

Laboratorinė medicina.
2019, t. 21, Nr. 1(81), p. 20–25.

Beta talasemija nėštumo metu: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Žygimantas Mačys¹
Donata Saulė Vilšinskaitė^{2,3}
Diana Bužinskienė^{2,3}

Santrauka

Talasemija yra dažniausia hemoglobinopatija. Jos paplitimas yra didžiausias tokiose endeminėse maliarijos vietovėse kaip Viduržemio jūros regionas, Afrikos subsacharinė zona, Indija bei Pietryčių Azija. Apskaičiuota, kad 5 % pasaulio gyventojų turi bent vieną talasemijos genų alelį. Numatoma, kad XXI a. pirmoje pusėje pasaulyje bus apie 900 000 kliniškai reikšmingų šios ligos atvejų. Liga skirstoma į alfa ir beta talasemijas. Pagal klinikinę raišką pastaroji skirstoma į mažąją, vidutinę ir didžiąją. Talasemija yra paveldima liga, kuriai būdingas genetinis beta globino trūkumas hemoglobino grandinių sintezėje. Mažoji beta talasemija dažnai diagnozuojama atsitiktinai ir klinikinių simptomų gali nebūti. Sergant vidutine ar didžiąja talasemija, pacientus vargina bendras silpnumas, matomi odos ir gleivinių pokyčiai, blyškumas bei kiti anemijai būdingi simptomai. Beta talasemija nėštumo laikotarpiu yra susijusi su didesne savaiminių persileidimų, priešlaikinio gimdymo, aloimuninių hemolizinių anemijų, trombinės embolijos, vaisiaus augimo sulėtėjimo rizika. Kita vertus, moterų, sergančių beta talasemija, nėštumo baigtys motinai ir naujagimiui yra palankios, o patologijos dažnis nėštumo laikotarpiu statistiškai reikšmingai nesiskiria nuo bendrosios populiacijos. Labai svarbu, kad nėštumą prižiūrėtų įvairių specialybių gydytojų komanda: akušeris ginekologas, neonatologas, genetikas ir hematologas.

Šio straipsnio tikslas – aptarti beta talasemijos etiopatogenezę, kliniką, diagnostiką, beta talasemija sergančių nėščiųjų priežiūros ir gimdymo taktiką.

Mokslinės literatūros paieška atlikta *PubMed*, *Medscape*, *Cochrane Library*, *UpToDate* medicininėse duomenų bazėse bei specializuotoje informacijos paieškos sistemoje *Google Scholar*.

Reikšminiai žodžiai: beta talasemija, *thalassemia minor*, nėščiųjų anemija, talasemijos gydymas, talasemijos diagnostika.

IŽANGA

Beta talasemija yra grupė autosominiu recesyviuoju būdu paveldimų kraujo ligų, kurioms būdingas hemoglobino sintezės sutrikimas [1]. Šia liga serga maždaug 1 iš 100 000 žmonių [2]. Genetiniais tyrimais nustatyta apie 200 mutacijų, galinčių sukelti talasemiją, – dažniausiai tai yra taškinės mutacijos beta globulino genuose [3]. Beta talasemija skirstoma į didžią-

ją (*major*), vidutinę (*intermedia*) ir mažąją (*minor*). Didžiąjai talasemijai būdinga sunkiausia klinikinė eiga. Ji diagnozuojama atlikus bendrą klinikinį kraujo tyrimą, periferinį kraujo tepinėlį, kiekybinį ir kokybinį hemoglobino molekulinį tyrimą bei atlikus molekulinį ir genetinius tyrimus [4]. Vidutinė talasemija atsiranda vėliau nei didžioji ir jai būdinga lengvesnė klinikinė eiga. Mažoji talasemija yra lengviausia ligos forma, kuri dažnai

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: macys.zygimantas@gmail.com

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika
Clinic of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University

³Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centras
Centre of Obstetrics and Gynaecology, Vilnius University Hospital Santaros Clinics

1 lentelė. Eritrocitų rodikliai esant beta talasemijai [4]
Table 1. Red Blood Cell Indices in Beta-Thalassemia [4]

Eritrocitų skaitinės reikšmės	Norma		Sergančių	Nešiotųjų
	Vyrai	Moterys	Didžioji beta talasemija	Mažoji beta talasemija
Vidutinis eritrocitų tūris (MCV fl)	89,1±5,01	87,6±5,5	50–70	<79
Vidutinis hemoglobino kiekis eritrocituose (MCH pg)	30,9±1,9	30,2±2,1	12–20	<27
Hemoglobinas (Hb g/l)	159±10	140±9	<70	Vyru: 115–153 Motery: 91–140

yra besimptomė, kartais būna lengvos anemijos klinika, ši būklė pavojaus gyvybei nekelia ir gydymas nereikalingas [5]. Dažniausios talasemijos komplikacijos: osteoporozė, ekstramedulinė hematopoezė, hipogonadizmas, medicininės komplikacijos, atsirandančios dėl ilgalaikės transfuzijų terapijos – geležies perteklius, su transfuzija susijusios infekcijos, kardiomiopatija, cholelitiazė, trombozės, infekcijų rizika dėl asplienijos arba geležies pertekliaus [6]. Talasemija sergančių pacientų gydymui naudojama ilgalaikė kraujo transfuzijų terapija, folio rūgšties preparatai, geležies surišimas ir šalinimas iš organizmo, splenektomija, alogeninė hematopoetinė transplantacija ir kitos pagalbinės priemonės [7].

