

Một số yếu tố liên quan đến huyết khối động mạch phổi trên bệnh nhân tim bẩm sinh có tăng áp lực động mạch phổi nặng

Phan Nhật Minh*, Kim Ngọc Thanh**,***, Nguyễn Thị Mai Ngọc**, Trương Thanh Hương**,***

Bác sĩ nội trú, Bộ môn Tim mạch, Đại học Y Hà Nội*

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai**

Bộ môn Tim mạch, Đại học Y Hà Nội***

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Trong thực hành lâm sàng chúng tôi nhận thấy một số bệnh nhân tim bẩm sinh có tăng áp lực động mạch phổi nặng xuất hiện huyết khối động mạch phổi, tuy nhiên các nghiên cứu về vấn đề này còn chưa nhiều. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu tìm hiểu tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến huyết khối động mạch phổi trên bệnh nhân tim bẩm sinh có tăng áp lực động mạch phổi nặng.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang bao gồm 31 bệnh nhân tim bẩm sinh người lớn có tăng áp lực động mạch phổi nặng. Các thông tin được thu thập bao gồm: các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng, siêu âm tim qua thành ngực đánh giá cấu trúc và chức năng thất trái và thất phải, áp lực động mạch phổi tâm thu đo trên siêu âm tim được ước tính qua dòng hở van ba lá. Huyết khối động mạch phổi được xác định dựa trên phim chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi. Các đường kính gốc động mạch phổi, thân động mạch phổi, động mạch phổi phải, động mạch phổi trái được đo trên phim chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi.

Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ huyết khối động mạch phổi trong nhóm nghiên cứu là 19,4%. Phân tích hồi quy logistic đơn biến ghi nhận áp lực động mạch phổi tâm thu đo trên siêu âm tim (OR = 1,1, 95% CI: 1,01-1,23) và đường kính thân động mạch phổi đo trên cắt lớp vi tính (OR = 1,1, 95%

CI: 1,001-1,23) là các yếu tố liên quan đến nguy cơ hình thành huyết khối động mạch phổi.

Kết luận: Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ cao bệnh nhân tim bẩm sinh kèm theo tăng áp lực động mạch phổi nặng có huyết khối động mạch phổi. Áp lực động mạch phổi tâm thu đo trên siêu âm tim và đường kính thân động mạch phổi đo trên cắt lớp vi tính là các yếu tố liên quan đến nguy cơ hình thành huyết khối động mạch phổi trên bệnh nhân tim bẩm sinh có tăng áp lực động mạch phổi nặng.

Từ khóa: Tim bẩm sinh, tăng áp lực động mạch phổi, huyết khối động mạch phổi.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tim bẩm sinh (TBS) là dị tật bẩm sinh phổ biến nhất với tỷ lệ mắc ước tính khoảng 8 trên 1000 trẻ sinh ra và chiếm 28% tất cả các dị tật bẩm sinh [1]. Khoảng một nửa các trường hợp TBS là bất thường vách liên nhĩ hoặc vách liên thất (nhóm TBS có shunt trái – phải) [1]. Trong đó, nhiều trường hợp mắc TBS dạng này được phát hiện muộn, khi đã có biến chứng tăng áp lực động mạch phổi [2], [3]. Tăng áp lực động mạch phổi (TALĐMP) được coi là yếu tố tiên lượng nặng trong TBS, liên quan đến các biến chứng như suy tim phải, rối loạn đông máu, huyết khối động mạch phổi, ho máu, nhiễm trùng [3], [4]. Các nghiên cứu gần đây ghi nhận tỷ lệ huyết khối động mạch phổi ở bệnh nhân có hội chứng Eisenmenger là khoảng 20% [5], [6]. Tỷ lệ cao

