betegcsoportot.

A poliszisztémás autoimmun betegségek kialakulásának – időbeli lefolyását tekintve – van egy olyan fázisa, amikor már vannak klinikai tünetek, amikor már bizonyítani lehet, hogy autoimmun mechanizmus idézi elő ezeket, de még nem éri el a betegség súlyossága azt a szintet, ami elégséges lenne egy klasszikus definitív autoimmun betegség diagnózisának felállításához. Ezt a betegségfázist nevezte el Dr. Petrányi Gyula akadémikus nem differenciált collagenosisnak (NDC), amit az irodalom ma nem differenciált autoimmun (v. kötőszöveti) betegség elnevezéssel illet.

Munkatársaimmal együtt nagy figyelmet szenteltünk az NDC tanulmányozására, és próbáltunk olyan csoportosításokat megalkotni, melyek alapján már korábban sikerülhet állást foglalni azzal kapcsolatban, hogy az NDC-ből egyáltalán kialakul-e, ha igen, milyen gyakorisággal és milyen típusú definitív poliszisztémás betegség.

Munkatársammal (Dr. Bodolay Edit) megkülönböztetett figyelmet szenteltünk egy az utóbbi 25 évben igen sok vitát kiváltó betegségre, az ugyancsak poliszisztémás, ún. kevert kötőszöveti betegségre (Mixed Connective Tissue Disease – MCTD). Az irodalmi vita – ami teljes mértékben még mára sem záródott le – akörül bontakozott ki, hogy önálló entitás-e az MCTD, vagy egy átmeneti autoimmun kórkép. Saját tapasztalatunk alapján, amit a nemzetközi irodalomban is többen támogatnak, tekintélyes számban összegyűjtött MCTD-s betegek kórlefolysa ismeretében azt állapítottuk meg, hogy az MCTD elkülönült, sajátos, önálló entitás, és ennek a kórképnek a klinikai, diagnosztikai sajátosságaihoz új adatokat tudtunk nyújtani.

Az elmúlt 25 évben munkatársaimmal kiterjedten foglalkoztunk valamennyi poliszisztémás autoimmun betegséggel; nemcsak az SLE-vel, a már említett NDC-vel és MCTD-vel, hanem a dermato/polymyositisszel, rheumatoid arthritisszel, progresszív szisztémás sclerosisszal (PSS) és a primer Sjögren-szindrómával (pSs) is.

Az említett betegségek miatt gondozott, kezelt betegeink száma alapján az egyik legnagyobb európai beteganyagot sikerült összegyűjtenünk, ami lehetőséget adott az autoimmun betegségek hosszú távú nyomon követésére, a prognosztikai és a terápiás lehetőségek effektivitásának tanulmányozására. Többek között pontos adatokat tudtunk az irodalomnak szolgáltatni a poliszisztémás autoimmun betegségek társulási hajlandóságáról. Arról, hogy a poliszisztémás autoimmun betegségek nemcsak egymással, de a szervspecifikus (főleg pajzsmirigy) autoimmun betegségekkel is jóval gyakoribb, együttes előfordulást mutatnak.

Fagocita receptorok szerepe SLE-ben

A fagocita-sejtek jelentős szerepet játszanak a nem specifikus immunitásban. Feladatuk sokrétű, melyek közül ki kell emelni a fertőzésekkel szembeni védekezést, az immunkomplexek (IK) eliminálásában betöltött feladatukat, valamint mononukleáris sejtek részéről az antigénprezentációt. Mindezeknek autoimmun megbetegedésekben, így SLE-ben is különös jelentőségük van. Az infekciós halálozás SLE-ben magas, ilyen módon a fagocita-sejtek normális számának és zavartalan működésének biztosítására kell törekednünk. Az autoantigének prezentálása poliklonális T- és B-sejt-aktivációt, majd autoantitest-termelést indít meg, mely immunkomplexek képződéséhez és felhalmozódásához vezet. Megállapítottuk, hogy monocitákon a ligand kötése az IgG-t kötő Fc-receptorhoz a ligand összetételétől függően lehet fokozott vagy csökkent, ugyanakkor a lép makrofágjainak FcR-n keresztüli IK fagocitózis SLE-ben szignifikánsan alacsony.

