

Керівництво Королівського коледжу акушерів і гінекологів Великобританії «ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ІЗ БЕТА-ТАЛАСЕМІЄЮ»*

Метою керівництва є надання науково обґрунтованих рекомендацій щодо клінічного ведення вагітних жінок з бета (β) таласемією високого (необхідність трансфузії — >7 разів на рік) і середнього (необхідність трансфузії — 7 і менше разів на рік або така необхідність відсутня) ступенів тяжкості. Жінки, які є лише носіями таласемії, переливання не потребують.

Вступ і епідеміологія

Гемоглобінопатії — одні з найпоширеніших спадкових захворювань. Понад 70 тисяч дітей народжуються з таласемією у світі щороку [2], і 100 млн людей є безсимптомними носіями захворювання. Основним дефектом при таласемічному синдромі є редукція ланцюга синтезу глобіну, що призводить до появи еритроцитів, які мають недостатній вміст гемоглобіну. Патофізіологія синдромів таласемії характеризується позасудинним гемолізом у зв'язку з виходом у периферичну кров ушкоджених еритроцитів і еритроїдних клітин-попередників унаслідок низької ефективності еритропоезу [3]. Таласемія мажор (гомозиготна β -таласемія) є результатом успадкування дефектних генів β -глобіну від кожного з батьків. Це призводить до тяжкої трансфузійнозалежної анемії. Гетерозиготна β -таласемія незначного ступеня (таласемія мінор) викликає мікроцитарну анемію від легкого до помірного ступеня без значного негативного впливу на здоров'я в цілому.

При середній формі таласемії (таласемія інтермедія) тяжкість захворювання варіює. На «тяжкому» кінці клінічного спектра проявів таласемії

інтермедія — пацієнти, в яких захворювання діагностується у віці від 2 до 6 років, і, хоча вони виживають без регулярних переливань крові, їхні ріст і розвиток погіршуються. На іншому кінці спектра — пацієнти, які не мають симптомів у дитинстві, проте в дорослому віці у них розвивається легка форма анемії і спленомегалії, що часто виявляється випадково. Діагноз залежить від можливості підтримання задовільних рівнів гемоглобіну (Hb) без необхідності регулярних переливань крові. Пацієнтам з тяжкими формами β -таласемії інтермедія і таласемією мажор, які мають обмежений доступ до трансфузій крові, раніше пропонували спленектомію для зниження потреб у переливанні. Нині спленектомія не є основним методом лікування. Проте є багато хворих на ці види таласемії, яким здійснили спленектомію в минулому [2, 4].

Наріжним каменем сучасних способів лікування β -таласемії є переливання крові і залізохелатуюча терапія [5]. Численні трансфузії викликають перевантаження залізом, що проявляється печінковою, серцевою та ендокринною дисфункціями. До перевантажень залізом дуже чутлива передня частина гіпофіза [6]. У таких пацієнтів часто затримується статеве дозрівання. Вони мають низьку щільність кісткової тканини [7]. Більшість хворих жінок є субфертильними через гіпогонадотропний гіпогонадизм, настання вагітності у них можливе завдяки терапевтичній індукції овуляції із застосуванням гонадотропнів [8, 10]. Серцева недостатність є основною причиною смерті у понад 50% випадків [11]. Поліпшені методи трансфузії та ефективні протоколи хелатотерапії підвищили якість жит-



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Перше видання, 2014 р.

Перегляд керівництва
заплановано на 2017 р.

тя і рівень виживаності пацієнтів із таласемією [12, 13]. З розвитком методів моніторингу кардіологічних і печінкових перевантажень залізом за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) і сучасних методів оцінки заліза у печінці значно скоротився рівень смертності від перевантаження залізом серця. Ці методи доступні в більшості великих центрів, де концентруються пацієнти з гемоглобінопатіями.

Програма скринінгу на серповидно-клітинну анемію і таласемію в Англії у 2009–2010 рр. виявила приблизно 16 000 жінок — носіїв гемоглобінопатій. Було протестовано 59% партнерів позитивних жінок і виявлено 1006 пар з високим ризиком народження дитини з клінічно значущою гемоглобінопатією (серповидно-клітинною анемією або таласемією). 396 пар погодилися на проведення пренатальної діагностики, було виявлено 23 вагітності з таласемією і 46 плодів, носіїв таласемії. Більшість таких вагітностей було перервано [15].

