

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**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

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

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

Írta: . Kolodzey Gábor okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskolája
(Trombózis, Hemosztázis és Vaszkuláris Biológia programja) keretében

Témavezető: Dr. Szük Tibor István, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Dr. Bálint Olga Hajnalka, PhD

Dr. Kerekes György, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla József, akadémikus

tagok: Dr. Grieger Zoltán, PhD

Dr. Tar Balázs, PhD

Az értekezés védésének helye és időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászat Intézet
A épület tanterme, 2026.04.01., 11 óra

Rövidítések jegyzéke

ACVRL1	gén (Activating enhancer-binding protein 2 alpha target protein 1 / Activin A receptor type I-like 1)
ADAMTS13	gén (A Disintegrin-like and Metalloprotease with Thrombospondin Type 1 Motif 13)
APTT	aktivált parciális thromboplastin idő
AT	antithrombin
BMI	testtömegindex (Body Mass Index)
BMPR2,	gén (Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2)
BPA	ballonos pulmonális angioplasztika
CAV1	gén (Caveolin 1)
CI	szívindex (Cardiac Index)
CM-AVM	kapillaris–arteriovenózus malformáció szindróma
CO	perctérfogat (Cardiac Output)
COPD	krónikus obstruktív tüdőbetegség
CPB2	gén (Carboxypeptidase B2)
CTEPH	krónikus thromboemboliás pulmonális hipertónia
CTPA	CT pulmonális angiográfia
dPAP	diasztolés pulmonális artériás nyomás
dRVVT	hígított Russell-vipera méregidő
ESC/ERS	European Society of Cardiology / European Respiratory Society
F13A1	gén (Factor XIII Subunit A1)
F13B	gén (Factor XIII Subunit B)
FGA	gén (Fibrinogén alfa-lánc)
FGB	gén (Fibrinogén béta-lánc)
GDF2	gén (Growth Differentiation Factor 2)
GWAS	genom-asszociációs vizsgálat (Genome-Wide Association Study)
HCII	heparin kofaktor II
HFpEF	megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (Heart Failure with preserved Ejection Fraction)
HFrfEF	csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (Heart Failure with reduced Ejection Fraction)
HHT	öröklődő vérzéses teleangiectasia (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia)
HMWK	nagy molekulatömegű kinin (High Molecular Weight Kinin)

HRG	gén (Histidine Rich Glycoprotein)
iPAH	idiopathiás pulmonális artériás hipertónia
ISTH	Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság (International Society on Thrombosis and Haemostasis)
IVC	Inferior Vena Cava
KCNK3	gén (Potassium Two Pore Domain Channel Subfamily K Member 3)
KDR	gén (Kinase Insert Domain Receptor)
KDE	Kernel sűrűségbecslés (Kernel Density Estimation)
KNG1	gén (Kininogen 1)
MAF	allélfrekvencia (Minor Allele Frequency)
mPAP	átlagos pulmonális artériás nyomás (Mean Pulmonary Artery Pressure)
MPL	gén (MPL Proto-Oncogene, Thrombopoietin Receptor) "
NGS	next-generation sequencing
NFE2	gén (Nuclear Factor, Erythroid 2) "
NYHA	New York Heart Association (funkcionális osztályozás)
PA	pulmonális angiográfia
PAH	pulmonális artériás hipertónia
PAI-1	plazminogén aktivátor inhibitor-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1)
PC	Protein C
PE	tüdőembólia (Pulmonary Embolism)
PEA	pulmonális endarterectomia
PH	pulmonális hipertónia
PLG	gén (Plazminogén)
PROC	gén (Protein C)
PROS1	gén (Protein S)
PS	Protein S
PVR	pulmonális vaszkuláris rezisztencia (Pulmonary Vascular Resistance)
RASA1	gén (Ras P21 Protein Activator 1)
RHC	jobb szívfél katéterezés (Right Heart Catheterization)
RNF213	gén (Ring Finger Protein 213)
RV	jobb kamrai (Right Ventricular)
sGC	szolubilis guanilát-cikláz (soluble Guanylate Cyclase)
SG	Swan-Ganz katéterezés

Bevezetés és irodalmi áttekintés

A pulmonális hipertónia (PH) egy heterogén betegségcsoport, amely különböző kórállapotok következményeként alakulhat ki, és amelyet a pulmonális artériás rendszerben mérhető tartós nyomásemelkedés jellemez. 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). Bár a CTEPH a legkritikább 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.