Az ellentmondás feloldása akkor vált lehetővé, amikor tisztázódott, hogy az FcR-ok heretogének. Az egyes osztályok, alosztályok eltérő szerkezetűek, mely sokszor a funkciójukat is meghatározza. E sokszínűség hátterében genetikai meghatározottság áll. Részben saját munkánk révén ismertté vált, hogy monocitákon az FcγRI (CD64) nagy affinitással köt monomer IgG-t, de a fagocitózisban alig vesz részt. Ugyanakkor érzékenyen és jól reagál aktíváló ágensekre. Számuk SLE-ben fokozott. Az FcγRII (CD32) az IK formában lévő IgG-t köti és fagocitálja. Ehhez hasonlóan működik az FcγRIII

(CD16), de számuk monocitán kevés. Igazoltuk, hogy SLE-ben az FcγRII-ön keresztüli monocitafagocitózis csökkent. A szöveti makrofágokon az FcγRI alig van képviselve, az FcγRIII megjelenése azonban fokozott, s szerepe a fagocitózisban meghatározóvá válik. A humán polimorfonukleáris leukocitákon döntően az FcγRII és III jelenik meg, az FcγRI száma alacsony. SLE-ben ha ritkán is, súlyos neutropénia lehet jelen, melynek okozói granulocita elleni antitestek. Kimutattuk, hogy ezek irányulhatnak az FcR-ek ellen is. SLE-ben csökkent a granulociták kemotaxisa, az ADCC-reakció. Ugyanakkor magunk is olyan eredményeket kaptunk, melyek igazolják, hogy SLE-s beteg kerigésében lévő neutrofil sejtek aktivált állapotban vannak.

Monoklonális antitestek és áramlási citometria segítségével vizsgáltuk SLE-s betegek monocitáinak és neutrofil sejtjeinek különféle FcγR expresszióját, és összefüggést kerestünk ezek mértéke, valamint a keringő IK-szintek között.

Eredményeink azt igazolták, hogy SLE-s betegek monocitáin és granulocitáin az FcγRI megjelenése fokozódott az egészségesekhez viszonyítva, s az emelkedés pozitív korrelációt mutatott a betegség klinikai aktivitásával és a szérumban mért IK-szinttel.

Irodalmi adatokból ismert, hogy aktiváló ágensek hatására leginkább az FcγRI expressziója változik. Feltételeztük, hogy a betegek magas keringő IK-szintje vagy közvetlenül, vagy közvetve indukálja a receptor megjelenését.

SLE-s neutropéniás, sorozatos infekcióban szenvedő betegeknek adtunk 1,5 ug/kg rekombináns humán granulocitakolónia-stimuláló faktort (rhG-CSF) sc. 5 napig. A kezelés hatására szignifikáns mértékben emelkedett a neutrofil sejtek száma, és javult a sejtek funkciója, melyet St. au. fagocitózisa és intracelluláris előlése révén határoztunk meg. Az rhG-CSF-rel való kezelés következtében a neutrofil sejteken jelentősen emelkedett az FcγRI-expresszió, mely szintén azt támasztja alá, hogy ez a típusú receptor érzékenyen reagál a stimuláló ágensre. Sűrűségének fokozódása a sejtaktiváció jeleként értékelhető, melyet alátámasztott a CDw65 expressziójának növekedése is. Ennek azonban a fagocitózis szempontjából kevés szerepe van.

Igazoltuk, hogy az FcγRII kifejeződése mindkét fagocita-sejten csökkent az SLE-s betegekben. Ennek szerepet kell tulajdonítanunk azon korábbi megfigyelésünk igazolására, miszerint az SLE-s monociták fagocitózisa csökkent. A csökkenés fordított korrelációt mutatott a beteg keringő IK-szintjével. Ez alapján arra következtetünk, hogy az alacsony FcγRII-expresszió egyik oka lehet a receptorok IK-val való telítődése. Ennek szerepe lehet az SLE patomechanizmusában. Az FcγRIII-at mind az egészségeseknek, mind az SLE-nek csak kis hányada jeleníti meg a monocita-sejtek felszínén, ilyen

módon az itt mért változásoknak feltehetőleg nincs funkcionális hatása. Ezzel szemben kimutattuk, hogy az Fc γ RIII kifejeződése csökken az SLE-s PMN-sejteken, s mivel ez a receptor a neutrofilek csaknem mindegyikén előfordul, feltétlen jelentősége van. A csökkenés hátterében el kell vetni az IK-k telítő szerepét, szemben az Fc γ RII esetével, ugyanis itt nem volt kimutatható korreláció az IK-szint és az Fc γ -RIII-expressziója között. Ugyanakkor az a megfigyelésünk, mely szerint egészséges PMN-sejtek Fc γ RIII expresszióját SLE-s szérummal történő inkubációja csökkentette, arra utal, hogy egyéb szolubilis faktoroknak szerepe lehet az alacsony receptorexpresszióban. Irodalmi közlés szerint az Fc γ RIII egy része leválik a sejtekről, és oldott formában a szérumból kimutatható. Ismert az Fc γ RII esetében annak genetikai szabályozottsága, ill. polimorfizmusa, melynek lehetősége nem vethető el az Fc γ RIII esetében sem.

