

A KERINGŐ CITOKINEK ÉS A JOBB KAMRAI ADAPTÁCIÓ SZEREPE PREKAPILLÁRIS PULMONÁLIS HIPERTÓNIÁBAN

Doktori értekezés

Csósza Györgyi

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola

Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat



Témavezető: Dr. Lázár Zsófia PhD, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Nagy Anikó Ilona PhD, egyetemi docens

Dr. Piroth Zsolt PhD, osztályvezető főorvos

Komplex vizsgabizottság elnöke:

Prof. Dr. Losonczy György MTA doktora, egyetemi tanár

Komplex vizsgabizottsági tagok:

Dr. Studinger Péter PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Nagy Zsolt PhD, klinikai szakorvos

Budapest
2025

1. BEVEZETÉS

A pulmonális hipertónia (PH) progresszív betegség. A pulmonális artériák remodellingje a nyomás és a pulmonális vaszkuláris ellenállás fokozatos növekedéséhez, jobb szívfél nyomásterheléshez, majd jobb szívfél elégtelenséghez vezet. A hemodinamikai változások és a betegség lefolyása a PH különböző klinikai csoportjaiban eltérőek. Prekapilláris PH esetén a pulmonális artériás középnyomás (mPAP) és a pulmonális vaszkuláris rezisztencia (PVR) egyaránt megemelkedik, miközben a pulmonális éknyomás normál tartományban marad ($\text{PAWP} \leq 15 \text{ Hgmm}$). A prekapilláris PH klinikai csoportjai a pulmonális artériás hipertónia (PAH), a tüdőbetegségekhez és/vagy hipoxiához társuló PH, valamint a krónikus tromboembóliás PH (CTEPH). Ezen klinikai csoportokban a pulmonális artériák patofiziológiai rendellenességei és morfológiai változásai heterogének, de a PVR progresszív emelkedése és a jobb szívfél nyomásterhelés valamennyi csoportban a szívizom adaptációs folyamataival indítja el. A nyomásterhelés következtében a jobb kamrában (JK) miokardium-hipertrófia és üregrendszeri dilatációja alakul ki. A betegség előrehaladtával a JK adaptációs folyamatának kétfázisú alakulása figyelhető meg. Az adaptív fázisban a miokardium-hipertrófia és az üregrendszer aránya kedvezőbb, amely képes fenntartani a JK szisztolés rezervjét, és a megfelelő keringést a fokozatosan növekvő PVR-rel szemben. A maladaptív fázisban a dilatáció kifejezettebb, amely a JK-diszfunkció gyors progressziójához és jobb szívfél elégtelenséghez vezet. Ebben a folyamatban a jobb kamra/pulmonális artéria (JK/PA) közötti egység megbomlása, az „uncoupling” fordulópontot jelent. A JK alkalmazkodásának mechanizmusa összetett folyamat, függ a PH etiológiájától, a genetikai háttértől, neurohumorális, immun- és gyulladásos folyamatoktól.

Prekapilláris PH esetében a kezelés célja a jobb szívfél elégtelenség megelőzése és ezáltal a halálozási rizikó csökkentése. Ez a JK funkció adaptív fázisának fenntartásával és a PVR csökkentésével érhető el, pulmonális vazodilatátorok alkalmazásával. Ennek megfelelően a betegség lefolyása során az JK adaptációjának értékelése és monitorozása alapvető fontosságú. A jobb szívfél méretei és funkciója rutinszerű képalkotó technikákkal, például echokardiográfiával és a szív mágneses rezonancia vizsgálatával követhető. A JK-i munka és az JK/PA „uncoupling” invazív mérése a nyomás-térfogat hurkok alapján csak kísérleti vizsgálatokban végezhető el. Az utóbbi időben több szerző javasolta a JK-i stroke work (RVSW) kiszámítását alapvető hemodinamikai paraméterekből a jobb kamrai miokardium-funkció értékelésére. Ennek értelmezését azonban a klinikai gyakorlatban még tisztázni kell.

