

ПРОБЛЕМИ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРИ ОЦЕНКАТА НА ФЕРТИЛНОСТТА И БРЕМЕННОСТТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТАЛАСЕМИЯ МАЙОР – НЯКОИ ОТ УКАЗАНИЯТА ОТ ПОСЛЕДНОТО РЪКОВОДСТВО ЗА ТРАНСФУЗИОННО ЗАВИСИМА ТАЛАСЕМИЯ

Елена Маринова

*Клиника по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,
Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“,
Медицински университет – Варна*

PROBLEMS AND CHALLENGES IN ASSESSING FERTILITY AND PREGNANCY IN PATIENTS WITH THALASSEMIA MAJOR – SOME KEY POINTS FROM TRANSFUSION-DEPENDENT THALASSEMIA GUIDELINES

Elena Marinova

*Department of Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna
Clinic of Internal Medicine, St. Marina University Hospital, Varna*

РЕЗЮМЕ

През последните десетилетията медицинските грижи на пациентите с таласемия майор се подобриха значително, като очакваната продължителност на живота стана близка до тази на останалото население. Същевременно качеството на живот на пациентите също значително се е подобрило и очакването за създаване на семейство е неизменен въпрос пред тези пациенти. Правилното полово съзряване, спонтанен пубертет, фертилност и нормално протичаща бременност са аспекти от проследяването и лечението на пациентите с таласемия с все по-нарастваща значимост. Немалка част от тях страдат от хипогонадотропен хипогондизъм, което налага прилагането на техники за асистирана репродукция при желание за бременност. Фертилитетът и индукцията на сперматогенезата при мъже с таласемия майор е по-трудна и успеваемостта е по-ниска. Оценката на способността за износване на бременност включва оценка на сърдечно-съдовата система, чернодробната функция, нарушения в други ендокринни органи и съпътстващи вирусни инфекции. Планирането, проследяването на спонтанна бременност и на асистирана бременност, рисковете, свързани с това, приемът на лекарства, видът ражда-

ABSTRACT

Over the last decades, the medical care of patients with thalassemia major has improved significantly, with life expectancy being close to that of the rest of the population. At the same time, the quality of life of patients has also improved significantly, and they are able to have families of their own. For medical specialists, this issue raises the question about ensuring normal sexual development, puberty, fertility and pregnancy. Some of the patients suffer hypogonadotropic hypogonadism and they need assisted reproductive techniques. Fertility and induction of spermatogenesis in male patients with thalassemia is less successful. The suitability to carry to term includes evaluation of cardiovascular system, liver function, dysfunction in other endocrine organs and concomitant viral infections. The article presents the specific characteristics in the planning of spontaneous and assisted pregnancy, the risks associated with that, the drugs that can be applied and the way of delivery.

Keywords: thalassemia major, fertility, pregnancy

не имат някои особености, основните моменти, от които са разгледани в статията.

Ключови думи: таласемия майор, фертилитет, бременност

Напредъкът в първичните грижи при таласемия майор (ТМ), включващи оптимална честота на хемотрансфузиите и оптимална хелатираща терапия, е довел до подобряване на преживяемостта на пациентите до зряла възраст. Същевременно качеството на живот на пациентите също значително се е подобрило и очакването за създаване на семейство – ключов аспект от качеството на живот – е станало важна цел за мнозина от тях. Въпреки че може да възникне спонтанен фертилитет при пациенти, които са добре трансфузирани и добре хелатирани, заедно със спонтанния пубертет и нормалната менструация, болшинството от пациентите са с намален фертилитет, дължащ се предимно на наличието на хипогонадотропен хипогонадизъм (ХХ), получен вследствие на трансфузионна хемосидероза (1). Пациентите, които не могат да забременеят спонтанно, се нуждаят от прилагането на техники за асистирана репродукция (ТАР). Въпросът за фертилността и бременността при жени с таласемия е разгледан и в последните препоръки за трансфузионно зависима таласемия.

Планирането на бременността е есенциално както при спонтанното зачеване, така и при зачеването с помощта на ТАР, тъй като бременността при пациенти с ТМ е високорискова както за майката, така и за детето. Независимо от това тези рискове могат да бъдат избегнати при провеждане на предшестваща бременността консултация, включваща различни членове на мултидисциплинарния екип: хематолог, специалист по репродуктивна медицина, кардиолог и гинеколог, заедно с медицинска сестра специалист.

Лечението на пациентите с таласемия интермедия (ТИ) е подобно на това при ТМ с малки особености. По-възрастните пациенти с ТМ обикновено имат ХХ и е малко вероятно да заченат спонтанно, докато пациентите с ТИ са потенциално фертилни с интактна ос хипоталамус-хипофиза-гонада (ХХГ) (2,3). Освен това тяхното лечение по време на бременността се различава по това, че пациентите с ТИ са с повишен тромботичен риск и е възможно да се нуждаят от хемотрансфузии по време на бременността за намаляване на този риск (4). В допълнение към ус-

ложненията, характерни за свръхнатрупването на желязо, пациентите с ТМ са изложени на повишен риск от развитие на тромбоемболия: особено след спленектомия и пациентите с аутоимунни антитела.