xuất hiện huyết khối động mạch phổi ở bệnh nhân TALĐMP được cho là do hậu quả của tổn thương tiểu động mạch đoạn xa kèm theo phình động mạch phổi đoạn gần kết hợp với đa hồng cầu thứ phát và rối loạn đông máu [7]. Phân tích các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đặc điểm hình ảnh huyết khối trên phim chụp cộng hưởng từ và cắt lớp vi tính động mạch phổi, các nghiên cứu và báo cáo trên thế giới đã đưa ra cơ chế hình thành huyết khối động mạch phổi trên bệnh nhân TBS có TALĐMP nặng là do hiện tượng hình thành huyết khối tại chỗ ít khi do huyết khối có nguồn gốc từ nơi khác di chuyển đến [5], [8]. Một số yếu tố được ghi nhận là yếu tố liên quan đến nguy cơ hình thành huyết khối động mạch phổi ở các bệnh nhân trên bao gồm: tuổi cao, giới nữ, rối loạn chức năng tâm thu thất phải và thất trái, dòng chảy chậm trong động mạch phổi, phình động mạch phổi [5], [6]. Tại Việt Nam hiện nay, theo tìm hiểu của chúng tôi chưa có nghiên cứu tìm hiểu về huyết khối động mạch phổi trên bệnh nhân TBS có TALĐMP nặng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu tìm hiểu tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến huyết khối động mạch phổi trên bệnh nhân TBS có TALĐMP nặng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang bao gồm 31 bệnh nhân trên 18 tuổi được chẩn đoán tim bẩm sinh kèm tăng áp lực động mạch phổi nặng tại Viện Tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7 năm 2019 đến tháng 10 năm 2020.

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu khi thỏa mãn: 1) Được chẩn đoán xác định mắc TBS bằng các thăm dò hình ảnh (siêu âm tim và hoặc chụp cắt lớp vi tính tim và hoặc chụp cộng hưởng từ tim); 2) Bệnh nhân được chẩn đoán TALĐMP mức độ nặng bằng siêu âm tim; 3) Bệnh nhân trên 18 tuổi;

4) Bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi; 5) Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. Trong đó, các tiêu chuẩn chẩn đoán bất thường TBS theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh lý tim bẩm sinh người lớn của Hội Tim mạch châu Âu [9]. Tăng áp lực động mạch phổi được chẩn đoán dựa trên siêu âm tim với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 85% và 74% [10], [11]. Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi mức độ nặng trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng là áp lực động mạch phổi tâm thu được tính toán thông qua vận tốc dòng hở tối đa qua van ba lá trên 60 mmHg dựa trên hướng dẫn của Hội Siêu âm tim Hoa Kỳ và nghiên cứu của tác giả Strange [12], [13]. Huyết khối động mạch phổi được xác định dựa trên phim chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi theo tiêu chuẩn của Wittram và cộng sự [14].

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

Theo hướng dẫn của Hội Siêu âm Tim Hoa Kỳ [12], tính toán áp lực động mạch phổi tâm thu dựa trên vận tốc dòng hở tối đa qua van ba lá không áp dụng cho bệnh nhân có tắc nghẽn đường ra thất phải, hẹp động mạch phổi. Các bệnh nhân có chẩn đoán hẹp đường ra thất phải, hẹp động mạch phổi (dưới van, tại van, trên van), thiếu sản van động mạch phổi sẽ không được lấy vào nghiên cứu.

Quy trình kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Siêu âm tim qua thành ngực được thực hiện tại Viện Tim mạch, Bệnh viện Bạch Mai bằng máy siêu âm tim GE Healthcare Vivid S70. Đo đặc các chỉ số đánh giá cấu trúc và chức năng của thất trái và thất phải, áp lực động mạch phổi tâm thu dựa trên hướng dẫn của Hội Siêu âm Tim Hoa Kỳ [12], [15]. Chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi được thực hiện tại Trung tâm Điện quang, Bệnh viện Bạch Mai bằng máy chụp cắt lớp vi tính 128 dãy nhân hiệu Somatom Sensation của hãng SIEMENS. Kết quả được phân tích bởi bác sĩ chuyên khoa Chẩn đoán hình ảnh.