A 1-es típusú komplement receptor jelentősége és befolyásolásának lehetőségei SLE-ben

A humán komplement receptor 1 (KR1) egy polimorf glikoprotein, egylancú transzmembrán receptor. A sejtfelszíni molekulák besorolásában a CD 35 jelölést kapta. Ligandjai a C3b és a C4b, valamint kisebb affinitással ezek inaktiválódott alakjai. A receptor kifejeződik monocitákon, neutrofil leukocitákon, B-sejteken, a glomeruláris epithel-sejtjein, valamint vörösvérsejteken. Igaz, hogy a vvs-eken a receptor sejtfelszíni sűrűsége mintegy 2-3 nagyságrenddel kisebb, mint a leukocitákon, számbeli fölényük révén mégis e sejtek képviselik a receptor legnagyobb mennyiségét a keringésben. Ezen túl ismert, hogy a vvs-ek felszínén nem homogéne oszlik el a KR1, hanem klaszterekba rendeződik, ezáltal nagy affinitással köti ligandjait. Az eritrocitákon megjelenő receptor (E-KR1) fiziológias feladata a C3b/C4b tartalmú immunkomplexek megkötése és a keringésből történő eliminálása. Emellett az I plazmafaktor kofaktoraként is szolgál, mely révén részt vesz a ligandok degradálásában. Ez lehetővé teszi az immunkomplexek átadását a fagociták számára, ahol további lebontásuk történik. Lehetővé válik az immunkomplexek B-sejtekhez történő kötődése is, melynek az antitesttermelés szabályozásában van jelentős szerepe.

SLE-ben a vvs-eken megjelenő KR1 száma és funkciója is csökken, melyet többféle módszerrel is igazoltak. Ez az immunkomplexek (IK) eltakarításának zavarához vezethet. A defektív IK-clearance hozzájárul az IK-k foko-

zott szöveti depozíciójához, melynek jelentős szerepe van az SLE és különösen a lupus nephritis patogenezisében. A KR1 receptor deficienciájának hátterében mind öröklött, mind szerzett tényezők szerepét feltételezik. A KR1 receptor strukturális és számbeli polimorfizmust is mutat. A szerkezeti polimorfizmus a ligandkötő helyek számát határozza meg, oly módon, hogy a receptor extracelluláris része 3, 4 vagy 5 azonos, ismétlődő szakaszból épül-e fel. Ezzel ellentétben a vvs-eken maga a KR1 receptorszám mutat polimorfizmust, melyet egy autoszomális, kodomináns, biallélikus rendszer kódol. Egészséges egyéneknél az allélek megoszlása a Hardy–Weinberg szabályt követi.

Vizsgálatink során 46 SLE-s betegnél történt meg az E-KR1 sűrűségi polimorfizmusának meghatározása a Cornillet által javasolt polimeráz láncreakció módszerével HindIII restrikciós endonukleázzal történt emésztést követően. Megerősítettük, hogy a KR1 numerikus polimorfizmusa SLE-s betegekben is érvényesül, mely a genetikai szabályozottság szerepére utal. Betegeink között voltak magas (HH), ill. alacsony (LL) receptorszűrűséget determináló homoizogóták csakúgy, mint HL heteroizogóták.

Ugyanakkor normál kontrollokkal összevetve, eredményeinkkel igazoltuk, hogy a genotípusok megoszlása SLE-s betegekben sem tér el az egészségesekétől.

Kimutattuk, hogy ugyanazon genotípuson belül az SLE-s eritrocitákon csökkent a KR1 receptor sejtfelszíni expressziója egészséges vvs-ekhez képest. Ez a megfigyelésünk igazolja, azt a feltételezést, miszerint szerzett tényezőknek is szerepe van a KR1-expresszió csökkenésében.

