



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Eglė Noreikaitė, VI kursas, 13 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Plaučių arterijos embolija nėštumo metu

Pulmonary Embolism in Pregnancy

Darbo vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

Vilnius, 2025

egle.noreikaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

TURINYS	2
SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA.....	4
SUMMARY	4
RAKTAŽODŽIAI	5
ĮVADAS.....	6
LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA	7
LITERATŪROS APŽVALGA.....	8
1.1 Epidemiologija	8
1.2 Patofiziologija.....	10
1.3 Rizikos veiksniai	12
1.4 Diagnostika.....	16
1.5 Gydymas.....	25
1.6 Profilaktika	30
1.7 Ilgalaikės komplikacijos.....	33
IŠVADOS	35
LITERATŪRA	36
PRIEDAI	43

SANTRUMPOS

ADTL – aktyvintas dalinis tromboplastino laikas

ACOG – Amerikos akušerių ir ginekologų koledžas (angl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*)

ASH – Amerikos hematologų draugija (angl. *American Society of Hematology*)

CPO – cezario pjūvio operacija

EKG – elektrokardiograma

ESC – Europos kardiologų draugija (angl. *European Society of Cardiology*)

GVT – giliųjų venų trombozė

KHSS – kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas

KMI – kūno masės indeksas

KT – kompiuterinė tomografija

KTa – kompiuterinės tomografijos angiografija

LTPH – lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija

MMMh – mažos molekulinės masės heparinai

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

NFH – nefrakcionuotas heparinas

PATE/PE – plaučių arterijos tromboembolija/plaučių embolija

PESI – plaučių embolijos sunkumo indeksas (angl. *Pulmonary Embolism Severity Index*)

PTS – potrombozinis sindromas

RCOG – Karališkasis akušerių ir ginekologų koledžas (angl. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*)

SPECT – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (angl. *Single photon emission computed tomography*)

TNS – tarptautinis normalizuotas standartas

UG – ultragarsinis tyrimas

VTE – veninė tromboembolija

VV – veikimo vienetai

SANTRAUKA

Plaučių embolija yra svarbi nėščiųjų ir gimdyvių sergamumo ir mirtingumo priežastis, dažniausiai išsivystanti dėl trombų, susidariusių apatinės galūnės ar dubens giliosiose venose, embolizacijos. Nėštumo metu moters organizme vykstantys fiziologiniai pokyčiai didina plaučių embolijos riziką, ypač trečiame nėštumo trečdalyje ir pogimdyminiu laikotarpiu. Diagnozuoti šią patologiją nėštumo metu dėl nespecifinės klinikos ir vaizdinių tyrimų ribotumo yra sudėtinga, tačiau kuriami algoritmai, skirti būtent nėščiosioms. Svarbiausi diagnostiniai plaučių embolijos tyrimai yra kompiuterinės tomografijos angiografija bei plaučių scintigrafija.

Mažos molekulinės masės heparinai yra pagrindinis mažos ir vidutinės rizikos plaučių embolijos gydymo būdas. Didelės rizikos atvejais taikoma sisteminė trombolizė, perkutaninė kateterinė ar chirurginė embolektomija, tačiau jos susijusios su komplikacijomis. Profilaktika antikoagulantais yra ypatingai svarbi didelės rizikos moterims, pavyzdžiui, anksčiau sirgusioms venine tromboembolija ar turinčioms trombofiliją. Nefarmakologinių priemonių efektyvumas mažinant ilgalaikių komplikacijų dažnį dar tiriamas. Nors diagnostikos ir gydymo metodų pažanga pagerino plaučių embolijos išeitį, vis dar išlieka aukštos kokybės tyrimų ir standartizuotų rekomendacijų poreikis.

SUMMARY

Pulmonary embolism is a significant cause of pregnancy-related morbidity and mortality. It is typically caused by embolised thrombi, originating in the deep veins of the lower extremities or pelvis. Physiological changes during pregnancy significantly increase the risk of pulmonary embolism, particularly in the third trimester and postpartum. Diagnosing this condition remains challenging because of non-specific clinical signs and limitations of certain imaging modalities. However, diagnostic algorithms tailored specifically for pregnant patients are currently being developed. The most important diagnostic tools for pulmonary embolism are computed tomography angiography and lung scintigraphy.

Low molecular weight heparin is the first-choice treatment for low and moderate risk embolism. In severe cases, thrombolysis, catheter-based or surgical pulmonary embolectomy may be necessary, but they are associated with significant risks. Thromboembolic prophylaxis is of key importance, especially for women with previous venous thromboembolism or thrombophilia. The effectiveness of non-pharmacological measures in reducing the incidence of long-term complications is still being studied. Despite advances in diagnostic and treatment methods, there remains a need for high-quality research and pregnancy-specific standardised guidelines.

RAKTAŽODŽIAI

Veninė trombembolija. Plaučių arterijos tromboembolija. Giliųjų venų trombozė. Nėštumas. Epidemiologija. Patofiziologija. Rizikos veiksniai. Diagnostika. Gydymas. Prevencija. Ilgalaikės komplikacijos.

IVADAS

Ūminė plaučių arterijos tromboembolija (PATE, angl. *pulmonary embolism, PE*) yra gyvybei pavojinga būklė, kai kitoje organizmo vietoje susidaręs krešulys užkemša pagrindinę plaučių arteriją ar jos šakas. Dažniausia okliuzijos priežastis yra iš apatinių galūnių giliųjų venų atkeliavęs trombas, tačiau retais atvejais plaučių emboliją gali sukelti oras, riebalai ar naviko ląstelės (1). Veninė tromboembolija (VTE, angl. *venous thromboembolism, VTE*) yra trečia pagal dažnį širdies ir kraujagyslių liga pasaulyje ir apima giliųjų venų trombozę (GVT, angl. *deep vein thrombosis, DVT*) bei plaučių tromboemboliją (2). Kadangi PATE dažniausiai yra GVT pasekmė, šių dviejų būklių epidemiologija, patofiziologija ir valdymo strategijos yra susijusios. Šiame darbe VTE sąvoka daugiausiai vartojama aptariant epidemiologiją, patofiziologiją, rizikos veiksnius bei profilaktiką, o klinika, diagnostika bei gydymas išskiriami abiemis klinikinėms būklėms atskirai. Trombozės, pažeidžiančios paviršines kojų venas ir kitas venines kraujotakas (pvz., smegenų, mezenterinių, inkstų, kepenų ar vartų venas) bei retos embolijos (pvz., vaisiaus vandenimis, oru ar riebalais) nėra apžvelgiamos.

Nėščiosios turi didesnę VTE riziką dėl fiziologinių pokyčių, sukeliančių hiperkoaguliacijos būseną organizme, siekiant apsaugoti moterį nuo galimo kraujo netekimo. Nėštumas VTE riziką padidina maždaug 4 kartus, lyginant su nesilaukiančiomis moterimis, ir ši rizika yra didžiausia trečiuoju nėštumo trečdaliu ir pogramdyminiu laikotarpiu (3–5). Nors GVT yra dažnesnė būklė, PATE kelia žymiai didesnę riziką ir yra viena iš pagrindinių nėščiųjų mirties priežasčių visame pasaulyje (6,7). Diagnozuojant ir gydant plaučių emboliją nėštumo metu, susiduriama su unikaliais iššūkiais. Nespecifinė klinika, dažnai persidengianti su įprastais fiziologinio nėštumo pokyčiais, bei siekis užtikrinti motinos ir vaisiaus saugumą atliekant diagnostinius tyrimus skatina ieškoti optimalaus diagnostinio algoritmo. Be to, kyla neaiškumų dėl gydymo taktikos pasirinkimo didelės rizikos pacientėms bei tikslių profilaktikos indikacijų.

Šios literatūros apžvalgos tikslas – pateikti išsamią plaučių arterijos embolijos nėštumo metu epidemiologiją, patofiziologiją, rizikos veiksnius, kliniką, diagnostiką, gydymą bei prevenciją.

Pasiekti šiam tikslui buvo išsikelti šie uždaviniai:

1. Apžvelgti plaučių embolijos epidemiologiją, patofiziologiją ir rizikos veiksnius, būdingus nėščiosioms.
2. Pateikti naujausias plaučių embolijos diagnostikos ir gydymo nėštumo metu rekomendacijas.
3. pristatyti mokslškai pagrįstas plaučių arterijos embolijos prevencines strategijas, siekiant pagerinti išeitis nėščiųjų populiacijoje.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Atliekant plaučių embolijos epidemiologijos, patofiziologijos, rizikos veiksnių ir ilgalaikių komplikacijų literatūros apžvalgą „PubMed“, „ScienceDirect“ ir „Google Scholar“ duomenų bazėse ieškoti straipsniai anglų kalba naudojant šiuos raktažodžius ir jų derinius: „veninė tromboembolija“, „plaučių embolija“, „giliųjų venų trombozė“, „nėštumas“, „epidemiologija“, „patofiziologija“, „rizikos veiksniai“, „kompliakacijos“. Straipsnių publikacijos data nebuvo ribojama. NAGRINĖTOS sisteminės apžvalgos, analitiniai stebėjimo tyrimai, išplėstinės literatūros apžvalgos.

Renkant informaciją apie plaučių embolijos diagnostiką, gydymą ir prevenciją pirmiausia apžvelgtos akušerijos, kardiologijos, hematologijos ir pulmonologijos medicininių draugijų rekomendacijos, skirtos nėščiųjų populiacijai. Naudotos 2018 m. Europos kardiologų draugijos (ESC) gairės, 2019 m. Europos kardiologų draugijos ir Europos respiratologų draugijos (ERS) gairės, 2018 m. Amerikos hematologų draugijos (ASH) gairės, 2015 m. Karališkojo akušerių ir ginekologų koledžo (RCOG) gairės, 2019 m. Lietuvos akušerių ginekologų draugijos metodika, 2020 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto, Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos, Lietuvos intensyviosios terapijos draugijos ir Lietuvos branduolinės medicinos draugijos rekomendacijos. Taip pat „PubMed“, „Google Scholar“ ir „ScienceDirect“ duomenų bazėse ieškoti straipsniai anglų kalba, paskelbti nuo 2014 metų. Naudoti šie raktažodžiai ir jų deriniai: „veninė tromboembolija“, „plaučių embolija“, „giliųjų venų trombozė“, „nėštumas“, „diagnostika“, „gydymas“, „prevencija“. Pirmenybė skirta sisteminėms apžvalgoms ir metaanalizėms, taip pat įtraukti eksperimentiniai klinikiniai tyrimai, analitiniai stebėjimo tyrimai, kitų specialistų draugijų rekomendacijos.

LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Epidemiologija

Venų tromboembolija, apimanti giliųjų venų trombozę ir plaučių emboliją, yra svarbi sergamumo ir mirtingumo priežastis visame pasaulyje. Mokslinės literatūros duomenimis, VTE dažnis bendrojoje populiacijoje svyruoja tarp 7,9–26,9 atvejų 10 tūkst. asmenų, GVT: 5,3–16,2 atvejų 10 tūkst. asmenų, o PATE: 3,9–11,5 atvejų 10 tūkst. asmenų (8). Sergamumas yra šiek tiek didesnis tarp vaisingo amžiaus moterų (16–44 metų), lyginant su panašaus amžiaus vyrais, tuo tarpu tarp vyresnių nei 45 metų amžiaus asmenų VTE dažniau pasireiškia vyrams (9,10). Didėjant amžiui, PATE sudaro vis didesnę veninių tromboembolijų dalį abiejoms lytims (8,10). Remiantis 25 metų populiacinės studijos duomenimis, nuo 1985 iki 2009 m. metinis pirmą kartą nustatytos venų tromboembolijos atvejų dažnis beveik padvigubėjo, o pirmą kartą nustatytos PATE – beveik patrigubėjo (11). Tobulėjant diagnostikai, ilgėjant vidutinei gyvenimo trukmei ir vyresnio amžiaus asmenų kiekiui, plaučių embolija tampa vis aktualesne medicinine problema.

VTE lemia sudėtinga genetinių ir aplinkos rizikos veiksnių sąveika. Pastebėta, kad VTE dažnesnė tarp afroamerikiečių ir europiečių kilmės asmenų, retesnė tarp azijiečių ir indėnų (12–15). Iš dalies šiuos skirtumus galima priskirti VTE diagnostikos ir sveikatos sistemų išsivystymo netolygumams. Reikšmės turi ir genetika, pavyzdžiui, tam tikros mutacijos, siejamos su didesne veninių tromboembolijų rizika, yra dažnesnės specifinėse populiacijose (16). Leiden V faktoriaus ir protrombino G20210A mutacija yra dažniau stebima Europos populiacijose, o didelis FVIII, didelis von Willebrand faktoriaus ir mažas baltymo C kiekis – tarp afroamerikiečių (16). Aplinkos rizikos veiksniai, tokie kaip nutukimas, imobilizacija po sudėtingų operacijų bei hormoninės kontracepcijos vartojimas yra labiau būdingi Vakarų pasauliui (16).

Bendrojoje moterų populiacijoje tik apie 2–2,4 proc. VTE atvejų yra susiję su nėštumu (5). Kita vertus, vaisingo amžiaus moterų populiacijoje (< 47 metų amžiaus) 16 proc. registruotų VTE yra siejamos su nėštumu (5). Tarp visų VTE, pasireiškiančių nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu, GVT sudaro maždaug 75–80 proc. visų atvejų, o PATE arba PATE kartu su GVT apie 20–25 proc. (17). Epidemiologiniai duomenys rodo nuo praeito šimtmečio sumažėjusį, o pastaruosius porą dešimtmečių stabilų veninės tromboembolijos nėštumo metu dažnį. 1959–1960 metais su nėštumu susijusių VTE dažnis buvo 59 atvejai 10 tūkst. nėštumų (18). Šiuolaikiniai sergamumo VTE nėštumo metu rodikliai yra žymiai mažesni. Kourlaba *et al.* metaanalizėje, nagrinėjusioje 20 tyrimų (iš viso apie 95 mln. moterų), bendras su nėštumu susijusios VTE dažnis buvo 1,2 atvejo 1000 gimdymų, 0,68 proc. atvejų baigėsi mirtimi (19). Specifiškai PATE dažnis siekė 0,4 atvejo 1000 gimdymų, PATE mirštamumas – 2 proc. (19). Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) atliktas NIS (*The National Inpatient Sample*) tyrimas nagrinėjo 37,5 mln. su nėštumu susijusių hospitalizacijų, įvykusių 2007–

2015 m. (6). Iš 37 524 314 su nėštumu ir gimdymu susijusių hospitalizacijų, 6 333 pacientės (0,02 proc.) turėjo ūminės PATE diagnozę. Per šį laikotarpį stebėtas didėjantis gretutinių ligų ir rizikos veiksnių, tokių kaip hipertenzija, nutukimas ir rūkymas, paplitimas, tačiau ūminės PATE rodikliai reikšmingai nepasikeitė (18,01 atvejų 100 tūkst. hospitalizacijų 2007 m., lyginant su 19,36 atvejų 100 tūkst. hospitalizacijų 2015 m.) (6). Apskritai, veninės tromboembolijos nėščiosioms pasireiškia 4–5 kartus dažniau nei nesilaukiančioms moterims (5).