Các biến số và chỉ số nghiên cứu

Thông tin của bệnh nhân được thu thập tại thời điểm nhập viện, theo mẫu bệnh án nghiên cứu, bao gồm: Tuổi (năm), giới, chẩn đoán bệnh lý tim bẩm sinh, huyết áp tâm thu (mmHg), huyết áp tâm trương (mmHg), nhịp tim (chu kì/phút), cân nặng (kg), chiều cao (cm), điện tâm đồ, tổng phân tích tế bào máu, creatinin, AST, ALT, troponin T, NT-proBNP, đông máu cơ bản, D-dimer, SaO₂ đo trên khí máu. Siêu âm tim qua thành ngực được thực hiện để đánh giá cấu trúc và chức năng thất trái và thất phải, áp lực động mạch phổi tâm thu ước tính qua dòng hở van ba lá, sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu (TAPSE) đo trên siêu âm M-mode. Huyết khối động mạch phổi được xác định dựa trên phim chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi. Các đường kính gốc động mạch phổi, thân động mạch phổi, động mạch phổi phải, động mạch phổi trái được đo trên phim chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi.

Phân tích và xử lý số liệu

Các chỉ số nghiên cứu được thống kê và phân tích bằng phần mềm thống kê STATA. Các biến liên tục được mô tả dưới dạng $X \pm SD$, các biến rời rạc được mô tả dưới dạng tỷ lệ %. Kiểm định T-test, Mann-Whitney test, χ^2 -test, Fisher's Exact test được phân tích với giá trị $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê. Phân tích hồi quy logistic đơn biến để tìm hiểu mối liên quan của các yếu tố với nguy cơ hình thành huyết khối động mạch phổi.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y học. Các thông tin của đối tượng nghiên cứu đều được giữ bí mật và chỉ nhằm phục vụ mục đích nghiên cứu khoa học.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

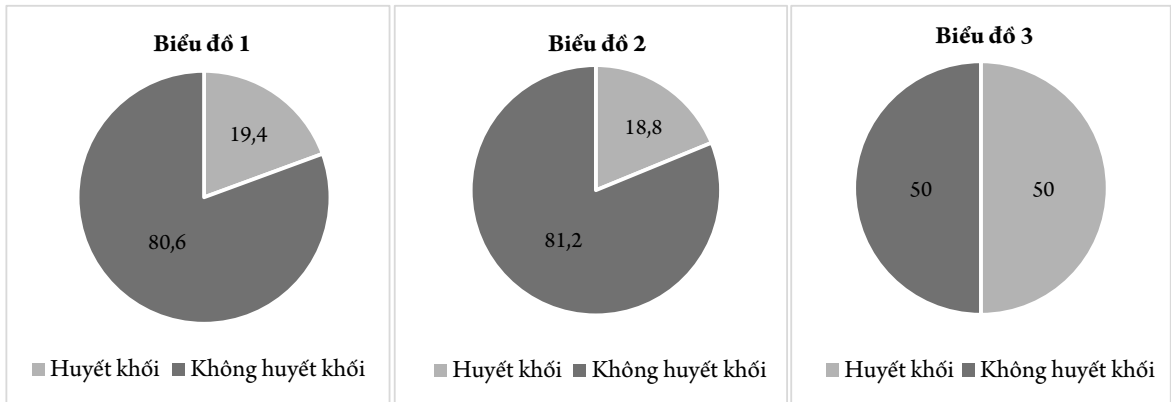
Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Độ tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là $40,5 \pm 16,4$ năm trong đó 64,5% là nữ. Về phân bố bệnh lý tim bẩm sinh, thông liên nhĩ là bệnh lý phổ biến nhất (51.6%), tiếp đến là thông liên thất (19.4%) và còn ống động mạch (19.4%). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	$X \pm SD$ hoặc n (%)
Tuổi (năm)	$40,5 \pm 16,4$
Nữ (%)	20 (64,5)
Nhịp tim (nhịp/phút)	$92,9 \pm 19,8$
Huyết áp tâm thu (mmHg)	$121 \pm 20,4$
Huyết áp tâm trương (mmHg)	$73,5 \pm 12,3$
BMI (kg/m ²)	$21,7 \pm 2,3$
Ho máu (%)	0 (0)
Khó thở NYHA III-IV (%)	41,9
Số lượng hồng cầu (T/l)	$5,6 \pm 1,5$
Hemoglobin (g/l)	$159,3 \pm 32,5$
Hematocrit	$0,49 \pm 0,11$
Số lượng bạch cầu (G/l)	$7,4 \pm 2$
Creatinin (μ mol/l)	$75,4 \pm 17,8$
AST (U/l)	$31,1 \pm 11,6$
ALT (U/l)	$28,3 \pm 18,8$
NT-proBNP (ng/l)	$3994,2 \pm 6684$
SaO ₂ (%)	$90,6 \pm 5,3$
Phân suất tổng máu thất trái (%)	$61,4 \pm 12,4$
TAPSE (mm)	$19 \pm 4,8$
ALDMP tâm thu đo trên siêu âm tim	$102,2 \pm 25,2$
Đường kính gốc động mạch phổi (mm)	$37,8 \pm 7$
Đường kính thân động mạch phổi (mm)	$45,8 \pm 10,2$
Đường kính động mạch phổi phải (mm)	$33,3 \pm 8,9$
Đường kính động mạch phổi trái (mm)	$29,7 \pm 6,6$

