

# Hematológiai és gyulladásoz faktorok szerepének vizsgálata krónikus szívelégtelenség patogenezisében

Doktori értekezés

**Dr. Förhécz Zsolt**

Semmelweis Egyetem

Elméleti és Transzlációs orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Prohászka Zoltán, MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. László Zoltán Ph.D., főorvos

Dr. Osztheimer István Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Losonczy György MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Járai Zoltán Ph.D., címzetes egyetemi tanár

Dr. Zsembery Ákos Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2022

# Tartalomjegyzék

<b>1. Rövidítések jegyzéke .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Bevezetés.....</b>	<b>5</b>
2.1. A szívelégtelenség definíciója az ajánlások tükrében.....	6
2.2. A társbetegségek jelentősége a szívelégtelenség prognózisában.....	7
2.2.1. Az anémia és a krónikus szívelégtelenség kapcsolata .....	9
2.2.1.1. Az anémia etiológiája krónikus szívelégtelenségben .....	10
2.2.1.2. Krónikus veseelégtelenség szerepe anémia kialakulásában szívelégtelenségben .....	11
2.2.1.3. A gyulladás szerepe anémia eredetében szívelégtelenségben .....	12
2.2.1.4. Vashiány szerepe a krónikus szívelégtelenségben jelentkező anémia patogenezisében .....	13
2.3. Biomarkerek jelentősége krónikus szívelégtelenségben.....	14
2.3.1. NT-proBNP krónikus szívelégtelenségben.....	15
2.3.2. Von Willebrand faktor, mint prognosztikai marker krónikus szívelégtelenségben .....	15
2.3.3. Gyulladást jelző biomarkerek szívelégtelenségben .....	16
2.3.4. Komplementrendszer szerepe szívelégtelenségben .....	17
2.4. RDW (red blood cell distribution width)– vörösvértest-eloszlás szélesség.....	18
2.4.1. Definíció és hematológiai vonatkozásai .....	18
2.4.2. RDW jelentősége nem kardiovaszkuláris betegségekben .....	20
2.4.3. RDW jelentősége kardiovaszkuláris betegségekben .....	20
<b>3. Célkitűzések .....</b>	<b>21</b>
<b>4. Módszerek .....</b>	<b>23</b>
4.1. Betegek bevonása és követése .....	23
4.2. Laboratóriumi mérések .....	24
4.3. Statisztikai elemzések.....	24
<b>5. Eredmények .....</b>	<b>26</b>
5.1. Az anémia és gyulladós markerek vizsgálata a szívelégtelenség súlyosságával összefüggésben .....	26
5.2. RDW prognosztikai szerepe szívelégtelenségben – követéses adatok.....	30
5.3. Az RDW kapcsolatai főbb biológiai markerekkel szívelégtelenségben .....	36
5.4. Von Willebrand-faktor (vWF) prediktív szerepe szívelégtelenségben .....	40

<b>5.5. C3a anafilatoxin vizsgálata.....</b>	<b>45</b>
<b>5.5.1. C3a anafilatoxin jelentősége szívelégtelenségben .....</b>	<b>45</b>
<b>5.5.2. C3a anafilatoxin biológiai összefüggései.....</b>	<b>49</b>
<b>5.5.3. C3a anafilatoxin és ödémaképződéssel járó komplikációk összefüggései .....</b>	<b>50</b>
<b>5.5.4. C3a anafilatoxin prognosztikai értéke szívelégtelenségben.....</b>	<b>52</b>
<b>6. Megbeszélés .....</b>	<b>53</b>
<b>6.1. RDW jelentősége szívelégtelenségben.....</b>	<b>53</b>
<b>6.2. Von Willebrand-faktor prognosztikai jelentősége szívelégtelenségben.....</b>	<b>57</b>
<b>6.3. C3a anafilatoxin prognosztikai szerepe szívelégtelenségben.....</b>	<b>58</b>
<b>7. Következtetések .....</b>	<b>61</b>
<b>8. Összefoglalás .....</b>	<b>63</b>
<b>8. Summary .....</b>	<b>64</b>
<b>9. Irodalomjegyzék.....</b>	<b>65</b>
<b>10. Saját publikációk jegyzék.....</b>	<b>81</b>
<b>11. Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>85</b>

## 1. Rövidítések jegyzéke

ACD	Anaemia of chronic disease
ACE	Angiotenzin konvertáló enzim
ANOVA	Analysis of variance
ARB	Angiotenzin receptor blokkoló
AUC	Area under the curve
BMI	Body mass index
BNP	B-típusú natriuretikus peptid
CABG	Coronary artery bypass graft surgery
CHARM	Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
CI	Konfidencia intervallum
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktív protein
EF	Ejekciós frakció
EPO	Eritropoetin
ESA	Erythropoiesis-stimulating agents
EDTA	Etiléndiamin-tetraecetsav
GFR	Glomeruláris filtrációs ráta
HFmrEF	Szívelégtelenség a középtartományban levő ejekciós frakcióval
HFpEF	Szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval
HFrEF	Szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval
HR	Hazard ratio
Hct	Hematokrit
Hgb	Hemoglobin
Hsp	Heats hock protein
IL	Interleukin
MBP	Mannose-binding protein
MCV	Mean corpuscular volume
MR-proADM	Mid-regionális-proADM
NT-proBNP	N-terminális-proBNP

NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty
RAS	Renin-angiotenzin rendszer
RED-HF	Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure
RDW	Red blood cell distribution width
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standard deviáció
SE	Standard error
TNF-alfa	Tumor nekrosis faktor-alfa
VO2	Maximális oxigén felvétel
vWF	Von Willebrand faktor
WHO	World Health Organization

## 2. Bevezetés

Jelenleg a halálozások több mint feléért a szív- és érrendszeri betegségek felelnek. E halálos szívbetegségek leggyakoribb megnyilvánulási formái az ischaemiás szívbetegség és a szívelégtelenség. A nemzetközi adatok szerint a szívelégtelenség előfordulása az átlagpopulációban megközelítőleg 1–2%, míg az incidenciája 5-10 fő/1000 lakos évente. (1) Időskorban gyakoribb az előfordulása, 75 év felett 7-8 % közötti, míg 85 év felett akár több, mint 10% felett lehet (2) (3), így az időskorú lakosság arányának növekedésével népegészségügyi jelentősége fokozódik.

A magyarországi adatok is hasonló helyzetet igazolnak. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisa alapján készült felmérés szerint a szívelégtelenség átlagos hazai prevalenciája 2004 és 2010 között 1,6% volt, 80 év felett már 15–20% körülnek bizonyult. (4)

Sajnos a legkorszerűbb diagnosztikus módszerek és a tényeken alapuló, jól megválasztott terápia mellett a szívelégtelenségben szenvedő betegek túlélése a diagnózis felállítását követő ötödik évben nem több mint 50%, ami megfelel a leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedések átlagos halálozási rátájának. (5) Mindezen adatok alapján létfontosságú a betegség diagnosztikus és terápiás lehetőségeinek széleskörű ismerete és kutatása.

Krónikus szívelégtelenség hatékonyabb kezelésében elengedhetetlenül fontos a betegség súlyosságának, prognózisának meghatározása, mely alapján a súlyosabb állapotú, speciális kezelést igénylő betegek kiválaszthatók. A minél pontosabb rizikó besorolásához a prognózist meghatározó új markerek, ehhez a háttérben zajló kórélettani folyamatok kutatása kiemelt fontosságú, mert lehetőséget nyújt újabb terápiás célok meghatározására.

## 2.1. A szívelégtelenség definíciója az ajánlások tükrében

Az orvostudomány fejlődésével a szívelégtelenség definíciója is változott. Az új európai irányelv a szívelégtelenséget olyan szerkezeti vagy funkcionális károsodásnak tartja, amelyben a szív képtelen normális töltőnyomás mellett, vagy csak emelkedett töltőnyomással képes a szervek megfelelő vérellátását biztosítani nyugalomban vagy terheléskor.

A szívelégtelenség egy komplex klinikai szindróma, diagnosztikus kritériumai között szerepelnek a típusos klinikai panaszok és tünetek, illetve a kardiális diszfunkció igazolása. A legfontosabb panaszok közé tartozik a nyugalomban vagy terhelésre jelentkező fulladás és/vagy fáradtságérzés. A típusos klinikai tünetek közé sorolható a tágult nyaki vénák, a pulmonális pangás, illetve a perifériás ödéma képződés jelei.

A csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) kritériuma a 40%-nál kisebb bal kamra ejekciós frakció (EF), míg a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) esetén 50% vagy afeletti EF mellett diasztolés funkciózavar igazolása szükséges echokardiográfiával. Emellett a 2016-os európai ajánlásban egy új fogalom bevezetése történt: „szívelégtelenség a középtartományban levő ejekciós frakcióval” (HFmrEF), amelybe a 40-49%-os ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelen betegek tartoznak. (6)

Csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben többnyire a diasztolés funkció zavara is fennáll.

Krónikus szívelégtelenségben végzett kezdeti vizsgálatok leginkább a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenséggel foglalkoztak. Saját eredményeink is ezek közé sorolhatók.

## 2.2. A társbetegségek jelentősége a szívelégtelenség prognózisában

A szívelégtelenség, mint klinikai szindróma komplex patogenezisű, multiszisztémás betegség, amelyben az egyes szervi diszfunkciók kölcsönhatásban állnak egymással, és kölcsönösen negatívan befolyásolhatják egymást. A szívelégtelenség irányelvek szerinti kezelése mellett a prognózis szempontjából jelentős kísérő betegségek korai felismerése és kezelése is általános terápiás cél a halálozás és a kórházi felvételek csökkentése érdekében. A prognózis szempontjából jelentős kísérő betegségnek számít, a koszorúér-betegség, hipertónia, diabetes mellitus, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), krónikus veseelégtelenség és az anémia. (1. táblázat)

Populációs vizsgálatokban 30-70%-ban fordult elő koszorúér-betegség, és ugyancsak 35-70%-os a hipertónia gyakorisága szívelégtelenség háttérében. (7) Koszorúér-betegség esetén legmagasabb a szívelégtelenség rizikója OR 3,05 95% CI (2,36-3,95), míg hipertónia esetén OR 1,44 95% CI (1,18-1,76). (8)

Diabeteses betegek között férfiaknál kétszer gyakoribb, nőknél ötször gyakoribb a szívelégtelenség előfordulása, mint azonos életkorú populációban. (9) A diabetes független prediktora a kardiovaszkuláris mortalitásnak krónikus szívelégtelenségben a bal kamra funkciótól függetlenül. (10) Fordított összefüggés is igazolható: a diabetes előfordulása a normál populációban észlelt 4-7%-hoz képest mintegy 12-44 % közötti szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. (11)

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) a szívelégtelenséghez hasonló tünetei miatt komoly differenciál-diagnosztikai problémát jelenthet. Azonban mindkét betegség együttes fennállása esetén külön-külön speciális kezelés indokolt. COPD 10 és 50% között fordul elő szívelégtelenségben, ami közel kétszer gyakoribb, mint az életkorban megegyező kontrollcsoportban. (12)

A krónikus veseelégtelenség és a szívelégtelenség kapcsolata igen jelentős. A szívelégtelenség veseelégtelenséghez vezethet, és fordítva. A vesefunkció romlása a halálozás 60%-os relatív rizikónövekedésével jár a stabil vesefunkciójú szívelégtelenségben szenvedő betegekhez képest. (13)



Emellett krónikus szívelégtelenségben gyakori a veseelégtelenség és anémia együttes fennállása. Azonban a legtöbb klinikai tanulmányban kizáró kritériumként szerepel a súlyos veseelégtelenség és anémia, így ezek az eredmények csak korlátozottan általánosíthatóak. (14) Krónikus szívelégtelenségben előforduló anémia jelentőségét a továbbiakban részletesen tárgyalom.

**1. táblázat: Szívelégtelenség prognózisát meghatározó tényezők felsorolása, vastag betűvel kiemelve a legrobustusabb prediktorok (6)**

<b>Demográfiai</b>	<b>Klinikai</b>	<b>EKG</b>	<b>Funkcionális</b>	<b>Labor</b>	<b>Képalkotó</b>
<b>Idősebb kor</b>	<b>Hipotenzió</b>	<b>Tachycardia, Q hullám</b>	<b>Alacsony VO2</b>	<b>Emelkedett BNP/NT-pro-BNP</b>	<b>Alacsony ejekciós frakció</b>
<b>Ischaemias etiológia</b>	<b>NYHA III-IV</b>	<b>Széles QRS</b>	<b>Rövid 6 perc járásteszt</b>	<b>Hiponatrémia</b>	
<b>Hirtelen szívhalál túlélése</b>	<b>Megelőző kórházi kezelés</b>	<b>Bal kamra hipertrófia jelei, Komplex kamrai aritmiák</b>	<b>Periodikus légzés</b>	<b>Emelkedett troponin, Emelkedett biomarkerek</b>	
Diabétesz	Tachycardia	Alacsony szívfrekvencia variabilitás		Emelkedett kreatinin	Emelkedett bal kamrai töltőnyomás
COPD	Tüdópangás	Pitvarfibrilláció		Anémia	Emelkedett pulmonális nyomás
Veseelégtelenség	Aorta sztenózis	T-hullám alternans		Emelkedett bilirubin	Csökkent jobb kamra funkció
Anémia	Alvászavar			Emelkedett húgysav	
Depresszió	Alacsony BMI				
Rossz compliance					

### 2.2.1. Az anémia és a krónikus szívelégtelenség kapcsolata

A normális hemoglobin szint és az anémia meghatározása több módon is történhet. A normál tartomány hagyományos meghatározása az átlagértékhez viszonyított 95%-os konfidencia intervallum használatával is történhet. Ettől kissé eltérők csak a WHO kritériumok, melynek alapja a hemoglobin szint. Férfiaknál 13 g/dL, míg nőknél 12 g/dL alatti hemoglobin szintet határoztak meg. (15) (16) Megjegyzendő, hogy ettől eltérhet a definíció társbetegségek jelenlétében, mint például a veseelégtelenség, melynek jelentősége az anémia kezelése szempontjából is kiemelendő.

Krónikus szívelégtelenségben az anémia előfordulása 4 és 55% közötti, annak függvényében, hogy milyen betegcsoportnál vizsgáljuk. 2001 és 2007 között publikált 34 vizsgálatot, 153.180 szívelégtelenségben szenvedő beteget magába foglaló metaanalízis szerint 37,2%-ban fordult elő anémia. (17) Az anémia gyakrabban fordul elő súlyosabb állapotú betegek között, míg NYHA I stádium esetén 9%, addig a NYHA IV stádiumban már 79% (18)

A SOLVD (Studies of left Ventricular Dysfunction) tanulmányban az újonnan kialakuló anémia incidenciája 9,6% a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek között.(14) A vizsgálat során észlelt minden 1%-os hematokrit csökkenés a halálozás 2,7%-os növekedését eredményezte az átlagos 33 hónapos követési idő során. (19) Tang és munkatársa által közölt tanulmányból kiderült, hogy mind a tartósan fennálló anémia, mind az új keletű anémia magasabb mortalitással járt a nem anémiás csoporthoz képest 6 hónapos követési időszak alatt. (20)

Egy másik, igen nagy adatbázisra támaszkodó vizsgálatban szintén szoros összefüggést találtak a társbetegségek egyidejű fennállása és a mortalitás között. A több, mint 1 millió beteget magába foglaló adatbázis szerint az éves halálozás 4% olyan esetekben, akiknél nincs szívelégtelenség, veseelégtelenség vagy anémia. Anémia esetén 8%-os éves halálozás igazolható, és ugyancsak 8% a halálozás veseelégtelenség egyedüli diagnózisa esetén. Szívelégtelenségben 13 %-os a halálozás. Érdekes e három betegség egyidejű fennállása esetén mért adatok emelkedett volta: veseelégtelenség és anémia együttes fennállása esetén 13%, anémia és szívelégtelenség együttes fennállása esetén 17,3%, míg mind a három betegség diagnózisa esetén 22,9% éves halálozást mutattak ki 2 éves követési idő alatt. (21) (22)

Az eddig említettek mellett megjegyzendő, hogy a halálozás és a hemoglobinszint közötti összefüggés egy J alakú görbével jellemezhető. Két szívelégtelenségben szenvedő betegpopulációt vizsgálva azt találták, hogy a halálozás kockázata fokozódik 14g/L hemoglobinszint alatt, tehát anémiában, de 16 g/L felett szintén, ami polyglobuliának felel meg. (8)

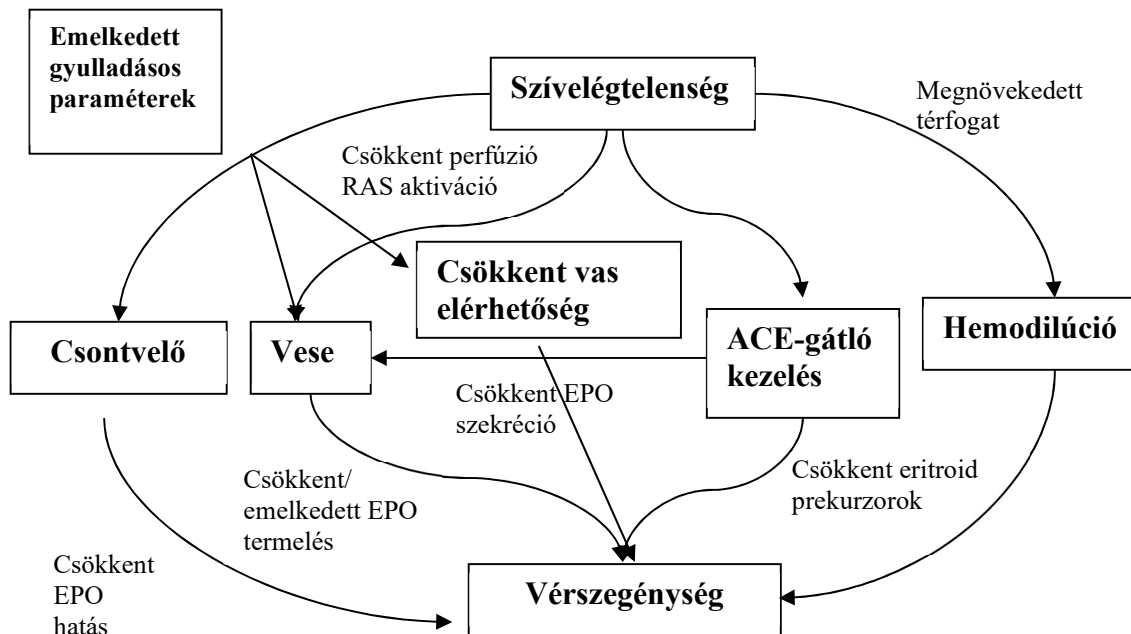
Az anémia potenciálisan reverzibilis faktor szívelégtelenség prognózisában. Az anémia korrekcióját célzó - vérképzést serkentő - rekombináns eritropoetin kezelés (erythropoiesis-stimulating agents, ESA) kisebb esetszámú tanulmányokban kezdetben kedvező eredményeket mutatott az életminőség javulása és a rehospitalizáció vonatkozásában. (23) (24) (25) (26) Ezzel ellentétes eredményre jutott a nagyobb esetszámú RED-HF vizsgálat, ahol nem igazolódott a darbepoetin kezelés kemény végpontokra kifejtett jótékony hatása. (27) További randomizált klinikai vizsgálatok metaanalízise alapján megállapítható, hogy szívelégtelenségben anémia miatt adott ESA kezelés neutrális hatású a halálozás és rehospitalizáció tekintetében, javítja a betegek tüneteit (dyspnoe, NYHA stádium), azonban a thromboemboliás szövődmények rizikóját növeli. (28)

### **2.2.1.1. Az anémia etiológiája krónikus szívelégtelenségben**

Az anémia kialakulásában több tényező játszhat szerepet szívelégtelenségben, alapvetően négy típusos okra vezethető vissza: hemodilúció, veseelégtelenség, gyulladás és vashiány.(1. ábra) Megemlítendő még az ACE-gátlás, (29) (30) (31) (32) krónikus vérvesztés, egyéb hiányanémiák (B12 vitamin, folsav) szerepe is. (33) Szívelégtelenségben gyakran megfigyelhető a plazma térfogat növekedése, mely nem valódi vörösvérsejtszám csökkenést, hanem hígulást eredményez. A renin-angiotenzin-aldoszteron és vazopresszin utak aktivációja só és vízretenciót eredményez.

Klinikai problémát jelent, hogy természetesen a hipervolémia nem zárja ki a valódi anémiát. Krónikus szívelégtelenségben 33-46%-ban igazoltak izotóppal jelzett albumin használatával hemodilúciót az anémia hátterében. Androne és munkatársai krónikus szívelégtelen betegek anémiáját vizsgálva 46%-ban találtak dilúciós és 54%-ban valódi anémiát, a követéses vizsgálat során a hemodilúció rosszabb prognózist (halálozás, sürgős transzplantáció) jelentett a valódi anémiához képest. ( $p < 0,04$ ). (34)

Mindez azt sugallja, hogy a prognózis szempontjából meghatározó szerepe van a folyadék túlterhelésnek. (35) (36) (37)



**1. ábra: Anémia háttérében álló kórélettani folyamatok ábrázolása krónikus szívelégtelenségben. Alapvető okok a hemodilúció, veseelégtelenség, gyulladás és vashiány. Másodlagos okoknak tekinthetőek még az ACE-gátlás, krónikus vérvesztés, egyéb hiányanémiák.**

### 2.2.1.2. Krónikus veseelégtelenség szerepe anémia kialakulásában szívelégtelenségben

Krónikus szívelégtelenségben szenvedő és anémiás betegek 46-57%-ában fordul elő veseelégtelenség. (22) (35) (38) A krónikus szívelégtelenség progressziója súlyos veseelégtelenség kialakulásához vezet, ami magyarázható a vese csökkent perfúziójával. A csökkent veseperfúzió aktiválja a renin-angiotenzin rendszert (RAS) és fokozza a szimpatikus tónust, mely tovább rontja a veseperfúziót. Renális vérellátási zavar következtében gyulladási citokinek emelkedett szintje figyelhető meg, ami a veseparenchyma progresszív fibrózisát eredményezi. Mindezt szívelégtelenségben meghalt veseelégtelen betegeken végzett biopsziás eredmények is alátámasztották. (39)

Emellett a krónikusan csökkent perfúzió következtében kialakult veseelégtelenség szoros összefüggést mutat a vérszegénység megjelenésével. (40) Ha szívelégtelenséghez veseelégtelenség társul, akkora csökkent EPO termelés az anémia progresszióját eredményezheti. Urémiás állapotban a vesén keresztül vizelettel történhet EPO, transferrin és vasvesztés is.