* Друкується зі скороченнями.



Преконцепційний догляд

Таласемія асоціюється з підвищеним ризиком для матері і дитини. Зокрема, існує ризик розвитку кардіоміопатії у матері через перевантаження залізом, а також затримки внутрішньоутробного росту плода (ЗВУР). Крім того, приблизно через 9 місяців за умови відсутності хелатотерапії чи її проведення в неадекватних дозах у жінок з тяжкою формою таласемії можуть розвиватись нові види ендокринопатій — цукровий діабет, гіпотиреоз і гіпаратиреоз у зв'язку зі збільшенням навантаження залізом [7, 16].

Фахівці з лікування таласемії мусять обговорювати з пацієнткою її наміри щодо вагітності. До вагітності жінки мають пройти скринінг на наявність ураження органів-мішеней.

Кожен фахівець Центру з вивчення гемоглобінопатій повинен дотримуватися керівництва з ведення вагітних, хворих на таласемію.

Жінку необхідно проінформувати про обов'язкове застосування засобів контрацепції, незважаючи на пов'язане з таласемією зниження фертильності.

У жінок з таласемією відсутні проти-показання до застосування гормональних протизаплідних методів, таких як комбіновані оральні контрацептиви, чисто прогестагенові оральні контрацептиви, імпланти і внутрішньоматкова левоноргестрелумісна система [18].

Жінку необхідно повністю поінформувати про вплив таласемії на вагітність, і навпаки — щодо впливу вагітності на перебіг таласемії. Преконцепційна оцінка включає аналіз вимог до проведення трансфузій, дотримання правил хелатотерапії та оцінку навантаження організму залізом.

Інтенсивна хелатна терапія на прекоцепційному етапі може знизити навантаження організму залізом і ступінь ураження органів-мішеней.

Через відсутність даних про безпечність усі види хелатотерапії слід розглядати як потенційно тератогенні у I триместрі вагітності. Дефероксамін — єдиний хелатуючий агент, що має сукупність доказів для застосування у II і III триместрах вагітності [24–26]. Оптимізація навантаження залізом є вкрай важливою, бо акумулювання заліза, що відбувається при трансфузіях за відсутності хелатування, може призвести до високого ризику нових ускладнень у вагітної, пов'язаних із перевантаженням залізом, зокрема цукрового діабету і кардіоміопатії.

У жінок з таласемією часто зустрічається діабет. До настання вагітності необхідно встановити надійний контроль глікемії.

В ідеалі, у жінок із цукровим діабетом концентрація фруктозаміну сироватки має бути на рівні <300 нмоль/л протягом не менше 3 місяців до зачаття. Це еквівалентно рівню HbA1c 43 ммоль/моль.

Як і у жінок, які страждають на діабет без таласемії, рівень HbA1c <43 ммоль/моль асоціюється зі зменшеним ризиком уроджених аномалій [28]. Рівень HbA1c не є надійним маркером глікемічного контролю, оскільки внаслідок переливання крові HbA1c розбавляється, що призводить до недооцінки ступеня гіперглікемії. Тому для моніторингу в даному випадку кращим є визначення рівня фруктозаміну сироватки [29].

У жінок із таласемією необхідно вивчати функцію щитоподібної залози. Вагітність має настати за нормальної функції органа.

Жінок із таласемією до настання вагітності має проконсультувати кардіолог, який має досвід лікування таких хворих. Необхідне проведення ехо-, електрокардіографії і МРТ серця.

Зниження фракції викиду є відносним протипоказанням до вагітності, ведення таких жінок має бути міждисциплінарним за участі кардіолога, акушера-гінеколога, гематолога та анестезіолога.

У жінок із таласемією необхідно оцінювати концентрацію заліза в печінці, в ідеалі, вона не повинна перевищувати <7 мг/г (суха вага).

Ультразвукове дослідження печінки і жовчного міхура (і, за наявності, селезінки) застосовують для виявлення жовчнокам'яної хвороби та ознак цирозу печінки внаслідок перевантаження залізом чи впливу вірусного гепатиту, пов'язаного з трансфузією.