Tỷ lệ huyết khối động mạch phổi trong nghiên cứu



Biểu đồ 1, 2, 3 lần lượt thể hiện tỷ lệ huyết khối động mạch phổi trong các nhóm bệnh nhân chung (n=31), bệnh nhân có thông liên nhĩ (n=16) và có thông liên thất (n=6)

Trong 31 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 6 bệnh nhân có huyết khối động mạch phổi tương ứng chiếm 19,4% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Trong 6 bệnh nhân có huyết khối động mạch phổi có 3 bệnh nhân bị thông liên nhĩ, 3 bệnh nhân còn lại bị thông liên thất. Tỷ lệ huyết khối động mạch phổi trong các bệnh lý thông liên nhĩ và thông liên thất được thể hiện trong biểu đồ 2, 3.

Các yếu tố liên quan đến huyết khối động mạch phổi

Chúng tôi thực hiện phân tích hồi quy logistic đơn biến để tìm hiểu các yếu tố liên quan đến huyết khối động mạch phổi trên bệnh nhân tim bẩm sinh có tăng áp lực động mạch phổi nặng. Trong phân tích hồi quy logistic đơn biến, chúng tôi ghi nhận áp lực động mạch phổi tâm thu đo trên siêu âm tim và đường kính thân động mạch phổi đo trên cắt lớp vi tính là các yếu tố liên quan đến nguy cơ hình thành huyết khối động mạch phổi (Bảng 3).

Bảng 3. Phân tích hồi quy logistic đơn biến các yếu tố liên quan đến huyết khối động mạch phổi

Chỉ số	OR	95% CI	p
Tuổi (năm)	1,02	0,96-1,08	0,507
SaO ₂ (%)	0,85	0,71 - 1,01	0,067
Phản suất tổng máu thất trái (%)	1,02	0,94-1,12	0,603
TAPSE (mm)	0,92	0,74-1,14	0,436
ALDMP tâm thu đo trên siêu âm tim (mmHg)	1,11	1,01 – 1,23	0,037
Đường kính thân động mạch phổi (mm)	1,11	1,001 – 1,23	0,041

BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nữ chiếm ưu thế hơn với tỷ lệ nữ chiếm 64,5%. Đặc điểm phân bố này cũng tương tự các nghiên cứu trên thế giới: nghiên cứu REVEAL (nữ chiếm 78%) [16], Broberg (nữ chiếm 67,3%) [5]. Một số giả thuyết đã được đưa ra nhằm giải thích tỷ lệ bệnh nhân nữ gặp nhiều hơn trong tăng áp lực động mạch phổi như: vai trò của các hormon estrogen và testosterone trong bệnh lý tăng áp lực động mạch phổi, một số yếu tố có thể liên quan đến tăng áp lực động mạch phổi thường gặp hơn ở nữ giới (bệnh lý tự miễn, tiếp xúc với tế bào thai nhi trong thời kì mang thai...) [17].

Tỷ lệ huyết khối động mạch phổi

Huyết khối động mạch phổi là biến chứng thường gặp trên bệnh nhân tim bẩm sinh có tăng áp lực động mạch phổi nặng. Trong nghiên cứu của Silversides trên bệnh nhân tim bẩm sinh có hội chứng Eisenmenger, tỷ lệ huyết khối động mạch phổi chiếm khoảng 21% [6]. Nghiên cứu của Broberg, huyết khối động mạch phổi chiếm 20 % trong nhóm bệnh nhân trên [5]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự các nghiên cứu trên với tỷ lệ bệnh nhân có huyết khối động mạch phổi chiếm 19,4%.

Bệnh nhân tim bẩm sinh có tăng áp lực động mạch phổi nặng không những có nguy cơ đáng kể bị huyết khối động mạch phổi mà còn gặp các vấn đề liên quan đến ho máu, chính điều đó đã tạo ra những thách thức trong điều trị, đặc biệt là vấn đề sử dụng thuốc chống đông. Vì vậy nghiên cứu các yếu tố liên quan đến sự hình thành huyết khối động mạch phổi có vai trò quan trọng trong dự phòng và quản lý nhóm bệnh nhân này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận bệnh lý tim bẩm sinh mắc chủ yếu huyết khối động mạch phổi là thông liên nhĩ và thông liên thất. Nghiên cứu của tác giả

Broberg [5] cũng ghi nhận thông liên nhĩ, thông liên thất là các bệnh lý thường gặp có huyết khối động mạch phổi. Một nghiên cứu phân tích gộp trên 164 396 trẻ sinh ra có bệnh lý tim bẩm sinh ghi nhận thông liên thất, thông liên nhĩ là 2 bệnh lý tim bẩm sinh thường gặp nhất đồng thời 2 bệnh lý trên đều thuộc nhóm tim bẩm sinh có shunt trái-phải [1]. Khi có dòng shunt trái-phải sẽ làm tăng lưu lượng máu lên phổi, quá trình này kéo dài sẽ dẫn đến rối loạn chức năng nội mạc và tái cấu trúc thành động mạch phổi, hậu quả của các biến đổi trên làm tăng sức cản mạch phổi và áp lực động mạch phổi [18]. Quá trình này tiến triển lâu dài sẽ dẫn đến tăng áp lực động mạch phổi nặng làm tăng nguy cơ hình thành huyết khối động mạch phổi. Điều này giải thích cho các kết quả tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác.