Talasemija sergančių moterų nėštumo baigtys šiuo metu yra palankios. Mokslinių tyrimų duomenimis, iš 129 atvejų daugiau kaip 70 % nėštumų buvo sėkmingi, o 88 % visų tirtų nėščiųjų gimdymai buvo suėjus laikui [8]. Fiziologinė anemija nėštumo metu gali komplikuoti jau esamą anemiją, dėl to nėščiajai gali tekti atlikti eritrocitų transfuzijas. Hemoglobino koncentracija kraujyje turėtų būti didesnė nei 100 g/l. Reikėtų nuolat vertinti vaisiaus būklę. Gimdymo taktika numatoma atsižvelgiant į akušerines indikacijas [7]. Svarbus nuolatinis nėščiosios stebėjimas ir gydymas pagal indikacijas.

Mokslinio straipsnio tikslas – apžvelgti literatūrą apie beta talasemijos etiologiją, patofiziologiją, kliniką ir diagnostiką, aptarti jos ypatybes nėštumo ir gimdymo metu bei pateikti mažąją talasemiją sergančios nėščiosios klinikinį atvejį.

LITERATŪROS APŽVALGA

Beta talasemija yra grupė paveldimųjų kraujo ligų, kurioms būdingi beta hemoglobino grandinių sintezės sutrikimai, kai sumažėja hemoglobino beta grandinių skaičius, hemoglobino koncentracija eritrocituose, eritrocitų produkcija, taip pat klinikiniai anemijos simptomai [1]. Dauguma beta talasemijos atvejų yra paveldimi autosomiiniu recesyviuoju būdu.

Beta talasemija skirstoma į:

- didžiąją talasemiją (*thalassemia major*);
- vidutinę talasemiją (*thalassemia intermedia*);
- mažąją talasemiją (*thalassemia minor*);
- beta talasemija su asocijuotomis hemoglobino anomalijomis:
 - HbC/beta talasemija,
 - HbE/beta talasemija,
 - HbS/beta talasemija;
- autosominės dominantinės formos;
- paveldimas vaisiaus hemoglobino dominavimas;
- beta talasemija, susijusi su kitais apsigimimais;
- su X chromosoma asocijuota trombocitopenija ir talasemija [3].

Epidemiologija

Ligos paplitimas yra apie 1 iš 100 000 žmonių visame pasaulyje ir 1 iš 10 000 Europos Sąjungoje [2]. Didžiausias sergamumas yra Viduržemio jūros regione, Afrikoje ir Pietryčių Azijoje. Manoma, kad tai susiję su endeminėmis maliarijos paplitimo zonomis. Šiuose regionuose ligos paplitimas gali siekti iki 10 % [8].

Etiologija

Beta talasemija yra genetinis sutrikimas. Iki šiol žinoma apie 200 mutacijų, galinčių sukelti šią ligą, dauguma jų yra taškinės mutacijos funkcinio požiūriu svarbiuose beta globulino geno regionuose [3]. Visiškas beta globulino geno išnykimas nėra dažnas. Jo mutacijos sukelia beta globulino grandinių gamybos sumažėjimą arba jų nebuvimą. Pakitę genai vertinami kaip genetiniai variantai, kurie lemia ligos fenotipo skirtumus. Homozigotiniu būdu paveldimos beta talasemijos atveju pagrindiniai veiksniai, turintys įtakos klinikiniam ligos simptomams, yra genai, koduojantys globulino grandinės struktūrą [9].

Klinikiniai požymiai

- *Didžioji talasemija* įtariama jaunesniems nei dvejų metų vaikams,

sergantiems sunkia mikrocitine anemija, kuriai būdingas bendras silpnumas, odos ir gleivinių blyškumas, nagų, plaukų pokyčiai bei kiti anemijos požymiai. Taip pat būdinga lengva gelta, hepatosplenomegalija, sulėtėjęs augimas ir veido kaulų deformacijos.

- *Vidutinė talasemija* atsiranda vėlesniame amžiuje, jai būdingi panašūs, bet lengvesni klinikiniai simptomai.

- *Mažoji talasemija* dažniausiai yra besimptomė, tačiau kartais jai būdingi lengvi anemijos požymiai [5].