A pulmonális vaszkulátúra átépülésében szerepet játszhatnak növekedési faktorok, a gyulladásos rendszer molekulái és más szabályozó proteinek. Ezek közül néhány ismerten kardioprotektív hatással is rendelkezik, részt vesz a miokardium-adaptáció alakulásában. Ezek a jövőben JK adaptáció követésének biomarkereiként vagy terápiás célpontként is szolgálhatnak. Pontos szerepük a JK adaptációban azonban további vizsgálatokat igényel.

A disszertációban összefoglalt kutatásainkkal célunk volt a JK adaptációjának vizsgálata hemodinamikai paraméterek, a RVSW alkalmazásával, valamint a keringő biomarkerek, mint az apelin, interleukin-22 receptor alfa2 (IL22RA2) és a vaszkuláris endothelias növekedési faktor (VEGF), értékelése prekapilláris PH-ban.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A „**Jobb kamrai munka**” vizsgálatban célul tűztük ki, hogy meghatározzuk:

- milyen kapcsolat áll fenn a JK-i stroke work index (RVSWI) és PVR között prekapilláris PH-s és nem PH-s betegek heterogén populációjában.
- különbözik-e a RVSWI a prekapilláris PH-s és nem PH-s betegek között.
- eltér-e az RVSWI kezeletlen PAH-ban és CTEPH-ben, illetve változik-e a szívizom működését befolyásoló társbetegségek (morbid obesitas, szisztémás hypertonia, ischaemias szívbetegség, diabetes mellitus) jelenlétekor.
- előre jelzi-e a diagnózis felállításakor mért RVSWI PAH-ban és CTEPH-ben a specifikus terápiákra adott klinikai választ.

A „**Keringő biomarkerek**” vizsgálatban célunk volt, hogy felmérjük az apelin, IL22RA2 és VEGF vérkoncentrációját, és meghatározzuk, hogy:

- különböző-e ezen citokinek koncentrációja nem kezelt prekapilláris PH-s betegekben a nem PH-s kontrolcsoporthoz képest.
- összefügg-e a keringő citokinek szintje a klinikai, hemodinamikai és echokardiográfiás paraméterekkel prekapilláris PH diagnózisakor.
- összefügg-e a biomarkerek koncentrációjának változása a klinikai és echokardiográfiás paraméterekben bekövetkező változásokkal a specifikus pulmonális vazodilatátor kezelés mellett.

3. MÓDSZEREK

A vizsgálatainkba PH gyanúja miatt jobb szívfél katéterezéssel átesett és prekapilláris PH-val diagnosztizált betegeket vontunk be a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika Pulmonális hipertónia centrumában. A posztkapilláris PH-s és a tisztázatlan és/vagy multifaktoriális mechanizmus miatt kialakult PH-s betegek kizárásra kerültek. A kivizsgálás során anamnézis-felvétel, echokardiográfia, mellkas CT-angiográfia, tüdő perfúziós-ventilációs szcintigráfia, jobb szívfél katéterezés (RHC), légzésfunkció, laborvizsgálat, 6 perces járásteszt (6MWT), a World Health Organization funkcionális osztály (WHO-FC) meghatározása történt. A „Keringő biomarkerek” vizsgálatunkban diagnózis igazolásakor vénás vérmintákat gyűjtöttünk, amelyben a citokinszinteket mértük. A tüdőbetegségeket tüdőgyógyász és szükség esetén az Intersticiális tüdőbetegség (ILD) Team diagnosztizálta. A prekapilláris PH-t az érvényben lévő nemzetközi irányelveknek megfelelően állapítottuk meg.

Mindkét vizsgálatban a betegek egy részénél specifikus terápia mellett kontroll echokardiográfiát, laborvizsgálatot és 6MWT-t végeztünk és a „Keringő biomarker” vizsgálatban ismételt vénás vérvétel történt citokinszintek mérése céljából.