Áp lực động mạch phổi tâm thu đo trên siêu âm tim

Phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy áp lực động mạch phổi tâm thu đo trên siêu âm tim (OR = 1,1, 95% CI: 1,01-1,23) là yếu tố liên quan đến nguy cơ hình thành huyết khối động mạch phổi. Trong bệnh lý tăng áp lực mạch phổi, các mạch máu phổi bị biến đổi và tái cấu trúc gây ra tăng áp lực động mạch phổi và sức cản mạch phổi dẫn đến các tổn thương giải phẫu bệnh của mạch máu: xơ hóa lớp áo trong, phì đại lớp áo giữa, tổn thương dạng lưới và huyết khối tại chỗ [19], [20]. Áp động mạch phổi và sức cản mạch phổi tăng làm tăng hậu gánh thất phải, quá trình trên nếu kéo dài sẽ gây nên rối loạn chức năng và suy thất phải. Chúng tôi đưa ra giả thuyết rằng quá trình tăng áp lực động mạch phổi nặng trong thời gian kéo dài làm tổn thương các mạch máu phổi kèm theo với rối loạn chức năng thất phải dẫn đến tăng nguy cơ hình thành huyết khối động mạch phổi. Mặt khác, chính huyết khối động mạch phổi sau khi được hình thành cũng là một yếu tố làm tăng áp lực động

mạch phổi do làm cản trở dòng chảy trong động mạch phổi.

Đường kính thân động mạch phổi đo trên cắt lớp vi tính

Phân tích hồi quy logistic đơn biến ghi nhận đường kính thân động mạch phổi đo trên cắt lớp vi tính (OR = 1,1, 95% CI: 1,001-1,23) là yếu tố liên quan đến nguy cơ hình thành huyết khối động mạch phổi. Nghiên cứu của các tác giả khác [5], [6] cũng cho kết quả tương tự. Dưới tác động của áp lực động mạch phổi tăng cao, cấu trúc elastin và collagen của động mạch phổi bị biến đổi kết hợp với quá trình tái cấu trúc thành mạch dẫn đến giãn dẫn động mạch phổi [21]. Tổn thương cấu trúc trong đó có nội mạc mạch máu là một trong những điều kiện thuận lợi để hình thành huyết khối. Đường kính của thân động mạch phổi tăng lên trong nhóm có huyết khối gợi ý vai trò của yếu tố này trong đánh giá mức độ tổn thương cấu trúc

mạch máu phổi trên bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi nặng.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 31 bệnh nhân tim bẩm sinh người lớn có tăng áp lực động mạch phổi nặng, trong đó có 6 trường hợp có huyết khối động mạch phổi chiếm tỷ lệ 19,4%. Kết quả nghiên cứu cho thấy áp lực động mạch phổi tâm thu đo trên siêu âm tim, đường kính thân động mạch phổi đo trên cắt lớp vi tính là các yếu tố liên quan đến nguy cơ hình thành huyết khối động mạch phổi trên bệnh nhân tim bẩm sinh có tăng áp lực động mạch phổi nặng. Trong tương lai chúng tôi đề xuất thực hiện các nghiên cứu tiếp theo để tìm hiểu mức độ ảnh hưởng của các yếu tố này lên khả năng mắc huyết khối động mạch phổi nhằm mục đích nâng cao hiệu quả điều trị bệnh nhân tim bẩm sinh có tăng áp lực động mạch phổi nặng.

ABSTRACT

Factors relating to pulmonary thrombosis in adult congenital heart disease with severe pulmonary arterial hypertension.

Objective: In clinical practice, we found that several adult congenital heart disease with severe pulmonary arterial hypertension patients develop pulmonary thrombosis, but there are not many studies on this issue. Our research aims to find out the incidence and factors relating to pulmonary thrombosis in adult congenital heart disease with severe pulmonary arterial hypertension.

Methods: This is a cross sectional study, including 31 adult congenital heart disease with severe pulmonary arterial hypertension patients. Information were collected, including: clinical features and laboratory characteristics, evaluating structure and function of left and right ventricle using transthoracic echocardiography, assessing systolic pulmonary artery pressure depend on tricuspid regurgitant jet velocity. Pulmonary thrombosis is determined by using CT pulmonary angiography. Diameters of the root and main pulmonary artery, right and left pulmonary artery are measured by using CT pulmonary angiography.

Results: The incidence of pulmonary thrombosis was 19,4%. By logistic regression analysis, variables associate with thrombus were systolic pulmonary artery pressure measured by echocardiography (OR = 1,1, 95% CI: 1,01-1,23) and diameter of main pulmonary artery measured by CT pulmonary angiography (OR = 1,1, 95% CI: 1,001-1,23).