Лечение на намаления фертилитет при жени

Въпреки че 80-90% от пациентите имат ХХ, при болшинството от тях функцията на гонадите е интактна, което показва, че обикновено фертилитетът може да бъде спасен, т.е. овулацията при жените и сперматогенезата при мъжете може да бъде индуцирана чрез прилагане на екзогенна гонадотропна терапия, „заобикаляйки“ оста ХХГ (5,6). Други ендокринни нарушения, като диабет и хипотиреоидизъм, също могат да повлияят изхода на лечението на фертилитета и е необходимо да бъдат коригирани чрез прилагане на стандартни грижи. Има документирани успешни спонтанни бременности, както и такива, получени след индукция на гаметогенезата при жени и мъже с ТМ (7,8).

Лечението на намаления фертилитет изисква внимателно планиране и подготовка (пълен медицински преглед), включително предшестваща бременността консултация на двойката (виж по-долу). Оценката на фертилитета при пациентите с таласемия трябва да включва също така оценка на партньора, съгласно стандартните критерии. Фертилитетът зависи от два основни фактора: (а) носителския статус на партньора; (б) мястото на увредата на оста ХХГ. Ако и двамата партньори са с хомозиготно носителство на таласемия, използването на донорски гамети е идеалната опция, за предпочитане донорска сперма, тъй като може лесно да бъде набавена от банки за сперма, докато използването на донорски яйцеклетки е технически по-трудно и с непредсказуем процент на успех (9). Ако партньорът е хетерозигот, провеждането на предимплантационна генетична диагностика (ПГД) е друга опция, при която диагнозата може да бъде поставена преди зачеването. Този метод може да бъде по-приемлив в определени общества с вярвания против прекъсването на засегнати бременности. На последно място, при пациенти с тежки орган-

ни увреждания или когато и двамата родители са с ТМ, осиновяването на дете може да бъде алтернатива. Когато се обмисля осиновяване, трябва да се имат предвид семейната обстановка и способността на родителите да отглеждат дете.

Методи за индукция на овулация

Индукцията на овулацията чрез пулсативна инфузия на GnRH е възможна само в ранните стадии на увреда на оста ХХГ, когато гонадотропините (FSH, LH) подлежат на пулсативна стимулация. При повечето пациенти с ХХ гонадотропините не подлежат на пулсативна стимулация, но гонадите функционират, затова е възможно да бъдат благоприятно повлияни от лечение с гонадотропини (80% успеваемост) (8). Пациентките с увреждания на ендометриума или фалопиевите тръби се повлияват по-добре от инвитро фертилизация. Използваните лекарства са мощни и често пъти могат да индуцират растежа на два или повече фоликула, което повишава риска от възникване на двуплодна или триплодна бременност и може да доведе до развитие на синдром на яйчникова хиперстимулация. При това състояние кръвоносните съдове на яйчниците стават по-пропускливи и се получава изтичане на течност в коремната кухина, водещо до асцит и дехидратация. Около 1-2% от жените, при които се провежда индукция на овулацията, развиват тежък синдром на хиперстимулация, предизвикващ коремна болка, диспнея, повръщане и бързо наддаване на тегло. По-тежките случаи се хоспитализират за лечение на по-сериозните усложнения като електролитен дисбаланс, хиповолемичен шок, бъбречна и дихателна недостатъчност и артериална тромбоемболия, които могат да бъдат животозастрашаващи. Поради тази причина индукцията на овулацията трябва да се провежда от специализиран екип за репродукция съгласно ръководствата на Комитета по човешка фертилизация и ембриология (Human Fertilisation and Embryology Authority – HFEA) (9). Пациентките трябва да бъдат информирани относно риска от развитие на хиперстимулационен синдром, многоплодна бременност, ектопична бременност и аборт. Рискът от хиперстимулация и многоплодна бременност може да бъде намален чрез внимателно проследяване по време на индукционните цикли чрез ендовагинална ехография. За тези цели е важно да се вземе информирано съгласие.