3.1 A „Jobb kamrai munka” vizsgálat

A vizsgálatban olyan betegektől gyűjtöttünk adatokat, akik diagnosztikus RHC-n estek át PH gyanúja miatt, illetve kezelt PH-s betegektől, akiknél szükséges volt kontroll RHC vizsgálatra 2020. januárja és 2023. márciusa között.

A PH gyanúját az alábbi kritériumok alapján állapítottuk meg: tricuspidalis regurgitáció maximális sebessége (V_{max}) $> 3,4$ m/s, vagy mérsékelten emelkedett V_{max} ($2,9 \text{ m/s} < V_{max} < 3,4$ m/s), további jobb szívfél diszfunkció jeleivel kombinálva (JK átmérő > 32 mm, D-jel és tricuspidalis anulus szisztolés előremozdulása (TAPSE) < 18 mm az echokardiográfián).

A prekapilláris PH-t a 2022-ben az Európai Kardiológiai és Tüdőgyógyász Társaság (ESC/ERS) által publikált irányelv szerint definiáltuk: $mPAP > 20$ Hgmm, $PAWP \leq 15$ Hgmm, $PVR > 2$ WU (Wood unit). A PAH diagnózisát a lehetséges egyéb okok kizárása után állapítottuk meg. A CTEPH diagnózisa a képalkotó vizsgálatok (mellkas CT-angiográfia és tüdő perfúziós vizsgálatok) során leírt krónikus thromboembolias folyamat jelenléte alapján igazolódott. Azokat a betegeket, akik normál hemodinamikai paraméterekkel rendelkeztek „non-PH” kategóriába soroltuk. Azokat a PH-s eseteket, amelyek nem feleltek meg a PAH vagy CTEPH kritériumainak, kizártuk a vizsgálatból.

A Vaszkuláris rezisztencia alvizsgálatban célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a JK munkavégzését különböző fokú jobb szívfél utóterhelés mellett, függetlenül attól, hogy fennáll-e PH vagy nem. Ezen alvizsgálat egy nagyobb, heterogén populáció adatait tartalmazta, akiknél RHC történt, beleértve frissen diagnosztizált, vagy már kezelt PAH-s és CTEPH-s, valamint nem PH-s betegeket is. A RVSWI és a PVR közötti kapcsolatot elemeztük, amelyek a legfontosabb hemodinamikai paraméterek a vaszkuláris eltérések és JK adaptáció súlyosságának értékelésében.

A Komorbiditás alvizsgálatban kizárólag frissen diagnosztizált, kezeletlen PAH-s és CTEPH-s betegeket vontunk be. Megvizsgáltuk az RVSWI-t PH és non-PH esetén, valamint a RVSWI és klinikai paraméterek, komorbiditások (szisztémás hipertónia, diabétesz, iszkémiás szívbetegség, kóros túlsúly) közötti összefüggést. Pulmonális vasodilatátor kezelés mellett végzett utánkövetés során a diagnóziskor meghatározott alacsony és magas RVSWI alcsoportokba sorolt betegben elemeztük a klinikai paraméterek és ezek alapján a mortalitási rizikó változásait.

3.2 A „Keringő biomarkerek” vizsgálat

A vizsgálatba frissen diagnosztizált prekapilláris PH-s (PAH, CTEPH és tüdőbetegséghez társult PH) betegeket, valamint nem PH-s kontrollcsoportot vontunk be 2017. júniusa és 2020. szeptembere között. A prekapilláris PH-t az akkor érvényes, 2015-ös ESC/ERS irányelvek szerint igazoltuk, azaz: $mPAP \geq 25$ Hgmm és $PAWP \leq 15$ Hgmm. A kontrollcsoport tagjainál nem jelentkeztek szívelégtelenség jelei, és nem voltak kontrollálatlan krónikus betegségeik.

