

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Kolodzey Gábor**

**A krónikus thromboemboliás pulmonális hipertónia  
komplex megközelítése: patomechanizmus, diagnosztika és  
terápiás innovációk a klinikus perspektívájából**

**DEBRECENI EGYETEM**

**LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2026**

# **DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**A krónikus thromboemboliás pulmonális hipertónia komplex  
megközelítése: patomechanizmus, diagnosztika és terápiás innovációk a  
klinikus perspektívájából**

**Kolodzey Gábor**

**Témavezető: Dr. Szük Tibor István**



**DEBRECENI EGYETEM**

**LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2026**

# TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	6
1. Bevezetés	11
2. Irodalmi áttekintés	14
2.1 A krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (CTEPH) patomechanizmusa, epidemiológia	16
2.2 Rizikófaktorok	19
2.3 Klinikai tünetek és a „rejtőzködő” természet	20
2.4 Diagnosztikai algoritmus	21
2.5 Differenciáldiagnosztika	23
2.6 Terápiás lehetőségek	23
2.7 Prognózis és utánkövetés	27
2.8 Háziorvosi és belgyógyászati szempontok	27
2.9 Genetikai háttér	28
2.10 A jobbszívfél-nyomás szerepe és mérése	30
3. Metodikák	30
3.1 Krónikus thromboembóliás pulmonális hypertónia – a rejtőzködő betegség	32
3.2 Genetikai vizsgálat krónikus tromboembóliás pulmonális hipertóniában (CTEPH) szenvedő betegek körében – egycentrumos megfigyeléses tanulmány: anyagok és módszerek	32
3.2.1. Vizsgálati terv és betegpopuláció	32
3.2.2. A CTEPH- és PE-betegek laboratóriumi vizsgálatai	32
3.2.3. A CTEPH- és PE-betegek genetikai vizsgálatai	33
3.3 Jobb kamrai nyomás mérése krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia esetén: diagnosztikai modalitások és ballonos pulmonális angioplasztika eredményeinek összehasonlítása	34
3.3.1. A vizsgálat felépítése és a beteganyag	34
3.3.2. A jobb kamrai nyomás invazív mérése	35
3.3.2.1. Jobb szív katéterezése	35

3.3.2.2. Pulmonális angiográfia invazív jobb kamrai nyomásméréssel	36
3.3.2.3. A jobb kamrai nyomás non-invazív mérése echocardiographiával	36
3.3.3. Ballonos pulmonális angioplasztika (BPA)	37
3.3.4. Klinikai vizsgálat	37
3.4. Statisztikai elemzés	37
3.5. Etikai nyilatkozat	38
4. Eredmények	39
4.1. Krónikus thromboembóliás pulmonális hipertónia – a rejtőzködő betegség	39
4.2. Genetikai vizsgálat krónikus tromboembóliás pulmonális hipertóniában (CTEPH) szenvedő betegek körében – egycentrumos megfigyeléses tanulmány: eredmények	39
4.2.1. A CTEPH-betegek jellemzői	39
4.2.2. A CTEPH kialakulása nélkül lezajlott tüdőembóliás (PE) betegek jellemzői	40
4.2.3. A laborparaméterek összehasonlítása CTEPH- és PE-betegek között	41
4.2.4. A haemostasisban és thrombosisban szerepet játszó gének vizsgálata CTEPH- és PE-betegekben	43
4.2.5. Az éreredetű betegségekkel kapcsolatos gének vizsgálata CTEPH- és PE-betegekben	48
4.2.6. A panel 1 és panel 2 génvariánsainak kombinációja CTEPH-betegekben	50
4.3. Jobb kamrai nyomás mérése krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia esetén: diagnosztikai modalitások és ballonos pulmonális angioplasztika eredményeinek összehasonlítása: eredmények	52

4.3.1. A vizsgálati populáció alapjellemzői	53
4.3.2. Pulmonális angioplasztika és terápiás válasz	58
4.3.3. Nyomásmérési eredmények összehasonlítása	59
5. Megbeszélés	64
Klinikai értelmezés	71
A különböző nyomásmérési módszerek korlátai	74
6. Összefoglalás	77
6.1. Összefoglalás – magyar nyelv	77
6.2. Summary	78
6.3. Új tudományos megállapítások	79
7. Irodalomjegyzék	81
8. Szerzői munkamegosztás betűrendben	93
9. Érdekeltségi nyilatkozat	94
10. Támogatás	94
11. Etikai nyilatkozat	94
12. Tájékozott beleegyezés	94
13. Adatelérhetőségi nyilatkozat	94
14. Kulcsszavak	95
15. Köszönetnyilvánítás	96
16. Függelék	98

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

A tudományos összefoglaló során használt rövidítések listája betűrendben, azok eredete és magyar megfelelője/rövid magyarázata.

Rövidítés	Angol jelentés	Magyar magyarázat
6MWT	6-Minute Walk Test	6 perces járásteszt, a funkcionális kapacitás felmérésére
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme	Angiotenzin-konvertáló enzim
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics	Amerikai Genetikai és Genomikai Társaság
ACVRL1	Activin A Receptor Like Type 1	Aktivin A-receptor-szerű 1-es típusú fehérje
ADAMTS13	A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 13	Diszintegrin- és metalloproteináz-13 trombospondinmotívumokkal
APPT	Activated Partial Thromboplastin Time	Aktivált parciális tromboplasztinidő
AT	Antithrombin	Antitrombin, véralvadásgátló fehérje
BMI	Body Mass Index	Testtömegindex
BMPR2	Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2	Csontmorfoгенetikus fehérje 2-es típusú receptora
BP	Blood Pressure	Vérnyomás
BPA	Balloon Pulmonary Angioplasty	Ballonos pulmonális angioplasztika, inoperábilis CTEPH-betegeknél alkalmazott intervenció
CAV1	Caveolin 1	Kaveolin-1, sejtmembrán-fehérje
CI	Cardiac Index	Szívindex, a perctérfogat testfelszínre vonatkoztatott értéke
CO	Cardiac Output	Perctérfogat, a szív által egy perc alatt pumpált vérmennyiség
CPB2	Carboxypeptidase B2	Karboxipeptidáz B2, a fibrinolízis szabályozásában szereplő enzim
CT	Computed Tomography	Komputertomográfia
CTEPH	Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	Krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia
CTPA	CT Pulmonary Angiography	CT-vel végzett pulmonális angiográfia
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Krónikus obstruktív tüdőbetegség

<b>Rövidítés</b>	<b>Angol jelentés</b>	<b>Magyar magyarázat</b>
DVT	Deep Vein Thrombosis	Mélyvénás trombózis
DNA	Deoxyribonucleic Acid	Dezoxiribonukleinsav
dPAP	Diastolic Pulmonary Artery Pressure	Diasztolés pulmonális artériás nyomás
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	Enzimhez kötött immunszorbens vizsgálat
ENG	Endoglin	Endoglin, endotélialis glikoprotein
ESC	European Society of Cardiology	Európai Kardiológus Társaság
ETSV6	ETS Variant Transcription Factor 6	ETS-variáns transzkripció faktor 6
F5	Coagulation Factor V	V. alvadási faktor
F8	Coagulation Factor VIII	VIII. alvadási faktor
F10	Coagulation Factor X	X. alvadási faktor
F12	Coagulation Factor XII	XII. alvadási faktor
F13A1	Coagulation Factor XIII A Chain	XIII-as alvadási faktor A-lánc
F13B	Coagulation Factor XIII B Chain	XIII-as alvadási faktor B-lánc
FGA	Fibrinogen Alpha Chain	Fibrinogén alfa-lánc
FGB	Fibrinogen Beta Chain	Fibrinogén béta-lánc
FGG	Fibrinogen Gamma Chain	Fibrinogén gamma-lánc
FVIII	Factor VIII	VIII-as alvadási faktor
FXIII	Factor XIII	XIII-as alvadási faktor
GDF2	Growth Differentiation Factor 2 (BMP9)	Növekedési differenciációs faktor 2 (BMP9)
GnomAD	Genome Aggregation Database	Genomaggregációs adatbázis
Rövidítés	Angol jelentés	Magyar magyarázat
HAE	Hereditary Angioedema	Öröklődő angioödéma
HFpEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction	Szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval
HFrEF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction	Szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval
HGMD	Human Gene Mutation Database	Humán génmutációs adatbázis
HMWK	High-Molecular-Weight Kininogen	Nagy molekulatömegű kininogén
HRG	Histidine-Rich Glycoprotein	Hisztidinben gazdag glikoprotein
IBM SPSS	International Business Machines – Statistical Package for the Social Sciences	IBM SPSS statisztikai szoftver

<b>Rövidítés</b>	<b>Angol jelentés</b>	<b>Magyar magyarázat</b>
IgG	Immunoglobulin G	G típusú immunglobulin
IgM	Immunoglobulin M	M típusú immunglobulin
iPAH	Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension	Idiopathiás pulmonális artériás hipertónia
IQR	Interquartile Range	Interkvartilis terjedelem (statisztikai mutató)
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	Nemzetközi Trombózis és Hemosztázis Társaság
IVC	Inferior Vena Cava	Alsó üresvéna
KCNK3	Potassium Channel Subfamily K Member 3	Káliumcsatorna K3 alegység
KNG1	Kininogen 1	Kininogén 1, véralvadási fehérje
LA	Lupus Anticoagulant	Lupus antikoaguláns
MAF	Minor Allele Frequency	Minor allél gyakoriság
MAST2	Microtubule Associated Serine/Threonine Kinase 2	Mikrotubulus-asszociált szerin/treonin kináz 2
MPL	Myeloproliferative Leukemia Protein	Mieloproliferatív leukémiához társuló fehérje
mPAP	Mean Pulmonary Artery Pressure	Átlagos pulmonális artériás nyomás
MR	Magnetic Resonance	Mágneses rezonancia képalkotás
NFE2	Nuclear Factor, Erythroid 2	Eritroid 2 nukleáris faktor
NGS	Next-Generation Sequencing	Újgenerációs szekvenálás
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide	N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid, szívelégtelenség biomarkere
NYHA	New York Heart Association	New York Heart Association-féle funkcionális státuszbesorolás
Rövidítés	Angol jelentés	Magyar magyarázat
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man	Online Mendeli Öröklődés Emberben adatbázis
PA	Pulmonary Angiography	Pulmonális angiográfia
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension	Pulmonális artériás hipertónia
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor Type 1	Plazminogénaktivátor-inhibitor 1-es típus
PAP	Pulmonary Artery Pressure	Pulmonális artériás nyomás
PC	Protein C	Protein C, természetes antikoaguláns fehérje
PCR	Polymerase Chain Reaction	Polimeráz láncreakció

<b>Rövidítés</b>	<b>Angol jelentés</b>	<b>Magyar magyarázat</b>
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure	Pulmonális kapilláris éknyomás
PE	Pulmonary Embolism	Tüdőembólia
PEA	Pulmonary Endarterectomy	Pulmonális endarterectomia, sebészi CTEPH-kezelés
PF1+2	Prothrombin Fragment 1+2	Protrombin fragmentum 1+2, a trombin képződés markere
PLG	Plasminogen	Plazminogén, a fibrinolízis előfehérjéje
PROC	Protein C Gene	Protein C gén
PROS1	Protein S Gene	Protein S gén
PS	Protein S	Protein S, természetes antikoaguláns fehérje
PVRI	Pulmonary Vascular Resistance Index	Pulmonális vaszkuláris rezisztencia-index
PVR	Pulmonary Vascular Resistance	Pulmonális vaszkuláris rezisztencia
RAP	Right Atrial Pressure	Jobb pitvari nyomás
RASA1	RAS p21 Protein Activator 1	RAS p21 fehérjeaktivátor 1
RBBB	Right Bundle Branch Block	Jobb Tawara-szár-blokk
RAA	Right Atrial Area	Jobb pitvari terület (echocardiographiás paraméter)
RHC	Right Heart Catheterization	Jobb szívfél-katéterezés (Swan–Ganz vizsgálat)
RNF213	Ring Finger Protein 213	Ring Finger Protein 213 géntermék
RV	Right Ventricle / Right Ventricular	Jobb kamra
RVD1	Right Ventricular Diameter at Basal Level	Jobb kamra bazális átmérője
SD	Standard Deviation	Szórás
SERPINA1	Serpin Family A Member 1 (Alpha-1 Antitrypsin)	Serpin A1, alfa-1-antitripszin
SERPINC1	Serpin Family C Member 1 (Antithrombin)	Serpin C1, antitrombin
SERPIND1	Serpin Family D Member 1 (Heparin Cofactor II)	Serpin D1, heparin kofaktor II
SERPINE1	Serpin Family E Member 1 (Plasminogen Activator Inhibitor Type 1)	Serpin E1, plazminogénaktivátor-inhibitor 1
SG	Swan–Ganz Catheterization	Swan–Ganz jobb szívfél-katéterezés

<b>Rövidítés</b>	<b>Angol jelentés</b>	<b>Magyar magyarázat</b>
sGC	Soluble Guanylate Cyclase	Szolubilis guanilát-cikláz, a riociguat célmolekulája
SLC2A10	Solute Carrier Family 2 Member 10	Glükóztranszporter 10 (GLUT10)
SMAD4	Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4	SMAD4 jelátviteli fehérje
SMAD9	Mothers Against Decapentaplegic Homolog 9	SMAD9 jelátviteli fehérje
SOX17	SRY-Box Transcription Factor 17	SOX17 transzkripció faktor
sPAP	Systolic Pulmonary Artery Pressure	Szisztolés pulmonális artériás nyomás
STIM1	Stromal Interaction Molecule 1	Stromális interakciós molekula 1
SD	Standard Deviation	Szórás
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion	Tricuspidalis anulus szisztolés mozgása (jobb kamra funkció paramétere)
TAT	Thrombin–Antithrombin Complex	Trombin–antitrombin komplex
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor	Szöveti faktor útvonal gátló
THBD	Thrombomodulin	Trombomodulin
THPO	Thrombopoietin	Trombopoetin, vérlemezke-termelést serkentő hormon
TIB MOLBIOL	TIB MOLBIOL Syntheselabor GmbH	Molekuláris diagnosztikai reagensek gyártója
tPA	Tissue-Type Plasminogen Activator	Szöveti típusú plazminogénaktivátor
TR	Tricuspid Regurgitation	Tricuspidalis billentyűelégtelenség
TRV	Tricuspid Regurgitation Velocity	Tricuspidalis regurgitáció sebessége
V/Q	Ventilation/Perfusion	Ventiláció/perfúzió arány vagy szcintigráfia
V/Q scan	Ventilation/Perfusion Scintigraphy	Ventilációs/perfúziós szcintigráfia, a CTEPH diagnosztika arany standardja
vWF / VWF	von Willebrand Factor	von Willebrand faktor
vWF:Ag	von Willebrand Factor Antigen	von Willebrand faktor antigén
VUS	Variant of Uncertain Significance	Bizonytalan jelentőségű genetikai variáns
WES	Whole Exome Sequencing	Teljes exomszekvenálás

## 1. Bevezetés

A pulmonális hipertónia ritka, de súlyos, potenciálisan gyógyítható kórkép, amely jelentős morbiditással és mortalitással jár, ha felismerése késik. A krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (CTEPH) a pulmonális hypertonia azon formája, amelynek hátterében legtöbbször tüdőembóliát követő inkomplett restitutio, azaz a trombusrezolúció elmaradása áll. Ennek következtében a pulmonális érrendszerben tartós nyomásemelkedés, vaszkuláris remodelling és progresszív jobb szívfél-terhelés alakul ki.

A nem specifikus tünetek – elsősorban a terhelésre jelentkező dyspnoe és fáradékonyság – miatt a diagnózis gyakran hónapokkal vagy évekkel késik, ami a betegek életkilátásait jelentősen rontja. Minél később történik meg a felismerés, annál előrehaladottabb jobb szívfél-elégtelenséggel és rosszabb funkcionális státusszal kerülnek a betegek pulmonális hipertónia centrumba, ami negatívan befolyásolja a terápiás eredményeket és a túlélést.

Kutatásaink egyik célja volt, hogy Hazánkban széles körben elérhető, tudományos igényű összefoglalót készítsünk a CTEPH korszerű diagnosztikai és terápiás lehetőségeiről, elérhetővé téve azon kollégák részére – háziorvosok, belgyógyászok, kardiológusok – akik ezen betegekkel elsőként találkozhatnak. Ezzel kívántuk elősegíteni a korai felismerést, a célzott kivizsgálást és a betegek gyors beutalását a megfelelő, multidiszciplináris szakmai háttérrel rendelkező centrumokba.

A krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (CTEPH) patomechanizmusa pontosan nem tisztázott. A CTEPH a pulmonális hipertónia azon formája, amely tüdőembóliát követően alakulhat ki, amennyiben a thrombus nem szívódik fel teljesen, hanem szervülő, fibrotikus thrombusmassza marad vissza, amely mechanikus obstrukciót és vaszkuláris remodellinget okoz.

A klasszikus tromboembóliás rizikótényezők mellett egyre nagyobb figyelem irányul a genetikai predispozícióra és a trombusrezolúció zavarát befolyásoló molekuláris és hemodinamikai folyamatokra, különös tekintettel a vaszkuláris endothel szerepére. A folyamat középpontjában az inkomplett fibrinolízis, az elégtelen endothelfunkció, valamint a kiserek másodlagos angiopathiája áll. Ezen tényezők együttesen a pulmonális vaszkuláris rezisztencia (PVR) tartós emelkedéséhez, a jobb kamra nyomás- és volumenterheléséhez, majd progresszív jobb szívfél-elégtelenséghez vezetnek.

Kutatásunk második részében a betegség genetikai hátterét új generációs szekvenálással, exom analízis segítségével vizsgáltuk, olyan gének, illetve génvariánsok után kutatva, amelyek potenciálisan patogén szereppel bírhatnak a CTEPH kialakulásában. Elemzésünk a koaguláció, a fibrinolízis és a vaszkuláris endothel-funkció szempontjából releváns génekre terjedt ki. A CTEPH és a thrombosis rizikófaktorainak jobb elkülönítése érdekében célszerű olyan betegcsoporttal összehasonlítani az eredményeket, akiknél tüdőembólia lezajlott, de CTEPH nem alakult ki. A nagyteljesítményű genetikai vizsgálati módszerek, mint például a next-generation sequencing (NGS), rendkívül hatékony eszközök a meghatározott fenotípussal összefüggő genetikai variánsok azonosítására. A teljes exom szekvenálás (whole exome sequencing, WES) a genomban található fehérjekódoló régiókra fókuszál, és lehetővé teszi olyan mutációk detektálását, amelyek kulcsfontosságú élettani útvonalakat befolyásolhatnak, például a thrombosis és a vaszkuláris homeosztázis szabályozását. Vizsgálatunk célja az volt, hogy next-generation sequencing (NGS) alkalmazásával azonosítsunk olyan géneket és genetikai variációkat, amelyek szerepet játszhatnak a CTEPH kialakulásában. Ennek során össze kívántuk hasonlítani a CTEPH-t kialakító és a PE után CTEPH nélkül maradó betegek genetikai eltéréseit, hogy feltárjuk azokat a variánsokat, amelyek összefüggésbe hozhatók a thrombusképződés, a thrombus-perzisztencia, a fibrinolízis károsodása és az endotél diszfunkció patomechanizmusával.

A vizsgálatba bevontuk azokat a betegeket, akiknél echocardiographiával felvetett CTEPH-diagnózist jobb szívfél-katéterezés (Swan-Ganz) és pulmonális angiográfia is megerősített, és akiknél segmentális/subsegmentális lokalizációjú CTEPH miatt ballonos pulmonális angioplasztika (BPA) történt. Kontrollcsoportként tüdőembólián átesett, de CTEPH-ben nem szenvedő betegek vérmintáit elemeztük, azonos populációból származó, hasonló klinikai háttérrel rendelkező egyénekkel. A két betegcsoport genetikai profiljának összehasonlítása révén a trombólízis, hemosztázis és fibrinolízis eltéréseit vizsgáltuk, további adatok nyerése céljából a CTEPH pathomechanizmusával kapcsolatban.

Mind a szűrés, mind a diagnosztika, a prognózis megítélése és az utánkövetés kulcsa a jobb szívfél-nyomás meghatározása. Hazánkban a Debreceni Egyetem Kardiológiai Klinikáján elsőként vezettük be a ballonos pulmonális angioplasztika (BPA) eljárást, amely a perifériás CTEPH kezelésére alkalmas, inoperábilis esetekben biztosít alternatív terápia lehetőségét. A beavatkozás során katéteres úton, több ülésben végzett fokozatos ballontágításokkal javítható a pulmonális áramlás és csökkenthető a nyomásterhelés. Centrumunk betegeink többsége (kb.

70%) konzekvensen elfogadja ezt a kezelési megközelítést a megfelelő előzetes értékelést és a multidiszciplináris CTEPH-team véleményezést követően. A betegek körülbelül 10%-át alkalmatlannak ítélik a BPA-ra, további 15–20%-uk pedig elutasítja a beavatkozást. Ez a tanulmány a non-invazív echocardiographiával kapott jobb kamrai nyomásméréseket hasonlítja össze az invazív technikákkal – beleértve a jobb szívfél katéterezését és a pulmonális angiográfia során végzett közvetlen nyomásmérést azokban az esetekben, ahol legalább két, esetenként három diagnosztikai módszerrel történt mérés 48 órás időablakon belül, a mérések között a klinikumban nem történt változás, sem terápia módosítás. Célunk annak a megállapítása, az irodalmi adatok megerősítése ezen speciális betegcsoportban, hogy az echocardiographia megbízhatóan helyettesítheti-e az invazív monitorozást a rutinszerű követés során, és mennyire megbízhatóan irányíthatja a terápiás döntéseket.

Kutatásaink egyik célja ezért annak azonosítása volt, mely betegek reagálnak várhatóan a legkedvezőbben a BPA-kezelésre. Eredményeink alapján a korai intervenció, a mérsékelt kiindulási PVR-érték, valamint a jó jobb kamrai funkció előre jelezheti a tartós hemodinamikai és klinikai javulást.

## 2. Irodalmi áttekintés

A krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia olyan kórkép, amely a pulmonális hipertónia spektrumán belül is különleges helyet foglal el: egyszerre jelent kihívást a diagnosztika, a patofiziológiai megértés és a terápiás megközelítés szintjén. A betegség komplexitása rávilágít arra, hogy a modern orvoslásban a siker nem csupán az új gyógyszerek vagy beavatkozások fejlesztésében rejlik, hanem abban a multidiszciplináris együttműködésben is, amely a beteg útját végigkíséri a diagnózistól a gyógyulásig.

E munka célja nem csupán a CTEPH pathomechanizmusának és kezelési lehetőségeinek tudományos bemutatása volt, hanem annak szemléltetése is, hogy a klinikai tapasztalat, a technológiai innováció és az alapkutatási eredmények integrációja miként formálja a jövő betegellátását. A CTEPH ma már nem feltétlenül egy végstádiumú, palliatív megközelítést igénylő betegség, hanem olyan entitás, amely megfelelő szakmai ismeretek és centrumfeltételek mellett gyógyíthatóvá vagy jól kezelhetővé válik.

Az elmúlt években tanúi lehettünk annak, hogy a korábban kizárólag sebészileg kezelhető kórkép terápiás palettája kiszélesedett – a ballonos pulmonális angioplastika és a célzott farmakoterápia révén egyre több beteg számára nyílik esély az életminőség javulására és a túlélés meghosszabbítására. E változások nemcsak a klinikus, hanem a kutató számára is új perspektívákat jelentenek: a betegség molekuláris alapjainak feltárása a jövő személyre szabott terápiáinak kulcsát hordozza.

A tudomány értéke végső soron abban mérhető, hogy mennyiben képes szolgálni az embert. Ha tudományos munkánk kapcsán végzett erőfeszítéseink hozzájárulnak ahhoz, hogy több CTEPH-beteg diagnózisa kerüljön felismerésre, az pedig kezelhető állapotot jelentsen, akkor elérte valódi célját.

Tudományos munkánk fókuszába a krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (CTEPH) került. Ez egy ritka, sokszor rejtőzködő kórkép, melynek jelentősége messze túlmutat előfordulásán. Bár potenciálisan jól kezelhető betegségről van szó, a diagnózis gyakran jelentős késéssel születik meg. Ennek hátterében leggyakrabban a klinikai gyanú hiánya, illetve a betegek késedelmes eljutása áll a megfelelő szakcentrumba.

A diagnosztika egyik kulcslépése a jobb szívfél nyomásviszonyainak pontos meghatározása. A CTEPH patomechanizmusa ugyanakkor komplex, és számos részlete máig

nem teljesen ismert. Jelenlegi farmakoterápiás lehetőségeink korlátozottak és nem kuratívak. Az etiopatogenezis pontosabb megértése új terápiás támadáspontok azonosítását és célzott farmakológiai fejlesztések elindítását tehetné lehetővé.

Kiemelt jelentőségű lenne továbbá a tüdőembólián átesett, de genetikai profiljuk és komplex laborparamétereik alapján magas rizikójú betegek korai azonosítása, ami elősegíthetné a CTEPH időben történő felismerését.

Az utóbbi években a ballonos pulmonális angioplasztika (BPA) kiemelkedő terápiás hatékonyságot mutatott, és a betegek döntő többsége számára új kezelési perspektívát kínál. Klinikai szempontból különösen fontos lenne azon betegcsoport azonosítása, akik rövid időablakon belül, már néhány beavatkozást követően is kiváló klinikai javulást mutatnak.

Vizsgálataink célja, hogy – a CTEPH ritkasága miatt elérhető korlátozott esetszám ellenére – további kutatások számára alapot biztosítsunk Hazánk első BPA-beavatkozásokat végző centrumából interdiszciplináris együttműködésben a klinikai tapasztalat és kutatási tevékenység szoros összekapcsolódásával fenti kérdéskörök vonatkozásában.

---

A krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (CTEPH) a pulmonális hipertónia egyik ritka, de potenciálisan gyógyítható formája. A betegség hátterében a korábban lezajlott tüdőembóliát követő inkomplett trombusrezolúció, in situ trombózis, vaszkuláris remodelling húzódik meg. Az érellenállás-növekedése tartóssá válik, pulmonális hipertóniát okoz, mely progresszív, fatális jobb szívfél-elégtelenséghez vezethet kezelés hiányában. A CTEPH gyakran „rejtőzködő” betegség, mivel tünetei nem specifikusak, azokat gyakran más kórképekkel tévesztik össze.

Egyik célkitűzésünk egy korszerű irodalmi összefoglaló készítése és széles körben elérhetővé tétele volt hazai családorvosok, belgyógyászok számára, melynek célja a CTEPH epidemiológiájának, patomechanizmusának, diagnosztikai és terápiás lehetőségeinek korszerű áttekintése, hangsúlyt helyezve a háziorvosok és belgyógyászok szerepére a korai felismerés kapcsán. A CTEPH időben történő diagnózisa és korszerű kezelése jelentősen javíthatja a betegek életminőségét és túlélését. A háziorvos és a belgyógyász az első vonalban áll, ezért edukációjuk és éberségük szerepe alapvető a kórkép felismerésében.

A pulmonális hipertónia (PH) egy heterogén betegségcsoport, amely különböző kórállapotok következményeként alakulhat ki, és amelyet a pulmonális artériás rendszerben mérhető tartós nyomásemelkedés jellemez [1]. A definíció szerint a nyugalomban mért átlagos pulmonális artériás nyomás (mPAP)  $\geq 20$  Hgmm a jobb szívfél-katéterezés (SG) során. A pulmonális hipertónia öt nagy csoportba sorolható etiológia alapján, elkülönítjük a primer pulmonális artériás hipertóniát (I), a bal szívfél betegség okozta (II), a tüdőbetegség okozta (III) eseteket, külön entitást képvisel a CTEPH (IV), illetve a tisztázatlan/multifaktoriális háttérű esetek csoportja (V) [2]. Bár a CTEPH a legritkább PH-forma, klinikai jelentősége túlmutat a ritkaságán. Ez az egyetlen csoport, amely definitív sebészi beavatkozással, pulmonális endarterectomiával (PEA) potenciálisan gyógyítható, időben alkalmazott terápiával jól kezelhető [3, 4].

### **Klinikai osztályozás**

- 1. Pulmonális artériás hipertónia (PAH)
- 2. Bal szívfél betegséggel társuló PH
- 3. Tüdőbetegséggel társuló PH
- 4. CTEPH
- 5. Tisztázatlan és/vagy multifaktoriális mechanizmusú PH

**1.ábra** Pulmonális hipertónia osztályozása (PH: pulmonális hipertónia, PAH: pulmonális artériás hipertónia, CTEPH: Krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia)

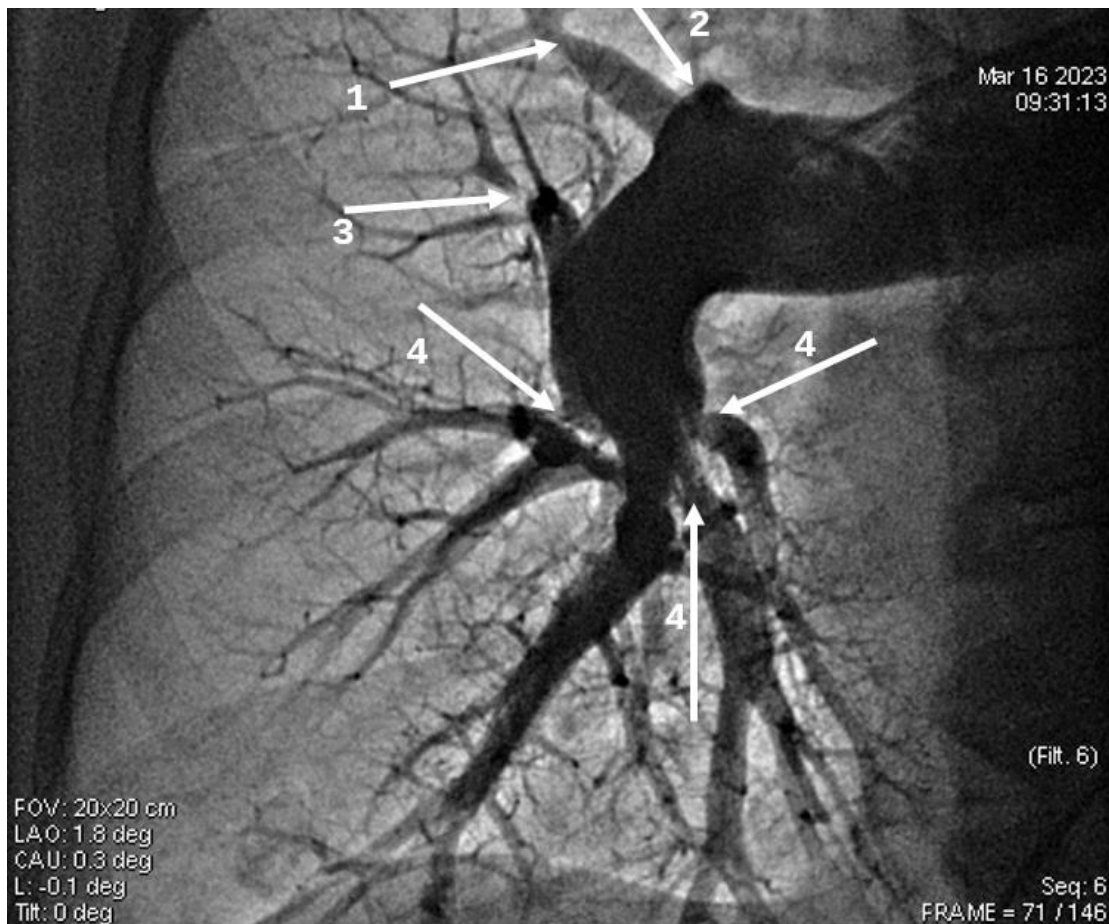
---

#### *2.1 A krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (CTEPH) patomechanizmusa, epidemiológia*

A CTEPH etiológiája pontosan nem ismert. Hátterében leggyakrabban pulmonális embólia oki szerepe feltételezhető, ugyanakkor az esetek akár 25-30%-ban anamnesztikus adat nincs tüdőembólia vonatkozásában. Ezekben az esetekben az *in situ* trombózis, mikroembolizáció, vagy a fel nem ismert, néma („szubklinikus”) tüdőembólia állhat a háttérben [5]. A tüdőembólia (PE) életet veszélyeztető tromboembóliás kórkép, amely világszerte a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás egyik gyakori oka [6,7], évi 50-100 eset/100.000 lakos az éves becsült incidenciája. Az esetek zöme háziorvosi-sürgősségi szűrőn halad át, belgyógyászaton és pulmonológián kerül döntő arányban kezelésre [8]. Az akut eseményt

követően a trombus-massza felszívódása 3 hónapon belül bekövetkezik, a pulmonális vaszkulátúra restitúciója megtörténik. Az esetek néhány százalékában a trombus resolutio inkomplett, krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia képe alakul ki [9]. A nagyobb nemzetközi regiszterek adatai szerint tüdőembóliát túléltek betegek 2-4%-ban CTEPH kerül diagnosztizálásra [10, 11, 12,13,14]. A tüdőembóliát elszenvedett betegek közül sokan nem kerülnek utánkövetésre, továbbá a diagnosztika nehézségei miatt a valódi prevalencia biztosan magasabb a regisztrált adatoknál [15, 16]. Egyes tanulmányok szerint a gyakoriság akár 6% körül mozoghat, amennyiben a tüdőembólián átesett betegek alapos utánkövetésben részesülnek [17, 18]. Bár a trombolitikus kezelés és az antikoaguláns terápia a legtöbb esetben hatékony a thrombusok feloldásában, a betegek egy részében a thrombusrezolúció inkomplett módon zajlik, ami krónikus tromboembóliás pulmonális hipertóniához (CTEPH) vezethet [19,20].