Duomenys apie rizikos pasiskirstymą skirtingais nėštumo trečdaliais keitėsi. Praeito šimtmečio tyrimais teigta, jog VTE rizika yra panaši visu nėštumo laikotarpiu, tačiau svarbu pastebėti, kad dauguma tyrimų buvo atlikti su nedideliu skaičiumi nėščiųjų (20,21). Didesnės apimties tyrimai patvirtina, kad VTE rizika trečiąjį nėštumo trečdalį yra 4–9 kartus didesnė nei kitais trečdaliais (3–5). Vidutiniškai 20 proc. VTE atvejų nustatomi pirmąjį nėštumo trečdalį, 20 proc. – antrąjį ir apie 50 proc. – trečiąjį (5). Laipsniškai nėštumo metu didėjanti VTE rizika gali būti siejama su naujų papildomų veiksnių atsiradimu. Nėštumo pradžioje hiperkoaguliaciją sukelia hormoniniai pokyčiai. Vėliau didėjanti gimda didina fizinį spaudimą dubens venoms, slopina kraujotaką ir sukelia santykinę venų stenozę. Nėštumo pabaigoje sumažėjęs judrumas dar labiau paskatina VTE vystymąsi (5). Didžiausia VTE rizika fiksuojama pogimdyminiu laikotarpiu. Per pirmuosius 3 mėn. po gimdymo veninės trombozės rizika yra iki 60 kartų didesnė nei nesilaukiančioms moterims, o pati didžiausia rizika stebima 1–2 sav. po gimdymo (3,22,23). Be to, giliųjų venų trombozė yra dominuojantis fenotipinis VTE pasireiškimas iki gimdymo (88 proc. VTE atvejų), o PATE yra dažnesnė po gimdymo (42 proc. VTE atvejų) (23).

VTE, pasireiškusi kaip PATE, yra pavojinga, didelės rizikos būklė. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, plaučių embolija lemia 3,2 proc. nėščiųjų ir gimdyvių mirčių pasaulyje ir yra viena iš penkių dažniausių mirties priežasčių, susijusių su nėštumu (po kraujavimo, nėščiųjų hipertenzinių būklių, sepsio bei nėštumo nutraukimo komplikacijų) (7). Išsivysčiusiose šalyse plaučių embolija sudaro didesnę dalį mirčių (13,8 proc.) nei besivystančiose (3,1 proc.) (7). JAV 2008–2017 m. plaučių embolija nėštumo metu lėmė beveik dešimtadalį visų nėščiųjų ir gimdyvių mirčių, Olandijoje bei Didžiojoje Britanijoje 2013–2017 m. atitinkamai 17,5 proc. ir 15,2 proc. (24,25). Afrikoje plaučių embolijos sukeltos mirtys siekia 2,1–3,2 proc., pietų Azijoje 2,2 proc., Lotynų Amerikoje 3,2 proc. (7). Tokius skirtumus tarp skirtingų geografinių regionų galima sieti su geresne veninės tromboembolijos ir PATE diagnostika Vakarų šalyse, be to, besivystančiose šalyse dėl nepakankamo sveikatos paslaugų prieinamumo ir finansavimo vis dar žymiai daugiau gimdyvių miršta dėl kraujavimo bei sepsio (7). Visgi nors PATE nėštumo metu yra pavojinga gyvybei būklė, mokslinių tyrimų duomenimis, pastaruosius penkis dešimtmečius mirčių skaičius mažėja (26,27). Samuelson *et al.* teigimu, šią tendenciją lėmė diagnostikos ir gydymo tobulėjimas bei efektyvus trombotrofikų taikymas (27).

1.2 Patofiziologija

Venines tromboembolijas lemia trombų susidarymas veninėje sistemoje. Veniniai trombai dažniausiai susiformuoja apatinių galūnių venų sinusuose ir vožtuvų kišenėse, ant endotelio paviršiaus, ir yra sudaryti iš trombocitų, eritrocitų, leukocitų ir fibrino (28). Tradiciškai, veninių trombų susidarymo procesą apibūdina Virchovo triada: kraujagyslės endotelio pažeidimas, hiperkoaguliacija ir kraujo tėkmės stazė. Dauguma išskiriamų VTE rizikos faktorių veikia bent per vieną iš Virchovo triados aspektų (29).

Kraujagyslės endotelio pažaida

Nepageidaujami kraujagyslių endotelio funkcijos pokyčiai, nulemti pažaidos, yra svarbi veninės tromboembolijos patogenezės dalis. Endotelio ląstelės ne tik atlieka barjerinę funkciją tarp kraujo ir kitų organizmo audinių, bet ir pačios sekretuoja mediatorius, kurie veikia kraujagyslių tvirtumą, pralaidumą, koaguliaciją bei fibrinolizę (30). Dėl endotelio antitrombotinio paviršiaus, kuris stabdo trombocitų adheziją ir krešėjimą, yra įmanoma nuolatinė kraujo tėkmė. Nepažeistos venos paviršiuje yra membraninių baltymų, endotelio baltymo C receptorių, audinių faktoriaus inhibitorių ir panašių į hepariną proteoglikanų, kurie veikia kaip antikoagulantai (29). Taip pat, sintetinamas azoto oksidas (NO) ir prostaciklinai, kurie lemia vazodilataciją bei slopina trombocitų agregaciją (29). Endotelio pažeidimas (trauma, uždegimas) sutrikdo šiuos antikoaguliacinius mechanizmus ir skatina protrombotinių molekulių raišką, pvz., audinių faktoriaus, P-selektino, E-selektino, Von Vilebrando faktoriaus (29). Trombocitai ir leukocitai jungiasi prie endotelio paviršiaus, ekspresuojami P ir E selektinai, audinių faktorių ir aktyvuojama krešėjimo kaskada (28,31).

Normalaus nėštumo metu padidėjus cirkuliuojančio kraujo tūriui, kraujagyslės patiria didesnę apkrovą ir yra lengviau pažeidžiamos kraujyje cirkuliuojančių citokinų ir augimo faktorių (32). Didėjančią širdies minutinį tūrį įprastomis sąlygomis padeda atsverti didesnė NO sintezė. Endotelio sintetinamas NO lemia sisteminę vazodilataciją, taip mažindamas periferinį pasipriešinimą (33). Šio širdies ir kraujagyslių sistemos adaptacinio mechanizmo sutrikimas nėštumo metu yra siejamas su didelės rizikos nėščiųjų patologinėmis būklėmis, pvz., preeklampsija, nėščiųjų hipertenzija, gestaciniu diabetu bei vaisiaus augimo sulėtėjimu (33). Manoma, kad preeklampsiją ir venines tromboembolijas sieja sudėtingi trombocitų ir endotelio aktyvacijos bei endogeninių antikoagulantų sintezės sutrikimai (34). Mokslinių tyrimų duomenimis, moterims, sergančioms preeklampsija, GVT ir PATE rizika nėštumo metu, pogimdyminiu laikotarpiu ir vėliau yra didesnė nei sveikoms nėščiosioms (34). Endotelio pažaida taip pat galima natūralaus gimdymo ar cezario pjūvio operacijos metu (35).

Veninė stazė

Nėštumo metu vykstant hormoniniams pokyčiams, didėja motinos kraujo tūris ir širdies minutinis tūris. Nėščiosios cirkuliuojančio kraujo tūris pradeda didėti 6–8 nėštumo savaitę, ir galiausiai būna net 30–50 proc. didesnis nei nesilaukiančios moters (32). Nėštumui progresuojant, auganti gimda didina fizinį spaudimą dubens venoms, slopina kraujotaką ir sukelia veninę stazę, ją skatina ir sumažėjęs judrumas ar imobilizacija (5). Dėl sulėtėjusios kraujo tėkmės kaupiasi prokoaguliacinės molekulės, slopinama natūraliai antikoaguliacinė endotelio struktūra ir lengviau vystosi trombozė (36).

Pastebėta, jog nėštumo metu giliųjų venų trombozė dažniau būna proksimaliai kairiojoje apatinėje galūnėje, kitaip nei ne nėštumo metu, kai GVT dažniau stebima blauzdų venose, nepriklausomai nuo pusės (37,38). Be to, nėštumo metu ir iškart po nėštumo 10–12 proc. GVT randama dubens venose, o ne nėštumo metu taip nutinka mažiau nei 1 proc. atvejų (39). Manoma, kad GVT nėštumo metu dominuoja kairiojoje pusėje bei dubenyje dėl santykinės kairiosios bendrosios klubinės venos stenozės ir veninės stazės, nulemtos padidėjusios gimdos, tačiau tiksliai priežastis nėra žinoma (40). Moterims, kurios patiria GVT nėštumo pradžioje, kai gimda dar nėra didelė, ar moterims, vartojančioms kontraceptikus, taip pat dažnesnė proksimalinė kairiosios pusės GVT, tad keliama hipotezė, jog hormonai yra dar vienas svarbus faktorius, lemiantis veninės stazės susidarymą šioje anatomicinėje srityje (41).

Hiperkoaguliacija

Normalaus nėštumo metu vyksta reikšmingi pokyčiai visuose hemostazės aspektuose: didėja daugumos krešėjimo faktorių koncentracija, mažėja natūralių antikoagulantų ir silpnėja fibrinolizė (42). Antikoaguliacinio baltymo antitrombino kiekis nėštumo metu sumažėja 20–30 proc. ir normalizuojasi per 3 paras po gimdymo (43). Be to, kraujyje daugėja estradiolio ir lipidų (cholesterolio ir trigliceridų), kurie yra siejami su krešėjimo sistemos aktyvacija (44). Šie pokyčiai nėščiosios organizme nulemia fiziologinę hiperkoaguliacinę būklę, kuri padeda palaikyti normalią placentos funkciją bei paruošia organizmą kraujo netekimui gimdymo metu, tačiau gali padidinti veninės tromboembolijos riziką (42).

PATE išsivystymas

Pirminiame formavimosi etape trombai apatinių galūnių giliosiose venose dar nėra prisitvirtinę prie kraujagyslių endotelio, todėl jie gali atsiskirti, per apatinę tuščiąją veną patekti į dešiniąją širdies pusę ir užkimšti plaučių arteriją (31). Čia atkeliavę trombai jau vadinami embolais, o jų sukelta patologija – plaučių arterijos (trombo)embolija. PATE sukeliantys embolai gali būti įvairaus dydžio: nuo mažų, kurie okliuzuoja tik segmentines ar subsegmentines arterijas, iki didelių, užkemšančių plaučių arterijos bifurkaciją (vadinamasis „jojantis“ trombas) ir visiškai sutrikdančių plaučių kraujotaką (45). Maži embolai dažnai ištirpsta spontaniškai ir gali būti kliniškai nereikšmingi.

Tuo tarpu dideli embolai gali sukelti didelės apimties plaučių kraujagyslių užsikimšimą, padidinti apkrovą dešinėje širdyje ir sukelti hemodinamikos nestabilumą bei mirtį. Be to, tromboembolai bei pažeistas endotelis patys išskiria įvairius vazoaktyvius mediatorius, kurie didina plaučių kraujagyslių pasipriešinimą ir skatina plautinės hipertenzijos vystymąsi (45). Kompleksiška šios būklės patofiziologija lemia klinikinių simptomų įvairovę ir apsunkina diagnostiką.

1.3 Rizikos veiksniai

Veninės sistemos tromboembolijos, t.y., GVT ir PATE, yra multifaktorinės būklės. Nors kai kurie VTE atvejai išsivysto be jokios akivaizdžios pagrindinės priežasties, dažniausiai randamas vienas ar daugiau rizikos veiksnių, galinčių sukelti arba paskatinti VTE atsiradimą (46). Tai gali būti įgimtos organizmo patologijos ar įgytos klinikinės būklės. Didėjant predisponuojančių faktorių skaičiui, didėja ir tromboembolijos rizika (47). Rizikos veiksnių įvertinimas leidžia paskirti optimalią tromboprolifaktiką ir sumažinti VTE ir jų komplikacijų dažnį. Ne visi nustatyti veiksniai sukelia vienodą VTE riziką, todėl, remiantis didelės apimties mokslinių tyrimų rezultatais, pagal 2019 m. Europos kardiologų draugijos (ESC) ūminės plaučių embolijos diagnostikos ir valdymo gaires, jie yra skirstomi į mažos rizikos (kai šansų santykis < 2), vidutinės rizikos (kai šansų santykis 2–9) ir didelės rizikos (kai šansų santykis > 10) (46).

1 lentelė. Veninės tromboembolijos rizikos veiksniai bendrojoje populiacijoje (46)

Didelės rizikos veiksniai	Vidutinės rizikos veiksniai	Mažos rizikos veiksniai
Apatinės galūnės kaulų lūžis	Artroskopinė kelio sąnario operacija	Gulimas režimas > 3 dienas
Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo ar prieširdžių virpėjimo/plazdėjimo (per paskutinius 3 mėn.)	Autoimuninės ligos	Cukrinis diabetas
Klubo ar kelio sąnario protezas	Kraujo perpylimas	Arterinė hipertenzija
Didelė trauma	Centrinės venos kateteris	Ilgas sėdėjimas (> 4 val. kelionė automobiliu ar lėktuvu)
Miokardo infarktas (per paskutinius 3 mėn.)	Intraveniniai kateteriai	Vyresnis amžius ≥ 65 m.

1 lentelė (tęsinys). Veninės tromboembolijos rizikos veiksniai bendrojoje populiacijoje. (46)

Persirgta veninė tromboembolija	Chemoterapija	Laparoskopinė chirurgija
Nugaros smegenų pažeidimas	Stazinis širdies nepakankamumas ar kvėpavimo nepakankamumas	Nutukimas
	Eritropoezę stimuliuojantys vaistai	Nėštumas
	Menopauzinė hormonų terapija	Venų varikozė
	Pagalbinis apvaisinimas	
	Geriamųjų kontraceptikų vartojimas	
	Pogimdyminis laikotarpis	
	Infekcija (ypač plaučių uždegimas, šlapimo takų infekcija ir ŽIV)	
	Uždegiminė žarnų liga	
	Vėžys (ypač metastazavęs)	
	Insultas su paralyžiumi	
	Paviršinių venų trombozė	
	Trombofilija	

Pagal ESC gaires, skirtas bendrajai populiacijai, normalus fiziologinis nėštumas yra mažos rizikos veiksnys, o pogimdyminis laikotarpis bei pagalbinis apvaisinimas – vidutinės rizikos veiksniai. (46) Visgi ne visi bendrieji veiksniai yra aktualūs nėštumo laikotarpiu ir, atvirkščiai, nėščiosios turi specifinių rizikos faktorių, kurie nėra taikytini bendrajai populiacijai. Dalies rizikos veiksnių svarba yra moksliskai ištirta būtent nėštumo laikotarpiu.

Persirgta VTE ir trombofilija

Du svarbiausi VTE rizikos veiksniai nėštumo metu yra anksčiau persirgta veninė tromboembolija ir trombofilija. 15–25 proc. tromboembolinių reiškinių nėštumo metu yra pasikartojantys (t.y. moteris jau sirgo GVT ar PATE prieš nėštumą) (48). Įgimta trombofilija

nustatoma iki 20–50 proc. moterų, kurioms VTE pasireiškia nėštumo metu ir po gimdymo (49). Pomp *et al.* MEGA tyrimo duomenimis, moterims, neturinčioms V faktoriaus Leideno mutacijos, nėštumas ir laikotarpis po gimdymo padidino venų trombozės riziką 9 kartus. Nėščiosioms, turinčioms Leideno faktorių, VTE rizika padidėjo 52 kartus. Kitos, protrombino 20210A, mutacijos nešiotojoms su nėštumu susijusios venų trombozės rizika buvo 31 kartą didesnė, lyginant su mutacijos neturinčiomis moterimis (3).