A résztvevőktől szérumot és etilén-diamin-tetraecetsav-plazmát gyűjtöttünk. A szérummintákat a VEGF-A és apelin mennyiségének meghatározására használtuk. Ezzel egyidejűleg az IL22RA2 koncentrációját plazmából mértük, a gyártói utasításoknak megfelelően, kereskedelmi forgalomban elérhető enzimhez kötött immunoszorbens assay-k segítségével.

3.3. Statisztikai elemzés

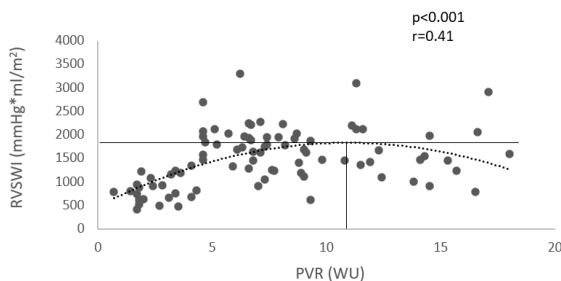
Az adatokat átlag $\pm$ szórással vagy medián (intrekvartilis tartomány) értéként adtuk meg. A vizsgált alanyok jellemzőit t-próbával, Mann-Whitney U-teszttel, ANOVA-val, Kruskal-Wallis teszttel (Bonferroni utóelemzés) vagy khi-négyzet próbával elemeztük.

A citokinkoncentrációk nem mutattak normál eloszlást, ezért ezeket a Mann-Whitney-próba, a Wilcoxon előjeles rangpróba, a Kruskal-Wallis-próba Dunn-féle utóelemzéssel, valamint a Spearman-korreláció segítségével értékeltük. A citokinkoncentrációk PH-s betegek azonosítására való képességét a receiver operating characteristic (ROC) görbével értékeltük, az optimális küszöbértékeket pedig a Youden-index alapján határoztuk meg. A „Jobb kamrai munka” vizsgálatában a Spearman-módszerrel értékeltük a korrelációkat, és Fisher-féle egzakt tesztet használtunk. A követési időt Schemper és Smith módszere alapján számoltuk ki, $p < 0,05$ értéket tekintettünk szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

A „Jobb kamrai munka” vizsgálatunkban 86 RHC-n átesett beteg adatait dolgoztunk fel. Prekapilláris PH-t 71 betegnél (PAH: 47, CTEPH: 28) találtunk, 4 beteg esetén kontroll RHC vizsgálat is történt. További 11 esetben PH nem igazolódott.

A Vaszkuláris rezisztencia alvizsgálatunkban mind a 86 RHC vizsgálat eredményeit felhasználtuk. Pozitív korrelációt találtunk az RVSWI (1520 ± 694 Hgmm*mL/m²) és a PVR (7.4 ± 4.2 WU) között (1. ábra). A görbe kétfázisú összefüggésre utal, melynek töréspontja 10,4 WU-nál van. Vagyis 10,4 WU alatt pozitív korreláció figyelhető meg, míg 10,4 WU felett az RVSWI és a PVR között inkább negatív kapcsolat látszik.



1. ábra. Kétfázisú kapcsolat az RVSWI és a PVR között.

RVSWI: jobb kamrai stroke work index, PVR: pulmonális vaszkuláris rezisztencia, WU: Wood unit. Creative Commons Attribution Non-Commercial License 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint.

A echocardiographias TAPSE/sPAP arány alapján értékelt JK/PA „coupling” (>0.32) / uncoupling (≤ 0.32) 84 betegnél volt értékelhető. A PVR $> 10,4$ WU csoportban (N=19) „coupling” a mindössze 1 betegnél volt igazolható (5%), míg a PVR $\leq 10,4$ WU csoportban 63 beteg közül 38-nál volt jelen (60%, $p<0,001$).