A CTEPH kialakulásának középpontjában az akut pulmonális embóliát követő trombusrezolúció zavara áll [21]. Normális körülmények között a tüdőembólia során a pulmonális artériába sodródott trombus fibrinolitikus és celluláris mechanizmusok révén teljes mértékben feloldódik [22]. Bizonyos esetekben azonban a trombus nem bomlik le teljesen, hanem krónikus organizáció és fibrotikus átalakulás révén hegesen beépül az érfalba [23]. Ez az érfalhoz tapadó, hegesen rögzült trombus részleges vagy teljes lumenelzáródást okoz, amely tartósan megemeli a pulmonális vaszkuláris rezisztenciát (PVR). Ez a progresszív kórkép a pulmonális vaszkuláris rezisztencia növekedésével, a jobb kamra funkcióromlásával és kezeletlen esetben jobb szívfél-elégtelenség kialakulásával jár [24,25,26,27]. Az elváltozások elsősorban a közepes és nagy ágak szintjén figyelhetők meg, azonban a CTEPH nem csupán „mechanikus obstrukció” eredménye. A hemodinamikai változások másodlagos kisért-angiopathiát váltanak ki a nem érintett érszakaszokban is „in situ trombózisok” fellépésével, ami hasonlít a pulmonális artériás hipertónia (PAH) morfológiai jellegzetességeihez. Ez az úgynevezett „small-vessel disease” hozzájárul a kórkép progressziójához és súlyosságához. A következmény a jobb szívfél tartós nyomásterhelése. A jobb kamra kezdetben hipertrófiával reagál, majd a nyomásfokozódás és a volumenterhelés következtében dilatál, a tricuspidalis billentyű funkcionális fokozódó elégtelensége alakul ki, kitágul a jobb pitvar, a betegség végstádiumban jobb szívfél-elégtelenség jön létre, mely vezető halálóki tényező [28, 29]. Ez a patofiziológiai láncolat teszi a betegséget súlyossá, ugyanakkor felismerése és időben történő kezelése esetén a folyamat megállítható, sőt részben reverzibilis.



**2.ábra** Perifériás léziók CTEPH beteg pulmonális angiográfiás felvételén nyilakkal jelezve: 1 „ring”-típus, 2 occlusio, 3 subtotális occlusio, 4 web-típus. (CTEPH: Krónikus tromboemboliás pulmonális hipertónia) \* DEKK, Kardiológia Klinika, a szerző saját ábrája

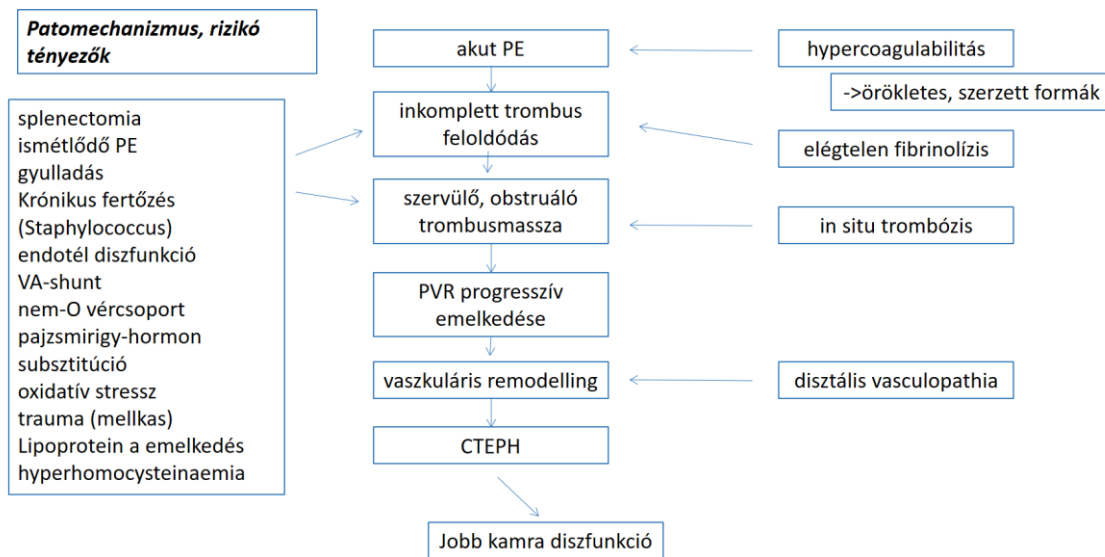
A betegség korai felismerése komoly nehézséget jelent, mert tünetei nem specifikusak, és fokozatosan, sokszor évek alatt fejlődnek ki [30]. A betegek panaszai – terhelésre jelentkező nehézlégzés, fáradtság, teljesítőképesség-csökkenés, szédülés, terhelésre jelentkező syncope, perifériás ödéma – könnyen félreértelmezhetők, és gyakran más, sokkal gyakoribb kórképekhez kötik őket [31]. Nem ritka, hogy a beteget asztmával, krónikus obstruktív tüdőbetegséggel (COPD), bal szívfél-elégtelenséggel vagy pszichoszomatikus kórképpel kezelik, miközben a háttérben valójában CTEPH áll. A diagnózis felállítása késik, a panaszok megjelenésétől átlagosan 18–24 hónappal kerülnek a pulmonális hipertónia-centrumok látóterébe. A diagnózis késői felállítása súlyos következményekkel jár, jobbszívfél-elégtelenség kezelési lehetőségei igen szerények, a mortalitás magas. Az időben történő felismerés ezzel szemben lehetőséget nyújt a kuratív sebészi kezelésre, a katéteres ballon pulmonális angioplasztikára (BPA) és a célzott gyógyszeres terápia bevezetésére. A felismerés kulcsa gyakran a háziorvos és a belgyógyász kezében van, hiszen ők találkoznak először a betegekkel, ők azok, akik a betegség

gyanúját felvethetik és a beteget specializált centrumba irányíthatják. A szívultrahang nagy segítséget jelent mind a diagnózis felvetése, mind annak elvetése kapcsán.

---

## 2.2 Rizikófaktorok

Számos rizikófaktor ismert, amely hajlamosíthat CTEPH kialakulására. A legfontosabb tényezők közé tartozik az ismételt vagy a nagy trombuszömeeggel járó pulmonális embólia, a fiatalabb életkorban lezajlott nagy trombusmennyiséggel járó esemény, nem megfelelő, rövid ideig tartó antikoagulálás, valamint a rosszindulatú daganatok jelenléte, a pulmonális mikrovaskuláris remodelling genetikai/epigenetikai tényezői. További rizikófaktor a splenectomia – funkcionális asplenia, bizonyos krónikus gyulladásos állapotok (pl. gyulladásos bélbetegség, osteomyelitis), autoimmun betegségek és antifoszfolipid-szindróma [32]. CTEPH patogenezisében a tartós gyulladás központi szerepet játszik, amely túlmutat a pulmonalis artériák mechanikus elzáródásán. Az akut tüdőembóliát követően a thrombus egy részében elmarad a fiziológiás fibrinolízis, helyette krónikus gyulladásos sejtes infiltráció, endothel diszfunkció és fibrózisos átépülés alakul ki. A gyulladásos mediátorok – különösen az interleukin-6, a tumor nekrozis faktor- $\alpha$  és az endothelin-1 – elősegítik a vasoconstrictiót és az érfali proliferációt, ami a proximális obstrukciótól függetlenül a distalis pulmonalis érhálózat remodelációjához vezet. Ennek következménye a PAH-hoz hasonló microvasculopathia kialakulása, amely magyarázatot ad a betegség progressziójára és a pulmonalis hipertonia perzisztálására sikeres sebészi kezelés után is. Megfigyelték, hogy hypothyreosisban, ventriculo-atrialis sönttel élőknel, illetve myeloproliferatív kórképekben is magasabb a kockázat. Nemzetközi CTEPH regiszterek kimutatták, hogy a nem-O vércsoportok gyakoribbak a betegek körében. Ennek hátterében a von Willebrand faktor és a VIII-as alvadási faktor magasabb plazmaszintje állhat nem-O vércsoport esetén, ami fokozott trombózishajlamhoz vezethet. Érdekesség, hogy a klasszikus vénás tromboemboliás rizikófaktorok – például Leiden-mutáció, protein C vagy S hiány – kevésbé jellemzőek CTEPH esetén [33, 34]. A nemek közötti különbség mérsékelt: férfiaknál kissé gyakoribb, de nőknél sem ritka. A pontos patomechanizmus és rizikóprofil még nem teljesen tisztázott, ami arra utal, hogy a betegség patogenezise összetett és több tényező együttes hatásának eredménye (poligénes, multifaktoriális) [35].



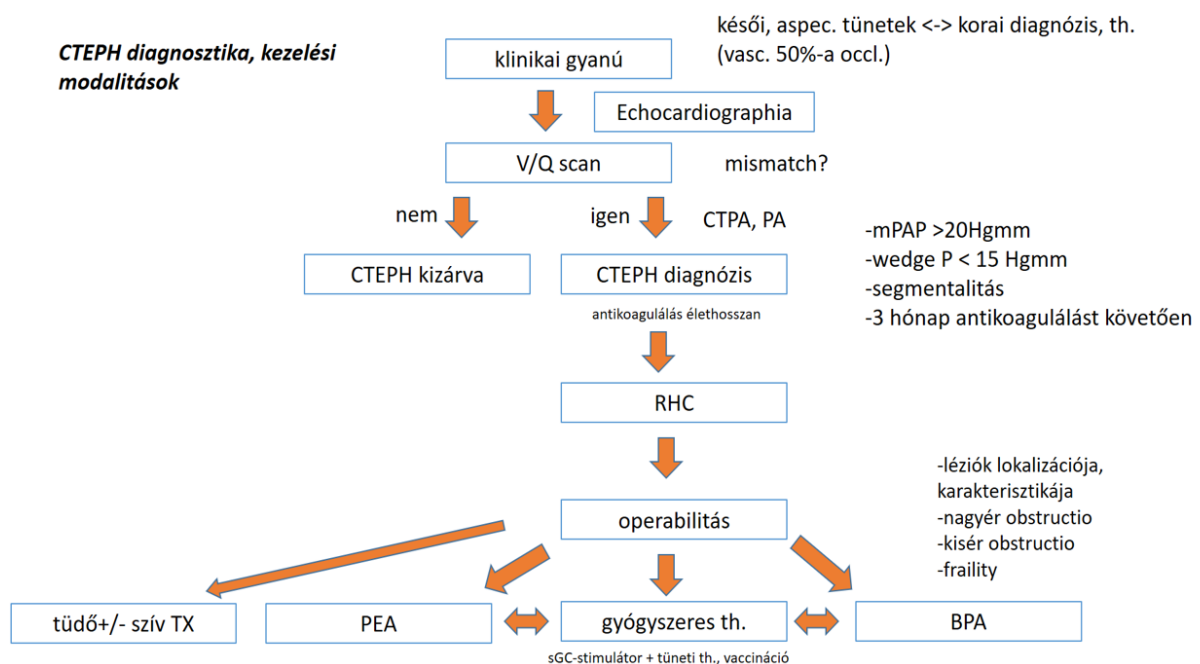
**3.ábra** CTEPH patomechanizmusa, rizikótényezők. Akut tüdőembóliát követően az inkomplett trombus rezolúció, elégtelen fibrinolízis szervülő, obstruáló trombusmassza megjelenéséhez vezet, mely a pulmonális vaszkuláris rezisztencia progresszív emelkedését okozza. Vaszkuláris remodelling, in situ trombózisok fellépte a CTEPH klasszikus képéhez vezetnek. A betegség adekvát, időben történő terápia nélkül jobbszívfél elégtelenséget okoz. (CTEPH: Krónikus tromboemboliás pulmonális hipertónia, PE: pulmonális hipertónia, PVR: pulmonális vaszkuláris rezisztencia, VA-shunt: ventrikulo-atriális shunt) \* DEKK, Kardiológia Klinika, a szerző saját ábrája

### 2.3 Klinikai tünetek és a „rejtőzködő” természet

A CTEPH klinikai prezentációja lassan, fokozatosan bontakozik ki. A betegek gyakran éveken át enyhe vagy közepes terhelésre jelentkező dyspnoéről számolnak be, amelyet fáradtság, csökkent terhelhetőség, mellkasi nyomásérzés, esetenként palpáció kísér. Palpitációs panaszok háttérben pitvarfibrilláció, pitvari fluttert húzódhat meg. A betegség előrehaladtával terhelésre jelentkező syncope is megjelenhet, amely a jobb szívfél súlyos nyomásterhelését és a csökkent perctérfogatot jelzi. A jobb szívfél-elégtelenség jelei – perifériás ödéma, hepatomegalia, ascites – a betegség késői stádiumában dominálnak. Sajnos ezek a tünetek nem specifikusak: hasonló panaszokat látunk bal szívfél-elégtelenségben,

COPD-ben, asztmában, megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) esetén is [36, 37,38,39]. Emiatt a CTEPH diagnosztika gyakran éveket késik. Külön figyelmet érdemel a tüdőembólia utáni állapot. A betegek egy részénél az akut eseményt követően „poszt-PE szindróma” alakul ki, amely tartós terhelés-intoleranciával, dyspnoéval jár. Bár ezek a panaszok a PE utáni hónapokban gyakran spontán javulnak, ha a tünetek 3–6 hónapon túl is fennmaradnak, mindig gondolni kell CTEPH lehetőségére.

## 2.4 Diagnosztikai algoritmus



**4.ábra** CTEPH diagnosztika – áttekintő ábra. CTEPH: Krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia, CTPA: CT pulmonális angiográfia, P: nyomás, PA: pulmonális angiográfia, PAH: pulmonális artériás hipertónia, PE: pulmonális embólia, PEA: pulmonális endarterectomia, RHC: Swan-Ganz katéterezés, sGC: szolubilis guanilát-cikláz stimulátor, TX: transzplantáció, V/Q scan: ventilációs-perfúziós scan) \* DEKK, Kardiológia Klinika, a szerző saját ábrája

A CTEPH diagnosztika több lépcsőben, multidiszciplináris együttműködés eredményeként történik [40]. A CTEPH diagnosztikája komplex feladat. A házi orvos kulcsszerepe abban áll, hogy a visszatérő dyspnoét, terhelésintoleranciát, jobb szívfél elégtelenség tüneteit és a tüdőembóliát követő panaszok fennmaradása esetén gondoljon

CTEPH lehetőségére, gyanú esetén tovább küldje a beteget területi kardiológia / pulmonális hipertónia-centrumba.

Tüdőembóliát követően, ha a betegnek 3 hónapos adekvát antikoagulálás mellett is perzisztálnak a nehézlégzéses, fulladásos panaszai, a legfontosabb lépés a CTEPH gyanújának felmerülése [41]. A Debreceni régióban PE-centrum működik. A hospitalizáció során echocardiographia történik. Tüdőembóliát követően, amennyiben echocardiographia során a jobb szívfél tágulat nem ábrázolódott, a jobbszívfél-nyomás nem emelkedett, a páciens utánkötése háziiorvosi/ belgyógyászati felügyelet alatt történik a tüdőembolia kiterjedtsége alapján. PE kapcsán magas rizikójú betegek utánkötése centrumban zajlik. Utánkötés során referálás történhet CTEPH irányában, amennyiben felmerül, echocardiographia ismétlése történik. Az alacsony rizikójú betegek háziiorvosi gondozásba kerülnek. Egyre több a példa területünkön az utóbbi években a guideline által is javasolt fast-track referálásra.

A klinikai gyanú felvetése elsősorban a háziorvos és a belgyógyász felelőssége, akiknek ilyen esetekben a beteget pulmonális hipertónia-centrumba kell irányítaniuk további diagnosztikus kivizsgálás céljából. A szívultrahang kizárhatja CTEPH-meglétét [42], azonban a ventilációs/perfúziós szcintigráfia (V/Q scan) a CTEPH diagnosztikájának arany standardja, klinikai gyanú megléte esetén az első lépés [43, 44].

A típusos lelet a ventilációs-perfúziós mismatch megléte, perfúziós defektus ventilációs eltérés nélkül. Mintázata szegmentális vagy szubssegmentális, a perfúziós defektusok többnyire éles határral jelennek meg. Diffúz, „patchy” (foltos) perfúziós eltérések is előfordulhatnak, főleg segmentális/subsegmentális érintettségénél. Normális V/Q szcintigráfia gyakorlatilag kizárja a CTEPH-et (szenzitivitás ~96–97%, specificitás ~90%). A mellkasröntgen és az EKG gyakran nem specifikus eltéréseket mutat. Segítséget jelenthet a CT pulmonális angiográfia (CTPA), mely az anatómiai eltérések kimutatására szolgál, bemutatja a trombus-szerű elváltozásokat, a webszerű szűkületeket, krónikus elzáródásokat. Az echocardiographia alapvető fontosságú, mert noninvazív módon képes jelezni a pulmonális hipertónia fennállását: látható lehet a jobb kamra dilatációja, a tricuspidalis regurgitatio és a szisztolés pulmonális nyomás becsülhető.

A második lépcsőként jobb szívfél katéterezés (Swan-Ganz katéterezés, RHC) a hemodinamikai diagnózist adja meg. Objektíven meghatározásra kerülnek a jobbszívfél-nyomás értékek (sPAP, mPAP, dPAP), a pulmonális vaszkuláris rezisztencia (PVR) és a szívindex értékei (CO,CI) [45, 46].

Az echocardiographia szerepe a betegség kizárásában, a diagnózis felvetésében és a jobb szívfél-nyomás non-invazív utánkövetésében áll [47,48,49,50,51]. A CTEPH diagnózisa csak a képalkotó és hemodinamikai adatok együttes értékelésével állítható fel, multidiszciplináris PH-centrumban [52]. A CTEPH diagnózisa azokban a betegekben állítható fel, akiknél tartós pulmonális hipertónia (átlagos pulmonális artériás nyomás  $\geq 20$  mmHg, pulmonális éknyomás  $\leq 15$  mmHg és pulmonális vaszkuláris rezisztencia  $>2$  Wood-egység) igazolható jobb szívfél-katéterezéssel, továbbá képalkotó vizsgálattal krónikus tromboembóliás elzáródás bizonyítható – például perfúziós deficit V/Q-szcintigráfián, vagy szervülő tromboembóliás lézió pulmonális angiográfián, CT-angiográfián (CTPA) vagy MR-angiográfián.

A diagnózis felállításához ezen eltéréseknek legalább három hónappal az akut esemény után fenn kell állniuk megfelelő antikoaguláns terápia mellett, hogy kizárható legyen a szubakut vagy részlegesen oldódó tromboembóliás folyamat.

---

## 2.5 Differenciáldiagnosztika

A CTEPH elkülönítése más pulmonális hipertónia formáktól elengedhetetlen, hiszen a terápiás lehetőségek gyökeresen eltérnek. Idiopathiás pulmonális artériás hipertónia (iPAH) esetén nincs obstruktív trombus, hanem a kiserek primer betegsége dominál. Bal szívfél-betegséghez társuló PH (HFpEF, HFrEF, billentyűbetegségek) szintén hasonló tünetekkel járhat. Tüdőbetegségekhez társuló pulmonális hipertóniában a pulmonológiai szakvizsgálat segíthetnek a differenciálásban. A klinikus számára a legfontosabb, hogy minden tartós dyspnoéval élő betegnél, különösen tüdőembóliát követően, gondoljon a CTEPH lehetőségére.

---

## 2.6 Terápiás lehetőségek

A CTEPH kezelésének célja a pulmonális érellenállás csökkentése és a jobb szívfél tehermentesítése. Ez az egyetlen pulmonális hipertónia csoport, ahol definitív terápia rendelkezésre áll. A diagnózis felállítását az operabilitás mérlegelése követi, melyet a léziók lokációja, karakterisztikája, a beteg általános állapota határoz meg. A pulmonális endarterectomia (PEA) potenciálisan kuratív kezelési lehetőség centrális típusú léziók esetén. A beavatkozás során sebészi úton eltávolítják a fibrotikus trombusokat a pulmonális

artériákból. Csak tapasztalt, nagy volumenű centrumban végzett műtét javasolt, ahol a perioperatív mortalitás <5%, és a hosszú távú túlélési arány magas. A ballonos pulmonális angioplasztika (BPA) segmentális/ subsegmentális trombusmassza esetén nyújt kezelési lehetőséget, ahova a sebész már nem ér el, de az intervenciós kardiológus eszköztára még igen. Azon betegek számára nyújthat még alternatívát, akik inoperábilisak anatómiai vagy komorbiditási okok miatt. Több ülésben végzett katéteres beavatkozással a szűkült artériás szakaszokat fokozatosan, óvatos ballonos tágítások során dilatálják, mely az érellenállás, így a pulmonális nyomás fokozatos mérséklődéséhez vezet. BPA esetében a terápiás hatás mechanikus revascularizáción alapul, amely kezdetben elsősorban a pulmonalis artériás nyomások és a perfúziós heterogenitás csökkenésében nyilvánul meg. A perctérfogat javulása azonban csak akkor válik kifejezetté, amikor a teljes pulmonalis vascularis rezisztencia számottevő – az irodalmi adatok szerint gyakran  $\geq 40$ –50%-os – csökkenése bekövetkezik. Japán és európai BPA-kohorszok (Aoki, Ogawa, Sugimura) egybehangzóan kimutatták, hogy a jobb kamrai funkció (stroke volume, CI, RV–PA coupling) érdemi javulása jellemzően csak több BPA-szekció után, a revascularizációs hatás kumulatív eredményeként jelentkezik.



**5.ábra** A felső sorban balra a pulmonális angiográfia során A7 segmentum occlusio ábrázolódik, majd BPA-t követően a megnyílt ér látható a jobb oldali képen. Az alsó sorban balra occludált A3 szegmentarteria, jobbra BPA-t követően a rekanalizált ér ábrázolódik. \* DEKK, Kardiológia Klinika, a szerző saját ábrája

A CTEPH kezelése alapvetően nem farmakoterápiát jelent, annak bevezetése első lépésben nagy vizsgálatok eredménye szerint a definitív kezelés időpontját késleltetheti, a túlélési eredményeket így ronthatja. A gyógyszeres kezelés kapcsán a riociguat, egy szolubilis guanilat-cikláz (sGC) stimulátor, az egyetlen törzskönyvezett gyógyszer, mely inoperábilis vagy reziduális CTEPH esetén alkalmazandó (CHEST-vizsgálatok). Más PH-gyógyszerek – endotelin-receptor antagonisták, PDE-5 gátlók, prosztaciklin-analógok – bizonyos esetekben off-label indikációval kerülnek alkalmazásra. PAH-specifikus terápiák (különösen az NO–

sGC–cGMP útvonalat célzó szerek, mint a riociguat) elsősorban funkcionális vasodilatációt és az RV–PA coupling javulását idézik elő. Ennek következtében a jobb kamra afterloadja már mérsékelt PVR-csökkenés mellett is csökken, ami lehetővé teszi a stroke volume és a perctérfogat korai emelkedését. Több PAH- és CTEPH-vizsgálat (CHEST-1, RESPITE, real-world hemodinamikai vizsgálatok) is leírta, hogy a CO/CI javulása gyakran megelőzi az mPAP jelentős csökkenését, és szorosabban korrelál a klinikai javulással, mint az abszolút nyomásértékek.

Amíg PAH-specifikus gyógyszeres kezelés mellett a CO/CI korai javulása funkcionális vasodilatáció és kedvező RV–PA coupling következménye, addig BPA esetében a perctérfogat és a jobb kamrai funkció érdemi javulásához jelentős, gyakran mintegy 50%-os PVR-csökkenés szükséges, amely csak a revascularizáció kumulatív hatásával érhető el. Ez a különbség klinikailag is indokolja a gyógyszeres „pre-treatment” szerepét, valamint a BPA eredményességének több lépcsőben történő értékelését. A jobb kamra funkcionális javulása küszöbjellegű afterload-csökkenést igényel, magyarázza a gyógyszeres előkezelés és kombinált stratégia létjogosultságát.

Magas rizikójú, BPA-ra potenciálisan rosszul reagáló CTEPH-betegek esetében a gyógyszeres kezelés – elsősorban a riociguat – nem kiegészítő, hanem alapvető terápiás eszköz, amely a mikrovaskuláris komponens célzásával javíthatja a hemodinamikát, stabilizálhatja a jobb kamrai funkciót és lehetővé teheti a biztonságos multimodális megközelítést. A BPA-ra rosszul reagáló CTEPH-betegek jellemzően diffúz, distalis/mikrovaskuláris érintettséggel bírnak, esetükben a PAH-szerű vascularis remodelling dominál. Technikailag sikeres BPA ellenére reziduális PH maradhat fenn esetükben. Ebben a helyzetben a BPA önmagában nem képes érdemi PVR- és mPAP-csökkentésre, ezért a gyógyszeres kezelés terápiás főpillér.

A endotelinreceptor-antagonisták (bosentan – BENEFIT study, macitentan – MERIT-1 study) a PVR-t csökkentik, a 6mWT significans változása nélkül. A PDE-5-gátlók (sildenafil, tadalafil) javítják a haemodinamikát, növelik a 6MWT eredményét kis esetszámú vizsgálatok alapján. A prostacyclin-úton ható készítmények (treprostinil - CTREPH-study) javuló PVR és 6MWT eredményt mutatott. Az ERA + PDE-5-gátló kombinációs kezelés hatékonyabb, mint a monoterápia, ezért az aktuális ESC/ERS ajánlások szerint alacsony- vagy közepes rizikójú betegeknél már első vonalban javasolt.

A modern terápiás stratégia egyre inkább individualizált, gyakran kombinációs terápiát jelent. A pulmonális endarterectomia után fennmaradó reziduális pulmonális hipertóniában riociguat, ballonos pulmonális angioplasztika vagy ezek kombinációja jöhet szóba.

---

## *2.7 Prognózis és utánkövetés*

CTEPH prognózisa jelentősen javult az elmúlt két évtizedben, köszönhetően a sebészi, intervenciós és gyógyszeres terápiás lehetőségek bővülésének. A CTEPH prognózisa kezelés nélkül igen rossz, progresszív jobb szívfél-elégtelenséghez vezet, az 5 éves túlélés 10–30% körüli, ha a mPAP > 40–50 Hgmm. Pulmonális endarterectomiát követően az ötéves túlélés 80–90%, és a betegek funkcionális állapota drámaian javul. Ballonos pulmonális angioplasztika és gyógyszeres kezelés mellett is egyre kedvezőbb eredmények érhetők el, bár teljes gyógyulás ritkábban következik be. BPA inoperábilis betegekben jelentősen csökkenti a pulmonális vaszkuláris rezisztenciát és javítja a NYHA-státuszt, a 3–5 éves túlélés >90% körüli. A kezelés kulcsa továbbra is a korai felismerés és a centrumba irányítás. A diagnózis késése rosszabb prognózissal jár, mert a jobb szívfél károsodása előrehaladott állapotban már csak részben reverzibilis. Az utánkövetés multidiszciplináris PH-centrumban történik, ahol rendszeres echocardiographiás, funkcionális és laboratóriumi kontroll szükséges.

---

## *2.8 Háziiorvosi és belgyógyászati szempontok*

A CTEPH felismerésében a háziiorvos és a belgyógyász szerepe kulcsfontosságú. Első vonalbeli kapuőr szerepet töltenek. A korai gyanú és a centrumba irányítás döntő a prognózis szempontjából. A háziiorvos gyakran az első, aki 3–6 hónappal a tüdőembóliát követően is fennálló vagy fokozódó dyspnoe, terhelésintolerancia miatt látja a beteget, ekkor gondolni kell CTEPH lehetőségére. Ismételt „asthma” vagy „COPD” diagnózis sikertelen terápia mellett felveti a betegség meglétét. A páciens szorosabb követése javasolt, ha fiatalabb korban, nagy trombus-terheléssel zajló tüdőembólia történt. Fontos az antikoaguláns kezelés szükségességének hangsúlyozása, a trombózis-prevenció [53, 54].

A betegek edukációja szintén kiemelt jelentőségű: tudatosítani kell, hogy a tüdőembólia nem mindig „zárul le” következmények nélkül, és a panaszok fennmaradása esetén újabb

vizsgálatok indokoltak. A rendszeres kontroll, a gyógyszeres kezelés követése és a komorbiditások kezelése mind a háziorvos feladata. A belgyógyász az echocardiographia során leírt jobb szívfél tágulat, nyomásemelkedés, tartós dyspnoe, terhelés-intolerancia vagy visszatérő jobb szívfél-elégtelenség jelei esetén gondolhat CTEPH-re, további vizsgálatokat indikálhat (ventillációs-perfúziós szcintigráfia, CT pulmonális angiografia, pulmonális hipertónia centrum konzultáció).