A CTEPH etiológiája pontosan nem ismert. Háttérében leggyakrabban pulmonális embólia oki szerepe feltételezhető, ugyanakkor az esetek akár 25-30%-ban anamneszikus adat nincs tüdőembólia vonatkozásában. Ezekben az esetekben az *in situ* trombózis, mikroembolizáció, vagy a fel nem ismert, néma („szubklinikus”) tüdőembólia állhat a háttérben. A tüdőembólia (PE) életet veszélyeztető thromboembóliás kórkép, amely világszerte a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás egyik gyakori oka. 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 thromboembóliás pulmonális hipertónia képe alakul. A nagyobb nemzetközi regiszterek adatai szerint tüdőembóliát túléltek betegek 2-4%-ban CTEPH kerül diagnosztizálásra.

A CTEPH kialakulásának középpontjában az akut pulmonális embóliát követő trombus-rezolúció zavara áll. Normális körülmények között a tüdőembólia során a pulmonális artériába sodródott trombus fibrinolitikus és celluláris mechanizmusok révén teljes mértékben feloldódik. Bizonyos esetekben azonban a trombus nem bomlik le teljesen, hanem krónikus organizáció és fibrotikus átalakulás révén hegesen beépül az érfalba. 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.

Az elváltozások elsősorban a közepes és nagy ágak szintjén figyelhetők meg, azonban a CTEPH nem csupán „mechanikus obstrukció” eredménye, a gyulladásnak jelentős szerepe van. A hemodinamikai változások másodlagos kísér-angiopathiát váltanak ki a nem érintett érszakaszokban is „in situ trombózisok” felléptével, 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. Ez a patofiziológiai láncolat teszi a betegséget súlyossá, ugyanakkor felismerése és időben történő kezelése esetén a folyamat megállítható, sőt részben reverzibilis.

A betegség korai felismerése komoly nehézséget jelent, mert tünetei nem specifikusak, és fokozatosan, sokszor évek alatt fejlődnek ki. A betegek panaszai – terhelésre jelentkező nehézlégzés, fáradtság, teljesítőképesség-csökkenés, szédülés, terhelésre jelentkező syncope, perifériás ödéma – könnyen félreértelmezhetőek, és gyakran más, sokkal gyakoribb kórképekhez kötik őket. 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.

Számos rizikófaktor ismert, amely hajlamosíthat CTEPH kialakulására. A legfontosabb tényezők közé tartozik az ismételt vagy nagy trombusterheléssel járó pulmonális embólia, a fiatalabb életkorban lezajlott nagy thrombusmennyiséggel 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, krónikus gyulladással járó állapotok (pl. gyulladással járó bélbetegség, osteomyelitis), autoimmun betegségek és antifoszfolipid-szindróma. 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 háttérében 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 thromboemboliás rizikófaktorok – például Leiden-mutáció, protein C vagy S hiány – kevésbé jellemzőek CTEPH esetén. 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).

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 palpitáció kísér. Palpitációs panaszok háttérében 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. Emiatt a CTEPH diagnózisa 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.

A CTEPH diagnózisa több lépcsőben, multidiszciplináris együttműködés eredményeként történik. A CTEPH diagnosztikája komplex feladat. A háziorvos kulcsszerepe abban áll, hogy a visszatérő dyspnoét, terhelésintoleranciát, jobb szívfél elégtelenség tüneteit és a tüdőembóliát követő panaszok fennmaradása esetén gondoljon CTEPH lehetőségére, gyanú esetén továbbküldje a beteget 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. 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, azonban a

ventilációs/perfúziós szcintigráfia (V/Q scan) a CTEPH diagnosztikájának arany standardja, klinikai gyanú megléte esetén az első lépés.

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 (szensitivitás ~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 thrombus-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). Az echocardiográfia szerepe a betegség kizárásában, a differenciál diagnosztikában és a jobb szívfél-nyomás non-invazív utánkövetésében áll. A CTEPH diagnózisa csak a képalkotó és hemodinamikai adatok együttes értékelésével állítható fel, multidiszciplináris PH-centrumban. A CTEPH diagnózisa azokban a betegekben állítható fel, akiknél tartós pulmonális hipertónia (átlagos pulmonális artériás nyomás ≥ 20 mmHg, pulmonális éknyomás ≤ 15 mmHg és pulmonális vaszkuláris rezisztencia > 2 Wood-egység) igazolható jobb szívfél-katéterezéssel, továbbá képalkotó vizsgálattal krónikus thromboembóliás elzáródás bizonyítható – például perfúziós deficit V/Q-szcintigráfián, vagy szervülő thromboembóliás lézió pulmonális angiográfian, CT-angiográfian (CTPA) vagy MR-angiográfian. 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 thromboembóliás folyamat.