Якщо рівень заліза печінки перевищує цільовий діапазон, необхідне інтенсивне прекоцепційне хелатування. Якщо прекоцепційний рівень заліза печінки перевищує 15 мг/г, збільшується ризик навантаження залізом міокарда, тому хелатування заліза низькими дозами десферіоксаміну слід розпочинати від 20 до 28 тижнів під наглядом фахівців з гемоглобінопатій [32].

Жовчнокам'яна хвороба поширена у жінок із таласемією через те, що в її основі лежить гемолітична анемія. Під час вагітності може розвиватися холецистит. Клінічний перебіг цирозу печінки і гепатиту С (HCV) в активній формі можуть ускладнитися під час вагітності.

Усім жінкам із таласемією необхідно визначати щільність кісткової тканини.

За необхідності, концентрацію вітаміну D у сироватці необхідно оптимізувати за рахунок харчових добавок.

У жінок із таласемією необхідно визначити генотип ABO і титри анти-тіл, провести аналіз групи крові.

Алоіммунні реакції спостерігаються у 16,5% осіб із таласемією [35]. Наявність анти-тіл до еритроцитів може вказувати на ризик розвитку гемолітичної хвороби плода та новонародженого [36]. Якщо анти-тіла є, можуть виникнути проблеми в отриманні крові, що підходить для переливання [37].

Необхідно переглянути прийом хелаторів заліза, застосування де-



феразироксу і деферипрону, в ідеалі, слід припинити за 3 місяці до настання вагітності.

Жінки з таласемією часто приймають низку препаратів, деякі з них можуть бути тератогенними, наприклад, деферипрон. У дослідженнях на тваринах деферазирокс не показав тератогенності [38]. Проте існують лише обмежені дані про безпечність його використання під час вагітності жінки. Прийом деферазироксу і деферипрону, в ідеалі, слід припинити за 3 місяці до настання вагітності. Пацієнтку переводять на дефероксамін, він має короткий період напіввиведення і є безпечним протягом періоду індукції овуляції. Прийому дефероксаміну слід уникати в I триместрі. Після 20 тижня вагітності його прийом у низьких дозах є безпечним [26]. Усі бісфосфонати протипоказані під час вагітності, в ідеалі, їх прийом має бути припинений за 3 місяці до настання вагітності відповідно до паспорта безпечності продукту.

Якщо партнер жінки є носієм гемоглобінопатії, що може призвести до негативної взаємодії з генотипом жінки, парі необхідно запропонувати генетичне консультування.

У випадку застосування запліднення ін вітро чи інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда, за наявності гемоглобінопатій в обох партнерів слід розглянути можливість проведення передімплантаційної генетичної діагностики, щоб уникнути гомозиготних або поєднаних гетерозиготних вагітностей.

Донорські яйцеклітини і сперматозоїди перед використанням у програмах допоміжних репродуктивних технологій необхідно обстежувати на носійство гемоглобінопатій.

HBsAg-негативним жінкам, які отримують трансфузії, або їх проведення планується, рекомендується вакцинація проти гепатиту В.

Необхідно визначити статус гепатиту С.

Жінкам, які перенесли спленектомію, необхідна антибіотикопротилактика пеніциліном, за алергії на нього — еритроміцином.

Жінок, які перенесли спленектомію, необхідно вакцинувати проти пневмококової та гемофільної інфекції типу В, якщо цього не було зроблено раніше.

Фолієва кислота (5 мг) рекомендується прекоцептуально для всіх жінок, щоб запобігти розвитку дефектів нервової трубки в ембріона.

Жінки з таласемією мають набагато вищу потребу у фолієвій кислоті, тому їм необхідний прийом високодозованих вітамінних добавок. Прийом фолієвої кислоти 5 мг на день слід розпочинати за 3 місяці до настання вагітності [42, 43].

Ведення вагітності

Жінки з таласемією мають відвідувати лікаря щомісяця до 28 тижня вагітності і раз на два тижні після цього терміну.

Жінкам з таласемією і діабетом необхідна щомісячна оцінка концентрації фруктозаміну у сироватці крові і консультація фахівця з ведення вагітних з цукровим діабетом.