---

## 2.9 Genetikai háttér

A CTEPH pathogenezise komplex és multifaktoriális, amelyben szerzett és genetikai kockázati tényezők egyaránt szerepet játszhatnak [55,56,57,58]. A szerzett rizikófaktorok közé tartozik a korábbi mélyvénás trombózis (DVT) - bár ennek is lehetnek veleszületett/genetikai okai -, malignitás, splenectomia, funkcionális asplenia, krónikus gyulladással járó betegségek és az antifoszfolipid szindróma. Ugyanakkor ezen rizikófaktorok jelenléte önmagában nem vezet szükségszerűen CTEPH kialakulásához, ami genetikai prediszpozíció szerepét valószínűsíti. Ezt támasztják alá a familiáris halmozódást igazoló megfigyelések is [59]. Mivel a CTEPH-ben szenvedő betegek jelentős részében thrombophiliás rizikótényezők mutathatók ki, a kutatások a tromboszra hajlamosító gének irányába terjedtek ki. Számos jelölt gént azonosítottak, amelyek az alvadási kaskád és a fibrinolízis folyamataiban vesznek részt, és hozzájárulhatnak a trombusok perzisztálásához, valamint a vaszkuláris remodelling révén a CTEPH patológias állapotának kialakulásához [60].

A genetikai vizsgálatok eredményei azonban heterogének. Egyes tanulmányok szerint a *SERPINC1* gén mutációi – amely az antithrombin (AT) kódolja – fokozhatják a PE és a CTEPH kockázatát a csökkent antikoaguláns aktivitás révén, ugyanakkor a klasszikus örökletes trombofiliás tényezők (pl. veleszületett antitrombin, protein C és S deficienciák, valamint a Leiden-mutáció és a prothrombin 20210A-variáns) önmagukban nem tekinthetők független CTEPH-rizikófaktoroknak [61,62]. Az *FGA* és *FGB* gének (a fibrinogén alfa- és béta-láncait kódoló gének) mutációit az alvadék szerkezetének megváltozásával és a fibrinolízissel szembeni rezisztenciával hozták összefüggésbe, ami elősegítheti a tartós thrombotikus elzáródások és a CTEPH kialakulását [63,64,65]. A trombocyták kóros aktivitása, különösen a hiperreaktivitás, szintén lehetséges tényező lehet a CTEPH hátterében [66]. A fibrinolízis károsodása logikus magyarázat lehet arra, hogy miért nem oldódnak fel a trombusok a PE-t

követően, hanem szervülnek és fibrotikussá válnak, azonban a jelenlegi kutatási eredmények alapján egyértelmű következtetések nem vonhatók le [67,68]. Mivel a mikrocirkulációs remodelling kulcsszerepet játszhat a CTEPH kialakulásában [69], egyre több vizsgálat irányul az érrendszeri fejlődésben, jelátvitelben és endotélfunkcióban szerepet játszó gének mutációira is, amelyek az abnormális vaszkuláris remodelling és endothelbarrier-funkciózavar hátterében állhatnak. Ezt a hipotézist az is alátámasztja, hogy sok, definitív CTEPH diagnózissal rendelkező betegnek nincs dokumentált tünetes PE-je, ugyanakkor valószínűsíthető egy szubklinikus tromboembóliás esemény korábbi fennállása [70]. A mai napig nem ismert, hogy a tüdőembóliát (PE) követően miért csak a betegek egy kisebb részében alakul ki krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (CTEPH), illetve mely tényezők kölcsönhatása vezet ennek a komplex kórképnek a kialakulásához. A CTEPH megjelenése a PE után jelenleg nem előre jelezhető, és nem áll rendelkezésünkre olyan módszer, amellyel azonosítani tudnánk azokat a betegeket, akiknél magasabb a CTEPH kialakulásának kockázata – pedig ennek felismerése alapvető fontosságú lenne a betegmenedzsment szempontjából. A terület kutatása nehézségekbe ütközik, egyrészt a kórkép pathomechanizmusában szerepet játszó, egymással összefonódó, sokrétű útvonalak miatt, másrészt a CTEPH alacsony esetszáma miatt, még nagy centrumok esetében is. Számos, CTEPH-ben észlelt rizikótényező átfedést mutat a tüdőembólia (PE) és a vénás tromboembólia (VTE) ismert kockázati tényezőivel, ami tovább nehezíti a CTEPH-re való hajlamosító faktorok pontos elkülönítését [71,72].

A CTEPH és a thrombosis rizikófaktorainak jobb elkülönítése érdekében célszerű olyan betegcsoporttal összehasonlítani az eredményeket, akiknél tüdőembólia lezajlott, de CTEPH nem alakult ki. A nagyteljesítményű genetikai vizsgálati módszerek, mint például a *next-generation sequencing* (NGS), rendkívül hatékony eszközök a meghatározott fenotípussal összefüggő genetikai variánsok azonosítására. A teljes exom szekvenálás (*whole exome sequencing*, WES) a genomban található fehérjekódoló régiókra fókuszál, és lehetővé teszi olyan mutációk detektálását, amelyek kulcsfontosságú élettani útvonalakat befolyásolhatnak, például a thrombosis és a vaszkuláris homeosztázis szabályozását. Vizsgálatunk célja az volt, hogy *next-generation sequencing* (NGS) alkalmazásával azonosítsunk olyan géneket és genetikai variációkat, amelyek szerepet játszhatnak a CTEPH kialakulásában. Ennek során össze kívántuk hasonlítani a CTEPH-t kialakító és a PE után CTEPH nélkül maradó betegek genetikai eltéréseit, hogy feltárjuk azokat a variánsokat, amelyek összefüggésbe hozhatók a thrombusképződés, a thrombus-perzisztencia, a fibrinolízis károsodása és az endotél diszfunkció patomechanizmusával.

---

## 2.10 A jobbszívfél-nyomás szerepe és mérése

A betegség progresszív jellege miatt a korai felismerés kiemelkedő fontosságú. A jobb kamrai (RV) nyomás mérése kulcsfontosságú eleme a CTEPH-ben szenvedő betegek hemodinamikai vizsgálatának. Kulcsfontosságú szerepet játszik a diagnosztikában, a kockázatbecslésben és a prognózis meghatározásában, a terápia tervezésében, valamint a betegek nyomon követésében [73]. A megemelkedett jobb kamrai nyomás a megnövekedett pulmonális érrendszeri ellenállást tükrözi, és fontos betekintést nyújt a betegség súlyosságába és a jobb szív funkcionális állapotába. Az echocardiographia ajánlott első vonalbeli, nem invazív diagnosztikai vizsgálatként feltételezett pulmonális hipertónia esetén [74,75,76], könnyen megismételhető és költséghatékony lehetőséget biztosít a jobb kamrai nyomás becsléséhez; pontossága azonban bizonyos klinikai esetekben továbbra is vizsgálatok tárgya [77,78]. Az invazív technikák; a jobb szívfél katéterezése és a szelektív pulmonális angiográfia, nagy pontosságot kínálnak, de magasabb eljárási kockázatokkal járnak. A klinikai tanulmányok kimutatták az echocardiographiás jobb kamrai nyomásbecslések és az invazív mérések közötti szoros korrelációt, ha a standardizált képképző protokollokat követik [79,80]. Mindazonáltal a képképzést számos tényező korlátozhatja, mint az optimálistól eltérő akusztikus ablakok, aritmia megléte vagy a jobb kamra geometriájának variációi [81]. Tekintettel arra, hogy a jobb kamrai nyomás gyakori monitorozása kritikus fontosságú a CTEPH kezelésében, elengedhetetlen megérteni az egyes mérési módok erősségeit és korlátait [82]. A multimodális kezelési stratégia, amely integrálja a sebészeti, intervenciós és farmakológiai megközelítéseket, egyre inkább a CTEPH optimális kezelési módjaként jelenik meg. A CTEPH elsődleges terápiás célja az elzáródott, beszűkült pulmonális artériák reperfüziója a pulmonális érrendszeri ellenállás csökkentése és a jobb kamra tehermentesítése érdekében. A centrálisan elhelyezkedő obstruktív betegség gold-standard terápiája a pulmonális endarterectomia (PEA), amely a szervezett trombusok sebészeti eltávolítását jelenti a proximális pulmonális artériákból. A PEA jelentős tüneti enyhülést, jelentős hemodinamikai javulást és csökkent mortalitást eredményez, kuratív terápia [83,84,85].

A CTEPH-ban szenvedő betegek akár 40%-a nem alkalmas PEA-ra a disztális, műtéti úton hozzáférhetetlen betegség, a kedvezőtlen kockázat-haszon profilok vagy a beteg általi elutasítás miatt. Ezen betegek számára az elmúlt években alternatív kezelési módok jelentek meg, mint a ballonos pulmonális angioplasztika (BPA) [86,87], ami mára a CTEPH kezelési

algoritmus szerves részévé vált. Európai központokban végzett klinikai vizsgálatok jelentős javulást mutattak ki a pulmonális hemodinamikában – beleértve a pulmonális artériás átlagos nyomás (mPAP) 18–30%-os csökkenését és a pulmonális érrendszeri ellenállás (PVR) jelentős csökkenését – a javuló terheléses kapacitás mellett [88]. Az antikoaguláns kezelés a CTEPH-ben szenvedő betegek orvosi kezelésének sarokköve, függetlenül a műtéti alkalmasságtól. Az élethosszig tartó orális antikoaguláns szedése erősen ajánlott a további tromboembóliás események megelőzése és a meglévő érrendszeri elváltozások stabilizálása érdekében. A K-vitamin-antagonisták (VKA-k), például a warfarin, a standard kezelést jelentik. A riociguat, egy szolubilis guanilat-cikláz (sGC) stimulátor, jelenleg az egyetlen olyan gyógyszer, amelyet kifejezetten a műtét utáni inoperábilis vagy tartós/visszatérő CTEPH kezelésére engedélyeztek.

Magyarországon a BPA-t először Debrecenben alkalmazták. Centrumunk betegeink többsége (kb. 70%) konzekvensen elfogadja ezt a kezelési megközelítést a megfelelő előzetes értékelést és a multidiszciplináris CTEPH-team véleményezést követően. A betegek körülbelül 10%-át alkalmatlannak ítélik a BPA-ra, további 15–20%-uk pedig elutasítja a beavatkozást. Ez a tanulmány a non-invazív echocardiographiával kapott jobb kamrai nyomásméréseket hasonlítja össze az invazív technikákkal – beleértve a jobb szívfél katéterezését és a pulmonális angiográfia során végzett közvetlen nyomásmérést. Célunk annak a megállapítása, az irodalmi adatok megerősítése ezen speciális betegcsoportban, hogy az echocardiographia megbízhatóan helyettesítheti-e az invazív monitorozást a rutinszerű követés során, és mennyire megbízhatóan irányíthatja a terápiás döntéseket.

### 3. Metodikák

#### 3.1 CTEPH – összefoglaló belgyógyászok, családorvosok részére

Metodikánk narratív irodalmi áttekintés volt a 2022-es ESC/ERS irányelvek, a legfrissebb európai és nemzetközi regiszterek, valamint az elmúlt években megjelent áttekintő közlemények alapján.

#### 3.2 Genetikai vizsgálat

##### 3.2.1 Vizsgálati terv és betegpopuláció

A vizsgálatot egy központban, nyílt, nem randomizált, prospektív megfigyeléses tanulmányként végeztük a Debreceni Egyetem Kardiológiai Klinikáján. A vizsgálati protokoll jóváhagyását követően a betegeket prospektíven vontuk be, írásos beleegyezésük birtokában. A bevonás előtt minden résztvevő részletes tájékoztatást kapott a kutatás természetéről, lehetséges kockázatairól és várható előnyeiről.

A vizsgálati csoportba (n = 15) olyan betegek kerültek, akiknél a CTEPH diagnózisa az aktuális diagnosztikus kritériumok alapján megerősítésre került. A pulmonális hipertónia gyanúját echocardiographiás vizsgálat vetette fel, amelyet Swan–Ganz-katéterrel végzett jobb szívfél-katéterezés és pulmonális angioplasztika validált. A vizsgálatba bevont valamennyi betegnél ballonos pulmonális angioplasztikát (BPA) végeztünk. A betegbevonás 2022-ben kezdődött, és 2025-ig folytatódott a betegek utánkövetése. A demográfiai és klinikai adatokat – beleértve a vitális paramétereket, kórházi felvételeket, társbetegségeket, kezeléseket és utánkövetési eredményeket – a kórházi dokumentációs rendszerből gyűjtöttük.

A kontrollcsoport 17 olyan beteget tartalmazott, akiknél korábban tüdőembólia zajlott, azonban az eseményt követő 3–6 hónapban végzett echocardiographiás vizsgálat kizárta pulmonális hipertónia kialakulásának lehetőségét.

---

##### 3.2.2. A CTEPH- és PE-betegek laboratóriumi vizsgálatai

A vérmintákat 3,2%-os Na-citrátot tartalmazó alvadásgátolt csövekbe gyűjtöttük (Greiner, Kremsmünster, Ausztria). A laboratóriumi vizsgálatok közé tartoztak az alap

koagulációs szűrőtesztek, valamint a fibrinogén meghatározása Clauss-módszerrel, BCS-XP koagulométeren (Siemens, Marburg, Németország). A VIII-as alvadási faktor aktivitását kromogén módszerrel mértük (Siemens FVIII Chromogenic Assay), míg a von Willebrand-faktor antigénszintet Innovance VWF assay segítségével határoztuk meg (Siemens). A plazminogén és az alfa-2-plazmin inhibitor mennyiségi meghatározása Berichrom Plasminogen, illetve Berichrom  $\alpha$ 2-Antiplasmin kitékkel történt (Siemens). A Protein C (PC), Protein S (PS) és antithrombin (AT) szinteket Berichrom Protein C, Innovance Free PS Ag és Innovance Antithrombin tesztekkel mértük, szintén BCS-XP koagulométeren. A lupus antikoaguláns kimutatását az International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) aktuális irányelveinek megfelelően végeztük, hígított Russell-vipera méregidő (dRVVT) és lupus antikoagulánsra érzékeny APTT méréssel (Werfen, Milánó, Olaszország, illetve Diagnostica Stago, Asnières, Franciaország) [89]. Az anticardiolipin és anti- $\beta$ 2-glikoprotein I IgG és IgM autoantitesteket kemilumineszcens immunoassay-vel detektáltuk Bioflash analizátoron (Werfen) [90]. A XIII-as alvadási faktor aktivitását módosított, optimalizált kinetikus spektrofotometriás, ammóniafelszabaduláson alapuló módszerrel határoztuk meg Sysmex CS2500 koagulométeren (Siemens), Technoclone FXIII reagens (Technoclone, Bécs, Ausztria) felhasználásával. A protrombotikus állapot markerei közül a trombin–antitrombin komplexet (TAT) és a protrombin fragmens 1+2-t (PF1+2) ELISA-módszerrel mértük (Enzygnost TAT micro és Enzygnost F1+2, Siemens). A D-dimer szintet HemosIL D-dimer HS500 reagenssel, ACL-TOP koagulométeren (Werfen) határoztuk meg. A PAI-1 antigént TechnOzym PAI-1 Antigen ELISA (Technoclone), míg a tPA koncentrációt Human Tissue Type Plasminogen Activator ELISA kittel (Abcam) mértük. A TFPI szintet Invitrogen Thermo Fisher (Waltham, MA) ELISA segítségével határoztuk meg.

---

### 3.2.3. A CTEPH- és PE-betegek genetikai vizsgálatai

A DNS-t perifériás vér leukocitáiból izoláltuk QIAamp DNA Blood Mini Kit segítségével (Qiagen, Hilden, Németország). Az izolálást követően a DNS tisztaságát NanoDrop 2000 spektrofotométerrel (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) ellenőriztük. A DNS-koncentrációt Qubit® dsDNA HS Assay Kit segítségével, Qubit Fluorométerrel (Thermo Fisher Scientific) határoztuk meg, majd a mintákat 200 ng DNS-t tartalmazó 30  $\mu$ L-re hígítottuk. A klinikai exomszekvenáláshoz szükséges könyvtárkészítést Clinical Exome Solution v3 Kit-tel (SOPHiA GENETICS, Saint Sulpice, Svájc) a gyártó

protokollja alapján végeztük. A könyvtárak minőségellenőrzését Agilent Fragment Analyzer kapilláris elektroforézissel (Agilent, Santa Clara, CA, USA) hajtottuk végre. A *next-generation sequencing* (NGS) eljárást Illumina NextSeq 500 készüléken (Illumina, San Diego, CA, USA) végeztük, NextSeq 500/550 Mid Output Kit v2.5 (300 ciklus) használatával. Az V. faktor Leiden (rs6025) és a protrombin 20210A (rs1799963) polimorfizmusokat valós idejű PCR-rel (*real-time PCR*) detektáltuk LightCycler 480 készüléken (Roche, Bázél, Svájc), olvadáspont-analízissel, házon belül tervezett primerek (TIB® MOLBIOL, Berlin, Németország) és próbák (Roche) alkalmazásával.

A primerek a következők voltak:

- FII forward: 5'-CCG CTG GTA TCA AAT GGG-3'
- FII reverse: 5'-CCA CTA GTA TTA CTG GCT CTT CCT G-3'
- FV forward: 5'-TAATCTGTAAGAGCAGA XT CC-3', ahol X = BODYPY630/650 NHS ester
- FV reverse: 5'-TGTTATCACACTGGTGCTAA-3'

A próbák:

- FII anchor probe: 5'-X TCC CAG TGC TAT TCA TGG GC Y-3', ahol X = BODYPY630/650, Y = 3Phos
- FII sensor probe: 5'-CTC AGC GAG CCT CAA TG X-3', ahol X = 6FAM
- FV sensor probe: 5'-AATACCTGTATTCTCGCCTGTC X-3', ahol X = 6FAM

A PCR-reakciókat Genotyping Master Kit (Roche) alkalmazásával hajtottuk végre.

---

### **3.3 Klinikai vizsgálat: a jobbszívfélnyomás mérése és BPA adott válasz alapján prediktív tényezők keresése**

#### *3.3.1. A vizsgálat felépítése és a beteganyag*

Kutatásunk részeként egy nyílt, nem randomizált, prospektív, observációs vizsgálatot végeztünk a Debreceni Egyetem Kardiológiai Klinikáján. A vizsgálati csoportba összesen 17 felnőtt beteget vontunk be, akiknél 2022 és 2025 között diagnosztizáltak CTEPH-t. A kohorszban széles korosztályú férfi és női betegek egyaránt szerepelnek. A betegeket a

jóváhagyott vizsgálati protokollnak megfelelően, tájékozott beleegyezésüket követően vontuk be a vizsgálatba. Minden beteget alaposan tájékoztattunk a tanulmány jellegéről, beleértve a lehetséges kockázatokat és előnyöket, és írásbeli tájékoztatáson alapuló beleegyezésüket adták. Prospektív elemzést végeztünk a jobb kamrai nyomás mérésére használt invazív és nem invazív módszerek közötti korreláció értékelésére. A méréseket a CTEPH-s betegek esetén 48 órán belül, ugyanazon kórházi tartózkodás alatt végeztük el a fiziológiai variabilitás minimalizálása érdekében. A betegeket a BPA szempontjából a klinikai paraméterek és az anatómiai alkalmasság alapján értékeltük, a multidiszciplináris CTEPH-team véleményezése szerint. Minden releváns demográfiai és klinikai adatot a kórházi nyilvántartásokból gyűjtöttünk, beleértve a vitális paramétereket, a kórházi kezeléseket, a társbetegségeket, a kezelési előzményeket és a követési eredményeket.

---

### *3.3.2. A jobb kamrai nyomás invazív mérése*

#### *3.3.2.1. Jobb szív katéterezése*

A Swan-Ganz katéterrel végzett jobb szív katéterezése az arany standard módszer a hemodinamika értékelésére feltételezett vagy igazolt pulmonális hipertónia esetén. Az eljárás során egy ballonvégű, áramlásirányított katétert helyeznek be egy centrális vénás kapun (jellemzően a juguláris vagy a femorális vénán) keresztül a jobb pitvarba, a jobb kamrába és a pulmonális artériába, mely lehetővé teszi a jobb kamrában és a pulmonális artériában lévő nyomás közvetlen mérését, beleértve a jobb pitvari nyomást (RAP), a jobb kamrai nyomást (RVP), a pulmonális artériás nyomást (PAP) és a pulmonális kapilláris éknyomást (PCWP). A perctérfogat (CO) termodilúciós úton mérhető. A méréseket hanyatt fekvő helyzetben, helyi érzéstelenítésben végeztük, szabványosított berendezéseket használva a pontos hemodinamikai monitorozás biztosítása érdekében. A centrális vénás hozzáféréshez és a termodilúciós mérésekhez Edwards Lifesciences 831F75 termodilúciós vénás infúziós port (VIP) katétert használtunk. Az érbe jutást és a katéter behelyezését az Intradyn 8F Basic Kit for Intensive Care tette lehetővé, amely minden szükséges komponenst biztosított a biztonságos és steril behelyezéshez. A termodilúciós perctérfogat-értékeléshez szükséges injekciós anyag beadásához az Edwards CO-SET+ zárt injekciós-adagoló rendszert alkalmaztuk, szobahőmérsékletű folyadékkal, a megállapított protokolloknak megfelelően. Ez a zárt rendszer biztosította az injekciós anyag megbízható és következetes beadását, miközben minimalizálta a szennyeződés kockázatát.

---

### 3.3.2.2. Pulmonális angiográfia invazív jobb kamrai nyomásméréssel

A pulmonális angiographia során a jobbszívfél nyomás mérésére lehetőségünk nyílt, melyet a beavatkozást végző kollégák rutinszerűen elvégeztek betegeink esetén. A diagnosztikai katétert a vénás rendszeren keresztül a jobb szívfélbe és a pulmonális artériába vezettük. A hozzáférés helye a femorális véna volt. Kontrasztanyagot injektáltunk a pulmonális artériák részletes képalkotása érdekében, azonosítva a CTEPH-val összhangban lévő elzáródásokat vagy rendellenességeket. GE INOVA IG520 rendszert használtunk. Ezzel egyidejűleg a jobb kamrai nyomás közvetlen mérését is elvégeztük.

---

### 3.3.2.3. A jobb kamrai nyomás non-invazív mérése echocardiographiával

A transthoracalis echocardiographiát Philips Epiq 5 ultrahangrendszerrel és fázisvezérelt transzducerral végeztük, a betegek bal oldalfekvő pozícióban voltak. A szisztolés pulmonalis artéria nyomást (sPAP) a tricuspidalis billentyűn keresztüli nyomásgradiens kiszámításával becsültük meg az egyszerűsített Bernoulli-egyenlet ( $\Delta P = 4 \times [TRV]^2$ ) segítségével. A jobb pitvari nyomást (RAP) az alsó vena cava (IVC) átmérője és annak belégzési méretváltozása alapján becsültük meg, az aktuális echocardiográfiás irányelvekkel összhangban. A becsült RAP-ot ezután hozzáadták a TR gradienshez az sPAP kiszámításához az alábbiak szerint:

$$sPAP = 4 \times (TRV)^2 + RAP$$

A jelminőség optimalizálása érdekében több akusztikus ablakból (paraszternális, apikális, subcostális) végeztük a méréseket. Az elemzéshez a legmagasabb minőségű TR jet burkológörbét használták. Minden paraméter esetében három egymást követő szív ciklust átlagoltunk. A jobb kamra funkcióját, a TAPSE-t, a jobb kamra méreteit (bazális és középüreg-átmérők) és a jobb pitvar területét is értékeltük. A becslések a tricuspidalis regurgitáció sebességén (TRV) alapultak folyamatos hullámú Dopplerrel, kombinálva az alsó vena cava (IVC) átmérőjével és annak légzési variabilitásával. Minden vizsgálatot tapasztalt echokardiográfusok végeztek és értelmeztek, akik nem ismerték az invazív mérések eredményeit.

### *3.3.3. Ballonos pulmonális angioplasztika (BPA)*

A BPA-t több lépésben perkután beavatkozásként végeztük az alkalmasnak talált betegeknél, korlátozott számú pulmonális artéria szegmenst célozva meg minden ülés során. Az eljárásokat szelektív pulmonális angiográfia vezérelte, és egy tapasztalt intervenciós csapat végezte az intézményi protokollok szerint.

A BPA-n átesett betegek egy részénél a jobb kamrai nyomást is invazív módon rögzítették az angiográfias eljárás során, ami további lehetőséget biztosított a különböző módszerek eredményeinek közvetlen összehasonlítására.

---

### *3.3.4. Klinikai vizsgálat*

Standardizált klinikai vizsgálatot végeztük minden vizsgálatba bevont betegnél a vizsgálatba bevonáskor, CTEPH-betegeknél az első BPA-t megelőzően, valamint az utolsó BPA-ülést követően három és hat hónappal. Az értékelések magukban foglalták a NYHA funkcionális besorolást, a 6 perces sétateszt (6MWT) távolságát, az NT-proBNP szintet, valamint a jobb szívfél katéterezésének, a pulmonális angiográfiának és az echocardiographiás vizsgálatoknak az eredményeit. Minden laboratóriumi elemzést a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Tanszékén végezték, standardizált protokollok és validált vizsgálati módszerek segítségével.

---

## *3.4 Adatfeldolgozás és statisztikai elemzés*

A folytonos változókat átlag  $\pm$  szórás (SD) vagy medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában adtuk meg, az eloszlástól függően. A kategorikus változókat darabszámként és százalékos formában fejezzük ki. A Kolmogorov–Smirnov tesztet alkalmaztuk az adateloszlás normalitásának értékelésére. A két csoport közötti különbségek vizsgálatához Student-féle t-próbát vagy nem paraméteres eloszlás esetén Mann–Whitney U-próbát alkalmaztunk. A kategorikus változók összehasonlítása khi-négyzet próbával történt. A folytonos változók páros összehasonlítását Wilcoxon előjeles rangpróbával végeztük. A jobb

kamrai nyomásmérési módszerek közötti korrelációkat Pearson-féle korrelációs együtthatóval, az egyezést pedig Bland–Altman analízissel értékeltük. A 0,05 alatti p-értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Minden statisztikai elemzést az IBM SPSS Statistics 29-es verziójával végeztünk.

A *next-generation sequencing* (NGS) adatok bioinformatikai feldolgozását a SOPHiA DDM szoftver v6.4 verziójával végeztük, az hg38 referenciagenom annotációja alapján. Két virtuális génpanelt hoztunk létre: az első panel az International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ajánlása szerint a koagulációhoz, fibrinolízishez és thrombocytabetegségekhez kapcsolódó *Tier 1* géneket tartalmazta. ([https://www.isth.org/page/GinTh\\_GeneLists](https://www.isth.org/page/GinTh_GeneLists))

A második panelbe az érrendszeri betegségekkel összefüggő géneket válogattuk be (ld. lentebb). A szoftver által azonosított variánsokat az American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ajánlásai alapján írtuk le és soroltuk be *patogén*, *valószínűleg patogén*, *bizonytalan jelentőségű (VUS)*, *valószínűleg benignus* és *benignus* kategóriákba. Az automatikus besorolás több genetikai adatbázis (pl. PolyPhen2, SIFT, MutPred, MutationTaster) előrejelzései alapján történt [91].

A kiválasztott variánsokat manuálisan is ellenőriztük az elérhető genetikai adatbázisokban: Human Gene Mutation Database (HGMD) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<https://www.omim.org>), és ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) alapján.

A variánsok allélgyakoriság-adatait a gnomAD és a 1000 Genomes adatbázisokból nyertük (<https://gnomad.broadinstitute.org>, <https://www.internationalgenome.org>).

---

### 3.5 Etikai nyilatkozat

A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális Tudományos és Etikai Bizottsága, valamint az Országos Tudományos Kutatásetikai Bizottság (engedélyszám: RKEB/IKEB: 6153-2022) hagyta jóvá. Minden résztvevő írásos, önkéntes beleegyező nyilatkozatot tett a vizsgálatban való részvételhez, az emberi jogokra és orvosi etikára vonatkozó Helsinki Nyilatkozat elveinek megfelelően.

## 4. Eredmények

Munkánk első részében széleskörben hozzáférhető információs tájékoztató anyagot készítettünk családorvosi, belgyógyászati fókusszal így próbálva növelni a lehetőségét, hogy több alkalommal felmerüljön a CTEPH differenciáldiagnosztikai kérdésként. Az eredmények kapcsán a szerzői munkamegosztást a függelék tartalmazza.

Munkánk második részében a tüdőembolián átesett, de CTEPH-ben nem szenvedő betegeket hasonlítottuk össze a CTEPH-es BPA-val kezelt, vizsgálatba bevont betegpopulációval. Komplex vérminta analízis történt a thrombózis-hemosztázis és a spontán fibrinolízis vonatkozásában. Vizsgáltuk továbbá exom-analízis segítségével a genetikai hátteret, mik lehetnek azok a tényezők, amelyek CTEPH-re hajlamosítanak.

### 4.2.1 A CTEPH-ben szenvedő betegek jellemzői

A CTEPH-csoportban  $63,5 \pm 15,7$  éves kaukázusi páciensek szerepeltek (10 férfi, 5 nő). A betegek demográfiai és laboratóriumi jellemzőit az 1. táblázat tartalmazza. A diagnózis felállításakor az életkor átlaga széles tartományt mutatott, a testtömegindex (BMI) normál értéktől súlyos elhízásig terjedt (legmagasabb érték:  $34,29 \text{ kg/m}^2$ ).

A bevonás idején a legtöbb beteg ( $n = 10$ ) a New York Heart Association (NYHA) II. vagy III. funkcionális osztályába tartozott, ami mérsékelt funkcionális korlátozottságot jelzett, míg kisebb részük ( $n = 3$ ) IV. osztályba sorolódott.

A 6 perces járásteszt (6MWT) során elért átlagos távolság  $336,1 \pm 164,7$  m volt (tartomány: 42–616 m), ami jelentős egyéni variabilitásra utal. A NT-proBNP átlagos kiindulási szintje  $2694,3 \pm 2407,2$  pg/mL volt (tartomány: 82–7133 pg/mL), ami a jobb kamra diszfunkció különböző fokú súlyosságát tükrözte. A bal kamrai szisztolés funkció minden betegben megtartott volt.

Az echocardiographiával és Swan–Ganz katéterrel mért szisztolés pulmonális artériás nyomás átlagosan  $77,2 \pm 23,5$  Hgmm, illetve  $72,9 \pm 22,6$  Hgmm volt. A jobb szívfél katéteres vizsgálata továbbá megerősítette a pulmonális vaszkuláris rezisztencia (PVR) emelkedését (átlag:  $720,3 \pm 373,5 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ), valamint a megemelkedett átlagos pulmonális artériás nyomást (mPAP:  $44,0 \pm 9,1$  Hgmm). A pulmonális kapilláris éknyomás (PCWP) és a jobb pitvari nyomás (RAP) értéke  $11,7 \pm 3,3$  Hgmm, illetve  $7,6 \pm 4,2$  Hgmm volt. A szívteljesítmény

(CO) és a szívindex (CI) csökkent (medián CO: 3,82 L/perc, tartomány: 2,72–8,53; CI: 2,03 L/perc/m<sup>2</sup>, tartomány: 1,66–4,04), ami a jobb kamrai funkció károsodására utalt.