През цялото време трябва да се води подробна документация. Индукцията на овулацията е показана при жени с първична аменорея, с вторична аменорея или такива с нормална менструа-

ция, които не могат да заченат, както и при планирана бременност, когато и двамата партньори са с таласемия. Стимулирането на развитието на фоликулите, за да се получат зрели яйцеклетки, е особено важно в тези случаи, тъй като шансът за възникване на бременност е по-голям при имплантиране на повече от един ембрион. Индукцията на растежа на фоликулите изисква прилагането на лекарства, стимулиращи овулацията, съгласно различни протоколи за индукция. Схемата, която трябва да се следва, зависи от местния протокол на екипа

Повечето протоколи за индукция на овулацията при пациенти с таласемия използват стандартни лекарствени продукти. Прилагат се гонадотропини (FSH и LH) и кломифен цитрат за стимулиране на развитието на фоликулите и hCG и LH за предизвикване на овулация в края на развитието на фоликулите. Аджвантни лекарства за потискане на яйчниците като GnRH аналози (агонисти и антагонисти) не се прилагат при пациенти с таласемия, тъй като оста хипоталамус-хипофиза не е интактна. Дозата и честотата на прилагане на инжекциите с гонадотропини зависят от клиничния отговор на жените, който се оценява чрез броя и размера на растящите фоликули и нивата на естрадиол. hCG се прилага, когато поне два фоликула са достигнали размер 17 мм и 36 часа след прилагането на hCG се събират яйцеклетките.

Основните моменти при индукция на овулация са:

- Необходимо е внимателно проследяване на цикъла чрез серия от ендовагинални ехографии.
- Лечението продължава, докато не се инжектира hCG/биохимично се потвърди бременност.
- Може да е необходима подкрепяща терапия с прогестерон по време на лутеалната фаза.
- След провеждане на максимум шест цикъла, лекарят трябва да направи преоценка на поведението и пациентът да бъде насочен за инвитро фертилизация (IVF).

Фертилитет при мъже и индукция на сперматогенезата

Индукцията на сперматогенезата при пациенти мъже с таласемия е по-трудна, отколкото индукцията на овулацията съответно при жени с таласемия, с успеваемост едва 10-15% при пациентите с умерена или тежка степен на свръхнатрупване на желязо (8). Процесът на индукция трябва да бъде проведен съгласно ръководства-

та на hFEA, като се вземе информирано съгласие и пациентите бъдат консултирани (9). Приетият протокол за индукция на сперматогенезата е описан по-долу:

- Анализ на изходните нива на тестостерона и семенната течност.
- hCG 2000 единици, приложен два пъти седмично в продължение на 6 месеца.
- Проследяване на нивата на тестостерона.
- Повторен анализ на семенната течност – липса на сперматозоиди.
- Продължаване на приложението на hCG в комбинация с HMG 75 единици или рекомбинантен FSH три пъти седмично за нови 6 месеца.
- Ако анализът на семенната течност е задоволителен, продължаване.
- Ако азоспермията персистира, спиране на лечението.

Хормоналното лечение на пубертетните нарушения при пациенти с таласемия е комплексен проблем поради многото свързани усложнения. Поради това всеки пациент трябва да бъде оценяван индивидуално. Колаборацията между ендокринолозите и останалите лекари е много важна. Пациентите мъже с поява на XX преди завършване на пубертетното развитие като цяло имат тестиси с обем, по-малък от 5 ml, и обикновено се нуждаят от лечение както с hCG, така и с човешки менопаузален гонадотропин (FSH) за индукция на сперматогенезата.

Терапевтичният процес е ангажиращ и може да отнеме до 2 години. Първоначалната схема на прилагане на hCG е обичайно 1000-2000 IU, приложени интрамускулно два пъти седмично. Клиничният отговор се проследява и нивата на тестостерона се измерват на всеки 2 до 3 месеца. Може да е необходимо коригиране на дозата на hCG за постигане на оптимален отговор. Ако вирилизацията при пациента е приключила и 8-12 месечното лечение с hCG не доведе до образуване на сперма, трябва да се започне лечение с FSH. Препоръчва се съхраняване на спермата, дори при индивиди с намален брой и подвижност на сперматозоидите. При възникване на бременност, лечението с FSH може да бъде спряно, а поддържането на сперматогенезата да продължи само с hCG (10). Ако лечението не доведе до адекватно образуване на сперма след продължителност максимум 2 години, не е показано да бъде продължавано.

Новопоявилите се микроманипулационни техники, като например интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ICSI), водят до по-

добряване на честотата на зачеване, дори при пациенти с олигоспермия. Поради тази причина трябва да се има предвид възможността за замразяване на сперма при всички индивиди, които искат да имат деца в бъдеще, освен ако вече не са с азоспермия, за да се запази по-добре фертилитетът и шансът за зачеване. Скорошни литературни данни относно увреждането на ДНК на сперматозоидите при пациенти с таласемия (11,12) пораждаат тревога относно риска от мутации при тези индивиди, особено след ICSI, когато естествената протективна бариера при селектирането на гаметите по време на фертилизацията я няма.

Предварителна консултация

Преди да бъде предприето лечение на фертилитета, е важно пациентките и техните партньори да проведат една предварителна консултация, която има три основни цели: (а) оценка на способността; (б) лекарят има възможност да направи преглед на лекарствата, които се приемат и (в) провеждане на дискусия между лекаря/ите, пациента и неговия партньор относно рисковете, свързани с индуциране на фертилитета и бременността.