Diagnostika

Beta talasemija diagnozuojama pagal bendrąjį kraujo tyrimą.

- 1) Bendrajame klinikiniam kraujo tyrime randami mikrocitinei anemijai būdingi pakitimai (žr. 1 lentelę):

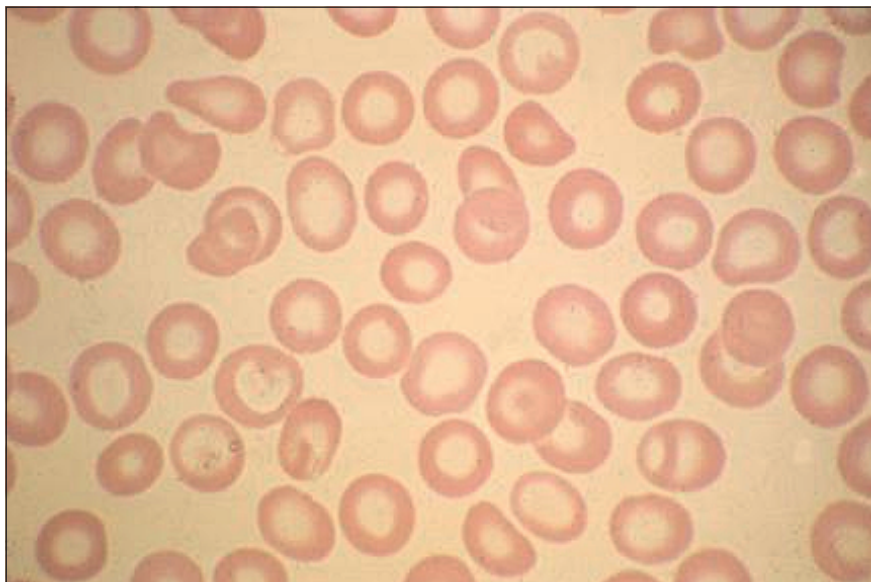
- esant didžiąjai talasemijai – hemoglobino koncentracija <70 g/l, vidutinis eritrocitų tūris (MCV) 50–70 fl, vidutinė hemoglobino koncentracija eritrocite (MCH) 12–20 pg;
- esant vidutinei talasemijai – hemoglobino koncentracija 70–100 g/l, MCV 50–80 fl, MCH 16–24 pg;
- mažajai talasemijai būdingi sumažėję MCV ir MCH rodikliai [4].

- 2) Periferiniame kraujo tepinėlyje matomi eritrocitų morfologiniai pokyčiai – mikrocitozė, hipochromija, anizocitozė, poikilocitozė, galima rasti eritroblastų (žr. paveikslą).

Mažąją talasemiją sergančių pacientų periferiniame kraujo tepinėlyje eritroblastų paprastai neaptinkama [10].

- 3) Kokybinis ir kiekybinis hemoglobino tyrimas (naudojant celiuliozės acetato elektroforezę šarminiame gelyje, izoelektrinio fokusavimo elektroforezę arba hemoglobino efektyviąją skysčių chromatografiją) rodo hemoglobino kiekį ir rūšį.

Celiuliozės acetato elektroforezės šarminiame (pH 8,4) gelyje yra standartinis metodas, kuriuo atskiriami



Pav. Taikinio formos eritrocitai vaikų beta talasemijos atveju [10]
Fig. Target red blood cells in pediatric thalassemia [10]

skirtingi hemoglobino variantai. Šarminiam tirpale hemoglobino molekules įgauna neigiamą krūvį ir elektriniame lauke juda link anodo. Šis metodas turi labiau istorinę vertę.

Izoelektrinis fokusavimas yra sudėtingesnė elektroforezės forma, kai sukuriamas pH gradientas (pH nuo 3 iki 10). Hemoglobinas, kaip ir kiti baltymai, yra amfoteriškas ir gali įgauti teigiamą arba neigiamą krūvį (priklausomai nuo pH). Esant tam tikram pH, baltymas neteks krūvio ir sustos gelyje tam tikroje elektros lauko vietoje. Ta vieta ir vadinama baltymo izoelektriniu tašku. Izoelektrinis fokusavimas naudingas naujagimių tyrimams, kai hemoglobino kiekis yra mažas.

HPLC (angl. *High performance liquid chromatography*) metodo skiriamoji geba yra panaši į izoelektrinio fokusavimo, tik tyrimas yra daug greitesnis ir patogesnis, labiau tinka atrankinei diagnostikai [11].

Hemoglobino tipai:

- hemoglobinas A (HbA): dvi alfa ir dvi beta globulino grandinės (2 2);
- hemoglobinas F (HbF): dvi alfa ir dvi gama globulino grandinės (2 2);
- hemoglobinas A2 (HbA2): dvi alfa ir dvi delta globulino grandinės (2 2).

Labiausiai paplitę hemoglobino tipai beta talasemijos atveju nurodomi 2 lentelėje.