A **Komorbiditások alvizsgálatba** 65 beteg (PAH: N=30, CTEPH: N=24, non-PH: N=11) került beválasztásra. Az utánkövetési időszak medián időtartama 12 hónap volt (min-max: 3-17 hónap).

Az RVSWI a PH-s betegek esetében magasabb volt a kontroll csoporthoz képest (kontroll vs. PH: 704 ± 140 vs. 1408 ± 391 Hgmm*mL/m²; $p < 0,001$). Nem találtunk korrelációt az RVSWI és a hemodinamikai, echokardiográfiás vagy egyéb klinikai paraméterek között sem a teljes PH-populációban, sem a PAH és CTEPH alcsoportban ($p > 0,05$). Emellett az RVSWI nem különbözött a TAPSE/sPAP alapján meghatározott „coupling” és „uncoupling” esetén sem (coupling: 1386 ± 426 Hgmm*mL/m², N=19 vs. uncoupling: 1421 ± 389 Hgmm*mL/m², N=35, $p = 0,76$).

Megvizsgáltuk az RVSWI értékét a miokardiális funkciót potenciálisan befolyásoló társbetegségek jelenléte esetén. Harmincegy betegnek (CTEPH: N=14, PAH: N=17; 48%) volt legalább egy társbetegsége a PH diagnózisakor, melyek mindegyike jól kontrollált volt (1 társbetegség: N=15, 2-4 társbetegség: N=16). A társbetegséggel rendelkező betegcsoport (TB) idősebbek voltak, és enyhébb PH-val rendelkeztek, mint társbetegség nélküli (TBN) csoport (TB vs TBN: életkor: 62 ± 11 vs. 55 ± 14 év, mPAP: 41 ± 11 vs. 48 ± 11 Hgmm, PVR: $6,7 \pm 3,5$ vs. $10,3 \pm 3,9$ WU; valamennyi $p < 0,05$). Emellett a RVSWI alacsonyabb volt a TB alcsoportban a TBN betegekhez képest (1323 ± 384 vs. 1522 ± 400 mmHg*mL/m², $p < 0,05$). Echokardiográfiás JK funkciós paraméterekben viszont nem mutatkozott különbség a két csoport között (TB vs. TBN: TAPSE: $19,4 \pm 6,2$ vs. $17,6 \pm 4,6$ mm, $p = 0,24$, JK-i átmérő: $40,1 \pm 8,5$ vs. $41,2 \pm 8,6$ mm, $p = 0,66$, jobb pitvari area: $25,8 \pm 8,2$ vs. $25,1 \pm 7,5$ cm², $p = 0,76$; JK kiáramlás sebesség-idő integrál (RVOT VTI): $13,8 \pm 5,8$ vs. $11,0 \pm 3,7$ cm, $p = 0,08$).

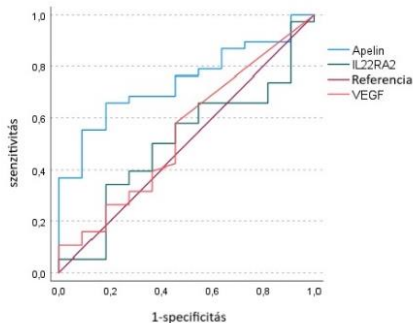
A PH-s betegek közül 37-en vettek részt utánkövetésben pulmonális vazodilatátor kezelés vagy sebészi, intervenciós

beavatkozások mellett. A betegeket a diagnózisukkor mért medián RVSWI-érték alapján osztottuk két csoportra. A magas RVSWI-értékkel rendelkező betegek (≥ 1450 Hgmm*ml/m², N=19) esetében súlyosabb PH-t figyeltünk meg, mint az alacsony RVSWI-értékű (<1450 Hgmm*ml/m², N=18) betegeknél, (alacsony vs. magas: mPAP: 43 ± 8 vs 52 ± 9 Hgmm $p < 0,001$; szívindex: $2,1 \pm 0,4$ vs. $2,5 \pm 0,5$ L/min/m² $p < 0,05$).