Оценка на способността

Всяка пациентка трябва да бъде оценена по отношение на способността ѝ да износи бременност, която да има оптимален краен изход както за майката, така и за детето. Има поне три важни фактора, които трябва внимателно да се вземат предвид, преди жените с ТМ да бъдат насърчени да забременеят: степента на увреждане на сърцето, степента на чернодробна дисфункция и рискът от вертикално предаване на вируси на плода.

1. Най-важният проблем остава този за сърдечната функция, тъй като сърдечните усложнения остават да бъдат водеща причина за смърт при трансфузирани пациенти (13). Натоварването на сърцето е повишено по време на бременността с поне 25-30% поради повишената сърдечна честота и ударен обем. Този факт, заедно със свръхнатрупването на желязо в сърцето, могат реално да доведат до преждевременна смърт от сърдечна недостатъчност. Поради тази причина е важно при всички пациенти с ТМ да бъде оценена сърдечната функция чрез ехокардиография (левокамерна фракция на изтласкване >65%; фракция на скъсяване >30%) (14), електрокардиограма (в покой и при физическо натоварване) и 24-чов запис за проверка на ритъмни нарушения. Ако в условия на стрес се установят левока-

мерна дисфункция или значими ритъмни нарушения, на жените трябва да бъде препоръчано да не забременяват (15). Повечето от неинвазивните методи за оценка на сърцето са относително нечувствителни по отношение на ранното установяване на свръхнатрупване на желязо в сърцето. Това се осъществява чрез магнитно-резонансно изследване (MRI), използващо техниката на T2*, която определя нивата на желязото в сърцето, черен дроб, панкреас (16).

2. Чернодробната функция трябва да бъде оценена чрез биохимични тестове, като е възможно свръхнатрупването на желязо да бъде оценено чрез чернодробна биопсия и MRI. Чернодробната биопсия също така предоставя информация относно наличието на фиброза и цироза. Относно хепатит С позитивните случаи, при тези жени трябва да бъде приложен курс на лечение с противовирусни средства, за да се постигне негативиране на хепатит С вирусната РНК.
3. Преди забременяване е важно също така се определи здравината на костите, като се направи нативна рентгенография на гръбначния стълб и двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия на бедрото и гръбначния стълб (определяне на костна минерална плътност) и да се коригира наличната остеопороза/остеопения чрез започване на подходящо лечение.
4. Всички пациентки трябва да бъдат скринирани за носителство на човешки имунодефицитен вирус (HIV), хепатит В, хепатит С и рубеола. Не трябва да се пропуска възможността да се приложи имунизация против рубеола преди забременяването. Ако пациентката е HIV позитивна и желае да има семейство, трябва да бъде посъветвана да спазва обичайните медицински препоръки, включващи прием на подходящи противовирусни средства, раждане чрез цезарово сечение и избягване на кърменето, за да се намали рискът от вертикална трансмисия. Пациентките трябва да бъдат скринирани също така за наличие на диабет, по отношение на функцията на щитовидната жлеза и за наличие на придобити антитела срещу червените кръвни клетки. И двамата партньори трябва да бъдат скринирани за наличие на хемоглобинопатии (17).

Оценката на способността включва следните изследвания:

- Сърдечна функция: ЕКГ, ехокардиография.

- Чернодробни функционални тестове, ехография на черния дроб.
- Съдове: фактори на кръвосъсирването, доплер.
- Ендокринни: функция на щитовидната жлеза, калциева хомеостаза, нива на витамин D.
- Панкреас: глюкозотолерантен тест.
- Вирусни инфекции: HBV, HCV, HIV.
- Железен статус.

Оценката на възможностите включва следните изследвания:

- Оста хипоталамус-хипофиза-гонада
- Оценка на овулацията.
- Ехография на матката и яйчниците.
- Посткоитални тестове.
- Хистеросалпингография.
- Пълни ендокринни изследвания.

Преглед на лекарствата

Това е добра възможност да се направи преглед на лекарствата, които се приемат и да се дадат съвети на пациентките относно диетата, пушенето и приема на алкохол, и започването на суплементация с фолиева киселина, калций и витамин D. Пациентките, приемащи перорални хелатори (деферасирокс и деферипрон), трябва да бъдат посъветвани да преминават на лечение с дефероксамин преди индукцията на овулацията/сперматогенезата (18). Хормон заместващата терапия трябва да бъде преустановена поне 4-6 седмици преди индукцията на гаметогенезата. Бифосфонатите са противопоказани по време на бременност и по време на кърмене поради значителния негативен калциев баланс, свързан с тези състояния. Ако се прилагат бифосфонати с дълъг биологичен полуживот, те трябва да бъдат спрени поне 6 месеца преди зачеването, въпреки че няма консенсусно ръководство по този въпрос. От първостепенна важност е да се осигури адекватен прием на калций и витамин D преди и по време на бременността. Други лекарства, които трябва да се спрат поне шест месеца преди започване на лечение на фертилитета, са интерферон, рибавирин и хидроксиурея. Хипотиреоидните пациенти, получаващи заместителната терапия с тиреоидни хормони, трябва да получават по-високи дози, за да е сигурно, че са еутироидни. Ако пациентите получават лекарства за потискане на функцията на щитовидната жлеза, като карбимазол, трябва да преминават на пропилтиоурацил.