Kokybinis ir kiekybinis hemoglobino tyrimas yra atliekamas vaikams nuo 12 mėnesių amžiaus [4, 12].

4) Molekuliniai genetiniai tyrimai.

Beta globulino geno mutacijos nustatomos PGR metodu. Dažniausiai

naudojami metodai yra atvirkstinė taškinė mutacijų analizė arba grunto specifinė amplifikacija su zondu ar pradmenų rinkiniu, papildytu labiausiai būdingomis mutacijomis populiacijoje [11].

YPATUMAI NĖSTUMO METU MOTINAI IR NAUJAGIMIUI

Atsiradus pažangioms beta talasemijos diagnostikos ir gydymo galimybėms, taip pat transfuzinei terapijai, vartojant geležies chelatinus vaistus, atradus naujus neinvazinius geležies pertekliaus nustatymo ir gydymo metodus, pagerėjo talasemija sergančių pacientų gyvenimo kokybė ir pailgėjo gyvenimo trukmė [13]. Dėl šios priežasties medicininis iššūkiu tapo pacienčių reprodukcinius potencialus ir noras susilaukti palikuonių [14]. Pirmasis beta talasemija sergančios moters sėkmingo nėštumo atvejis buvo aprašytas 1969 metais [15]. Šiandien tokių atvejų medicinos literatūroje aprašoma gerokai daugiau [15].

Nepaisant vis modernesnių talasemijos gydymo galimybių, beta talasemija sergančioms moterims būdingas hipogonadotropinis hipogonadizmas,

kurio priežastis yra padidėjusi geležies koncentracija kraujyje, kai sutrinka hipofizės priekinės dalies funkcija. Priekinė hipofizės dalis ypač jautri geležies koncentracijos padidėjimui kraujyje ir tai yra hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastis. Įrodyta, kad beta talasemija sergančių moterų nėštumo komplikacijų ir vaisiaus įgimtos patologijos rizika yra didesnė, palyginti su bendrąja populiacija [16, 17]. Taip pat būdinga padidėjusi savaiminių persileidimų, priešlaikinio gimdymo, vaisiaus augimo sulėtėjimo, trombinės embolijos, aloimuninės hemolizinės anemijos rizika [18, 19]. Manoma, kad nėštumo komplikacijos tiesiogiai susijusios su padidėjusiu jautrumu oksidaciniam stresui, placentos funkcijos nepakankamumu ir padidėjusia trombozės rizika dėl motinos anemijos [20].

Raffaella Origa su bendraautoriais tyrė moteris, sergančias didžiąja talasemija, iš jų 91 % nėštumų buvo sėkmingi, gimė 45 sveiki naujagimiai, penkios poros dvynių ir tryniai [21]. Nėštumo metu nepastebėta nei geležies trūkumo, nei pertekliaus požymių. Vaisiaus augimo sulėtėjimo dažnis šioms moterims nesiskyrė nuo bendrosios populiacijos. Didelis priešlaikinių gimdymų skaičius (32,7 %) dažniausiai buvo susijęs su daugiavaisiu nėštumu ir cezario pjūvio operacija. Daugumos moterų, sergančių vidutine ir didžiąja talasemija, nėštumo eiga buvo sklandi. Tačiau nėščiosioms, kurioms anksčiau nebuvo atlikta eritrocitų masės transfuzija, pasitaikė sunki aloimuninė anemija [21].

Anwar H. Nassar ir kiti atliko vieną didžiausių vidutine beta talasemija sergančių moterų klinikinį tyrimą, kurio tikslas buvo nustatyti ligos įtaką nėštumo eigai bei jo baigtims. Pacientės buvo tiriamos 15 metų dviejuose centruose – Libane Hazmieh mieste ir Milane Italijoje. Iš viso buvo tirtos 83 nėščiosios, visos moterys pastoję natūraliai, 30 nėščiųjų iš Libano ir 53 nėščiosios iš Italijos. Stebėtų nėštumų baigtys: 17 savaiminių persileidimų (20,5 %), 64 gyvi gimusieji (77,1 %) ir 2 intrauterininės mirtys tarp 26 ir 36 nėštumo savaitės. Vidutinis gestacinis amžius (GA) gimdymo metu buvo

2 lentelė. Hemoglobino tipai talasemijos atveju [4]

Table 2. Hemoglobin Patterns in Beta-Thalassemia [4]

Hemoglobino tipas	Norma	Didžioji beta talasemija	Vidutinė beta talasemija	Mažoji beta talasemija
HbA	96–98 %	0 %	10–30 %	92–95 %
HgF	<1 %	95–98 %	70–90 %	0,5–4 %
HbA2	2–3 %	2–5 %	2–5 %	>3,5 %