Más tanulmányokban azt figyelték meg, hogy a keringő eritropoetin szint normális vagy mérsékelten emelkedett lehet krónikus szívelégtelenségben. (41) Az eritropoetin termelést fokozza a vese vérellátási zavara és a hypoxia. A folyamatosan csökkent veseperfúzió a vesekéreg peritubuláris fibroblasztjaiban HIF-1 (hypoxia-inducible factor) és EPO gének expresszióját fokozza. (42) A magas EPO szint ellenére nem javuló vérszegénység más folyamatokat is feltételez. Előbbi feltételezésre magyarázatot adhat, hogy szívelégtelenség esetén a proinflammatorikus citokinek és malnutrició relatív eritropoetin rezisztenciát eredményezhetnek. (43) Főntebbiek lehetnek egyik magyarázatául annak, hogy krónikus szívelégtelenségben anémia miatt alkalmazott vérképzést stimuláló gyógyszerek (ESA) klinikai alkalmazása nem egyértelmű. (44)

### **2.2.1.3. A gyulladás szerepe anémia eredetében szívelégtelenségben**

A szívelégtelenség komplex szindróma, melynek különösen fontos része egy krónikus gyulladásos állapot. A betegség súlyosbodásával emelkedik a keringő proinflammatorikus citokinek koncentrációja. (45) A tumor nekrosis faktor-alfa (TNF-alfa), interleukin-1 és interleukin-6 közvetlen csontvelői hatással rendelkeznek, és mint önálló klinikai entitás, a krónikus betegséghez társuló anémia (anaemia of chronic disease = ACD) kialakulásában is fontos szereppel rendelkeznek. (43)

Ezekowitz és Opasich munkacsoportja szívelégtelenségben a krónikus betegséghez társuló anémiát mintegy 58%-ban valószínűsítették. (22) Az esetek legnagyobb részében inadekvát endogén EPO termelés és/vagy az erythropoesishez szükséges vasellátás hiányát bizonyították. (46)

Egy szívelégtelen egérmodellben a csontvelői progenitor sejtek proliferációs kapacitása 40-50 százalékkal csökkent. (47)

Emellett háromszorosára fokozódott a progenitor sejtek apoptózisa, mely szignifikáns összefüggést mutatott a TNF-alfa/Fas expresszióval. Emellett in vitro modellekben az interleukin-1béta, TNF-alfa gátolta a hypoxia indukálta EPO termelést humán májsejteken. (48) (49) (50) (51)

Mindezeknek az in vivo jelentőségét klinikailag is igazolták. Klinikai vizsgálatok igazolták a krónikus betegséghez társult anémiában a hemoglobinszint és TNF-alfa szint közötti fordított összefüggést. (52)

Másrészt a gyulladásozó fehérjék a vasanyagcserében is meghatározó szerephez jutnak, ugyanis a retikulo-endothelialis rendszerben blokkolják a vas felhasználhatóságát. (52) A krónikus betegséghez társult vérszegénység kialakulásában kulcsszerepe lehet a hepcidinnek. Gyulladásozó fehérjék indukálják a hepcidin fokozott termelését, mely a makrofág sejtekben a vas retencióját eredményezi, a bélfal sejtjeiből a vas exportját gátolja a véráramba, így a vas kevésbé lesz a vérképzés részére elérhető. (53) (54) Mindezek alapján megkérdőjelezhető az orális vaspótlás hatékonysága krónikus szívelégtelenségben, míg az intravénás vas adása eredményesebb lehet. (55) (56)

A krónikus betegséghez társult vérszegénység elkülönítése a valódi vashiányos anémiától lehetséges laboratóriumi paraméterek alapján. Egyik legjobb paraméter a vashiányos vérképzés jellemzésére a csökkent transferrin szaturáció, ferritin és emelkedett szolubilis transferrin receptorszint együttes mérése. Ezzel szemben krónikus betegséghez társult vérszegénységben a fentiekkel szemben a ferritin emelkedett és a szolubilis transferrin receptor szint normális. (52) (57)

#### **2.2.1.4. Vashiány szerepe a krónikus szívelégtelenségben jelentkező anémia patogenezisében**

A vasraktárak nehezített elérhetősége mellett valódi vashiány is fontos tényező lehet a vérszegénység kialakulásában krónikus szívelégtelenségben. Hiányos táplálkozás, valamint a csökkent felszívódás (mesenterialis perfúziós zavara, a bélfal ödémája) gyakran előfordul a betegség súlyosbodásával. A malabszorpció mellett a krónikus aszpirinszedés, gastrointestinalis okkult vérzés, urémiás gyomorgyulladás tovább ronthatja a vashiányos vérszegénységet. (58) Ezekowitz és mtsai vérszegénység háttérében 21%-ban találtak vashiányt szívelégtelenségben. (22)

Nanas és mtsai n=37 végstádiumú szívelégtelen, anémiás (Hgb<12 g/L) beteg prospektív vizsgálata során 73 százalékban találtak vashiányt (n=27) a csontvelő biopszia során. Vizsgálatukban a relatív magasabb ferritin, és alacsonyabb EPO-szinteket krónikus gyulladás és veseelégtelenség jelenlétével magyarázták. (35)

A vashiány rontja szívelégtelen betegek funkcionális állapotát, rosszabb az életminőségük. Mindemellett a vashiány csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben rosszabb prognózist jelent, függetlenül az anémia jelenlététől, és más ismert prognosztikai faktortól, mint a NYHA stádium, EF vagy NT-proBNP szint. (59) (55) Szívelégtelenségben alacsonyabb a myocardium vas tartalma és a transferrin receptor koncentráció (60), emellett a súlyos vashiány bal kamra szisztolés funkcióját rontja. (61) (62) Nem ischaemiás cardiomyopathiában MR vizsgálattal igazolt csökkent myocardium vas tartalomhoz rosszabb bal kamra ejekciós frakció, nagyobb bal kamra végdiasztolés volumen és rosszabb prognózis társult. (63) Mindezek alapján merül fel a vashiány korrekciója terápiás céllal krónikus szívelégtelenségben.

Vashiány intravénás pótlása szívelégtelen betegek életminőségét és terhelhetőségét javítja, csökkenti a szívelégtelenség miatti hospitalizációt az anémia hiányában is. (64) (65) (66) (67) (68) (69) A Cochrane csoport elemzése alapján a vaspótlás szívelégtelenségben emeli a hemoglobin szintet, mérsékeli a transfúziós igényt, de nincs hatással a mortalitásra. (70)

### **2.3. Biomarkerek jelentősége krónikus szívelégtelenségben**

A biomarker olyan objektívan meghatározható/mérhető biológiai paraméter, ami egy normális vagy kóros folyamatot, illetve egy beavatkozásra adott választ jellemez. (71) Emellett a klinikai gyakorlatban használható kóros állapot/betegség felismerésében, súlyosság és prognózis meghatározásában, vagy a beavatkozásra/terápiára adott válasz megjóslására és ellenőrzésére alkalmas. Általánosan megfogalmazott elvárás a könnyű és pontos reprodukálhatóság, mindez megfizethető áron, és lehetőleg széles körben hozzáférhetően.

Krónikus szívelégtelenségben háttérében zajló kórélettani folyamatok alapján csoportosíthatók a legismertebb biomarkerek.

Megkülönböztetünk neurohormonokat (noradrenalin, adrenalin, copeptin, MR-proADM, endothelin-1), extracelluláris mátrix remodelling markereket (mátrix metalloproteinázok, MMP), oxidatív stressz és gyulladásos mediátorokat (Toll like receptorok, TNF-alfa, szolubilis TNF receptor I és II, IL-1, IL-6, CRP, ST-2, Galektin-3), myocyták károsodás vagy falfeszülés markereket (Troponin, BNP, NT-proBNP). (72) Mindezek ismeretében a legpontosabb rizikóbecslésre az összes kórélettani folyamatot reprezentáló marker lenne ideális, vagy ennek alternatíváját jelentheti a multimarker rizikóbecslés. (73) Sajnos azonban jelenleg a klinikai alkalmazásban elérhető markerek nem teljesítik ezeket a kívánalmakat, és a prognosztikai rizikóbecslések pontossága és alkalmazhatósága megkérdőjelezhető. (74) (75) (76)

### **2.3.1. NT-proBNP krónikus szívelégtelenségben**

A bal kamrai végdiasztolés falfeszülés hatására termelődik a proBNP, melynek hasításával aktív hormon BNP és inaktív része az NT-proBNP koncentráció megnő. Az NT-proBNP sürgősségi meghatározása alkalmas, dyspnoe hátterében a szívelégtelenség kizárására. Jelen klinikai gyakorlatunk szerint a NT-proBNP a legrobustusabb „gold standard” biomarker krónikus szívelégtelenség prognózisában. Az NT-proBNP rendszeres mérése segíthet további terápiás döntésekben, és terápiás válasz monitorozásában. (77)

### **2.3.2. Von Willebrand faktor, mint prognosztikai marker krónikus szívelégtelenségben**

Krónikus szívelégtelenségben oxidatív stressz és endothelium diszfunkció figyelhető meg. (78) Károsodik az endothelium mediálta vazodilatáció, gyulladásos citokinek aktiválódnak és a trombózis-készség fokozódhat. (79) Kisebb esetszámú vizsgálatok leírták a von Willebrand-faktor (vWF) szint emelkedését krónikus szívelégtelenségben. (80) (81) Bár a követési idő rövid volt, de rosszabb prognózis igazolódott emelkedett vWF szint mellett. (82) Továbbá összefüggés volt kimutatható a von Willebrand-faktor és a gyulladásos citokinek (IL-6) szintje között. (83)



Célunk nagyobb esetszámú vizsgálatban meghatározni a von Willebrand-faktor rövid és hosszútávú prognosztikai jelentőségét, valamint összefüggéseit az eddig ismert prognosztikai faktorokkal.

### **2.3.3. Gyulladást jelző biomarkerek szívelégtelenségben**

A krónikus szívelégtelenséget egy folyamatos gyulladós válasz jellemzi, mely korrelál a betegség súlyosságával és prognózisával. Az immunrendszer aktivációja szívelégtelenségben történhet, mint immunreakció direkt antigén stimulust követően, típusosan vírusfertőzés okozta szívizom károsodás során, valamint szívizom elhalást követően kialakuló gyulladós reakció, saját antigének által kiváltott reakció következtében, másrészt a hemodinamikai változások által kiváltott szívizomsejt citokin-termelés eredményeképpen. (84) Kardiális extracelluláris mátrix bioaktív fragmentumai nyomás és volumenterhelés következtében a remodelling mellett proinflammatorikus szignálutakat aktiválnak. (85) (86)

Emellett a neuroimmun aktiváció eredményeként felboruló szimpatikus és paraszimpatikus tónus szerepet játszhat a tartós gyulladós állapot fenntartásában. (87) Krónikus szívelégtelenség és perifériás ödéma esetén magasabb bakteriális endotoxin szintet igazoltak, mely ugyancsak triggerként szerepelhet az immunreakcióban. (88) Összhangban az állatkísérletes tanulmányok eredményével a keringő immunsejtek száma balkamra diszfunkcióval arányosan változik szívelégtelenségben. (89) (90) Elsőként Levine és munkatársai igazolták szívelégtelenségben a magasabb TNF-alfa szintjét. (91) Emelkedett CRP, IL-6, TNF-alfa szintek arányban állnak a betegség súlyosságával és lefolyásával. (92) (93) (94) (95) Egy 152 beteget bevonó vizsgálatban a szívelégtelenség mortalitásának a legerősebb és független prognosztikai markere a szolubilis TNF receptor-1 (sTNF-R1) szint volt. (96) Ezek alapján felmerült a rendszer elemeinek klinikai használhatósága, de akár, mint terápiás célpontok használata is.

### 2.3.4. Komplementrendszer szerepe szívelégtelenségben

A több mint 30 komponensből álló komplementrendszer a veleszületett immunitás részeként alapvető szerepet játszik a gyulladásos folyamatokban és a kórokozók, valamint a megváltozott saját sejtek elleni reakcióban. Központi szerepe van a C3 fehérjének, mely mind a klasszikus, mind az alternatív, mind a lektin útvonalon keresztül aktiválódhat. C3-komponens aktiválása a C5-komponens hasításán keresztül a közös aktivációs kaszkáddal folytatódik, és a terminális faktorok létrehozzák a C5b-9-cel is jelzett membránkárosító komplexet (Membran Attack Complex, MAC). A C3- és a C5-molekula hasítása során keletkezik a proinflammatorikus hatással rendelkező anafilatoxin C3a és a C5a. A folyamatot számos membránhoz kötött és szolubilis faktor szabályozza. (97) (98) Az anafilatoxinok vasoaktív anyagok, kemotaktikus és az erek falának átteresztőképességét fokozó hatással rendelkeznek. A C5a gátlása révén bakteriális szepszisben a kemotaktikus aktivitás jelentősen befolyásolható. (99)

Mind ischaemiás, mind nem-ischaemiás krónikus szívelégtelenség patogenezisében szerepet játszik a veleszületett immunrendszer aktiválódása. Pangásos szívelégtelenségben mind a három komplement aktivációs útvonal résztvevőinek aktivitása fokozódik. (100) Szimptomás szívelégtelenségben mért magasabb sC5b-9 szintek összefüggést mutattak a szívelégtelenség súlyosbodása miatti kórházi felvétellel. (101) Dilatatív cardiomyopathiában vizsgált szívbiopsziás mintákban magasabb C5b-9 lerakódás mutatható ki a myocyták fokozott TNF-alfa receptor expressziójával (102), míg egy másik vizsgálatban nem igazoltak összefüggést a C5b-9 expresszió és a szívelégtelenség súlyossága között. (103) Akut szívelégtelenségben mért komplement szintek magasabbak különösen, ha valamilyen infekció triggerelte a súlyosbodást. C3a és sC5b-9 szintek egymással korrelációt mutattak, de a kétéves halálozás vonatkozásában prediktív ereje nem volt. (104) Mindezen túl szívelégtelenségben a komplementrendszer szerepének vizsgálatára tervezett nagyobb esetszámú tanulmányok alapján újabb terápiás támadáspontok határozhatóak meg. (105)

Prospektív vizsgálatunk célja egy jól meghatározott szívelégtelen betegcsoportban meghatározni a komplement aktiváció prediktív értékét, összehasonlítva az arany standardnak számító NT-ProBNP-vel.

A komplementaktivációban központi szerepet játszó C3a anafilatoxint és sC5b-9 komplexet választottuk, és mértük fel változásukat befolyásoló biológiai összefüggéseket és prognosztikai jelentőségüket.

## 2.4. RDW (red blood cell distribution width)– vörösvértest-eloszlás szélesség

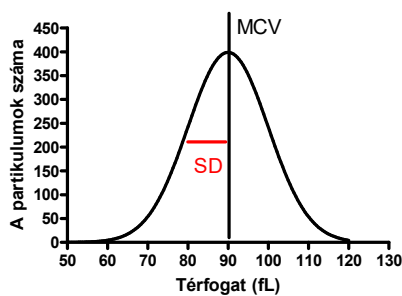
### 2.4.1. Definíció és hematológiai vonatkozásai

A vörösvértestek morfológiája kóros körülmények között megváltozhat, mind méretbeli (anisocytosis), mind alakbeli (poikilocytosis) eltérések kialakulhatnak. A méretbeli különbözőségét jellemző számított paraméter az RDW. Kiszámítása során a vörösvértest átmérő szórását elosztjuk az átlagos vörösvértest térfogattal (Mean Corpuscular Volume, MCV), majd az így kapott eredményt megszorozzuk százzal. (106)

$RDW (\%) = \text{Vörösvérsejt átmérő standard deviációja} \times 100 / MCV$

Normál tartomány laboratóriumi automatától függően: 11,5-14,5% között.

$$RDW = SD/MCV = 12/90 \times 100 = 13,3\%$$



Mivel a jelenlegi klinikai gyakorlatban használt laboratóriumi vérképautomaták vérkép eredménye tartalmazza az RDW paramétert, ezért könnyen elérhető és költségtakarékos vizsgálat. Ez a számított paraméter a 80-as évek óta van használatban. Az RDW ismerete segítséget nyújt a vashiányos anémia és thalasszémia elkülönítésében. Továbbá vashiány kizárásában olyan ferritin szinteknél, amikor a vasraktárak nem tükrözik a valós állapotot, mint gyulladás vagy malignus betegség esetén.

Másrészt korai vashiányos anémia esetén az MCV még normális, hiszen még a megelőző 120 napban termelődött vörösvérsejt átlagos méretét tükrözi, miközben az RDW emelkedett lesz, az újonnan képződött vörösvérsejtek kisebb mérete miatt.

A betegség előrehaladtával az MCV is csökkenni fog. Míg a vas pótlásával normalizálódhat az MCV és az RDW is. (107)

Klinikai alkalmazásai tankönyvek ajánlása szerint a következők lehetnek: (108)

- nem komplikált heterozigóta thalasszémia (alacsony MCV, normál RDW) elkülönítése a vashiányos anémiától (alacsony MCV, magas RDW)
- krónikus betegséghez társuló vérszegénység (alacsony-normál MCV, normál RDW) elkülönítése a friss vashiányos vérszegénységtől (alacsony-normál MCV, magas RDW)

Emelkedett RDW előfordulása:

- Vashiány
- B12 vitamin és folsav hiány
- Abnormális hemoglobin (S, S-C, H)
- Béta-thalasszémia (homozygota)
- Autoimmun hemolítikus anémia
- Kifejezett reticulocytosis
- Vörösvérsejt fragmentáció

Normál értékű RDW előfordulása anémiákban:

- Krónikus betegségek
- Akut vérvesztés
- Aplasztikus anémia
- Herediter spherocytosis
- Hemoglobin E
- Sarlósejtes anémia

Érdekes módon a csökkent RDW oka nem ismert.

### **2.4.2. RDW jelentősége nem kardiovaszkuláris betegségekben**

A nem kimondottan hematológiai vonatkozásban elsőként 2002-ben Guidetti és mtsai említik az RDW alkalmazását. Vizsgálatukban coeliakia klinikai gyanúja esetén normális hemoglobin érték mellett mért magasabb RDW megerősítette a betegség fennállását. Emellett az 1 éves gluténmentes étrend az RDW csökkenését eredményezte. (109) 2004-ben közölték az RDW jelentőségét jobb oldali vastagbélrák szűrésében, amelynek szenzitivitása 84%, specificitása 88%-nak bizonyult. Megállapították, hogy a magas RDW alapján szűrhetők a teljes vastagbéltükrözésre szoruló betegek. (110) Egy másik közleményben tüdő-, emlőrákban vagy Hodgkin kórban szenvedő betegeket vizsgálva (esetszám 64) a betegségek csontérintettsége esetén magasabb RDW értéket találtak. (111) Nem malignus betegségben is találtak hasonló összefüggést: a dohányosok légzésfunkciós paraméterei és RDW értékek között igazoltak fordított összefüggést. Bár a pontos mechanizmust nem vizsgálták, de feltételeztek egy eddig nem azonosított összetevőt, ami összefüggést mutat a légzésfunkcióval és aminek biomarkereként szolgálhat az RDW. (112)

### **2.4.3. RDW jelentősége kardiovaszkuláris betegségekben**

Mint az eddigiekben bemutatásra került, nagyszámú irodalmi adat támasztja alá a szívelégtelenség súlyosbodása, halálózása és a vérszegénység közötti szoros kapcsolatot. (43) (113) Mindezen eredmények alapján merült fel az anémia, mint lehetséges terápiás célpont szívelégtelenségben, és került a figyelem középpontjába a szívelégtelenség és anémia közötti kóreltani összefüggések megismerése. (114) Ennek kapcsán Felker és munkatársai krónikus szívelégtelenségben mért rutin laboratóriumi paraméterek prognosztikai jelentőségét vizsgálták. A CHARM vizsgálat újra elemzése során 36féle rutin biokémiai és hematológiai laboreredmény közül az RDW mutatta a legszorosabb összefüggést a morbiditással és mortalitással. Eredményeiket a Duke Databank adatainak feldolgozásával is megerősítették. (115) Párhuzamosan számos vizsgálat eredménye igazolta az RDW prognosztikai szerepét koszorúér-betegségben (116) (117) (118) (119), agyi érbetegségben (120), és az átlag populációban. (121) (122) (123)

### 3. Célkitűzések

A vizsgálat célja krónikus szívelégtelenség prognózisát meghatározó biomarkerek vizsgálata. Különös hangsúlyt helyeztem az RDW és az anémia további jellemzői, valamint a gyulladáshoz kapcsolódó markerek előfordulásának, patogenezisben betöltött szerepének és összefüggéseiknek jellemzésére. Tekintettel arra, hogy többféle kezelési stratégia is létezik a krónikus szívelégtelenségben szenvedők gyógyszeres kezelésére, ma kifejezetten nagy az igény a patogenezis kulcsfolyamataival kapcsolatot mutató biomarkerek felismerésére és jellemzőik leírására. Doktori munkám során ennek a kihívásnak megfelelően egy prospektív kohorszvizsgálat megvalósításán dolgoztam, amely kifejezetten alkalmas a betegség patogenezisének és markereinek vizsgálatára és a kimenetellel kapcsolatot mutató tényezők feltárására. Dolgozatom konkrét célkitűzéseit a következő kérdések mentén fogalmaztam meg:

1. Milyen összefüggés van a szívelégtelenség súlyossága és az anémia, illetve a gyulladáshoz kapcsolódó markerei között?

Céлом az volt, hogy meghatározzuk és validáljuk az RDW prognosztikai szerepét egy prospektív kohorszvizsgálat keretein belül.

2. Milyen prognosztikai értékkel bír az RDW krónikus szívelégtelenségben szenvedők halálozása tekintetében? Milyen szoros az összefüggés az RDW és a halálozás között, valamint milyen relatív súllyal rendelkezik az RDW az eddig ismert prognosztikai faktorokhoz képest?