Conclusions: A high proportion of adult congenital heart disease with severe pulmonary arterial hypertension patients have pulmonary thrombosis. Systolic pulmonary artery pressure measured by echocardiography and diameter of main pulmonary artery measured by CT pulmonary angiography are factors relating to pulmonary thrombosis in adult congenital heart disease with severe pulmonary arterial hypertension.

Keywords: Adult congenital heart disease, severe pulmonary arterial hypertension, pulmonary thrombosis.

TÀI LIỆU THAM KHẢO.

1. van der Linde D., Konings E.E.M., Slager M.A. và cộng sự. (2011). Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *J Am Coll Cardiol*, **58**(21), 2241–2247.
2. Lowe B.S., Therrien J., Ionescu-Ittu R. và cộng sự. (2011). Diagnosis of Pulmonary Hypertension in the Congenital Heart Disease Adult Population. *J Am Coll Cardiol*, **58**(5), 538–546.
3. Pascall E. và Tulloh R.M. (2018). Pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Future Cardiol*, **14**(4), 343–353.
4. Mak S.M., Strickland N., và Gopalan D. (2017). Complications of pulmonary hypertension: a pictorial review. *Br J Radiol*, **90**(1070), 20160745.
5. Broberg C.S., Ujita M., Prasad S. và cộng sự. (2007). Pulmonary Arterial Thrombosis in Eisenmenger Syndrome Is Associated With Biventricular Dysfunction and Decreased Pulmonary Flow Velocity. *J Am Coll Cardiol*, **50**(7), 634–642.
6. Silversides C.K., Granton J.T., Konen E. và cộng sự. (2003). Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol*, **42**(11), 1982–1987.
7. Kaldarárová M., Šimková I., Valkovičová T. và cộng sự. (2013). Pulmonary thromboembolism in congenital heart defects with severe pulmonary arterial hypertension. *Cor Vasa*, **55**(2), e170–e175.
8. Broberg C. (2004). Massive pulmonary artery thrombosis with haemoptysis in adults with Eisenmenger's syndrome: a clinical dilemma. *Heart*, **90**(11), e63–e63.
9. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S.V. và cộng sự. (2020). 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*, ehaa554.
10. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L. và cộng sự. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, **37**(1), 67–119.
11. Ni J.-R., Yan P.-J., Liu S.-D. và cộng sự. (2019). Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, **9**(12), e033084.
12. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. và cộng sự. (2010). Guidelines for the Echocardiographic

Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, **23**(7), 685–713.

13. Strange G., Playford D., Stewart S. và cộng sự. (2012). Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart*, **98**(24), 1805–1811.

14. Wittram C., Maher M.M., Yoo A.J. và cộng sự. (2004). CT Angiography of Pulmonary Embolism: Diagnostic Criteria and Causes of Misdiagnosis. *RadioGraphics*, **24**(5), 1219–1238.

15. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. và cộng sự. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, **28**(1), 1-39.e14.

16. Frost A.E., Badesch D.B., Barst R.J. và cộng sự. (2011). The Changing Picture of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the United States. *Chest*, **139**(1), 128–137.

17. Pugh M.E. và Hemnes A.R. (2010). Pulmonary hypertension in women. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, **8**(11), 1549–1558.

18. D'Alto M. và Mahadevan V.S. (2012). Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev*, **21**(126), 328–337.

19. Simonneau G., Galiè N., Rubin L.J. và cộng sự. (2004). Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, **43**(12), S5–S12.

20. Humbert M., Guignabert C., Bonnet S. và cộng sự. (2019). Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*, **53**(1), 1801887.

21. Kreibich M., Siepe M., Kroll J. và cộng sự. (2015). Aneurysms of the Pulmonary Artery. *Circulation*, **131**(3), 310–316.