Основни точки при прегледа на лекарствата при бременност:

- Да се подчертае необходимостта от суплементация с фолиева киселина.
- Спиране на DFX и витамин С.
- Спиране на ACE инхибиторите.
- Може безопасно да се продължи приемът на метформин, но може да се наложи смяна на пероралните хипогликемични средства с инсулин.
- Спиране на бифосфонатите поне 6 месеца преди планирана бременност.
- Прилагане на суплементация с калций и витамин D.

Рискове, свързани с бременността

Всички пациенти трябва да бъдат наясно, че бременността сама по себе си не променя естествения ход на таласемията. Ако бременността се води добре, от мултидисциплинарен екип, обичайно завършва с благоприятен изход за бременната и плода, като се наблюдава тенденция за намаляване на честотата на случаите на изоставане в растежа на плода (7,19,20). Установено е, че рискът от поява на специфични, свързани с бременността усложнения като антепартална хеморагия и прееклампсия при пациентки с таласемия е подобен на този в общата популация. Също така е установено, че не е необходимо прилагането на дефероксамин при пациентки, които нямат свръхнатрупване на желязо и имат добра сърдечна функция преди бременността. Серумният феритин се очаква да се повиши с не повече от 10%, въпреки повишената честота на хемотрансфузиите (21,7,22,19). Целта по време на бременност е да се поддържа предтрансфузионно ниво на хемоглобина над 100 g/l. При потвърждаване на бременност, пациентката трябва да бъде лекувана от мултидисциплинарен екип, състоящ се от гинеколог, акушерка, лекар, хематолог и анестезиолог. Пациентката трябва да бъде наясно, че въпреки че бременността е високорискова, изходът обичайно е благоприятен.

Установените рискове, свързани с бременността, включват:

- Бременността не променя естествения ход на заболяването.
- Изисква активно/внимателно проследяване.
- Сърдечни усложнения.
- Рискът от специфични, свързани с бременността усложнения, е същият, както в общата популация.
- Рискът от аборт е същият, както в общата популация.

- Риск от фетални малформации: не е повишен.
- Риск от изоставане в растежа на плода: двукратно повишен.
- Риск от преждевременно раждане: двукратно повишен.
- Риск от трансмисия на фетуса/бебето на хепатит В/С, HIV.
- Риск от изоимунизация.
- Рискът от преждевременно раждане и изоставане в растежа на плода е повишен при многоплодна бременност.

Важно е да се отбележи, че основният риск за майката е възникването на сърдечни усложнения. Той може да бъде минимизиран, като се подsigури оптимална сърдечна функция и добър контрол на натрупването на желязо преди бременността.

Водене на бременността

Основните моменти са оценка на сърдечната функция чрез ехокардиография, на чернодробната и на тиреоидната функция всеки триместър. Ехокардиографското проследяване на бременните жени с ТМ установява, че често пъти се появява лека диастолна дисфункция по време на третия триместър, обективизирана чрез влошаване на Е/А съотношението на митралната клапа, което съответства на повишеното налягане при пълнене вследствие на повишения съдов обем по време на бременността. Не се наблюдава настъпване на клинично значими сърдечни усложнения при бременностите с оптимално желязно натрупване. Следователно клиницистите трябва да осигурят добър контрол върху натрупването на желязо в организма, с добра сърдечна функция и миокарден T2* (23), като се погрижат преди забременяването жените с ТМ да са провеждали отрано подходящо лечение и да имат нормална сърдечна функция в покой (24).

Всички пациентки трябва да бъдат скринирани за наличие на гестационен диабет на 16-а седмица и ако резултатите са нормални, скринингът трябва да се повтори на 28-а седмица. Трябва да се проведе серия от ехографии от 24-26-а седмица нататък, за да се проследи растежът на плода. В определени случаи, и особено при ТИ, е необходимо да се проведе профилактика на тромбоембразуването с нискомолекулен хепарин от втория триместър (4,25). Въпреки че съществува предиспозиция към възникване на венозни тромбози при спленектомирани пациенти, в литературата няма данни за съобщения за тромботични епизоди (21,26). Нуждите от фолиева киселина по време на бременност по принцип са по-

вишени, това се отнася и за пациентите с таласемия. Препоръчва се редовна суплементация с фолиева киселина на бъдещи майки с ТМ, за да се предотврати развитието на вторична мегалобластна анемия, въпреки че това е наблюдавано само при индивиди с бета таласемия минор (носител) (27).