A kórelőzmény jelentős tromboembóliás terhelést mutatott: hat betegnél korábban igazolt tüdőembólia (PE) szerepelt, kettőnél pedig öröklött trombofiliát igazoltunk (egy homozygota prothrombin gén 20210A mutációt [rs1799963], illetve egy heterozygota V faktor Leiden mutációt [rs6025]). Antitrombin (AT), protein C (PC) és protein S (PS) hiányt nem észleltünk. Egy betegnél lupus antikoagulánst, egy másiknál közepes mértékű anti- $\beta_2$ -glikoprotein I IgG emelkedést (133,2 CU) találtunk. Emelkedett, 200 IU/dL feletti VIII-as faktor aktivitást egy betegnél, míg emelkedett, 200 IU/dL feletti von Willebrand faktor antigén (vWF:Ag) szintet öt betegnél mértünk. Splenectomián átesett beteg nem szerepelt a csoportban.

Az elektrokardiográfiás vizsgálatok leggyakrabban jobb Tawara-szár-blokkot (RBBB) és jobb kamrai terhelésre utaló eltéréseket mutattak; pitvarfibrilláció csak néhány betegnél fordult elő. Provokált PE egyik vizsgált populációban sem fordult elő, sem a CTEPH-, sem a kontrollcsoportban — nem volt kimutatható átmeneti rizikófaktor (műtét, trauma, immobilizáció). Hemoglobinopathiát - beleértve a sarlósejtes betegséget (SCD) - nem azonosítottunk. A követési időszak alatt hat beteg elhunyt, közülük három nem kardiovaszkuláris okból (COVID-19, pneumonia, szeptikus sokk).

---

#### 4.2.2 A CTEPH kialakulása nélkül lezajlott tüdőembóliás (PE) betegek jellemzői

A PE-csoport (17 fő) alapvető demográfiai és antropometriai adatai szerint az átlagéletkor  $48,7 \pm 17,1$  év volt (tartomány: 24–80 év), a testtömegindex (BMI) átlaga pedig  $27,5 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup> (tartomány: 19,0–44,6), ami a normál testsúlytól a súlyos elhízásig terjedt. Három beteg a heveny eseményt követően 6 hónappal felfüggesztésre került az antikoaguláns kezelés, míg a többiek tartós terápiában részesültek (rivaroxaban: 3 fő; apixaban: 9 fő; dabigatran: 2 fő). A PE-betegek közül kettő heterozygota volt a V faktor Leiden mutációra (rs6025), további kettő pedig heterozygota prothrombin 20210A allélhordozó (rs1799963). Klasszikus AT-, PC- vagy PS-hiányt nem észleltünk, ugyanakkor egy betegnél a PS Heerlen polimorfizmus heterozygota formáját (rs121918472, c.1501T>C, p.Ser501Pro) mutattuk ki, 63%-os szabad PS antigénszinttel, amely enyhe trombóziskockázatot jelent [92]. Egy betegnél lupus antikoagulánst találtunk, emelkedett anticardiolipin- vagy anti- $\beta_2$ -glikoprotein I antitest-szintet egyik PE-betegnél sem. Emelkedett, 200 IU/dL-t meghaladó vWF:Ag-szintet egy

betegnél észleltünk, akinél a VIII-as faktor aktivitása 190 IU/dL volt. A trombin–antitrombin (TAT) komplex szintje három betegnél, a protrombin fragmentum 1+2 (PF1+2) értéke pedig négy betegnél haladta meg a referencia-tartomány felső határát. A D-dimer érték hat betegnél volt a diagnosztikus határérték fölött. A betegek többsége nem O vércsoportú volt (nem-O vs. O: 15 vs. 2).

---

#### *4.2.3 A laboratóriumi paraméterek összehasonlítása CTEPH- és PE-betegek között*

A koagulációt tükröző paraméterek közül a CTEPH-betegeknél szignifikánsan emelkedett FVIII-aktivitás és von Willebrand faktor antigén (vWF:Ag) szintek voltak megfigyelhetők (1. táblázat). A fibrinogén-koncentráció a két csoport között nem mutatott különbséget. A D-dimer értékek szintén hasonlóak voltak, ugyanakkor a trombotikus aktivitást jelző paraméterek – a trombin–antitrombin (TAT) komplex és a protrombin fragmens 1+2 (PF1+2) – szignifikánsan magasabbnak bizonyultak azoknál a PE-betegeknél, akiknél nem alakult ki CTEPH. Ez a megfigyelés tartósan fokozott koagulációs aktivitásra utal ebben a betegcsoportban, amely a CTEPH-betegeknél kevésbé kifejezett. A szöveti faktor útvonal inhibitora (TFPI) szintje nem különbözött a két csoport között.

A fibrinolízisben szerepet játszó tényezők vizsgálata során a plazminogén- és  $\alpha_2$ -plazmininhibitor ( $\alpha_2$ -PI) szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a CTEPH-betegeknél, ezzel szemben a szöveti plazminogénaktivátor (tPA) koncentrációja szignifikánsan magasabbnak adódott. A plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) és a XIII-as faktor (FXIII) szintje tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Eredményeink – bár a mintaszám korlátozott – arra utalnak, hogy a CTEPH-betegekben az alacsonyabb plazminogénszint a fokozottabb tPA-aktivitással és az alacsonyabb  $\alpha_2$ -PI-szinttel társul, ami a fibrinolízis egyensúlyának megváltozását jelezheti. Ugyanakkor ezen eltérések klinikai jelentősége korlátozott, mivel egyik laboratóriumi paraméter sem esett a referencia-tartományon kívül, és extrém értékeket nem észleltünk.

A CTEPH-csoportban észlelt kifejezettebb FVIII- és vWF:Ag-emelkedés az endotélaktiváció szerepét valószínűsíti a betegség patomechanizmusában.

Paraméter	CTEPH-betegek (n=15)	PE-betegek CTEPH nélkül (n=17)	p érték
Életkor a CTEPH/PE diagnózisakor (év, átlag±SD)	61,9 ± 15,2	48,9 ± 17,1	0,028
Életkor a vizsgálat idején (év, átlag±SD)	63,5 ± 15,7	53,0 ± 16,8	0,079
Nem (férfi/nő)	10/5	6/11	0,077
Antikoaguláns kezelés (VKA vs. NOAC)	11/4	0/14*	<0,001
Testtömegindex (BMI, kg/m <sup>2</sup> , átlag±SD)	27,0 ± 4,2	27,5 ± 6,1	0,806
Vércsoport (0 vs. nem-0)	3/12	2/15	0,522
Veleszületett trombofília (igen/nem)	2/13	5/12	0,272
Antifoszfolipid szindróma (APS) (igen/nem)	2/13	1/16	0,471
FVIII aktivitás (IU/dL, medián [tartomány])	170 (102–250)	75 (41–190)	<0,001
vWF:Ag (IU/dL, átlag±SD)	178 ± 47	127 ± 35	0,002
Fibrinogén (g/L, átlag±SD)	3,72 ± 0,54	3,91 ± 0,61	0,398
D-dimer (mg/L, medián [tartomány])	0,40 (0,14–4,04)	0,39 (0,19–2,49)	0,970
TAT (µg/L, medián [tartomány])	1,6 (0,7–3,4)	2,5 (1,2–60,0)	0,006
PF1+2 (pmol/L, medián [tartomány])	93,9 (30,1–221,4)	194,7 (109,4–1200,0)	<0,001
Plazminogén (IU/dL, átlag±SD)	77,7 ± 12,5	102,4 ± 21,6	<0,001
α2-plazmin inhibitor (IU/dL, medián [tartomány])	90,0 (61,0–104,0)	111,0 (71,0–120,0)	<0,001
tPA (ng/mL, medián [tartomány])	2,42 (1,38–5,13)	1,40 (0,6–8,31)	0,003
PAI-1 antigén (ng/mL, medián [tartomány])	32,3 (4,1–128,1)	30,2 (11,0–130,3)	0,794
FXIII (IU/dL, átlag±SD)	120,5 ± 28,7	134,0 ± 25,4	0,173
TFPI (ng/mL, átlag±SD)	22,23 ± 11,55	25,19 ± 9,14	0,437

**1. táblázat** A CTEPH-betegek és a CTEPH kialakulása nélkül lezajlott tüdőembólián (PE) átesett betegek demográfiai és laboratóriumi jellemzői

VKA – K-vitamin antagonistá; NOAC – új típusú orális antikoaguláns (rivaroxaban, apixaban, dabigatran); BMI – testtömegindex; APS – antifoszfolipid szindróma; FVIII – VIII-as véralvadási faktor; vWF:Ag – von Willebrand faktor antigén; TAT – trombin–antitrombin komplex; PF1+2 – protrombin fragmens 1+2; α2-PI – α2-plazmin inhibitor; tPA – szöveti plazminogén aktivátor; PAI-1 – plazminogén aktivátor inhibitor; FXIII – XIII-as véralvadási faktor; TFPI – szöveti faktor útvonal inhibitor. Három PE-beteg nem részesült antikoaguláns kezelésben a vizsgálat időpontjában.

A laboratóriumi paraméterek referencia-tartományai: FVIII: 60–150 IU/dL; vWF:Ag: 50–160 IU/dL; fibrinogén: 1,5–4,0 g/L; D-dimer: <0,5 mg/L; TAT: 2,0–4,2 µg/L; PF1+2: 69–229 pmol/L; plazminogén: 70–140 IU/dL; α2-PI: 80–120 IU/dL; PAI-1: 7–

43 ng/mL; FXIII: 69–143 IU/dL. TFPI és tPA esetében nincs egységesen elfogadott referencia-tartomány.

---

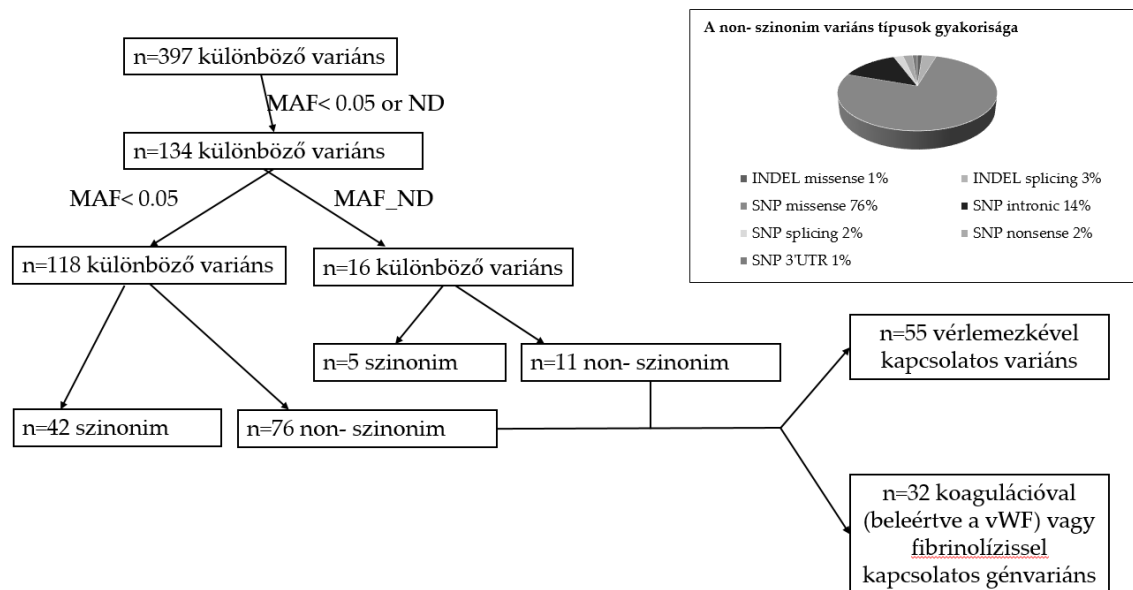
#### 4.2.4 A haemostasisban és thrombosisban szerepet játszó gének vizsgálata CTEPH- és PE-betegekben

Első lépésben a Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság (ISTH) Thrombosis és Haemostasis OMICS Albizottsága (SSC Subcommittee on OMICS in Thrombosis and Hemostasis) által javasolt, úgynevezett Tier 1 géneket tartalmazó virtuális génpanel került kialakításra ([https://www.isth.org/page/GinTh\\_GeneLists](https://www.isth.org/page/GinTh_GeneLists)). Ez a lista jelenleg 109 gént foglal magában, amelyek a koagulációval, fibrinolízissel és thrombocyt-funkciózavarokkal hozhatók összefüggésbe.

A panel alapján végzett szekvenálás során 397 különböző variánst azonosítottunk a CTEPH-betegek mintáiban. A gyakori, magasabb allélfrekvenciájú (allélfrekvencia > 0,05) variánsokat – a *1000 Genomes* és/vagy *gnomAD* adatbázisok adatai alapján – kizárva, 134 különböző variáns maradt további értékelésre (1. ábra).

Ezek között 87 nem-szinonim variánst azonosítottunk, amelyek közül 55 a thrombocyt-funkcióval összefüggő génekhez, míg 32 a koaguláció vagy fibrinolízis folyamataiban szerepet játszó génekhez kapcsolódott, beleértve a von Willebrand faktor (VWF) és az ADAMTS13 géneket is. A variánsok döntő többsége (76%) misszensz mutáció volt, amely egyetlen nukleotidcseréből adódott a kódoló régióban.

Minden azonosított variáns heterozigóta formában fordult elő a CTEPH-betegknél, kivéve egy PIGA génben (X kromoszómán elhelyezkedő gén) található misszensz mutációt (*c.55C>T, p.Arg19Trp*), amely hemizigóta formában jelentkezett egy férfi betegnél.



## 6.ábra.

A CTEPH-betegekben azonosított genetikai variánsok detektálásának algoritmus, valamint a különböző nem-szinonim variánsok gyakorisága.

Rövidítések: MAF – minor allélfrekvencia; ND – nem meghatározott (nem ismert); vWF – von Willebrand faktor; INDEL – inszerció vagy delécio; SNP – egy pontos nukleotid-polimorfizmus; UTR – nem transzlált régió.

A koagulációs faktorokat kódoló gének közül variánsokat azonosítottunk az *F10*, *F12*, *F13A1*, *F13B*, *F5* és *F8* génekben (2. táblázat). Ezek közül az *F10* p.Met336Val, *F12* p.Leu140Val, *F13A1* p.Tyr205Phe, az *F13B* intronikus mutációi, valamint az *F5* p.Met1811Leu és p.Met2148Thr variánsok nem fordultak elő a kontrollcsoportban.

A fibrinolízisben szerepet játszó fehérjéket kódoló gének vizsgálata során egy variánst azonosítottunk a *KNG1* génben, amely a nagy molekulatömegű kininogént kódolja (p.Arg412\*); ez a mutáció nem volt jelen a kontrollcsoportban. Emellett egy *PLG* génben (plazminogént kódoló gén) található p.Val291Met variáns is kimutatható volt egy CTEPH-betegnél, azonban az adott egyén plazminogénszintje normális tartományban volt (P12, plazminogén: 101 IU/dL), és a legújabb, karbantartott adatbázisok szerint nem társul plazminogénhiánnyal.

A *SERPINE1* génben (PAI-1-t kódoló gén) az p.Val17Ile variánst egyetlen CTEPH-betegnél (P7) detektáltuk, akinél a PAI-1 antigénkoncentráció a referencia-tartomány alsó határa alá esett (4,1 ng/mL; referencia: 7–43 ng/mL), ami enyhe PAI-1-hiányra utal.

A természetes antikoagulánsokat kódoló gének között egy intronikus variánst azonosítottunk a *SERPIND1* génben (heparin kofaktor II-t kódolja), amely csak CTEPH-betegnél (P2) fordult elő, a kontrollcsoportban nem. Továbbá mutációkat találtunk a thrombomodulint kódoló (*THBD*) és a protein C-t kódoló (*PROC*) génekben is, amelyek szintén nem voltak jelen a PE-csoportban. Azonban a *PROC* génben azonosított c.-21-37G>A variánst hordozó beteg (P6) normális PC-szinttel rendelkezett (84 IU/dL), ezért ez a variáns feltehetően nem okoz protein C rendellenességet.

Az *ADAMTS13* génben két variánst találtunk, melyek közül az egyik (p.Gln1174\*) nem fordult elő a kontrollcsoportban. Végül a von Willebrand-faktor (*VWF*) génben hét különböző variánst azonosítottunk, melyek közül öt mutáció nem volt jelen a kontrollmintákban.

GÉN	ID	cDNS-variáns	Fehérjevariáns	rs-azonosító	MAF	Jelen van a kontrollcsoportban (IGEN/NEM)
<b>ADAMT S13</b>	P2	c.3520C>T	p.Gln1174*	ND	ND	NEM
<b>ADAMT S13</b>	P14	c.3097G>A	p.Ala1033Thr	rs28503257	0,031	IGEN
<b>F10</b>	P6	c.1006A>G	p.Met336Val	rs942622094	<0,001	NEM
<b>F12</b>	P2	c.418C>G	p.Leu140Val	rs35515200	0,002	NEM
<b>F13A1</b>	P1	c.1951_1954delinsATTC	p.Val651_Glu652delinsIleGln	ND	ND	IGEN
<b>F13A1</b>	P5	c.614A>T	p.Tyr205Phe	rs3024477	0,0183	NEM
<b>F13B</b>	P3	c.265+1_266-1del	NA	ND	ND	NEM
<b>F13B</b>	P3	c.451+1_452-1del	NA	ND	ND	NEM
<b>F13B</b>	P3	c.628+1_629-1del	NA	ND	ND	NEM
<b>F13B</b>	P2	c.1025T>C	p.Ile342Thr	rs17514281	0,0071	IGEN
<b>F5</b>	P4	c.5431A>T	p.Met1811Leu	rs138877178	0,0007	NEM
<b>F5</b>	P2	c.1601G>A	p.Arg534Gln*	rs6025	0,006	IGEN
<b>F5</b>	P6	c.6443T>C	p.Met2148Thr	rs9332701	0,0306	NEM
<b>F8</b>	P3	c.5140A>C	p.Thr1714Pro	rs782088688	ND	IGEN
<b>FGG</b>	P11	c.*496A>C	3'UTR	rs187316301	0,0018	IGEN

GÉN	ID	cDNS-variáns	Fehérjevariáns	rs-azonosító	MAF	Jelen van a kontrollcsoportban (IGEN/NEM)
<b>KNG1</b>	P2	c.1290C>G	p.Asp430Glu	rs5030084	0,03 04	IGEN
<b>KNG1</b>	P2	c.1925G>C	p.Gly642Ala	rs5030087	0,03 3	IGEN
<b>KNG1</b>	P9	c.1234C>T	p.Arg412*	rs7643893 8	0,02 79	NEM
<b>PIGA</b>	P3	c.55C>T	p.Arg19Trp	rs3442222 5	0,03 01	IGEN
<b>PLG</b>	P8	c.266G>A	p.Arg89Lys	rs1430796 29	0,00 62	IGEN
<b>PLG</b>	P12	c.871G>A	p.Val291Met	rs5640031 53	0,00 04	NEM
<b>PROC</b>	P6	c.-21-37G>A	NA	rs3719953 06	0,00 27	NEM
<b>SERPIN D1</b>	P2	c.1309-3C>T	NA	rs2005483 85	0,00 04	NEM
<b>SERPIN E1</b>	P7	c.49G>A	p.Val17Ile	rs6090	0,02 94	NEM
<b>THBD</b>	P12	c.1502C>T	p.Pro501Leu	rs1800579	0,00 18	NEM
<b>VWF</b>	P10	c.5851A>G	p.Thr1951Ala	rs1440722 10	0,00 07	NEM
<b>VWF</b>	P1	c.4196G>A	p.Arg1399His	rs1800382	0,00 89	NEM
<b>VWF</b>	P12	c.4751A>G	p.Tyr1584Cys	rs1800386	0,00 26	NEM
<b>VWF</b>	P5	c.7682T>A	p.Phe2561Tyr	rs3533516 1	0,03 8	IGEN
<b>VWF</b>	P10	c.2561G>A	p.Arg854Gln	rs4127673 8	0,00 35	NEM
<b>VWF</b>	P5	c.3161C>T	p.Thr1054Met	rs7578342 00	<0,0 01	NEM
<b>VWF</b>	11 bete g	c.3515G>T	p.Gly1172Val	rs1555195 293	ND	IGEN

## 2.

## táblázat.

A véralvadással és fibrinolízissel kapcsolatos génekben (ISTH Tier 1 gének, 1. panel) azonosított variánsok CTEPH-betegekben.

ID – betegazonosító; NA – nem értelmezhető; ND – nincs adat; rs6025 (F5 p.Arg534Gln) megfelel az FV Leiden-mutációnak. MAF – minor allélfrekvencia (a GnomAD vagy 1000 Genomes adatbázis alapján).

A kontrollcsoport pulmonális embólián (PE) átesett, de CTEPH-ben nem szenvedő betegek csoportját jelenti.

A trombocita-funkcióval összefüggő gének között nem azonosítottunk olyan gént vagy variánst, amely potenciálisan releváns lett volna a CTEPH vagy bármilyen trombotikus fenotípus szempontjából (2. és 3. kiegészítő táblázat). Az ISTH által meghatározott Tier 1 génlista trombocita-rendellenességekkel kapcsolatos génjei jellemzően thrombocytopeniával vagy vérzéses fenotípussal járó trombocita-funkciózavarokhoz köthetők, főként akkor, ha a mutációk homozigóta formában fordulnak elő.

Mindazonáltal néhány potenciálisan releváns kivételt találtunk. Egy CTEPH-beteg (P10) hordozta a *STIM1* gén egyik mutációját (c.1859+1G>A, rs118128831), amely RNS kivágódási (splicing) hibát valószínűsít. Ez a variáns nem fordult elő a kontrollcsoportban. A *STIM1* gén az autoszomális domináns Stormorken-szindrómával hozható összefüggésbe, amelyre funkcionális asplenia, thrombocytopenia és Howell–Jolly-testek jelenléte jellemző — ezek a jellemzők korábban CTEPH-hez társulva is leírásra kerültek. A *STIM1*-mutációt hordozó betegünk enyhe thrombocytopeniát és nagy méretű thrombocytákat mutatott, de Howell–Jolly-testek nem voltak kimutathatók a perifériás vérkenetben.

Egy másik CTEPH-betegnél (P9) a *THPO* génben azonosítottunk egy c.889A>G (p.Thr297Ala, rs530613857) variánst. Továbbá az *ETV6* génben egy c.602T>C (p.Leu201Pro, rs145477191) mutációt találtunk P11 betegben. Ezek a variánsok szintén nem fordultak elő a kontrollmintákban.

További 11, az ISTH ajánlása szerint Tier 2-be sorolt gént is megvizsgáltunk. Ezek közül a *NFE2*, *MAST2*, *APOLD1* és *SERPINA1* gének bizonyultak potenciálisan érdekesnek, mivel ezek kapcsolatban állnak a klonális hematopoézis szabályozásával, a vénás thromboembolia kockázatával, az endothelsejt-jelátvitellel, illetve az alfa-1-antitripsinnel.

A ritka, nem szinonim variánsok elemzése során az alábbi mutációkat azonosítottuk:

- *SERPINA1* génben: c.863A>T (p.Glu288Val) variáns (allelfrekvencia: 0,023) – P4 betegben,
- *NFE2* génben: c.518A>G (p.Asp173Gly) variáns (allelfrekvencia ismeretlen) – P12 betegben.

A klinikai genetikai adatbázisok alapján ezek a mutációk rendre valószínűleg patogénnek (likely pathogenic), illetve bizonytalan jelentőségű variánsnak (VUS) minősülnek a hozzájuk kapcsolt kórképek tekintetében. Egyik variáns sem volt kimutatható a kontrollcsoportban.

#### 4.2.5. Az érederetű betegségekkel kapcsolatos gének vizsgálata CTEPH- és PE-betegekben

A második virtuális génpanel azokat a géneket tartalmazta, amelyek érrendszeri betegségekkel, illetve az érfejlődés, angiogenezis vagy trombotikus fenotípus kialakulásával állnak összefüggésben – a szakirodalom és klinikai adatbázisok alapján (4. kiegészítő táblázat).

A vizsgálatba bevont gének: *ENG*, *ACVRL1*, *BMPR2*, *RASA1*, *GDF2*, *SMAD4*, *SOX17*, *CAVI*, *KCNK3*, *RNF213*, *SMAD9*, *SLC2A10*, *KDR*, *CPB2* és *HRG*. A variánszűrés az ISTH-génekhez hasonló módon történt: kizártuk az MAF > 0,05 értékű, valamint a szinonim variánsokat.

Ennek eredményeként 15 különböző misszensz vagy RNS kivágódási (splicing) variánst azonosítottunk (3. táblázat). A legtöbb variánst egy-egy beteg hordozta, kivéve:

- *RASA1* p.Ala99Val,
- *KDR* p.Cys482Arg,
- *RNF213* p.Leu4283Ile,

melyeket két-két CTEPH-betegnél detektáltunk; ugyanakkor ezek a mutációk a kontrollcsoportban is jelen voltak.

Exkluzív variánsokat találtunk a *RASA1*, *ENG*, *GDF2*, *SOX17*, *ACVRL1* és *RNF213* génekben, amelyek nem fordultak elő a CTEPH kialakulása nélkül lezajló PE-betegekben.

Gén	ID	cDNS-variáns	Fehérjevariáns	rs-azonosító	MAF	Jelen van a kontrollcsoportban (IGEN/NEM)
<b>BMPR2</b>	P1	c.2324G>A	p.(Ser775Asn)	rs2228545	0,024	IGEN
<b>RASA1</b>	P5, P14	c.296C>T	p.(Ala99Val)	rs111840875	0,0187	IGEN
<b>RASA1</b>	P10	c.265G>A	p.(Gly89Arg)	ND	ND	NEM
<b>ENG</b>	P5	c.572G>A	p.(Gly191Asp)	rs41322046	0,0091	NEM
<b>ENG</b>	P12	c.392C>T	p.(Pro131Leu)	rs139398993	0,0042	NEM

Gén	ID	cDNS-variáns	Fehérjevariáns	rs-azonosító	MAF	Jelen van a kontrollcsoportban (IGEN/NEM)
<b>ENG</b>	P14	c.14C>T	p.(Thr5Met)	rs35400405	0,0239	NEM
<b>GDF2</b>	P12	c.631G>A	p.(Val211Met)	rs782438683	<0,001	NEM
<b>SOX17</b>	P13	c.98C>A	p.(Ala33Asp)	rs189384157	0,0035	NEM
<b>SOX17</b>	P14	c.807_808delinsAT	p.(Met270Leu)	rs1563871910	ND	NEM
<b>ACVRL1</b>	P11	c.1378-216C>T	NA	rs111710113	0,0117	NEM
<b>KDR</b>	P4, P6	c.1444T>C	p.(Cys482Arg)	rs34231037	0,009	IGEN
<b>RNF213</b>	P3, P15	c.12847C>A	p.(Leu4283Ile)	rs62077764	0,0489	IGEN
<b>RNF213</b>	P6	c.2656-5A>G	NA	rs201832175	0,0009	NEM
<b>RNF213</b>	P13	c.13913C>T	p.(Thr4638Ile)	rs141301945	0,0007	NEM
<b>RNF213</b>	P15	c.6551A>G	p.(Gln2184Arg)	rs138595111	0,0025	NEM

### 3. táblázat.

Az érrendszeri betegségekkel/állapotokkal kapcsolatos génekben (2. panel) azonosított variánsok CTEPH-betegekben.

ID – betegazonosító; MAF – minor allélfrekvencia (a GnomAD vagy 1000 Genomes adatbázisok alapján); ND – nincs adat. A kontrollcsoport pulmonális embólián (PE) átesett, de krónikus tromboembóliás pulmonális hipertóniát (CTEPH) nem fejlesztő betegeket tartalmaz. A **RNF213 c.9848T>C** (p.(Leu3283Pro), MAF 0,0001; rs747426139) variáns kizárólag a **kontroll C3** betegben fordult elő. A **RNF213 p.Arg4810Lys** variáns sem a CTEPH-, sem a kontrollcsoportban nem volt kimutatható.

Bár a *BMP2* és *KDR* gének variánsai a CTEPH kialakulása nélkül lezajló PE-betegekben is kimutathatók voltak, ezeknek a mutációknak a CTEPH-ben továbbra is lehet patogenetikai jelentőségük — nem közvetlenül a betegség kialakulásában, hanem inkább annak súlyosságában és kiterjedésében játszhatnak szerepet, amit betegeink klinikai adatai is jól szemléltetnek.

Mindhárom érintett beteg (P1, P4 és P6) súlyos és kiterjedt CTEPH-ben szenvedett:

- P1 esetében 13 szegmentális tüdőartéria\*\* volt érintett, melyek közül 4 volt műtéti úton eltávolítható (operábilis),
- P4 betegnél 14 szegmentális ér\*\* volt érintett, melyek közül 6 volt operábilis, a fennmaradókat többszöri BPA (ballonpulmonális angioplasztika) során kezelték,
- P6 betegnél 11 szegmentális artéria\*\* érintettsége volt kimutatható, amelyek mindegyike BPA-val dilatálható volt, azonban több beavatkozási ülésre volt szükség.

#### 4.2.6 A panel 1 és panel 2 génvariánsainak kombinációja CTEPH-betegekben

A virtuális panel 1 és panel 2 elemzése során az egyes CTEPH-betegeknél azonosított variánsokat összegyűjtöttük, majd megvizsgáltuk ezek kombinált előfordulását (4. táblázat, 2. ábra).

A különböző mutációk kombinációja jelentős heterogenitást mutatott: a legtöbb betegben több, potenciálisan releváns variáns együttesen fordult elő. Bár több mutációt a kontrollcsoportban is azonosítottunk, számos ritka, kizárólag CTEPH-betegekben előforduló variánst is sikerült beazonosítani, amelyek potenciálisan patogenetikai jelentőséggel bírhatnak.

A legtöbb esetben a vaszkuláris betegségekkel kapcsolatos gének és a koagulációs/fibrinolízishez kapcsolódó gének variánsai együttesen voltak jelen, ami felveti a hozzáadódó (additív) vagy szinergista hatás lehetőségét a CTEPH kialakulásában és progressziójában.