A szívelégtelenség súlyosságát meghatározó markerek ismerete alapján kiválaszthatók a súlyosabb állapotú speciális kezelést igénylő betegek, ezért céloknak azt tűztem ki, hogy feltárjam az RDW prediktív értékét eddig ismert prognosztikai faktorok mellett a túlélés és a rehospitalizáció vonatkozásában.

3. Milyen biológiai kapcsolatokkal, összefüggésekkel jellemezhető az RDW krónikus szívelégtelenségben?

Vizsgálatomat megelőzően nem vizsgálták az RDW változását eredményező patofiziológiai folyamatok hátterét krónikus szívelégtelenségben. Céлом ezért az volt, hogy az RDW és a betegséget jellemző legfőbb marker- és mediátor szintek közötti összefüggések feltárásával megismerjem az RDW változását előidéző kórélettani folyamatokat.

Krónikus szívelégtelenség progressziójának hátterében fontos szerepet játszik az endothelium diszfunkció, ezért az alábbi kérdést is vizsgáltam:

4. Milyen prognosztikai szereppel rendelkezik a von Willebrand faktor szint krónikus szívelégtelenség halálózását illetően rövid és hosszú távú követési időt figyelembe véve? Milyen szoros az összefüggés von Willebrand faktor és a halálozás között krónikus szívelégtelenségben, az eddig ismert prognosztikai faktorok mellett?

Krónikus szívelégtelenség patogenezisében és progressziójában nagy jelentőségű a gyulladáshoz vezető folyamatok aktivációja, ezen belül kevés adattal rendelkezünk a természetes immunrendszer fontos részét képező komplement rendszer szerepéről. A C3 komplementnél található a klasszikus, alternatív és lektin aktiválási útvonal, ezért helyeztem a középpontba az alábbi kérdést:

5. Milyen prognosztikai szereppel rendelkezik az anafilatoxin C3a krónikus szívelégtelenség prognózisát illetően? Milyen biológiai kapcsolatokkal, összefüggésekkel jellemezhető az anafilatoxin C3a krónikus szívelégtelenségben?

A vizsgálat elrendezéséből adódóan a célok eléréséhez kétféle statisztikai eljárást alkalmaztam. Többváltozós logisztikus regressziós modelleket az egyes patogenetikai tényezők közötti kapcsolatok jellemzésére használtam, míg a vizsgálat végpontjainak (rehospitalizáció, halálozás) időbeliségét Cox proporcionális kockázat modellekkel vizsgáltam. Ez a stratégia lehetővé tette, hogy avizsgálati csoportok alap jellemzőiben mutatkozó különbségekre az analízis szakaszában kiegyenlítés történhessen.

## 4. Módszerek

### 4.1. Betegek bevonása és követése

2005. február és 2006. július között 195 egymást követő beteg került be prospektív, követéses vizsgálatunkba a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikán.

A vizsgálati protokoll megfelelt a Helsinki Deklarációnak és a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (TUKEB, 230-42/2006-1018EKU) engedélyezte.

A megfelelő szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően beleegyező nyilatkozat aláírása után történt a betegek beválasztása.

Beválasztási kritériumok között szerepelt a szívelégtelenség tünetei mellett a transthoracalis echokardiográfia során igazolt 45% alatti bal kamrai ejekciós frakció. Kizárási kritérium akut infekció és ismert malignus megbetegedés voltak (emiatt 13 beteget zártunk ki a vizsgálatból).

A bevételi adatlap kitöltésével egy időben fizikális vizsgálat történt.

A bevételi adatlap részletes anamnézisnek megfelelően rögzítette a beteg legfontosabb adatait és a követéshez szükséges elérhetőséget.

A vérvételek reggel, 12 órás éhezés után, az antecubitalis véna punkciójával történtek, zárt vérvételi rendszer alkalmazásával. Egy natív, egy EDTA-val és egy nátrium-citráttal alvadásgátló vérmentából megfelelő előkészítés után szérum és plazma aliquotok készültek, melyeket a további feldolgozásig  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltunk.

Az első vizitre a beválasztást követő 12-18 hónap között került sor (átlagosan 14.5 hónap). Az elsődleges végpontnak a mortalitást és romló szívelégtelenség miatti kórházi felvételt (rehospitalizáció) tekintettük. Amennyiben mindkét esemény előfordult a betegnél, akkor a rehospitalizációt dokumentáltuk elsődlegesnek ( $n=8$ ). Az összes betegnél egységesen a vizsgálat kezdő időpontjától számított 365 napot tekintettük a követéses (cenzurálisi) időszaknak.

A vizit személyesen történt, vagy telefonos interjú formájában, előzők hiányában a beteg nyilvántartási rendszer alapján rögzítettük az eseményeket.



## 4.2. Laboratóriumi mérések

A rutin klinikai kémiai és biokémiai laborparaméterek meghatározását Roche Integra800, a hematológiai méréseket Cell-Dyn 3500 automatákkal végeztük a Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb Központi Laboratóriumában.

A szérum eritropoetin (EPO) (Roche Diagnostica, Mannheim, Németország), tumor nekrozis faktor alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), szolubilis TNF receptor I (TNF-RI), TNF receptor II (TNF-RII) (R and D Systems, Minneapolis, Minnesota, USA), az NT pro-brainnatriureticpeptide (NT-proBNP) (BiomedicaGruppe, Bécs, Ausztria), von Willebrand faktor antigén (vWF-Ag) (DakoCytomation, Glostrup, Dánia) méréseket ELISA (Enzyme-Linked Immun Sorbent Assay) technikán alapuló módszerrel határoztuk meg a gyártók utasításainak megfelelő protokollt használva.

A szérum C3 és C4 szintek mérése RocheIntegra 800 automata segítségével immunturbidimetriás módszerrel történt (Tina-quant®), míg a C3a és sC5b-9 komplementaktivációs termék meghatározások EDTA plazmából, ELISA Kitek segítségével történtek (Quidel, San Diego, California, USA) a gyártók utasításainak megfelelő protokollt használva.

## 4.3. Statisztikai elemzések

A vizsgált változók többsége eltért a normál eloszlástól, így a leíró statisztika során a medián (interkvartilis tartomány vagy százalék) került feltüntetésre, valamint nem-paraméteres tesztekkel választottunk az elemzéshez.

Két független minta folytonos változóinak összehasonlításához a nemparaméteres Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztunk, három vagy több csoport esetén nemparaméteres varianciaanalízist (Kruskal-Wallis) végeztünk. A kategorikus változók közötti kapcsolat feltárásához Pearson  $\chi^2$  próbát használtunk. A változók közötti összefüggések vizsgálatánál a Spearman-féle rank korrelációs együtthatót határoztuk meg, míg többszörös lineáris regressziós számítást a változók logaritmizált értékeivel végeztük.

A követés során fellépő események ábrázolásához Kaplan-Meier görbékét szerkesztettünk, az egyes csoportok közötti különbségeket Logrank teszt segítségével elemeztük. A túlélési idő számítása a beválasztástól a végpontig eltelt idő (halálozás vagy szívelégtelenség miatti kórházi felvétel) meghatározásával történt.

A túlélési analízis során egy- és többváltozós Cox regressziós analízist végeztünk. A többváltozós modell építéséhez az egyváltozós Cox regressziós analízissel meghatározott chi négyzet értékek alapján választottuk ki a legjobb prediktorokat a későbbi többváltozós regressziós modellbe. A prediktor változók összehasonlíthatóságának elősegítésére normalizálást (interkvartilis tartományra kifejezett változás, vagy logaritmizálás) végeztünk.

A Cox regressziós modellek esetén a prediktor változók egy egységnyi növekedéséhez tartozó relatív hazard értékét (HR), a 95%-os megbízhatósági tartomány határait (CI), a modell Wald chi-négyzet értékét és annak p-értékét tüntettük fel.

A statisztikai tesztek kétoldalasan végeztünk, a próbák eredményét  $p < 0,05$  értékek esetén tekintettük szignifikánsnak.

A statisztikai számításokat STATISTICA (Statsoft), SPSS (IBM) és GraphPadPrism 4.03 (GraphPad) programokkal végeztük.

## 5. Eredmények

### 5.1. Az anémia és gyulladásos markerek vizsgálata a szívelégtelenség súlyosságával összefüggésben

A vizsgálatba 195 beteget vontuk be, akiknél a szívelégtelenség tünetei mellett a transthoracalis echokardiográfia során 45% alatti bal kamrai ejekciós frakció is igazolható volt. Az átlagos követési idő 14,5 hónap volt. A vizsgálatba bevont betegek legfőbb demográfiai adatait és a társbetegségek gyakoriságát az 2. táblázatban részletezem.

2. táblázat: A betegcsoport demográfiai és alap klinikai adatai

	Medián vagy n (interkvartilis tartomány vagy %)		Medián vagy n (interkvartilis tartomány vagy %)
<b>Demográfiai adatok</b>		<b>Társbetegségek gyakorisága</b>	
Kor	69,5 (59,3-77,3)	Szívinfarktus	80 (41,0)
Férfi	145 (74,4)	CABG	30 (15,4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,7 (24,3-31,0)	PTCA	29 (14,9)
Ejekciós frakció (%)	34 (27-40)	Hipertónia	134 (68,7)
Ischaemiás etiológia	122 (62,6)	Diabétesz	73 (37,6)
Kórházi felvétel szívelégtelenség miatt (megelőző 2 évben)	89 (45,6)	Pitvarfibrilláció	105 (53,8)
NYHA st. I.	38 (19,5)	Stroke	21 (10,8)
NYHA st. II.	64 (32,8)	COPD	18 (9,3)
NYHA st. III.	70 (35,4)	Dohányzás anamnézisben	121 (62)
NYHA st. IV.	23 (11,8)	Alkoholfogyasztás	94 (48)
<b>Gyógyszerelés</b>		Béta-blokkoló	131 (67,5)
Diuretikum	146 (75,3)	Aspirin	75 (38,7)
ACE-gátló vagy ARB	133 (68,6)	Kumarin	77 (39,7)

A betegek medián életkora 69,5 év volt, többségük férfi (74,4%) volt, a testtömegindex alapján inkább túlsúlyosak voltak, aminek háttérben az ödéma is szerepet játszhatott.

A medián bal kamrai ejekciós frakció kifejezetten csökkent, 34% volt. Az irodalmi adatoknak megfelelően az esetek többségében a koszorúér-betegség szerepelt alapbetegségként (62,6%). A társbetegségek között a hipertónia (68%) és diabétesz (38%) gyakori előfordulását emelem ki. Korábbi kórházi kezelés szívelégtelenség miatt 45%-ban szerepelt a bevéasztást megelőző időszakban. Rizikófaktorok közül dohányzás 62%-ban szerepelt az anamnézisben.

A betegeket a NYHA funkcionális osztályozás alapján kevésbé súlyos (NYHA I és II), illetve súlyosabb (NYHA III-IV), valamint a hemoglobin szint alapján nem anémiás, illetve anémiás csoportra osztottuk fel, és vizsgáltuk az egyes laborparaméterek eloszlását, mindezt a 3. táblázatban részleteztem.

A betegek 21,6 %-ánál találtunk anémiát (Hgb ffi $\leq$ 13 g/L, nő $\leq$ 12 g/L). Anémiás betegek 71%-ban, míg a nem anémiások 41%-ban tartoztak súlyos NYHA stádiumokba. Súlyos betegeknél (NYHA III-IV) szignifikánsan alacsonyabb ( $p<0,002$ ) a hemoglobin, vas, albumin, transzferin szaturáció szint és szignifikánsan magasabb ( $p<0,018$ ) a CRP, TNF-alfa, szolubilis transzferrin receptor, kreatinin, EPO szint és RDW, mint a kevésbé súlyos betegeknél (NYHA I-II). Az anémiás csoportban szignifikánsan alacsonyabb a vas, transzferrin szaturáció ( $p<0,0001$ ) és szignifikánsan magasabb a szolubilis transzferrin receptor, EPO, CRP, kreatinin szint, mint a nem vérszegény csoportban.

Eredményeink szerint a krónikus szívelégtelenség súlyosbodásával a gyulladás fokozódik, vérszegénység előfordulása gyakoribb, melynek hátterében a vashiánynak jelentős szerepe lehet.

**3. táblázat: A beválasztás idején mért vagy rögzített klinikai paraméterek és laboratóriumi adatok az anémiás/nem anémiás, illetve kevésbé súlyos és súlyos szívelégtelen betegcsoportokban.**

	Nem anémiás n=153 Ffi Hgb>130 g/L Nő Hgb>120 g/L	Anémiás n=42 <=130 g/L <=120 g/L	p-érték (Mann-Whitney vagy Pearson teszt)	NYHA I-II (n=102)	NYHA III-IV (n=93)	p-érték (Mann-Whitney vagy Pearson teszt)
<b>NYHA st./ Hemoglobin</b>	<b>32/58/48/15</b>	<b>6/6/22/8</b>	<b>0,0058</b>	<b>144,5 (134-155)</b>	<b>138 (121-149)</b>	<b>0,002</b>
Kor	68,73 (58,18-77,36)	71,14 (64,22-76,60)	0,31	67,82 (57,6-76,0)	71,04 (63,38-77,8)	0,0505
<b>Perifériás ödéma</b>	<b>56 (36,8%)</b>	<b>24 (57,1%)</b>	<b>0,021</b>	<b>31 (30,9%)</b>	<b>50 (53,76%)</b>	<b>0,0011</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,63 (24,41-30,86)	25,87 (23,88-32,79)	0,983	26,81 (24,5-30,89)	26,55 (23,80-31,23)	0,37
<b>EF (%)</b>	<b>33,5 (26,5-40,0)</b>	<b>35 (27-42)</b>	<b>0,354</b>	<b>38 (30-41)</b>	<b>31 (25-38)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Vörösvértest (vvt) x10 <sup>12</sup> /L)	4,77 (4,38-5,01)	3,84 (3,62-4,01)	<0,0001	4,66 (4,23-4,96)	4,46 (3,93-4,90)	0,033
HCT (%)	0,43 (0,41-0,46)	0,35 (0,33-0,37)	<0,0001	0,43 (0,40-0,45)	0,41 (0,36-0,435)	0,003
MCV (fL)	93,0 (88,5-96,0)	92 (87-95)	0,165	92,5 (88-96)	92,8 (88-96)	0,427
<b>RDW (%)</b>	<b>14,3 (13,6-15,35)</b>	<b>15,3 (14,10-16,7)</b>	<b>0,003</b>	<b>14,0 (13,3-14,9)</b>	<b>15,1 (14,1-16,4)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vas (µmol/L)</b>	<b>14,1 (10,46-19,0)</b>	<b>7,78 (6,10-11,41)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>14,4 (10,8-19,12)</b>	<b>10,67 (7,10-14,90)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Transzferrin (µmol/L)	2,73 (2,47-3,08)	2,75 (2,10-3,08)	0,237	2,73 (2,47-3,04)	2,74 (2,35-3,15)	0,95
<b>Szolubilis transzferrin receptor (mg/L)</b>	<b>4,26 (3,16-5,64)</b>	<b>5,71 (3,59-7,21)</b>	<b>0,002</b>	<b>3,76 (0,98-4,78)</b>	<b>5,46 (4,05-6,92)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Ferritin (µg/L)	129,6 (82,4-224,3)	98,25 (49,0-232,3)	0,222	126,0 (85,4-217,0)	122 (56-225)	0,41
<b>Szaturáció (%)</b>	<b>20,00 (15,48-27,86)</b>	<b>11,88 (8,56-17,98)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>20,71 (15,66-27,86)</b>	<b>16,26 (10,86-22,67)</b>	<b>0,002</b>

A medián (interkvartilis tartomány), vagy az esetszám (százalék) látható, a p-értéket a folyamatos változóknál Mann-Whitney teszttel, a kategorikus változóknál Pearson teszt segítségével határoztuk meg.

**3. táblázat (folytatás): A beválasztás idején mért vagy rögzített klinikai paraméterek és laboratóriumi adatok az anémiás/nem anémiás, illetve kevésbé súlyos és súlyos szívelégtelen betegcsoportokban.**

	<b>Nem anémiás n=153 Ffi Hgb&gt;130 g/L Nő Hgb&gt;120 g/L</b>	<b>Anémiás n=42 &lt;=130 g/L &lt;=120 g/L</b>	<b>p-érték (Mann-Whitney vagy Pearson teszt)</b>	<b>NYHA I-II (n=102)</b>	<b>NYHA III-IV (n=93)</b>	<b>p-érték (Mann-Whitney vagy Pearson teszt)</b>
Nátrium mmol/L	140 (138-143)	138,5 (136-142)	0,126	141 (139-143)	139 (136-142)	<0,001
Karbamid (mg/dL)	8,0 (5,93-11,2)	10,55 (7,6-22,0)	<0,001	7,49 (5,5-9,8)	9,83 (7,11-15,97)	<0,001
Kreatinin ( $\mu$ mol/L)	92 (77,5-114)	111,5 (89-186)	0,002	91,5 (75-108)	107 (86-157)	<0,001
<b>GFR mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>	<b>70,57 (49,67-85,81)</b>	<b>46,55 (28,80-69,50)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>73,44 (57,39-90,60)</b>	<b>56,56 (37,51-79,49)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>EPO mE/mL</b>	<b>9,74 (6,03-16,37)</b>	<b>15,73 (9,27-25,77)</b>	<b>0,006</b>	<b>9,93 (5,54-15,57)</b>	<b>11,26 (7,42-24,17)</b>	<b>0,018</b>
Albumin (g/L)	41,0 (39,0-44,3)	39,91 (35,0-41,0)	<0,001	42 (40-45)	40 (36-42)	<0,001
<b>CRP (mg/L)</b>	<b>5,27 (2,85-12,23)</b>	<b>9,55 (4,9-21,4)</b>	<b>0,01</b>	<b>5,15 (2,52-10,69)</b>	<b>8,18 (3,82-16,74)</b>	<b>0,007</b>
<b>TNF-alpha (pg/mL)</b>	<b>2,34 (1,40-3,59)</b>	<b>2,90 (1,77-3,85)</b>	<b>0,196</b>	<b>2,02 (1,17-3,23)</b>	<b>2,89 (1,95-4,28)</b>	<b>0,002</b>
<b>TNF-RI (ng/mL)</b>	<b>5,37 (3,64-7,94)</b>	<b>7,68 (5,55-10,68)</b>	<b>0,003</b>	<b>4,95 (3,60-7,01)</b>	<b>7,54 (4,30-11,29)</b>	<b>&lt;0,001</b>

A medián (interkvartilis tartomány), vagy az esetszám (százalék) látható, a p-értéket a folyamatos változóknál Mann-Whitney teszttel, a kategorikus változóknál Pearson teszt segítségével határoztuk meg.

## 5.2. RDW prognosztikai szerepe szívelégtelenségben – követéses adatok

Vizsgálatunk egyik célja az volt, hogy a krónikus szívelégtelenség kimenetelét előre megjósoljuk objektív klinikai és/vagy laboratóriumi markerek segítségével. A követési idő első 12 hónapjában 36 beteg halt meg, és 41 beteg került kórházi felvételre szívelégtelenség romlása miatt. 16 betegnél fordult elő kombinált végpont, rehospitalizáció, majd halál, ezeknél a betegeknél az elsőként bekövetkezett rehospitalizációs eseményt vettük figyelembe.

Ezek után megvizsgáltuk az egyes laborparaméterek összefüggését a halálózással, melyet a 4. táblázatban részletezve mutatok be. Kiderült, hogy szignifikáns kapcsolat mutatható ki a rosszabb vesefunkció (GFR), magasabb gyulladási paraméterek (IL-6, TNF-RI) és halálozás között. Az alacsonyabb koleszterin, albuminszint, valamint kisebb BMI szintén rosszabb prognózissal volt kapcsolatban. A vasanyagcsere jellemzői, mint a szérum vas és transferrin szaturáció alacsonyabb, míg a szolubilis transferrin receptor szint magasabb volt a nem túlélő betegcsoportban. A szívelégtelenségben jól ismert prognosztikai faktor – NT-proBNP szintje jelentősen, szignifikánsan magasabbnak bizonyult a rosszabb kimenetel esetén. Emellett a magasabb vWF szint is szignifikáns kapcsolatot mutatott a mortalitással.

Váratlan, és kifejezetten robusztus eltérés mutatkozott az RDW értéke és a halálozás között. Szignifikáns összefüggés ( $p < 0,0001$ ) volt igazolható növekvő RDW érték és a szívelégtelenség súlyossága (3. táblázat) és a kedvezőtlen rövid távú kimenetel között (4. táblázat). Az RDW értékek döntően a 12-18% közötti referencia tartományba estek, de 8 esetben 18% feletti érték volt megfigyelhető, mely betegek közül 6 esetben fordult elő esemény a követési időben, jelezve a súlyosabb állapotot.

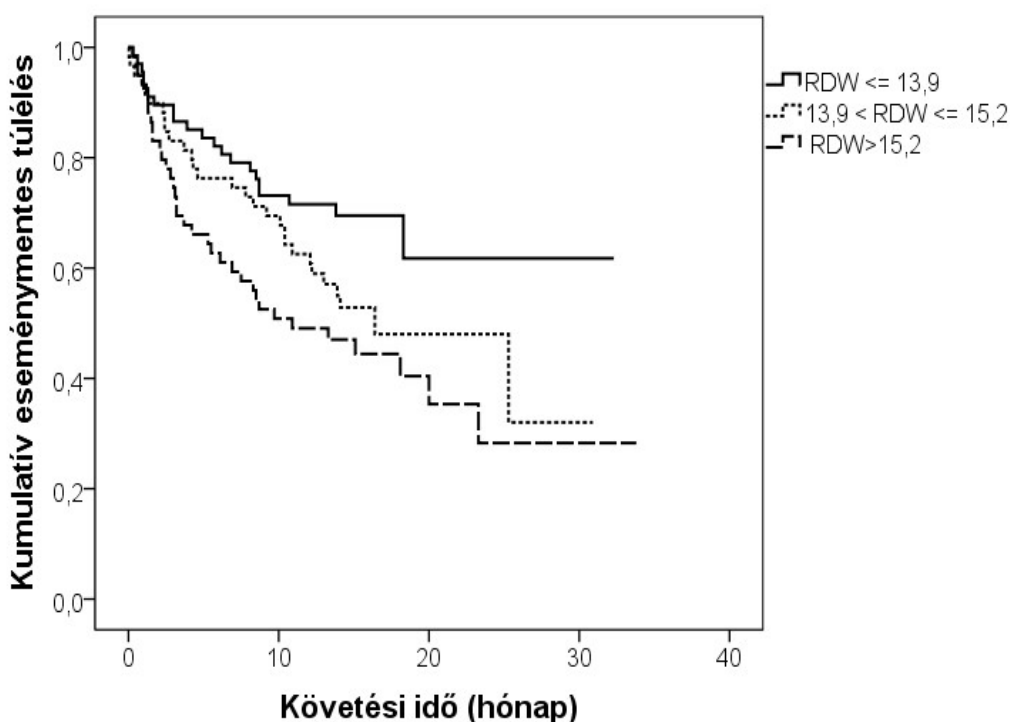
4. táblázat: A betegpopuláció kiindulási paramétereit, és az egyéves követési idő alatt bekövetkezett események (rehospitalizáció szívelégtelenség progressziója miatt, vagy halál) közötti kapcsolat.