Усі жінки з таласемією повинні пройти спеціалізований огляд кардіолога у терміні 28 тижнів вагітності, в подальшому — за необхідності.

При гіпотиреозі під час вагітності слід контролювати функцію щитоподібної залози.

На 7–9 тижні вагітності необхідне раннє проведення ультразвукового дослідження (УЗД).

На додаток до рутинного проведення УЗД у I триместрі (11–14 тижнів вагітності) і детального УЗД на виявлення вад розвитку у 18–20^т тижнів вагітності необхідно проводити рутинні біометричні тести плода кожні 4 тижні, починаючи від 24 тижнів вагітності.

Жінки з таласемією і діабетом мають вищий ризик ранньої втрати вагітності. Для настання вагітності у таких жінок часто є необхідним лікування безпліддя за допомогою індукції овуляції. Раннє УЗД проводять для визначення життєздатності плода, а також можливої багатоплідної вагітності.

Тяжка материнська анемія є причиною розвитку ЗВУР у жінок із таласемією [44–46]. Хронічна анемія чинить вплив на постачання плацентою поживних речовин і, отже, може негативно вплинути на розвиток плода.

Усім жінкам із таласемією мажор необхідно проводити переливання крові на регулярній основі з метою досягнення передтрансфузійного рівня гемоглобіну 100 г/л. Спочатку призначають переливання 2–3 одиниць, потім, за необхідності, призначається додаткове переливання наступного тижня до досягнення рівня гемоглобіну 120 г/л.

За наростання анемії у матері або ознаках ЗВУР у плода необхідно розглянути можливість проведення регулярних переливань.

Якщо у жінки з таласемією інтермедія необхідна трансфузійна терапія, цільові рівні гемоглобіну досягаються у той самий спосіб, як і для таласемії мажор.

Жінкам із таласемією інтермедія, що має безсимптомний перебіг, з нормальним ростом плода і низьким рівнем гемоглобіну потрібно розробити формальний план щодо переливання крові на пізніх термінах вагітності.

Рівень гемоглобіну слід контролювати після 2–3 тижнів від початку трансфузійної терапії і призначити переливання ще 2 одиниць, якщо гемоглобін впав нижче 100 г/л. Рівень гемоглобіну після переливання у кожної жінки знижується з різною швидкістю, тому необхідно ретельно спостерігати за передтрансфузійною концентрацією гемоглобіну.



Якщо у пацієнок, яким не проводилася трансфузійна терапія, рівень гемоглобіну перевищує 80 г/л на 36 тижні вагітності, переливання до пологів можна не проводити. Постнатальне переливання може проводитися за необхідності.

Якщо рівень гемоглобіну менше 80 г/л, необхідно здійснити додаткове переливання 2 одиниць крові на 37–38 тижні вагітності.

Жінкам із таласемією, які перенесли спленектомію або мають рівень тромбоцитів значно вище $600 \cdot 10^9/\text{л}$, слід починати або продовжувати прийом низьких доз аспірину (75 мг/день).

Жінкам із таласемією, які перенесли спленектомію і мають рівень тромбоцитів вищий за $600 \cdot 10^9/\text{л}$, необхідно здійснювати тромбoproфілактику низькомолекулярним гепарином (НМГ), а також застосовувати низькі дози аспірину (75 мг/день).

Жінкам із таласемією, яким не проводили тромбoproфілактику НМГ, слід рекомендувати її використання при госпіталізації.

Жінки з таласемією мажор або інтермедія мають тенденцію до тромбоутворення через присутність фрагментів аномальних еритроцитів, особливо у випадку перенесеної спленектомії. Ці фрагменти еритроцитів у поєднанні з високим рівнем тромбоцитів значно збільшують ризик виникнення тромбоемболії. Такий ризик є найбільшим у жінок з таласемією інтермедія, які перенесли спленектомію і не отримують трансфузійної терапії. Правильно підібраний режим переливання пригнічує ендogenous еритропоез [47, 48].

Залізохелатна терапія є комплексною і має бути адаптована до потреб конкретної жінки.

Вагітним із перевантаженням міокарда залізом необхідний регулярний огляд кардіолога з ретельним моніторингом фракції викиду. Ознаки серцевої декомпенсації є

основними показаннями для проведення хелатотерапії.