Ако сърдечната функция се влоши по време на бременността, може да се прилага дефероксамин с повишено внимание след първия триместър. Литературните данни относно тератогенните свойства на лекарствения продукт са противоречиви (18). По време на бременността може да се натрупа желязо в сърцето и да доведе до влошаване на сърдечната функция (28), описани са и случаи на сърдечна недостатъчност с фатален изход (29,26). Поради тази причина дефероксамин се прилага по време на някои високорискови бременности, особено през последния триместър (30,31,18). По отношение на новите перорални хелатори, данните относно наличието на фетотоксичност са недостатъчни. Продуктовата характеристика на дефероксамин включва описан риск от възникване на скелетни аномалии при бременни животни. Въпреки че понастоящем няма съобщения за наличие на фетални аномалии в резултат на приложението на това лекарство, пациентките трябва да бъдат информирани относно този възможен риск преди прилагане на лекарството по време на бременността. При пациентки с анамнеза за натрупване на желязо в миокарда и гранична сърдечна функция може да се има предвид прилагането на дефероксамин през последния триместър или в перинаталния период, тъй като продължителното раждане с ацидоза може да повиши риска от сърдечна декомпенсация.

Относно воденето на раждането, ако бременността е протекла без усложнения, може да се изчака спонтанно раждане. Според съобщените данни и опита, при около 80% от жените с таласемия е необходимо прилагане на цезарово сечение поради по-високата честота на цефалопелвична диспропорция, дължаща се предимно на ниския ръст и скелетните аномалии в комбинация с нормално развитие на плода. Желателно е да се използва епидурална анестезия, когато е възможно, за да се избегне рискът от трудна интубация и травма, свързана с прилагането на обща анестезия, поради изразените максило-фациални аномалии при някои пациентки с ТМ. Ако майката има предшестващо бременността заболяване, като диабет или сърдечно заболяване, трябва да се избягва продължително

раждане. При пациентки със сърдечно заболяване може да се прилага ниска доза дефероксамин при продължително раждане.

Въпреки че повечето скелетни аномалии са в голяма степен предотвратими при прилагане на редовни хемотрансфузии, аномалиите на гръбначния стълб при ТМ са свързани с възникването на регионален блок. Остеопорозата и сколиозата са чести при ТМ, въпреки хемотрансфузиите. Пациентите с остеопороза обикновено имат намалена височина на телата на вертебралните прешлени и сегментното разположение на конус медуларис може да е по-ниско, отколкото се очаква (32,33). Поради тази причина е важно да се коригира остеопорозата пренатално чрез хормонална заместителна терапия и бифосфонати, когато е необходимо, за да се повиши костната плътност и прилагането на спинална анестезия да бъде възможно. Бифосфонатите трябва да бъдат спрени поне 6 месеца преди забременяването, поради техния дълъг биологичен полуживот. След раждането приложението на дефероксамин може да се поднови, тъй като концентрацията му в кърмата е много малка и като цяло не се абсорбира при перорален прием (34). Опитът с кърмещи пациентки, при които се прилага дефероксамин, е оскъден и лекарството не е проучвано в официални клинични изпитвания. Кърменето трябва да се насърчава във всички случаи с изключение на тези, при които пациентките са HIV и/или хепатит С РНК-позитивни и/или HBsAg позитивни, поради риска от вертикална трансмисия чрез кърмата.

На всички пациенти трябва да бъде предложена консултация във връзка с методите за контрацепция. Вътрематочните средства трябва да се избягват поради риска от инфекции. Приемът на съдържащи естроген противозачатъчни също не е препоръчителен поради риска от тромбоемболия. В повечето случаи употребата на противозачатъчни, базирани на прогестерони или бариерни методи, е подходяща. Пациентите мъже с ХХ не са спонтанно фертилни и не е нужно да ползват контрацепция. Суплементацията с калций и витамин D трябва да продължи по време на кърменето, докато лечението с бифосфонати може да се поднови едва след спиране на кърменето (34).

Основните моменти от грижите, полагани по време на бременността са:

- Проверка на сърдечната, чернодробната и тиреоидната функция всеки триместър. Скрининг за гестационен диабет.