Nutukimas

Nutukimas (kūno masės indeksas (KMI) ≥ 30 kg/m²) bei antsvoris (KMI 25–29,9 kg/m²) yra svarbūs rizikos veiksniai VTE išsivystymui nėštumo metu. KMI > 40 kg/m² bendrojoje populiacijoje yra susijęs su vėlesne PATE diagnoze priėmimo skyriuje (50). Mokslinių tyrimų duomenimis, didėjantis nutukimo laipsnis tiesiogiai koreliuoja su didesne nėščiosios rizika susirgti VTE (51). Be to, daugiau nei pusė nėščiųjų, mirusių nuo PATE Jungtinėje Karalystėje 2003–2008 m., buvo nutukusios (52,53).

Pagalbinis apvaisinimas

Pagal ESC ūminės plaučių embolijos diagnostikos ir valdymo gaires, pagalbinis apvaisinimas yra laikomas vidutinės rizikos veiksniu (46). VTE rizika po pagalbinio apvaisinimo Rova *et al.* kohortinio tyrimo duomenimis padidėja beveik tris kartus, lyginant su bendrąja nėščiųjų populiacija (54). Didžiausia rizika nustatyta pirmuoju nėštumo trečdaliu – VTE dažnis moterims, kurioms buvo atliktas pagalbinis apvaisinimas, buvo maždaug 10 kartų didesnis nei bendrojoje nėščiųjų populiacijoje. Antrame ir trečiame nėštumo trečdalyje VTE rizika po pagalbinio apvaisinimo nebuvo didesnė. Moterims su sunkia pagalbinio apvaisinimo komplikacija – kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromu (KHSS) – VTE rizika pirmąjį nėštumo trečdalį buvo 100 kartų didesnė nei natūraliu būdu pastojusioms moterims (54). Goualou *et al.* sisteminė apžvalga nustatė 2–3 kartus didesnę VTE riziką po pagalbinio apvaisinimo, lyginant su natūraliu pastojimu (55). Su KHSS susijusių VTE dažnis buvo $<0,001$ proc., tromboembolijos rizika patyrus šią komplikaciją buvo didesnė nei po pagalbinio apvaisinimo be KHSS, bet statistiškai nereikšminga (55).

Amžius

Bendrojoje populiacijoje amžius yra žinomas ir svarbus rizikos faktorius VTE išsivystyme, tačiau mokslinių tyrimų rezultatai nėštumo laikotarpiu yra skirtingi. Kourlaba *et al.* metaanalizė nustatė teigiamą koreliaciją tarp motinos amžiaus ir VTE pasireiškimo (19). Sultan *et al.* kohortiniame tyrime nėštumo laikotarpiu VTE dažnis nedidėjo su amžiumi, tačiau po gimdymo 35 metų ir vyresnėms moterims PATE rizika buvo 70 proc. didesnė nei 25–34 metų amžiaus moterims (4). Lindqvist *et al.* ir Liu *et al.* nenustatė didesnės VTE rizikos, izoliuotai susijusios tik su amžiumi (26,56). Vyresnėms nei 35 m. nėščiosioms labiau būdingi papildomi rizikos veiksniai, pvz., širdies ligos, nutukimas ir CPO, kurie gali prisidėti prie didesnės bendros VTE rizikos vyresnėms

nėščiosioms (26,56). Įprastai tarptautinėse nėštumo būklių diagnostikos ir gydymo rekomendacijose amžius > 35 m. yra išskiriamas kaip rizikos veiksnys (49).

Gretutinės būklės

Sultan *et al.* kohortinio tyrimo duomenimis, venų varikozė, uždegiminės žarnų ligos, šlapimo takų infekcija ir jau anksčiau diagnozuotas diabetas yra susiję su padidėjusia VTE rizika nėštumo laikotarpiu (4). Kiti svarbūs rizikos veiksniai: sisteminė raudonoji vilkligė, antifosfolipidinis sindromas, rūkymas, širdies ligos, didelės apimties operacija, nėščiųjų hipertenzija ir preeklampsija (26,56,57).

Gimdymo komplikacijos

Svarbiausi VTE rizikos veiksniai pogimdyminiu laikotarpiu: negyvagimio gimimas, pogimdyminis kraujavimas (> 1 litro kraujo netekimas arba transfuzijos poreikis), priešlaikinis gimdymas ir cezario pjūvio operacija (CPO) (4). Po CPO VTE rizika yra didesnė apie 5 kartus (56).

2 lentelė. Veninės tromboembolijos rizikos veiksniai nėštumo metu ir pogimdyminiu laikotarpiu. Karališkojo akušerių ir ginekologų koledžo gairės (49)

Prieš nėštumą egzistavę rizikos veiksniai	Su nėštumu ir gimdymu susiję rizikos veiksniai	Naujai nėštumo metu atsiradę arba praeinantys rizikos veiksniai
Anksčiau persirgta VTE arba šeiminė VTE anamnezė (VTE pirmos eilės giminaičiui)	Daugiavaisis nėštumas	Chirurginė procedūra nėštumo metu ar pogimdyminiu laikotarpiu, pvz., apendektomija
Trombofilija (įgimta ir įgyta)	Preeklampsija dabartinio nėštumo metu	Galūnės kaulų lūžis nėštumo metu
Gretutinės ligos: vėžys, širdies nepakankamumas, aktyvi SRV, uždegiminė poliartropatija, UŽL, nefritinis sindromas, I tipo diabetas su nefropatija, pjautuvinė anemija, intraveninių narkotikų vartojimas	Cezario pjūvio operacija	Užsitęsęs nėščiųjų pykinimas ir vėmimas (lot. <i>Hyperemesis gravidarum</i>), dehidratacija

2 lentelė (tęsinys). Veninės tromboembolijos rizikos veiksniai nėštumo metu ir pogimdyminiu laikotarpiu. Karališkojo akušerių ir ginekologų koledžo gairės (49)

Amžius > 35 m.	> 24 val. trunkantis gimdymas	Pagalbinis apvaisinimas, kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas (tik pirmame nėštumo trečdalyje)
Nutukimas ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)	Instrumentinis gimdymas (naudojant reples ar vakuuminį ekstraktorių)	Hospitalizacija ar imobilizacija ≥ 3 dienas
3 ir daugiau gimdymų	Negyvagimis	Sisteminė infekcija (jei reikia intraveninių antibiotikų ar hospitalizacijos, pvz., pneumonija, pielonefritas)
Rūkymas	Priešlaikinis gimdymas	Ilga kelionė (> 4 val.)
Simptominės varikozinės venos (su flebitu, edema ir t.t.)	Gausus kraujavimas po gimdymo (netekta > 1 l kraujo arba yra transfuzijos poreikis)	
Paraplegija		

Santrumpos: VTE – veninė tromboembolija, SRV – sisteminė raudonoji vilkligė, UŽL – uždegiminės žarnų ligos, KMI – kūno masės indeksas.

1.4 Diagnostika

PATE ir GVT simptomai

Nėščiųjų PATE ir GVT klinika yra panaši į bendrosios populiacijos, tačiau diagnostika yra apsunkinta, nes kai kurie požymiai ir simptomai, pvz., dispnėja, tachikardija, kojų tinimas, gali būti stebimi ir fiziologinio nėštumo metu. Dažniausi PATE simptomai: staiga atsiradęs dusulys, kraujo atkosėjimas, krūtinės skausmas, sąmonės praradimas, kolapsas (58). Sinkopė ar pre-sinkopė siejama su hemodinaminiu nestabilumu ir didesnės rizikos PATE (59). GVT įprastai pasireiškia vienos pusės apatinės galūnės skausmu, tinimu, apatinės pilvo dalies skausmu (esant dubens venų trombozei) (58).

Kadangi > 85 proc. GVT atvejų nėštumo metu pasireiškia kairėje pusėje (dėl kairiosios klubinės venos suspaudimo), šios kojos patinimas turėtų kelti daugiau įtarimo. Klubinės venos trombozė gali pasireikšti izoliuotu sėdmenų, kirkšnies, šono ar pilvo skausmu (60).

Klinikinės PATE tikimybės įvertinimas

Egzistuoja kelios klinikinės skalės, pvz., Ženevos (angl. *Geneva*) bei Velso (angl. *Wells*), skirtos įvertinti PATE tikimybę bendrajai populiacijai ir pasirinkti tolesnę ištyrimo taktiką (3 ir 4 lentelės). Kaip jau aptarta anksčiau, nėščiosios turi didesnę PATE tikimybę ir papildomų rizikos veiksnių, į kuriuos šios skalės neatsižvelgia, tad jų patikimumas šiai specifinei populiacijai išlieka ginčytinas. Righini *et al.* bei O'Connor *et al.* tyrimų duomenimis, ir Ženevos, ir Velso skalės leidžia saugiai atmesti PATE nėštumo metu ir išvengti perteklinio kompiuterinės tomografijos angiografijos naudojimo (61,62). Touhami *et al.* ir Goodacre *et al.* teigimu, šių skalių panaudojimas yra ribotas ir tiksliai neidentifikuoja visų PATE atvejų nėščiosioms. (63,64)

2021 m. buvo pristatyta nėštumui pritaikyta Ženevos skalė (angl. *Pregnancy-Adapted Geneva Score, PAG*), vertinanti PATE klinikinę tikimybę (65). Vertinant pagal šią skalę, balai skaičiuojami, jeigu randami šie veiksniai: amžius ≥ 40 metų, apatinių galūnių operacija arba lūžis pastarąjį mėnesį, persirgta GVT arba PATE, vienos pusės apatinės galūnės skausmas, hemoptizė, apatinės galūnės jautrumas ir vienos pusės edema bei širdies susitraukimų dažnis > 110 k./min. Iš viso galima surinkti nuo 0 iki 20 balų. Pacientės suskirstomos į turinčias mažą (0–1 balas), vidutinę (2–6 balai) arba didelę (≥ 7 balai) PATE klinikinę tikimybę, pagal tai sprendžiama tolesnė ištyrimo taktika (65). PAG yra potencialiai galingesnis įrankis, lyginant su įprasta Ženevos skale, nustatant nėščių pacienčių klinikinę PATE tikimybę (atitinkamai AUC, angl. *area under curve*: 0,795 ir AUC: 0,684). Vis dėlto, autoriai nurodo, kad reikalingi tolesni perspektyviniai tyrimai įrodyti skalės efektyvumui, todėl PAG kol kas nėra rekomenduojama naudoti rutiniškai (65).

Kol nėra specifinio įrankio, skirto įvertinti PATE klinikinę tikimybę būtent nėščiosioms, dauguma specialistų draugijų laikosi požiūrio, kad skalės, skirtos bendrajai populiacijai, turi daugiau naudos nei visiškas jų nenaudojimas, ypač jei papildomai atsižvelgiama į nėštumo rizikos veiksnius. Lietuvos akušerių ginekologų draugijos metodika pirmenybę teikia Velso skalei. Suskaičiavus > 4 balus, PATE rizika vertinama kaip didelė, iškart leidžiama terapinė mažos molekulinės masės heparinų (MMMH) dozė ir atliekamas tolesnis ištyrimas. Surinkus ≤ 4 balus, MMMH dar neleidžiami, pirmiau atliekami tyrimai (66). 2019 m. ESC gairės rekomenduoja diagnostinį PATE įvertinimą validuotais metodais. Nėra patikslinta specifinė skalė, kurią reikėtų naudoti klinikinei tikimybei įvertinti, minimos Velso, Ženevos skalės bei nėščiosioms adaptuotas YEARS algoritmas (aptariamas toliau) (46,60). Pasak Karališkojo akušerių ir ginekologų koledžo (RCOG) gairių, šiuo metu dar trūksta perspektyvinių tyrimų, patvirtinančių PATE tikimybės skalių naudojimą, tad jų naudojimas klinikinėje praktikoje turėtų būti atsargus (58).

3 lentelė. Ženevos plaučių embolijos klinikinės tikimybės skalė (46)

Kriterijai	Balai
Persirgta PATE ar GVT	3
Širdies susitraukimų dažnis:	
• 75–94 k./min.	3
• ≥ 95 k./min.	5
Operacija arba lūžis per paskutinį mėnesį	2
Kraujo atkosėjimas	2
Aktyvi onkologinė liga	2
Vienos pusės apatinės galūnės skausmas	3
Skausmas palpuojant apatinės galūnės venas ir vienpusė edema	4
Amžius > 65 m.	1
Maža tikimybė	0–3
Vidutinė tikimybė	4–10
Didelė tikimybė	≥ 11
ARBA	
PATE mažai tikėtina	0–5
Tikėtina PATE	≥ 6

Santrumpos: PATE – plaučių tromboembolija, GVT – giliųjų venų trombozė.

4 lentelė. Velso plaučių embolijos klinikinės tikimybės skalė (66)

Kriterijai	Balai
Rizikos veiksniai:	
• Persirgta veninė tromboembolija	1,5
• Neseniai buvusi operacija ar nejudrumas	1,5
• Onkologinė liga	1
Simptomai:	
• Kraujo atkosėjimas	1
• Širdies susitraukimų dažnis >100 k./min.	1,5
• Giliųjų venų trombozės klinikiniai požymiai	3
Nėra kitų ligų, kurios galėtų sukelti panašius simptomus	3
PATE mažai tikėtina	0–4
PATE tikimybė didelė	> 4

Santrumpos: PATE – plaučių tromboembolija.

Laboratoriniai tyrimai

Iš laboratorinių tyrimų PATE diagnozei atmesti ar įtarti bendrojoje populiacijoje dažniausiai atliekamas D-dimerų kiekio nustatymas. Reaguojant į kraujagyslių pažeidimą ir stabdant kraujavimą, organizme susidaro fibrino krešuliai. Šį procesą reguliuoja fibrinolitinė sistema, kuri suskaido susidariusius krešulius ir palaiko krešėjimo sistemos homeostazę. Fermentui plazminui skaidant fibrino krešulius, jie suskyla į mažus fragmentus, dalis jų vadinami D-dimerais (67). Jų kiekis kraujyje padidėja esant veninei tromboembolijai, vėžiui, sisteminiam uždegimui, traumai ar nėštumo metu (67). Įprastai, jeigu D-dimerų rezultatas mažesnis nei 0,5 mg/l, bendrojoje populiacijoje plaučių arterijos emboliją galima atmesti (46). Vis dėlto, D-dimerų lygis nėščiųjų organizme fiziologiškai didėja viso nėštumo metu, taigi trečiame nėštumo trečdalyje beveik ketvirtadalio visiškai sveikų nėščiųjų D-dimerų kiekis viršija normą. Tokioms pacientėms būtų atliekami pertekliniai diagnostiniai tyrimai, negalint atmesti PATE (68). Dėl to nėščiosioms kartais taikoma aukštesnė D-dimerų slenkstinė vertė arba ji adaptuojama kiekvienam nėštumo trečdaliui (69).