Жінкам з найвищим ризиком серцевої декомпенсації необхідно розпочати підшкірне введення дефероксаміну в низьких дозах (20 мг/кг/день) мінімум 4–5 днів на тиждень, починаючи від 20–24 тижнів вагітності.

МРТ-дослідження серця під час вагітності є безпечним. Його необхідно проводити жінкам, у яких не було прекоцепційної оцінки або існує порушення серцевої функції. Коли значення T2 при МРТ падає нижче 20 мс, виникає небезпека серцевої декомпенсації. До групи жінок найвищого ризику належать ті, в яких це значення нижче 10 мс [31].

Жінкам з перевантаженням міокарда залізом і значенням T2 >20 мс хелатотерапія дефероксаміном під час вагітності за відсутності тяжкого перевантаження залізом печінки не потрібна.

Жінки з таласемією мажор та перевантаженням міокарда залізом зі значенням T2* <10 мс мають високий ризик розвитку серцевої декомпенсації, що може проявлятися збільшенням задишки, пароксизмальною нічною задишкою, ортопноєю, непритомністю, серцебиттям або периферичними набряками. Поява цих симптомів у I триместрі асоціюється з несприятливим клінічним результатом.

Зменшення фракції викиду або збільшення об'єму шлуночків, встановлене за допомогою ехокардіографії, свідчить про підвищення ризику розвитку серцевої недостатності. Якщо жінка скаржиться на прискорене серцебиття, необхідно зібрати докладний анамнез, провести електрокардіографію та 24-годинний ЕКГ-моніторинг. У будь-якому разі, якщо існують побоювання щодо стану жінки, їй можуть бути показані інфузії дефероксаміну [22, 49, 50].

Жінки з тяжким перевантаженням печінки залізом підлягають ретельному обстеженню, їм призначають хелатотерапію у низьких

дозах дефероксаміну у терміні від 20 тижнів.

Високі концентрації заліза в печінці (>15 мг/г за даними МРТ) асоціюються з підвищеним ризиком перевантаження залізом серця. Для всіх жінок з таласемією мажор метою терапії є досягнення концентрації заліза в печінці нижче 15 мг/г [32].

Ведення пологів

Тільки-но жінка поступає до пологового відділення, про це необхідно поінформувати акушерський персонал, анестезіолога та гематолога.

За наявності антиеритроцитарних антитіл необхідно замовити відповідну групу крові.

У жінок з таласемією мажор під час пологів протягом 24 годин необхідно внутрішньовенно ввести 2 г дефероксаміну.

На час пологів має бути встановлений безперервний електронний моніторинг стану плода.

Наявність таласемії сама по собі не є показанням для кесаревого розтину.

Для мінімізації втрати крові рекомендується активне ведення третього періоду пологів.

Відсутні конкретні докази щодо термінів або способу розродження жінок із таласемією. Визначення терміну пологів має враховувати проблеми, виявлені під час вагітності (наприклад, цукровий діабет або ЗВУР) [51]. За наявності таких ускладнень, як кардіоміопатія, необхідно дотримуватися детального плану ведення пологів, сформованого ще під час вагітності.

Якщо рівень гемоглобіну менше 100 г/л, при поступленні до пологового відділення хворій вводять 2 одиниці крові.

Жінки, які мають залежність від переливань і яким не проводиться хелатна терапія, можуть мати високі



сироваткові концентрації токсичних видів заліза, відомих як залізо, не пов'язане із трансферином. Це призводить до ушкодження організму вільними радикалами і виникнення серцевої аритмії при навантаженні під час пологів [52]. Із цих причин рекомендується проведення перипартальної хелатотерапії.

Ведення післяпологового періоду

У жінок із таласемією існує високий ризик розвитку венозної тромбоемболії.

Грудне вигодовування є безпечним, його необхідно заохочувати.

Під час перебування у стаціонарі жінки мають отримувати профілактику НМГ [47, 55, 56]. Крім того, НМГ слід вводити протягом 7 днів після виписки після вагінальних пологів або протягом 6 тижнів після операції кесаревого розтину [56].