- Повишена честота на хемотрансфузии за поддържане на предтрансфузионни нива на хемоглобина над 100 g/l.
- Провеждане на серия от ехографии за проследяване на растежа на плода.
- По-висока честота на раждане чрез цезарово сечение.
- Насърчаване на кърменето, освен ако пациентката не е HIV позитивна и/или HCV РНК и/или HBsAg позитивна.
- Възстановяване на приложението на DFO след раждането.
- Обсъждане на методите за контрацепция и прилагане, когато е подходящо, на противозачатъчни, базирани на прогестерони или на бариерни методи.
- Избягване на интраутеринни средства и естроген съдържащи противозачатъчни.
- Прилагане на мултидисциплинален подход, при който в грижите за пациентките с таласемия участват множество специалисти.

Жените с ТМ имат по-незрели яйчници спрямо жените без таласемия, което поражда въпроса за максималната възраст, в която яйчниковият резерв ще бъде достатъчен за успешна хормонална стимулация. Яйчниковият резерв съответства на способността на яйчниците да предоставят яйцеклетки, които да са годни за оплождане, което да доведе до здрава и успешна бременност. Той също така определя риска от аборт (35). При оценка на яйчниковия резерв се използват ехографски техники, като индиректно се измерва обемът на остатъчния пул яйчникови фоликули. Репродуктивната възраст е директно свързана с намаляването на броя на антралните фоликули. Ниската гонадотропинова секреция при жени с ТМ води до намаляване на броя на антралните яйчникови фоликули и размера на яйчниците, въпреки че нивата на антимюлеровия хормон (AMH), чувствителен маркер за наличния яйчников резерв, независим от ефекта на гонадотропините, обикновено е нормален. AMH, който предотвратява зреенето на недоминантните фоликули и намалява чувствителността на яйчниковите фоликули към FSH по време на цикъла на зреене, се произвежда от преантралните и много ранните антрални фоликули. Счита се, че малкият яйчников резерв предсказва малка възможност за спонтанно забременяване и лош отговор от страна на яйчниците при хормонална стимулация. AMH е най-ранният показател, който се променя с възрастта и има много малка интерциклична и интрациклична вариабилност,

поради тази причина е важен биомаркер за оценка на репродуктивната способност при ТМ, показвайки, че фертилитетът е съхранен при болшинството от пациентките, по-млади от 30-35 години. AMH може да бъде полезен при бъдещи проучвания, целящи да подобрят хелатиращата терапия, за да съхранят фертилитета (27).

Възникването на спонтанна бременност при жени със съхранена ос хипоталамус-хипофиза-гонада и редовна менструация е често. От друга страна, жените с първична или вторична аменорея могат да заченат след провеждане на лечение за индукция на овулацията. Повечето от другите потенциални усложнения при ТМ трябва да се имат предвид преди и по време на бременността.

Оценката на жените с таласемия, желаещи да забременеят, трябва да включва:

- Оценка на сърдечната функция с електрокардиограма и ехокардиография.
- Чернодробни функционални тестове и ехография.
- Статус на вирусните инфекции (HCV, HBV, HIV).
- Съдове: фактори на кръвосъсирването, доплер.
- Орален глюкозотолерантен тест – оптимизиране на контрола на диабета.
- Железен статус – оптимизиране на хелатиращата терапия.
- Тиреоидна функция.
- Вирусология–рубеола-токсоплазма.
- Преглед на лекарствата.
- Скрининг за поява на придобити антитела срещу червените кръвни клетки (риск от хемолитична болест).
- Преглед на мъжете за хемоглинопатии.
- Провеждане на генетична консултация, ако е необходимо.

ОБОБЩЕНИЕ И ПРЕПОРЪКИ

- Свърхнатрупването на желязо в хипофизата е основната причина за безплодие при жените.
- Може да се постигне успешна бременност при пациентки с таласемия майор след стимулиране на овулацията, тъй като функцията на яйчниците обикновено е съхранена.
- Овулацията при жените и сперматогенезата при мъжете могат да бъдат стимулирани чрез прилагане на екзогенна терапия с гонадотропини.

- Лечението на безплодието изисква внимателно планиране и подготовка.
- Индукцията на овулацията трябва да се провежда от специализиран екип за репродуктивна медицина.
- Няколко фактора трябва да се имат предвид преди пациентките с таласемия да бъдат насърчени да забременеят. Това са степента на предшестващото сърдечно увреждане и чернодробна дисфункция, както и възможността за вертикална трансмисия на вируси.
- Бременността сама по себе си не променя естествения ход на таласемията – тя е безопасна, ако пациентките отрано са провеждали подходящо лечение и имат нормална сърдечна функция при покой. Ако сърдечната функция се влоши по време на бременността, може да се приложи дефероксамин с повишено внимание след първия триместър.