36,5 ± 3,1 savaitės, o vaisiaus gimimo svoris buvo 2551 ± 621 g. Iš 66 tirtųjų 31,8 % gimė prieš laiką, 24,2 % buvo vaisiaus augimo sulėtėjimas (žr. 3 lentelę). Cezario pjūvio operacijų dažnis dėl vaisiaus augimo sulėtėjimo buvo 87,5 %. Dviem moterims (Italijoje) buvo nustatyta sunki aloimuninė hemolizinė anemija. Vienai jų 35-ąją nėštumo savaitę buvo diagnozuota sunkios aloimuninės hemolizinės anemijos komplikacija – širdies nepakankamumas, todėl nėštumas užbaigtas skubia cezario pjūvio operacija. Antrai nėščiajai dėl hemolizinės anemijos buvo numatyta po gimdymo atlikti splenektomiją. Aloimuninės anemijos pablogėjimas buvo nustatytas dviem Libano tiriamosioms, kurioms 8-ąją savaitę po gimdymo buvo atlikta splenektomija. Mažiausias vidutinis hemoglobino kiekis buvo pastebėtas Libane tirtoms pacientėms – 67 ± 20 g/l, Italijoje atliktame tyrime pacientėms hemoglobinas buvo 83 ± 12 g/l, $p < 0,001$. Vidutinė feritino koncentracija prieš nėštumą buvo atitinkamai 885,2 ± 658,9 ng/ml ir 1232,8 ± 902,9 ng/ml po gimdymo [18–22].

Joseph E. Roumi ir kiti atliko panašų tyrimą 2017 metais ir gavo panašius rezultatus kaip ir Anwar H. Nasar: nėštumo baigtys motinoms ir naujagimiams mažai skyrėsi nuo bendrosios populiacijos [22]. Pabrėžiama, kad labai svarbus tinkamas moters, sergančios beta talasemija, paruošimas nėštumui ir gimdymui. Nurodoma, kad hemoglobino koncentracija kraujyje turėtų būti didesnė nei 80 g/l prieš gimdymą ir tai yra vienas iš svarbiausių būdų išvengti nepageidaujamų baigčių tiek naujagimiui, tiek motinai [23].

Sedigheh Amooee ir bendraautoriai atliko mažąją beta talasemija sergančių nėščiųjų tyrimą. Iš viso buvo ištirta 510 sergančių ir 512 sveikų moterų (kontrolinė grupė). Beta talasemijos grupės moterims buvo didesnis vaisiaus vandenų sumažėjimo ($p < 0,001$) ir cezario pjūvio operacijų dažnis ($p = 0,001$). Buvo palygintas naujagimių Apgar balų skaičius po pirmos minutės ($p = 0,65$), 5 minučių ($p = 0,25$), vaisiaus augimo sulėtėjimo ($p = 0,073$), gestacinio cukrinio diabeto (GCD) ($p = 0,443$) ir preeklampsijos dažnis ($p = 0,116$), ir jokio statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tiriamosios ir kontrolinės grupės nenustatyta. Todėl teigiama, kad mažoji beta talasemija neturi neigiamos įtakos nėštumo baigtims (nei naujagimiui, nei motinai) [24].

Apibendrinant galima teigti, kad moterų, sergančių beta talasemija, nėštumo baigtys yra palankios tiek

3 lentelė. Nėštumo baigtys [18]

Table 3. Pregnancy outcomes [18]

Nėštumai	Libane (n=30)	Italijoje (n=53)	Iš viso (n=83)	P reikšmė
Persileidimai	9 (30,0)	8 (15,1)	17 (20,5)	0,182
Gimę sveiki naujagimiai	19 (63,3)	45 (84,9)	64 (77,1)	0,048
Intrauterininės mirtys	2 (6,7)	0	2 (2,4)	0,128
Priešlaikiniai gimdymai	8 (38,1)	13 (28,9)	21 (31,8)	0,642
Cezario pjūvio operacijos	12 (57,1)	36 (80,0)	48 (72,7)	0,100
Vaisiaus augimo sulėtėjimas	6 (28,6)	10 (22,2)	16 (24,2)	0,801
Trombozės	2 (6,7)	4 (7,5)	6 (7,2)	1,000
GVT prieš gimdymą	1 (3,3)	2 (3,8)	3 (3,6)	
GVT gimdant ir po gimdymo	1 (3,3)	1 (1,9)	2 (2,4)	
Retroplacentinė hematoma	0	1 (1,9)	1 (1,2)	