A CTEPH elkülönítése más pulmonális hipertónia formáktól elengedhetetlen, hiszen a terápiás lehetőségek gyökeresen eltérnek. Idiopathiás pulmonális artériás hipertónia (iPAH) esetén nincs obstruktív thrombus, hanem a kiserek primer betegsége dominál. Bal szívfél-betegséghez társuló PH (HFpEF, HFrEF, billentyűbetegségek) szintén hasonló tünetekkel

járhat. Tüdőbetegségekhez társuló pulmonális hipertóniában pulmonológiai szakvizsgálat segíthet a differenciálásban. A klinikus számára a legfontosabb, hogy minden tartós dyspnoéval élő betegnél, különösen tüdőembóliát követően, gondoljon a CTEPH lehetőségére.

A CTEPH kezelésének célja a pulmonális érellenállás csökkentése és a jobb szívfél tehermentesítése. 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 thrombusokat 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 thrombusmassza esetén nyújt kezelési lehetőséget, ahova a sebész már nem ér el, de az intervenció 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.

A CTEPH kezelése alapvetően nem rutinszerűen alkalmazott farmakoterápiát jelent, annak bevezetése első lépésben nagy vizsgálatok eredménye szerint a definitív kezelés időpontját késlelteti, a túlélési eredményeket így rontja. A gyógyszeres kezelés kapcsán a riociguat, egy szolubilis guanilat-cikláz (sGC) stimulátor, az egyetlen törzskönyvezett gyógyszer, mely inoperábilis vagy reziduális CTEPH esetén alkalmazandó. Egyéb PAH-szerek off-label indikációval alkalmazhatóak. 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.

CTEPH prognózisa jelentősen javult az elmúlt két évtizedben, köszönhetően a sebészi, intervenció 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 echokardiográfiás, funkcionális és laboratóriumi kontroll szükséges.

A CTEPH felismerésében a háziorvos és a belgyógyász, területi kardiológus szerepe kulcsfontosságú. Első vonalbeli kapuőr szerepet töltenek be. A háziorvos 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 thrombus-terheléssel zajló tüdőembólia történt. Fontos az antikoaguláns kezelés szükségességének hangsúlyozása, a thrombózis-prevenció. 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 belgyógyász az echokardiográfia 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).

A CTEPH pathogeneze komplex és multifaktoriális, amelyben szerzett és genetikai kockázati tényezők egyaránt szerepet játszanak. A rizikófaktorok jelenléte önmagában nem vezet szükségszerűen CTEPH kialakulásához, ami genetikai predispozíció szerepét valószínűsíti. Ezt támasztják alá a familiáris halmozódást igazoló megfigyelések is. Mivel a CTEPH-ben szenvedő betegek jelentős részében thrombophiliás rizikótényezők mutathatók ki, a kutatások a thrombosisra hajlamosító gének irányába terjedtek ki. Számos jelölt gént azonosítottak, amelyek az alvadási kaskád és a fibrinolízis folyamataiban vesznek részt, és hozzájárulhatnak a thrombusok perzisztálásához, valamint a vaszkuláris remodelling révén a CTEPH patológiás állapotának kialakulásához.

A genetikai vizsgálatok eredményei azonban heterogének. Egyes tanulmányok szerint a *SERPINC1* gén mutációi – amely az antithrombint (AT) kódolja – fokozhatják a PE és a CTEPH kockázatát a csökkent antikoaguláns aktivitás révén, ugyanakkor a klasszikus örökletes trombofiliás tényezők (pl. *SERPINC1*, *PROC*, *PROS1* mutációk, valamint a Leiden-mutáció és

a prothrombin 20210A-variáns) önmagukban nem tekinthetők független CTEPH-rizikófaktornak. 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. A thrombocyták kóros aktivitása, különösen a hiperreaktivitás, szintén lehetséges tényező a CTEPH hátterében.

A fibrinolízis károsodása logikus magyarázat lehet arra, hogy miért nem oldódnak fel a thrombusok a PE-t követően, hanem szervülnek és fibrotikussá válnak, azonban a jelenlegi kutatási eredmények alapján egyértelmű következtetések nem vonhatók le, mivel a mikrocirkulációs remodelling kulcsszerepet játszhat a CTEPH kialakulásában. 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 thromboembóliás esemény korábbi fennállása.

A mai napig nem ismert, hogy a tüdőembóliát (PE) követően miért csak a betegek egy kisebb részében alakul ki krónikus thromboembóliás 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 thromboembólia (VTE) ismert kockázati tényezőivel, ami tovább nehezíti a CTEPH-re való hajlamosító faktorok pontos elkülönítését. 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.

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. 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 könnyen megismételhető és költséghatékony lehetőséget biztosít a jobb kamrai nyomás becsléséhez; pontossága azonban bizonyos klinikai esetekben továbbra is vizsgálatok tárgya. Az invazív technikák; a jobb szívfél katéterezése és a szelektív pulmonális angiográfia, nagy pontosságot kínálnak, de magasabb eljárási kockázatokkal járnak.