Laboratóriumi paraméterek	12. hónapnál túlélő (n=159)		12. hónapnál nem túlélő (n=36)		p-érték Mann-Whitney U-teszt
	Medián vagy n	Interkvartilis tartomány vagy %	Medián vagy n	Interkvartilis tartomány vagy %	
NYHA I/II- III/IV	39/55-54/11	25/35-34/7	0/8-16/12	0/22-45/33	<0,0001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>27,17</b>	<b>24,54–31,1</b>	<b>25,38</b>	<b>22,7–28,14</b>	<b>0,022</b>
Nátrium (mmol/L)	141,0	138-143	138	134-140	0,001
Kreatinin (μmol/L)	95,0	78-115	112,5	79,5-205,5	0,013
<b>GFR (mL/perc/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>69</b>	<b>48-85</b>	<b>46</b>	<b>28,5-76</b>	<b>0,009</b>
Albumin (g/L)	41,0	39-44	39,0	34,5-43,0	0,004
CRP (mg/L)	6,1	3,1-12,4	7,9	2,8-23,3	0,308
<b>TNF-RI (ng/mL)</b>	<b>5,41</b>	<b>3,66–7,88</b>	<b>8,92</b>	<b>5,57–13,55</b>	<b>0,004</b>
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	<b>8,94</b>	<b>5,18–14,12</b>	<b>16,77</b>	<b>11,0–27,63</b>	<b>&lt;0,001</b>
Összkoleszterin (mmol/L)	4,2	3,6-5,1	3,95	3,0-4,3	0,010
<b>Vas (μmol/mL)</b>	<b>13,2</b>	<b>9,5-18,8</b>	<b>10</b>	<b>6,6-13,8</b>	<b>0,002</b>
Ferritin (μg/L)	124,4	70,7-225,1	126,9	64,5-212,9	0,859
Transzferrin (g/L)	2,7	2,5-3,1	2,6	2,3-3,2	0,504
Transzferrin szaturáció (%)	20	14-27	15,5	10-20	0,007
<b>Szolubilis transzferrin receptor (nmol/L)</b>	<b>4,3</b>	<b>3,1-5,7</b>	<b>6</b>	<b>4,3-7,0</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Hematokrit (%)	0,4	0,4-0,5	0,42	0,4-0,5	0,650
Hemoglobin (g/L)	142,0	132-154	137,5	120,5-153	0,245
MCV (fL)	93,0	89-96	90,5	85-95	0,052
<b>RDW (%)</b>	<b>14,3</b>	<b>13,6-15,3</b>	<b>15,9</b>	<b>14,5-17,6</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Fehérvérsejt (G/L)	7,1	6,1-8,3	7,9	7,0-9,9	0,007
<b>Von Willebrand faktor antigen (%)</b>	<b>108,52</b>	<b>81,68-138,68</b>	<b>160,28</b>	<b>115,5-183,24</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>NT-proBNP (pmol/mL)</b>	<b>0,60</b>	<b>0,36–1,26</b>	<b>2,01</b>	<b>0,94–3,67</b>	<b>&lt;0,0001</b>

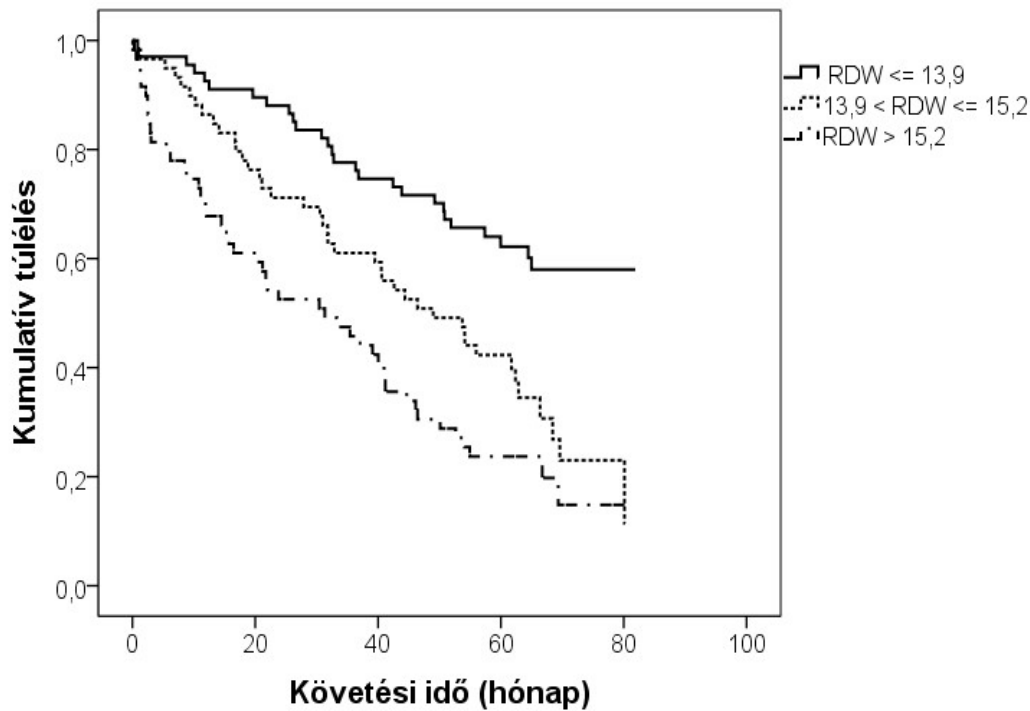


Ezt követően a betegeket a beválasztáskori RDW érték alapján tercilis csoportokra osztottuk fel ( $\leq 13,9\%$ ,  $\geq 15,2\%$ , vagy a kettő között), hogy többváltozós modellben elemezzük az RDW prediktív értékét a követés eseményeivel kapcsolatban. Az RDW tercilis csoportjait összehasonlítva az összhalálozás tekintetében megállapítható, hogy míg a legalacsonyabb RDW csoportban 100 betegre évente 7,46 haláleset jut, addig a legmagasabb tercilisbe tartozó betegeknél 35,31 haláleset igazolható. Hasonló különbség figyelhető meg a kombinált események (halálozás vagy kórházi felvétel szívelégtelenség miatt) vonatkozásában is (26,22 esemény/100 beteg/ évente szemben a 49,43 esemény/100 beteg /évente).

Az RDW terciliseknek megfelelően határoztuk meg a túlélési görbéket az egyéves és öt éves követési időszak eredményeit összehasonlítva. Az 5 éves követés során 110 beteg halt meg (56,4 %). Az RDW terciliseknek megfelelően végzett Kaplan-Meier túlélési görbék alapján megmaradt a szignifikáns különbség az egyes tercilisekbe tartozó betegek 5 éves követése során is. (2. és 3. ábra)



**2. ábra: Egyváltozós Kaplan-Meier analízis, amely a kiindulási RDW alapján kialakított betegcsoportok első eseményig (halálozás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció) eltelt idejét mutatja be**



**3. ábra: Egyváltozós Kaplan-Meier analízis, amely a kiindulási RDW alapján kialakított betegcsoportok túlélését mutatja az öt éves követéses periódus során.**

A többváltozós Cox regressziós modellekben vizsgáltuk az RDW prediktív értékét, ennek során a főbb klinikai adatokra, a diasztolés vérnyomásra, a testtömeg-indexre, életkorra, nátrium, hemoglobin szintre és a glomerulus filtrációs rátára illesztettük a modellt, és a változókat az interkvartilis tartományra normalizáltuk. (5. táblázat)

A halálozás vagy ismételt kórházi felvétel esetében az RDW független prediktornak bizonyult. (HR 1,287, CI 1,066-1,553 p=0,018)

Ha a modellekhez a „gold standardként” ismert NT-proBNP-t is hozzáadtuk, a halálozás esetében az RDW erős, szignifikáns prediktor maradt (HR 1,61, CI 1,302-1,990 p<0,0001).

**5A. táblázat: Többváltozós Cox regressziós modell, mely bemutatja az összhálalozás miatti hospitalizáció kockázati tényezőit a vizsgált szívelégtelen betegpopulációban (1 éves követés)**

Összhálalozás				
Változó	Relatív hazárd	95% CI	Wald $\chi^2$	p érték
Kor (év)	1,005	1,000-1,009	4,987	0,083
GFR	1,218	0,897-1,654	1,367	0,242
Hemoglobin	0,765	0,583-1,003	3,632	0,057
BMI	0,884	0,634-1,232	0,054	0,462
Diasztolés vérnyomás	0,784	0,576-1,068	2,433	0,119
Nátrium	0,713	0,517-0,983	3,949	0,047
<b>RDW</b>	<b>1,610</b>	<b>1,302-1,990</b>	<b>13,553</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>NT-pro BNP</b>	<b>1,498</b>	<b>1,212-1,852</b>	<b>11,749</b>	<b>0,001</b>

**5B. táblázat: Többváltozós Cox regressziós modell, mely bemutatja az összhálalozás és az összhálalozás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázati tényezőit a vizsgált szívelégtelen betegpopulációban (1 éves követés)**

Összhálalozás vagy hospitalizáció szívelégtelenség miatt				
Változó	Relatív hazárd	95% CI	Wald $\chi^2$	p érték
Kor (év)	1,002	0,999-1,005	1,2423	0,541
GFR	0,969	0,737-1,275	0,050	0,822
Hemoglobin	0,855	0,698-1,048	2,232	0,135
BMI	1,276	1,038-1,569	5,081	0,024
Diasztolés vérnyomás	0,878	0,695-1,109	1,194	0,274
Nátrium	0,744	0,581-0,953	5,279	0,022
<b>RDW</b>	<b>1,287</b>	<b>1,066-1,553</b>	<b>5,555</b>	<b>0,018</b>
<b>NT-pro BNP</b>	<b>1,407</b>	<b>1,181-1,676</b>	<b>12,150</b>	<b>0,001</b>

Mindezek alapján megállapítható, hogy krónikus szívelégtelenségben a magas RDW érték mind a halálozás (önálló végpont), mind a rehospitalizáció vagy halálozás (kombinált végpont) tekintetében szignifikáns prediktor, és a kapcsolat az NT-proBNP értékétől függetlenül is igazolható.

Ez azt jelenti, hogy az első felvételnél a referencia tartomány magasabb felébe eső RDW értékkel rendelkező betegeknek 61%-kal magasabb a halálozási rizikója, mint azoknak a betegeknek, akiknek az RDW értéke az alacsonyabb tartományba esik. Hasonló eredményeket kaptunk, ha az illesztést a szívelégtelenség súlyosságát jellemző NYHA osztály vagy bal kamra ejekciós frakciók alapján végeztük el. Továbbá, ha olyan klinikai paraméterekkel egészítjük ki a modellt, mint az összkoleszterin vagy albumin szint, a többváltozós modellben nem változik az RDW szignifikáns prediktív értéke sem a halálozás, sem a kombinált végpont esetében.

Korábbi klinikai vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy az alacsony hemoglobin szint jelentős prediktív értékkel bír kardiovaszkuláris megbetegedésekben is a halálozás szempontjából. A vizsgált populációban gyenge, negatív összefüggést figyeltünk meg ( $r=-0,23$ ,  $p=0,003$ ) az RDW és a hemoglobin között. A két tényező együttes hatásának vizsgálatára a hemoglobint és az RDW-t is beépítettük a modellbe, és ekkor a hemoglobin prediktív hatása már nem volt igazolható az eseményekre, vagyis a kapcsolat jelenléte nem független az RDW értékétől.

Hasonlóan nem változtatta meg az eredményeket, ha a szívelégtelenség fennállási idejét vagy a betegek gyógyszeres kezelését (diuretikum, béta-blokkoló, ACE-gátló/ARB vagy aszpirin) vontuk be a többváltozós modellbe, az RDW prediktív értéke igazolható maradt.

### 5.3. Az RDW kapcsolatai főbb biológiai markerekkel szívelégtelenségben

Az RDW biológiai összefüggéseinek és a szívelégtelenség kimenetelével mutatott kapcsolatának elemzésére olyan biomarkereket választottam, melyek a szívelégtelenség hátterében zajló patofiziológiai folyamatokkal - erythropoiesis, gyulladás, veseműködés, tápláltság - kapcsolatban relevánsak. A paraméterek bevéasztáskor mért szintjét az RDW tercilis csoportjainak megfelelően mutatom be (6. táblázat) és nemparaméteres varianciaanalízist (ANOVA) végeztem a kapcsolat elemzésére.

#### 6. táblázat: Kiindulási laboreredmények elemzése az RDW terciliseknek megfelelően kialakított csoportokban

	RDW≤13,9%		RDW 13,9-15,2%		RDW≥15,2%		p érték Kruskal- Wallis ANOVA
	Medián	Interkvartilis tartomány	Medián	Interkvartilis tartomány	Medián	Interkvartilis tartomány	
<b>Ineffektív erythropoiesis</b>							
Vas (μmol/L)	15,4	10,9-19,4	13	9- 16,9	10	6,64-13,7	<0,0001
Ferritin (μg/L)	140,7	94,6-259,4	135,8	66,5-220,7	98,8	57,6-157,9	0,01
Transzferrin (g/L)	2,7	2,4-3,0	2,7	2,4-3,1	2,8	2,4-3,2	0,53
Transzferrin szaturáció (%)	23	18-28	18,5	13,5-24	16	10-20	<0,0001
Szolubilis transzferrin receptor (nmol/L)	2,3	2,7-4,3	4,8	5,9-7,8	5,9	4,7-7,2	<0,0001
EPO (U/mL)	8,9	4,9-15,2	12,6	7,4-18,9	14,1	7,9-25,7	0,002

	<b>RDW≤13,9%</b>		<b>RDW 13,9-15,2%</b>		<b>RDW≥15,2%</b>		<b>p érték</b> Kruskal-Wallis ANOVA
	Medián	Interkvartilis tartomány	Medián	Interkvartilis tartomány	Medián	Interkvartilis tartomány	
<b>Gyulladásos markerek</b>							
IL-6 (pg/mL)	6,62	3,88-12,35	10,89	6,89-14,18	14,59	8,52-25,32	<b>0,0001</b>
TNF-α (pg/mL)	2,03	1,07-3,62	2,37	1,68-3,47	2,78	1,73-4,75	0,077
TNF-RI (ng/mL)	4,61	3,42-6,69	6,64	3,81-10,37	6,93	4,22-10,68	0,0007
Prealbumin (g/L)	0,26	0,21-0,30	0,21	0,17-0,27	0,18	0,14-0,24	<b>&lt;0,0001</b>
CRP (mg/L)	4,2	1,7-10,7	8,36	3,6-15,3	6,7	3,9-15,9	0,01
<b>Vesefunkció</b>							
GFR (mL/perc/1.73m <sup>2</sup> )	75	59-95	65,5	45-81	55	38-77,5	<b>&lt;0,0001</b>
Kreatinin (μmol/L)	91	75-105	97,5	78-142	111,5	84,5-165,5	0,0045
<b>Alultápláltság laboratóriumi eltérései</b>							
Albumin (g/L)	43	40,5-45	41	39-44	39	36-42	<b>&lt;0,0001</b>
Összfehérje (g/L)	72	67-76	73	69-78	70	62,76	0,052
Össz-koleszterin (mmol/L)	4,21	3,81-5,31	4,48	3,89-5,11	3,62	2,95-4,14	<b>&lt;0,0001</b>

A legmagasabb RDW csoportban szignifikánsan alacsonyabb a szérumban a vas, ferritin szint, alacsony transzferrin szaturáció, míg magasabb szérumban a szolubilis transzferrin receptor és eritropoetin koncentráció mutatható ki. Mindemellett a transzferrin szint nem mutatott összefüggést az RDW értékével.

A vizsgált gyulladásos markerek csaknem mindegyike szignifikánsan magasabb volt és pozitív korrelációt mutatott az RDW értékével, így az IL-6, szérumban a szolubilis citokin receptorok, és akut fázis fehérje CRP (p=0,01, magasabb szintek a középső és magas RDW csoportban) – kivéve a TNF-alfa, mely azonban közel volt a szignifikancia határához. A negatív akut fázis fehérje - prealbumin - esetén szignifikáns negatív összefüggés igazolható.

Továbbá a vesefunkció és a tápláltság markerei (albumin, összkoleszterin, összfehérje) is szignifikáns összefüggésben állnak az RDW értékekkel. A magasabb RDW csoportba tartozó betegeknek rosszabb a vesefunkciója és alacsonyabbak a tápláltságot jellemző markerei.

A többszörös összehasonlításból eredő hiba kizárására elvégeztem a Bonferroni szerinti többszörös összehasonlítási módszernek megfelelő p-értékkel számolást ( $0,05/17=0,0029$ ), így kapott eredmények alapján is az előzőekben részletezett összefüggések szignifikánsak maradnak, tehát nagy valószínűséggel nem a véletlen, vagy fals pozitív következtetés állt az észlelt kapcsolatok hátterében.

Összefoglalva az RDW számos biomarkerrel is összefüggést mutat, melyek a szívélégtelenség hátterében zajló kóros folyamatokban játszanak szerepet.

A legnagyobb különbség az RDW alapján alsó és felső tercilis betegcsoport között a szolubilis transferrin receptor (2,6x), IL-6 (2,2x) és szérums TNF receptor (1,5x) szintek mérése kapcsán adódott.

Az egyes változók és az RDW közötti összefüggések relatív súlyának, egymással mutatott kapcsolatának értékeléséhez többváltozós lineáris regressziós modellt alkalmaztunk. Az RDW változását 40-42%-ban magyarázzák a táblázatban szereplő változók ( $r^2=0,416$ ), a legerősebb kapcsolatot a szolubilis transferrin receptor, szérums TNF receptor és összkoleszterin szint mutatta az RDW-vel. (7. táblázat)

**7. táblázat: Az RDW értékével szignifikáns kapcsolatot mutató paraméterek elemzése többváltozós lineáris regressziós modellben**

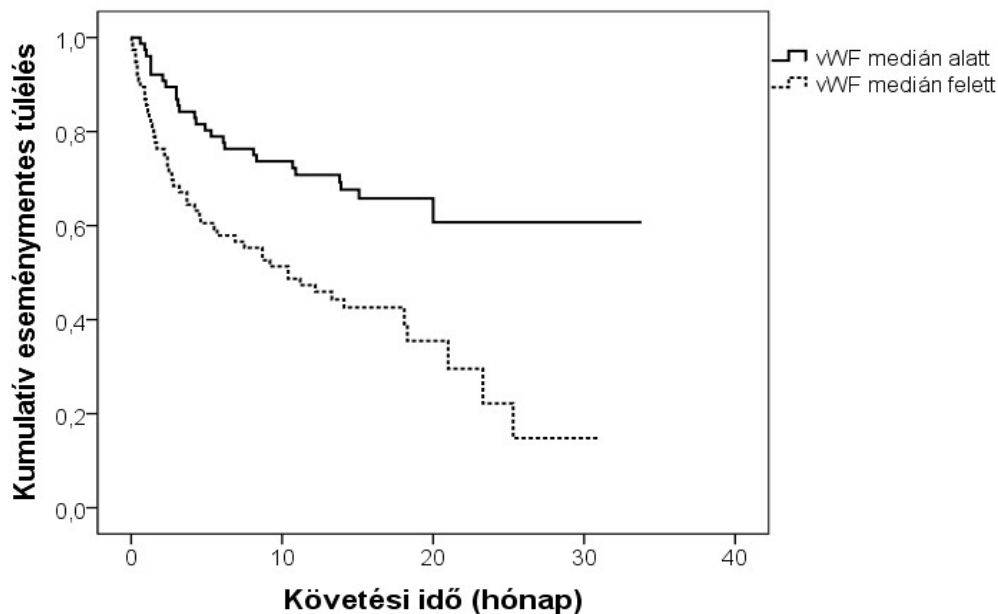
Változó	Lépcső	Determinációs együttható	Beta	SE of beta	p-érték
Szolubilis transferrin receptor	1	0,339	0,318	0,103	0,003
Szolubilis TNF-RI	2	0,383	0,155	0,082	0,062
Összkoleszterin	3	0,410	-0,135	0,090	0,137
Szolubilis TNF-RII	4	0,426	0,224	0,091	0,019
Transzferrin szaturáció	5	0,436	-0,111	0,103	0,286
Bilirubin	6	0,446	0,111	0,089	0,219
Összfehérje	7	0,453	0,089	0,082	0,281
TNF-alpha	8	0,459	-0,108	0,085	0,208
Ferritin	9	0,465	-0,102	0,084	0,228
IL-6	10	0,471	0,098	0,092	0,288

**A változókat logaritmikus transzformáció után illesztettük a modellbe.**

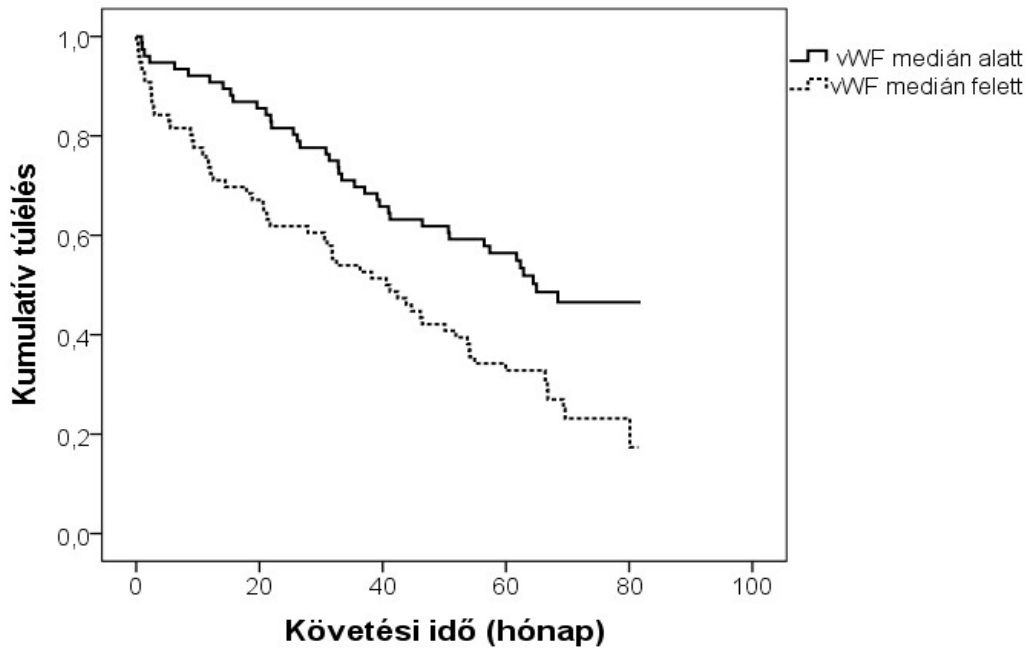


#### 5.4. Von Willebrand-faktor (vWF) prediktív szerepe szívelégtelenségben

A következő ábrákon mutatom be a Kaplan-Meier féle túlélési analízis eredményét 1 és 5 éves követési idő alatt a von Willebrand-faktor medián szint alapján felosztott alcsoportoknak megfelelően. (4. és 5. ábra)



4. ábra: Kaplan-Meier analízis az alacsony és magas von Willebrand-faktor (medián alatt és feletti) szint és a kumulatív eseménymentes túlélés elemzésére (minimum 1 éves követési idő) Log rank teszt  $p < 0,001$



**5. ábra: Kaplan-Meier analízis az alacsony és magas von Willebrand-faktor (medián alatt és feletti) szint és a kumulatív eseménymentes túlélés elemzésére (minimum 5 éves követési idő) Log rank teszt  $p=0,002$**

Tekintettel arra, hogy a vWF antigén szignifikáns prediktornak mutatkozott a túlélés vonatkozásában, elvégeztük klinikai változókkal és laboratóriumi paraméterekkel mutatott kapcsolatának elemzését is (8. táblázat).

