



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijos

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Paulina Bartušytė 6 kursas, 1 grupė

Vientisųjų studijų magistro baigiamasis darbas

Talasemija ir nėštumas: nuo planavimo iki gimdymo

Thalassemia and Pregnancy: from Planning to Delivery

Darbo vadovė doc. dr. Virginija Paliulytė

Klinikos vadovė prof. dr. Diana Ramašauskaitė

Vilnius, 2026

paulina.bartusyte@mf.stud.vu.lt

Turinys

SANTRUMPOS	4
SANTRAUKA	5
ABSTRACT	6
ĮVADAS.....	8
Darbo tikslas	9
Darbo uždaviniai.....	9
METODIKA	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA	10
1.1. Talasemijos apibrėžimas ir patofiziologija	10
1.2. Epidemiologija: nuo endeminių zonų iki visuotinio paplitimo	11
1.3. Fiziologiniai pokyčiai nėštumo metu ir jų įtaka talasemijos eigai	12
1.4. Diagnostika ir diferencinė diagnostika: talasemija ar geležies stoka?	12
1.5. Nėštumo priežiūros iššūkiai sergant talasemija ir gairių palyginimas	13
1.6. Hemodinaminė adaptacija ir anemijos korekcija.....	15
1.6.1. Optimalaus hemoglobino kiekio palaikymas ir motinos priežiūra	15
1.6.2. Geležies perkrovos rizika ir cheliacinė terapija nėštumo metu	17
1.6.3. Aloimunizacijos ir hiperhemolizės rizika transfuzijų metu	18
1.7. Hiperkoaguliacija ir venų tromboembolijos (VTE) rizika	19
1.8. Nėštumo komplikacijos ir vaisiaus augimo sutrikimai sergant talasemija.....	20
1.8.1. Vaisiaus augimo sulėtėjimas (IVAS) ir hemodinamikos pokyčiai.....	20
1.8.2. Priešlaikinis gimdymas ir cezario pjūvio dažnis	22
1.9. Geležies perteklius ir endokrininė disfunkcija	23
2. KLINIKINIS ATVEJIS	24
2.1. Akušerinė ir gyvenimo anamnezė	24
2.2. Būklė atvykus ir pirminiai tyrimai.....	24
2.3. Vaisiaus būklė ir fetoplacentinė kraujotaka	27
2.4. Priešgimdyminė hemotransfuzija	27
2.5. Gimdymo eiga ir naujagimio būklė	27
2.6. Pogimdyminis laikotarpis ir uždegiminio atsako dinamika	28
3. KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS (DISKUSIJA)	30

IŠVADOS	35
LITERATŪROS SARAŠAS	37

SANTRUMPOS

AFI – vaisiaus vandenų indeksas

AFV – vaisiaus vandenų tūris

ASA – acetilsalicilo rūgštis

BKT – bendras kraujo tyrimas

BSH – Britų hematologijos draugija

BTM – beta-talasemijos minor forma

CPO – cezario pjūvio operacija

CRB – C-reaktyvusis baltymas

FT4 – laisvas tiroksinas

Hb – hemoglobinas

Hct – hematokritas

HHS – hiperhemolizės sindromas

IVAS – intrauterinio vaisiaus augimo sulėtėjimas

LDH – laktatdehidrogenazė

MCH – vidutinis hemoglobino kiekis eritrocite

MCV – vidutinis eritrocitų tūris

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

MMMh – mažos molekulinės masės heparinas

NST – nestresinis testas

NTDT – nuo transfuzijų nepriklausoma talasemija

PI – pulsacijos indeksas

PLT – trombocitai

PPH – pogimdyminis kraujavimas

RBC – eritrocitų skaičius

RCOG – Karališkoji akušerių ir ginekologų kolegija

RDW-SD – eritrocitų pasiskirstymo plotis (standartinis nuokrypis)

RI – pasipriešinimo (rezistentiškumo) indeksas

RR – santykinė rizika

S/D – sistolinio ir diastolinio kraujotakos greičių santykis

SITE – Italijos talasemijos ir hemoglobinopatijų draugija

SPA – protrombino aktyvumas

TDT – nuo transfuzijų priklausoma talasemija

TIF – tarptautinė talasemijos federacija

TTH – tirotropinis hormonas

VBAC – natūralus gimdymas po cezario pjūvio operacijos

VTE – venų tromboembolija

SANTRAUKA

Talasemija — tai paveldima hemoglobinopatija, kuriai būdinga sutrikusi globino grandinių sintezė. Dėl didėjančios migracijos ši liga tampa vis aktualesnė problema ir neendeminiuose regionuose, įskaitant Lietuvą. Nėštumas sergant beta-talasemija yra didelės rizikos būklė: fiziologinė hemodiliucija išryškina lėtinę anemiją, sukeldama pakartotinių transfuzijų poreikį ir galimas komplikacijas tiek motinai, tiek vaisiui.

Darbo tikslas. Remiantis klinikiniu atveju bei naujausiais mokslinės literatūros duomenimis, įvertinti beta-talasemija sergančios nėščiosios priežiūros, hematologinių rodiklių korekcijos ir gimdymo priežiūros ypatumus.

Darbo uždaviniai. 1. Apžvelgti literatūros duomenis apie beta-talasemijos patofiziologiją, diagnostikos principus ir įtaką nėščiosios bei vaisiaus būklei. 2. Įvertinti talasemija sergančios

pacientės klinikinį atvejį. 3. Įvertinti gimdymo priežiūros taktiką esant gretutinėms akušerinėms patologijoms ir buvusiai cezario pjūvio operacijai. 4. Nustatyti tarpdisciplininio stebėjimo efektyvumą motinos ir naujagimio išeitims.