Mindazonáltal a képalkotást számos tényező korlátozhatja, mint az optimálistól eltérő akusztikus ablakok, aritmia megléte vagy a jobb kamra geometriájának variációi. Tekintettel arra, hogy a jobb kamrai nyomás gyakori monitorozása kritikus fontosságú a CTEPH kezelésében, elengedhetetlen megérteni az egyes mérési módok erősségeit és korlátait. 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 CTEPH-ben 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), 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. Az antikoaguláns kezelés a CTEPH-ben szenvedő betegek orvosi kezelésének sarokköve, függetlenül a műtéti alkalmasságtól.

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.

Célkitűzés

Tudományos munkánk fókuszába a krónikus thromboemboliás 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.

Egyik célkitűzésünk egy korszerű irodalmi összefoglaló készítése és széles körben elérhetővé tétele volt hazai családorvosok, belgyógyászok számára, melynek célja a CTEPH epidemiológiájának, pathomechanizmusának, 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.

Kutatásunkban a betegség genetikai hátterét vizsgáltuk, olyan génavariánsok után kutatva, amelyek potenciálisan patogén szereppel bírhatnak a CTEPH kialakulásában. Tüdőembólián átesett nem CTEPH-betegek és CTEPH-ben szenvedő betegcsoport közötti különbségeket vizsgáltuk exom analízis segítségével.

A diagnosztika egyik kulcslépése a jobb szívfél nyomásviszonyainak pontos meghatározása. Vizsgálatunk egyik célja a különböző nyomásmérési módszerek pontosságának összehasonlítása volt. A CTEPH pathomechanizmusa ugyanakkor komplex, és számos részlete máig nem teljesen ismert. Jelenlegi farmakoterápiás lehetőségeink korlátozottak és nem kuratívak. Az etiopathogenezis pontosabb megértése új terápiás támadáspontok azonosítását és célzott farmakológiai fejlesztések elindítását tehetné lehetővé.

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 – 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.

Betegek és módszerek

I. CTEPH – összefoglaló belgyógyászok, csaláadorvosok 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.

II. Genetikai és laboratóriumi vizsgálat CTEPH- és PE-betegek kapcsán

A vizsgálatot egy központban, nyílt, nem randomizált, prospektív megfigyeléses tanulmányként végeztük a Debreceni Egyetem Kardiológiai Klinikáján. 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 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.

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 α 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). Az anticardiolipin és anti- β 2-glikoprotein I IgG és IgM autoantitesteket kemilumineszcens immunoassay-vel detektáltuk Bioflash analizátoron (Werfen). 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 prothrombotikus állapot markerei közül a trombin–antitrombin komplexet (TAT) és a protrombin fragmentum 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.

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

III. Klinikai vizsgálat: a jobbszívfélnyomás mérése és BPA-ra adott válasz alapján prediktív tényezők keresése

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 szerepeltek. 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.

A jobb kamrai nyomás invazív mérése

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 injektálandó anyag beadásához az Edwards CO-SET+ zárt injektálandó-adagoló rendszert alkalmaztuk, szobahőmérsékletű folyadékkal, a megállapított protokolloknak megfelelően. Ez a zárt rendszer biztosította az injektálandó anyag megbízható és következetes beadását, miközben minimalizálta a szennyeződés kockázatát.

Pulmonális angiográfia invazív jobb kamrai nyomásméréssel

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.

A jobb kamrai nyomás non-invazív mérése echocardiographiával

A transzthoracalis 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 echocardiographiás irányelvekkel összhangban. A becsült RAP-ot ezután hozzáadtuk a TR gradienst az sPAP kiszámításához az alábbiak szerint:

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

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

Ballonos pulmonális angioplasztika (BPA)

A BPA-t több lépésben perkután beavatkozásként végeztük az alkalmasnak talált betegeknel, korlátozott számú pulmonális artéria szegmenst célozva meg minden ülés során. Az eljárásokat szelektív pulmonális angiográfia vezérelte, és egy tapasztalt intervenciócsapat 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. Standardizált klinikai vizsgálatot végeztük minden vizsgálatba bevont betegnél a vizsgálatba bevonáskor, CTEPH-betegeknel 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 angiográfianak és az echokardiográfias vizsgálatoknak az eredményeit. Minden laboratóriumi elemzést a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Tanszékén végezték, standardizált protokollok és validált vizsgálati módszerek segítségével.

Adatfeldolgozás és statisztikai elemzés

A folytonos változókat az eloszlás jellegétől függően átlag \pm szórás (SD) vagy medián és tartomány formájában adtuk meg. A kategorikus változókat abszolút számokkal és százalékos arányokkal mutattuk be. Az adatok eloszlásának normalitását Kolmogorov–Smirnov-próbával ellenőriztük. 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 $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az adatelemzéseket az IBM SPSS Statistics 29-es verziójával végeztük.