Tarptautinės gairės skirtingai vertina D-dimerų naudą diagnostikoje. RCOG nerekomenduoja naudoti D-dimerų tyrimo PATE diagnostikoje nėštumo metu (58). Amerikos hematologų draugijos (ASH) gairės pabrėžia tolesnių perspektyvinių tyrimų poreikį, siekiant įvertinti klinikinės tikimybės skalių ir D-dimerų naudą PATE diagnostikoje nėštumo metu (70). Pagal 2019 m. ESC gaires, reikėtų apsvarstyti D-dimerų tyrimo naudojimą kartu su klinikinės tikimybės vertinimo skalėmis, norint atmesti PATE nėštumo metu ar pogimdyminiu laikotarpiu (46,60). Lietuvos pulmonologų draugijos rekomendacijose teigiama, kad „neigiamo D-dimero mėginio rezultato diagnostinė vertė yra tokia pat kaip ir nesilaikiant“ (71). Taigi, gavus mažesnę nei norma D-dimerų reikšmę ir esant mažai klinicinei PATE tikimybei, tolesnis ištyrimas nereikalingas. Lietuvos akušerių ginekologų draugijos metodikoje D-dimerų koncentracijos norma yra $< 0,5$ mg/l, rezultatams viršijant normą ir esant klinikiniams kriterijams, atliekama išsamesnė diagnostika (66). 2017 m. DiPEP (*Diagnosis of PE in Pregnancy*) kohortinio tyrimo duomenimis, vien D-dimerų kiekis neleidžia pakankamai tiksliai atskirti sveikų ir sergančių PATE nėščiųjų ir pagimdžiusių moterų (72). Kita vertus, naudojant kartu su klinikinės tikimybės įvertinimo skalėmis, šio laboratorinio tyrimo nauda yra didesnė. Bellesini *et al.* sisteminės apžvalgos ir metaanalizės rezultatais, normalus D-dimerų tyrimo rezultatas leidžia saugiai atmesti VTE nėščiosioms moterims, kurioms įtariama VTE ir kurių klinikinė PATE tikimybė įvertinta kaip maža ar vidutinė (73).

Dar vienas potencialus diagnostinis įrankis, apimantis ir klinikinės tikimybės nustatymą, ir D-dimerų tyrimą, yra nėščiosioms adaptuotas YEARS algoritmas (74,75). Jis išskiria tris svarbiausius klinikinius kriterijus: GVT simptomus, kraujavimą iš plaučių (kosėjimą krauju) bei įvertinimą, ar PATE yra labiausiai tikėtina diagnozė (remiantis pacientės anamneze ir fizine apžiūra). Jei nėra nei vieno klinikinio kriterijaus ir D-dimerai < 1 mg/l arba yra 1–3 klinikiniai kriterijai, tačiau D-dimerai

< 0,5 mg/l, PATE galima atmesti. Naudojant šį nėsčiosioms adaptuotą YEARS algoritmą, Van der Pol *et al.* perspektyviniame tyrime perteklinės KT jonizuojančiosios spinduliuotės diagnostikoje išvengė 32–65 proc. pacienčių, tolesnio stebėjimo metu nebuvo nustatytas nei vienas PATE atvejis (74). Langlois *et al.* *post hoc* analizės duomenimis, naudojant YEARS algoritmą, o ne Ženevos skalę, perteklinės radiologinės diagnostikos būtų išvengusios 21 proc. pacienčių (76). Apibendrinant, moksliniai tyrimai pagrindžia rekomendaciją, kad įtariant PATE D-dimerus reikėtų naudoti kartu su klinikinės tikimybės skalėmis, siekiant tiksliau įvertinti PATE tikimybę nėsčiosioms ir nuspręsti dėl tolesnio ištyrimo.

Elektrokardiograma

Elektrokardiograma (EKG) nėra labai vertingas tyrimas diagnozuojant PATE. Bendrojoje populiacijoje, 20–25 proc. pacientų, sergančių PATE, EKG būna normali (76). Dažniausi EKG randami pokyčiai: sinusinė tachikardija (28 proc.), prieširdžių ritmo sutrikimai (10,1 proc.), dešiniojo Hiso pluošto kojytės blokada (9,0 proc.). Visgi jie gali pasireikšti ir sveikiems ar kitomis ligomis sergantiems pacientams. Tipinis PATE EKG požymis – S1Q3T3 – randamas tik 3,7 proc. tiriamųjų (76). Atskirų tyrimų, vertinančių EKG naudą nėsčiųjų PATE diagnostikoje, nėra atlikta. Dėl šių priežasčių, EKG tyrimas labiau tinkamas atmesti kitas širdies patologijas, pvz., miokardo infarktą, o PATE diagnostikoje jo panaudojimas yra ribotas.

Apatinės galūnės ultragarsinis tyrimas

Remiantis ESC gairėmis, apatinės galūnės dvigubo skenavimo ultragarsinis tyrimas (UG) su kompresijos mėginiu yra pirmo pasirinkimo diagnostinis tyrimas esant GVT simptomams nėsčioms metu, bet jį reikėtų svarstyti atlikti ir įtariant PATE be GVT simptomų (46). Šis tyrimas pasižymi dideliu jautrumu ir specifiškumu proksimalinei GVT, bet yra mažiau jautrus distalinei ir dubens GVT (60). Nustačius GVT ultragarsiniu tyrimu, esant stabiliai būklei ir neįtariant PATE, radiologinių krūtinės ląstos tyrimų atlikti nebūtina, iškart skiriami antikoagulantai. Jei pirmu ultragarsiniu tyrimu GVT nepatvirtinama, bet klinikinis GVT įtarimas išlieka didelis, daugelis gairių rekomenduoja per 5–7 dienas UG pakartoti arba atlikti klubinės venos magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą (58,60,70). Remiantis naujesniais duomenimis kartotiniai tyrimai nėra būtini. Lawati *et al.* sisteminės apžvalgos ir metaanalizės rezultatais atliekant apatinės galūnės UG tik vieną kartą, klaidingai neigiamas rezultatas pasitaiko 1,27 proc. atvejų (95 proc. PI 0.42–2.56) (77). Parks *et al.* perspektyvinio kohortinio tyrime klaidingai neigiami rezultatai stebėti 1,1 proc. atvejų (95 proc. PI 0.2–3.4) (78).

Širdies ultragarsinis tyrimas

Ūminė PATE gali sukelti dešiniojo skilvelio disfunkciją, kurią galima nustatyti atliekant širdies echoskopiją. Echokardiografija yra specifiškas, tačiau mažai jautrus tyrimas diagnozuojant PATE (79). Dažniausiai randamas plaučių embolijos echokardiografinis požymis, kurio jautrumas

yra 53 proc. (95 proc. PI 45–61) ir specifiškumas 83 proc. (95 proc. PI 74–90), yra neapibrėžta „dešiniosios širdies perkrova“ (79). Labiau specifiški yra šie požymiai: 60/60 požymis (plaučių arterijos kraujotakos akceleracijos laikas < 60 ms ir maksimalus sistolinis triburio vožtuvo gradientas < 60 mmHg), dešiniojo skilvelio dilatacija, nenormalus skilvelinės pertvaros judėjimas, triburio vožtuvo regurgitacija, McConnell požymis (dešinio skilvelio laisvosios sienelės hipokinezija su normaliu viršūnės kontraktiškumu), dešiniosios širdies trombas, nesikeičiantis apatinės tuščiosios venos spindis įkvėpimo metu (71,79). ESC gairės bendrajai populiacijai rekomenduoja echokardiografiją naudoti hemodinamiškai nestabiliems pacientams arba nesant galimybės greitai atlikti KTA (46). Yra atlikta tyrimų, nagrinėjusių širdies ultragarsinio tyrimo naudą diagnozuojant ir vertinant preeklampsiją, pogimdyminę kardiomiopatiją, emboliją vaisiaus vandenimis, tačiau dar trūksta duomenų apie echokardiografijos naudojimą diagnozuojant PATE nėščiosioms (73–75). Tai yra tinkamas tyrimas įvertinti skilvelių funkcijai skubios pagalbos ar intensyviosios terapijos skyriuje, tačiau neturėtų būti naudojamas kaip pagrindinis PATE diagnostinis įrankis žemos rizikos atvejais (79).

Kiti radiologiniai vaizdiniai tyrimai

Jei pagal klinikinį vaizdą ir D-dimerų tyrimą įtariama PATE, diagnozė turi būti patvirtinta ar atmesta radiologiniais krūtinės ląstos tyrimais. Tarp nėščiųjų patvirtinami maždaug 2–7 proc. visų įtariamų PATE atvejų (46). Dažniausiai atliekami vaizdiniai tyrimai: krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas, plaučių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografija (KTA) ir plaučių scintigrafija (46,58,60,70,71). ESC, RCOG bei Lietuvos pulmonologų draugijos gairės specifinei PATE diagnostikai (jei nėra GVT simptomų arba apatinės galūnės UG yra be pakeitimų) rekomenduoja atlikti krūtinės ląstos rentgenologinį tyrimą ir plaučių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografiją arba plaučių scintigrafiją (46,58,60,71). Krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas nėra specifinis PATE diagnostikai, jis atliekamas nuspręsti, kokį tyrimą pasirinkti – KTA ar plaučių scintigrafiją. Jei krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas yra be pakeitimų, atliekama KTA arba plaučių scintigrafija, o jei stebimi pakeitimai, atliekama KTA (46,71). KTA plaučių embolijos atveju gali būti matomi plaučių kraujagyslių užsipildymo defektai, trombas, trombuotos kraujagyslės išsiplėtimas, dešiniojo skilvelio perkrovos ar plaučių infarkto požymiai (71). Lietuvos akušerių ginekologų draugijos metodika rekomenduoja atlikti bazinį ištyrimą (ADTL, D-dimerai, EKG) ir po to įvertinti širdies funkciją dvimate širdies echoskopija arba, jei hemodinamika nestabili, atlikti KT (66). ASH gairės, jei yra galimybė, nėščiosioms siūlo atlikti plaučių scintigrafiją, o ne KT plaučių angiografiją (70).

Van Mens *et al.* Cochrane sisteminė apžvalga išnagrinėjo 11 perspektyvinių ir retrospektyvinių tyrimų, kuriuose buvo atliekama KTA arba plaučių scintigrafija, įtariant PATE nėščiosioms pacientėms (83). KTA tyrimo jautrumas siekė 83 proc., o plaučių scintigrafijos – 100 proc. Nediagnostinių (kai gydytojas radiologas negalėjo patvirtinti ar atmesti PATE diagnozės, dažniausiai

dėl neoptimalaus kontrasto ryškumo ar kvėpavimo judesių artefaktų) rezultatų dažnis: 5,9 proc. atliekant KTA, ir 4 proc. atliekant plaučių scintigrafiją (83). Tromeur *et al.* sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenimis klaidingai neigiamų testų rezultatų dažnis buvo 0 proc. abiemis vaizdiniais tyrimams (84). KTA nedidelių rezultatų dažnis buvo 12 proc. (95 proc. PI 8–17), plaučių scintigrafijos – 14 proc. (95 proc. PI 10–18). Nebuvo rasta reikšmingų efektyvumo ar jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio skirtumų tarp šių dviejų diagnostinių tyrimų (84). Remiantis šiomis sisteminėmis apžvalgomis, ir KTA, ir plaučių scintigrafija yra pakankamai tikslūs tyrimai PATE diagnostikai. Iš kitų alternatyvių diagnostinių tyrimų, vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (SPECT) pasižymi mažu vaisiaus ir motinos apšvitos poveikiu ir yra potencialus įrankis PATE diagnostikoje nėštumo metu, tačiau dėl mokslinių tyrimų trūkumo jis kol kas praktikoje naudojamas retai (46,71). Plaučių arterijų magnetinio rezonanso tomografija (MRT) nėščiosioms dažniausiai neatliekama dėl neįrodyto gadolinio (kontrastinės medžiagos) saugumo vaisiui, MRT be kontrasto efektyvumas dar tiriamas (46,71).

Jonizuojančiosios spinduliuotės rizika

PATE diagnostikoje naudojant radiologinius diagnostinius tyrimus neišvengiama jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio. Dėl aukštos kokybės mokslinių duomenų trūkumo nėra sutarimo, kuriam iš dviejų tyrimų (KTA ar plaučių scintigrafijai) reikėtų teikti pirmenybę. KTA pasižymi šiek tiek mažesne apšvitos doze vaisiui nei plaučių scintigrafija, tačiau žymiai didesne doze motinos krūties audiniui (85). Tarptautinėse gairėse plaučių scintigrafija yra rekomenduojama nėščiosioms, kurių krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas yra be pakitimų, o KTA turėtų būti antro pasirinkimo įrankis, jei krūtinės ląstos rentgenologiniame tyrime matomi pakitimai (46,58,70,71). Visgi realybėje KTA atliekama žymiai dažniau nei plaučių scintigrafija dėl geresnio prieinamumo ir galimybės diferencijuoti kitas būkles (84). Šiuolaikinė technika leidžia sumažinti spinduliuotės dozę ir išlaikyti vaizdo kokybę, taikant specifinius protokolus nėščiosioms. OPTICA (angl. *Optimised CT Pulmonary Angiography in Pregnancy*) tyrimas yra pirmasis, perspektyviai įvertinęs optimizuotą mažų dozių KTA protokolą nėštumo metu (86). Šis protokolą leido saugiai atvesti PATE nėščiosioms, o nustatytos spinduliuotės dozės buvo žemos: krūties – $2,9 \pm 2,1$ mGy, gimdos (vaisiaus) – $0,1 \pm 0,2$ mGy, efektyvioji dozė – $1,4 \pm 0,9$ mSv (86). Taigi, šiuolaikinių radiologinių vaizdinių tyrimų diagnostinė nauda yra didesnė už galimą pavojų motinai ir vaisiui (84). Apšvitos dozę galima sumažinti dar labiau, į diagnostiką įtraukiant apatinės galūnės venų ultragarsinį tyrimą. Juo diagnozavus GVT ir esant stabiliai būklei, galima iškart skirti antikoaguliacinį gydymą ir taip išvengti tolesnių radiologinių tyrimų (85). Be to, naujesni diagnostiniai algoritmai, pavyzdžiui, nėščiosioms pritaikytas YEARS algoritmas, neberekomenduoja atlikti krūtinės ląstos rentgenologinio tyrimo prieš KTA (74).

5 lentelė. PATE diagnostikos rekomendacijų apibendrinimas

Gairės	Diagnostikos rekomendacijos
2019 m. Europos kardiologų draugijos gairės (46)	Didelė klinikinė tikimybė arba maža/vidutinė klinikinė tikimybė ir padidėję D-dimerai – skiriami mažos molekulinės masės heparinai (MMMH). ↓ • Krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas • Apatinės galūnės duplex ultragarsinis tyrimas (jei yra GVT požymių ar simptomų) ↓ • Jei ultragarsiniu tyrimu patvirtinama GVT – tęsiamas gydymas MMMH. • Jei įtariama PATE ir GVT nepatvirtinama ultragarsiniu tyrimu – KTA arba plaučių scintigrafija (jei krūtinės rentgenologinis tyrimas normalus), KTA (jei krūtinės rentgenologiniame tyrime randama pakitimų).
2018 m. Europos kardiologų draugijos gairės (60)	• Įtariant GVT: D-dimerai ir apatinės galūnės ultragarsinis tyrimas. UG nepatvirtinus GVT, bet išliekant dideliu klinikiniam įtarimui – dubens venų MRT venografija, UG kartojimas. • Įtariant PATE: klinikinės tikimybės įvertinimas, D-dimerai, apatinės galūnės UG, KTA, plaučių scintigrafija.
2018 m. Amerikos hematologų draugijos gairės (70)	PATE diagnostikoje rekomenduojama rinktis plaučių scintigrafiją vietoje KTA. Išliekant GVT įtarimui po pirmo neigiamo ultragarso – kartotiniai UG tyrimai arba dubens venų MRT venografija.