Жінкам із таласемією мажор, які планують годувати грудьми, слід відновити призначення дефероксаміну, як тільки закінчиться після пологів початкова 24-годинна внутрішньовенна інфузія цього препарату. Дефероксамін секретується у грудне молоко, але не поглинається при пероральному прийомі, і тому не становить небезпеки для новонародженого. Щодо інших хелаторів заліза, є дуже мало даних з безпечності їх застосування.

Якщо жінка вирішує не годувати грудьми, внутрішньовенне або підшкірне призначення дефероксаміну триває до її виписки з лікарні або до відновлення попереднього режиму терапії хелаторами заліза під наглядом гематолога.

Додаток I. Тактика при зверненні пацієнтки

- Надати жінці повну інформацію щодо її стану, прогнозів, впливу таласемії на вагітність тощо.
- Запропонувати первинне медичне тестування партнеру, якщо воно

не було проведене, переглянути результати партнера і за необхідності обговорити можливість пренатальної діагностики (біопсія ворсин хоріона, амніоцентез чи дослідження безклітинної ДНК плода).

- Визначити ступінь ускладнень таласемії.
- Перевірити можливість застосування лікувальних засобів, наприклад, хелаторів (деферипрон, деферазіокс).
- Призначити прийом 5 мг фолієвої кислоти.
- Жінкам зі спленектомією в анамнезі призначити антибіотикопрофілактику.
- Оцінити можливість щеплень у жінок зі спленектомією.
- Пацієнткам з таласемією мажор запропонувати проведення МРТ серця і печінки.
- Визначити наявність будь-яких антиеритроцитарних антитіл.
- Задokumentувати показники кров'яного тиску.
- Відправити середню порцію сечі для культурального аналізу.
- Підтвердити життєздатність плода за допомогою ультразвуку.

Додаток II. Графік прийомів в антенатальному періоді

- **11–14 тижнів.** Огляд акушера з досвідом ведення вагітності високого ризику. Переглянути результати дослідження партнера вагітної і, за необхідності, обговорити можливість пренатальної діагностики. Переконалися, що всі настанови після першого візиту жінка виконала. Продовження прийому фолієвої кислоти 5 мг.
- **16 тижнів.** Огляд акушера і мультидисциплінарної групи (гематолог, акушер і діабетолог за наявності діабету).
- **20 тижнів.** Огляд акушера і мультидисциплінарної групи.
- **20–24 тижні.** Жінки з ризиком серцевої декомпенсації повинні почати прийом дефероксаміну у низьких дозах підшкірно (20 мг/кг/день) мінімум протягом 4–5 днів на

тиждень під керівництвом гематолога, який має досвід проведення хелатотерапії заліза. У жінок з T2 >10, але <20 мс необхідно оцінити ризику і, за наявності показань, можливість початку інфузій дефероксаміну. Жінкам з T2 >20 мс (оптимальний прекоцепційний результат) не слід призначати під час вагітності хелатотерапію дефероксаміном за умови відсутності тяжкого перевантаження печінки залізом.

- **24 тижні.** Огляд акушера і мультидисциплінарної групи. Ультразвукове дослідження біометрії плода.
- **28 тижнів.** Огляд акушера і мультидисциплінарної групи. Ультразвукове дослідження біометрії плода. Огляд кардіолога і формулювання плану пологів на основі даних про функції серця.
- **30 тижнів.** Рутинна оцінка акушером.
- **32 тижні.** Огляд акушера і мультидисциплінарної групи. Ультразвукове дослідження, біометрія.
- **34 тижні.** Рутинна оцінка акушером.
- **36 тижнів.** Огляд акушера і мультидисциплінарної групи. Формування і документація плану ведення пологів. Ультразвукове дослідження, біометрія плода. Інформування пацієнтки щодо термінів і способу розродження, анальгезії та анестезії, впливу анестетиків у випадку серцевої дисфункції, догляду за дитиною після народження.
- **38 тижнів.** Рутинна оцінка акушером. Запропонувати стимуляцію пологів у випадку, якщо жінка страждає на діабет.
- **39 тижнів.** Рутинна оцінка акушером.
- **40 тижнів.** Рутинна оцінка акушером.
- **41 тиждень.** Рутинна оцінка акушером. Для жінки без діабету з нормальним ростом плода і без будь-яких ускладнень пропонують індукцію пологів.

Список літератури — в редакції

Переклад — О.М. Щербаня