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).

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) ajánlása 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. 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>).

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 Helsinkai Nyilatkozat elveinek megfelelően.

Eredmények

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

A CTEPH-betegek jellemzői

A CTEPH-csoportban férfiak és nők egyaránt szerepeltek (10 férfi, 5 nő), valamennyien európai származásúak voltak. A diagnózis felállításakor az életkor átlaga széles tartományt mutatott, a testtömegindex (BMI) normál értéktől súlyos elhízásig terjedt (28.39 ± 5.00 kg/m²). 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 echokardiográfiával 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: $720,3 \pm 373,5$ dyn·s·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/m², tartomány: 1,66–4,04), ami a jobb kamrai funkció károsodására utalt. A kórelőzmény jelentős thromboembóliás 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-β₂-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 és jobb kamrai terhelésre utaló eltéréseket mutattak; pitvarfibrilláció csak néhány betegnél fordult elő. Provokált PE egyik vizsgált populációban sem fordult elő, sem a CTEPH-es, sem a kontrollcsoportban — nem volt kimutatható átmeneti rizikófaktor (műtét, trauma, immobilizáció). A követési időszak alatt hat beteg elhunyt, közülük három nem kardiovaszkuláris okból (COVID-19, pneumonia, szeptikus sokk).

A CTEPH kialakulása nélkül lezajlott tüdőembóliás (PE) betegek jellemzői

A PE-csoport 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/m² (tartomány: 19,0–44,6), ami a normál testsúlytól a súlyos elhízásig terjedt. Három betegnél az akut eseményt követően 6 hónappal felfüggesztetésre 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 thrombóziskockázatot jelent. Egy betegnél lupus antikoagulánst találtunk, emelkedett anticardiolipin- vagy anti- β_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).

A laborparaméterek 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. A fibrinogén-koncentráció a két csoport között nem mutatott különbséget. A D-dimer értékek szintén hasonlóak voltak, ugyanakkor a thrombotikus aktivitást jelző paraméterek – a trombin–antitrombin (TAT) komplex és a protrombin fragmentum 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 α_2 -plazmininhibitor (α_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 α_2 -PI-szinttel társul, ami a fibrinolízis egyensúlyának megváltozását jelezheti. Ugyanakkor ezen eltérések klinikai jelentősége korlátozott, mivel egyik laborparaméter sem esett a referenciatartományon kívül, és extrém értékeket nem észleltünk. A CTEPH-csoportban észlelt kifejezettebb FVIII- és vWF:Ag-emelkedés az endothelaktiváció szerepét valószínűsíti a betegség patomechanizmusában.

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). Ez a lista jelenleg 109 gént foglal magában, amelyek a koagulációval, fibrinolízissel és thrombocyt-funkciózavarokkal hozhatók összefüggésbe. A panel alapján 397 különböző variánst azonosítottunk a CTEPH-betegek mintáiban. A gyakori, magasabb allélfrekvenciájú (allele frequency > 0,05) variánsokat – a *1000 Genomes* és/vagy *gnomAD* adatbázisok adatai alapján – kizárva, 134 különböző variáns maradt további értékelésre. Ezek között 87 nonszensz (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-betegeknél, kivéve egy PIGA génben (X kromoszómán elhelyezkedő gén) található misszensz mutációt (*c.55C>T, p.Arg19Trp*), amely hemizigóta formában jelentkezett egy férfi betegnél.

A koagulációs faktorokat kódoló gének közül variánsokat azonosítottunk az F10, F12, F13A1, F13B, F5 és F8 génekben. 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, kurált 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), 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.

A trombocita-funkcióval összefüggő gének között nem azonosítottunk olyan gént vagy variánst, amely potenciálisan releváns lett volna a CTEPH vagy bármilyen trombotikus fenotípus szempontjából. Mindazonáltal néhány potenciálisan releváns kivételt találtunk. Egy CTEPH-beteg (P10) hordozta a STIM1 gén egyik mutációját (c.1859+1G>A, rs118128831), amely 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-antitripszinnel. A ritka, nem szinonim variánsok elemzése során az alábbi mutációkat azonosítottuk: a SERPINA1 génben: c.863A>T (p.Glu288Val) variáns (allelfrekvencia: 0,023) – P4 betegben, az 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.

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. A vizsgálatba bevont gének: ENG, ACVRL1, BMPR2, RASA1, GDF2, SMAD4, SOX17, CAV1, 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 splicing variánst azonosítottunk. 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. Bár a BMPR2 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,

- P4 betegnél 14 szegmentális ér volt érintett,
- P6 betegnél 11 szegmentális artéria érintettsége volt kimutatható, amelyek mindegyike BPA-val dilatálható volt, azonban több beavatkozási ülésre volt szükség.