Megvizsgáltuk a halálozási rizikó pontszám változását rövid távú utánkövetés során. Bár a kiindulási mortalitási rizikóban nem volt különbség a két csoport között (alacsony vs. magas: $2,6 \pm 0,9$ vs. $2,8 \pm 0,5$, $p = 0,79$) a halálozási rizikó javulása kisebb mértékű volt az alacsony RVSWI-csoportban, mint a magas RVSWI-értékű csoportban (alacsony vs. magas: $0,0 \pm 1,0$ vs. $-0,7 \pm 0,6$, $p < 0,05$).

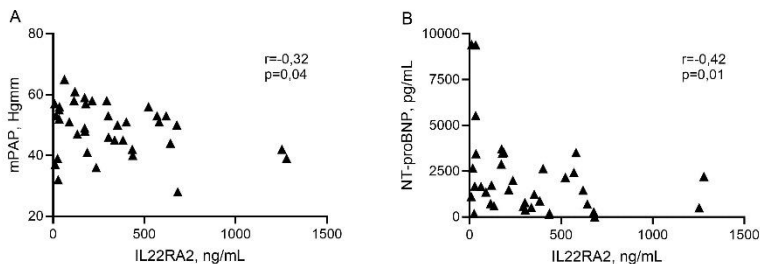
A **„Keringő biomarkerek” vizsgálatba** 39 frissen diagnosztizált prekapilláris PH-s (16 PAH, 15 CTEPH és 8 tüdőbetegséggel társuló PH) beteget és 12 önkéntest vontunk be. A prekapilláris PH-ban szenvedő betegek szérum apelin-koncentrációja magasabb volt, mint a kontrollcsoporté (1434 ($1070-1636$) vs. 952 ($782-1261$) ng/mL, $p < 0,05$). Az apelin > 1261 ng/mL küszöbérték alapján a betegek 66%-os érzékenységgel és 82%-os specificitással voltak a kontrolloktól elkülöníthetők (ROC görbe alatti terület (AUC)= $0,74$, $p = 0,001$) (2. ábra).

Emellett nem volt különbség az IL22RA2 (kontroll vs PH: 201 ($145,0-668,6$) vs. $236,5$ ($88,7-523,3$) ng/ml, $p = 0,85$) és a VEGF ($5,78$ ($3,25-12,89$) vs. $7,39$ ($3,25-10,26$ pg/ml, $p = 0,98$) koncentrációiban a betegek és a kontrollcsoport között. Sem az IL22RA2 (cut-off: $683,9$ ng/mL, ROC AUC= $0,52$, $p = 0,96$,) sem a VEGF (cut-off: $8,49$ pg/mL, ROC AUC= $0,52$, $p = 0,83$) nem tudta megkülönböztetni a PH-t a kontroll csoporttól (2. ábra).



2. ábra. A citokinkoncentrációk ROC analízise a prekapilláris PH diagnosztikájában
IL22RA2: interleukin-22 receptor alfa2, VEGF: vaszkuláris endotheliális növekedési faktor