ЛИТЕРАТУРА

1. Skordis N, Christou S, Koliou M, et al. Fertility in female patients with thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11 (Suppl 3):935-43.
2. Chatterjee R, Katz M. Reversible hypogonadotrophic hypogonadism in sexually infantile male thalassaemic patients with transfusional iron overload. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:33-42.
3. Калева В., Петрова К., Димова М., Трансфузионно независима таласемия, сп. Педиатрия, 2017, стр. 21-26
4. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, et al. Pregnancy in patients with beta-thalassaemia intermedia: outcome of mothers and newborns. *Am J Hematol* 2006;81:499-502.
5. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, et al. Gonadal function in patients with beta thalassaemia major. *J Clin Pathol* 1988a;41:133-7.
6. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, et al. Induction of spermatogenesis in thalassaemia. *Fertil Steril* 1988b;50:969-75.
7. Aessopos A, Karabatsos F, Farmakis D, et al. Pregnancy in patients with well-treated betathalassaemia: outcome for mothers and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:360-5.
8. Skordis N, Petrikkos L, Toumba M, et al. Update on fertility in thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;Suppl 2:296-302.
9. Deech R. Legal and ethical responsibilities of gamete banks. *Hum Reprod* 1998;13:S80-3.
10. De Sanctis V, Soliman A, Yassin M. An overview of male reproduction in thalassaemia. *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza* 2012;10:2.
11. De Sanctis V, Perera D, Katz M, et al. Spermatozoal DNA damage in patients with B thalassaemia syndromes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6:S185-189.
12. Perera D, Pizzey A, Campbell A, et al. Sperm DNA damage in potentially fertile homozygous betathalassaemia patients with iron overload. *Hum Reprod* 2002; 17:1820-5.
13. Димова М., Каназирев Б., Златева В., Калева В., Герчева Св., Петрова Кр., Епидемиология и патофизиология на сърдечно-съдовото засягане при пациенти с бета-таласемия майор, Наука Кардиология, брой 2, 2017
14. Димова М., Каназирев Б., Златева В., Калева В., Герчева Св., Петрова Кр. Бета-таласемия и маркери за ранно сърдечно-съдово засягане, Наука Кардиология , брой 3, 2017
15. Hui PW, Lam YH, Chen M et al. Attitude of at-risk subjects towards preimplantation genetic diagnosis of alpha- and beta-thalassaemias in Hong Kong. *Prenat Diagn* 2002;22:508-11.
16. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171-9.
17. Galanello R, Origa R. Beta-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:11
18. Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful? *Am J Hematol* 1999;60:24-6.
19. Tuck SM. Fertility and pregnancy in thalassaemia major. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:300-7.
20. Ansari S, Azarkeivan A, Tabaroki A. Pregnancy in patients treated for beta

- thalassemia major in two centers (Ali Asghar Children's Hospital and Thalassemia Clinic): outcome for mothers and newborn infants. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:33-7.
21. Daskalakis GJ, Papageorgiou IS, Antsaklis AJ, et al. Pregnancy and homozygous beta thalassaemia major. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1028-32.
 22. Butwick A, Findley I, Wonke B. Management of pregnancy in a patient with beta thalassaemia major. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:351-4.
 23. Димова М., Калева В., Кашлов Я., Лечение на сърдечната недостатъчност при пациенти с бета-таласемия, сп. „Сърце-бял дроб“ 2017, 18-30
 24. Kypris L, Simamonian K, Efstathiou E et al. Cardiac monitoring during pregnancy in women with Thalassemia Major [abstract]. 12th International Conference on Thalassaemia and The Haemoglobinopathies, 2011.
 25. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002;99:36-43.
 26. Tuck SM, Jensen CE, Wonke B, et al. Pregnancy management and outcomes in women with thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:S923-8.
 27. Leung TY, Lao TT. Thalassaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:37-51.
 28. Perniola R, Magliari F, Rosatelli MC, et al. High-risk pregnancy in β -thalassemia major women. Report of three cases. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:137-139.
 29. Tsironi M, Karagiorga M, Aessopos A. Iron overload, cardiac and other factors affecting pregnancy in thalassemia major. *Hemoglobin* 2010;34:240-50.
 30. Bajoria, R., Chatterjee, R. Current perspectives of fertility and pregnancy in thalassemia. *Hemoglobin* 2009;33:S131-5.
 31. Tsironi M, Ladis V, Margellis Z, et al. Impairment of cardiac function in a successful full-term pregnancy in a homozygous β -thalassemia major: does chelation have a positive role? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:117-118.
 32. Borgna-Pignatti C. Thalassemia. A few new tiles in a large mosaic. *Haematologica* 2006a;91:1159-61.
 33. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006b;107:3733-7.
 34. Howard J, Tuck S, Eissa A, et al. Hemoglonpathies in Pregnancy. In: Cohen H, O'Brien P (ed) Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. Springer - Verlag: London, 2012
 35. Singer ST, Vichinsky EP, Gildengorin G, et al. Reproductive capacity in iron overloaded women with thalassemia major. *Blood* 2011;118:2878-81.

Адрес за кореспонденция:

Елена Маринова
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
Варна 9002
e-mail: elena.marinova@mu-varna.bg