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

Munkánk másik részében a CTEPH diagnosztikájának kulcselemének számító jobbszívfél-nyomás meghatározási módszerek eredményeit hasonlítottuk össze.

A vizsgálati populáció alapjellemezői

A vizsgálati kohorsz 17, CTEPH-el diagnosztizált betegből állt. A diagnózis idején az átlagéletkor 61,4 év volt (tartomány: 21–81), ami tükrözi a betegség prevalenciáját a széles felnőtt korosztályi spektrumon. Mindkét nem képviseltette magát (10 férfi és 7 nő), és minden beteg kaukázusi etnikumú volt. Az alap testtömegindex (BMI) átlagosan $28,4 \pm 5,0$ kg/m² volt. A bevonáskor a betegek többsége a NYHA II–III. funkcionális osztályba tartozott. A hat perces sétateszt (6MWT) átlagos távolsága $330,6 \pm 152,2$ m volt, ami a terheléses 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 echokardiográfiával 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: $675,4 \pm 369,6$ dyn·s·cm⁻⁵) és emelkedett átlagos pulmonális artériás nyomást (mPAP: $43,2 \pm 8,6$ Hgmm) mutattak, míg a pulmonális kapilláris éknyomás (PCWP) és a jobb pitvari nyomás (RAP) átlagosan $10,7 \pm 3,4$ Hgmm, illetve $7,9 \pm 4,1$ Hgmm volt. A perctérfogat (CO) és a szívindex

(CI) mérsékelten csökkent (átlagos CO: $4,44 \pm 1,55$ L/perc; CI: $2,38 \pm 0,79$ L/perc/m²), ami összhangban van a károsodott jobb kamrai teljesítménnyel.

Az echokardiográfiás vizsgálat (n = 97 vizsgálat) $19,5 \pm 5,1$ mm átlagos TAPSE értéket mutatott, több betegnél <16 mm értéket, ami a jobb kamra szisztolés funkciójának károsodására utal. A bazális jobb kamra átmérője (RVD1) átlagosan $41,7 \pm 6,1$ mm, a jobb pitvari area (RAA) pedig $25,2 \pm 7,9$ mm² volt, ami sok esetben jobb kamrai tágulatra és nyomástúlterhelésre utalt. A tricuspidalis regurgitáció (TI) 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 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 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.

Pulmonális angioplasztika és terápiás válasz

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 betegeknel), ami jelentős kezelési arányra és érrendszeri érintettségre utal. 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. Ezek a mérések összhangban vannak a CTEPH-ben szenvedő betegek várható hemodinamikai profiljaival, ami az esetek többségében alátámasztja a prekapilláris pulmonális hipertónia diagnózisát. A betegeket a BPA-ra adott klinikai válaszuk alapján két csoportra osztottuk. A jól reagáló csoportot (n = 10) olyan betegeknek 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 ± 18 m-rel, szemben a rosszul reagáló csoportban tapasztalt marginális 12 ± 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 echokardiográfiai 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.

A klinikai adatok elemzése során három, a pulmonális artériás nyomás mérésére szolgáló mérési technikát, a Swan-Ganz (SG), a pulmonális angiográfiát (PA) és az echokardiográfiát hasonlítottuk össze. A vizsgálati időszak alatt összesen 97 echokardiográfias vizsgálatot, 50 ballonos pulmonális angioplasztikát (BPA) és 43 Swan-Ganz katéterezést rögzítettünk. A 48 órás időkereten belül mindhárom modalitás – echokardiográfia, Swan-Ganz katéterezés és pulmonális angiográfia – 11 esetben állt rendelkezésre a nyomás összehasonlítására. 25 esetben echokardiográfias és Swan-Ganz-katéterezés során nyert nyomásértékek álltak rendelkezésre összehasonlításra, míg 22 esetben pulmonális angiográfiát és echokardiográfias nyomásbecslést végeztünk el 48 órán belül. 13 esetben mind a Swan-Ganz katéterezésből, mind a pulmonális angiográfiából származó nyomásmérések elérhetőek voltak a meghatározott időablakon belül.