Lentelėje pateikiami sveikieji skaičiai – n (%); GVT – giliųjų venų trombozė

motinai, tiek naujagimiui, o patologijos dažnis mažai kuo skiriasi nuo bendrosios populiacijos. Moterų, sergančių beta talasemija, nėštumas turėtų būti vertinamas kaip didelės rizikos, nėščiosios ir vaisiaus priežiūra turėtų būti individuali, dalyvaujant įvairių specialybių gydytojų komandai: akušeriui ginekologui, neonatologui, genetui ir hematologui [18, 20–24]. Gimdymo būdas ir laikas turėtų būti individualus, pagal akušerines indikacijas. Esant nekomplikuotai moters, sergančios beta talasemija, nėštumo eigai, cezario pjūvio operacija nerekomenduojama, numatomas natūralus gimdymas. Mokslinės literatūros duomenimis, dauguma cezario pjūvio operacijų talasemijos atveju atliekamos dėl vaisiaus galvos ir moters dubens proporcijų neatitikimo (dėl moters griaučių deformacijų sergant beta talasemija). Numatant gimdymą natūraliais takais, rekomenduojama aktyvi trečiojo gimdymo laikotarpio priežiūra (tai padeda sumažinti kraujavimą iš gimdos po gimdymo). Gimdymo metu rekomenduojama vaisiaus būklės stebėseną [7, 20].

KLINIKINIS ATVEJIS

I VŠĮ VUL Santaros klinikos Akušerijos priėmimo kambarį kreipėsi nėščioji dėl priešlaikinio vaisiaus vandenų nutekėjimo ir sąrėminio pobūdžio pilvo skausmų. Nėštumas antras, 35 savaitės ir 6 dienos, monochorioniniai diamnioniniai dvyniai. Praeityje buvęs vienas savaiminis persileidimas. Iš gyvenimo anamnezės buvo žinoma, kad nuo 7 metų amžiaus pacientei buvo mažakraujystė, gydyta geležies preparatais. Prieš 15 metų konsultuota gydytojo hematologo dėl anemijos, bendro silpnumo, dusulio, buvo atlikta trepanobiopsija, diagnozuota refrakterinė anemija. Po septynerių metų pa-

kartotinai konsultuota gydytojo hematologo dėl išliekančios anemijos, bendro silpnumo ir greito nuovargio. Kitomis lėtinėmis ligomis nesirgo, žalingų įpročių neturėjo.

Šio nėštumo metu dėl anemijos konsultuota gydytojo hematologo kelis kartus. Diagnozuota mikrocitinė hipochrominė anemija. Kraujo mikroskopijos tyrime buvo rasta polichromatofilija, anizocitozė, poikilocitozė, taikinio formos eritrocitai, šistocitai, ovalocitai, lašo formos eritrocitai. Tiesioginė Kumbso reakcija IgG neigiama, tiesioginė Kumbso reakcija C3d neigiama, tiesioginė Kumbso reakcija ctl neigiama, netiesioginė Kumbso reakcija neigiama. Pacientės kraujo grupė 0 Rh D teigiama. Atlikus pilvo organų ultragarsinį tyrimą, nustatyta hepatosplenomegalija, kepenų cista, splenulė. Vertinant pacientės anamnezę, laboratorinius bei instrumentinius tyrimus buvo diagnozuota mažoji beta talasemija. Šio nėštumo metu gydytojas hematologas pacientei rekomendavo bendrojo kraujo tyrimo kontrolę kas 2–3 savaites, palaikyti hemoglobino koncentraciją kraujyje >80 g/l. Dvidešimtą nėštumo savaitę bendrojo kraujo tyrimo rodikliai buvo tokie: hemoglobinas – 68 g/l, MCV – 65,7 fl, MCH – 20,1 pg, MCHC – 306 g/l. Esant medicininėms indikacijoms, pacientei buvo atlikta 0 Rh D teigiamos kraujo grupės 3 vienetų eritrocitų masės transfuzija. Dėl bendro silpnumo, dusulio fizinio krūvio metu pacientė pakartotinai konsultuota gydytojo hematologo 30-ąją nėštumo savaitę. Atliktas bendrasis kraujo tyrimas, nustatyta: Hb – 77 g/l, MCV – 68,5 fl, MCH – 22,2 pg, MCHC – 328 g/l, pakartotinai atlikta 0 Rh D teigiamos kraujo grupės 3 vienetų eritrocitų masės transfuzija.

Bendroji pacientės būklė atvykus buvo gera, nėščioji sąmoninga, bendraujanti. Kūno temperatūra 36,7 °C.

4 lentelė. Raudonųjų kraujo kūnelių rodiklių kitimas
Table 4. Dynamics of Red Blood Cell

Kraujo rodiklio pavadinimas	Prieš gimdymą	Po pirmo kraujo perpylimo	Po antro kraujo perpylimo	Po trečio kraujo perpylimo
RBC ($\times 10^{12}/l$)	3,85	3,17	3,18	3,22
HgB (g/l)	91	74	85	85
MCV (fl)	74,4	71,8	78,2	79,1
MCH (pg)	23,7	23,3	26,9	26,4
Fe (mol/l)	–	–	–	21,3
Feritinas (g/l)	–	–	–	341,4