További bizonyítékként szolgált a szerzett tényezők szerepének igazolására az a megfigyelésünk, mely szerint a KR1 számbeli csökkenése a vvs-eken összefüggést mutatott lupus nephritis jelenlétével.

Emiatt kerestünk olyan eljárásokat, melyek a lupus nephritises betegekben kedvezően képesek befolyásolni a KR1 receptor sejtfelszíni expresszióját vagy működését. Irodalmi közlések szerint a receptor sejtfelszíni sűrűsége és funkcionális aktivitása között szoros a korreláció. A receptor funkcionális aktivitását Jepsen módszere szerint határoztuk meg, melynek lényege a komplementet is tartalmazó immunkomplex KR1 receptor általi megkötésének, ill. a kötés mértékének meghatározása *in vitro* előállított és 125 jódozottóppal jelzett BSA, anti-BSA komplexek felhasználásával. Állatkísérletben végzett phlebotomiák kapcsán ismert, hogy az eritropoézis serkentésének hatására növekszik a vvs-ek felszínén a KR1-expresszió. E megfigyelés alapján felteleztük, hogy a humán eritropoetin (rHuEPO) növelheti a sejtenkénti receptorszámot, illetve ezzel párhuzamosan a KR1 receptor immunkomplex-kötő képességét.

Ennek igazolására 10 anémiás, lupus nephritises nőt kezeltünk 5 héten át heti 3x50 NE /tskg dózisú Eprexszel. Igazoltuk, hogy az Eprex szignifikáns mértékben javította az SLE-s betegek E-KR1 receptorának egyébként jelentősen csökkent funkcionális aktivitását, mely pozitív korrelációt mutatott az eritropoézis stimulációját jelző retikulocitaszám-emelkedéssel. Mivel a kötési assayben a vvs-ek IK-val *in vitro* telítve voltak, a kezelés hatására megnövekedett IK-kötő képesség azt jelezte, hogy több receptornak kellett megjelennie a sejtek felszínén, és csak ez eredményezhette a ligandkötő helyek számának növekedését.

A receptor funkciójának javulásával párhuzamosan csökkent a betegek anti-ds-DNA antitest-koncentrációja. Feltételeztük, hogy a szérum anti-ds-DNA-szintjének csökkenéséért az immunkomplex clearance javulása a felelős. Nem vethető el azonban az Eprex antitesttermelésre kifejtett direkt hatásának lehetősége sem, hiszen az rHuEPO hatására javuló KR1-funkció következtében a komplexek leválása is felgyorsul, és a leváló IK-k, B-sejtek KR2 receptorához kapcsolódva az antitesttermelés down-regulációját okozhatják.

Az eritropoetin eredményes immunmoduláns hatását igazoltuk azáltal is, hogy egyértelműen javult a betegek klinikai állapota – csökkent a Se Creatinin, javult a glomeruláris filtráció, csökkent az aktivitással jól korreláló anti-ds-DNA-koncentráció, szintén csökkent a We-érték, és szignifikáns mértékben csökkent a betegség aktivitását jelző SLE-DAI score.

A komplement receptor 1 működésének javítására másik elképzelésünk a plasmapheresis alkalmazása volt. Bár az SLE nem tartozik a plasmapheresis abszolút indikációi közé, számos közleményben közölnek sikeres eseteket. Korábban magunk is beszámoltunk az SLE-ben végzett plasmapheresis indikációiról és eredményeiről követéses vizsgálatban.

Bizonyítottuk a plasmapheresis rövid és hosszú távú hatékonyságát jól kiválasztott SLE-s betegekben.

A plasmapheresis egyéb mechanizmusok mellett legfőbb hatását az autoantitestek és immunkomplexek keringésből történő gyors és hatékony eltávolítása révén fejt ki. Feltételeztük, hogy az IK-k eltávolítása következtében a vvs-eken lévő KR1-ek egy része szabaddá válik, és emiatt IK-kötő képessége *in vitro* tesztben megnő, melynek természetesen *in vivo* is jelentősége van. Ennek igazolására 5 olyan SLE-s betegnél végeztünk plasmapheresist, aki a hagyományos gyógyszeres kezelésre nem reagált, vagy akiknél gyakori relapszus lépett fel. A kezelés alatt egységesen 1 mg/tskg dózisban kaptak kortikoszteroidot, majd a plazmacserét cyclophosphamid adásával szinkronizáltuk.