5 lentelė (tęsinys). PATE diagnostikos rekomendacijų apibendrinimas

2016 m. Karališkojo akušerių ir ginekologų koledžo gairės (58)	Įtariant PATE: klinikinės tikimybės įvertinimas, krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas, EKG, bendras kraujo tyrimas, kepenų ir inkstų funkcijos tyrimai. Skiriami MMMH. ↓ • Jei yra GVT požymių ir simptomų, atliekamas UG. Patvirtinus GVT, tęsiami MMMH. • Jei nėra GVT požymių ir simptomų, atliekamas krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas. ↓ • Jei krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas be pakitimų, atliekama plaučių scintigrafija. • Jei krūtinės ląstos rentgenologiniame tyrime stebimi pakitimai, atliekama KTA.
2020 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto, Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos, Lietuvos intensyviosios terapijos draugijos ir Lietuvos branduolinės medicinos draugijos rekomendacijos (71)	Didelė klinikinė tikimybė arba maža/vidutinė klinikinė tikimybė ir padidėję D-dimerai ↓ • Krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas • Apatinės galūnės duplex ultragarsinis tyrimas (jei yra GVT požymių ar simptomų) ↓ • Jei ultragarsiniu tyrimu patvirtinama GVT, gydymas MMMH. • Jei įtariama PATE arba GVT nepatvirtinama ultragarsiniu tyrimu, atliekama KTA arba plaučių scintigrafija (jei krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas normalus), KTA (jei krūtinės ląstos rentgenologiniame tyrime randama pakitimų). Gydymas MMMH.

5 lentelė (tęsinys). PATE diagnostikos rekomendacijų apibendrinimas

2019 m. Lietuvos akušerių ginekologų draugijos metodika (66)	• Įtariama PATE, nestabili hemodinamika: pacientė pervežama į intensyvaus stebėjimo poskyrį, skubiai atliekama krūtinės ląstos KT. Įvertinama klinikinė PATE tikimybė pagal Velso skalę: > 4 balai – skiriami MMMH, ≤ 4 balai Velso skalėje – MMMH dar neskiriami. Atliekami laboratoriniai tyrimai (ADTL, D-dimerai, TNS), EKG, širdies echoskopija. Kviečiami gydytojai konsultantai. • Įtariama PATE, hemodinamika stabili. Įvertinama klinikinė PATE tikimybė pagal Velso skalę: > 4 balai – skiriami MMMH, ≤ 4 balai Velso skalėje – MMMH dar neskiriami, tęsiamas ištyrimas. Atliekami laboratoriniai tyrimai (ADTL, D-dimerai, TNS), EKG, širdies echoskopija. Kviečiami gydytojai konsultantai.
--	--

Santrumpos: MMMH – mažos molekulinės masės heparinai, GVT – giliųjų venų trombozė, PATE – plaučių tromboembolija, KTA – kompiuterinės tomografijos angiografija, UG – ultragarsinis tyrimas, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, EKG – elektrokardiograma, ADTL – aktyvintas dalinis tromboplastino laikas, TNS – tarptautinis normalizuotas santykis.

1.5 Gydymas

Kliniškai įtariant PATE, gydymas antikoaguliantais turi būti pradėtas nedelsiant, dar iki kol diagnozė bus patvirtinta objektyviu vaizdiniu tyrimu, nebent gydymas yra absoliučiai kontraindikuotinas (58). Prieš skiriant antikoaguliacinį gydymą, RCOG gairėse siūloma atlikti bendrą kraujo tyrimą, kraujo krešumo tyrimą, įvertinti elektrolitus, inkstų ir kepenų funkciją. Ištyrimas dėl trombofilijos nėra rekomenduojamas prieš pradedant VTE gydymą (58). Ūminės PATE gydymas priklauso nuo būklės sunkumo. Arterinio kraujo deguonies saturacija turėtų būti palaikoma > 90 proc., pagal poreikį skiriant papildomą deguonį per kaukę ar kaniules, taikant didelės tėkmės deguonies terapiją, invazinę ventiliaciją, o ypač sunkiais atvejais – ekstrakorporinę membraninę oksigenaciją (EKMO). Įtariant hipovolemiją, hipotenziją, skiriama infuzoterapija, vazopresoriai (46). Antikoaguliantų skyrimas gydymui ar profilaktikai yra kontraindikuotinas esant aktyviam

kraujavimui, alergijai, krešėjimo sutrikimams, trombocitopenijai ($< 75 \times 10^9/l$), heparino indukuotai trombocitopenijai, buvusiam ūminiam insultui per paskutines 4 sav., sunkiai inkstų ar kepenų ligai ir nekontroliuojamai hipertenzijai (49). Jei moters hemodinamika stabili, nėra hipoksijos, vaisiaus būklė nėštumo ir gimdymo metu vertinama įprastai, nereikia atlikti papildomų tyrimų. Pasireiškus PATE epizodui su hemodinamikos nestabilumu, vaisiaus būklės stebėjimo taktiką nusprendžia gydytojas akušeris – ginekologas pagal individualią klinikinę situaciją (87).

PATE sunkumo ir ankstyvos mirties rizikos nustatymas

Bendrojoje populiacijoje PATE sunkumas yra nustatomas vertinant ankstyvos mirties (mirties ligoninėje arba per 30 dienų nuo PATE epizodo) riziką (46). Nagrinėjant literatūrą nebuvo rasta atskiro PATE sunkumo vertinimo būtent nėštumo laikotarpiu, todėl remiamasi tais pačiais kriterijais kaip ir ne nėščiosioms. PATE yra vertinama kaip didelės rizikos, kai pasireiškia obstrukcinis šokas (sistolinis kraujo spaudimas < 90 mmHg ir yra klinikiniai hipoperfuzijos požymiai), išliekanti hipotenzija (sistolinis kraujo spaudimas < 90 mmHg ar nukritęs nuo pradinio > 40 mmHg ilgiau nei 15 min.) ar širdies sustojimas (46). Tokioms pacientėms rekomenduojama reperfuzinė terapija: sisteminė trombolizė, chirurginė embolektomija ar perkutaninė kateterinė embolektomija. (46,58,60,66,70,71). Hemodinamiškai stabilios pacientės dar skirstomos į mažos ir vidutinės rizikos. Būklė laikoma vidutinės rizikos, jei stebima dešiniojo skilvelio disfunkcija vaizdiniuose tyrimuose, randami padidėję širdies pažaidos biomarkeriai (troponinai) ir sunkią būklę indikuojantys III–V klasės klinikiniai parametrai pagal PESI (Plaučių embolijos sunkumo indeksas) (1 ir 2 priedai). Šios grupės pacientėms reikalinga farmakologinė antikoaguliacija ir būklės stebėjimas, siekiant kuo anksčiau pastebėti galimą dekompensaciją (46). Stabilios būklės pacientės su I–II klasės PESI, be dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymių yra priskiriamos žemos rizikos grupei, joms indikuotinas gydymas antikoagulantais stacionare arba ambulatoriškai (46).

Farmakologinis PATE gydymas nėštumo metu

Antikoaguliacijai pirmu pasirinkimu rekomenduojama skirti mažos molekulinės masės heparinus (MMMH) (46,58,60,66,70,71). MMMH nepereina placentos barjero ir nėra teratogeniški, kitaip nei vitamino K antagonistai (varfarinas) bei naujieji geriamieji antikoagulantai (NGAK). Varfarino vartojimas pirmame nėštumo trečdalyje gali lemti embriopatijas, o antrame ir trečiame fetopatijas, priešlaikinį placentos atsiskyrimą bei hemoraginę naujagimių ligą (46). Rivaroksabanas taip pat yra kontraindikuotinas nėštumo metu. 2022 m. sisteminė apžvalga, ištyrusi 339 nėštumų atvejus, kurių metu vartotas rivaroksabanas, nustatė, jog 22,2 proc. nėštumų baigėsi persileidimu, 21,8 proc. planiniu nėštumo nutraukimu, o 3,6 proc. naujagimių turėjo įtariamą embriopatiją (88). Lyginant su nefrakcionuotu heparinu (NFH), kurį taip pat galima skirti nėštumo metu, MMMH pasižymi labiau nuspėjama farmakokinetika bei didesniu saugumu. Vartojant NFH gali pasireikšti heparino sukelta trombocitopenija ir kaulų tankio sumažėjimas, o su MMMH šie šalutiniai efektai

yra retesni (46). Fondaparinuksą galima svarstyti skirti pasireiškus alergijai heparinui ar šalutiniam efektui, tačiau jo saugumas nėra visiškai ištirtas (46,60,89).

Dažniausias visų antikoagulantų šalutinis poveikis – kraujavimas (46,60,70,71). Pogimdyminis kraujavimas apibrėžiamas kaip 500 ml ir didesnio kraujo kiekio netekimas po gimdymo natūraliu būdu, 1000 ml ir didesnio kraujo kiekio netekimas cezario pjūvio operacijos metu arba klinikinių šoko požymių pasireiškimas netekus mažesnio kraujo kiekio. Gausus kraujavimas – 1000–1500 ml kraujo kiekio netekimas, masyvus kraujavimas – 1500 ml ir didesnio kraujo kiekio netekimas (90). Pagal RCOG gaires, MMMH nėra susiję su didesne gausaus pogimdyminio kraujavimo rizika, o masyvaus kraujavimo rizika siekia tik 1,1 proc. (58). Simard *et al.* sisteminės apžvalgos duomenimis, kraujavimą po gimdymo patyrė 12–30 proc. moterų, vartojusių terapinę MMMH dozę nėštumo metu, masyvų kraujavimą – 2,9–5 proc. (91). Rezultatai smarkiai varijavo priklausomai nuo kraujavimo po gimdymo apibrėžimo, nėštumo ir gimdymo komplikacijų, vartotų antikoaguliacinių vaistų (91).

MMMH terapinė dozė dažniausiai apskaičiuojama pagal pacientės kūno masę ir skiriama vieną – du kartus per dieną po oda, viso nėštumo metu. Pagal Lietuvos akušerių ginekologų draugijos metodiką, skiriamos šios terapinės MMMH dozės: enoksaparino 150 anti-Xa VV/kg kūno svorio 2k./paroje, nadroparino 100 anti-Xa VV/kg kūno svorio 2k./paroje, dalteparino 100 anti-Xa VV/kg kūno svorio 2k./paroje, bemiparino 115 anti-Xa VV/kg kūno svorio 1k./paroje (66). Tarptautinės gairės ir sisteminės apžvalgos nerekomenduoja koreguoti MMMH gydymo dozės pagal anti-Xa faktoriaus aktyvumą, išskyrus pacientėms su besikartojančiomis VTE, inkstų funkcijos nepakankamumu, turinčioms antsvorio arba labai mažą kūno masę (46,58,70,71). Jei pasirenkama skirti nefrakcionuotą hepariną, skiriama pradinė įsotinamoji 80 VV/kg dozė, vėliau tęsiama nuolatinė infuzija 18 VV/kg, dozė koreguojama pagal ADTL (aktyvintą dalinį tromboplastino laiką) (58,66).

Antikoagulantų skyrimas gimdymo metu ir po gimdymo

Moterims, sergančioms venine tromboembolija ir gaunantioms terapinę MMMH dozę, nėštumo užbaigimą reikėtų planuoti iš anksto, maždaug 39 nėštumo savaitę. Tai leidžia laiku nutraukti ar pakeisti antikoagulantus ir sumažinti kraujavimo pavojų (58,60). Moterims, vartojantioms terapinę MMMH dozę, arba kurioms taikoma profilaktika didelėmis dozėmis, reikėtų praleisti vakarinę MMMH dozę ir kitą rytą (praėjus 24 val. po paskutinės dozės) sužadinti gimdymą arba atlikti cezario pjūvio operaciją (CPO) (58,60). Regioninė analgezija taip pat įprastai atliekama praėjus daugiau nei 24 val. po paskutinės terapinės MMMH dozės. MMMH galima vėl pradėti skirti praėjus 4 val. po spinalinės arba epiduralinės analgezijos (58). Didelės rizikos situacijose, pavyzdžiui, pacientei neseniai persirgus PATE arba sergančiai trombofilija, rekomenduojama MMMH pakeisti į intraveninį NFH likus ne mažiau kaip 36 val. iki gimdymo pradžios arba planuojamo cezario pjūvio. NFH įprastai nutraukiamas likus 4–6 valandoms iki numatomo gimdymo ir vėl pradedamas skirti

praėjus 6 valandoms po gimdymo, jei nėra kraujavimo komplikacijų. Netikėtai pasikeitus situacijai ir ūmiai prireikus nutraukti antikoaguliacinį poveikį, galima skirti heparino antidoto – protamino sulfato (46,60).

Gydymas antikoaguliantais diagnozavus VTE skiriamas viso likusio nėštumo metu ir mažiausiai 6 savaites po gimdymo (iš viso bent 3 mėnesius). Po šio laikotarpio iš naujo vertinami VTE rizikos veiksniai ir sprendžiama dėl tolesnės taktikos. (58). Jei yra poreikis, po gimdymo MMMH ar NFH galima pakeisti į varfariną. Varfarinas nepatenka į motinos pieną aktyviomis formomis ir yra saugus žindymo laikotarpiu. Jį galima pradėti vartoti antrą dieną po gimdymo ir tęsti mažiausiai 3–6 mėnesius. Vartojant varfariną, TNS (tarptautinis normalizuotas santykis, angl. *INR*) turėtų būti nuo 2,0 iki 3,0, sekant kas 1–2 savaites (60).

Didelės rizikos PATE gydymas

Didelės rizikos, gyvybei pavojinga PATE nėštumo metu yra retas ir skubios pagalbos reikalaujantis įvykis. Pacienčių su nestabilia hemodinamika (obstrukcinis šokas, išliekanti hipotenzija, gaivinimas) gydymą turėtų spręsti daugiadalykė komanda (gydytojas kardiologas, gydytojas anesteziologas – reanimatologas, gydytojas akušeris ginekologas bei gydytojas radiologas). Skubus širdies ultragarsinis tyrimas arba KTA turėtų būti atliktas per vieną valandą (58). Didelės rizikos PATE atveju rekomenduojama įvertinti sisteminės trombolizės ar embolektomijos atlikimo galimybę (46,58,60,70). Sisteminei trombolizei dažniausiai naudojama streptokinazė arba alteplazė – šie preparatai yra saugūs nėščiajai ir vaisiui (92). Iš karto po trombolizės galima pradėti NFH infuziją, dozę atsargiai koreguojant pagal ADTL lygį. Stabilizavus pacientės būklę, NFH galima pakeisti į MMMH (60).