Gleivinės pablyškusios, odoje bėrimų nematyti, periferiniai limfmazgiai nepadidėję, pilvas minkštas, kepenys ir blužnis neapčiuopiamos. Šlapinimasis ir tuštinimasis nesutrikęs. Džordano simptomas abipus neigiamas. Pulsas ritmiškas – 88 k/min., arterinis kraujo spaudimas – 133/83 mmHg. Vaisių širdies tonai ritmiški, aiškūs – 150 k/min. ir 152 k/min. Nestresinis testas reaktyvus. Plaučiuose alsavimas vezikulinis, be karkalų. Apžiūrint per makštį buvo nustatyta: gimdos kaklelis iš dalies centre, vidutinės konsistencijos, 0,5 cm ilgio, išsiplėtęs 4 cm, nutekėję skaidrūs pirmojo dvynio vandenys. Pirmojo ir antrojo dvynio pirmėiga – galva.

Reguliari gimdymo veikla prasiėjo natūraliai, gimdymo skausmas malšintas epidurine nejautra. Gimdymo metu dėl prieš laiką nutekėjusių pirmojo dvynio vandenų buvo skirtas antibakterinis gydymas penicilinu pagal B grupės beta hemolizinio streptokoko gydymo schemą. Esant antrinei gimdos inercijai, bendruoju gydytojų aptarimu buvo nuspręsta gimdymą užbaigti pirmojo dvynio vakuumine ekstrakcija. Gimė moteriškosios lyties 2320 g svorio 47 cm ūgio pirmas dvynys, pagal Ap-

gar skalę įvertintas 8/9 balų. Po 6 minučių natūraliais takais gimė moteriškosios lyties 2440 g svorio 48 cm ūgio antras dvynys, pagal Apgar skalę įvertintas 8 balais (po 1 minutės) ir 9 balais (po 5 minučių). Skirta aktyvi placentinio laikotarpio priežiūra. Susiūtas gimtos kaklelio plyšimas ir epiziotomija. Po gimdymo moteris kraujavo, neteko apie 1200 ml kraujo, buvo skirta kristaloidų infuzija į veną, atlikta 0 Rh D teigiamos kraujo grupės 3 vienetų eritrocitų masės transfuzija. Gimdos atonijos po gimdymo nebuvo. Laikotarpio po gimdymo eiga buvo sklandi.

Raudonųjų kraujo kūnelių rodiklių kitimas po trijų eritrocitų masės perpylimų atsispindi 4 lentelėje.

IŠVADOS

1. Beta talasemija yra viena dažniausių genetiniu būdu paveldimų kraujo ligų, kurios patogenezės pagrindą sudaro hemoglobino grandinių pokyčiai.
2. Atsiradus pažangioms beta talasemijos gydymo galimybėms, vis

daugiau moterų sėkmingai pastoja ir sulaukia sveikų naujagimių.

3. Esant beta talasemijai nėštumo metu, didesnė savaiminių persileidimų, priešlaikinio gimdymo, vaisiaus augimo sulėtėjimo, trombinės embolijos, aloimuninės hemolizinės anemijos rizika.
4. Moterų, sergančių beta talasemija, nėštumo baigtys yra palankios tiek motinai, tiek naujagimiui, o ligos dažnis mažai skiriasi nuo bendrosios populiacijos.
5. Moterų, sergančių beta talasemija, nėštumas turėtų būti vertinamas kaip didelės rizikos, nėščiosios priežiūra turėtų būti individuali, dalyvaujant įvairių specialybių gydytojų komandai: akušeriui, ginekologui, neonatologui, genetikui ir hematologui.
6. Gimdymo būdas ir laikas turėtų būti individualus, pagal akušerines indikacijas. Esant nekomplikuotai beta talasemijai sergančios moters nėštumo eigai, cezario pjūvio operacija nerekomenduojama, numatomas natūralus gimdymas. ♦

Gauta: 2019 01 28
Priimta spaudai: 2019 03 28

Summary

BETA THALASSEMIA DURING PREGNANCY: A CLINICAL CASE AND A LITERATURE REVIEW

Žygimantas Mačys, Donata Saulė Vilšinskaitė, Diana Bužinskienė

Thalassemia is the most common hemoglobinopathy in the world, with the highest prevalence in endemic areas of malaria such as the Mediterranean, sub-Saharan Africa, Asia-India, and south-east Asia. It has been estimated that 5% of the world's population has at least one thalassemia variant allele, with as many as 900,000 individuals with clinically significant disease expected during the early 21st century, the majority in Southern China, India, and Southeast Asia. The disease is divided into alpha and beta thalassemia. Beta thalassemia is divided into minor, intermedia and major.