Összességében a szórásdiagramok és a kernel sűrűségbecslési (KDE) görbékkel ellátott hisztogramok kombinációja robusztus értékelést nyújtott a három mérési technika összehasonlító viselkedéséről. A Swan-Ganz-féle módszer invazív pontossága miatt továbbra is a referencia standard, míg a PA és az echokardiográfia hasznos közelítéseket kínál, változó egyezési szintekkel. A szórásdiagramok aláhúzzák a korreláció erősségét, míg a hisztogramok a klinikai alkalmazásban rejlő potenciális variabilitást mutatják. A gyűjtött adatok alapján elemeztük a különböző diagnosztikai modalitásokkal kapott jobb szívfél nyomásértékei közötti statisztikai összefüggéseket, és korrelációs mátrixban vizualizáltuk. 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 echokardiográfias 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 echokardiográfia és a pulmonális vérnyomás közötti korreláció valamivel alacsonyabb ($r = 0,84$), de még mindig erős pozitív kapcsolatot mutat. A leggyengébb korreláció az echokardiográfias 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 echokardiográfias 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 echokardiográfias becslés hajlamos volt kissé alábecsülni a jobb kamrai nyomást a súlyos jobb kamrai tágulattal rendelkező betegeknél.

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 egyetlen gén vagy variáns sem volt következetesen kimutatható valamennyi CTEPH-betegben, és nem találtunk olyan mutációt sem, amely egyértelműen a betegséghez köthető lenne. A kutatás fő koncepciója az volt, hogy a trombólissal és hemostasissal, valamint a vaszkuláris betegségekkel összefüggő ritka variánsokat vizsgáljuk, azzal a céllal, hogy potenciálisan releváns, további vizsgálatra érdemes génelteréseket 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 nem állt 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. 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 genom-asszociációs (GWAS) adatok alapján részben közös genetikai kockázatot képvisel az akut PE és a CTEPH között. Ezzel szemben az idiopathiás pulmonális hipertóniában FV Leiden nem fordul elő. Jelen vizsgálatunk megerősíti a 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 bizonyítan jelentőségűnek (VUS) jelölik, addig az *p.Met2148Thr* variáns jóindulatúnak számít mind a vérzékenység, mind a trombofilia szempontjából. 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 *in vitro* funkcionális vizsgálat eddig nem történt. Az F12 p.Leu140Val variánst korábban mélyvénás trombózisban és öröklött angioödémában (HAE) is kimutatták, de patogenitása nem tisztázott, 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). 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. A mutációt hordozó beteg FXIII aktivitása a referencia-tartományon belül volt (131 IU/dL), ugyanakkor 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 is azonosítottunk ismeretlen allélgyakoriságú variánsokat egy CTEPH-betegnél (P3), ami lehetséges kapcsolatot sugallhat e mutációk között. Az F13B polimorfizmusok trombotikus betegségekkel való összefüggése azonban ellentmondásos, és CTEPH-ben sem igazolt.

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 kinint (HMWK) szerepet játszik a fibrinolízis szabályozásában és a gyulladáshoz vezető folyamatokban, a mutáció további vizsgálata indokolt. A SERPINE1 p.Val17Ile variáns korábbi adatok szerint alacsonyabb PAI-1 szekréciós dinamikával és alacsonyabb plazma PAI-1-szinttel társul, amit vizsgálatunkban is megfigyeltünk, ezért CTEPH-hez való kapcsolata valószínűtlen. A természetes antikoagulánsokat kódoló gének közül a SERPINC1, PROC és PROS1 géneket korábban már több tanulmány részletesen elemezte, de ellentmondásos eredményekkel. 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. A heparin kofaktor II fontos szerepet játszhat atheroszklerotikus betegségekben, és úgy tűnik, megelőzi a vaszkuláris restenosis kialakulását, különösen koszorúér-intervenciók után. 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 betegeink laboreredményei 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. A von Willebrand-faktor (vWF) és kapcsolódó fehérjék szerepét CTEPH-ben több vizsgálat is jelezte. Emelkedett FVIII- és vWF-szinteket írtak le CTEPH-betegekből, ami hozzájárulhat a betegség kialakulásához, ugyanakkor ez a megfigyelés a krónikus gyulladás és endothelfunkció-zavar markere is lehet. Saját vizsgálatunkban a vWF:Ag és FVIII-szintek szintén emelkedettek voltak CTEPH-betegekből 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. 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. 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, thrombocytóhoz 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. Az ETV6 gén egy transzkripciós represszort kódol, és variánsai hematopoetikus zavarokkal és klonális eltérésekkel társulhatnak, amelyek a CTEPH rizikófaktoraként is felmerültek. A THPO gén variánsai emelkedett trombopoetin-szinttel járhatnak, így ismétlődő trombotikus események is előfordulhatnak hordozóikban. Végül a MPL gén mutációi thrombocytosisal és a trombopoetin-receptor kóros működésével társulnak, ami indokoltá teszi e gén és variánsainak további vizsgálatát CTEPH vonatkozásában.