**8. táblázat: vWF antigén szint és a jelentősebb klinikai és laboratóriumi paraméterek közötti Spearman rank korrelációs analízis eredményeinek bemutatása**

	<b>R</b>	<b>p-érték</b>
<b>Kor</b>	0,16	0,043
<b>NYHA</b>	0,33	<0,0001
<b>NT-proBNP</b>	0,21	<0,0001
<b>Nátrium</b>	-0,30	0,0002
<b>Kreatinin</b>	0,26	0,001
<b>Albumin</b>	-0,34	<0,0001
<b>Hemoglobin</b>	-0,02	0,79
<b>CRP</b>	0,37	<0,0001

A szívelégtelenség súlyosságát jellemző paraméterekkel (NYHA stádiumok, NT-proBNP, a perifériás ödéma jelenléte) szorosan korrelált a vWF, valamint a vese funkciós paraméterekkel, gyulladási markerekkel is szignifikáns összefüggés igazolható.

Krónikus szívelégtelenségben megfigyelhető endothelium károsodás egyik korai markere az emelkedett plazma vWF szint. A továbbiakban tanulmányoztuk a vWF szint és a kemény végpontú klinikai események közötti rövid- és hosszú távú kapcsolatot krónikus szívelégtelenségben.

**9. táblázat: A vWF szint 1 éves mortalitást és rehospitalizációt jelző prediktív értékének vizsgálata többváltozós Cox modellekben (a főbb klinikai változók és az NT-proBNP-re való adjusztálással).**

	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>Chi-square</b>	<b>p-érték</b>
<b>vWF</b>	<b>2,254</b>	<b>1,180-4,305</b>	<b>6,061</b>	0,014
<b>GFR</b>	<b>0,981</b>	<b>0,563-1,710</b>	<b>0,005</b>	0,946
<b>Szívfrekvencia</b>	<b>1,766</b>	<b>0,510-6,115</b>	<b>0,806</b>	0,369
<b>BMI</b>	<b>2,289</b>	<b>0,470-11,155</b>	<b>1,050</b>	0,305
<b>Diasztolés vérnyomás</b>	<b>0,548</b>	<b>0,111-2,710</b>	<b>0,545</b>	0,460
<b>Nátrium</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000-10,51</b>	<b>2,099</b>	0,147
<b>Hemoglobin</b>	<b>0,158</b>	<b>0,031-0,809</b>	<b>4,908</b>	0,027
<b>Kor (év)</b>	<b>0,524</b>	<b>0,107-2,564</b>	<b>0,637</b>	0,425
<b>NT-proBNP</b>	1,600	1,201-2,130	10,327	0,001

**A Hazard Ratio (HR) interkvartilis tartományra standardizált, a konfidencia intervallum (CI) 95%-os, a Wald  $\chi^2$  és p-értéke került feltüntetésre.**

Egyváltozós modellben a magasabb vWF szint az egyéves követés során szignifikáns prediktornak bizonyult a kumulált végpontok (halálozás vagy rehospitalizáció) tekintetében: HR 3,37 (CI 2,043-5,564,  $p < 0,0001$ , és az 5 éves követési idő során is szignifikáns kapcsolat mutatkozott (HR 2,68 (CI 1,736-4,151,  $p < 0,0001$ )).

Többváltozós Cox regressziós analízis segítségével vizsgáltuk a vWF prediktív értékét a halálozás és a rehospitalizáció tekintetében, a főbb klinikai adatokra, mint glomerulus filtrációs rátára, szívfrekvenciára, a testtömeg-indexre, a diasztolés vérnyomásra, nátrium, hemoglobin szintre és az életkorra való illesztés után. Az összehasonlíthatóság elősegítésére a változókat az interkvartilis tartományra normalizáltuk. Az analízist megismételtük az NT-proBNP további hozzáadásával is. (9. táblázat)

A vWF szignifikáns prediktor maradt az egy éves halálozás vagy ismételt kórházi felvétel esetében az NT-proBNP modellbe illesztése után is (HR 2,254, CI 1,180-4,305,  $p = 0,014$ ).

Ezután az 5 éves követés során rögzített mortalitási adatok felhasználásával végeztük el a Cox regressziós analízist vWF hosszútávú prediktív jelentőségét vizsgálva. (10. táblázat)

**10. táblázat: A vWF 5 éves mortalitást és rehospitalizációt jelző prediktív értékének vizsgálata többváltozós Cox modellekben (a főbb klinikai változók és az NT-proBNP-re való adjusztálással).**

	HR	95% CI	Chi-square	p-érték
<b>vWF</b>	2,463	1,411-4,300	10,054	0,002
<b>GFR</b>	1,395	0,822-2,366	1,522	0,217
<b>Szívfrekvencia</b>	0,597	0,208-1,717	0,916	0,339
<b>BMI</b>	0,415	0,100-1,720	1,469	0,225
<b>Diasztolés vérnyomás</b>	0,203	0,049-0,839	4,850	0,028
<b>Nátrium</b>	0,000	0,000-0,053	7,301	0,007
<b>Hemoglobin</b>	0,455	0,086-2,403	0,859	0,354
<b>Kor (év)</b>	1,510	0,314-7,254	0,265	0,607
<b>NT-proBNP</b>	1,769	1,363-2,298	18,324	0,0001

A Hazard Ratio (HR) interkvartilis tartományra standardizált, a konfidencia intervallum (CI) 95%-os, a Wald  $\chi^2$  és p-értéke került feltüntetésre.

A vWF prediktív értéke 5 éves mortalitási adatok vizsgálata során, a főbb klinikai változók NT-proBNP-vel kiegészített modell használatával is szignifikáns maradt. (HR 2,463, CI 1,411-4,300, p=0,002)

## 5.5. C3a anafilatoxin vizsgálata

### 5.5.1. C3a anafilatoxin jelentősége szívelégtelenségben

Krónikus szívelégtelenség patogenezisében és progressziójában nagy jelentőségű a gyulladáshoz vezető folyamatok aktivációja, ezen belül kevés adattal rendelkezünk a természetes immunitás fontos részét képező komplement rendszer szerepéről. A C3 komponens szintjén található a klasszikus, alternatív és lektin aktiválási útvonal, ezért helyeztem a középpontba a C3 aktivációs markerével, a C3a anafilatoxinnal végzett vizsgálatokat.

A C3a anafilatoxinnal végzett statisztikai elemzések az előző betegpopuláció 182 beteget tartalmazó alcsoportjának eredményei alapján készültek. Az egyéves követés során n=75 esemény történt (n=23 halál megelőző hospitalizáció nélkül, n= 22 hospitalizáció, majd halál, n= 30 hospitalizáció szívelégtelenség romlása miatt).

Az események előfordulása szignifikáns összefüggést mutatott a súlyosabb NYHA stádiummal, perifériás ödéma vagy pulmonális pangás fennállásával. Rosszabb prognózist jelentett a magasabb NT-proBNP és C3a anafilatoxin szint. Hasonlóan kedvezőtlen kimenetel figyelhető meg az alacsony nátrium szint és csökkent bal kamra ejekciós frakció esetén. (11. táblázat)

A betegek szívelégtelenségének hátterében 62%-ban ischaemia állt. Ischaemiás csoportban szignifikánsan magasabb a C3a szint (n=113, 267,4ng/ml (175,0-443,9) medián, interkvartilis tartomány) mérhető a nem-ischaemiás csoporttal (215,8 ng/ml (131,9-310,0), p=0,031) összehasonlítva. A vizsgálatba vételkor stabil betegekhez képest (181,0 ng/ml (106,7–279,0)) szignifikánsan magasabb C3a szint mérhető a kórházi felvételt igénylő betegekben (267 ng/ml (190,0–382,1) p = 0,011).

Az egész csoportra számított események előfordulása 40,5/100 betegév és a 12 hónapos halálozási arány 0,177.

**11. táblázat: Egyéves követés idő alatt bekövetkező események szerint felosztott csoportok klinikai és laboratóriumi adatait bemutató táblázat**

Laboratóriumi paraméterek	Eseménymentes (n=107)		Eseményes-halál vagy rehospitalizáció (n=75)		p-érték Mann-Whitney U-teszt
	Medián vagy n	Interkvartilis tartomány vagy %	Medián vagy n	Interkvartilis tartomány vagy %	
Nem (férfi)	77	72	56	75	0,686
Életkor (év)	69,5	58,2-77,4	69,3	59,8-76,1	0,897
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,57	138-143	27,31	24,1-32,6	0,721
NYHA I-II/II-IV	69/38	64/36	25/50	33/67	<b>&lt;0,0001</b>
Bal kamra ejekciós frakció (%)	35	29-41	30	23-39	<b>0,003</b>
NT-proBNP (fmol/ml)	578	359-1321	1102	570-2357	<b>&lt;0,0001</b>
Perifériás ödéma	36	34	41	55	0,006
Pulmonális pangás	33	31	44	59	<b>0,0002</b>
Nátrium (mmol/l)	141	139-143	139	135-141	<b>&lt;0,0001</b>
Kreatinin (μmol/l)	92	75-112	109	89-166	<b>&lt;0,0001</b>
Hemoglobin (g/l)	142	132-154	138	124-152	0,183
Komplement C3a (ng/ml)	208,8	129,1-315,9	301,5	195,8-432,0	<b>&lt;0,0001</b>
SC5b-9 (ng/ml)	288,3	226,5-373,7	331,7	250,5-424,7	0,094

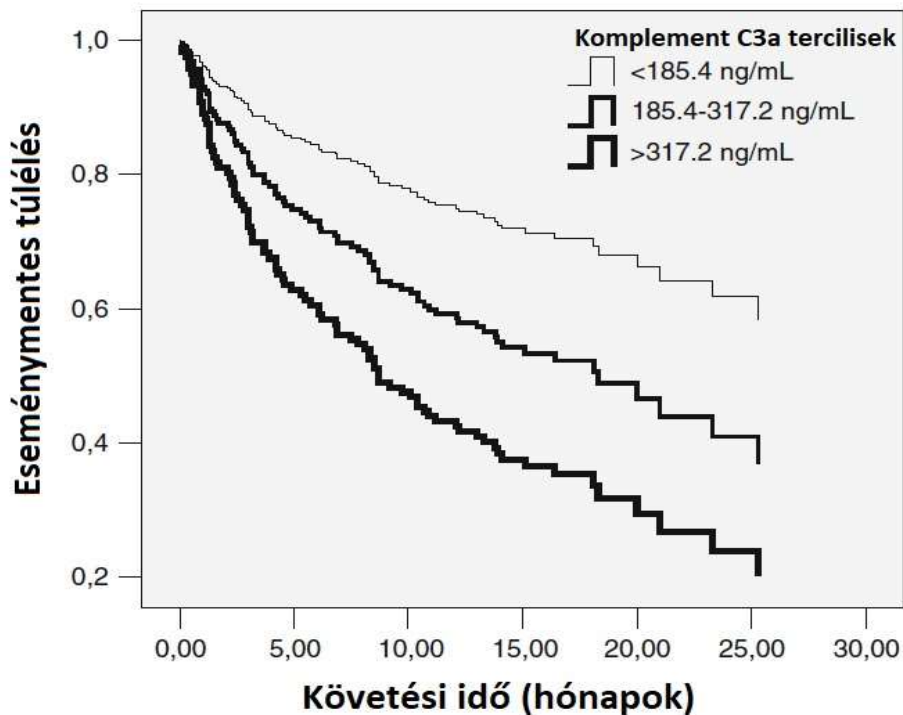
A p-értéket a folyamatos változóknál Mann-Whitney teszt, a kategorikus változóknál Pearson féle chi-négyzet teszt segítségével határoztuk meg

Az egyváltozós variancia-analízis során a magasabb C3a anafilatoxin szint szignifikáns összefüggést mutatott a klinikai eseményekkel (208,8 ng/mL (129,1–315,9)) versus 301,5 ng/mL (195,8–432,0)  $p < 0,0001$ ), míg az sC5b-9 csak megközelítette a szignifikancia határt. ( $p = 0,094$ )

Egyváltozós Cox regressziós analízis során a C3a anafilatoxin szignifikáns prediktív értékkel rendelkezik (HR 1,234 (95% CI 1,044-1,459) az események előrejelzésére.

A C3a szint alapján tercilisekre bontottuk a betegeket, ez alapján az alsó harmadban (<185,4 ng/mL) 24,6, a középső (185,4-317,2 ng/mL) és magasabb harmadban (>317,2 ng/mL) 43, illetve 54 esemény jutott 100 beteg évre vonatkozóan.

A C3a tercilisek szerint kialakított csoportok eseménymentes túlélési görbéit a 6. ábra mutatja be.



**6. ábra: Egyváltozós modell – kiindulási C3a szint tercilisei alapján kialakított betegcsoportok első eseményig (halálozás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció) eltelt idejét mutatja be. Egyváltozós Cox-féle regressziószámítás,  $p < 0,0001$**

Ezután többváltozós Cox modellben vizsgáltuk a C3a szint prediktív értékét az 1 éves mortalitás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció tekintetében, a főbb klinikai jellemzőkkel (kor, testtömeg-index, diasztolés vérnyomás, hemoglobin, kreatinin szint) és az NT-proBNP-vel összehasonlítva. (12. táblázat)



A C3a szint egy szórásértékkel történő emelkedése a klinikai események közel 20% -os rizikó növekedését eredményezte. A C3a szint hozzáadásával szignifikánsan javult a modell prediktív képessége (HR 1,189 Wald  $\chi^2=4,195$  és p-érték=0,041).

Megegyező Cox modellt alkalmazva a C3a szint egy szórásértékkel történő emelkedése megfigyelési idő alatt bekövetkező kardiovaszkuláris események (új szívinfarktus, új PTCA, tüdőembólia vagy halál) közel 30%-os rizikó növekedését eredményezte. (HR 1,302, 95% CI 1,083–1,566, Wald  $\chi^2= 6,143$ , p = 0,013).

További elemzéseket végeztünk, melyek során a fentebbi modellt kiegészítettük a szívfrekvenciával (HR 1,221, 95% CI 1,008-1,479) és szisztolés vérnyomással (HR 1,248, 95% CI 1,034-1,506), mely paraméterek nem befolyásolták a modell pontosságát.

Az NT-proBNP helyett a bal kamrai ejekciós frakcióra adjusztált modell is hasonló eredményt igazolt (HR 1,219, 95% CI 1,006-1,476).

Mindezek alapján megállapítható, hogy vizsgálatunkban a C3a anafilatoxin független prediktora a klinikai események (halálozás vagy rehospitalizáció) előfordulásának szívelégtelenségben.

**12. táblázat: A C3a anafilatoxin 1 éves mortalitást és rehospitalizációt jelző prediktív értékének vizsgálata többváltozós Cox modellekben (a főbb klinikai változók és az NT-proBNP-re való adjusztálással)**

	HR	95% CI	$\chi^2$	p-érték
<b>NT-proBNP</b>	1,275	1,161-1,670	10,955	0,001
<b>Kor</b>	1,002	0,999-1,006	2,182	0,337
<b>BMI</b>	1,339	1,067-1,681	6,154	0,013
<b>Diasztolés vérnyomás</b>	0,916	0,747-1,123	0,721	0,396
<b>Hemoglobin</b>	0,778	0,591-1,025	3,090	0,079
<b>Kreatinin</b>	1,267	1,036-1,550	4,883	0,027
<b>C3a</b>	1,189	1,023-1,383	4,195	0,041

A Hazard Ratio (HR) interkvartilis tartományra standardizált, a konfidencia intervallum (CI) 95%-os, a Wald  $\chi^2$  és p-értéke került feltüntetésre.

### 5.5.2. C3a anafilatoxin biológiai összefüggései

A C3a anafilatoxin biológiai összefüggéseit a legfőbb kiindulási klinikai- és laboratóriumi paraméterekkel a terciliseknek megfelelően kialakított csoportokban mutatom be a 13. táblázatban.

A Bonferroni eljárásnak megfelelően számított szignifikancia szint alkalmazása után is ( $0,05/20=0,003$ ) szignifikáns összefüggés igazolható a C3a szint és az akut fázis fehérjék (CRP, prealbumin), és interleukin-6, szolubilis TNFR-I, az endothel diszfunkciót jellemző vWF szint, valamint a sC5b-9 között.

**13. táblázat: A betegpopuláció kiindulási paraméterei és laboreredményei a C3a szint terciliseknek megfelelően (Kruskal Wallis ANOVA)**

	C3a≤185,4 ng/mL		C3a 185,4-317,2 ng/mL		C3a≥317,2 ng/mL		p-érték Kruskal-Wallis ANOVA
	Medián	Interkvartilis tartomány	Medián	Interkvartilis tartomány	Medián	Interkvartilis tartomány	
<b>Kor (év)</b>	66,7	59,1-78,5	71,2	60,6-77,7	70,0	59,6-76,1	0,725
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,18	24,37-31,24	26,31	24,60-31,08	27,53	23,91-31,0	0,865
<b>Diasztolés vérnyomás (Hgmm)</b>	80	70-80	80	70-80	70	62.5-80	0,038
<b>NT-proBNP (fmol/mL)</b>	489	322-1353	897	571-1729	952	414-2153	0,023
<b>Kreatinin (μmol/L)</b>	91	72-108	104	87-145	103	81-159	0,015
<b>Hemoglobin (g/L)</b>	140	132-150	146	130-158	138	123-151	0,077
<b>CRP (mg/L)</b>	4.1	1.2-10.0	6.4	3.4-14.3	8.7	4.4-21.4	<b>0.0002</b>
<b>Prealbumin (g/L)</b>	0,26	0,22-0,31	0,22	0,18-0,27	0,18	0,13-0,24	<b>&lt;0,0001</b>
<b>TNF-alfa (pg/mL)</b>	2,02	0,95-4,24	2,34	1,69-3,10	3,05	2,09-4,38	0,023
<b>sTNFR-I (ng/mL)</b>	4,3	2,8-7,4	6,0	3,9-7,9	7,2	4,5-10,4	<b>0,0018</b>
<b>Interleukin-6 (pg/mL)</b>	5,9	3,8-10,1	11,2	7,8-17,1	13,3	8,5-25,3	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Von Willebrand-faktor (%)</b>	156	115-222	191	144-280	240	167-333	<b>0,0002</b>
<b>sC5b-9 (ng/mL)</b>	274,2	215,2-331,7	309,3	245,7-412,2	356,9	269,5-467,8	<b>0,0007</b>

Mivel a szívelégtelenség súlyosságát jellemző NT-proBNP és C3a között nem igazolódott szoros kapcsolat ( $p=0,023$ ), a C3a-ra, mint függő és a fenti markerekre, mint független változóra vonatkozó lineáris regressziós számítás elvégeztük az NT-proBNP-re való illesztéssel is. Ennek eredménye szerint a fentebb említett markereken túl a TNFR-II szinttel is szignifikáns összefüggés igazolódott. (14. táblázat)