In general, thalassemia is an inherited disease characterized by a genetic beta-globin deficiency in hemoglobin synthesis. Symptoms depend on the form of thalassemia. Minor beta thalassemia is often diagnosed accidentally and clinical symptoms may not occur in this exact form. Symptoms of thalassemia intermedia and major are a weakness, changes in the skin and mucous membranes, paleness and other clinical signs of anemia. In the case of beta thalassemia, there is a higher risk of spontaneous abortions, premature birth, hemolytic anemia, thromboembolism and fetus growth restrictions. On the other

hand, pregnant women with beta thalassemia have a similar incidence of pathology as the rest of the population. Pregnancy in conjunction with thalassemia is a complicated condition that requires multidisciplinary prenatal care (consisting of an obstetrician, gynaecologist, neonatologist, geneticist and hematologist).

The purpose of this article is to review the literature, etiopathogenesis, clinics and diagnostics of beta thalassemia, pregnancy and delivery care.

Literature search: "PubMed", "Medscape", "Cochrane Library", "UpToDate" medical databases and a "Google Scholar" search engine.

Keywords: thalassemia, beta thalassemia, thalassemia minor, anemia in pregnancy, thalassemia treatment, diagnosis of thalassemia.

LITERATŪRA

1. Rund D, Rachmilewitz E. α -thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1135–46.
2. Vichinsky EP. Changing patterns of thalassemia worldwide. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054: 18–24.
3. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 11.
4. Origa R. Beta-thalassemia. *GeneReviews*, 2000. Internetinė prieiga: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1426/> [žiūrėta 2018-12-17].
5. Thalassemia – symptoms and causes. Mayo Clinic. Internetinė prieiga: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/thalassemia/symptoms-causes/syc-20354995> [žiūrėta 2018-12-17].
6. Clinical manifestations and diagnosis of the thalassemias. UpToDate. Internetinė prieiga: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-thalassemias> [žiūrėta 2019-01-02].
7. Management and prognosis of the thalassemias. UpToDate. Internetinė prieiga: <https://www.uptodate.com/contents/management-and-prognosis-of-the-thalassemias> [žiūrėta 2019-01-02].
8. Thompson AA, Kim HY, Singer ST, Vichinsky E, Eile J, Yamashita R, et al. Pregnancy outcomes in women with thalassemia in North America and the United Kingdom. *Am J Hematol* 2013; 88: 771–3.
9. Galanello R, Cao A. Relationship between genotype and phenotype. *Thalassemia intermedia*. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850: 325–33.
10. Pediatric thalassemia workup: laboratory studies, imaging studies, other tests. Internetinė prieiga: <https://emedicine.medscape.com/article/958850-workup> [žiūrėta 2018-12-17].
11. Matuzevičienė R, Mačionienė A. Laboratory diagnosis of sickle cell anemia. *Laboratorinė medicina* 2009; 11: 21–5.
12. Beta thalassemia: practice essentials, etiology, epidemiology. Internetinė prieiga: <https://emedicine.medscape.com/article/206490-overview> [žiūrėta 2018-12-01].
13. Telfer P, Coen PG, Christou S, Hadjigavriel M, Kolnakou A, Pangalou E, et al. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980–2004. *Haematologica* 2006; 91: 1187–92.
14. Psihogios V, Rodda C, Reid E, Clark M, Clarke C, Bowden D. Reproductive health in individuals with homozygous beta-thalassemia: knowledge, attitudes, and behavior. *Fertil Steril* 2002; 77: 119–27.
15. Successful pregnancy in a patient with thalassaemia major. Internetinė prieiga: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1471-0528.1969.tb05880.x> [žiūrėta 2018-12-07].
16. Karagiorga-Lagana M. Fertility in thalassemia: the Greek experience. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM* 1998; 11: 945–51.
17. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev PER* 2007; 5: 642–8.
18. Nassar AH, Naja M, Cesaretti C, Eprassi B, Cappellini MD, Taher A. Pregnancy outcome in patients with beta-thalassemia intermedia at two tertiary care centers, in Beirut and Milan. *Haematologica* 2008; 93: 1586–7.
19. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Koussa S, Inati A, Taher AT. Pregnancy in patients with beta-thalassemia intermedia: outcome of mothers and newborns. *Am J Hematol* 2006; 81: 499–502.
20. Petrakos G, Andriopoulos P, Tsironi M. Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions. *Int J Womens Health* 2016; 8: 441–51.
21. Origa R, Piga A, Quarta G, Forni GL, Longo F, Melpignano A, et al. Pregnancy and α -thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica* 2010; 95: 376–81.
22. Roumi JE, Moukhadder HM, Graziadei G, Pennisi M, Cappellini MD, Taher AT. Pregnancy in α -thalassemia intermedia at two tertiary care centers in Lebanon and Italy: a follow-up report on fetal and maternal outcomes. *Am J Hematol* 2017; 92: E96–9.
23. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2013. Internetinė prieiga: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190453/> [žiūrėta 2018-12-07].
24. Amooee S, Samsami A, Jahanbakhsh J, Karimi M. The pregnancy outcome in patients with minor α -thalassemia. *Iran J Reprod Med* 2011; 9: 9–14.