Beteg	Gén	cDNS-variáns	Fehérjevariáns	rs-azonosító
P1	VWF+	c.4196G>A	p.(Arg1399His)	rs1800382
	F13A1	c.1951_1954delinsATT C	p.(Val651_Glu652delinsIleGln )	ND
	BMPR2	c.2324G>A	p.(Ser775Asn)	rs2228545
P2	ADAMTS13 +	c.3520C>T	p.(Gln1174*)	ND
	F12+	c.418C>G	p.(Leu140Val)	rs35515200
	F13B	c.1025T>C	p.(Ile342Thr)	rs17514281
	F5	c.1601G>A	p.(Arg534Gln)	rs6025
	KNG1	c.1290C>G	p.(Asp430Glu)	rs5030084
	KNG1	c.1925G>C	p.(Gly642Ala)	rs5030087
	SERPIND1+	c.1309-3C>T	NA	rs200548385
P3	F13B	c.265+1_266-1del	NA	ND
	F13B	c.451+1_452-1del	NA	ND
	F13B	c.628+1_629-1del	NA	ND
	F8	c.5140A>C	p.(Thr1714Pro)	rs782088688
	PIGA	c.55C>T	p.(Arg19Trp)	rs34422225
	RNF213	c.12847C>A	p.(Leu4283Ile)	rs62077764
	P4	F5+	c.5431A>T	p.(Met1811Leu)
SERPINA1+		c.863A>T	p.(Glu288Val)	rs17580
KDR		c.1444T>C	p.(Cys482Arg)	rs34231037

Beteg	Gén	cDNS-variáns	Fehérjevariáns	rs-azonosító
P5	F13A1+	c.614A>T	p.(Tyr205Phe)	rs3024477
	VWF	c.7682T>A	p.(Phe2561Tyr)	rs35335161
	VWF+	c.3161C>T	p.(Thr1054Met)	rs757834200
	RASA1	c.296C>T	p.(Ala99Val)	rs111840875
	ENG+	c.572G>A	p.(Gly191Asp)	rs41322046
P6	F10	c.1006A>G	p.(Met336Val)	rs942622094
	PROC	c.-21-37G>A	NA	rs371995306
	RNF213+	c.2656-5A>G	NA	rs201832175
	KDR	c.1444T>C	p.(Cys482Arg)	rs34231037
P7	SERPINE1	c.49G>A	p.(Val17Ile)	rs6090
P8	PLG	c.266G>A	p.(Arg89Lys)	rs143079629
P9	KNG1+	c.1234C>T	p.(Arg412*)	rs76438938
	THPO+	c.889A>G	p.(Thr297Ala)	rs530613857
P10	VWF+	c.5851A>G	p.(Thr1951Ala)	rs144072210
	STIM1+	c.1859+1G>A	NA	rs118128831
	RASA1+	c.265G>A	p.(Gly89Arg)	ND
P11	FGG	c.*496A>C	3'UTR	rs187316301
	ETV6+	c.602T>C	p.(Leu201Pro)	rs145477191
	ACVRL1+	c.1378-216C>T	NA	rs111710113
P12	PLG	c.871G>A	p.(Val291Met)	rs564003153
	THBD+	c.1502C>T	p.(Pro501Leu)	rs1800579
	ENG+	c.392C>T	p.(Pro131Leu)	rs139398993
	GDF2+	c.631G>A	p.(Val211Met)	rs782438683
	NFE2+	c.518A>G	p.(Asp173Gly)	ND
P13	MPL+	c.1666G>T	p.(Val556Phe)	rs150004498
	SOX17+	c.98C>A	p.(Ala33Asp)	rs189384157
	RNF213+	c.13913C>T	p.(Thr4638Ile)	rs141301945
P14	ADAMTS13	c.3097G>A	p.(Ala1033Thr)	rs28503257
	ENG+	c.14C>T	p.(Thr5Met)	rs35400405
	RASA1	c.296C>T	p.(Ala99Val)	rs111840875
	SOX17+	c.807_808delinsAT	p.(Met270Leu)	rs156387191 0
P15	RNF213+	c.6551A>G	p.(Gln2184Arg)	rs138595111

### 3. táblázat.

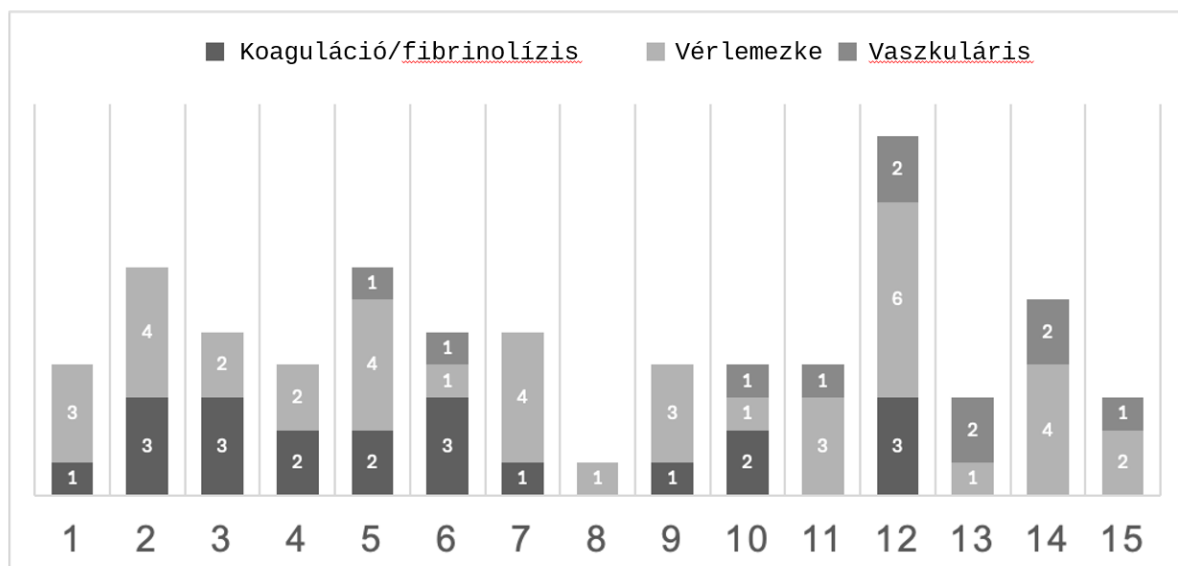
A CTEPH és/vagy trombotikus fenotípussal összefüggésbe hozható génvariánsok kombinációi az ISTH Tier 1 és 2, valamint a 2. panel génjeiben CTEPH-betegekben.

Félkövérrel jelöltek azok a gének és variánsok, amelyeket kizárólag CTEPH-betegekben azonosítottak, míg *dőlt betűvel* azok a variánsok szerepelnek, amelyek a kontrollcsoportban (tüdőembóliás, de CTEPH nélküli betegekben) is előfordultak. A „+” jellel megjelölt gének és

variánsok további vizsgálatra érdemesek CTEPH vonatkozásában (lásd a szöveges magyarázatban).

A rövidítések jelentése: ND – nincs adat; NA – nem értelmezhető; 3'UTR – nem transzlált 3' régió.

A variánsokhoz társuló laboratóriumi fenotípusok a következők: P1 esetében emelkedett vWF:Ag (262 IU/dL), vWF:Ac (195 IU/dL) és VIII-as faktor (250 IU/dL) értékeket találtunk, míg FXIII normális volt (97 IU/dL). P2-ben az rs6025 variáns a FV Leidennek felel meg; FXIII aktivitása normális (84 IU/dL). P3-ban a FXIII 100 IU/dL, a FVIII 162 IU/dL volt. P5 esetében FXIII 133 IU/dL, vWF:Ag 156 IU/dL értéket mértünk. P6-ban a Protein C aktivitása normális (98 IU/dL). P7-ben a PAI-1 szint 4,1 ng/mL volt, ami enyhe PAI-1-hiányt jelez. P8-ban a plazminogén normális (88 IU/dL). P10-ben a vWF:Ag koncentráció 133 IU/dL, míg P12-ben a plazminogén szint 101 IU/dL volt, ami szintén normálisnak tekinthető.



**7. ábra** A variánsok együttes előfordulása CTEPH-betegekben.

Az X-tengelyen látható számok a CTEPH-betegeket jelölik (P1–P15). Az oszlopokon szereplő számok azt mutatják, hogy az adott betegben hány génvariánst azonosítottak az alvadás/fibrinolízis, a thrombocyta-működési zavarok, illetve az éreredetű kórképek génjeiben.

#### 4.3. Jobb kamrai nyomás mérése krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia esetén: diagnosztikai modalitások és ballonos pulmonális angioplasztika eredményeinek összehasonlítása: eredmények

Munkánk harmadik részében a CTEPH diagnosztikájának kulcselemének számító jobbszívfél-nyomás meghatározási módszerek eredményeit hasonlítottuk össze. Vizsgáltuk továbbá a ballonos pulmonalis angioplasztikára adott válasz és a betegek karakterisztikája

alapján, hogyan lehetne a BPA-ra valószínűleg kifejezetten kedvező választ adó betegeket szelektálni, ahol néhány tágítással jó klinikai hatékonysággal tudnánk beavatkozni rövid időablakon belül.

#### 4.3.1. A vizsgálati populáció alapjellemei

A vizsgálati kohorsz 17, CTEPH-val diagnosztizált betegből állt. Az alapjellemeiket az 1. táblázat mutatja. A diagnózis idején az átlagéletkor 61,4 év volt (tartomány: 21–81), ami tükrözi, hogy az idősebb populációra jellemző CTEPH-et. Mindkét nem képviseltette magát (10 férfi és 7 nő), és minden beteg fehér (kaukázusi) etnikumú volt. Az alap testtömegindex (BMI) átlagosan  $28,4 \pm 5,0$  kg/m<sup>2</sup> volt, a normál testsúlytól az elhízásig terjedve, több személynél a BMI meghaladta a 35-öt, ami rávilágít arra, hogy a klinikai kezelés során figyelembe kell venni a metabolikus és szív- és érrendszeri komorbiditásokat.

Paraméter	Átlag $\pm$ SD	Tartomány
BMI	28.39 $\pm$ 5.00	20.86–37.11
systolés vérnyomás (Hgmm)	125.56 $\pm$ 17.39	104–153
Életkor a diagnózis felállításakor (év)	61.41 $\pm$ 14.34	21–81
NYHA osztály	2.76 $\pm$ 0.83	1–4
6MWT – megtett távolság	330.63 $\pm$ 152.17	42.0–548.0
NT-proBNP (pg/mL)	4820.97 $\pm$ 10,288.15	82.0–43,722.0
PAPs (Hgmm)-echo	72.07 $\pm$ 22.25	43.0–128.0
PAPs (Hgmm)-BPA	88.10 $\pm$ 11.90	76.0–104.0
PAPs (Hgmm)-SG	77.69 $\pm$ 23.49	41.0–111.0
PVR <sup>1</sup> (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	675.38 $\pm$ 369.60	272.0–1786.0
PVRI <sup>1</sup> (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	1275.19 $\pm$ 691.34	518.0–3232.0
PCWP <sup>1</sup> (Hgmm)	10.71 $\pm$ 3.35	8–20
mPAP <sup>1</sup>	43.23 $\pm$ 8.56	24.0–80.0
Jobb pitvari nyomás <sup>1</sup>	7.88 $\pm$ 4.13	2.0–21.0
Cardiac Output <sup>1</sup> (CO, L/min)	4.44 $\pm$ 1.55	1.2–6.9
Cardiac Index <sup>1</sup> (CI, L/min/m <sup>2</sup> )	2.38 $\pm$ 0.79	0.7–4.6

BPA beavagtkozások száma	3.13 ± 2.17	1–11
Tágítások száma összesen	12.00 ± 9.16	3–44
Kezelt szegmentumok százalékos aránya	62.96 ± 10.84	49.90–78.12
TAPSE (mm)	19.50 ± 5.15	10.0–26.0
RVD1 (mm)	41.75 ± 6.08	39.0–52.0
RAA (mm <sup>2</sup> )	25.16 ± 7.89	15.0–36.5
TI foka	II–III	I–III–IV
Bal pitvari átmérő	36.25 ± 5.53	30.0–45.0

### 5. táblázat. A vizsgált betegpopuláció kiindulási adatai

<sup>1</sup>Az értékek Swan–Ganz-katéterrel végzett jobbszívfél-katéterezés során kerültek meghatározásra. BMI: testtömegindex; BP: vérnyomás; NYHA: New York Heart Association funkcionális osztály; 6MWT: 6 perces járásteszt; PAP: szisztolés pulmonális artériás nyomás; mPAP: átlagos pulmonális artériás nyomás; PVR (I): pulmonális vaszkuláris rezisztencia (index); PCWP: pulmonális kapilláris éknyomás; BPA: ballonos pulmonális angioplasztika; TAPSE: tricuspidalis anulus szisztolés mozgása; RVD1: jobb kamrai átmérő 1; RAA: jobb pitvari terület; TI: tricuspidalis regurgitáció; N: 17 beteg adatai.

	Jól reagáló csoport (n = 10)	Kevésbé jól reagáló csoport (n = 7)	p
<b>BMI</b>	27.39 ± 5.35	29.81 ± 4.46	0.364
Systolés vérnyomás (Hgmm)	128.00 ± 19.33	121.50 ± 14.25	0.428
Életkor a diagnosis felállításakor (év)	60.30 ± 16.70	63.00 ± 11.162	0.740
NYHA osztály	2.70 ± 0.82	2.86 ± 0.89	0.887
6MWT – megtett távolság	317.80 ± 176.58	352.00 ± 111.64	0.792
NT-proBNP (pg/mL)	5077.78 ± 10,569.13	2598 ± 3217.74	0.740
PAPs (Hgmm)-echo	80.00 ± 22.63	62.43 ± 15.96	0.114
PAPs (Hgmm)-BPA	89.88 ± 10.40	81 ± 19.80	0.533
PAPs (Hgmm)-SG	88.33 ± 23.02	64 ± 16.85	0.042
PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) <sup>2</sup>	793.56 ± 435.25	523.43 ± 172.5	0.210
PVRI (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> ) <sup>2</sup>	1442.67 ± 805.03	1059.86 ± 484.38	0.408
PCWP (mmHg) <sup>2</sup>	12.00 ± 3.50	8.86 ± 2.19	0.681
mPAP <sup>2</sup>	44.57 ± 10.23	41.67 ± 6.68	0.267
Cardiac Output (CO, L/min) <sup>2</sup>	4.21 ± 1.44	4.73 ± 1.73	0.351
Cardiac Index (CI, L/min/m <sup>2</sup> )	2.31 ± 0.77	2.47 ± 0.88	0.606
BPA beavatkozások száma	3.56 ± 2.96	2.37 ± 1.19	0.042

Tágított szegmentumok száma	14.60 ± 10.35	8.29 ± 5.13	0.193
Tágított szegmentumok százalékos aránya	69.24 ± 19.14	45.47 ± 30.15	0.161
TAPSE (mm)	18.33 ± 3.84	21.00 ± 6.48	0.470
RVD1 (mm)	45.00 ± 3.08	37.57 ± 6.13	0.023
RAA (mm <sup>2</sup> )	26.88 ± 6.54	22.96 ± 9.40	0.299
TI foka	II–III	II–III	
Bal pitvari átmérő	36.89 ± 4.43	36.71 ± 7.08	0.873

**6. táblázat** A jól reagáló és a kevésbé jól reagáló csoport közötti különbségek.

Statisztikai analízis: Mann–Whitney-próba. <sup>1</sup> A  $p < 0,05$  értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. <sup>2</sup> Az értékek jobbszívfél-katéterezéssel, Swan–Ganz-katéter alkalmazásával kerültek meghatározásra.

BMI: testtömegindex; BP: vérnyomás; NYHA: New York Heart Association; 6MWT: 6 perces járásteszt; PAP: szisztolés pulmonális artériás nyomás; mPAP: átlagos pulmonális artériás nyomás; PVR (I): pulmonális vaszkuláris rezisztencia (index); PCWP: pulmonális kapilláris éknyomás; BPA: ballonos pulmonális angioplasztika; TAPSE: tricuspidalis anulus szisztolés elmozdulása; RVD1: jobb kamrai átmérő 1; RAA: jobb pitvari terület; TI: tricuspidalis regurgitáció; n = 17 beteg adatai.

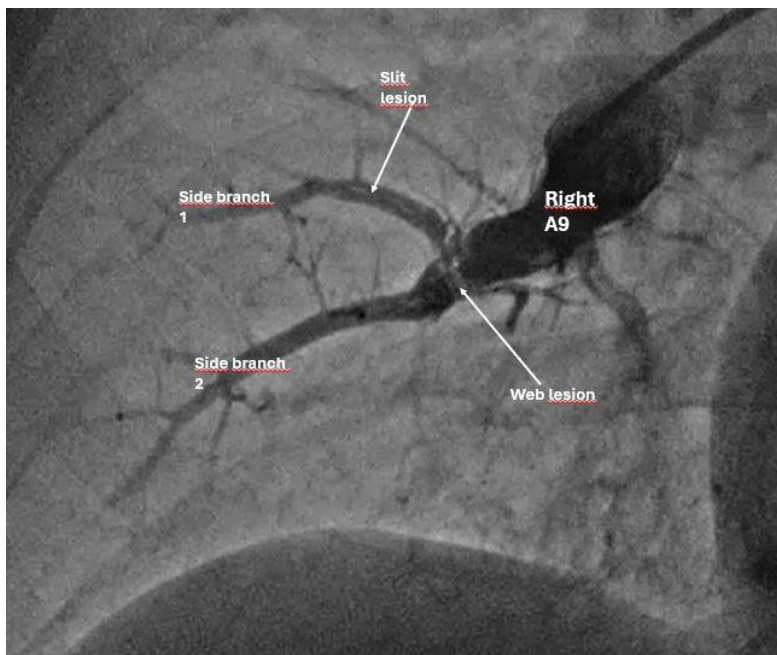
Paraméter	Bevonáskor (n = 17)	1 éves utánkövetés (n = 17)	2 éves utánkövetés (n = 15)	3 éves utánkövetés (n = 8)	
NYHA-osztály <sup>1</sup>	2.76 ± 0.83	2.69 ± 0.87	2.57 ± 0.94	2.86 ± 1.07	
klinikai állapotban változás <sup>2</sup>		0.63 ± 0.72	0.79 ± 0.70	0.71 ± 0.49	
6MWT - megtett távolság(m)	330.63 ± 152.17	350.33 ± 155.73	323.92 ± 138.46	309.00 ± 174.48	
NT-proBNP (pg/mL)	4820.97 ± 10,288.15	2932.30 ± 3388.65	2177.07 ± 2100.31	1798.29 ± 1953.28	
SG	PAPs (Hgmm)	88.10 ± 11.90	72.60 ± 20.38	73.31 ± 22.66	76.17 ± 30.76
	PAPd (Hgmm)	26.25 ± 9.26	26.40 ± 8.49	27.62 ± 9.47	29.86 ± 12.76
	PAPm (Hgmm)	43.23 ± 8.55	41.70 ± 8.65	41.38 ± 9.41	43.00 ± 11.79
	PCWP (Hgmm)	10.71 ± 3.35	10.93 ± 2.40	11.23 ± 2.45	10.71 ± 3.50
	PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	675.38 ± 369.60	648.93 ± 374.91	639.00 ± 320.66	684.86 ± 503.41
	PVRI (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	1275.19 ± 691.34	1254.07 ± 711.95	1204.46 ± 544.86	1293.14 ± 941.22
	CO (L/min)	4.44 ± 1.55	4.50 ± 1.35	4.78 ± 1.65	4.71 ± 1.35
	CI (L/min/m <sup>2</sup> )	2.38 ± 0.79	2.41 ± 1.15	2.41 ± 9.16	2.55 ± 6.49
Érintett szegmentumok száma	10.88 ± 5.67				
PA-BPA	tágított szegmentumok százaléka az érintett szegmentumokhoz viszonyítva (%)		43.79 ± 24.27	60.78 ± 19.60	63.31 ± 19.36
	RVP syst. (Hgmm)	89.00 ± 13.47	85.73 ± 12.36	78.30 ± 12.23	84.17 ± 12.00
	RVP diast. (Hgmm)	31.56 ± 9.38	25.17 ± 7.69	25.40 ± 7.11	25.33 ± 8.19
	RVP köépnymás (Hgmm)	52.56 ± 7.69	46.58 ± 7.51	45.50 ± 7.26	47.50 ± 8.16
	RVP (Hgmm)	77.33 ± 7.69	77.73 ± 8.99	77.85 ± 7.23	81.00 ± 7.55

Echo- cardiographia	TAPSE (mm)	19.50 ± 5.15	20.00 ± 4.61	18.54 ± 4.79	20.43 ± 5.25
	RVD1 (mm)	41.75 ± 6.08	41.40 ± 6.12	39.62 ± 4.41	37.14 ± 4.13
	RAA (cm <sup>2</sup> )	25.16 ± 5.53	23.16 ± 8.11	26.48 ± 12.14	22.66 ± 8.40

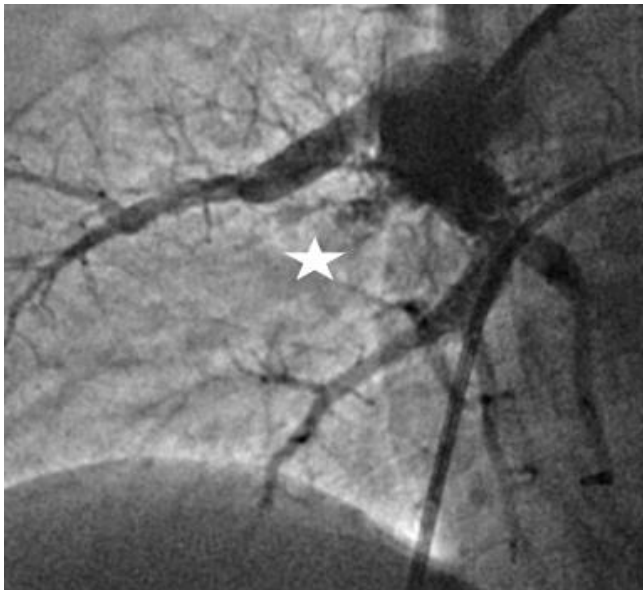
**7. táblázat** Klinikai, echocardiographiás, hemodinamikai és BPA során mért paraméterek a követés során.

<sup>1</sup> NYHA-funkcionális stádium. <sup>2</sup> A klinikai javulás a beteg szubjektív értékelése alapján került megítélésre, összehasonlítva az aktuális egészségi állapotot az előző kórházi felvétel idején tapasztalt állapottal. A javulást 1 ponttal, a változatlanságot vagy romlást 0 ponttal jelöltük. A táblázat a követési időszak alatt megfigyelt 17 CTEPH-beteg adatait tartalmazza. Az értékek átlag ± SD formában kerülnek megadásra. Statisztikai módszer: Wilcoxon-próba, n = 17.

BMI: testtömegindex; BP: vérnyomás; NYHA: New York Heart Association; 6MWT: 6 perces járásteszt; PAP: szisztolés pulmonális artériás nyomás; PVR (I): pulmonális vaszkuláris rezisztencia (index); PCWP: pulmonális kapilláris éknyomás; BPA: ballonos pulmonális angioplasztika; TAPSE: tricuspidalis anulus szisztolés elmozdulása; RVD1: jobb kamrai átmérő 1; RAA: jobb pitvari terület; TI: tricuspidalis regurgitáció; N = 17 beteg.



**8. ábra** Típusos pulmonális angiográfiai felvétel CTEPH-ben. A jobb oldali A9 szegmentális artéria és annak szubszegmentális ágairól készült pulmonális angiográfiai kép szemlélteti a krónikus thromboemboliás pulmonális hipertóniára (CTEPH) jellemző érkárosodások morfológiai sajátosságait. A felvételen jól láthatók a szegmentális és szubszegmentális telődési hiányok, valamint a perfúziós egyenetlenségek, melyek a thromboemboliás érintettségre utalnak. A nyílásokkal jelzett „slit”- és „web”-típusú léziók az elváltozások jellegzetes formáit mutatják. Az elváltozások lokalizációja, kiterjedése és a kontrasztanyag-dinamika bemutatása diagnosztikus értékelést és terápiás döntéshozatalt segít elő pulmonális hipertónia vagy thromboemboliás betegségek esetén. \* DEKK, Kardiológia Klinika, a szerző saját ábrája



**9.ábra** Ballonos pulmonális angioplasztika (BPA). A bal oldali képen a csillag a jobb oldali A9 szegmentum elzáródását jelöli. A jobb oldali képen a vezetődrt az A8 szegmentumba került elővezetésre, miután az A9 szegmentum sikeres rekanalizációja megtörtént, amelyet szintén csillag jelöl. \* DEKK, Kardiológia Klinika, a szerző saját ábrája

A bevonáskor a betegek többsége a NYHA II–III. funkcionális osztályba tartozott, ami közepes funkcionális károsodást jelez, míg néhányan a IV. osztályba tartoztak. A hat perces sétateszt (6MWT) átlagos távolsága  $330,6 \pm 152,2$  m volt, 42 és 548 m közötti tartományban, ami a terhelés tolerancia jelentős változatosságát jelzi. Az NT-proBNP kezdeti értékei széles tartományban helyezkedtek el, nagy szórással (átlag:  $4820,97 \pm 10\ 288,15$  pg/ml), ami összhangban van a jobb kamrai terhelés különböző mértékével. Az echocardiographiával mért szisztolés pulmonális artériás nyomás a BPA és a jobb szívfél katéterezése során átlagosan  $72,1 \pm 22,3$  Hgmm,  $88,1 \pm 11,9$  Hgmm, illetve  $77,7 \pm 23,5$  Hgmm volt. A jobb szívfél katéterezés

során mért hemodinamikai paraméterek emelkedett pulmonális érrendszeri ellenállást (átlagos PVR:  $675,4 \pm 369,6 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) és emelkedett átlagos pulmonális artériás nyomást (mPAP:  $43,2 \pm 8,6 \text{ Hgmm}$ ) mutattak, míg a pulmonális kapilláris éknyomás (PCWP) és a jobb pitvari nyomás (RAP) átlagosan  $10,7 \pm 3,4 \text{ Hgmm}$ , illetve  $7,9 \pm 4,1 \text{ Hgmm}$  volt. A perctérfogat (CO) és a szívindex (CI) mérsékelten csökkent (átlagos CO:  $4,44 \pm 1,55 \text{ L/perc}$ ; CI:  $2,38 \pm 0,79 \text{ L/perc/m}^2$ ), ami összhangban van a károsodott jobb kamrai teljesítménnyel.

Az echocardiographiás vizsgálat ( $n = 97$  vizsgálat)  $19,5 \pm 5,1 \text{ mm}$  átlagos TAPSE értéket mutatott, több betegnél  $<16 \text{ mm}$  értéket, ami a jobb kamra szisztolés funkciójának károsodására utal. A bazális jobb kamra átmérője (RVD1) átlagosan  $41,7 \pm 6,1 \text{ mm}$ , a jobb pitvari area (RAA) pedig  $25,2 \pm 7,9 \text{ mm}^2$  volt, ami sok esetben jobb kamrai tágulatra és nyomástúlterhelésre utalt. A tricuspidalis regurgitáció (TR) súlyossága I. és III-IV. fokozat között mozgott.

Minden CTEPH-s beteg átlagosan  $3,13 \pm 2,17$  BPA-eseményen esett át, átlagosan  $12,0 \pm 9,2$  szegment tágítással, mely az érintett szegmentumok közel 63%-ának ellátását jelentette. A teljes vizsgálati populáció nyomon követését a 2. és 3. táblázat mutatja. A CTEPH-ben az érrendszeri elváltozások morfológiai jellemzőinek reprezentatív angiográfiás képei az 1. ábrán láthatók. Az elzáródott pulmonalis artéria BPA-val történő rekanalizációját a 2. ábra mutatja.

A kórtörténeti adatok a tromboembóliás betegségek magas kockázatát mutatták. Hat betegnél dokumentáltan tüdőembólia szerepelt a kórtörténetben, míg kettőnél öröklött trombofiliát találtunk (protrombin gén polimorfizmus 20210G/A heterozigóta és heterozigóta V. faktor Leiden mutáció). Egyik betegnél sem szerepelt splenectomia a kórtörténetben. Az EKG-leletek gyakran jobb Tawara-szárblokkot (RBBB/JTSZB) és jobb kamrai strain mintázatot mutattak, az esetek kisebb részében pitvarfibrillációt észleltek.

Az átlagos követési időtartam  $29,2 \pm 10,2$  hónap volt. Ebben az időszakban hat beteg halt meg, három esetben nem kardiovaszkuláris ok, köztük COVID-19 infekció, tüdőgyulladás és szeptikus sokk szerepelt, mint haláloki diagnózis.

---

#### 4.3.2. Pulmonális angioplasztika és terápiás válasz

Amint az 1. táblázatban látható, a BPA-beavatkozások száma betegenként változó volt (maximális 11 ülés). Összesen 50 BPA-beavatkozást végeztünk 17 CTEPH-el diagnosztizált betegnél, átlagosan 3,13 BPA-beavatkozással betegenként. Összesen 195

szegmentális/szubszegmentális dilatációt végeztünk, betegenként átlagosan 12 dilatációval (SD = 9,16). A kezelt és az érintett szegmensek aránya magas volt (pl. >75% egyes betegeknél), ami jelentős beavatkozási erőfeszítésre és érrendszeri érintettségre utal (3. táblázat).

A PCWP értékek a vizsgálati kohorszban gyűjtésre és elemzésre kerültek. Az átlagos PCWP 10,71 Hgmm volt, 3,35 Hgmm szórással, ami a betegpopuláción belüli mérsékelt variabilitást jelez. A PCWP értékek tartománya 8 és 20 Hgmm között volt (3. táblázat). Ezek a mérések összhangban vannak a CTEPH-ben szenvedő betegek várható hemodinamikai profiljaival, ami sokszor a vegyes postcapillaris PH-komponensre utal, mely jelen van CTEPH-ben is. A betegeket a BPA-ra adott klinikai válaszuk alapján két csoportra osztottuk (6. táblázat). A jól reagáló csoportot (n = 10) olyan betegekként definiáltuk, akik legalább egy NYHA-osztálybeli javulást mutattak, míg a kevésbé jól reagáló csoportot (n = 7) azok a betegek alkották, akik minimális vagy semmilyen javulást nem mutattak a NYHA-osztály vonatkozásában.

Elemzésünk jelentős különbségeket mutatott a jól és rosszul reagáló BPA-betegek között. A jól reagáló csoportban a 6MWT távolság szignifikánsan javult, átlagosan  $60 \pm 18$  m-rel, szemben a rosszul reagáló csoportban tapasztalt marginális  $12 \pm 10$  m-es növekedéssel ( $p < 0,01$ ). Az NT-proBNP-szint átlagosan 40%-kal csökkent a jól reagálóknál, míg a rosszul reagálóknál csak 10%-os csökkenést mutattak ( $p < 0,01$ ). Az echocardiographiai mérések a jobb kamra funkciójának jelentős javulását mutatták a jól reagálóknál; A TAPSE értéke a kiindulási értékről  $16,0 \pm 2,0$  mm-re nőtt 6 hónap elteltével  $19,5 \pm 2,5$  mm-re ( $p < 0,01$ ), míg a jobb kamra alapátmérője átlagosan 15%-kal csökkent ( $p < 0,05$ ). Ezzel szemben a rosszul reagáló betegeknél nem mutatkozott szignifikáns változás a TAPSE értékében ( $16,5 \pm 2,3$  mm-ről  $16,0 \pm 2,5$  mm-re,  $p > 0,05$ ), és a jobb kamra méretei a növekvő tendencia felé mutattak.