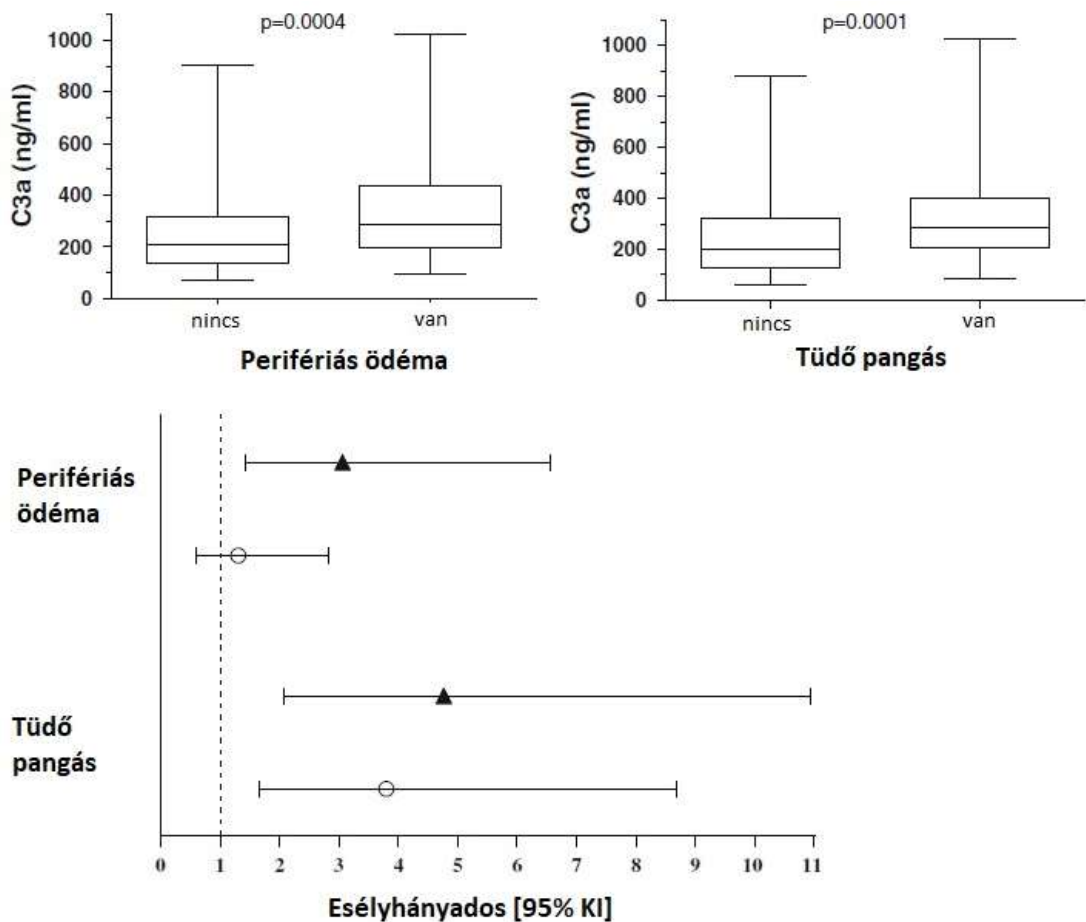
**14. táblázat: NT-proBNP-re adjusztált lineáris regressziós modell a C3a anafilatoxin és a választott biomarkerek közötti összefüggés vizsgálatára**

	<b>B</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-érték</b>
<b>C-reaktív protein</b>	<b>0,180</b>	<b>0,101-0,259</b>	<0,0001
<b>Prealbumin</b>	<b>-0,771</b>	<b>-1,037- -0,506</b>	<0,0001
<b>Interleukin-6</b>	<b>0,337</b>	<b>0,195-0,478</b>	<0,0001
<b>TNF-alfa</b>	<b>0,125</b>	<b>0,019-0,231</b>	0,023
<b>sTNFR-I</b>	<b>0,222</b>	<b>0,088-0,356</b>	0,001
<b>sTNFR-II</b>	<b>0,347</b>	<b>0,133-0,561</b>	0,002
<b>von Willebrand faktor</b>	0,466	0,222-0,712	0,0002

### **5.5.3. C3a anafilatoxin és ödémaképződéssel járó komplikációk összefüggései**

Perifériás ödéma fennállása esetén szignifikánsan magasabb C3a koncentrációt mértünk, mint az ödémamentes csoportban, a két csoport mediánjai között 1,4 szerez különbség figyelhető meg (7. ábra). A C3a szint ennél nagyobb különbsége mérhető pulmonális pangás jelenléte vagy hiánya esetén is. Mivel a szívelégtelenség súlyosbodásával megjelenik az ödémaképződés, ezért ennek megfelelően végeztünk logisztikus regressziószámítást a C3a és az ödémaképződés kapcsolatának vizsgálatára. (7. ábra)

A C3a koncentráció alapján középső és magasabb tercilisbe tartozó betegeknél 3,81-szer (95% CI 1,66-8,69), illetve 4,76-szor (95% CI 2,07-10,94) nagyobb eséllyel jelentkezik pulmonális pangás az alacsony tercilis csoporthoz képest az NT-proBNP szinttől függetlenül. Ehhez hasonlóan az NT-proBNP szinttől független összefüggés igazolható a perifériás ödéma megjelenése vonatkozásban is az alsó és a magas C3a tercilis csoport között. (OR 3,06, 95% CI 1,43-6,57)



**7. ábra: C3a anafilatoxin koncentráció és perifériás ödéma (bal fent), valamint pulmonális pangás (jobb fent) összefüggései. Medián (horizontális vonal), interkvartilis terjedelem (doboz), és tartomány (talpak) értékek vannak feltüntetve, a p-érték számítása Mann–Whitney tesztel történt)**

**Alsó ábra: a perifériás ödéma vagy a pulmonális pangás esélyhányadosa (OR 95% konfidencia intervallummal) NT-proBNP szintre adjusztált modellben a C3a szint alacsony versus középső tercilis (kör) és alacsony versus magas tercilis (háromszög) összehasonlítására.**

#### 5.5.4. C3a anafilatoxin prognosztikai értéke szívelégtelenségben

A C3a anafilatoxin szint és az eddig ismert biomarkerek egyéves követés idő alatti eseményekre (rehospitalizáció és halál) vonatkozó prediktív értékének összehasonlításához elsőként ROC analízist végeztünk. A görbe alatti terület (AUC) meghatározása során nem volt lényeges különbség a vizsgált paraméterek esetében.

Az összehasonlíthatóság céljából az egyes változók többváltozós Cox regressziós modell segítségével megállapított prediktív értékét is bemutattam. Többváltozós modellekben a főbb klinikai adatokra, a diasztolés vérnyomásra, a testtömeg-indexre, életkorra, hemoglobinszintre, valamint NT-proBNP-re illesztettünk, a változókat az interkvartilis tartományra normalizáltuk. A 15. táblázatban megfigyelhető, hogy a vizsgált biomarkerek közül egyedül a magasabb C3a anafilatoxin szint bizonyult az NT-proBNP-től független prediktornak a halálozás és rehospitalizáció tekintetében krónikus szívelégtelenségben.

**15. táblázat: A C3a anafilatoxin és a gyulladásos biomarkerek prediktív erejének összehasonlítása receiver operating characteristics (ROC) analízis segítségével**

	<b>AUC</b>	<b>95% CI</b>	<b>Hazard ratio</b>	<b>95% CI</b>
<b>C3a</b>	0,659	0,579-0,739	1,189	1,023-1,383
<b>NT-proBNP</b>	0,692	0,618-0,767	-	-
<b>CRP</b>	0,609	0,530-0,688	0,992	0,795-1,238
<b>Interleukin-6</b>	0,660	0,576-0,744	1,118	0,848-1,473
<b>TNF-alfa</b>	0,592	0,511-0,673	1,164	0,964-1,405
<b>sTNF-RI</b>	0,629	0,549-0,709	0,970	0,808-1,165
<b>sTNF-RII</b>	0,630	0,552-0,708	0,957	0,753-1,215

A ROC görbe alatti terület (AUC), és a 95%-os konfidencia intervallum (CI) kerültek feltüntetésre

## 6. Megbeszélés

### 6.1. RDW jelentősége szívelégtelenségben

A szívbetegségek egyik leggyakoribb megnyilvánulási formája a szívelégtelenség, mely az idősödő társadalommal egyre nagyobb kihívást jelent a mindennapi orvosi gyakorlatban.

A hatékonyabb kezelés érdekében elengedhetetlenül fontos a betegség súlyosságának, prognózisának meghatározása, mely alapján a súlyosabb állapotú, speciális kezelést igénylő betegek kiválaszthatók. Mindezek mellett a minél pontosabban rizikó besoroláson túl, a prognózist meghatározó új markerek, és a változásukat eredményező kórélettani folyamatok ismerete lehetőséget nyújt újabb terápiás célok kutatására.

A fentebbiek miatt választottuk kutatásunk középpontjába krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegcsoportot. Prospektív, követéses vizsgálatot végeztünk, melynek során tanulmányoztuk a betegség progressziójával összefüggést mutató faktorokat, különös hangsúlyt helyezve a vérképre és gyulladásra.

Munkacsoportunknak sikerült elsőként Felker és munkatársai által közölt megfigyelést függetlenül igazolni, nevezetesen az RDW prognosztikai jelentőségét krónikus szívelégtelenségben. Prospektív vizsgálatunk során csökkent szisztolés bal kamra funkciójú krónikus szívelégtelen betegeket választottunk be. A primer végpontként az összhalálást és/vagy szívelégtelenség miatt kórházi felvételt határoztuk meg.

A Cox regressziós analízisek szerint az RDW független prediktora a halálzásnak, és/vagy a rehospitalizációnak. A statisztikai modellek szerint az RDW a halálzás előrejelzésében a „gold standard” NT-proBNP-től függetlenül additív módon is rendelkezik szignifikáns prediktív értékkel.

A hemoglobin nem maradt szignifikáns prediktora az eseményeknek, ha a többváltozós modellünkben többek között az RDW és NT-proBNP-re is adjusztáltunk. Eredményeink szerint az eddig ismert potens biomarkerektől, úgymint hemoglobin, NT-proBNP-től független, robusztus prognosztikai faktort igazoltunk krónikus szívelégtelenségben.

Az RDW ezek mellett a klinikai gyakorlatban is könnyen hozzáférhető, minden gépi vérkép lelet tartalmazza a vörösvérsejtek átmérőjének variációját jellemző paramétert.

Fentebbiek után magától értetődően következett a kérdés, milyen biológiai korrelációkkal rendelkezik az RDW, miért ilyen robusztus prognosztikai faktor, milyen kóreltani folyamatok befolyásolják a változását.

Következő célunk krónikus szívelégtelenségben észlelt RDW változásával összefüggést mutató laborparamétereket tanulmányozása volt.

Az irodalmi adatok alapján elsőként vizsgálta munkacsoportunk a krónikus szívelégtelenség patogenezisében szerepet játszó kórfolyamatok, mint a vérképzés, gyulladás, veseelégtelenség és tápláltságra jellemző biomarkerek és az RDW közötti összefüggést.

A statisztikai elemzéseink igazolták, hogy az RDW - a háttérben szerepet játszó fentebbi kórfolyamatok mindegyikével összefüggést mutató - integráló marker.

Saját eredményeinkből kiemelendő, hogy a legszorosabb összefüggés az RDW és szérumszolubilis transzferrin receptor, a vashiány között adódott krónikus szívelégtelenségben.

A magasabb RDW érték szignifikáns összefüggést mutatott az alacsonyabb szérumszintű vas és ferritin szintekkel, alacsony transzferrin telítettséggel, valamint a magasabb szérumszolubilis receptor szinttel a többszörös lineáris regressziós analízis során.

Ennélfogva az RDW a vashiánnyal súlyosított krónikus betegséghez társuló anémia legjellegzetesebb markerének tűnik szívelégtelenségben.

Eredményeinket támasztja alá, hogy újabb vizsgálatok igazolják szívelégtelenségben a myocardium vashiányos állapotát anémia hiányában is, ennek háttérben a cardiomyocyták csökkent transzferrin receptor 1 génexpressziója állhat, melyet mind a citokinek, mind neurohormonok befolyásolnak. (124) (60)

Magasabb RDW értékhez magasabb szérumszintű EPO szintek társultak vizsgálatunkban, mely alapján felmerül, hogy a csontvelő EPO érzékenysége károsodott.

Az RDW vizsgálatunkban az EPO szinttől független markernek bizonyult mind a halálozás (HR 1,586 (95% CI 1,288-1,951,  $\chi^2$  13,165 és  $p < 0,0001$ ), mind a halálozás és szívelégtelenség miatt újrafelvétel kombinált végpontok tekintetében. (HR 1,424 (95% CI 1,153–1,757;  $\chi^2$  8.65 és  $p = 0,003$ ).

Ezenkívül megemlítendő, hogy nem találtunk összefüggést az RDW és transzferrin szint között. Fentebbit magyarázhatja több kórfolyamat együttes eredménye, mely szerint akut fázis fehérjeként és vashiányban is magasabb a transzferrin szint, míg alultápláltságban csökkent transzferrin szint figyelhető meg. Ezek az eredményeink összhangban vannak korábbi megállapításokkal, rheumatoid arthritisben és szisztémás lupus erythematosusban RDW háttérben leírt hematológiai összefüggésekkel. (125) (126)

Szívelégtelenségben különböző kórfolyamatokat feltételezünk az anémia háttérben, többek között a gyulladást, hiányos tápláltságot, EPO termelés zavarát és társbetegségek hatását együttesen. (115)

A keringő vörösvérsejtek összességét jellemző arany standard paraméter a hemoglobin, míg az anisocytosis mértéke fejezi ki a vörösvértestek méretbeli különbözőségét, éretlen, juvenilis vörösvértestek megjelenését a perifériás vérben.

A károsodott vérképzésnek különféle lehetséges oka lehet jelen és dominálhat szívelégtelenség esetén.

Elsőként megemlítendő, hogy in vitro és in vivo vizsgálatok során rheumatoid arthritisben igazolták a vörösvértest képzés szupresszióját TNF-alfa, IL-1béta és IL-6 által. (127) (128) (129) Ezen túlmenően régen leírták a csökkent EPO termelést veseelégtelenségben (130), míg állatmodellekben igazolódott a proinflammatorikus citokinek gátló hatása a vese EPO termelésére. (131) Mindezek mellett a proinflammatorikus citokinek csökkentik a csontvelői eritroid progenitor sejtek EPO érzékenységét, ezáltal gátolják az EPO antiapoptotikus és vörösvértest éérésre kifejtett hatását (132) (133)

A megelőzően felsorolt eredmények tükrében feltételezhető, hogy miután a proinflammatorikus citokinek (különösen a TNF-alfa (91) és IL-6 (134) emelkedett szintje jellemzi a szívelégtelenséget, kézenfekvő a következtetés, hogy az anisocytosis nem csak a vashiány következtében kialakult vérszegénységet, hanem a gyulladással járó folyamatok által befolyásolt vérképzést is jellemzi.

Az eddig ismert irodalmi adatokon kívül ezek az új eredmények segítenek megérteni az RDW erőteljes prediktív jelentőségét a nem kívánatos események előrejelzése során szívelégtelenségben.



A gyulladáshoz kapcsolódó biomarkerek és RDW összefüggéseit elsőként vizsgáltuk szívelégtelenségben. A gyulladás folyamatát jellemző különböző markerek (citokinek, szolubilis citokin receptorok és akut fázis fehérjék) és RDW között szignifikáns összefüggést igazoltunk.

Továbbá a többszörös regressziós modellben történt számítások során az RDW varianciát közel 40%-ban a szolubilis TNF receptorok, TNF- $\alpha$  és IL-6 faktorok változása magyarázta. Gyulladáshoz kapcsolódó citokinek szerepét igazolták szívelégtelenség progressziójában (135), emellett befolyásolják a vasanyagcserét és csontvelő működését. (136)

A gyulladáshoz kapcsolódó szerepe van az inaktív vörösvérsejt képzés kiváltásában, melyet a magasabb RDW is igazol.

Az alultápláltság és testsúlyvesztés a szívelégtelenség halálhozát drámaian rontja különösen eredetileg túlsúlyos betegeknél. (137) (138) (139)

Az alultápláltság és RDW viszonyát tanulmányozva megállapítható, hogy szignifikáns összefüggés igazolódott az alacsonyabb összkoleszterin szint és az RDW változása között, mely a szívelégtelenség prognózisát is meghatározó újabb marker. (140)

További összefüggéseket igazoltunk a vesefunkció és RDW között, mely mind az alultápláltsággal, mind a gyulladáshoz kapcsolódó összefüggésben áll szívelégtelenségben. (141) Krónikus szívelégtelenség patofiziológiája kifejezetten heterogén, melyet a hagyományos rizikóbecslés nem tükröz, ezért az egyes kórfolyamatokat jellemző biomarkerek együttes meghatározása, multimarker rizikóbecslés javasolt. (73)

Az RDW eredményeink alapján mindezeket integráló markernek bizonyult. Az RDW szerepét 2007-2009 között megjelent cikkek alapozták meg elsőként szívelégtelenségben, koszorúér-betegségben, majd az általános populáció halálhozásában. Ma már 2000 feletti cikk szól RDW és különféle betegségek, állapotok közötti kapcsolatáról, ezek között a szívelégtelenségre vonatkozó vizsgálatunkat bemutató cikk az 5. leggyakrabban idézett tanulmány, krónikus szívelégtelenségben Felker és munkatársai által közölt első vizsgálat idézettségét követi saját közleményünk.

Tekintettel arra, hogy az RDW mérése könnyen hozzáférhető a klinikai gyakorlatban is, javasoljuk használatát és értékelését a gondozott szívelégtelen betegek állapotának követéséhez és prognózisuk megítéléséhez.

További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy az RDW érték növekedése közvetlen összefüggést mutat a szervezetben akutan vagy krónikusan zajló gyulladással. Amennyiben igazolható lenne a kapcsolat független vizsgálatokban, akkor az RDW értékére és további gyulladási markerek jelenlétére alapozott klinikai pontrendszerrel feltehetően segíteni lehetne homogén betegcsoportok definiálását. A homogén betegcsoportok felismerése és azonosítása az egyre szélesebb körben elterjedő célzott, vagy általános betegségmódosító, a gyulladási választ is csökkentő terápiák alkalmazásának lehetősége miatt lenne jelentős.

## **6.2. Von Willebrand-faktor prognosztikai jelentősége szívelégtelenségben**

Krónikus szívelégtelenségben megfigyelhető endothelium károsodás egyik korai markere az emelkedett plazma vWF szint. A továbbiakban tanulmányoztuk a vWF szint és a kemény végpontú klinikai események közötti rövid és hosszú távú kapcsolatot krónikus szívelégtelenségben.

Cox regressziós analízis segítségével vizsgáltuk a vWF prediktív értékét az 1 és 5 éves követési eredmények, halálozás és a rehospitalizáció tekintetében. A többváltozós modellekben a főbb klinikai adatokra, glomerulus filtrációs rátára, szívfrekvenciára, a testtömeg-indexre, a diasztolés vérnyomásra, nátrium, hemoglobin szintre és az életkorra illesztettük a modellt, az analízist megismételtük az NT-proBNP hozzáadásával is.

A vWF szint szignifikáns és független prediktora rövid és hosszútávú (5 éves) mortalitásnak és a rehospitalizációnak, a halálozás előre jelzésekor NT-proBNP-től függetlenül additív módon is rendelkezik szignifikáns prediktív értékkel.

### 6.3. C3a anafilatoxin prognosztikai szerepe szívelégtelenségben

Munkacsoportunk elsőként vizsgálta statisztikai szempontból megfelelően nagy esetszámmal rendelkező prospektív vizsgálat keretén belül a komplementaktivitás prognózist meghatározó szerepét szívelégtelenségben.

Clark és munkatársai 36 szívelégtelen beteg 6 hónapos követése során vizsgálták az emelkedett sC5b szint összefüggését a klinikai eseményekkel, azonban adjusztált modellt nem alkalmaztak, anafilatoxint nem vizsgálták. (101) Ezzel egyidőben Aukrust és munkatársai is leírták a fokozott szisztémás komplementaktivációt stabil krónikus szívelégtelenségben, ugyanakkor az anafilatoxin szinteket nem tanulmányozták. A 39 beteg mérési eredményein kívül klinikai eseményeket nem rögzítettek. (100) Újabb keletű vizsgálatban 118 közepesen súlyos szívelégtelen beteg 1 éves követése során az sC5b-9 szint változása összefüggést mutatott a CRP-vel, magas CRP és magas BNP csoportban fordult elő a legmagasabb halálozás, jóllehet az sC5b-9 prognosztikus szerepét nem elemezték. (142) Súlyos szívelégtelenségben is kimutatható a szisztémás komplementaktiváció, mely hosszútávon nem változott mechanikus keringéstámogatás mellett. (143) Kardiogén sokkban mechanikus keringéstámogatást követően is emelkedett anafilatoxin szintek rosszabb túlélést jelezték. (144)

Saját vizsgálatunkban 182 betegnél 75 végpont esemény következett be a 12 hónapos követési idő alatt, mely alapján elemeztük a komplementaktivációt adjusztált túlélési modellekben. Az anafilatoxin C3a egyértelműen összefüggésben áll a kombinált végpontok fokozott kockázatával (kórházi újrafelvétel szívelégtelenség miatt és halálozás). Mindezek mellett a magasabb C3a szint előre jelezte a kardiovaszkuláris események előfordulását is. A többváltozós Cox modellek eredményei szerint ezek az összefüggések függetlenek voltak az életkortól, testtömegindextől, diasztolés vérnyomástól, valamint a hemoglobin, kreatinin és NT-proBNP szintektől. Mindemellett a C3a kovariánsként illesztve a modellbe további jelentős javulást eredményezett a fenti klinikai események előrejelzésében. Az sC5b-9 komplex egyváltozós modellben határérték szignifikáns kapcsolatot mutatott a klinikai eseményekkel, míg a többváltozós túlélési elemzésben nem bizonyult szignifikánsnak.

Fentebb említettek magyarázatául szolgálhat, hogy más vizsgálatokhoz képest betegcsoportunkban magasabb arányban vettek részt súlyosabb állapotú betegek, melynek kapcsán a terminális komplement út sC5b-9 komplexe felhasználódhatott.

Számos lehetséges magyarázat merül fel a komplementaktiváció mechanizmusára szívelégtelenségben. (101) A klasszikus komplement útvonal aktivációját eredményezheti cardiomyopathiákban kimutatott autoantitestek jelenléte. (145) Közvetlenül komplement aktivációt eredményező CRP emelkedett szívelégtelenségben (146) (147) és összefüggést mutat az sC5b-9 szinttel. (142) C3a és CRP közötti említett kapcsolatot eredményeink is alátámasztják. Az elpusztult sejtekhez kötődő CRP mind a klasszikus és alternatív útvonal aktivációján keresztül előidézhetheti a környező szövetek sérülését is. Az endotoxinok is komplementaktivációt eredményeznek az ödémaképződéssel járó állapotromlás során. (88) Fentebbi megfigyelést igazolják eredményeink, melyek szerint a súlyosabb állapotú (ödémaképződést követően) betegeknél magasabb C3a szintet találtunk a stabil állapotú betegekhez képest.