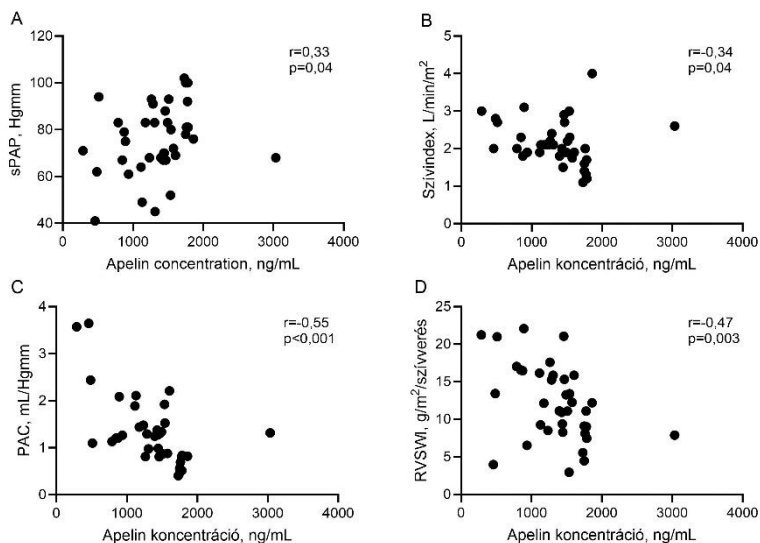
Továbbiakban vizsgáltuk a mediátorok koncentrációjának összefüggését hemodinamikai, echokardiográfiás és egyéb klinikai paraméterekkel. A plazma IL22RA2-koncentráció negatív korrelációt mutatott a mPAP-sal, $r=-0,32$, $p=0,04$, 3.a ábra) és a szérum NT-proBNP-szinttel ($r=-0,42$, $p=0,01$, 3.b ábra).



3. ábra. Spearman korreláció a plazma IL22RA2 koncentrációja és az (a) mPAP és az (b) NT-proBNP koncentráció (B panel) között PH-ban szenvedő betegeknél.

IL22RA2: interleukin-22 receptor alfa2, mPAP: pulmonális artériás középnyomás, NT-proBNP: N-terminális pro-brain natriuretikus peptid. A Creative Commons Attribution Non-Commercial License 4.0 feltételei szerint (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

A szérumban lévő apelinkoncentráció pozitív korrelációt mutatott a szisztolés PAP értékkel ($r=0,33$, $p=0,04$, 4.a ábra), a jobb pitvari nyomással (RAP, $r=0,38$, $p=0,02$). Ugyanakkor negatív összefüggés volt kimutatható a verőtérfogati indexszel (SVI, $r=-0,58$, $p<0,001$), a szívindexszel ($r=-0,34$, $p=0,04$, 4.b ábra), a pulmonális artériás compliance-szel (PAC, $r=-0,55$, $p<0,001$, 4.c ábra), és a RVSWI-szel ($r=-0,47$, $p=0,003$, 4.d ábra). A VEGF-koncentráció nem mutatott összefüggést a klinikai paraméterekkel.



4. ábra. Spearman korreláció a szérumban lévő apelinkoncentráció és az (a) sPAP, (b) a szívindex, (c) a PAC és (d) az RVSWI (D panel) között PH-ban szenvedő betegek esetében. PAC: pulmonális artériás compliance, sPAP: szisztolés pulmonális artériás nyomás, RVSWI: jobb kamrai pulzustérfogat-munka index. A Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0 feltételei alapján. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

A keringő citokinkoncentrációkat PAH-ban és CTEPH-ban a kezelés előtt és után 16 beteg esetén vizsgáltuk. 12 PAH-ban szenvedő betegnél a pulmonális értágító terápia megkezdése után került sor a második mérésre. Továbbá 4 CTEPH-ban szenvedő betegnél az adatgyűjtést megismételtük a sikeres pulmonális endarterectomia után, közülük egy beteg további pulmonális vasodilatátor kezelést is igényelt. A két mérés közötti időkülönbség PAH esetén 7 ± 3 hónap, CTEPH esetén 15 ± 7 hónap volt. A terápia után javult a FC (kiindulási vs. kontroll: 3 (3-3) vs. 1 (1-3), $p < 0,001$), és javuló tendenciát találtunk a TAPSE (17 ± 5 vs. 19 ± 5 mm, $p = 0.05$), az RVOT VTI (10.2 ± 3.6 vs. 11.7 ± 3.6 cm, $p = 0.06$) és a 6MWD (372 ± 143 vs. 435 ± 142 m, $p = 0.06$) növekedésében.