Eredményeink szerint a plasmapheresis hatására szignifikáns mértékben csökkent a betegek keringő IK-szintje, s ezzel jó korrelációt mutatott a lupusos vvs-ek IK-kötésének növekedése, vagyis a KR1 receptor funkciójának javulása. A két paraméter közötti összefüggés is arra utal, hogy az IK-k eltávolításával a ligandkötő helyek száma növekedett a vörösvérsejtek felszínén megjelenő KR1-ben. Áramlási citometria és különféle monoklonális antitestek (J3D3, 1B4 és HB8592) segítségével azt is sikerült azonban igazolni, hogy érdekes módon nemcsak a receptor funkciója javul a plasmapheresis hatására, hanem a receptorok sejtfelszíni sűrűsége is. Abban az esetben, ha az IK-kötési assayben komplement forrásként a betegek saját szérumát alkalmaztuk, akkor is növekedett a plasmapheresis hatására a KR1 funkcionális aktivitása. Ez arra utal, hogy a kezelésnek pozitív hatása van a komplement rendszer aktiválódására, mely szintén hatékonyabb IK-eltakarítást eredményezhet. Ezen megfigyelés alapján úgy tartjuk, hogy az IK-kötési assay érzékeny módszer lehet a komplementaktivitás mérésére.

Túlélés SLE-ben

Az SLE-t néhány évtizede még a szakmai közvélemény is kedvezőtlen prognózist megbetegedésként tartotta számon. A túlélést mutató paraméterek azonban az elmúlt 30-40 év alatt jelentősen javultak. Míg a 60-as évek elején az 5 éves túlélés 70% körüli volt, és a betegek közel fele nem érte meg a 10. követési évet, addig a legfrissebb publikációk azt igazolják, hogy az 5 éves túlélés 93%, a 10 éves túlélési is 85% körüli. Nem ritka a 15 vagy 20 éves követésről tett közlés sem. E javulás oka összetett. Az alap kutatások lehetővé tették a betegség etiológiai faktorainak és patomechanizmusának alaposabb megismerését s ezen eredmények felhasználását a diagnózis korai felállításában, valamint a terápiában. Ismert, hogy az SLE prognózisát és a túlélést számos tényező befolyásolja. Ezek között szerepelnek a demográfiai jellemzők, különféle szociológiai és gazdasági tényezők, földrajzi különbségek.

Elsőként mértük fel nagyszámú hazai SLE-s betegcsoport túlélését, illetve a prognosztikai faktorok szerepét. Megállapítottuk, hogy az 5 és 10 éves túlélési ráták jelentős mértékben javultak 1970 óta az eltelt évtizedek során. A túlélésre jelentős hatással volt a betegek neme, valamint életkoruk a diagnózis felállításakor. A prognózis kedvezőtlenebb a 20 év alatt és az 50 év felett kezdődő esetekben is, bár az ilyen ún. időskori formák lefolyása kevésbé florid. A mortalitás a betegség első éveiben a legmagasabb. A férfiak halálozási rizikója mintegy kétszerese a nőkének. A betegség szervi manifesztációi

közül negatív prognosztikai tényezőknek találtuk a haematológiai szövőd-mények közül az anémia-, trombocitopénia- és azantifoszfolid-antitestek jelenlétét, továbbá a valvulopathiát és tüdőérintettséget. Kedvezően befolyá-solta a túlélést a bőrtünetek jelenléte, feltehetőleg azért, mert lehetővé teszik a diagnózis korai felállítását. A korábbi irodalmi eredmények nagyobb többségével szemben nem tudtuk megerősíteni a vese és a központi idegrendsze-ri érintettség negatív szerepét a túlélés tekintetében. Ennek oka az lehet, hogy mindkét szerv esetében igen jelentős heterogenitás állapítható meg a patogenezis, a hisztopatológia, a klinikai megnyilvánulások terén, melyeknek nyilvánvalóan szerepe van a prognózisban is. A hazai túlélés javulásában összességében legfontosabbnak tartjuk a betegek immunológiai centrumban történő gondozását.

Köszönetnyilvánítás

Munkatársaim közül Dr. Sonkoly Ildikó, Dr. Kiss Emese, Dr. Bodolay Edit, Dr. Szűcs Gabriella, Dr. Zeher Margit, Dr. Surányi Péter, Dr. Kávay Mária, Dr. Gyimesi Edit, Dr. Csípő István, Dr. Sipka Sándor, Kovács Ildikó segítségét és együttműködését köszönöm.