---

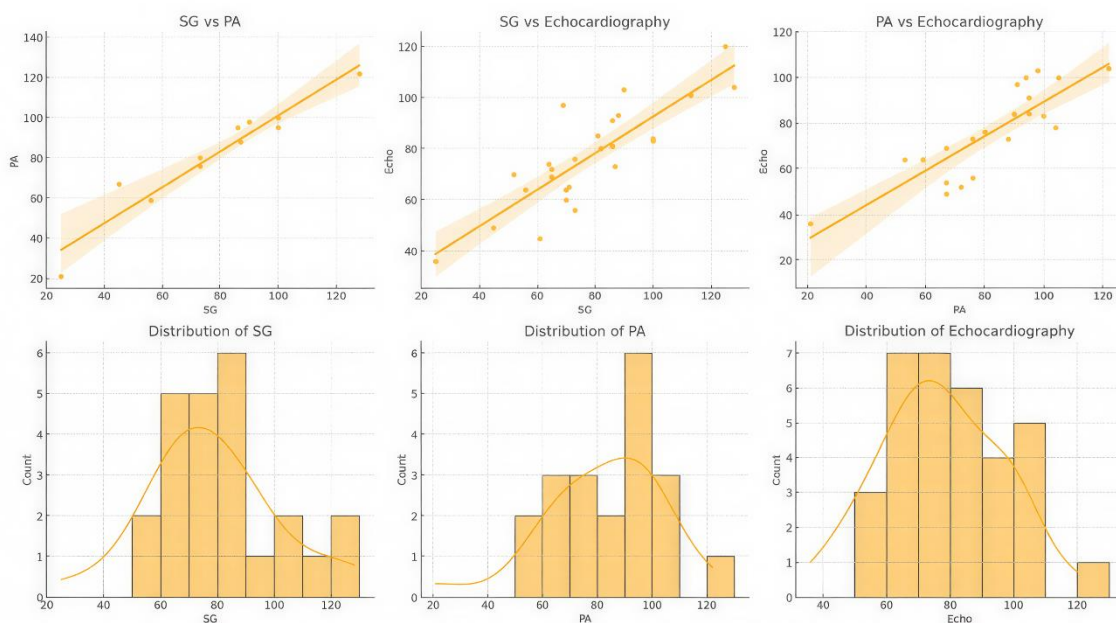
#### 4.3.3. Nyomásmérési eredmények összehasonlítása

A klinikai adatok elemzése során három, a pulmonális artériás nyomás mérésére szolgáló mérési technikát, a Swan-Ganz (SG), a pulmonális angiográfiát (PA) és az echocardiographiát hasonlítottuk össze (3. táblázat, 3. és 4. ábra). A vizsgálati időszak alatt összesen 97 echocardiographiás vizsgálatot, 50 ballonos pulmonális angioplasztikát (BPA) és 43 Swan-Ganz katéterezést rögzítettünk. A 48 órás időkereten belül mindhárom modalitás – echocardiographia, Swan-Ganz katéterezés és pulmonális angiográfia – 11 esetben állt rendelkezésre a nyomás összehasonlítására. 25 esetben echocardiographiás és Swan-Ganz-

katéterezés során nyert nyomásértékek álltak rendelkezésre összehasonlításra, míg 22 esetben pulmonális angiográfia során mért értékek és echocardiographiás nyomásbecslést végeztünk el 48 órán belül. 13 esetben mind a Swan–Ganz katéterezésből, mind a pulmonális angiográfia során végzett nyomásmérések elérhetőek voltak a meghatározott időablakon belül.

Vizsgálati kombináció	Betegszám	Megjegyzés
<b>Echo–Swan Ganz (Echo–SG)</b>	25	Azoknak a betegeknek a száma, akiknél echocardiographiás és Swan–Ganz-katéteres mérések is történtek.
<b>PA–Swan Ganz (PA–SG)</b>	13	Azoknak a betegeknek a száma, akiknél pulmonális angiográfia és Swan–Ganz-katéterezés is történt.
<b>Echo–PA (Echocardiographia–PA)</b>	22	Azoknak a betegeknek a száma, akiknél echocardiographiás és pulmonális angiográfias mérések is rendelkezésre álltak.
<b>SG–PA–Echo (mindhárom módszer)</b>	11	Azoknak a betegeknek a száma, akiknél mindhárom vizsgálati módszer – Swan–Ganz-katéterezés, echocardiographia és pulmonális angiográfia – elvégzésre került.

7. táblázat A jobb kamrai nyomás egyidejű, multimodális értékelése – beteg alcsoportonként feltüntetve a betegszám, ahol egy hospitalizáció során 2-3 módszerrel meghatározásra került a jobbszívfél nyomás.



10. ábra A jobb kamrai nyomás egyidejű, multimodális értékelése betegal-csoportokban. A nyomásértékek átfogó összehasonlítása három különböző módszertan alapján: Swan–Ganz-katéterezés (SG), pulmonális angiográfia során mért pulmonális artériás nyomás (PA), valamint echocardiographiás becslés (Echo). A nyomásértékek mmHg-ban vannak megadva. A felső sor szórásdiagramokat és regressziós egyeneseket ábrázol, amelyek a módszerek közötti korrelációt szemléltetik: (A) SG és PA mérések (n = 13), (B) SG és Echo mérések (n = 25), (C) PA

és Echo mérések (n = 22). Az alsó sor hisztogramokat mutat, kernel-sűrűségbecslési (KDE) görbékkel, amelyek az egyes módszerek mérési értékeinek eloszlási mintázatát illusztrálják.

Regressziós egyenes egyenlete: SG vs PA  $Y=0,7386X+26,109$ ; SG vs Echo  $Y=0,6394X+27,928$ ; PA vs Echo  $Y=0,7599X+14,081$ . A korrelációkat Pearson-féle korrelációs együtthatóval, az egyezést Bland–Altman analízissel értékeltük.

Az első szórási diagram erős pozitív korrelációt mutat az SB és a PA értékek között, meredek regressziós vonallal és szűk konfidencia intervallummal, ami a két módszer közötti magas egyezést jelzi. Ez arra utal, hogy a PA mérések megbízhatóan tükrözik az Swan-Ganz katéterezés során mért értékeket klinikai környezetben. A második szóródási diagram, amely a SG és az echocardiographia összehasonlítását végzi, szintén pozitív korrelációt mutat, bár az adatpontok jobban szóródnak a regressziós vonal körül. Ez a szélesebb szórás arra utal, hogy míg az echocardiographia elfogadható becslést ad az echocardiographiai nyomásbecslésre, nagyobb a variabilitás, ami összhangban van az echocardiographiás nyomásbecslés ismert kihívásaival, mint például a kezelőfüggőség és a vizsgálat technikai korlátai. Hasonlóképpen, a harmadik szóródási diagram, amely a PA és az echocardiographia eredményeit hasonlítja össze, pozitív lineáris kapcsolatot mutat, de valamivel nagyobb szórással az SG és az echocardiographiához viszonyítva. Ez mérsékelt egyezést jelez a PA és az echocardiographiás mérések között, ami tovább erősíti az echocardiographia non-invazív módszerként való hasznosságát, bár prediktív pontossága valamivel alacsonyabb lehet, mint a direkt katéter alapú megközelítéseknek.

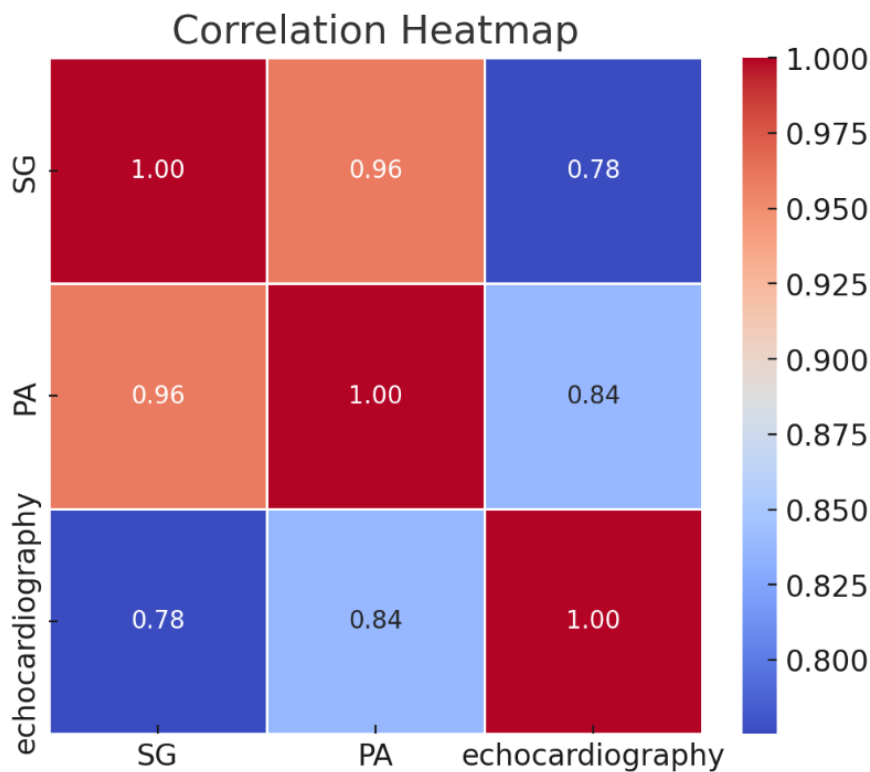
A kernel sűrűségbecslési (KDE) görbékkel ellátott hisztogramokat is alkalmaztunk az egyes mérési módszerek eloszlásának értékelésére. Az SG-értékek hisztogramja normális eloszlást mutat, a legtöbb érték 70–90 Hgmm körül koncentrálódik. A KDE-görbe ezt alátámasztja, unimodális eloszlást mutat enyhe jobbra tolódással, ami változó nyomásszintű, de centrális tendenciájú klinikai populációra utal. Ezzel szemben a PA-eloszlás szélesebb és egyenletesebb, amint azt a KDE-görbe is mutatja, ami az értékek szélesebb tartományát és a potenciális variabilitást tükrözi. Az echocardiographiai eloszlás eközben nagyobb variabilitást és többszörös csúcsokat mutat, ami az echocardiographiai mérések szubjektívebb jellegére és az inter és intraobserver varianciára utal. Az echocardiographia laposabb KDE-görbéje alátámasztja ezt az elképzelést.

Összességében a szórási diagramok és a hisztogramok kombinációja robusztus értékelést nyújt a három mérési technika összehasonlító viselkedéséről. A Swan-Ganz-féle módszer invazív pontossága miatt továbbra is a referencia standard, míg a PA és az

echocardiographia hasznos közelítéseket kínál, változó egyezési szintekkel. A szóródási diagramok aláhúzzák a korreláció erősségét, míg a hisztogramok a klinikai alkalmazásban rejlő potenciális variabilitást mutatják.

*Korrelációanalízis a jobb szívfél nyomásmérései között echocardiographia, Swan-Ganz katéterezés és pulmonális angiográfia segítségével*

A gyűjtött adatok alapján elemeztük a különböző diagnosztikai modalitásokkal kapott jobb szívfél nyomásértékei közötti statisztikai összefüggéseket, és korrelációs mátrixban (hőtérkép formátum, 5. ábra) vizualizáltuk. A mátrix három technikát tartalmaz: Swan-Ganz katéterezés (SG) – az jobbszívfél nyomás mérésének invazív arany standardja, pulmonális angiográfia (PA) – invazív nyomásmeghatározás, és transthoracalis echocardiographia (TTE) – a nem invazív becslési módszer.



**11.ábra.** Korrelációs hőtérkép. A jobb szívfél nyomásértékeinek korrelációja különböző mérési módszerek között – erős pozitív összefüggés figyelhető meg a Swan–Ganz-katéterezés (SG), a pulmonális angiográfia (PA) és az echocardiographiás becslés között.

A korrelációs együtthatók (Pearson-féle  $r$ ) számszerűsítik az egyes módszerpárok közötti lineáris kapcsolatot. Az eredmények változó mértékű korrelációt mutatnak, a legerősebb összefüggés a két invazív technika (SG és PA) között figyelhető meg, és valamivel gyengébb – de még mindig szignifikáns – korrelációk figyelhetők meg az echocardiographiás becslések esetében.

Nagyon erős korreláció van a Swan–Ganz-katéterezés és a pulmonális angiográfiából származó nyomásértékek között ( $r = 0,96$ ), ami nagyfokú konzisztenciát jelez e két invazív mérési technika között. Az echocardiographia és a pulmonális vérnyomás közötti korreláció valamivel alacsonyabb ( $r = 0,84$ ), de még mindig erős pozitív kapcsolatot mutat. A leggyengébb korreláció az echocardiographiás és a Swan–Ganz-mérések között figyelhető meg ( $r = 0,78$ ), ami továbbra is statisztikailag erős, de tükrözi a non- invazív becslési technikák korlátait és variációját.

Az alcsoportelemzés kimutatta, hogy az optimális akusztikus ablakkal rendelkező betegeknél a korreláció még erősebb volt ( $r = 0,88$ ,  $p < 0,001$ ). Azonban a rossz echocardiographiás ablakkal vagy szabálytalan szívritmussal rendelkező betegeknél akár 10 Hgmm-es eltéréseket is megfigyeltek. Ezekben az esetekben az invazív mérések konzisztensebb és reprodukálhatóbb adatokat szolgáltatottak. Ezenkívül az echocardiographiás becslés hajlamos volt kissé alábecsülni a jobb kamrai nyomást a súlyos jobb kamrai tágulattal rendelkező betegeknél.

---

## 5. Megbeszélés

Bár a CTEPH genetikai hátterének megértése az utóbbi években jelentősen fejlődött, továbbra is jelentős ismerethiány áll fenn az egyes gének és genetikai variánsok szerepét, valamint a genetikai hajlam és a környezeti tényezők kölcsönhatását illetően. Amint várható volt, jelen vizsgálatban nem találtunk egyetlen gént vagy variánst, ami következetesen kimutatható lett volna valamennyi CTEPH-betegben, és nem találtunk olyan mutációt sem, amely egyértelműen a betegséghez köthető lenne.

A kutatás fő koncepciója az volt, hogy a trombózissal és hemostasissal, valamint a vaszkuláris betegségekkel összefüggő ritka variánsokat vizsgáljuk, azzal a céllal, hogy potenciálisan releváns, további vizsgálatra érdemes géneltéréseket azonosítsunk. Az azonosított variánsok előfordulását összehasonlítottuk CTEPH-betegek és olyan PE-s betegek között, akiknél nem alakult ki CTEPH, majd megvizsgáltuk, hogy a kizárólag CTEPH-csoportban előforduló mutációk rendelkezhetnek-e betegséggel összefüggő jelentőséggel, irodalmi adatok és klinikai genetikai adatbázisok alapján. Nem meglepő módon, a legtöbb azonosított variánst a szakirodalomban és az adatbázisokban VUS-ként (variant of uncertain significance) tartják számon, és CTEPH-kontextusban sem áll rendelkezésre korábbi publikált adat. A koagulációval összefüggő gének közül a korábbi vizsgálatok szerint kizárólag a fibrinogénláncokat kódoló gének és az *F5* gén (a Factor V Leiden mutáció, *p.Arg534Gln* révén) hozhatók kapcsolatba CTEPH-val [93,94].

Saját beteganyagunkban fibrinogén-variánst nem azonosítottunk. Az FV Leiden mutációt egy CTEPH-betegben találtuk, azonban két PE-s betegben is jelen volt. Korábbi európai vizsgálatok szerint az FV Leiden hordozása háromszoros kockázatot jelent a korai kezdetű CTEPH kialakulására, és a legújabb genomszintű asszociációs (GWAS) adatok alapján részben közös genetikai kockázatot képvisel az akut PE és a CTEPH vonatkozásában [95,96]. Ezzel szemben – az irodalmi adatok alapján – az idiopathiás pulmonális hipertóniában FV Leiden nem fordul elő. Jelen vizsgálatunk is megerősíti e polimorfizmus szerepét PE-ben és CTEPH-ben, mivel az FV Leiden együttes előfordulása a két csoportban 3/32 (10%) volt. További két *F5* mutációt (*p.Met1811Leu* és *p.Met2148Thr*) kizárólag CTEPH-betegekben azonosítottunk. Míg az *p.Met1811Leu* variánst az adatbázisok bizonytalan jelentőségűnek (VUS) jelölik, addig az *p.Met2148Thr* variáns jóindulatúnak számít mind a vérzékenység, mind a trombofília szempontjából [97]. Az *F10* gén mutációi jellemzően FX-hiányt és

vérzékenységet okoznak homozigóta formában, thrombotikus kórképekkel való kapcsolatukat eddig nem írták le, így a vizsgálatunkban talált *F10* p.Met336Val variáns valószínűleg nem kockázati tényező sem CTEPH-re, sem trombózisra, bár e mutáció vonatkozásában in vitro funkcionális vizsgálat eddig nem történt. Az *F12* p.Leu140Val variánst korábban mélyvénás trombózisban és hereditár angioödémában (HAE) is kimutatták, de patogenitása nem tisztázott [98], és jelenlegi ismeretek szerint nem okoz FXII-hiányt vagy súlyos HAE-t. Mivel azonban a FXII elsősorban a fibrinolízisben és a komplementrendszer aktivációjában, nem pedig a koagulációban játszik szerepet, ez a variáns érdekes célpont lehet egy nagyobb beteganyagú CTEPH-vizsgálatban. A XIII-as faktor egy heterotetramer molekula, két A (aktív transzglutamináz enzim) és két B (szállítófehérje) alegységgel [99]. Az FXIII trombotikus betegségekben betöltött szerepét számos vizsgálat tanulmányozta, több polimorfizmust is azonosítva, amelyek potenciálisan artériás vagy vénás trombózisban játszhatnak szerepet. Közülük az *F13A1* p.Tyr205Phe mutációt, amelyet egy betegünkben (P5) találtunk, korábban artériás és vénás trombózissal is összefüggésbe hozták, bár metaanalízis nem igazolta iszkémiás stroke-rizikófaktorként [100]. A mutációt hordozó beteg FXIII aktivitása a referencia-tartományon belül volt (131 IU/dL), ugyanakkor nem zárható ki, hogy a variáns a fibrin keresztkötésének és a fibrinolízisnek a módosításán keresztül szerepet játszhat a thrombusstabilitás befolyásolásában. Az *F13B* gén (a B alegységet kódoló gén) intronszekvenciáiban több, ismeretlen allélgyakoriságú variánst azonosítottunk egy CTEPH-betegnél (P3), ami genetikai kapcsoltságot feltételez e mutációk között. Az *F13B* polimorfizmusok trombotikus betegségekkel való összefüggése azonban ellentmondásos, és CTEPH-ben sem igazolt [101,102].

A szisztémás fibrinolízis általában nem tekinthető érintettnek CTEPH-ben, ugyanakkor a fibrinolízisben szereplő enzimek lokális expressziójának egyensúlyzavara szerepet játszhat a betegség patomechanizmusában. A fibrinolízissel kapcsolatos gének közül a *KNG1* génben egy olyan variánst azonosítottunk, amely stopkodont eredményez, így csonka fehérje (truncated protein) keletkezése feltételezhető. Ezt a p.Arg412\* mutációt egy CTEPH-betegben találtuk, míg kontrollokban nem fordult elő. A variáns korábban vénás trombózisban szenvedő betegek körében is leírásra került, és mivel a gén által kódolt nagy molekulatömegű kininogén (HMWK) szerepet játszik a fibrinolízis szabályozásában és a gyulladási folyamatokban, a mutáció további vizsgálata indokolt.

A *SERPINE1* p.Val17Ile variáns korábbi adatok szerint alacsonyabb PAI-1 szekréciónal dinamikával és alacsonyabb plazma PAI-1-szinttel társul, amit vizsgálatunkban is megfigyeltünk, ezért CTEPH-hez való kapcsolata valószínűtlen [103]. A természetes antikoagulánsokat kódoló gének közül a *SERPINC1*, *PROC* és *PROSI* géneket korábban már több tanulmány részletesen elemezte, de ellentmondásos eredményekkel [104]. Jelen vizsgálatunkban ezekben a génekben nem találtunk releváns variánsokat. Ezzel szemben egy intronszintű variánst azonosítottunk a *SERPIND1* génben (*c.1309-3C>T*), amely a heparin kofaktor II-t (HCII) kódolja. Ez egy szerin-proteáz inhibitor, amely negatív töltésű glükózaminoglikánok (heparán-szulfát, dermatán-szulfát, kondroitin-szulfát) jelenlétében gyors trombininhibitor hatással rendelkezik [105]. A heparin kofaktor II fontos szerepet játszhat atheroszklerotikus betegségekben, és úgy tűnik, megelőzi a vaszkuláris restenosis kialakulását, különösen koszorúér-intervenciók után [106]. Tekintettel arra, hogy természetes trombininhibitor, és működése szorosan kapcsolódik az érfal tulajdonságaihoz, CTEPH-ben betöltött szerepe élettanilag is valószínűsíthető. Ugyanakkor nem ismert, hogy az azonosított variáns szerkezeti vagy funkcionális eltérést okoz-e a fehérjében; ezért további vizsgálatok szükségesek a heparin kofaktor II szerepének részletesebb értékelésére CTEPH-ben.

A *PROC* génben talált variáns a klinikai genetikai adatbázisok szerint valószínűleg benignus, és nem befolyásolja a protein C (PC) plazmaszintjét, amit betegünk laboratóriumi eredményei is alátámasztanak. Mivel ez a mutáció (*c.-21-37G>A*) a kódoló régió előtt helyezkedik el, nem valószínű, hogy hatással lenne a protein C fibrinolízist szabályozó, citoprotektív vagy gyulladásgátló funkcióira.

A *THBD* génben azonosított p.Pro501Leu variáns korábban már leírásra került, azonban klinikai jelentősége nem tisztázott a thrombomodulinhoz köthető kórképek esetében. Tekintettel arra, hogy a thrombomodulin nemcsak a trombusképződés szabályozásában játszik szerepet, hanem komplement faktor I által mediált C3b inaktivációban is, CTEPH-hez való lehetséges kapcsolata releváns lehet [107,108].

A von Willebrand-faktor (vWF) és kapcsolódó fehérjék szerepét CTEPH-ben több vizsgálat is jelezte. Emelkedett FVIII- és vWF-szinteket írtak le CTEPH-betegekben, ami hozzájárulhat a betegség kialakulásához, ugyanakkor ez a megfigyelés a krónikus gyulladás és endothelfunkció-zavar markere is lehet [45]. Saját vizsgálatunkban a vWF:Ag és FVIII-szintek szintén emelkedettek voltak CTEPH-betegekben a kontrollokhoz képest, ugyanakkor a fenotípust közvetlenül okozó mutációt nem azonosítottunk. Több *VWF* génvariánst

azonosítottunk CTEPH-betegeinkben. Közülük két mutáció (p.Arg854Gln és p.Tyr1584Cys) a klinikai adatbázisok szerint vérzékenységgel járó von Willebrand-betegséggel (vWD) társul, ezért nem tekinthetők CTEPH-rizikófaktornak [109,110]. A többi három variáns (p.Thr1951Ala, p.Arg1399His és p.Thr1054Met) nem vWD-t okozó mutáció, azonban befolyásolhatják a vWF szintjét vagy funkcióját, így thrombotikus fenotípushoz való hozzájárulásuk nem zárható ki [111]. E variánsokat hordozó betegeinknél emelkedett vWF:Ag és vWF:Ac értékeket mértünk.

Az *ADAMTS13* p.Gln1174Term mutációról nem áll rendelkezésre adat a klinikai adatbázisokban. Ez a változat csonka fehérje keletkezéséhez vezethet, és mikrotrombusok kialakulásának fokozott kockázatával járó trombotikus fenotípussal is összefüggésbe hozható.

Az ISTH által javasolt, thrombocythához kapcsolódó gének alapvetően nem tekinthetők relevánsnak CTEPH szempontjából, mivel ezek többsége vérzékenységgel járó fenotípussal, thrombocytopeniával és/vagy thrombocyta-funkciózavarral társul. Eredményeink alapján azonban négy thrombocyta-asszociált gén további vizsgálata érdemel figyelmet.

A *STIM1* gén autoszomális domináns öröklődésű Stormorken-szindrómával hozható összefüggésbe, amely funkcionális aspleniával járhat; ez a gén ezért potenciális jelölt lehet további CTEPH-vizsgálatokhoz [112].

Az *ETV6* gén egy transzkripció represszort kódol, és variánsai hematopoetikus zavarokkal és klonális eltérésekkel társulhatnak, amelyek CTEPH rizikófaktoraként is felmerültek [113].

A *THPO* gén variánsai emelkedett thrombopoetin-szinttel járhatnak, így ismétlődő trombotikus események is előfordulhatnak hordozóikban [114].

Végül a *MPL* gén mutációi thrombocytosisal és a thrombopoetin-receptor kóros működésével társulnak, ami indokoltá teszi e gén és variánsainak további vizsgálatát CTEPH vonatkozásában [115].

A vaszkuláris gének közül, különösen azok, amelyek hereditár haemorrhagias teleangiectasiában (HHT) vagy primer pulmonális hipertóniában (PAH) játszanak szerepet, korábbi tanulmányok szerint CTEPH-rizikófaktorként is szóba jöhetnek [116].

Három *ENG* génvariánst azonosítottunk (p.Gly191Asp, p.Thr5Met, p.Pro131Leu), amelyek az endoglint kódolják – ez a TGF- $\beta$ -receptor komplex egyik komponense, valamint az endothelsejtek fontos glikoproteinje. Az *ENG* gén mutációi elsősorban HHT1 kialakulásáért felelősek [117], ugyanakkor az említett variánsokat a szakirodalom benignusnak tartja e betegség szempontjából. E variánsok CTEPH-re gyakorolt hatása egyelőre nem ismert.

Az *ACVRL1* c.1378-216C>T mutáció valószínűleg benignus a HHT2 vonatkozásában, míg a *GDF2* p.Val211Met variáns VUS (uncertain significance) minősítésű HHT5 esetén; CTEPH-ben betöltött szerepük azonban nem ismert.

A *RASA1* gén a kapilláris–arteriovenózus malformáció szindrómáért (CM-AVM) felelős, amely fenotípusosan szorosan kapcsolódik HHT-hez (OMIM 608354). A p.Gly89Arg variáns, amelyet egy CTEPH-betegben azonosítottunk, eddig nem leírt mutáció, és további vizsgálatot érdemel.

Három variánst találtunk az *RNF213* génben (c.2656-5A>G, p.Thr4638 és p.Gln2184Arg), amelyeket a kontrollcsoportban nem észleltünk. Mivel e gén CTEPH-hez való kapcsolatát korábban már más tanulmányok is felvetették, és egy p.Arg4810Lys variánst rossz prognózisú esetekben is azonosítottak, ezért az általunk talált mutációk szintén releváns kutatási irányt képviselhetnek [118]. A *SOX17* gén kapcsolatban áll a primer pulmonális hipertóniával (típus 7), és CTEPH-ben való szerepe biológiailag is valószínűsíthető [119]. A p.Ala33Asp és p.Met270Leu variánsokat valószínűleg benignusnak tartják PPH7 vonatkozásában, azonban CTEPH-ben való viselkedésük nem ismert.

A *KDR* gén egy receptor tirozin-kinázt (VEGFR-2) kódol, amelyhez a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) nagy affinitással kötődik, és kulcsszerepet játszik az angiogenezisben [120].

A VEGFR-2 túlzott expresszióját korábban pulmonális hipertóniával is összefüggésbe hozták [121], így ésszerűnek tűnik, hogy a *KDR* génvariánsok szerepet játszhatnak CTEPH patogenezisében. Vizsgálatunkban két beteg hordozta a p.Cys482Arg variánst, amelyet azonban két kontrollszemélyben is kimutattunk.

Korábbi tanulmányok felvetették a *BMPR2* és az *ACE* gének CTEPH-ben betöltött szerepét is, azonban ezek jelentősége továbbra is ellentmondásos [122,123]. Saját vizsgálatunkban *ACE*-

mutációt nem észleltünk, a *BMP2* p.Ser775Asn variánst pedig egy CTEPH- és egy kontrollszemélyben egyaránt megtaláltuk.

Betegeink *BMP2* és *KDR* variánsait, valamint klinikai jellemzőiket figyelembe véve azt feltételezzük, hogy e gének nem közvetlenül a CTEPH kialakulásában, hanem a betegség progressziójában és súlyosságában játszhatnak szerepet.

---

Vizsgálatunk eredményei alapján, a detektált génvariánsok értelmezését figyelembe véve, a következő gének tekinthetők potenciális jelölteknek további, részletesebb kutatásra: *F12, F13A1, F13B, F5, KNG1, SERPIND1, THBD, ADAMTS13, VWF, STIM1, ETV6, THPO, MPL, SERPINA1, ENG, RASA1, ACVRL1, GDF2, NFE2, SOX17* és *RNF213*, amelyek közül több korábbi tanulmányokban is felmerült mint CTEPH-hez kapcsolódó gén [124].

Tisztában vagyunk vizsgálatunk kis elemszámával, amely a betegség ritka előfordulása miatt centrumunkban nem volt növelhető. E kis mintanagyság nem teszi lehetővé egyértelmű következtetések levonását a talált variánsok CTEPH-ben betöltött szerepére vonatkozóan. Ismert, hogy a mintanagyság alapvetően meghatározza a kutatási eredmények pontosságát és megbízhatóságát: a túl alacsony mintaszám nem elég érzékeny a kis hatások szignifikáns kimutatására, míg a túl nagy minta statisztikailag szignifikáns, de klinikailag jelentéktelen eltéréseket is mutathat [125]. Ez különösen igaz a genetikai vizsgálatokra, ahol a kis mintanagyság az egyedi ritka variánsok túlbecsüléséhez és alacsony statisztikai erőhöz vezethet [126]. E megfontolások alapján nem állítható egyértelműen, hogy az általunk talált variánsok közvetlen hatással vannak a CTEPH kialakulására, azonban eredményeink átfogó képet adnak azokról a potenciális genetikai jelöltekről, amelyek további, célzott vizsgálatokat érdemelnek.

A trombosisban, haemostasisban és vaszkuláris betegségekben szerepet játszó gének ritka mutációinak vizsgálata során számos potenciális jelölt variánst azonosítottunk, amelyek CTEPH-ben betöltött szerepe további kutatásokat érdemel. Kis elemszámú betegcsoportunkban nem sikerült egyetlen olyan variánst sem azonosítani, amely magasabb gyakorisággal fordult volna elő, ugyanakkor a betegek többsége több különböző mutációt hordozott, ami a betegség komplex genetikai hátterére utal. Mindaddig, amíg további bizonyítékok nem állnak rendelkezésre, e variánsok CTEPH-ben betöltött szerepe feltételezés marad.

Munkánk harmadik részében a CTEPH diagnosztikájának kulcselemének számító jobbszívfél-nyomás meghatározási módszerek eredményeit hasonlítottuk össze. Vizsgáltuk továbbá a ballonos pulmonalis angioplasztikára adott válasz és a betegek karakterisztikája alapján, hogyan lehetne a BPA-ra valószínűleg kifejezetten kedvező választ adó betegeket szelektálni, ahol néhány tágítással jó klinikai effektivitással tudnánk beavatkozni rövid időablakon belül.