Klinikai vagy szubklinikus szöveti ischaemia szívelégtelenségben a lektin út direkt aktivációját eredményezi a mannózkötő lektin (MBL) hypoxiás sejtekhez kötődésével. (148) Mindezt megerősíti, hogy munkacsoportunk vizsgálta ficolin-3 szerepét szívelégtelenségben. Alacsony ficolin-3 szint a betegség súlyosságával és halálozásával szignifikáns összefüggést mutatott. Alacsonyabb ficolin-3 szint a komplementaktiváció következtében alacsonyabb C3 anafilatoxin szinttel társult. (149)

Szívizom vérrellátási zavar és kamrafeszülés során a 70kDa hő sokkfehérje (heat shock protein - Hsp70) expressziója fokozódik, a reperfüzióval együtt megemelkedik a vérben keringő Hsp70 szint. (150) (151) Szívelégtelenség súlyosbodásával, különösen kardiális cachexiában megemelkedik a szolubilis Hsp70 szint, ami a komplementrendszer aktiválódását eredményezheti a betegség romlásával. (152) (153) (154) Ezzel összhangban álló eredményeink a Hsp70 és C3a közötti szignifikáns kapcsolatot igazolják.

Krónikus szívelégtelenségben jellemző az endothelium károsodása, amely komplement aktivációt eredményezhet. Az endothelium károsodásának egyik korai markere az emelkedett plazma vWF szint lehet (155) (156), emiatt választottuk a komplement aktivációs markereket és a vWF-t vizsgálatunk egyik célpontjának.

Mérési adataink megerősítették a komplement aktiváció és endothelium károsodás biomarkerei közötti összefüggéseket (vWF és Endothelin-1).

Veszületett immunitás és gyulladás aktivitása összefüggésben áll a szívelégtelenség progressziójával. Ebből kiindulva feltételeztük, hogy a betegség lefolyásában mindkét útvonal egyik legfontosabb meghatározója a komplementrendszer. Ezért döntöttünk az erek permeabilitását fokozó C3a anafilatoxin tanulmányozása mellett. Eredményeink csakugyan bizonyították a C3a anafilatoxin független kapcsolatát az ödémaképződéssel járó állapot rosszabbodással szívelégtelenségben.

A C3a anafilatoxin prediktív ereje és az ödémaképződéssel járó komplikációkkal mutatott összefüggések alapján megállapítható a komplement aktiváció kulcsfontosságú szerepe szívelégtelenség súlyosbodásában.

Anafilatoxinok biológiai hatásai közé tartozik a vaszkuláris permeabilitás növelése, hyperaemia mellett proinflammatorikus citokinek képződésének aktiválása. Mindezt méréseink is megerősítették szívelégtelenségben, mely szerint az emelkedett C3a anafilatoxin szint NT-proBNP-től független összefüggést mutatott az ödémaképződéssel járó állapotromlás, alacsony diasztolés vérnyomás mellett az akut fázis fehérjékkel, gyulladást elősegítő citokinekkal, valamint az endothel aktiváció stressz markerekkel. Mindezek a megfigyelések elősegíthetik a szívelégtelenség terápiájában újabb támadáspontokat célzó klinikai kutatását végzését.

Szívelégtelenség terápiájában alkalmazott immunmodulációs kezelés eredményei mostanáig nem meggyőzőek. A TNF-alfa gátló kezelés (influximab, etanercept) klinikai javulást nem eredményezett, melynek lehetséges magyarázata, hogy más citokinek patológiás hatása fennmaradt. (157) Nem specifikus és specifikus immunadszorpció, valamint az utóbbi immunglobulin G pótlással járó kezelések pozitív hemodinamikai változásokat eredményeztek. A jövő terápiás lehetőségét azonban valószínű, hogy a gyulladásos mediátorok gátlása helyett a központi szerepet játszó B-sejtek szelektív immunszuppressziója jelentheti.

## 7. Következtetések

1. Prospektív vizsgálatunk során csökkent szisztolés bal kamra funkciójú krónikus szívelégtelen betegeket választottunk be. Eredményeink szerint a krónikus szívelégtelenség súlyosbodásával a gyulladás fokozódik, vérszegénység előfordulása gyakoribb, melynek háttérében a vashiánynak jelentős szerepe lehet.

2. 12 hónapos követési idő során megállapítottuk, hogy az RDW független előrejelzője a halálozásnak vagy a rehospitalizációnak. (HR 1,28, 95% CI 1,066-1,533,  $p=0,018$ )

A statisztikai modellek szerint az RDW a halálozás előrejelzésekor a „gold standard” NT-proBNP-től függetlenül additív módon is rendelkezik szignifikáns prediktív értékkel. Munkacsoportunknak sikerült elsőként Felker és munkatársai által közölt megfigyelést függetlenül igazolni, nevezetesen az RDW prognosztikai jelentőségét krónikus szívelégtelenségben.

3. Az irodalmi adatok alapján elsőként vizsgáltam krónikus szívelégtelenség patogenezisében szerepet játszó kórfolyamatok és RDW közötti összefüggést. Szignifikáns kapcsolat igazolható a magasabb RDW érték és az alacsonyabb GFR ( $p<0,0001$ ), alacsony koleszterin ( $p<0,0001$ ) és albumin ( $p<0,0001$ ), magasabb gyulladási biomarkerek (IL-6  $p<0,0001$ , CRP  $p=0,01$ ) és az alacsonyabb vas ( $p<0,001$ ), magasabb szolubilis transferrin szaturáció ( $p<0,0001$ ) szint között.

Statisztikai elemzések igazolták, hogy az RDW egy a háttérben szerepet játszó fentebbi kórfolyamatok mindegyikével összefüggést mutató, integráló marker.

Dolgozatom eredményéből kiemelendő, hogy a legszorosabb összefüggés az RDW és szérumban szolubilis transferrin receptor ( $r^2=0,339$ ,  $p=0,003$ ), a vashiány között adódott krónikus szívelégtelenségben.

Mindezek alapján az RDW a vashiánnyal súlyosbított krónikus betegséghez társuló anémia legjellegzetesebb markerének tűnik szívelégtelenségben.

4. Szívelégtelenségben a magasabb vWF-Ag szint szignifikáns és független prediktora rövid és hosszú távú mortalitásnak és a rehospitalizációnak, a halálozás előrejelzésekor NT-proBNP-től függetlenül additív módon is rendelkezik szignifikáns prediktív értékkel, ami alapján az endothel diszfunkció szerepe igazolható szívelégtelenség progressziójában.

5. Szívelégtelenségben a magasabb C3a anafilatoxin szint szignifikáns és független prediktora a rövid távú mortalitásnak és a rehospitalizációnak. Tekintettel arra, hogy az NT-proBNP-től függetlenül is rendelkezik szignifikáns prediktív értékkel, megállapítható, hogy a szívelégtelenség progresszióban szerepet játszik komplementrendszer aktivációja is.

## 8. Összefoglalás

A szívbetegségek egyik leggyakoribb megnyilvánulási formája a szívelégtelenség, mely az idősödő társadalommal egyre nagyobb kihívást jelent a mindennapi orvosi gyakorlatban. A pontos rizikó besoroláson túl a prognózt meghatározó új markerek, és a változásukat eredményező kórélettani folyamatok ismerete lehetőséget nyújtanak újabb terápiás célok meghatározására. Prospektív, követéses vizsgálatot végeztünk, melynek során tanulmányoztuk a krónikus szívelégtelenség progressziójával összefüggést mutató faktorokat, különös hangsúlyt helyezve a vérképre, endothel aktivációra és gyulladásra. Eredményeinkkel igazoltuk az RDW rövid és hosszú távú prognosztikai jelentőségét krónikus szívelégtelenségben. A statisztikai modellek szerint az RDW a halálozás előrejelzésekor a „gold standard” NT-proBNP-től függetlenül is rendelkezik szignifikáns prediktív értékkel. Az RDW a vérképzés, gyulladás, veseelégtelenség és tápláltságra jellemző biomarkerekkel erős összefüggést mutató, integráló markernek bizonyult. Az RDW a vashiánnyal súlyosbított krónikus betegséghez társuló anémia legjellegzetesebb markerének tűnik szívelégtelenségben. Szívelégtelenségben endothel- és komplement aktiváció jelenléte igazolható. A magas vWF az NT-proBNP-től független prediktora a rövid és hosszú távú mortalitásnak és rehospitalizációnak szívelégtelenségben. Az emelkedett C3a anafilatoxin szintjén független prediktora a rövid távú mortalitásnak és rehospitalizációnak az NT-proBNP-től függetlenül, melyet munkacsoportunk igazolt elsőként prospektív vizsgálat során. Tekintettel arra, hogy az RDW mérése könnyen hozzáférhető a klinikai gyakorlatban is, javasoljuk használatát és értékelését a gondozott szívelégtelen betegek állapotának követéséhez és prognózisuk megítéléséhez. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy az RDW érték növekedése közvetlen összefüggést mutat a szervezetben akutan vagy krónikusan zajló gyulladással. Amennyiben igazolható lenne a kapcsolat független vizsgálatokban, akkor az RDW értékére és további gyulladási markerek jelenlétére alapozott klinikai pontrendszerrel feltehetően segíteni lehetne homogén betegcsoportok definiálását. A homogén betegcsoportok felismerése és azonosítása az egyre szélesebb körben elterjedő célzott, vagy általános betegségmódosító, a gyulladási választ is csökkentő terápiák alkalmazásának lehetősége miatt lenne jelentős.



## 8. Summary

One of the most common manifestations of heart disease is heart failure, which presents an increasing challenge in everyday medical practice with an aging population. In addition to the exact risk classification, the knowledge of the biomarkers that determine the prognosis and the pathophysiological processes that result in their change provide an opportunity to define new therapeutic targets. We conducted a prospective, follow-up study investigating factors associated with the progression of chronic heart failure, especially concentrated on erythropoiesis, endothelial activation, and inflammation. Our results confirmed the short- and long-term prognostic significance of RDW in chronic heart failure. According to statistical models, RDW also has a significant predictive value in predicting mortality independently of the “gold standard” NT-proBNP. RDW has been shown to be an integrative marker of biomarkers strongly associated with erythropoiesis, inflammation, renal failure, and nutrition. RDW appears to be the most characteristic marker of anemia associated with iron deficiency exacerbated by iron deficiency in heart failure.

The presence of endothelial and complement activation can be demonstrated in heart failure. High vWF is an NT-proBNP-independent predictor of short- and long-term mortality and rehospitalization in heart failure. Elevated anaphylatoxin C3a is also an independent predictor of short-term mortality and rehospitalization independent of NT-proBNP, as demonstrated by our team for the first time in a prospective study.

RDW is readily available in clinical practice, it is recommended that it be used and evaluated to monitor the condition and prognosis of heart patients who are taken care of. Further studies are needed to determine whether an increase in RDW is directly associated with acute or chronic inflammation in the body. If the association could be demonstrated in independent studies, a clinical scoring system based on RDW and the presence of additional inflammatory markers could presumably help to define homogeneous patient groups. The recognition and identification of homogeneous patient groups would be important due to the potential for the use of increasingly targeted or general disease-modifying therapies that also reduce the inflammatory response.

## 9. Irodalomjegyzék

1. **Mendez GF, Cowie MR. (2001)** The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. *Int J Cardiol.* 80(2-3):213-219.
2. **Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. (2003)** Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 289(2):194-202.
3. **Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. (2006)** Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 355(3):251-259.
4. **Tomcsányi, J, Tóth E. (2012)** Szívelégtelenség epidemiológiája es terápiaja Magyarországon a XXI. századelején. *Cardiologia Hungarica*, 42: 155–162.
5. **Stewart S, Ekman I, Ekman T, Odén A, Rosengren A. (2010)** Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004) *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* (6):573-580.
6. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, (2016)** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 37(27):2129-2200.
7. **Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. (2013)** Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol.* 168(2):1186-1194.
8. **Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. (2009)** Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med.* 122(11):1023-1028.
9. **Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. (1974)** Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 34(1):29-34.
10. **MacDonald MR, Petrie MC, Varvani F. (2008)** Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure:(CHARM) programme. *Eur Heart J.* (11):1377-1385.
11. **Voors. AA, van der Horst IC. (2011)** Diabetes: a driver for heart failure. *Heart.* 97(9):774-780.

12. **Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. (2009)** Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 11(2):130-139.
13. **Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. (2007)** Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiac Failure,* 13(8):599-608.
14. **Tang WH, Yeo PS. (2010)** Epidemiology of anemia in heart failure. *Heart Failure Clinics* 6(3):271-278.
15. **Blanc B., Finch C.A., Hallberg L., Herbert V., Lawkowitz W., and Layrisse M.:** WHO Tech Rep Ser 1968 és 1-40., pp.
16. **Cappellini MD, Motta I (2015)** Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol.* (2015) 52(4):261-269.
17. **Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. (2008)** Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 52(10):818-827.
18. **Silverberg DS, Wexler D, Blum M. (2000)** The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 35(7):1737-1744.
19. **Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. (2001)** Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* (4):955-962.
20. **Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. (2008)** Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 51(5):569-576.
21. **Herzog CA, Muster HA, Li S, Collins AJ. (2004)** Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *Journal of Cardiac Failure* 10(6):467-472.
22. **Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. (2003)** Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.*107(2):223-225.

23. **Ponikowski P1, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymlinski R, Ryan E, Wasserman SM, Baker N, Rosser D, Rosen SD, Poole-Wilson PA, Banasiak W, Coats AJ, McDonald K.** (2007) Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 49(7):753-762.
24. **van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, Lok DJ, Wasserman SM, Baker N, Rosser D, Cleland JG, Ponikowski P.** (2007). Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J.* (18):2208-2216.
25. **Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, Massie BM, Wasserman SM, Trotman ML, Sun Y, Knusel B, Armstrong P, Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) Group.** (2008) Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation.* 117(4):526-535.
26. **van der Meer P, Groenveld HF, Januzzi JL Jr, van Veldhuisen DJ.** (2009) **Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis.** *Heart.* (16):1309-1314.
27. **Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ, Committees, RED-HF és Investigators, RED-HF.** (2013) Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 368(13):1210-9..
28. **Kang J, Park J, Lee JM, Park JJ, Choi DJ.** (2016) The effects of erythropoiesis stimulating therapy for anemia in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 218:12-22.
29. **van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, van de Wal RM, Schoemaker RG, Vellenga E, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van Gilst WH.** (2005) Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation.* 112(12):1743-1747.
30. **Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, Herzog CA.** (2005) Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 45(3):391-399.

31. **Terrovitis JV, Anastasiou-Nana MI, Alexopoulos GP, Tsolakis EJ, Margari ZJ, Drakos SG, Tsagalou EP, Papazoglou P, Efentakis S, Nanas JN.** (2006) Prevalence and prognostic significance of anemia in patients with congestive heart failure treated with standard vs high doses of enalapril. *J Heart Lung Transplant.* 25(3):333-338.
32. **Glicklich D, Kapoian T, Mian H, Gilman J, Tellis V, Croizat H.** (1999) Effects of erythropoietin, angiotensin II, and angiotensin-converting enzyme inhibitor on erythroid precursors in patients with posttransplantation erythrocytosis. *Transplantation.* 68(1):62-66.
33. **Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Chiasakul T, Korpaisarn S, Erickson SB.** (2015) Renin-angiotensin system inhibitors linked to anemia: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 108(11):879-884.
34. **Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, Mancini DM.** (2003) Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 107(2):226-229.
35. **Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsagalou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE, Anastasiou-Nana MI.** (2006) Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 48(12):2485-2489.
36. **Adlbrecht C, Kommata S, Hülsmann M, Szekeres T, Bieglmayer C, Strunk G, Karanikas G, Berger R, Mörtl D, Kletter K, Maurer G, Lang IM, Pacher R.** (2008) Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur Heart J.* (19):2343-2350.
37. **Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, Smilde TD, Lipsic E, Navis G, Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ.** (2007) Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J.* (2):166-171.
38. **Cromie N, Lee C, Struthers AD.** (2002) **Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes?** *Heart.* 87(4): 377–378.
39. **Laskar SR, Dries DL.** (2003) The prognostic significance of renal dysfunction in patients with chronic systolic heart failure. *Current Cardiology Reports.* 5(3):205-210.

40. **Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, van Veldhuisen DJ.** (2000) Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 102(2):203-210.
41. **Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM.** (2006) Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J*. 151(2):457-62.
42. **Ebert BL, Bunn HF.** (1999) Regulation of the erythropoietin gene. *Blood*. 94(6):1864-1877.
43. **Tang YD, Katz SD.** (2006) Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 113(20):2454-2461.
44. **Lipšic E, van der Meer P, van Veldhuisen DJ.** (2010) Erythropoiesis-stimulating agents and heart failure. *Cardiovascular Therapeutics*. 29(4):e52-59.
45. **Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, LeJemtel TH.** (1996) Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 28(4):964-971.
46. **Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, Febo O, Ferrari R, Fucili A, Moratti R, Tramarin R, Tavazzi L.** (2005) Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 26(21):2232-2237.
47. **Iversen PO, Woldbaek PR, Tønnessen T, Christensen G.** (2002) Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 282(1):R166-172.
48. **Zhang Y, Harada A, Bluethmann H, Wang JB, Nakao S, Mukaida N, Matsushima K.** (1995). Tumor necrosis factor (TNF) is a physiologic regulator of hematopoietic progenitor cells: increase of early hematopoietic progenitor cells in TNF receptor p55-deficient mice in vivo and potent inhibition of progenitor cell proliferation by TNF alpha in vi. *Blood*. 86(8):2930-2937.
49. **Hellwig-Bürigel T, Rutkowski K, Metzen E, Fandrey J, Jelkmann W.** 1999) Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha stimulate DNA binding of hypoxia-inducible factor-1. *Blood*. 94(5):1561-1567.
50. **Jelkmann, W.** (2011) Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 589(Pt 6):1251-1258.

51. **Haase VH.** (2013) Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev.* 27(1):41-53.
52. **Weiss G, Goodnough LT.** (2005) Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* . 352(10):1011-1023.
53. **Ganz T.** (2003) Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 102(3):783-788.
54. **Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I.** (2002) The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest.* 110:1037–1044.
55. **Lewis GD, Semigran MJ, Givertz MM, Malhotra R, Anstrom KJ, Hernandez AF, Shah MR, Braunwald E.** (2016) Oral Iron Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Design and Rationale for Oral Iron Repletion Effects on Oxygen Uptake in Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 9(5) e000345.
56. **McDonagh T, Macdougall IC.** (2015) Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail.* 17(3):248-262.
57. **Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, Stoeber ZM.** (2002) Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med.* 162(4):445-449.
58. **Dec GW.** (2009) Anemia and iron deficiency--new therapeutic targets in heart failure? *N Engl J Med.* 361(25):2475-2477.
59. **Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA, Comín-Colet J.** (2014) Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 174(2):268-275.
60. **Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM.** (2011) Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* . 58(5):474-480.
61. **Georgieva Z, Georgieva M.** (1997) Compensatory and adaptive changes in microcirculation and left ventricular function of patients with chronic iron-deficiency anaemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 17(1):21-30.
62. **Jankowska EA, Ponikowski P.** (2010) Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency. *Heart Fail Clin* . 6(3):295-304.

63. **Nagao M, Matsuo Y, Kamitani T, Yonezawa M, Yamasaki Y, Kawanami S, Abe , Mukai Y, Higo T, Yabuuchi H, Takemura A, Yoshiura T, Sunagawa K, Honda H.** (2014) Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac T2\* magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 113(6):1024-1030.
64. **Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F.** (2007) Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 50(17):1657-1665.
65. **Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock S, Poole-Wilson PA, Ponikowski P és investigators, FAIR-HF committees and.** (2009) Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail.* 11(11):1084-1091.
66. **Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, Foldes G, Thum T, Majda J, Banasiak W, Missouriis CG, Poole-Wilson PA, Anker SD, Ponikowski P.** (2008) Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol.* 51(2):103-112.
67. **Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P és Investigators., FAIR-HF Trial.** (2009) Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 361(25):2436-2448.
68. **Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD13 és Investigators, CONFIRM-HF.** (2015) Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 36(11):657-668.
69. **Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P.** (2016) Effects of intravenous



iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 18(7):786-795.

70. **Clevenger B, Gurusamy K, Klein AA, Murphy GJ, Anker SD, Richards T.** (2016) Systematic review and meta-analysis of iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease: updated and abridged Cochrane review. *Eur J Heart Fail.* 18(7):774-85.

71. **Biomarkers Definitions Working Group.** (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 69(3):89-95.

72. **van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr.** (2012) Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem.* 58(1):127-138.

73. **Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J.** (2014) Multiple biomarker strategies for risk stratification in heart failure. *Clinica Chimica Acta.* 443:120-125.

74. **Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH.** (2014) Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2(5):429-436.

75. **Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, Woodward M, Patel A, McMurray J, MacMahon S.** (2014) Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail.* 2(5):440-446.

76. **Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN és Failure., Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart.** (2013) Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 34(19):1404-1413.

77. **Richards AM.** (2018) N-Terminal B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 14(1):27-39.

78. **Sharma R, Davidoff MN.** (2002) Oxidative stress and endothelial dysfunction in heart failure. *Congestive Heart Failure.* 8(3):165-172.

79. **Lip GY, Pearce LA, Chin BS, Conway DS, Hart RG.** (2005) Effects of congestive heart failure on plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin concentrations in patients with non-valvar atrial fibrillation. *Heart.* 91(6):759-563.

80. **Mastroroberto P, Chello M, Perticone F.** (1996) Elevated circulating levels of von Willebrand factor and D-dimer in patients with heart failure and mechanical prosthesis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 30(2):77-81.

81. **Chong AY, Blann AD, Patel J, Freestone B, Hughes E, Lip GY.** (2004) Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation*. 110(13):1794-1798.
82. **Chong AY, Freestone B, Patel J, Lim HS, Hughes E, Blann AD, Lip GY.** (2006) Endothelial activation, dysfunction, and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes. *Am J Cardiol*. 97(5):671-675.
83. **Chin BS, Conway DS, Chung NA, Blann AD, Gibbs CR, Lip GY.** (2003) Interleukin-6, tissue factor and von Willebrand factor in acute decompensated heart failure: relationship to treatment and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 14(6):515-521.
84. **Celis R, Torre-Martinez G, Torre-Amione G.** (2008) Evidence for activation of immune system in heart failure: is there a role for anti-inflammatory therapy? *Current Opinion in Cardiology*. 23(3):254-260.
85. **Frangogiannis NG.** (2017) The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest*. 127(5):1600-1612.
86. **Hutchinson KR, Stewart JA Jr, Lucchesi PA.** (2010) Extracellular matrix remodeling during the progression of volume overload-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 48(3):564-569.
87. **Fiore G, Suppress P, Triggiani V, Resta F, Sabba C.** (2013) Neuroimmune activation in chronic heart failure. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*. 13(1):68-75.
88. **Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD.** (1999) Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 353(9167):1838-1842.
89. **Yndestad A, Holm AM, Müller F, Simonsen S, Frøland SS, Gullestad L, Aukrust P.** (2003) Enhanced expression of inflammatory cytokines and activation markers in T-cells from patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Res*. 60(1):141-146.
90. **Dieterlen MT, John K, Reichenspurner H, Mohr FW, Barten MJ.** (2016) Dendritic Cells and Their Role in Cardiovascular Diseases: A View on Human Studies. *J Immunol Res*. 2016:5946807.