A keringő VEGF koncentrációja nőtt a kezelés után 7.76 (3.25 - 8.49) vs. 9.37 (4.16 - 12.22) pg/mL, $p < 0,001$), de az apelin (1412 (1165 - 1619) vs. 1343 (1085 - 1552) ng/mL, $p = 0.95$) és az IL22RA2 (225.2 (143 - 574.1) vs. 320.7 (109.1 - 578.4) ng/mL, $p = 0,43$) szintje nem változott.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Az RVSWI korrelál a PVR-rel prekapilláris PH-s és nem PH-s betegek vegyes populációjában, és feltételezhető egy kétfázisú kapcsolat, amely követi a JK-i adaptáció adaptív és maladaptív fázisát.
2. Az RVSWI magasabb a CTEPH-val és PAH-val diagnosztizált betegek esetében, mint a kontroll csoportban.
3. Az RVSWI nem különbözik a PAH-os és CTEPH-s betegek között a diagnózisakor, de a miokardiális funkciót befolyásoló komorbiditások jelenléte alacsonyabb RVSWI értékkel járt, amely a rosszabb JK-i miokardium-funkcióra utal, bár ez különbség echokardiográfiás mérésekkel nem volt igazolható.
4. A PAH és CTEPH diagnózisakor mért RVSWI ≥ 1450 Hgmm*mL/m² érték esetén a mortalitási rizikó nagyobb mértékű csökkenése volt igazolható a specifikus pulmonális vasodilatátor terápia mellett rövid távon.
5. A diagnózis során a szérum apelin koncentrációja emelkedett prekapilláris PH-ban, és 1261 ng/mL-nél magasabb szintje 66%-os érzékenységgel és 82%-os specificitással azonosította a betegeket. A keringő VEGF és IL22RA2 szintek nem különböztek a betegek és a kontrollcsoport között.
6. A PH-s betegek esetében az apelin koncentráció pozitívan korrelál az sPAP, RAP és CI értékekkel, míg negatívan az RVSWI-vel. Az IL22RA2 koncentráció fordított összefüggést mutat az mPAP és az NTproBNP szintekkel, amely felveti ezen biomarkerek szerepét a hemodinamikai változásokban és a JK-i adaptációban.
7. A VEGF koncentráció emelkedett a betegek klinikai javulása során, így alkalmas lehet a betegség lefolyásának követésére.

6. A DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK

1. Csósza G, Szűcs G, Rozgonyi Z, Csoma B, Losonczy G, Müller V, Karlócai K, Lázár Z.
Circulating apelin, IL22RA2 and VEGF in pre-capillary pulmonary hypertension. **Physiology International** 2023; 110: 356-370.
IF: 2.2 (Q2)
2. Csósza G, Valkó L, Dinya E, Losonczy G, Müller V, Lázár Z*, Karlócai K*.
Right ventricular stroke work index in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension
Pulmonary Circulation 2024;14(4):e12433.
IF: 2.2 (2023) (Q2)
*these authors contributed equally
3. Györgyi Csósza, Balázs Csoma, Zsolt Rozgonyi, György Losonczy, Veronika Müller, Zsófia Lázár, Kristóf Karlócai
Pulmonary vascular remodeling and right ventricular adaptation in precapillary pulmonary hypertension
Cardiologia Hungarica 2023; 52:2pp, 105-111.
IF: -
4. Csósza Gy. Lázár Zs. Rozgonyi Zs. Vágó H. Losonczy Gy. Müller V. Karlócai K.
[Right ventricular adaptation in pulmonary arterial hypertension]
Orvosi Hetilap 2021;162(37):1485-1493
IF: 0.54
5. G. Csósza, E. Dinya, Z. Rozgonyi, Z. Lázár, V. Müller, K. Karlócai
Poster: Assessment of Right Ventricular Work in Precapillary Pulmonary Hypertension
ATS 2023. Am J Respir Crit Care Med 2023;207:A3804