CTEPH esetén a jobb szívfél nyomásának pontos felmérése kulcsfontosságú a diagnózis, a kockázatbecslés és a terápiás döntéshozatal szempontjából. Különböző módszereket alkalmaztunk ezen nyomások értékelésére, beleértve az echocardiographiát, a közvetlen nyomás mérést a pulmonális angiográfia során és a jobb szívfél katéterezését. Az echocardiographia nem invazív eszközként szolgál a pulmonális artériás nyomás becslésére és a jobb kamra funkciójának felmérésére. A jobb szívfél katéterezése a pulmonális hipertónia hemodinamikai értékelésének arany standard módszer, amely a mPAP, a PCWP, a PVR és a CO pontos mérését biztosítja. Ezek a paraméterek elengedhetetlenek a CTEPH diagnózisának megerősítéséhez és a pulmonális hipertónia más formáitól való megkülönböztetéséhez. A jobb kamrai nyomásmérés központi szerepet játszik a CTEPH-ban szenvedő betegek klinikai kezelésében. A megemelkedett jobb kamrai nyomás a pulmonális artériákban fokozott ellenállást jelez, ami a betegség egyik jellemzője, és segít a pulmonális hipertónia súlyosságának felmérésében. Betekintést nyújt a jobb szívfél működésébe is, mivel a krónikus nyomásterhelés jobb kamrai diszfunkcióhoz vagy elégtelenséghez vezethet. Ez a paraméter a megfelelő beavatkozások, például a PEA, a BPA vagy a célzott gyógyszeres terápia kiválasztásának irányításával támogatja a terápiás döntéshozatalt. Ezenkívül a sorozatos jobb szívkamrai nyomásmérések lehetővé teszik a klinikusok számára, hogy figyelemmel kísérjék a betegség progresszióját és idővel értékeljék a kezelésre adott válaszokat. Fontos megjegyezni, hogy a tartósan emelkedett jobb szívkamrai nyomás rosszabb prognózissal jár, így ez a paraméter nemcsak a diagnózis és a nyomon követés, hanem a kockázatbecslés szempontjából is értékes.

Eredményeink azt mutatják, hogy a jobb szívkamrai nyomás echocardiographiás becslése szoros korrelációt mutat a Swan-Ganz katéterezéssel és a PA-val kapott invazív mérésekkel a CTEPH betegcsoportunkban. Ez alátámasztja a növekvő bizonyítékok számát, amelyek szerint a nem invazív módszerek, standardizált körülmények között alkalmazva, megbízhatóan monitorozhatják a hemodinamikai állapotot CTEPH esetén. A modalitások közötti összesített átlagos különbségek klinikailag elfogadhatóak voltak, ami arra utal, hogy az

echocardiographia hasznos alternatíva a rutinszerű nyomon követésben, csökkentve az invazív beavatkozások szükségességét.

Erős statisztikai korreláció van a különböző modalitásokkal kapott jobb szívfélnyomás-mérések között. A Swan-Ganz katéterezés és a PA nagyon magas egyezési fokú ( $r = 0,96$ ) egyezést mutat, ami az invazív technikák közötti konzisztenciát jelzi. Az echocardiographiás becslések jól korrelálnak a PA-val ( $r = 0,84$ ), míg a leggyengébb – bár még mindig szignifikáns – korreláció az echocardiographia és a Swan-Ganz-mérések között figyelhető meg ( $r = 0,78$ ). Az echocardiographiával becsült jobb szívfélnyomás egy közvetett mérés, ezért kevésbé pontos, mivel többek között a kezelőtől függ. Hasonlóképpen, a Swan-Ganz-katéterezés is hajlamos lehet a pontatlanságokra – a katéter végének helyzetét nem ellenőrzik a fluoroszkópia során, hanem a nyomáshullám-alakból következtetik ki, és az általános beállítás összetettebb, ami hozzájárulhat ehhez a változékonysághoz. Mindazonáltal nem találtak szignifikáns eltérést az echocardiographiás és a két invazív mérés között. Ezek az eredmények megerősítik az invazív módszerek megbízhatóságát a pontos hemodinamikai értékelésben, és alátámasztják az echocardiographia gyakorlati, non-invazív módszerként való alkalmazását, azzal a kikötéssel, hogy a becsléseket óvatosan kell értelmezni a pontos nyomásértékeket igénylő esetekben.

Ezek az adatok tükrözik a CTEPH összetettségét és súlyosságát, hangsúlyozva az egyénre szabott kezelési stratégiák és a szoros longitudinális monitorozás szükségességét.

---

### *Klinikai értelmezés*

Eredményeink alátámasztják az invazív hemodinamikai vizsgálatok (Swan-Ganz és PA) megbízhatóságát a pulmonális és jobb szívfélnyomás értékelésében, miközben alátámasztják az echocardiographia hasznosságát, mint nem invazív szűrő- és követőmódszert. Az echocardiographia és az invazív módszerek közötti kissé csökkent korreláció rávilágít az echocardiographiás becslések óvatos értelmezésének fontosságára, különösen akkor, ha a pontos nyomásértékek kritikusak a diagnózis vagy a kezelés szempontjából (pl. feltételezett pulmonális hipertónia esetén).

Szuboptimális echocardiographiás-ablakú vagy jelentős jobb kamrai átépüléssel bíró betegeknél az echocardiographia alábecsülheti a jobb kamrai nyomást, ami a betegség súlyosságának potenciálisan téves besorolásához vezethet. Ez hangsúlyozza a monitorozási

módszer egyéni megválasztásának fontosságát a betegspecifikus tényezők alapján. Ezenkívül a több mérési technika integrálása átfogóbb értékelést nyújthat, különösen határesetekben.

Tanulmányunk kiemeli az echocardiographiás mérések standardizált protokolljainak fontosságát a variabilitás minimalizálása érdekében.

A BPA létfontosságú terápiás lehetőséggé vált az inoperábilis CTEPH-ban szenvedő betegek számára. A BPA-ra adott klinikai válasz azonban a betegek között jelentősen eltér. Az adatok feldolgozása kapcsán minden egyes angiographiás felvételt BPA-ban jártas intervenció kardiológussal újraértékelünk, segmentális-subsegmentális szinten követve a laesiók meglétét. Egy segmentumnak megfelelő sikeres tágítás 1-es értékkel jelölve. Subsegment érintettség/tágítás trichotomikus oszlásnál 1/3-ad értékkel jelölve. Dichotomikus oszlás esetén 1/2-es értékkel jelölve. Ennek megfelelően az összes elvégzett BPA-s tágítás és az ellátott érintett segmentumok száma nem feltétlen azonos. Fentiek miatt vezettük be a tágított/érintett segmentumok arányt, tükrözve a terápiás erőfeszítést.

Fontos azonosítani azokat a betegcsoportokat, amelyek kedvezően reagálhatnak a BPA-ra. A disztális pulmonális artéria elzáródással rendelkező betegek (segmentális-subsegmentális laesiók) – szemben a proximális elváltozásokkal – nagyobb valószínűséggel profitálnak a BPA-ból. A pontos hemodinamikai vizsgálat segít a megfelelő BPA-jelöltek kiválasztásában, ezáltal optimalizálva a klinikai eredményeket. Ebben a prospektív vizsgálatban célul tűztük ki a klinikai, echocardiographiai paraméterek és az NT-proBNP értékek összehasonlítását a BPA-ra jól reagáló és a kevésbé kedvező választ mutató CTEPH-betegek között. A BPA-n átesett betegeket a NYHA funkcionális osztályban elért javulás alapján jól reagáló és kevésbé jól reagáló csoportokba soroltuk. Kiterjesztett elemzésünk azt mutatja, hogy a jól reagáló betegeknél jelentős javulás mutatkozott a jobb kamra (RV) funkciójában (a tricuspídális gyűrű síkjának szisztolés anterior irányú elmozdulásának [TAPSE] növekedésével, a jobb kamra tágulatának mérséklődésével és a jobb pitvari area (RAA) csökkenésével), valamint az NT-proBNP-szint jelentős csökkenésével és a hat perces sétateszt során megtett távolság emelkedésével. Ezek a jól reagálóknál megfigyelt jelentős javulások rávilágítanak a BPA hatékonyságára a kedvező hemodinamikai profillal rendelkező betegeknél. Ezzel szemben a kevésbé jól reagáló betegek minimális vagy semmilyen javulást nem mutattak, tartósan emelkedett NT-proBNP-vel, progresszív jobb kamra-tágulattal és elhanyagolható változással a funkcionális kapacitásban – ez az eredmény valószínűleg a jobb kamra átépülésének és a mikrovaszkuláris diszfunkció előrehaladott fokú állapotát tükrözi. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy az alap hemodinamikai és laboratóriumi biomarkerek

segíthetnek a BPA hatékonyságának előrejelzésében, irányítva a betegek kiválasztását és a kezelési stratégiákat.

Továbbá, a kezdeti NT-proBNP-szintek és a jobb kamra méretei a BPA-válasz erős prediktorai voltak. A korrelációanalízis kimutatta, hogy a magasabb kiindulási NT-proBNP-szintek korreláltak a 6MWT távolság gyengébb növekedésével ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,01$ ) és a TAPSE-ben elért kisebb javulással ( $r = -0,63$ ,  $p < 0,01$ ). Ezenkívül a szükséges BPA-ülések száma szignifikánsan magasabb volt azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási állapotban emelkedett pulmonalis artériás nyomás volt detektálható ( $p < 0,05$ ).

Eredményeink összhangban vannak a korábbi szakirodalmi adatokkal, amely az NT-proBNP-t és az echocardiographiás paramétereket a CTEPH kimenetelének megbízható előrejelzőjeként azonosította.

A magasabb kiindulási pulmonalis nyomással rendelkező betegeknél a magasabb számú BPA-ülések szükségessége alátámaszthatja azt az elképzelést, hogy a nagyobb thrombotikus terhelés kiterjedtebb intervenciós lépéseket tehet szükségessé domináló vasculáris komponens hiányában.

Ezenkívül adataink arra utalnak, hogy az kiindulási klinikai paraméterek és az NT-proBNP-értékek integrálása javíthatja a betegek stratifikációját. Például az NT-proBNP szintek, a jobb kamrai dimenziók és a koagulációs profil kombinálása egy összetett score-rendszerbe hatékony predikív modellt kínálhat a BPA kimeneteleire vonatkozóan. Ez a megközelítés elősegítheti a BPA-ra kevésbé jól reagáló betegek korai azonosítását, ami kiegészítő terápiák vagy alternatív beavatkozások mérlegelését ösztönözheti.

A BPA-ra adott eltérő válasz mögött meghúzódó mechanizmusok valószínűleg többtényezősök, nemcsak a mechanikai elzáródás mértékét, hanem az alapul szolgáló mikrovaskuláris átrendeződés mértékét és a szív adaptív képességét is magukban foglalják. A jövőbeli kutatásoknak nagyobb, többközpontú vizsgálatokra kell összpontosítaniuk, hogy validálják ezeket az eredményeket, és feltárják az új biomarkerek kockázatbecslési modellekbe való beépítésének lehetőségét. Ezenkívül a koagulációt és a fibrinolízist célzó kiegészítő farmakológiai stratégiák kidolgozása javíthatja az eredmények kimenetelét azoknál a betegeknél, akik kevésbé jól reagálnak a BPA-ra.

Összességében egy integrált megközelítés, amely ötvözi a klinikai értékelést, az echocardiographiát és a szelektív invazív méréseket, optimalizálhatja a betegellátást, segíthet a

terápiás beavatkozások időben történő elvégzésében és javíthatja a CTEPH kezelési eredményeit. További kiterjesztett vizsgálatokra van szükség az eredményeink validálásához és olyan prediktív modellek kidolgozásához, amelyek mind a non-invazív, mind az invazív adatokat magukban foglalják. A jövőbeli kutatások célja ezen prediktív paraméterek pontosabb meghatározása és validálása, amely a BPA-terápia személyre szabott alkalmazását teheti lehetővé.

---

#### A különböző nyomásmérési módszerek korlátai

A jobb szívfél nyomásának echocardiographiás becslése számos fontos korláttal rendelkezik. A pontos értékelés nagymértékben függ a tricuspidalis regurgitáció (TR) jet-jének jelenlététől és minőségétől; azokban az esetekben, amikor a TR-jel hiányzik vagy rosszul látható, a megbízható nyomásbecslés nehezzé vagy lehetetlenné válik. A jobb pitvari nyomást (RAP) jellemzően a vena cava inferior (IVC) átmérője és collapsibilitása alapján kerül meghatározásra, amelyet befolyásolhat a beteg volumen-statusa, légzési erőfeszítése vagy hasúri nyomása, ezáltal a becsült értékek varianciáját okozva. Az aritmiák vagy a légzés miatti pulzus változása szintén befolyásolhatja a Doppler-alapú vizsgálatok pontosságát. Továbbá az echocardiographia kevésbé pontos lehet magasabb nyomástartományokban, és hajlamos alul- vagy túlbecsülni a nyomást jelentős pulmonális hipertóniában szenvedő betegeknél. További szívrendellenességek, például a jobb kamrai dysfunctio, a perikardiális betegség vagy a strukturális abnormalitások jelenléte tovább zavarhatja a nem invazív nyomásbecsléseket. Kohorszunkban az összes echocardiographiai vizsgálatot ugyanazon képalkotó platformon (Philips Epiq 5) végezte egy hasonló képzettségű echocardiographiás team. A legtöbb vizsgálatot archiváltuk és újraelemeztük egy gyártótól független TomTec szoftverrel (gyártási szám: 493962), amely lehetővé teszi az automatizált és reprodukálható méréseket. Ez az integrált megközelítés – beleértve a csapatmunkában végzett képfeldolgozást, a következetes módszertant és a fejlett utófeldolgozást – javította a sorozatos értékelések megbízhatóságát a CTEPH populációinkban.

Annak ellenére, hogy a hemodinamikai vizsgálat arany standardjának tekintik, a Swan–Ganz-katéterezésnek is vannak korlátai és szövődményekkel járhat. Invazív beavatkozásként olyan kockázatokkal járhat, mint a vérzés, infekció, aritmiák fellépése, tüdőartéria repedése és tromboembólia. A pontos nyomásmérés a katéter helyes elhelyezésétől és a hullámforma értelmezésétől függ, melyek jelentős vizsgálói szakértelmet igényelnek. Az olyan technikai

problémák, mint a katéter túlzott beékelése vagy a katéter elmozdulása, pontatlan mérési eredményekhez vezethet. Ezenkívül a hemodinamikai adatok csak egyetlen időpontot képviselnek, azt befolyásolhatja a szedáció, a gépi lélegeztetés vagy az akut hemodinamikai ingadozások, ami potenciálisan korlátozza alkalmazhatóságukat a beteg kiindulási állapotára. Bár a Swan–Ganz-katéterezés lehetővé teszi a tüdőartéria nyomásának és a tüdőkapilláris éknyomásának (PCWP) közvetlen mérését, az értelmezés kihívást jelenthet specifikus klinikai kontextusokban, például mitrálisbillentyű-betegség, tüdővéna-elzáródásos betegség vagy komplex veleszületett szívbetegség esetén. A termodilúción alapuló perctérfogat-mérés megbízhatatlan lehet súlyos hipotermia, jelentős tricuspidalis regurgitáció, jobb-bal irányú intracardialis shunt megléte esetén, vagy ha a tüdő véráramlását akut légzési distressz szindróma (ARDS) vagy tüdőödéma befolyásolja. Az értelmezés jelentős tapasztalatot igényel, és szem előtt kell tartani a félreértelmezés kockázatát.

A pulmonális angiográfia során végzett nyomásmérés jellemzően olyan diagnosztikai katéterekkel történik, amelyeket nem kifejezetten a pontos hemodinamikai monitorozásra terveztek. Ezek a katéterek gyakran nem rendelkeznek a dedikált eszközök, például a Swan-Ganz katéterek érzékenységevel és kalibrációs pontosságával, ami korlátozhatja a pulmonális artériás nyomás finom változásainak megbízható észlelését. Továbbá az angiográphián alapuló nyomásmérések általában a fő vagy proximális pulmonális artériákra korlátozódnak, és nem feltétlenül tükrözik megfelelően a disztálisabb, szegmentális vagy szubsegmentális érelzáródás hemodinamikai hatását – ez a korlátozás különösen releváns a túlnyomórészt segmentális/subsegmentális típusú CTEPH-ban szenvedő betegeknél. Ezek az izolált, pulmonális angiográfiával kapott nyomásértékek nem teszik lehetővé további paraméterek, például a pulmonális vaszkuláris ellenállás (PVR) vagy a perctérfogat kiszámítását, amelyek az átfogó hemodinamikai értékeléshez szükségesek. Ezenkívül számos eljárási tényező – beleértve a katéter elhelyezését, a kontrasztanyag beadását és a beteg intraprocedurális hemodinamikai állapotát – befolyásolhatja a nyomásfelvételek pontosságát és reprodukálhatóságát angiográfia során.

A jobb kamrai nyomás echocardiographiás becslése jól korrelál az invazív mérésekkel CTEPH-es betegeknél, és megbízhatóan alkalmazható a rutinszerű nyomon követés során, ha a standardizált protokollokat betartják.

Tanulmányunkban egyértelmű klinikai, echocardiographiai és biokémiai különbségeket azonosítottunk a ballonos pulmonális angioplasztikára (BPA) jól reagáló betegek és a korlátozott javulást mutató páciensek között. A jól reagáló betegek jelentős javulást tapasztaltak

a funkcionális kapacitásban, amit a 6 perces járástávolság jelentős növekedése és az NT-proBNP-szint jelentős csökkenése tükrözött. Az echocardiographiás vizsgálat a jobb kamra (RV) funkció javulását is kimutatta, amit a megnövekedett TAPSE és a csökkent RV méretek bizonyítottak. Ezzel szemben a rosszul reagálók tartósan emelkedett NT-proBNP szintet, minimális funkcionális javulást és a RV paraméterek szignifikáns javulásának elmaradását mutatták, ami valószínűleg előrehaladott myocardialis remodellingre és mikrovaszkuláris diszfunkcióra utal.

## Összefoglalás

A krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia ritka, de súlyos, potenciálisan gyógyítható kórkép, amely késői felismerés esetén jelentős morbiditással és mortalitással jár. A CTEPH diagnózisának kulcsa a betegség korai felismerése, amelyben kiemelt szerep hárul a családorvosokra és a belgyógyászokra. Tanulmányunk egyik célja egy, hazánkban széles körben hozzáférhető, tudományos igényű összefoglaló elkészítése volt a CTEPH korszerű diagnosztikai és terápiás lehetőségeiről, amely segítséget nyújt mindazoknak a kollégáknak – háziorvosoknak, belgyógyászoknak, kardiológusoknak –, akik e betegekkel elsőként találkozhatnak. Ezzel a korai felismerést, a célzott kivizsgálást, valamint a betegek mielőbbi beutalását kívántuk elősegíteni a megfelelő, multidiszciplináris szakmai háttérrel rendelkező centrumokba.

A CTEPH-ben szenvedő betegek genetikai vizsgálata során több, potenciálisan jelentős szerepet játszó variánst azonosítottunk, elsősorban az alábbi génekben: *F12*, *F13A1*, *F13B*, *F5*, *KNG1*, *SERPIND1*, *THBD*, *ADAMTS13*, *VWF*, *STIM1*, *ETV6*, *THPO*, *MPL*, *SERPINA1*, *ENG*, *RASAI*, *ACVRL1*, *GDF2*, *NFE2*, *SOX17* és *RNF213*. Ugyanakkor nem találtunk kóros, csak CTEPH-ben jelenlévő variánsokat az *FGA*, *CPB2* és *BMPR2* génekben, jöllehet ezek korábbi vizsgálatokban potenciális jelöltekként szerepeltek.

Eredményeink megerősítik, hogy a CTEPH genetikai háttere rendkívül heterogén, és több, egymással összefonódó biológiai útvonalat érinthet, köztük a koaguláció, a fibrinolízis és az angiogenezis folyamatait.

A hemodinamikai és képalkotó vizsgálatok összevetése során a direkt és indirekt módon meghatározott értékek szoros korrelációt mutattak, a legerősebb összefüggést a két invazív mérés – pulmonális angiográfia és Swan–Ganz-katéterezés – között találtuk. Az echocardiographiás becslések is jó megbízhatóságot mutattak, ami megerősíti az echocardiographiás nyomásbecslés hatékonyságát ebben a betegcsoportban.

Kutatásunk másik célja annak azonosítása volt, hogy mely CTEPH-betegek reagálnak várhatóan legkedvezőbben a ballonpulmonális angioplasztika (BPA) kezelésre. Eredményeink alapján a korai intervenció, a mérsékelt kiindulási pulmonális vaszkuláris rezisztencia (PVR), valamint a jó jobb kamrai funkció előre jelezheti a tartós hemodinamikai és klinikai javulás esélyét.

## Summary

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a rare but severe and potentially curable condition that, if diagnosed late, is associated with substantial morbidity and mortality. The key to recognizing CTEPH lies in raising clinical suspicion early, a process in which general practitioners and internists play a pivotal role. One of the aims of our work was to provide a scientifically rigorous, widely accessible summary of the current diagnostic and therapeutic options for CTEPH in Hungary, intended to assist physicians — including general practitioners, internists, and cardiologists — who are often the first to encounter these patients. By doing so, we aimed to facilitate early recognition, targeted diagnostic evaluation, and timely referral of patients to specialized centers with appropriate multidisciplinary expertise.

In our investigation of potential genetic determinants in CTEPH patients, we identified several candidate variants of potential relevance in the following genes: *F12*, *F13A1*, *F13B*, *F5*, *KNG1*, *SERPIND1*, *THBD*, *ADAMTS13*, *VWF*, *STIM1*, *ETV6*, *THPO*, *MPL*, *SERPINA1*, *ENG*, *RASA1*, *ACVRL1*, *GDF2*, *NFE2*, *SOX17*, and *RNF213*. Conversely, no variants were detected in *FGA*, *CPB2*, and *BMPR2*, exclusively in CTEPH, despite their previous implication as potential candidates in earlier studies.

Our results confirm that the genetic background of CTEPH is highly heterogeneous, likely involving multiple, interrelated biological pathways, including those regulating coagulation, fibrinolysis, and angiogenesis.

Comparison of hemodynamic and imaging data revealed a strong correlation between directly and indirectly measured parameters, with the most robust association observed between the two invasive techniques — pulmonary angiography and Swan–Ganz catheterization. Echocardiographic estimates also showed good reliability, confirming the utility of echocardiography-based pressure assessment in this patient population.

Another goal of our research was to identify which CTEPH patients are most likely to benefit from balloon pulmonary angioplasty (BPA) treatment. Our findings suggest that early intervention, moderate baseline pulmonary vascular resistance (PVR), and preserved right ventricular function may predict sustained hemodynamic and clinical improvement following BPA.

## ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK

---

1. Kutatásaink egyik célja volt, hogy Hazánkban széles körben elérhető, tudományos igényű összefoglalót készítsünk a CTEPH korszerű diagnosztikai és terápiás lehetőségeiről, elérhetővé téve azon kollégák részére – háziorvosok, belgyógyászok, kardiológusok – akik ezen betegekkel elsőként találkozhatnak. Ezzel kívántuk elősegíteni a korai felismerést, a célzott kivizsgálást és a betegek gyors beutalását a megfelelő, multidiszciplináris szakmai háttérrel rendelkező centrumokba. [127] (HIVATKOZÁS SAJÁT CIKK)
2. CTEPH-ben szenvedő betegekben előforduló potenciális genetikai determinánsok azonosítása kapcsán kiemelt jelölt variánsokat detektáltunk a következő génekben: *F12*, *F13A1*, *F13B*, *F5*, *KNG1*, *SERPIND1*, *THBD*, *ADAMTS13*, *VWF*, *STIM1*, *ETV6*, *THPO*, *MPL*, *SERPINA1*, *ENG*, *RASA1*, *ACVRL1*, *GDF2*, *NFE2*, *SOX17* és *RNF213*.
3. CTEPH-ben szenvedő betegeink esetén előforduló potenciális genetikai determinánsok azonosítása kapcsán nem találtunk exkluzív variánsokat az *FGA*, *CPB2* és *BMPR2* génekben, noha ezek korábbi tanulmányokban potenciális jelöltek voltak.
4. A CTEPH-betegekben VIII-as faktor- és von Willebrand-faktor emelkedést detektáltunk, azonban ez genetikai eltérésekkel nem volt magyarázható.
5. Kis elemszámú betegcsoportunkban nem sikerült egyetlen olyan variánst sem azonosítani, amely magasabb gyakorisággal fordult volna elő, ugyanakkor a betegek többsége több különböző mutációt hordozott, ami a betegség komplex genetikai hátterére utal, így eredményeink ezen irodalmi adatot megerősítik.
7. Igen erős korrelációt találtunk a Swan–Ganz-katéterezés és a PA-ból származó nyomásértékek között ( $r = 0,96$ ), kissé gyengébb korrelációval a TTE és a PA között ( $r = 0,84$ ), és a TTE és a Swan–Ganz között  $r = 0,78$  CTEPH-es betegcsoportunkban, igazolva a non-invazív módszer megbízható alkalmazhatóságát ezen betegcsoportban, ha a standardizált protokollokat követik. Ez a három módszer együttes validálása új tudományos hozzájárulás, amely alátámasztja, hogy a jól standardizált TTE akár rutin követésre is alkalmas CTEPH-ben.
8. A TTE és invazív módszerek közötti különbség mértéke alapján, ha a mérés standardizált körülmények között történt, a TTE alkalmas lehet a rutin utánkövetésre válogatott esetekben, csökkentve az invazív vizsgálatok szükségességét.

9. Az NT-proBNP szintek és a jobb kamra bazális átmérője (RVD1-érték) hasznos előrejelzői lehetnek a BPA-ra válasznak CTEPH-es betegek esetén.
10. A magasabb baseline pulmonalis nyomás több BPA-szekciót igényelt.
11. Az alap hemodinamikai és laboratóriumi biomarkerek segíthetnek a BPA hatékonyságának előrejelzésében, irányítva a betegek kiválasztását és a kezelési stratégiákat.

## Hivatkozási lista

- [1] Hoeper MM, Humbert M, Souza R. et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016; 4: 306–322 DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00543-3
- [2] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801913 <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
- [3] Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2017;49: 1602522. DOI: 10.1183/13993003.02522-2016
- [4] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015; 46: 903–975. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- [5] Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017; 49: 1601792. DOI: 10.1183/13993003.01792-2016
- [6] Delcroix, M.; Torbicki, A.; Gopalan, D.; Sitbon, O.; Klok, F.A.; Lang, I.; Jenkins, D.; Kim, N.H.; Humbert, M.; Jais, X., et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021, 57, doi:10.1183/13993003.02828-2020.
- [7] Medrek, S.; Safdar, Z. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Risk Factors and Mechanisms. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2016, 12, 195-198, doi:10.14797/mdcj-12-4-195.
- [8] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020; 41: 543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- [9] Klok FA, Surie S, Kempf T et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011; 128: 21–26. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.03.004
- [10] Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates

from a systematic literature review. *Pulm Circ.* 2021; 11: 2045894020977300 DOI: 10.1177/2045894020977300

[11] Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2257–2264. DOI: 10.1056/NEJMoa032274

[12] Valerio LM, Mavromanoli AC, Barco S et al. FOCUS Investigators. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur Heart J.* 2022; 43: 3387–3398. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac206

[13] Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2018; 51: 1702505. DOI: 10.1183/13993003.02505-2017

[14] Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS et al. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14: 603–614. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.84

[15] Sanchez O, Helley D, Couchon S et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 1248–1255. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03844.x

[16] Kramm T, Wilkens H, Fuge J et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 1–6 (2018) doi:10.1007/s00392-018-1215-5.

[17] Dong C, Zhou M, Liu D et al. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0126985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126985>

[18] Ende-Verhaar YM, Huisman MV, Klok FA. To screen or not to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2017; 151: 1–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.12.026

[19] Lang, I.M.; Madani, M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014, 130, 508-518, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309.

[20] Kim, N.H.; Delcroix, M.; Jais, X.; Madani, M.M.; Matsubara, H.; Mayer, E.; Ogo, T.; Tapson, V.F.; Ghofrani, H.A.; Jenkins, D.P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019, 53, doi:10.1183/13993003.01915-2018.

[21] Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2020; 57: 2002828. DOI: 10.1183/13993003.02828-2020

[22] Melot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. *Comp. Physiol.* 2011; 1: 593–619. DOI: 10.1002/cphy.c090014

- [23] Nijkeuter M, Hovens MM et al. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192–197. DOI: 10.1378/chest.129.1.192
- [24] Hooper, M.M.; Kramer, T.; Pan, Z.; Eichstaedt, C.A.; Spiesshoefer, J.; Benjamin, N.; Olsson, K.M.; Meyer, K.; Vizza, C.D.; Vonk-Noordegraaf, A., et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017, 50, doi:10.1183/13993003.00740-2017.
- [25] Marchetta, S.; Verbelen, T.; Claessen, G.; Quarck, R.; Delcroix, M.; Godinas, L. A Comprehensive Assessment of Right Ventricular Function in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Clin Med* 2022, 12, doi:10.3390/jcm12010047.
- [26] Taniguchi, Y.; Jais, X.; Jevnikar, M.; Boucly, A.; Weatherald, J.; Brenot, P.; Planche, O.; Parent, F.; Savale, L.; Fadel, E., et al. Predictors of survival in patients with not-operated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2019, 38, 833-842, doi:10.1016/j.healun.2019.04.006.
- [27] Ogawa, A.; Satoh, T.; Fukuda, T.; Sugimura, K.; Fukumoto, Y.; Emoto, N.; Yamada, N.; Yao, A.; Ando, M.; Ogino, H., et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017, 10, doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029.
- [28] Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J*. 2019; 53: 1801900. DOI: 10.1183/13993003.01900-2018
- [29] Campo A, Mathai SC, Le Pavec J et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011; 38: 359–367. DOI: 10.1183/09031936.00148310
- [30] Boon G, Ende-Verhaar YM, Bavalia R et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax* 2021; 76: 1002–1009. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216324
- [31] Nilsson LT, Andersson T, Larsen F et al. Dyspnea after pulmonary embolism: a nationwide population-based case-control study. *Pulm Circ*. 2021; 11: 20458940211046831. DOI: 10.1177/20458940211046831
- [32] Kim NH, Delcroix M, Jais X et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53: 1801915. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316291>
- [33] Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Epidemiology and risk factors. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13: S201–S206. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-621AS
- [34] Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53: 1802004 DOI: 10.1183/13993003.02004-2018

- [35] Molnár, Viktor, Cs. Sági et al. (2023) Az érzékeny kutatási adatok megosztása a személyre szabott orvoslás gyakorlatában - Sharing sensitive research data in the practice of personalised medicine. *Orvosi Hetilap*, 164 (21). pp. 811-819. ISSN 0030-6002 DOI: 10.1556/650.2023.32759
- [36] Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1119–1126. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.051
- [37] Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J*. 2013; 41: 1292–1301 DOI: 10.1183/09031936.00079512
- [38] Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019; 53: 1801914. <https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018>
- [39] Pieske B, Tschope C, de Boer RA et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019; 40: 3297–3317. DOI: 10.1002/ejhf.1741
- [40] Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med*. 2017; 12: 61–73 doi: 10.4103/1817-1737.203742
- [41] Helmersen D, Provencher S, Hirsch AM et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline update. *Can J Respir Crit Care Sleep Med*. 2019; 3: 177–198. DOI: 10.4103/1817-1737.203742
- [42] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 2010; 23: 685–713 DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
- [43] Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007; 48: 680–684. DOI: 10.2967/jnumed.106.039438
- [44] Dong C, Zhou M, Liu D et al. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0126985 DOI: 10.1371/journal.pone.0126985
- [45] Farber HW, Foreman AJ, Miller DP et al. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Failure* 2011; 17: 56–64. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2010.00202.x

- [46] Fisher MR, Forfia PR, Chamera E et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179:615–621 DOI: 10.1164/rccm.200811-1691OC
- [47] D’Alto M, Romeo E, Argiento P et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 4058–4062. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.005
- [48] Sharma M, Burns AT, Yap K, Prior DL. The role of imaging in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021 Jun;11(3):859-880. doi: 10.21037/cdt-20-295. PMID: 34295710; PMCID: PMC8261757.
- [49] Gall H, Yogeswaran A, Fuge et al. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. *E Clin Med.* 2021; 34: 100822. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100822
- [50] Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J.* 2021; 57: 2004455. DOI: 10.1183/13993003.04455-2020
- [51] D’Alto M, Di Maio M, Romeo E et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *Eur Respir J.* 2022; 2102548. doi:10.1183/13993003.02548-2021.
- [52] Klok FA, Tesche C, Rappold L et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2015; 135: 796–801. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.12.009
- [53] Bertoletti L, Mismetti V, Giannakoulas G. Use of anticoagulants in patients with pulmonary hypertension. *Hamostaseologie* 2020; 40: 348–355. DOI: 10.1055/a-1171-3995
- [54] Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ et al. Is anticoagulation beneficial in pulmonary arterial hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11: e004757. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004757
- [55] Galie, N.; Humbert, M.; Vachiery, J.L.; Gibbs, S.; Lang, I.; Torbicki, A.; Simonneau, G.; Peacock, A.; Vonk Noordegraaf, A.; Beghetti, M., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015, 46, 903-975, doi:10.1183/13993003.01032-2015.
- [56] Bonderman, D.; Wilkens, H.; Wakounig, S.; Schafers, H.J.; Jansa, P.; Lindner, J.; Simkova, I.; Martischnig, A.M.; Dudczak, J.; Sadushi, R., et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009, 33, 325-331, doi:10.1183/09031936.00087608.