91. **Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M.** (1990) Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 323(4):236-241.
92. **Dieplinger B, Mueller T.** (2015) Soluble ST2 in heart failure. *Clin Chim Acta.* 443:57-70.
93. **Hirota H, Chen J, Betz UA, Rajewsky K, Gu Y, Ross J Jr, Müller W, Chien KR.** (1999) Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell.* 97(2):189-198.
94. **Lai NC, Gao MH, Tang E, Tang R, Guo T, Dalton ND, Deng A, Tang T.** (2012) Pressure overload-induced cardiac remodeling and dysfunction in the absence of interleukin 6 in mice. *Lab Invest.* 92(11):1518-1526.
95. **Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, Liu Y, Hoffmann U, Bauer DC, Newman AB, Kritchevsky SB, Harris TB, Butler J és Investigators, Health ABC Study.** (2010) Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol.* 55(19):2129-2137.
96. **Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD.** (2000) Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 102(25):3060-3067.
97. **Müller-Eberhard HJ.** (1988) Molecular organization and function of the complement system. *Annu Rev Biochem.* 57:321-347.
98. **Matsushita M.** (1996) The lectin pathway of the complement system. *Microbiol Immunol.* 40(12):887-893.
99. **Xu G, Feng Y, Li D, Zhou Q, Chao W, Zou L.** (2018) Importance of the Complement Alternative Pathway in Serum Chemotactic Activity During Sepsis. *Shock.* 50(4):435-441.
100. **Aukrust P, Gullestad L, Lappégård KT, Ueland T, Aass H, Wikeby L, Simonsen S, Frøland SS, Mollnes TE.** (2001) Complement activation in patients with congestive heart failure: effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment. *Circulation.* 104(13):1494-1500.

101. **Clark DJ, Cleman MW, Pfau SE, Rollins SA, Ramahi TM, Mayer C, Caulin-Glaser T, Daher E, Kosiborod M, Bell L, Setaro JF.** (2001) Serum complement activation in congestive heart failure. *Am Heart J.* 141(4):684-690.
102. **Zwaka TP, Manolov D, Ozdemir C, Marx N, Kaya Z.,** (2002) Complement and dilated cardiomyopathy: a role of sublytic terminal complement complex-induced tumor necrosis factor-alpha synthesis in cardiac myocytes. *Am J Pathol.* 161: 449–457.
103. **Zimmermann O, Kochs M, Zwaka TP, Bienek-Ziolkowski M, Höher M, Hombach V, Torzewski J.** (2007) Prognostic role of myocardial tumor necrosis factor-alpha and terminal complement complex expression in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 9(1):51-54.
104. **Trendelenburg M, Stallone F, Pershyna K, Eisenhut T, Twerenbold R, Wildi K, Dubler D, Schirmbeck L, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Sabti Z, Osswald L, Breidthardt T, Müller C.,** (2018) Complement activation products in acute heart failure: Potential role in pathophysiology, responses to treatment and impacts on long-term survival. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 7(4):348-357.
105. **Torre-Amione G.** (2005) Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 95(11A):3C-8C.
106. **Morris M, Davey FR.,** (2001) Basic examination of blood. In: *Clinical diagnosis and management by laboratory methods.* 20th ed. In: Henry JB. Philadelphia, W.B. Saunders Company. pp 544–545.
107. **Constantino BT.** (2013) Red cell distribution width, revisited. *Laboratory Medicine.* 44 (2) e2-e9.
108. **Fischbach FT, Dunning BD.** *Manual of Laboratory and Diagnostic Tests,* 8th Edition. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2009: 104-105.
109. **Sategna Guidetti C, Scaglione N, Martini S.** (2002) Red cell distribution width as a marker of coeliac disease: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 14(2):177-181.
110. **Spell DW, Jones DV Jr, Harper WF, David Bessman J.** (2004) The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer Detect Prev.* 28(1):37-42.
111. **Seitanides B, Giakoumakis G, Tsakona C.** (1988) Increased red cell volume distribution width in patients with bone marrow metastasis. *J Clin Pathol.* 41(11):1246.

112. **Grant BJ, Kudalkar DP, Muti P, McCann SE, Trevisan M, Freudenheim JL, Schünemann HJ.** (2003) Relation between lung function and RBC distribution width in a population-based study. *Chest*. 124(2):494-500.
113. **Ghali JK.** (2009) Anemia and heart failure. *Current Opinion in Cardiology*. 24(2):172-178.
114. **Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM.** (2004) Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 44(5):959-966.
115. **Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB és Investigators, CHARM.** (2007) Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 50(1):40-47.
116. **Tonelli M, Sacks F , Arnold M , Moye L , Davis B , Pfeffer M , for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators.** (2008) Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 117(2):163-168.
117. **Poludasu S, Marmur JD, Weedon J , Khan W, Cavusoglu E.** (2009) Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thrombosis and Haemostasis*. 102(3):581-587.
118. **Nabais S, Losa N, Gaspar A, Rocha S, Costa J, Azevedo P, Basto L, Pereira MA, Correia A.** (2009) Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes. *Portuguese Journal of Cardiology* . 28(9):905-924.
119. **Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, Salvagno GL, Franchini M, Guidi GC, Targher G.** (2009) Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 47(3):353-357.
120. **Ani C, Ovbiagele B.** Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci*. 277(1-2):103-108.
121. **Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA.** (2009) Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med*. 169(6):588-594.

122. **Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, Bandinelli S, Phillips CS, Yu B, Connelly S, Shlipak MG, Chaves PH, Launer LJ, Ershler WB, Harris TB, Longo DL, Guralnik JM.** (2010) Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 65(3):258-265.
123. **Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC.** (2009) Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 133(4):628-632.
124. **Tacchini L, Gammella E, De Ponti C, Recalcati S, Cairo G.** (2008) Role of HIF-1 and NF-kappaB transcription factors in the modulation of transferrin receptor by inflammatory and anti-inflammatory signals. *J Biol Chem.* 283(30):20674-20686.
125. **Das Gupta A, Hegde C, Mistri R.** (1994) Red cell distribution width as a measure of severity of iron deficiency in iron deficiency anaemia. *Indian J Med Res.* 100:177-183.
126. **Das Gupta A, Abbi A.** (2003) High serum transferrin receptor level in anemia of chronic disorders indicates coexistent iron deficiency. *Am J Hematol.* 2(3):158-161.
127. **Maury CP, Andersson LC, Teppo AM, Partanen S, Juvonen E, (1998).** Mechanism of anaemia in rheumatoid arthritis: demonstration of raised interleukin 1 beta concentrations in anaemic patients and of interleukin 1 mediated suppression of normal erythropoiesis and proliferation of human erythroleukaemia (HEL) cells in vitro. *Ann Rheum Dis.* 47(12):972-978.
128. **Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD.** (2002) Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood.* 100(2):474-482.
129. **Vreugdenhil G, Löwenberg B, Van Eijk HG, Swaak AJ.** (1992) Tumor necrosis factor alpha is associated with disease activity and the degree of anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest.* 22(7):488-493.
130. **Gabrilove JL.** (1989) Introduction and overview of hematopoietic growth factors. *Seminars in Hematology.* 6(2 Suppl 2):1-4.
131. **Jelkmann WE, Fandrey J, Frede S, Pagel H.** (1994) Inhibition of erythropoietin production by cytokines. Implications for the anemia involved in inflammatory states. *Ann N Y Acad Sci.* 718:300-309.

132. **Lacombe C, Mayeux P.** (1999) The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 14 Suppl 2:22-28.
133. **Macdougall IC, Cooper A.** (2002) The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant.* 17 Suppl 1:48-52.
134. **Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Callahan KS, Gilbert EM.** (1996) Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 77(9):723-727.
135. **Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL.** (2001) Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 103(16):2055-2059.
136. **Chiari MM, Bagnoli R, De Luca PD, Monti M, Rampoldi E, Cunietti E.** (1995) Influence of acute inflammation on iron and nutritional status indexes in older inpatients. *J Am Geriatr Soc.* 43(7):767-771.
137. **Zamora E, Díez-López C, Lupón J, de Antonio M, Domingo M, Santasmases J, Troya MI, Díez-Quevedo C, Altimir S, Bayes-Genis A.** (2016) Weight Loss in Obese Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 5(3):e002468.
138. **Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ.** (1997) Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet.* 349(9058):1050-1053.
139. **Springer J, Springer JI, Anker SD.** (2017) Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail.* 4(4):492-498.
140. **Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC.** (2002) Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail.* 8(4):216-224.
141. **Kalantar-Zadeh K, Anker SD, Horwich TB, Fonarow GC.** (2008) Nutritional and anti-inflammatory interventions in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 101(11A):89E-103E.
142. **Tanner H, Mohacsi P, Fuller-Bicer GA, Rieben R, Meier B, Hess O, Hullin R.** (2007) Cytokine activation and disease progression in patients with stable moderate chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 26(6):622-629.

143. **Clark AL, Loebe M, Potapov EV, Egerer K, Knosalla C, Hetzer R, Anker SD.** (2001) Ventricular assist device in severe heart failure: effects on cytokines, complement and body weight. *European Heart Journal*. 22(24):2275-2283.
144. **Loebe M, Gorman K, Burger R, Gage JE, Harke C, Hetzer R.** (1998) Complement activation in patients undergoing mechanical circulatory support. *ASAIO Journal*. 44(5):M340-346.
145. **Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Inselmann G, Lohse MJ, Boege F.** (1999) Autoantibodies activating human beta1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation*. 99(5):649-654.
146. **Pye M, Rae AP, Cobbe SM.** (1990) Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure. *British Heart Journal*. 63(4):228-230.
147. **Beranek JT.** (1997) C-reactive protein and complement in myocardial infarction and postinfarction heart failure. *Eur Heart J*. 18(11):1834-1836.
148. **Collard CD, Väkevä A, Morrissey MA, Agah A, Rollins SA, Reenstra WR, Buras JA, Meri S, Stahl GL.** (2000) Complement activation after oxidative stress: role of the lectin complement pathway. *Am J Pathol*. 156(5):1549-1556.
149. **Prohászka Z, Munthe-Fog L, Ueland T, Gombos T, Yndestad A, Förhécz Z, Skjoedt MO, Pozsonyi Z, Gustavsen A, Jánoskúti L, Karádi I, Gullestad L, Dahl CP, Askevold ET, Füst G, Aukrust P, Mollnes TE, Garred P.** (2013) Association of ficolin-3 with severity and outcome of chronic heart failure. *PLoS One*. 8(4):e60976.
150. **Knowlton AA, Eberli FR, Brecher P, Romo GM, Owen A, Apstein CS.** (1991) A single myocardial stretch or decreased systolic fiber shortening stimulates the expression of heat shock protein 70 in the isolated, erythrocyte-perfused rabbit heart. *The Journal of Clinical Investigation*. 88(6):2018-2025.
151. **Dybdahl B, Wahba A, Lien E, Flo TH, Waage A, Qureshi N, Sellevold OF, Espevik T, Sundan A.** (2002) Inflammatory response after open heart surgery: release of heat-shock protein 70 and signaling through toll-like receptor-4. *Circulation*. 105(6):685-690.
152. **Gombos T, Förhécz Z, Pozsonyi Z, Jánoskúti L, Prohászka Z.** (2008) Interaction of serum 70-kDa heat shock protein levels and HspA1B (+1267) gene polymorphism with disease severity in patients with chronic heart failure. *Cell Stress & Chaperones*. 13(2):199-206.



153. **Genth-Zotz S, Bolger AP, Kalra PR, von Haehling S, Doehner W, Coats AJ, Volk HD, Anker SD.** (2004) Heat shock protein 70 in patients with chronic heart failure: relation to disease severity and survival. *Int J Cardiol.* 96(3):397-401.
154. **Prohászka Z, Singh M, Nagy K, Kiss E, Lakos G, Duba J, Füst G.** (2002) Heat shock protein 70 is a potent activator of the human complement system. *Cell Stress & Chaperones.* 7(1):17-22.
155. **Bauersachs J, Widder JD.** (2008) Endothelial dysfunction in heart failure. *Pharmacological Reports.* 60(1):119-126.
156. **Hindmarsh EJ, Marks RM.** (1998) Complement activation occurs on subendothelial extracellular matrix in vitro and is initiated by retraction or removal of overlying endothelial cells. *J Immunol.* 160(12):6128-6136.
157. **Anker SD, Coats AJ.** (2002) How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol.* 86(2-3):123-130.
158. **Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL.** (2008) Anemia and heart failure: a community study. *The American Journal of Medicine.* 121(8):726-732.

## 10. Saját publikációk jegyzék

### A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

**Förhéc Z**, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Janoskuti L Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state AMERICAN HEART JOURNAL 158: 4 pp. 659-666. (2009)

**IF: 4,357**

**Forhecz Z**, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L Red cell distribution width: a powerful prognostic marker in heart failure EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE 12: 4 pp. 415-415. (2010)

**IF: 4,512**

Gombos Timea, **Forhecz Zsolt**, Pozsonyi Zoltan, Szeplaki Gabor, Kunde Jan, Fust George, Janoskuti Livia, Karadi Istvan, Prohaszka Zoltan Complement anaphylatoxin C3a as a novel independent prognostic marker in heart failure CLINICAL RESEARCH IN CARDIOLOGY 101: 8 pp. 607-615. (2012)

**IF: 3,667**

Gombos T, Mako V, Cervenak L, Papassotiriou J, Kunde J, Harsfalvi J, **Forhecz Z**, Pozsonyi Z, Borgulya G, Janoskuti L, Prohászka Z Levels of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity predict clinical events in chronic heart failure THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS 102: 3 pp. 573-580. (2009)

**IF: 4,451**

## **A disszertációtól független közlemények**

Nádasdi Ákos, Sinkovits György, Bobek Ilona, Lakatos Botond, **FörhécZ Zsolt**, Prohászka Zita Z, Réti Marienn, Arató Miklós, Cseh Gellért, Masszi Tamás, Merkely Bela, Ferdinandy Peter, ValyiNagy Istvan, Prohaszka Zoltan, Firneisz Gabor Decreased circulating dipeptidyl peptidase-4 enzyme activity is prognostic for severe outcomes in COVID-19 inpatients BIOMARKERS IN MEDICINE 16: 5 pp. 317-330. (2022)

**IF: 2,851\*\***

Sinkovits György, Réti Marienn, Müller,Veronika, Iványi Zsolt, Gál János, Gopcsa László, Reményi Péter, Szathmáry Beáta, Lakatos Botond, Szlávik János, Bobek Ilona, Prohászka Zita Z, **FörhécZ Zsolt**, Mező Blanka, Csuka Dorottya, Lisa Hurler, Kajdácsi Erika, Cervenak László, Kizsel Petra, Masszi Tamás, Vályi-Nagy István, Prohászka Zoltán Associations between the von Willebrand Factor—ADAMTS13 Axis, Complement Activation, and COVID-19 Severity andMortality THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS 122: 2 pp. 240-256. (2022)

**IF: 5,723\*\***

Sinkovits Gyorgy, Mezo Blanka, Reti Marienn, Müller Veronika, Ivanyi Zsolt, Gal Janos, Gopcsa Laszlo, Remenyi Peter, Szathmary Beata, Lakatos Botond, Szlavik Janos, Bobek Ilona, Prohaszka Zita Z, **Förhecz Zsolt**, Csuka Dorottya, Hurler Lisa, Kajdacs Erika, Cervenak Laszlo, Kizsel Petra, Masszi Tamas, Valyi-Nagy Istvan, Prohaszka Zoltan Complement Overactivation and Consumption Predicts In-Hospital Mortality in SARS-CoV-2 Infection FRONTIERS IN IMMUNOLOGY 12 Paper: 663187, 13 p. (2021)

**IF: 7,561\***

Gombos T, **Forhecz Z**, Pozsonyi Z, Janoskuti L, Prohaszka Z, Karadi I Long-Term Survival and Apolipoprotein A1 Level in Chronic Heart Failure: Interaction With Tumor Necrosis Factor alpha -308 G/A Polymorphism JOURNAL OF CARDIAC FAILURE 23: 2 pp. 113-120. (2017)

**IF: 3,942**

Pozsonyi Z, **Forhecz Z**, Gombos T, Karadi I, Janoskuti L, Prohaszka Z Copeptin (C-terminal pro Arginine-Vasopressin) is an Independent Long-Term Prognostic Marker in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction HEART LUNG AND CIRCULATION 24: 4 pp. 359-367. (2015)

**IF 1,575**

**\*,\*\*Várható IF érték**

Jenei Zsigmond M, Gombos Timea, **Foerhecz Zsolt**, Pozsonyi Zoltan, Karadi Istvan, Janoskuti Livia, Prohaszka Zoltan Elevated extracellular HSP70 (HSPA1A) level as an independent prognostic marker of mortality in patients with heart failure CELL STRESS & CHAPERONES 18: 6 pp. 809-813. (2013)

**IF: 2,537**

Prohaszka Zoltan, Munthe-Fog Lea, Ueland Thor, Gombos Timea, Yndestad Arne, **Förhecz Zsolt**, Skjoedt Mikkel-Ole, Pozsonyi Zoltan, Gustavsen Alice, Janoskuti Livia, Karadi Istvan, Lars Gullestad, Christen P Dahl, Erik T Askevold, George Fust, Pal Aukrust, Tom E Mollnes, Peter Garred Association of Ficolin-3 with Severity and Outcome of Chronic Heart Failure PLOS ONE 8: 4 Paper: e60976, 9 p. (2013)

**IF: 3,534**

Czucz J, Cervenak L, **Forhecz Z**, Gombos T, Pozsonyi Z, Kunde J, Karadi I, Janoskuti L, Prohaszka Z Serum soluble E-selectin and NT-proBNP levels additively predict mortality in diabetic patients with chronic heart failure CLINICAL RESEARCH IN CARDIOLOGY 100: 7 pp. 587-594. (2011)

**IF: 2,961**

Gombos T, **Forhecz Z**, Pozsonyi Z, Wallentin S, Papassotiriou J, Kunde J, Morgenthaler NG, Janoskuti L, Prohászka Z Adrenomedullin and endothelin-1 are related to inflammation in chronic heart failure INFLAMMATION RESEARCH 58: 6 pp. 298-305. (2009)

**IF: 1,586**

Gombos T, **FörhécZ Z**, Pozsonyi Z, Jánoskúti L, Prohászka Z Interaction of serum 70-kDa heat shock protein levels and HspA1B (+1267) gene polymorphism with disease severity in patients with chronic heart failure CELL STRESS & CHAPERONES 13: 2 pp. 199-206. (2008)

**IF: 2,238**

Jánoskúti L, **FörhécZ Z**, Keltai K, Zsáry A, Nagy E, Bodó I, Prohászka Z, Karádi I, Lengyel M Protrombotikus markerek változása pitvarfibrilláció elektromos kardioverziója után CARDIOLOGIA HUNGARICA 37: 3 pp. 166-170. (2007)

Pozsonyi Z, **FörhécZ Z**, Keltai K, Prohászka Z, Lengyel M, Jánoskúti L Alkalmas-e az NT-proBNP a pitvarfibrilláció sikeres kardioverziója után a tartós sinusritmus fennmaradásának előrejelzésére? MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 60: 6 pp. 523-529. (2007)

Janoskúti L, **ForhécZ Z**, Lengyel M Unique presentation of hypereosinophilic syndrome: Recurrent mitral prosthetic valve thrombosis without endomyocardial disease JOURNAL OF HEART VALVE DISEASE 15: 5 pp. 726-729. (2006)

**IF: 1,118**

Janoskúti L, **ForhécZ Z**, Hosszúfalusi N, Kleiber M, Walentin S, Balint O, Dúba J, Rugonfalvi-Kiss S, Romics L, Karadi I, Füst Gy, Prohászka Z High levels of C-reactive protein with low total cholesterol concentrations additively predict allcause mortality in patients with coronary artery disease EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION 35: 2 pp. 104-111. (2005)

**IF: 2,684**

**A megjelölt folyóiratok összesített impaktfaktora: 55,297**

## 11. Köszönetnyilvánítás

Legfőképpen témavezetőmnek, Prohászka Zoltán Professor Úrnak szeretném kifejezni hálámat és köszönetemet, aki mindvégig kitartott mellettem, bízott bennem és támogatott a munkám során, ami rögös utakon haladt.

Hálával tartozom Romics László Professor Úrnak, aki felvett a III. Sz. Belgyógyászati Klinikára, és úgy éreztem van helyem vidéki srácként a Klinikán, majd Karádi István Professor Úrnak, aki támogatott, hogy jó klinikus váljak belőlem és bizalma töretlen maradt felém, amit Masszi Tamás Professor Úr feltétel nélkül folytatott.

Hálásan köszönöm Jánoskuti Livia Docens Asszonynak, aki mellett a Klinikán felnőttem, minden helyzetben mellettem állt és támogatott, szívvvel és lélekkel.

Köszönöm munkatársaimnak, elsősorban Gombos Tímeának, Pozsonyi Zoltánnak, Jenei Zsigmondnak, valamint Borgulya Gábornak, hogy a közös munkánk mindenki sikere lett. Az utolsó jó tanácsokat és támogató kritikát Masszi Andrisnak köszönöm.

Köszönöm a III Sz. Belgyógyászati Klinika és Kutatólaboratórium minden egyes dolgozójának a segítségét, munkáját és türelmét.

Szeretnék köszönetet mondani a vizsgálatokban részvevő betegeknek, hogy önzetlen vállalták a kellemetlenségeket.

Végezetül szeretném hálásan megköszönni családom szerető, önzetlen támogatását, bizalmát és biztatást, mert bizony sokszor elvesztem és megbuktam.