Atliekant trombolizę ar trombektomiją, labiausiai baiminamasi vaisiaus ir motinos kraujavimo. Martilloti *et al.* sisteminę apžvalga išnagrinėjo 127 sunkios PATE nėštumo metu atvejus, kuriems taikyta sisteminė trombolizė arba chirurginė trombektomija (93). 69,2 proc. sunkių PATE atvejų užfiksuoti nėštumo metu, likę – pogimdyminiu laikotarpiu. Postnataliai dauguma (69 proc.) atvejų pasireiškė per pirmąsias 48 val. po gimdymo, iš jų 78 proc. – po cezario pjūvio operacijos. Maždaug ketvirtadalis pacienčių patyrė širdies sustojimą ir buvo gaivinamos. Tarp 83 moterų, kurioms buvo atlikta trombolizė, išgyvenamumas buvo 94 proc. (95 proc. PI 86–98). Gausus kraujavimas pasireiškė 17,5 proc. (95 proc. PI 9–30) atvejų nėštumo metu ir 58,3 proc. (95 proc. PI, 27–78) atvejų pogimdyminiu laikotarpiu. Iš 36 moterų, kurioms buvo atlikta chirurginė trombektomija, motinos išgyvenamumas buvo 86,1 proc. (95 proc. PI 71–95), gausus kraujavimas pasireiškė 20,0 proc. (95 proc. PI, 8–37) atvejų. Vaisiaus mirtis, galimai susijusi su trombolize arba motinos PATE, pasireiškė 12 proc. (95 proc. PI 5–24) nėštumo metu gydytų atvejų, o su chirurgine trombektomija – 20 proc. (95 proc. PI, 3–56) atvejų. Sisteminiėje apžvalgoje buvo išnagrinėti 7 sunkios PATE atvejai, gydyti taikant tik perkutaninę kateterinę embolektomiją. Visos pacientės

išgyveno, didelio kraujavimo rizika siekė 20 proc. (95 proc. PI, 1–72), vaisiaus žūtis – 25 proc. (95 proc. PI, 1–81). 8 pacientėms perkutaninė kateterinė embolektomija buvo atlikta po neefektyvios trombolizės – visais atvejais buvo pasiekti geri angiografiniai rezultatai, komplikacijų nestebėta. Autorių rekomendacija: atsižvelgiant į didelę kraujavimo riziką atliekant sisteminę trombolizę pogimdyminiu laikotarpiu, postnataliai pirmiau reikėtų apsvarstyti kitas gydymo taktikas (93). Rodriguez *et al.* sisteminėje apžvalgoje nebuvo stebėta jokio skirtumo tarp mažesnės (50 mg per 2 val.) ir didesnės (100 mg per 2 val.) alteplazės dozės efektyvumo ir saugumo. Gausus moters kraujavimas pasireiškė 18 proc. atvejų, vaisiaus mirtis – 20 proc. atvejų, daugiausiai dėl hipoksijos, nulemtos motinos kardiogeninio šoko, kvėpavimo sutrikimo ir infekcijos, o ne dėl procedūros (94).

Didelės rizikos nėščiųjų PATE gydymo tarptautinės rekomendacijos bei atliktos sisteminės apžvalgos yra pagrįstos klinikiniais atvejais, pavieniais retrospektyviniais tyrimais ir ekspertų nuomone, o ne perspektyviniais tyrimais. Dėl aukštos kokybės tyrimų, lyginančių trombolizės, chirurginės bei perkutaninės kateterinės embolektomijos išėitis, trūkumo, yra sudėtinga pateikti standartizuotas šios gyvybei pavojingos būklės valdymo gaires. Dažniausiai rekomenduojama dėl gydymo taktikos spręsti individualiai.

Apatinės tuščiosios venos filtrų taikymas

Apatinės tuščiosios venos (lot. *vena cava inferior*) filtrų tikslas – mechanškai užkirsti kelią trombam iš apatinės galūnės patekti į plaučių kraujotaką (46). Šios priemonės indikacijos nėščiosioms yra panašios kaip ir bendrajai populiacijai: VTE ir absoliuti kontraindikacija gydyti antikoagulantais, pasikartojanti PATE nepaisant tinkamos antikoaguliacijos ir pirminė profilaktika pacientėms, kurioms yra didelė VTE rizika (46,60). Harris *et al.* sisteminės apžvalgos duomenimis, intraveniniai filtrai nėščiosioms neturėtų būti naudojami rutiniškai, tačiau tinkami esant specifinėms indikacijoms (95). Komplikacijų, susijusių su procedūra, dažnis siekia 8,87 proc., dažniausiai stebima trombo ir filtro migracija, nepavykęs filtro išėmimas bei filtro okliuzija trombu. Reikšmingų neigiamų efektų vaisiui nepastebėta (95).

GVT gydymas

GVT farmakologinis gydymas yra toks pats kaip ir PATE. Kartu su antikoaguliaciniais vaistais, sumažinti galūnės skausmui ir tinimui rekomenduojamas kojos pakėlimas ir kompresinės kojinės (58). Ankstyvas judrumas nėra siejamas su didesne trombo atplyšimo ir PATE išsivystymo rizika. Be to, bendrosios populiacijos mokslinių tyrimų duomenimis, judriems pacientams skausmas ir patinimas praėjo greičiau nei pacientams, kurių judėjimas buvo apribotas (58). Pacientėms su proksimaline GVT rekomenduojamas > 23 mmHg blauzdos spaudimas, kojine dėvima tik ant tos kojos, kurioje nustatyta GVT (58).

1.6 Profilaktika

Išsamiausios profilaktikos rekomendacijos, paremtos observaciniais tyrimais bei ekspertų nuomone, yra pateikiamos RCOG gairėse, jomis iš dalies remiasi ir Lietuvos akušerių ginekologų draugijos metodika (49,66). Pagal jas, visų moterų VTE rizikos veiksniai turėtų būti įvertinti dar prieš nėštumą arba nėštumo pradžioje. Rizikos vertinimą reikėtų kartoti, jei moteris hospitalizuojama, atsiranda naujų sveikatos sutrikimų, prieš gimdymą ir iškart po gimdymo (49). Profilaktinė dozė dažniausiai nustatoma pagal svorį, tačiau tinkamos dozės būtent nėščiosioms nėra patvirtintos moksliniais tyrimais. Doses reikėtų mažinti esant sutrikusiai inkstų funkcijai (kreatinino klirensas < 30 ml/min) (49). Lietuvoje skiriamos profilaktinės dozės yra nurodomos 3 priede.

Tromboprofilaktika nėštumo metu

Pacientės, anksčiau sirgusios venine tromboembolija, nesusijusia su operacija, yra priskiriamos didelės rizikos grupei (49). Mokslinių tyrimų duomenimis, pasikartojančių VTE dažnis nėštumo metu moterims, kurios nevartoja antikoagulantų profilaktiškai, siekia 2,4–12,2 proc., o moterims, kurios vartoja tromboprofilaktiką, dažnis svyruoja tarp 0–2,4 proc. (48). Dėl to šioms pacientėms reikėtų skirti MMMH viso nėštumo metu, net ir neradus kitų rizikos veiksnių, bei nukreipti gydytojų hematologui (49,70). Pagal RCOG gaires, jei ankstesnė VTE buvo nulemta antitrombino trūkumo ar antifosfolipidinio sindromo, nėštumo metu moteriai turėtų būti skiriama didesnė MMMH profilaktinė dozė (50–100 proc. terapinės dozės), ASH gairės rekomenduoja didesnę dozę skirti tik po gimdymo (49,70). Jei ankstesnis VTE epizodas buvo susijęs su hormonine kontracepcija, nėštumu ar kitu laikinu rizikos veiksniumi, rekomenduojama skirti įprastinę profilaktinę MMMH dozę nėštumo metu (49,70).

Vidutinės rizikos grupei priklauso pacientės, anksčiau sirgusios pooperacine VTE, turinčios gretutinių ligų ar didelės rizikos trombofiliją, bei pacientėms, kurioms atliekama chirurginė procedūra ar pasireiškia KHSS (49). Pacientėms, anksčiau sirgusioms pooperacine VTE, rekomenduojama profilaktiką MMMH skirti nuo 28 nėštumo savaitės. Moterims, kurioms pasireiškia KHSS – tromboprofilaktiką galima skirti pirmame nėštumo trečdalyje (49). Moterims su įgimta ar įgyta trombofilija, tačiau anksčiau nesirgusioms VTE ir neturinčioms kitų rizikos veiksnių, tromboprofilaktikos rekomendacijos priklauso nuo specifinio sutrikimo (96–99). Įprastai tromboprofilaktika skiriama moterims, turinčioms antifosfolipidinį sindromą, antitrombino trūkumą ar kelis trombofilinius sutrikimus bei šeiminę VTE anamnezę (70). Visais atvejais pacientę, sergančią trombofilija, rekomenduojama nusiųsti pas gydytoją hematologą įvertinti profilaktikos poreikį nėštumo metu (49).

Mažos VTE rizikos veiksniai: nutukimas ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$), amžius $> 35 \text{ m.}$, ≥ 3 gimdymų, rūkymas, išreikšta venų varikozė, preeklampsija dabartinio nėštumo metu, imobilizacija (pvz., paraplegija), VTE šeiminė anamnezė (VTE pirmos eilės giminaičiui), mažos rizikos trombofilija,

daugiavaisis nėštumas, pagalbinis apvaisinimas, dehidratacija, sisteminė infekcija, ilgos trukmės kelionė, *Hyperemesis gravidarum* (49). Esant keturiems ir daugiau iš šių rizikos veiksnių rekomenduojama trombotilaktika nuo pirmo nėštumo trečdalyio, trims rizikos veiksniams – nuo 28 nėštumo savaitės, 0–2 rizikos veiksniams – trombotilaktiką svarstyti pacientę hospitalizavus nėštumo metu. Visos pacientės skatinamos judėti, vengti dehidratacijos (49).

Profilaktika gimdymo metu

Kitaip nei gaunant terapinę MMMH dozę, MMMH profilaktinė dozė nėra indikacija planiniam nėštumo užbaigimui, moterys gali laukti savaiminės gimdymo pradžios (70). Pacientės, nėštumo metu pastebėjusios kraujavimą ar pajutusios sąrėmius, turėtų nutraukti MMMH vartojimą ir vykkti į ligoninę (49). Regioninė anestezija gali būti atliekama praėjus 12 valandų nuo paskutinės profilaktinės MMMH dozės (24 val. nuo paskutinės terapinės MMMH dozės). Atliekant planinę cezario pjūvio operaciją dėl kitų indikacijų, dieną prieš ją leidžiama įprastinė profilaktinė MMMH dozė, o operacijos dieną rytinė dozė praleidžiama ir atliekama operacija (49).

Profilaktika pogimdyminiu laikotarpiu

Po gimdymo rizikos veiksniai turėtų būti įvertinami iš naujo. Didelės pogimdyminės VTE rizikos grupei priklauso pacientės, jau nėštumo metu vartojusios MMMH, anksčiau sirgusios VTE, turinčios didelės rizikos trombofiliją ar žemos rizikos trombofiliją ir šeiminę VTE anamnezę. Šioms moterims rekomenduojama profilaktinę MMMH dozę tęsti dar bent 6 savaites po gimdymo (49).

Vidutinės pogimdyminės VTE rizikos veiksniai: skubi cezario pjūvio operacija, KMI ≥ 40 kg/m², hospitalizacija, chirurginė procedūra (išskyrus tarpvietės susiuvimą po gimdymo), gretutinės ligos. RCOG šioms pacientėms siūlo skirti/tęsti trombotilaktiką bent 10 d. po gimdymo (49).

Mažos rizikos veiksniai: nutukimas (KMI > 30 kg/m²), amžius > 35 m., ≥ 3 gimdymų, rūkymas, planinė cezario pjūvio operacija, šeiminė VTE anamnezė pirmos eilės giminaičiui, žemos rizikos trombofilija, išreikšta venų varikozė, sisteminė infekcija, nejudrumas (paraplegija, ilga kelionė), preeklampsija dabartinio nėštumo metu, daugiavaisis nėštumas, priešlaikinis gimdymas, negyvagimis, instrumentinis gimdymas, > 24 val. trukęs gimdymas, gausus pogimdyminis kraujavimas. Esant ≥ 2 rizikos veiksniams, svarstyti MMMH skyrimą/pratęsimą po gimdymo. Pacientės, turinčios vieną mažos rizikos veiksnį skatinamos judėti, vengti dehidratacijos (49).

Pirmoji profilaktinė dozė po gimdymo turėtų būti sulaidžiama kuo anksčiau, jei nėra pogimdyminio kraujavimo ir nebuvo taikyta regioninė analgezija. Jei buvo taikyta analgezija, MMMH vėl galima skirti praėjus 4 valandoms po spinalinės analgezijos ar pašalinus epiduralinį kateterį (49). Esant didelei kraujavimo rizikai po gimdymo MMMH neskiriami arba keičiami į NFH, atsižvelgiant į tromboembolijos riziką ir konsultuojantis su gydytoju hematologu (49). Apskritai, moterys gaunančios MMMH profilaktiką nėštumo metu, turi didesnę pogimdyminio kraujavimo riziką, tačiau vidutinis prarandamo kraujo kiekis bei kraujo transfuzijos tikimybė nesiskiria nuo

sveikų nėščiųjų (100). Amerikos hematologų asociacija žindančioms pacientėms, kurioms indikuotini antikoagulantai (profilaktikai ar terapijai), rekomenduoja skirti MMMH, NFH, varfariną ar fondoparinuksą. Tiesioginiai geriamieji antikoagulantai nepatartini (70).

Nefarmakologinės PATE prevencinės priemonės

Moterims, kurios yra gydomos ligininėje ir turi kontraindikacijų vartoti MMMH, RCOG gairėse rekomenduojama nėštumo metu ir po gimdymo dėvėti tinkamo dydžio kompresines kojines. Taip pat jos tinka po cezario pjūvio operacijos, didelės rizikos pacientėms bei moterims, nėštumo metu keliaujančioms ilgiau nei 4 valandas. Rekomenduojama palaikyti 14–15 mmHg spaudimą (49). Kadangi nėra atlikta tyrimų, įrodančių kompresinių kojinių naudą būtent nėščiosioms, šios rekomendacijos pateikiamos remiantis sisteminė apžvalga, skirta bendrajai populiacijai (101). Lietuvos akušerių ginekologų draugijos metodika mažos rizikos pacientėms rekomenduoja saikingą judrumą, pakankamą skysčių vartojimą, o negalinčioms vartoti antikoagulantų – elastines kompresines kojines (66). Žemiau pateikiamas RCOG tromboprofilaktikos rekomendacijų apibendrinimas.

6 lentelė. RCOG tromboprofilaktikos rekomendacijos nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu (49)

Ankstesnė VTE, nesusijusi su operaciniu gydymu	Profilaktinė MMMH dozė viso nėštumo metu ir bent 6 sav. po gimdymo. Gyd. hematologo konsultacija.
Ankstesnė VTE, sukelta įgimto antitrombino trūkumo arba antifosfolipidinio sindromo	Didesnė profilaktinė arba terapinė MMMH dozė viso nėštumo metu ir bent 6 sav. po gimdymo. Gyd. hematologo konsultacija.
Ankstesnė VTE, susijusi su operaciniu gydymu	Profilaktinė MMMH dozė nuo 28 nėštumo sav. ir bent 6 sav. po gimdymo.
Įgimtos ir įgytos trombofilijos	Hematologo konsultacija, MMMH skyrimas pagal specifinį sutrikimą ir kitus rizikos veiksnius.
≥ 4 mažos rizikos veiksniai	Profilaktinė MMMH dozė viso nėštumo metu. Po gimdymo rizika vertinama iš naujo, įprastai profilaktika tęsiama 6 sav. po gimdymo.
≥ 3 mažos rizikos veiksniai	Profilaktinė MMMH dozė nuo 28 sav. Po gimdymo rizika vertinama iš naujo, įprastai profilaktika tęsiama bent 10 d. po gimdymo.
Vienas vidutinės rizikos veiksnys	
Hospitalizacija nėštumo metu (dėl <i>Hyperemesis gravidarum</i> , KHSS ar kitų priežasčių, esant 0–2 mažos rizikos veiksniams)	Apsvarstyti tromboprofilaktikos poreikį

6 lentelė (tęsinys). RCOG tromboprofilaktikos rekomendacijos nėštumo ir po gimdyminių laikotarpiu (49)

2 mažos rizikos veiksniai po gimdymo	Profilaktinė MMMH dozė bent 10 d. po gimdymo
Skubi cezario pjūvio operacija	
KMI ≥ 40 kg/m ² po gimdymo	
Visoms mažos rizikos pacientėms	Judrumas, hidratacija

Santrumpos: RCOG – Karališkasis akušerių ir ginekologų koledžas, VTE – veninė tromboembolija, MMMH – mažos molekulinės masės heparinai, KHSS – kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas, KMI – kūno masės indeksas.