- [57] Wilkens, H.; Konstantinides, S.; Lang, I.M.; Bunck, A.C.; Gerges, M.; Gerhardt, F.; Grgic, A.; Grohe, C.; Guth, S.; Held, M., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018, 272S, 69-78, doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.079.
- [58] Lang, I.; Kerr, K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006, 3, 568-570, doi:10.1513/pats.200605-108LR. DOI: 10.1513/pats.200605-108LR
- [59] Dodson, M.W.; Allen-Brady, K.; Brown, L.M.; Elliott, C.G.; Cannon-Albright, L.A. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Cases Cluster in Families. *Chest* 2019, 155, 384-390, doi:10.1016/j.chest.2018.10.004.
- [60] Colorio, C.C.; Martinuzzo, M.E.; Forastiero, R.R.; Pombo, G.; Adamczuk, Y.; Carreras, L.O. Thrombophilic factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001, 12, 427-432, doi:10.1097/00001721-200109000-00002.
- [61] Noiri, J.I.; Tsuji, A.; Ueda, J.; Miyata, T.; Neki, R.; Ida, K.; Kugo, K.; Osawa, R.; Kimura, T.; Asano, R., et al. Familial onset of venous thromboembolism due to inherited antithrombin deficiency with a novel gene variant (p.Arg14Gly). *J Cardiol Cases* 2024, 30, 139-142, doi:10.1016/j.jccase.2024.06.007.
- [62] Pepke-Zaba, J.; Delcroix, M.; Lang, I.; Mayer, E.; Jansa, P.; Ambroz, D.; Treacy, C.; D'Armini, A.M.; Morsolini, M.; Snijder, R., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011, 124, 1973-1981, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
- [63] Opitz, I.; Kirschner, M.B. Molecular Research in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci* 2019, 20, doi:10.3390/ijms20030784.
- [64] Li, J.F.; Lin, Y.; Yang, Y.H.; Gan, H.L.; Liang, Y.; Liu, J.; Yang, S.Q.; Zhang, W.J.; Cui, N.; Zhao, L., et al. Fibrinogen Aalpha Thr312Ala polymorphism specifically contributes to chronic thromboembolic pulmonary hypertension by increasing fibrin resistance. *PLoS One* 2013, 8, e69635, doi:10.1371/journal.pone.0069635.
- [65] Morris, T.A.; Marsh, J.J.; Chiles, P.G.; Magana, M.M.; Liang, N.C.; Soler, X.; Desantis, D.J.; Ngo, D.; Woods, V.L., Jr. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 2009, 114, 1929-1936, doi:10.1182/blood-2009-03-208264.
- [66] Remkova, A.; Simkova, I.; Valkovicova, T. Platelet abnormalities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Clin Exp Med* 2015, 8, 9700-9707. PMID: PMC4538090
- [67] Lang, I.M.; Marsh, J.J.; Olman, M.A.; Moser, K.M.; Loskutoff, D.J.; Schleef, R.R. Expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation* 1994, 89, 2715-2721, doi:10.1161/01.cir.89.6.2715.

- [68] Yaoita, N.; Satoh, K.; Satoh, T.; Sugimura, K.; Tatebe, S.; Yamamoto, S.; Aoki, T.; Miura, M.; Miyata, S.; Kawamura, T., et al. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016, 36, 1293-1301, doi:10.1161/ATVBAHA.115.306845.
- [69] Dorfmueller, P.; Gunther, S.; Ghigna, M.R.; Thomas de Montpreville, V.; Boulate, D.; Paul, J.F.; Jais, X.; Decante, B.; Simonneau, G.; Dartevielle, P., et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014, 44, 1275-1288, doi:10.1183/09031936.00169113.
- [70] Yan, L.; Li, X.; Liu, Z.; Zhao, Z.; Luo, Q.; Zhao, Q.; Jin, Q.; Yu, X.; Zhang, Y. Research progress on the pathogenesis of CTEPH. *Heart Fail Rev* 2019, 24, 1031-1040, doi:10.1007/s10741-019-09802-4.
- [71] Ghani, H.; Pepke-Zaba, J. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Review of the Multifaceted Pathobiology. *Biomedicines* 2023, 12, doi:10.3390/biomedicines12010046.
- [72] Dodson, M.W.; Cirulis, M.M.; Elliott, C.G. Analysis of family histories suggests shared genetic risk for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and venous thromboembolism. *Pulm Circ* 2022, 12, e12170, doi:10.1002/pul2.12170.
- [73] Ruaro, B.; Baratella, E.; Caforio, G.; Confalonieri, P.; Wade, B.; Marrocchio, C.; Geri, P.; Pozzan, R.; Andrisano, A.G.; Cova, M.A.; et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update. *Diagnostics* 2022, 12, 235. DOI: 10.3390/diagnostics12020235
- [74] Grünig, E.; Peacock, A.J. Imaging the heart in pulmonary hypertension: An update. *Eur. Respir. Rev.* 2015, 24, 653–664. DOI: 10.1183/16000617.0058-2015
- [75] Mayer, E.; Jenkins, D.; Lindner, J.; D'Armini, A.; Kloek, J.; Meyns, B.; Ilkjaer, L.B.; Klepetko, W.; Delcroix, M.; Lang, I.; et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011, 141, 702–710. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024
- [76] Ghofrani, H.A.; D'ARmini, A.M.; Grimminger, F.; Hoeper, M.M.; Jansa, P.; Kim, N.H.; Mayer, E.; Simonneau, G.; Wilkins, M.R.; Fritsch, A.; et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657
- [77] Rudski, L.G.; Lai, W.W.; Afilalo, J.; Hua, L.; Handschumacher, M.D.; Chandrasekaran, K.; Solomon, S.D.; Louie, E.K.; Schiller, N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010, 23, 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
- [78] Humbert, M.; Kovacs, G.; Hoeper, M.M.; Badagliacca, R.; Berger, R.M.F.; Brida, M.; Carlsen, J.; Coats, A.J.S.; Escribano-Subias, P.; Ferrari, P.; et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 2022, 43, 3618–3731. DOI: 10.1183/13993003.00879-2022

- [79] Mukherjee, M.; Rudski, L.G.; Addetia, K.; Afilalo, J.; D’Alto, M.; Freed, B.H.; Friend, L.B.; Gargani, L.; Grapsa, J.; Hassoun, P.M.; et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults and Special Considerations in Pulmonary Hypertension: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2025, 38, 141–186. DOI: 10.1016/j.echo.2025.01.006
- [80] Seyyedi, S.R.; Mozafari, M.; Sharif-Kashani, B.; Sadr, M.; Emami, H.; Mehrazmay, A. Correlation of Echocardiographic and RightHeart Catheterization Estimations of Pulmonary Artery Systolic Pressure. *Tanaffos* 2022, 21, 78–84. PMID: 36258907
- [81] Rich, J.D.; Shah, S.J.; Swamy, R.S.; Kamp, A.; Rich, S. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: Implications for clinical practice. *Chest* 2011, 139, 988–993. DOI: 10.1378/chest.10-1269
- [82] Madani, M.; Mayer, E.; Fadel, E.; Jenkins, D.P. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016, 13 (Suppl. 3), S240-7. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201601-014AS
- [83] Saouti, N.; Morshuis, W.J.; Heijmen, R.H.; Snijder, R.J. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012, 144, 321–326. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.01.023
- [84]. Faccioli, E.; Verzeletti, V.; Perazzolo Marra, M.; Boscolo, A.; Schiavon, M.; Navalesi, P.; Rea, F.; Dell’Amore, A. Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review of the Most Updated Literature. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 6976. DOI: 10.3390/jcm11236976
- [85] Galié, N.; Humbert, M.; Vachiéry, J.-L.; Gibbs, S.; Lang, I.; Torbicki, A.; Simonneau, G.; Peacock, A.; Noordegraaf, A.V.; Beghetti, M.; et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015, 46, 903–975. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
- [86] Delcroix, M.; Lang, I.; Pepke-Zaba, J.; Jansa, P.; D’Armini, A.M.; Snijder, R.; Bresser, P.; Torbicki, A.; Mellekjaer, S.; Lewczuk, J.; et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *Circulation* 2016, 133, 859–871. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522
- [87] Kwon, W.; Yang, J.H.; Park, T.K.; Chang, S.A.; Jung, D.S.; Cho, Y.S.; Kim, S.M.; Kim, T.J.; Park, H.Y.; Choi, S.H.; et al. Impact of Balloon Pulmonary Angioplasty on Hemodynamics and Clinical Outcomes in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: The Initial Korean Experience. *J. Korean Med. Sci.* 2018, 33, e24. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e24
- [88] Suntharalingam, J.; Goldsmith, K.; Toshner, M.; Doughty, N.; Sheares, K.K.; Hughes, R.; Jenkins, D.; Pepke-Zaba, J. Role of NT-proBNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir. Med.* 2007, 101, 2254–2262. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.06.027

- [89] Devreese, K.M.J.; de Groot, P.G.; de Laat, B.; Erkan, D.; Favaloro, E.J.; Mackie, I.; Martinuzzo, M.; Ortel, T.L.; Pengo, V.; Rand, J.H., et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost* 2020, 18, 2828-2839, doi:10.1111/jth.15047.
- [90] Devreese, K.M.; Pierangeli, S.S.; de Laat, B.; Tripodi, A.; Atsumi, T.; Ortel, T.L.; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid/Dependent, A. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014, 12, 792-795, doi:10.1111/jth.12537.
- [91] Richards, S.; Aziz, N.; Bale, S.; Bick, D.; Das, S.; Gastier-Foster, J.; Grody, W.W.; Hegde, M.; Lyon, E.; Spector, E., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015, 17, 405-424, doi:10.1038/gim.2015.30.
- [92] Suchon, P.; Germain, M.; Delluc, A.; Smadja, D.; Jouven, X.; Gyorgy, B.; Saut, N.; Ibrahim, M.; Deleuze, J.F.; Alessi, M.C., et al. Protein S Heerlen mutation heterozygosity is associated with venous thrombosis risk. *Sci Rep* 2017, 7, 45507, doi:10.1038/srep45507.
- [93] Curran, J.M.; Fatah-Ardalani, K.; Tornvall, P.; Humphries, S.E.; Green, F.R. A hypothesis to explain the reported association of the alpha-fibrinogen A312 allele with thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 2001, 85, 1122-1123. DOI: 10.1055/s-0037-1615977
- [94] Wong, C.L.; Szydlo, R.; Gibbs, S.; Laffan, M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010, 21, 201-206, doi:10.1097/MBC.0b013e328331e664.
- [95] Kido, K.; Shimizu, M.; Shiga, T.; Hashiguchi, M.; Jalil, B.; Caccamo, M.; Sokos, G. Meta-Analysis Comparing Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol* 2024, 210, 172-176, doi:10.1016/j.amjcard.2023.10.017.
- [96] Liley, J.; Newnham, M.; Bleda, M.; Bunclark, K.; Auger, W.; Barbera, J.A.; Bogaard, H.; Delcroix, M.; Fernandes, T.M.; Howard, L., et al. Shared and Distinct Genomics of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2024, 209, 1477-1485, doi:10.1164/rccm.202307-1236OC
- [97] Scanavini, D.; Girelli, D.; Lunghi, B.; Martinelli, N.; Legnani, C.; Pinotti, M.; Palareti, G.; Bernardi, F. Modulation of factor V levels in plasma by polymorphisms in the C2 domain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24, 200-206, doi:10.1161/01.ATV.0000109750.34073.f6.
- [98] Lotta, L.A.; Wang, M.; Yu, J.; Martinelli, I.; Yu, F.; Passamonti, S.M.; Consonni, D.; Pappalardo, E.; Menegatti, M.; Scherer, S.E., et al. Identification of genetic risk variants for

deep vein thrombosis by multiplexed next-generation sequencing of 186 hemostatic/pro-inflammatory genes. *BMC Med Genomics* 2012, 5, 7, doi:10.1186/1755-8794-5-7.

[99] Bereczky, Z.; Muszbek, L. Factor XIII and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2011, 37, 305-314, doi:10.1055/s-0031-1273094.

[100] Wei, L.K.; Griffiths, L.R.; Kooi, C.W.; Irene, L. Meta-Analysis of Factor V, Factor VII, Factor XII, and Factor XIII-A Gene Polymorphisms and Ischemic Stroke. *Medicina (Kaunas)* 2019, 55, doi:10.3390/medicina55040101.

[101] Mezei, Z.A.; Katona, E.; Kallai, J.; Bereczky, Z.; Somodi, L.; Molnar, E.; Kovacs, B.; Miklos, T.; Ajzner, E.; Muszbek, L. Factor XIII levels and factor XIII B subunit polymorphisms in patients with venous thromboembolism. *Thromb Res* 2017, 158, 93-97, doi:10.1016/j.thromres.2017.08.018.

[102] Balogh, L.; Katona, E.; Mezei, Z.A.; Kallai, J.; Gindele, R.; Edes, I.; Muszbek, L.; Papp, Z.; Bereczky, Z. Effect of factor XIII levels and polymorphisms on the risk of myocardial infarction in young patients. *Mol Cell Biochem* 2018, 448, 199-209, doi:10.1007/s11010-018-3326-8.

[103] Jankun, J.; Skrzypczak-Jankun, E. Val17Ile single nucleotide polymorphisms similarly as Ala15Thr could be related to the lower secretory dynamics of PAI-1 secretion: theoretical evidence. *Curr Mol Med* 2011, 11, 512-516, doi:10.2174/156652411796268678.

[104] Borsi, E.; Potre, C.; Ionita, I.; Samfireag, M.; Secosan, C.; Potre, O. Congenital Thrombophilia in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): A Systematic Review of Prevalence, Clinical Phenotype, and Surgical Outcomes. *Biomedicines* 2025, 13, doi:10.3390/biomedicines13092215.

[105] Baglin, T.P.; Carrell, R.W.; Church, F.C.; Esmon, C.T.; Huntington, J.A. Crystal structures of native and thrombin-complexed heparin cofactor II reveal a multistep allosteric mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99, 11079-11084, doi:10.1073/pnas.162232399.

[106] Takamori, N.; Azuma, H.; Kato, M.; Hashizume, S.; Aihara, K.; Akaike, M.; Tamura, K.; Matsumoto, T. High plasma heparin cofactor II activity is associated with reduced incidence of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004, 109, 481-486, doi:10.1161/01.CIR.0000109695.39671.37.

[107] Delvaeye, M.; Noris, M.; De Vriese, A.; Esmon, C.T.; Esmon, N.L.; Ferrell, G.; Del-Favero, J.; Plaisance, S.; Claes, B.; Lambrechts, D., et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009, 361, 345-357, doi:10.1056/NEJMoa0810739.

[108] Bu, F.; Maga, T.; Meyer, N.C.; Wang, K.; Thomas, C.P.; Nester, C.M.; Smith, R.J. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014, 25, 55-64, doi:10.1681/ASN.2013050453

[109] Seidizadeh, O.; Peyvandi, F.; Mannucci, P.M. Von Willebrand disease type 2N: An update. *J Thromb Haemost* 2021, 19, 909-916, doi:10.1111/jth.15247.

- [110] Christopherson, P.A.; Tijet, N.; Haberichter, S.L.; Flood, V.H.; Ross, J.; Notley, C.; Rawley, O.; Montgomery, R.R.; Zimmerman Project, I.; James, P.D., et al. The common VWF variant p.Y1584C: detailed pathogenic examination of an enigmatic sequence change. *J Thromb Haemost* 2024, 22, 666-675, doi:10.1016/j.jtha.2023.11.016.
- [111] Sadler, B.; Christopherson, P.A.; Haller, G.; Montgomery, R.R.; Di Paola, J. von Willebrand factor antigen levels are associated with burden of rare nonsynonymous variants in the VWF gene. *Blood* 2021, 137, 3277-3283, doi:10.1182/blood.2020009999.
- [112] Lafabrie, E.; Vrdoljak Pazur, M.; Laporte, J.; Bohm, J. STIM1 in-frame deletion of eight amino acids in a patient with moderate tubular aggregate myopathy/Stormorken syndrome. *J Med Genet* 2025, 62, 381-387, doi:10.1136/jmg-2024-110273.
- [113] Zhang, M.Y.; Churpek, J.E.; Keel, S.B.; Walsh, T.; Lee, M.K.; Loeb, K.R.; Gulsuner, S.; Pritchard, C.C.; Sanchez-Bonilla, M.; Delrow, J.J., et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet* 2015, 47, 180-185, doi:10.1038/ng.3177.
- [114] Graziano, C.; Carone, S.; Panza, E.; Marino, F.; Magini, P.; Romeo, G.; Pession, A.; Seri, M. Association of hereditary thrombocythemia and distal limb defects with a thrombopoietin gene mutation. *Blood* 2009, 114, 1655-1657, doi:10.1182/blood-2009-04-217851.
- [115] Moliterno, A.R.; Williams, D.M.; Gutierrez-Alamillo, L.I.; Salvatori, R.; Ingersoll, R.G.; Spivak, J.L. Mpl Baltimore: a thrombopoietin receptor polymorphism associated with thrombocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, 101, 11444-11447, doi:10.1073/pnas.0404241101.
- [116] Xi, Q.; Liu, Z.; Zhao, Z.; Luo, Q.; Huang, Z. High Frequency of Pulmonary Hypertension-Causing Gene Mutation in Chinese Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *PLoS One* 2016, 11, e0147396, doi:10.1371/journal.pone.0147396.
- [117] Shovlin, C.L.; Simeoni, I.; Downes, K.; Frazer, Z.C.; Megy, K.; Bernabeu-Herrero, M.E.; Shurr, A.; Brimley, J.; Patel, D.; Kell, L., et al. Mutational and phenotypic characterization of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Blood* 2020, 136, 1907-1918, doi:10.1182/blood.2019004560.
- [118] Kiko, T.; Asano, R.; Ishibashi, T.; Endo, H.; Fujisaki, S.; Takano, R.; Akao, M.; Nishi, N.; Hayashi, H.; Kotoku, A., et al. Balloon Pulmonary Angioplasty in Heterozygous RNF213 p.Arg4810Lys Variant Carriers Diagnosed With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc* 2025, 14, e039002, doi:10.1161/JAHA.124.039002.
- [119] Sun, W.; Wu, T.; Zhou, Z.; Jiang, D.; Wei, T.Y.; Han, S.Y.; Shyy, J.; Li, G.; Shi, R. SOX17 Regulates Nestin/p16(INK4a) Axis to Mitigate Endothelial Senescence in Pulmonary Arterial Hypertension. *Res Sq* 2025, 10.21203/rs.3.rs-6999919/v1, doi:10.21203/rs.3.rs-6999919/v1.
- [120] Shah, F.H.; Nam, Y.S.; Bang, J.Y.; Hwang, I.S.; Kim, D.H.; Ki, M.; Lee, H.W. Targeting vascular endothelial growth receptor-2 (VEGFR-2): structural biology, functional

insights, and therapeutic resistance. *Arch Pharm Res* 2025, 48, 404-425, doi:10.1007/s12272-025-01545-1.

[121] Zhou, W.; Liu, K.; Zeng, L.; He, J.; Gao, X.; Gu, X.; Chen, X.; Jing Li, J.; Wang, M.; Wu, D., et al. Targeting VEGF-A/VEGFR2 Y949 Signaling-Mediated Vascular Permeability Alleviates Hypoxic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2022, 146, 1855-1881, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061900.

[122] Feng, Y.X.; Liu, D.; Sun, M.L.; Jiang, X.; Sun, N.; Mao, Y.M.; Jing, Z.C. BMP2 germline mutation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lung* 2014, 192, 625-627, doi:10.1007/s00408-014-9580-y.

[123] Heeneman, S.; Sluimer, J.C.; Daemen, M.J. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res* 2007, 101, 441-454, doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.148338. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.148338

[124] Yaoita, N.; Satoh, K.; Satoh, T.; Shimizu, T.; Saito, S.; Sugimura, K.; Tatebe, S.; Yamamoto, S.; Aoki, T.; Kikuchi, N., et al. Identification of the Novel Variants in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc* 2020, 9, e015902, doi:10.1161/JAHA.120.015902.

[125] Button, K.S.; Ioannidis, J.P.; Mokrysz, C.; Nosek, B.A.; Flint, J.; Robinson, E.S.; Munafò, M.R. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2013, 14, 365-376, doi:10.1038/nrn3475.

[126] Lee, S.; Abecasis, G.R.; Boehnke, M.; Lin, X. Rare-variant association analysis: study designs and statistical tests. *Am J Hum Genet* 2014, 95, 5-23, doi:10.1016/j.ajhg.2014.06.009.

[127] Kolodzey G, Balogh L, Barta J, Péter A, Szúk T. Krónikus thromboemboliás pulmonalis hypertonia – a rejtőzködő betegség [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - the hidden disease]. *Orv Hetil.* 2025 Nov 30;166(48):1908-1915. Hungarian. doi: 10.1556/650.2025.33433. PMID: 41319256.

## Szerzői munkamegosztás betűrendben

---

**dr. Balogh László** – Swan–Ganz-katéterezés, pulmonális angiográfia és ballonpulmonális angioplasztika (BPA) kivitelezése; szakmai konzultáció; klinikai adatellenőrzés; ábraanyag készítése.

**dr. Barta Judit** – a kézirat lektorálása és tudományos szempontú véleményezése; mentorálás.

**dr. Bereczky Zsuzsanna** – a kutatási koncepció és hipotézis kidolgozása; laboratóriumi háttér és genetikai analízis biztosítása; genetikai vizsgálatok és statisztikai adatelemzés módszertani felügyelete; projektkoordináció.

**Biró Petra** –laboratóriumi vizsgálatok, az új generációs szekvenálás kivitelezése.

**Borsos Sarolta** –laboratóriumi vizsgálatok, az új generációs szekvenálás kivitelezése, adatelemzés végzése

**dr. Csanádi Zoltán** – szakmai szupervízió.

**dr. Daragó Andrea** – echocardiographiás képfeldolgozás és képi analízis; szakmai konzultáció.

**dr. Hódosi Katalin** – statisztikai elemzés.

**dr. Kolodzey Gábor** – a kutatási koncepció és hipotézis kidolgozása; a vizsgálati terv és metodológia megalkotása; klinikai adatgyűjtés és betegbevonás; echocardiographiás mérések kivitelezése és elemzése; adatfeldolgozás és statisztikai analízis; ábraanyag és vizualizáció készítése; geneteikai háttér elemzése, a kézirat eredeti változatának megírása, szerkesztése és végső formába hozása; irodalmi áttekintés és hivatkozásrendszer kialakítása; projektkoordináció.

**Molnár Éva** –laboratóriumi vizsgálatok, a koagulációval és fibrinolízissel összefüggésbe hozható tényezők hemosztázis laboratóriumi vizsgálata, a mérések kivitelezése.

**dr. Péter Andrea** – echocardiographiás vizsgálatok és adatelemzés; klinikai adatintegráció; a kézirat lektorálása.

**dr. Rázsó Katalin** –a PE-ban szenvedő betegek toborzása, a klinikai adatok összegyűjtése és elemzése

**dr. Szűk Tibor** – a kutatás koncepciójának és metodikájának kialakítása; intervenciós háttér biztosítása; a kézirat szakmai ellenőrzése és végső validálása; mentorálás, projektkoordináció.

---

### Érdekeltségi nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy a közleményekkel kapcsolatban nincs sem anyagi, sem személyes érdekeltségük.

---

### Támogatás

A kutatást a Magyar Tudományos Kutatási Alap (OTKA) támogatta, K-139293 számú pályázat keretében.

A közlési költséget (APC) a Debreceni Egyetem biztosította.

---

### Etikai nyilatkozat

A vizsgálat a Helsinki Nyilatkozat elveivel összhangban történt, és engedélyezte a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális Tudományos és Etikai Bizottsága, valamint a Magyar Nemzeti Tudományos és Etikai Bizottság (RKEB/IKEB: 6153-2022, 2022. február 8.)

---

### Tájékozott beleegyezés

A vizsgálatban részt vevő valamennyi személytől írásos, tájékozott beleegyező nyilatkozat került beszerzésre.

---

### Adatelérhetőségi nyilatkozat

A kutatás eredményeit alátámasztó adatok a levelező szerző kérésére hozzáférhetők. Az adatok nyilvánosan nem elérhetők a vonatkozó adatvédelmi jogszabályok miatt.

---

## Kulcsszavak

---

ballonos pulmonalis angioplasztika; diagnózis; echokardiográfia; fibrinolízis; jobb kamrai nyomás; koaguláció; krónikus thromboemboliás pulmonalis hypertonia; mutáció; pulmonalis angiográfia; pulmonalis endarterectomia; riociguat; Swan–Ganz-katéterezés; trombózis és hemosztázis; tüdőembólia; új generációs szekvenálás; variánszűrés; vaszkuláris betegségek

## Keywords

---

BPA; chronic thromboembolic pulmonary hypertension; coagulation; CTEPH; echocardiography; fibrinolysis; mutation; next-generation sequencing; pulmonary angiography; pulmonary embolism; pulmonary endarterectomy; right ventricular pressure; riociguat; Swan–Ganz catheterization; thrombosis and hemostasis; variant detection; vascular disorders

## Köszönetnyilvánítás

---

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, *dr. Szűk Tibor István* adjunktus úrnak, aki PhD-tanulmányaim kezdete óta segítette tudományos gondolkodásom és klinikai kardiológiai szemléletmódom kialakulását.

Köszönettel tartozom *dr. Bereczky Zsuzsának*, aki a vizsgálat megtervezésében, az interdiszciplináris együttműködés kialakításában, valamint a laboratóriumi háttér és genetikai vizsgálatok megvalósításában végzett áldozatos munkájával, kivételes tapasztalatával és klinikai-laboratóriumi szemléletével jelentősen hozzájárult ehhez a gyümölcsöző együttműködéshez.

Köszönettel tartozom *dr. Csanádi Zoltán* professzor úrnak, aki lehetővé tette, hogy doktori tanulmányaimat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikáján végezhessem.

Köszönetemet fejezem ki *dr. Barta Juditnak*, aki orvosi munkacsoportom vezetőjeként mind szakmai iránymutatásával, mind folyamatos támogatásával jelentős mértékben hozzájárult munkám megvalósításához.

Köszönetemet fejezem ki *dr. Balogh Lászlónak*, aki a BPA-k végzésével, azok értékelésével, szakmai tapasztalatával támogatta munkámat.

Őszinte hálával tartozom *dr. Péter Andreának*, aki a kardiopulmonális munkacsoport korábbi elnökeként nemcsak echocardiographiás szakértelmével, hanem emberi oldalával is végig segítette és támogatta munkámat.

A szerzők köszönetet mondanak a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika, valamint a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Laboratóriumi Medicina Intézet Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék valamennyi érintett munkatársának a kutatás megvalósításához nyújtott támogatásért, különös tekintettel az intervenciós, echocardiographiás és hemodinamikai laboratórium, valamint a laboratóriumi medicina szakembereire.

Hálával tartozunk mindazon betegeknek, akik részvételükkel lehetővé tették a vizsgálatok elvégzését, ezzel hozzájárulva a krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (CTEPH) jobb megismeréséhez és a jövőbeli terápiás lehetőségek fejlesztéséhez.

Köszönet illeti továbbá a kutatócsoport minden tagját, akik elhivatottságukkal és szakmai alaposágukkal a tudományos munka sikeréhez hozzájárultak.

Végezetül a szerző hálóját fejezi ki családtagjainak a mindvégig kitartó támogatásért, megértésért és bátorításért, amely nélkül e munka nem valósulhatott volna meg.



Nyilvántartási szám: DEENK/583/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kolodzey Gábor  
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kolodzey, G.**, Péter, A., Daragó, A., Balogh, L., Bereczky, Z., Barta, J., Csanádi, Z., Szűk, T.:  
Assessment of Right Ventricular Pressure in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: comparison of Diagnostic Modalities and Balloon Pulmonary Angioplasty Outcomes.  
*Diagnostics*. 15 (16), 1-17, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics15162050>  
IF: 3.3 (2024)
2. Bereczky, Z., **Kolodzey, G.**, Borsos, S., Balogh, L., Biró, P. E., Molnár, É., Molnárné Rázsó, K., Péter, A., Barta, J., Szűk, T.: Genetic Analysis of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): a Single-Center Observational Study.  
*Genes*. 16 (11), 1-23, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/genes16111336>  
IF: 2.8 (2024)





**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

### **További közlemények**

3. **Kolodzey, G.**, Balogh, L., Barta, J., Péter, A., Szűk, T.: Krónikus thromboemboliás pulmonalis hypertonia - a rejtőzködő betegség.  
*Orv. hetil.* 166 (48), 1908-1915, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2025.33433>  
IF: 0.9 (2024)

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 7**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
6,1**

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

Debrecen, 2025.11.11.