A vaszkuláris gének közül, különösen azok, amelyek öröklődő vérzéses teleangiectasiában (HHT) vagy primer pulmonális hipertóniában (PAH) játszanak szerepet, korábbi tanulmányok szerint CTEPH-rizikófaktorként is szóba jöhetnek. Három ENG génvariánst azonosítottunk (p.Gly191Asp, p.Thr5Met, p.Pro131Leu), amelyek az endoglint kódolják – ez a TGF- β -receptor komplex egyik komponense, valamint az endothelsejtek fontos glikoproteinje. Az ENG gén mutációi elsősorban HHT1 kialakulásáért tartja felelősnek 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. A SOX17 gén kapcsolatban áll a primer pulmonális hipertóniával (típus 7), és CTEPH-ben való szerepe biológiailag is valószínűsíthető. 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. A VEGFR-2 túlzott expresszióját korábban pulmonális hipertóniával is összefüggésbe hozták, 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. Saját vizsgálatunkban ACE-mutációt nem észleltünk, a BMPR2 p.Ser775Asn variánst pedig egy CTEPH- és egy kontrollszemélyben egyaránt megtaláltuk. Betegeink BMPR2 és KDR variánsait, valamint klinikai jellemzőiket figyelembe véve azt feltételezzük, hogy e gének nem közvetlenül a CTEPH kialakulásában, hanem a betegség progressiójában 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. Tisztában vagyunk vizsgálatunk kis elemszámával, amely a betegség ritka előfordulása miatt elkerülhetetlen volt. A hemostasisban és vaszkuláris funkciókban szerepet játszó gének között 5,9%-os prevalenciát találtunk patogén vagy valószínűleg patogén variánsok esetében. E kis mintanagyság azonban nem teszi lehetővé egyértelmű következtetések levonását ezen variánsok CTEPH-ben betöltött szerepére vonatkozóan. Ismert, hogy a mintanagyság alapvetően meghatározza a kutatási eredmények pontosságát és megbízhatóságát: a túl kicsi minta nem elég érzékeny a ritka variánsok hatásainak kimutatására, míg a túl nagy minta statisztikailag szignifikáns, de klinikailag jelentéktelen eltéréseket is mutathat. Ez különösen igaz a genetikai vizsgálatokra, ahol a kis mintanagyság az egyedi ritka variánsok túlbecsüléséhez és alacsony statisztikai erőhöz vezethet. 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 thrombosisban,

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.

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 angiographia során és a jobb szívfél katéterezését. Az echokardiográfia 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.

Eredményeink azt mutatják, hogy a jobb szívkamrai nyomás echokardiográfias 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 echokardiográfia hasznos alternatíva a rutinszerű nyomon követésben, csökkentve az invazív beavatkozások szükségességét. Erős statisztikai korreláció van a különböző modalitásokkal kapott jobb szívfél-nyomásmérések 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 echokardiográfias 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 echocardiographia során becsült jobb kamra nyomás egy közvetett mérés, ezért kevésbé pontos. 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 találtunk szignifikáns eltérést az echocardiográfias és a két invazív mérés között. Ezek az eredmények megerősítik az invazív

módszerek megbízhatóságát a pontos hemodinamikai értékelésben, és alátámasztják az echocardiographia gyakorlati, a másik két módszerhez viszonyítva kevésbé megterhelő, 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. Fontos azonosítani azokat a betegcsoportokat, amelyek kedvezően reagálhatnak a BPA-ra. A disztális pulmonális artériás léziókkal rendelkező betegek – 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, echokardiográfiai 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 mikrovaskuláris 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. 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 magasabb pulmonalis artériás nyomás volt detektálható ($p < 0,05$).

Az NT-proBNP-szintek és a funkcionális javulás közötti erős inverz korreláció arra utal, hogy a jelentősebb jobbszívfél terheléssel rendelkező betegeknél kisebb valószínűséggel profitálnak a BPA-ból. Ezenkívül a magasabb kiindulási pulmonalis nyomással rendelkező betegeknél a magasabb számú BPA-ülések szükségessége alátámasztja azt az elképzelést, hogy a nagyobb thrombotikus terhelés kiterjedtebb intervenciós lépéseket tehet szükségessé. Adataink arra utalnak, hogy a 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.

Összegzés

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*, *RASA1*, *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.

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.
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.

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 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 irányításával, 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 echokardiográfiás 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, echokardiográfiás 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 jobb megismeréséhez és a jövőbeli terápiás lehetőségek fejlesztéséhez. Köszönet illeti továbbá a kutatócsoport minden tagját, akik elhivatottságukkal és szakmai alaposságukkal a tudományos munka sikeréhez hozzájárultak. Végezetül a szerző háláját fejezi ki családtagjainak a mindvégig kitartó támogatásért, megértésért és bátorításért, amely nélkül e munka nem valósulhatott volna meg.



**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

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.