Paskutinio dešimtmečio moksliniai tyrimai pateikia daugiau duomenų apie tromboprofilaktikos skyrimą nėščiosioms ir gimdyvėms, tačiau vis dar nėra sutarimo dėl jos naudos, žalos bei tikslių indikacijų. Remiantis dviejų Cochrane sisteminių apžvalgų išvadomis, šiuo metu dar trūksta patikimų, aukštos kokybės įrodymų, kurie leistų aiškiai nustatyti veiksmingiausią venų tromboembolijos prevencijos metodą nėščiosioms (102,103). 2016 m. Alabamos universitetinėje ligoninėje įvedus atnaujintas Amerikos akušerių ir ginekologų koledžo (ACOG) tromboprofilaktikos rekomendacijas, pastebėtas didesnis pooperacinių hematų, neplanuotų chirurginių procedūrų bei kraujo transfuzijų dažnis, o VTE dažnis po gimdymo nepasikeitė (104). Įstaigai sumažinus indikacijų skaičių ir pritaikius selektyvesnį protokolą, žaizdos hematų dažnis sumažėjo, o VTE po gimdymo dažnis išliko toks pats (105). Tyrėjai abejoja griežto ACOG protokolo saugumu ir veiksmingumu bei siūlo peržiūrėti ACOG tromboprofilaktikos rekomendacijas, skirtas mažos rizikos pacientėms (104,105). Palmerola *et al.* skerspjūvio tyrimas, lyginęs trijų tarptautinių draugijų (RCOG, ACOG ir Amerikos krūtinės gydytojų draugijos) rekomendacijų taikymą, nustatė reikšmingus skirtumus. Pagal ACOG rekomendacijas profilaktiką po CPO turėtų gauti nedidelė dalis pacienčių, o pagal RCOG rekomendacijas – dauguma (106). Tokie tarptautinių rekomendacijų skirtumai ir praktinio taikymo iššūkiai išryškina pasauliniu mastu aktualią problemą – aukštos kokybės mokslinių tyrimų, atliekamų su nėščiosiomis, trūkumą. Siekiant pagerinti pacienčių priežiūrą, reikalingas reguliarus esamų rekomendacijų pakartotinis vertinimas ar koregavimas, atsižvelgiant į naujus mokslinius duomenis.

1.7 Ilgalaikės komplikacijos

Žinios apie tolimąsias veninės tromboembolijos išėitis nėštumo metu yra ribotos. Be akivaizdžių rimtų trumpalaikių pasekmių, yra įrodymų, kad su nėštumu susijusi VTE lemia ilgalaikes komplikacijas, pavyzdžiui, potrombozinį sindromą (PTS) ir prastą gyvenimo kokybę (107–109). Pacientėms po gimdymo rekomenduojama apsilankyti pas gydytoją hematologą ir gydytoją akušerį

ginekologą, kad būtų įvertintas tolesnės tromboprofilaktikos poreikis ir taktika kitų nėštumų metu. Esant indikacijoms, nutraukus antikoaguliacinius vaistus, galima atlikti ištyrimą dėl trombofilijos (58). Kaip ir bendrojoje populiacijoje, praėjus 3–6 mėnesiams po PATE epizodo, gydytojas kardiologas turėtų įvertinti besitęsiančius ar naujus simptomus (dusulį, fizinio krūvio netoleravimą) ir, esant plautinės hipertenzijos įtarimui, atlikti širdies echoskopiją ir kitus tyrimus (46).

PATE ilgalaikės komplikacijos

Nemažai pacientų skundžiasi dusuliu ar fizinio krūvio netoleravimu dar kelis mėnesius po plaučių embolijos epizodo (46). Apie 1 proc. atvejų embolų nepavyksta išstipinti ir būklė komplikuojasi lėtine tromboemboline plautine hipertenzija (LTPH) (110). Dėl LTPH retumo, nėra pateikiama specifinių rekomendacijų šios būklės valdymui nėščiosioms, remiamasi bendrosios populiacijos gairėmis (46,60). LTPH priklauso plautinės hipertenzijos sutrikimų grupei. Plautinė hipertenzija šiuo atveju išsivysto dėl embolo fibrinizacijos, mechaninio arterijos užkimšimo ir mikrovaskulopatijos (111). LTPH galima diagnozuoti tik pabaigus 3 mėnesių antikoaguliacinio gydymo kursą, siekiant diferencijuoti su ūmine PATE. Kriterijai: vidutinis plaučių arterijos kraujospūdis ≥ 25 mm Hg, kai plaučių arterijos pleištinis kraujospūdis ≤ 15 mm Hg, bei stebimi perfuzijos defektai plaučių scintigrafijoje ar KTA (46). LTPH galima gydyti atliekant plaučių endarterektomiją arba balioninę plaučių arterijų angioplastiką, be to, visą gyvenimą vartojami antikoagulantai (46,111). Plautinė hipertenzija yra siejama su dideliu nėščiųjų mirtingumu, tad šioms pacientėms rekomenduojama vengti nėštumo, o pastojus – nutraukti nėštumą (111).

GVT ilgalaikės komplikacijos

Potrombozinis sindromas yra lėtinė GVT komplikacija, pasireiškianti įvairaus laipsnio skausmu, patinimu, venų varikoze, odos pokyčiais ar opomis pažeistoje kojoje. Simptomai pasunkėja stovint ir vaikstant, o palengvėja pakėlus koją (112). Wik *et al.* skerspjūvio atvejo kontrolės tyrime PTS paplitimas praėjus 3–16 m. po patvirtintos su nėštumu susijusios GVT buvo 42 proc. Svarbiausi veiksniai PTS išsivystyme: proksimalinė GVT pogimdyminiu laikotarpiu, vyresnis nei 33 m. amžius ir kasdienis rūkymas (107). Mažesnės imties retrospektyviniai tyrimai nustatė 10 proc. PTS paplitimą tarp nėščiųjų, sirgusių GVT, bei nerado reikšmingo paplitimo skirtumo tarp pacienčių, gydytų konservatyviai ir gydytų chirurgine trombektomija (113,114). Duomenys apie potrombozinio sindromo prevenciją bendrojoje populiacijoje yra prieštaringi. Remiantis RCOG gairėmis, ilgalaikis MMMH vartojimas (ilgiau nei 12 savaičių) gali sumažinti potrombozinio sindromo išsivystymo tikimybę (58). Musani *et al.* metaanalizės išvadamis, kompresinės kojinės iki 50 proc. sumažina potrombozinio sindromo dažnį, tačiau Berntsen *et al.* sisteminės apžvalgos duomenimis, aukščiausios kokybės tyrimai nenustatė jokio kompresinių kojinių prevencinio efekto potrombozinio sindromo išsivystymui (115,116). Tikslesnėms rekomendacijoms pateikti dar laukiama išsamesnių tyrimų.

IŠVADOS

1. Plaučių arterijos embolija yra viena iš svarbiausių nėščiųjų sergamumo ir mirtingumo priežasčių, pasireiškianti 2–4/10 000 nėščiųjų ir gimdyvių. Dėl nėštumo sukeltos hiperkoaguliacinės būklės, veninių tromboembolijų rizika didėja viso nėštumo metu, o labiausiai – iki 60 kartų – pogimdyminiu laikotarpiu. Reikšmingiausi nėščiųjų rizikos veiksniai: anksčiau persirgta veninė tromboembolija, įgimta ar įgyta trombofilija, nutukimas, gretutinės ligos, cezario pjūvio operacija, gimdymo komplikacijos.

2. Siekiant efektyviai diagnozuoti plaučių emboliją nėštumo metu, rekomenduojama derinti klinikinės tikimybės skales, laboratorinių žymenų tyrimus bei radiologinius diagnostinius tyrimus. Mažos ir vidutinės rizikos plaučių embolijos gydymui dažniausiai yra pasirenkami mažos molekulinės masės heparinai dėl savo saugumo ir efektyvumo. Pasireiškus hemodinamikos nestabilumui, verta apsvarstyti sisteminės trombolizės ar embolektomijos poreikį, tačiau kol kas trūksta perspektyvinių tyrimų, lyginančių jų efektyvumą ir saugumą.

3. Nėščiosioms su keliais mažos rizikos arba vienu didelės rizikos veiksniais reikalinga tromboprofilaktika mažos molekulinės masės heparinais viso nėštumo metu ir po gimdymo. Kompresinės kojinės yra dažnai rekomenduojama nefarmakologinė priemonė plaučių embolijos prevencijai, tačiau jų veiksmingumas mažinant ilgalaikių komplikacijų dažnį dar tiriamas.

4. Ši literatūros apžvalga išryškina aukštos kokybės tyrimų ir atnaujintų standartizuotų rekomendacijų poreikį. Vienas svarbiausių ateities tyrimų tikslas turėtų būti plaučių embolijos diagnostikos algoritmų pritaikymas būtent nėščiosioms. Be to, didesnę dėmesį reikėtų skirti aukštos rizikos pacienčių intervencinio gydymo saugumo užtikrinimui bei tromboprofilaktikos indikacijų patikslinimui. Sistemingai ir nuosekliai tobulinant nėščiųjų plaučių arterijos tromboembolijos diagnostiką, gydymą ir prevenciją galima pagerinti motinų ir perinatalines išiteis.

LITERATŪRA

1. Vyas V, Sankari A, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560551/>
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Nov;34(11):2363–71.
3. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr 1;6(4):632–7.
4. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012 Feb;156(3):366–73.
5. Parunov LA, Soshitova NP, Ovanesov MV, Panteleev MA, Serebriyskiy II. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev.* 2015;105(3):167–84.
6. Elgendy IY, Gad MM, Mansoor H, Mahmoud AN, Elbadawi A, Saad A, et al. Acute Pulmonary Embolism During Pregnancy and Puerperium: National Trends and In-Hospital Outcomes. *Mayo Clin Proc.* 2021 Aug 1;96(8):2102–13.
7. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis - ClinicalKey. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S2214109X1470227X?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2214109X1470227X%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
8. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis. *Circ Res.* 2016 Apr 29;118(9):1340–7.
9. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr 1;5(4):692–9.
10. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23;158(6):585–93.
11. Secular Trends in Occurrence of Acute Venous Thromboembolism: The Worcester VTE Study (1985-2009) - ClinicalKey. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0002934314003647?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0002934314003647%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
12. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Aug;12(8):464–74.
13. Zakai NA, McClure LA, Judd SE, Safford MM, Folsom AR, Lutsey PL, et al. Racial and Regional Differences in Venous Thromboembolism in the United States in Three Cohorts. *Circulation.* 2014 Apr 8;129(14):1502–9.
14. Cheuk BLY, Cheung GCY, Cheng SWK. Epidemiology of venous thromboembolism in a Chinese population. *Br J Surg.* 2004 Apr;91(4):424–8.
15. Hooper WC, Holman RC, Heit JA, Cobb N. Venous thromboembolism hospitalizations among American Indians and Alaska Natives. *Thromb Res.* 2002 Dec 15;108(5–6):273–8.
16. Racial differences in venous thromboembolism - ScienceDirect. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622073652?via%3Dihub>
17. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 May 1;194(5):1311–5.
18. Venous Thromboembolism and Other Venous Disease in the Tecumseh Community Health Study. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/01.CIR.48.4.839>

19. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadas N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynecol Obstet*. 2016;132(1):4–10.
20. Chan LY, Tam WH, Lau TK. Venous Thromboembolism in Pregnant Chinese Women. *Obstet Gynecol*. 2001 Sep;98(3):471.
21. James KV, Lohr JM, Deshmukh RM, Cranley JJ. Venous thrombotic complications of pregnancy1. *Cardiovasc Surg*. 1996 Dec 1;4(6):777–82.
22. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):697–706.
23. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case–control study. *J Thromb Haemost*. 2008 Jun 1;6(6):905–12.
24. Davis NL, Smoots AN, Goodman DA. Pregnancy-Related Deaths: Data from 14 U.S. Maternal Mortality Review Committees, 2008-2017.
25. Diguisto C, Saucedo M, Kallianidis A, Bloemenkamp K, Bødker B, Buoncristiano M, et al. Maternal mortality in eight European countries with enhanced surveillance systems: descriptive population based study. *BMJ*. 2022 Nov 16;379:e070621.
26. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, et al. Epidemiology of Pregnancy-associated Venous Thromboembolism: A Population-based Study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Jul;31(7):611–20.
27. Samuelsson E, Hellgren M, Högberg U. Pregnancy-related deaths due to pulmonary embolism in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(4):435–43.
28. P S, J H, B M, K M, M W, C E, et al. Leukocytes and the natural history of deep vein thrombosis: current concepts and future directions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Mar;31(3):506–12.
29. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 5;24(4):3169.
30. Blann AD, Lip GYH. Virchow's Triad Revisited: The Importance of Soluble Coagulation Factors, the Endothelium, and Platelets. *Thromb Res*. 2001 Feb 15;101(4):321–7.
31. Koupnova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J*. 2016 Dec 30;38(11):785–91.
32. Boeldt DS, Bird IM. Vascular Adaptation in Pregnancy and Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. *J Endocrinol*. 2016 Oct 11;232(1):R27.
33. Mechanisms and Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in High-Risk Pregnancies - ScienceDirect. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X18300096?via%3Dihub>
34. Havers-Borgersen E, Butt JH, Johansen M, Petersen OB, Ekelund CK, Rode L, et al. Preeclampsia and Long-Term Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA Netw Open*. 2023 Nov 17;6(11):e2343804.
35. Elevated venous thromboembolism risk in preeclampsia: molecular mechanisms and clinical impact | Biochemical Society Transactions | Portland Press. Available from: <https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article-abstract/43/4/696/88648/Elevated-venous-thromboembolism-risk-in?redirectedFrom=fulltext>
36. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest*. 2012 Jul 2;122(7):2331–6.
37. Chan WS, Spencer FA, Ginsbergm JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2010 Apr 20;182(7):657–60.
38. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol*. 2004 Jan 15;93(2):259–62.

39. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jul 1;193(1):216–9.
40. James AH. Thrombosis in pregnancy and maternal outcomes. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev*. 2015;105(3):159–66.
41. Kierkegaard A. Side and Site of Deep Vein Thrombosis in Women Using Oral Contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1985;64(5):399–402.
42. Hui C, Lili M, Libin C, Rui Z, Fang G, Ling G, et al. Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 May 1;285(5):1231–6.
43. James AH, Rhee E, Thames B, Philipp CS. Characterization of antithrombin levels in pregnancy. *Thromb Res*. 2014 Sep 1;134(3):648–51.
44. Sattar N, Greer IA, Rumley A, Stewart G, Shepherd J, Packard CJ, et al. A Longitudinal Study of the Relationships between Haemostatic, Lipid, and Oestradiol Changes during Normal Human Pregnancy. *Thromb Haemost*. 2017 Dec 8;81:71–5.
45. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017 Sep 1;20(3):135–40.
46. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543–603.
47. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23_suppl_1):I–9.
48. James AH. Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Mar;29(3):326–31.
49. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline No. 37a April 2015. Available from: https://www.rcog.org.uk/media/m4mbpjwi/gtg-no37a-2015_amended-2023.pdf
50. Smith SB, Geske JB, Morgenthaler TI. Risk Factors Associated with Delayed Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism. *J Emerg Med*. 2012 Jan 1;42(1):1–6.
51. Robinson HE, O’Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal Outcomes in Pregnancies Complicated by Obesity. *Obstet Gynecol*. 2005 Dec;106(6):1357.
52. Saving Mothers’ Lives 2003-05 .pdf. Available from: <https://www.publichealth.hscni.net/sites/default/files/Saving%20Mothers'%20Lives%202003-05%20.pdf>
53. Saving Mothers’ Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011 Mar;118(s1):1–203.
54. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles - ClinicalKey. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0015028211027233?scrollTo=%23top>
55. Goualou M, Noumegni S, Moreuil C de, Guillou ML, Coninck GD, Hoffmann C, et al. Venous Thromboembolism Associated with Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2022 Dec 31;123:283–94.
56. Lindqvist P, Dahlbäck B, Marsál K. Thrombotic Risk During Pregnancy: A Population Study. *Obstet Gynecol*. 1999 Oct;94(4):595.
57. Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, Morris C, Roman E, Greer IA. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980–2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Jul 1;169(2):223–9.

58. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management Green-top Guideline No. 37b April 2015. Available from: <https://www.rcog.org.uk/media/wj2lpc05/gtg-37b-1.pdf>
59. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4186–95.
60. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Sep 7;39(34):3165–241.
61. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, Le Moigne E, Schmidt J, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism During Pregnancy: A Multicenter Prospective Management Outcome Study. *Ann Intern Med*. 2018 Dec 4;169(11):766–73.
62. O'Connor C, Moriarty J, Walsh J, Murray J, Coulter-Smith S, Boyd W. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Dec 1;24(12):1461–4.
63. Touhami O, Marzouk SB, Bennis L, Touaibia M, Souli I, Felfel MA, et al. Are the Wells Score and the Revised Geneva Score valuable for the diagnosis of pulmonary embolism in pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Feb 1;221:166–71.
64. Goodacre S, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Fuller G. Accuracy of PE rule-out strategies in pregnancy: secondary analysis of the DiPEP study prospective cohort. *Emerg Med J EMJ*. 2020 Jul;37(7):423–8.
65. Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, Le Moigne E, Schmidt J, Le Gall C, et al. Assessing the clinical probability of pulmonary embolism during pregnancy: The Pregnancy-Adapted Geneva (PAG) score. *J Thromb Haemost*. 2021 Dec 1;19(12):3044–50.
66. Abraitis V, Arlauskienė A, Bagušytė L, Barčaitė E, et al. Akušerinė metodika. Tromboembolijų profilaktika. Available from: https://www.lagd.lt/data/public/uploads/2020/10/akuserine-metodika_tromboemboliju-profilaktika.pdf
67. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(S1):98–103.
68. Ercan Ş, Özkan S, Yücel N, Orçun A. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 May 24;28(8):983–7.
69. Sadeghi S, Golshani M, Safaeian B. New cut-off point for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy. *Blood Res*. 2021 Sep 30;56(3):150–5.
70. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3317–59.
71. Miliauskas S, Ereminienė E, Hoppenot D, Jankauskas A, Jurkevičius R, Jurkienė N, et al. Plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos (Mokomoji knyga) ketvirtasis atnaujintas leidimas.
72. Hunt BJ, Parmar K, Horspool K, Shephard N, Nelson-Piercy C, Goodacre S, et al. The DiPEP (Diagnosis of PE in Pregnancy) biomarker study: An observational cohort study augmented with additional cases to determine the diagnostic utility of biomarkers for suspected venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Br J Haematol*. 2018;180(5):694–704.
73. D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis - PMC. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8519079/>
74. Pol LM van der, Tromeur C, Bistervels IM, Ainle FN, Bommel T van, Bertoletti L, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1139–49.

75. Langlois E, Cusson-Dufour C, Moumneh T, Elias A, Meyer G, Lacut K, et al. Could the YEARS algorithm be used to exclude pulmonary embolism during pregnancy? Data from the CT-PE-pregnancy study. *J Thromb Haemost*. 2019 Aug 1;17(8):1329–34.
76. Thomson D, Kourounis G, Trenear R, Messow CM, Hrobar P, Mackay A, et al. ECG in suspected pulmonary embolism. *Postgrad Med J*. 2019 Jan 1;95(1119):12–7.
77. Ability of a single negative ultrasound to rule out deep vein thrombosis in pregnant women: A systematic review and meta-analysis - *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Available from: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)01491-X/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)01491-X/fulltext)
78. Parks AL, Fazili M, Aston V, Porter TF, Branch DW, Woller SC, et al. Excluding pregnancy-associated deep vein thrombosis with whole-leg ultrasound. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Sep 14;7(7):102202.
79. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis - *ClinicalKey*. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0894731717301827?scrollTo=%23hl0001835>
80. De Haas S, Ghossein-Doha C, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(6):683–96.
81. Sanusi M, Momin ES, Mannan V, Kashyap T, Pervaiz MA, Akram A, et al. Using Echocardiography and Biomarkers to Determine Prognosis in Peripartum Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Cureus*. 14(6):e26130.
82. Wiseman D, Simard C, Yang SS, Koolian M, Abenhaim HA, Lipes J. Echocardiography findings in amniotic fluid embolism: a systematic review of the literature. *Can J Anesth Can Anesth*. 2023 Jan 1;70(1):151–60.
83. van Mens TE, Scheres LJ, de Jong PG, Leeftang MM, Nijkeuter M, Middeldorp S. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 26;2017(1):CD011053.
84. Tromeur C, van der Pol LM, Le Roux PY, Ende-Verhaar Y, Salaun PY, Leroyer C, et al. Computed tomography pulmonary angiography versus ventilation-perfusion lung scanning for diagnosing pulmonary embolism during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019 Jan;104(1):176–88.
85. Rotzinger DC, Dunet V, Ilic V, Hugli OW, Meuli RA, Schmidt S. Pulmonary embolism during pregnancy: a 17-year single-center retrospective MDCT pulmonary angiography study. *Eur Radiol*. 2020;30(3):1780–9.
86. Gillespie CD, Yates A, Hughes M, Ewins K, McMahon G, Hynes J, et al. Validating the safety of low-dose CTPA in pregnancy: results from the OPTICA (Optimised CT Pulmonary Angiography in Pregnancy) Study. *Eur Radiol*. 2024 Aug 1;34(8):4864–73.
87. Lowe SA, Barrett HL, Cutts BA, Idel I, Laurie J, Makris A, et al. Update on pulmonary embolism in pregnancy and post-partum: The Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand Position Statement on Pulmonary Embolism in Pregnancy and Post-partum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2021;61(6):830–6.
88. Areia AL, Mota-Pinto A. Experience with direct oral anticoagulants in pregnancy - a systematic review. *J Perinat Med*. 2022 May 25;50(4):457–61.
89. Shan D, Han J, Ji Y, Wu Y, Yi K. Safety profiles of fondaparinux in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2025 Jan 21;
90. Abraitis V, Arlauskienė A, Bagušytė L, Barčaitė E, et al. Akušerinė metodika. Kraujavimas po gimdymo. Available from: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Akus%CC%8Cerine%CC%87%20metodika_Kraujavimas%20po%20gimdymo_SAM_2019%2007%2014.pdf

91. Simard C, Gerstein L, Cafaro T, Filion KB, Douros A, Malhamé I, et al. Bleeding in women with venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review of the literature. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 Aug 29;6(6):e12801.
92. Heavner MS, Zhang M, Bast CE, Parker L, Eyler RF. Thrombolysis for Massive Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2017;37(11):1449–57.
93. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2017 Oct 1;15(10):1942–50.
94. Rodriguez D, Jerjes-Sanchez C, Fonseca S, Garcia-Toto R, Martinez-Alvarado J, Panneflek J, et al. Thrombolysis in massive and submassive pulmonary embolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Nov 1;50(4):929–41.
95. Inferior Vena Cava Filters in Pregnancy: A Systematic Review - ClinicalKey. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S1051044315010957?scrollTo=%23hl0003758>
96. Rhéaume M, Weber F, Durand M, Mahone M. Pregnancy-Related Venous Thromboembolism Risk in Asymptomatic Women With Antithrombin Deficiency: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2016 Apr;127(4):649.
97. Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M, Zintzaras E. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Aug 1;191:106–11.
98. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *The Lancet.* 2014 Nov 8;384(9955):1673–83.
99. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017 Oct 26;359:j4452.
100. Sirico A, Saccone G, Maruotti GM, Grandone E, Sarno L, Berghella V, et al. Low molecular weight heparin use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Jun 3. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2017.1419179>
101. Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis - Amaragiri, SV - 2000 | Cochrane Library. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001484/full>
102. Middleton P, Shepherd E, Gomersall JC. Venous thromboembolism prophylaxis for women at risk during pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 29;2021(3):CD001689.
103. Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period - Bain, E - 2014 | Cochrane Library. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001689.pub3/abstract>
104. Lu MY, Blanchard CT, Ausbeck EB, Oglesby KR, Page MR, Lazenby AJ, et al. Evaluation of a Risk-Stratified, Heparin-Based, Obstetric Thromboprophylaxis Protocol. *Obstet Gynecol.* 2021 Oct;138(4):530.
105. Champion ML, Blanchard CT, Lu MY, Shea AE, Lively AI, Jenkins JM, et al. A More Selective vs a Standard Risk-Stratified, Heparin-Based, Obstetric Thromboprophylaxis Protocol. *JAMA.* 2024 Jul 23;332(4):310–7.
106. Palmerola K, D’Alton M, Brock C, Friedman A. A comparison of recommendations for pharmacologic thromboembolism prophylaxis after caesarean delivery from three major guidelines. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(13):2157–62.

107. Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, cross-sectional, case-control study - WIK - 2012 - Journal of Thrombosis and Haemostasis - Wiley Online Library. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2012.04690.x>
108. Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L, Sandset PM. Long-term impact of pregnancy-related venous thrombosis on quality-of-life, general health and functioning: results of a cross-sectional, case-control study. *BMJ Open*. 2012 Nov 9;2(6):e002048.
109. Long-term quality of life after pregnancy-related deep vein thrombosis and the influence of socioeconomic factors and comorbidity - WIK - 2011 - Journal of Thrombosis and Haemostasis - Wiley Online Library. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2011.04468.x>
110. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension After a First Episode of Pulmonary Embolism. *Chest*. 2006 Jul 1;130(1):172–5.
111. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2022 Oct 7;43(38):3618–731.
112. Mangwani J, Roberts V, Shannak O, Divall P, Srinivasan A, Dias J. Epidemiology and Diagnosis of Post-Thrombotic Syndrome: Qualitative Synthesis with a Systematic Review. *J Clin Med*. 2023 Sep 11;12(18):5896.
113. Rosfors S, Norén A, Hjertberg R, Persson L, Lillthors K, Törngren S. A 16-Year Haemodynamic Follow-up of Women with Pregnancy-related Medically Treated Iliofemoral Deep Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001 Nov 1;22(5):448–55.
114. Törngren S, Hjertberg R, Rosfors S, Bremme K, Eriksson M, Swedenborg J. The long-term outcome of proximal vein thrombosis during pregnancy is not improved by the addition of surgical thrombectomy to anticoagulant treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996 Jul 1;12(1):31–6.
115. Venous Compression for Prevention of Postthrombotic Syndrome: A Meta-analysis - ClinicalKey. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0002934310003529?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0002934310003529%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
116. Compression Stockings for Preventing the Postthrombotic Syndrome in Patients with Deep Vein Thrombosis - ClinicalKey Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0002934315300309?scrollTo=%23hl0001477>

PRIEDAI

1 priedas. Plaučių embolijos sunkumo indeksas ir jo sutrumpinta versija (46,71)

Parametras	PESI	sPESI
Amžius	Amžius metais	1 balas (jei amžius > 80 m.)
Vyriška lytis	+10 balų	–
Onkologinė liga	+30 balų	1 balas
Lėtinis širdies nepakankamumas	+10 balų	1 balas
Lėtinė plaučių liga	+10 balų	
Pulsas ≥ 110 k/min.	+20 balų	1 balas
Sistolinis kraujo spaudimas < 100 mmHg	+30 balų	1 balas
Kvėpavimo dažnis > 30 k/min.	+20 balų	–
Kūno temperatūra < 36°C	+20 balų	–
Sutrikusi sąmonė	+60 balų	–
Arterinio kraujo įsotinimas deguonimi < 90 proc.	+20 balų	1 balas
Rizikos klasės		
	I klasė: ≤ 65 balai, labai maža 30 d. mirties rizika (0–1,6 proc.) II klasė: 66–85 balai, maža mirties per 30 d. rizika (1,7–3,5 proc.) III klasė: 86–105 balai, vidutinė mirties per 30 dienų rizika (3,2–7 proc.) IV klasė: 106–125 balai, didelė mirties per 30 dienų rizika (4,0–11,4 proc.) V klasė: > 125 balai, labai didelė mirties per 30 dienų rizika (10–24,5 proc.)	0 balų: mirties per 30 dienų rizika – 1 proc. ≥ 1 balas: mirties per 30 dienų rizika – 10,9 proc.

Santrumpos: PESI – plaučių embolijos sunkumo indeksas, sPESI – sutrumpintas plaučių embolijos sunkumo indeksas

2 priedas. Ankstyvos mirties dėl plaučių embolijos rizikos grupės (46,71)

		Hemodinamikos nestabilumas	III – V PESI rizikos klasė	Dešiniojo skilvelio disfunkcija širdies UG arba KTA	Padidėjęs troponinų kiekis kraujyje
Didelė rizika		+	(+)	+	(+)
Vidutinė rizika	Vidutinė – didelė	-	+	+	+
	Vidutinė – maža	-	+	Yra vienas arba nei vieno kriterijaus	
Maža rizika		-	-	-	-

Santrumpos: PESI – plaučių embolijos sunkumo indeksas, UG – ultrgarsinis tyrimas, KTA – kompiuterinės tomografijos angiografija

3 priedas. Profilaktinėmis dozėmis vartojamų antikoagulantų dozės. Lietuvos akušerių ginekologų draugijos rekomendacijos (66)

Kūno masė	Skiriama antikoagulantų dozė
< 50 kg	Enoksaparino 2000 anti-Xa VV kas 24 val. Nadroparino 2850 anti-Xa VV Dalteparino 2500 anti-Xa VV Bemiparino 2500 anti-Xa NH 5000 VV kas 12 val.
50–90 kg	Enoksaparino 2000 anti-Xa VV kas 24 val. Nadroparino 2850 anti-Xa VV Dalteparino 5000 anti-Xa VV Bemiparino 5000 anti-Xa VV NH 5000 VV kas 12 val.
90–130 kg	Enoksaparino 6000 anti-Xa VV kas 24 val. Nadroparino 3800 anti-Xa VV Dalteparino 7500 anti-Xa VV Bemiparino 7500 anti-Xa VV NH 5000 VV kas 8 val.
130–170 kg	Enoksaparino 8000 anti-Xa VV kas 24 val. Nadroparino 5700 anti-Xa VV Dalteparinas 10000 anti-Xa VV Bemiparino 7500 anti-Xa VV NH 10 000 VV kas 12 val.
> 170 kg	Enoksaparino 0,6 mg/kg/ kas 24 val. Nadroparino 0,6 ml 3800 anti-Xa VV Dalteparino 75 VV/kg/paroje anti-Xa VV Bemiparino 75 VV/kg/paroje anti-Xa VV NH 10 000 VV kas 12 val.

Santrumpos: VV – veikimo vienetai, NH – nefrakcionuotas heparinas