Metodika. Mokslinės literatūros paieška atlikta tarptautinėse duomenų bazėse (2017–2025 m. publikacijos). Epidemiologiniams duomenims pagrįsti papildomai įtrauktas vienas esminis ankstesnių metų straipsnis. Pirmenybė teikta sisteminėms apžvalgoms, metaanalizėms ir tarptautinėms klinikinėms gairėms. Klinikinio atvejo analizei gautas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų etikos komiteto leidimas ir informuotas pacientės sutikimas.

Rezultatai. Analizuotas 33 metų pacientės, sergančios beta-talasemija *minor*, antrojo nėštumo atvejis. Nėštumo metu dėl progresuojančios anemijos atliktos trys hemotransfuzijos (iš viso 6 vienetai eritrocitų masės). Dieną prieš atvykimą į ligoninę hemoglobinas buvo 88 g/l. Pacientė hospitalizuota 39+1 savaitę dėl vaisiaus vandenų nutekėjimo. Atvykus hemoglobinas siekė 90 g/l, vaisiaus doplerometrijos rodikliai buvo normos ribose. Atlikta priešgimdyminė transfuzija (2 vienetai eritrocitų masės), hemoglobinas pakilo iki 105 g/l. Diagnozavus gimdymo veiklos nepakankamumą, skirta oksitocino infuzija. Nepaisant anamnezėje esančios cezario pjūvio operacijos, pacientė sėkmingai pagimdė natūraliais takais. Gimė išnešiotą, moteriškos lyties naujagimė, sverianti 3330 g, Apgar 10/10. Pogimdyminiu laikotarpiu susiūtas gimdos kaklelio plyšimas ir epiziotomija. Išrašyta patenkinamos būklės antrą parą po gimdymo. Remiantis literatūros duomenimis, net trečdalis beta-talasemija *minor* sergančių nėščiųjų trečiame trimestre patiria sunkią anemiją (hemoglobinas žemiau 90 g/l), o šis atvejis iliustruoja, kad esant tinkamai priežiūrai galimos palankios motinos ir naujagimio išeitys.

Išvados. Šis klinikinis atvejis pabrėžia tarpdisciplininio bendradarbiavimo svarbą prižiūrint beta-talasemija sergančias nėščiąsias ir rodo, kad esant tinkamai hematologinei priežiūrai galimos palankios motinos ir naujagimio išeitys, įskaitant saugų gimdymą natūraliais takais. Beta-talasemija *minor* neturėtų būti laikoma besimptomė būkle nėštumo metu, ji gali reikalauti tokio pat intensyvaus stebėjimo kaip ir sunkesnės ligos formos.

Raktažodžiai. Beta-talasemija, nėštumas, anemija, nėštumo priežiūra, aloimunizacija.

ABSTRACT

Background. Thalassemia is an inherited hemoglobinopathy characterized by impaired synthesis of globin chains. Due to increasing migration, this disease is becoming an increasingly relevant issue in

non-endemic regions, including Lithuania. Pregnancy in women with beta-thalassemia is a high-risk condition: physiological hemodilution exacerbates the pre-existing chronic anemia, leading to a need for repeated transfusions, and can cause complications for both the mother and the fetus.

Aim of the study. To evaluate the specific aspects of pregnancy care, correction of hematological parameters, and delivery management in a pregnant woman with beta-thalassemia, based on a clinical case and the latest scientific literature data.

Objectives: 1. To review the literature data on the pathophysiology, diagnostic principles, and impact of beta-thalassemia on maternal and fetal status; 2. To evaluate the clinical case of a patient with thalassemia; 3. To evaluate the delivery management strategy in the presence of concurrent obstetric pathologies and a previous Cesarean section; 4. To determine the effectiveness of multidisciplinary monitoring on maternal and neonatal outcomes.

Methods. A scientific literature search was conducted in international databases (publications from 2017–2025). To substantiate the epidemiological data, one additional earlier article was included. Priority was given to systematic reviews, meta-analyses, and international clinical guidelines. For the clinical case analysis, approval from the Ethics Committee of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos and informed patient consent were obtained.

Results. The case of a second pregnancy in a 33-year-old patient with beta-thalassemia-*minor* was analyzed. During pregnancy, progressive anemia required three blood transfusions (a total of 6 units of packed red blood cells). The day before hospital admission, the hemoglobin level was 88 g/L. The patient was hospitalized at 39+1 weeks of gestation due to the rupture of membranes. Upon admission, the hemoglobin level was 90 g/L, and fetal Doppler indices were within normal limits. A pre-delivery transfusion (2 units of packed red blood cells) was administered, raising the hemoglobin to 105 g/L. Following a diagnosis of inadequate labor activity, an oxytocin infusion was administered. Despite a history of a previous Cesarean section, the patient successfully delivered vaginally. A full-term female neonate weighing 3330 g was delivered with Apgar scores of 10/10. In the postpartum period, a cervical tear and an episiotomy were sutured. The patient was discharged in satisfactory condition on the second postpartum day. According to literature data, up to one-third of pregnant women with beta-thalassemia *minor* experience severe anemia (hemoglobin below 90 g/L) in the third trimester, and this case illustrates that with appropriate multidisciplinary management, favorable maternal and neonatal outcomes are achievable.

Conclusions. This clinical case emphasizes the importance of multidisciplinary collaboration in the care of pregnant women with beta-thalassemia and demonstrates that with appropriate hematological management, favorable maternal and neonatal outcomes, including a safe vaginal delivery, are possible. Beta-thalassemia-*minor* should not be considered an asymptomatic condition during pregnancy—it may require monitoring as intensive as that for more severe forms of the disease.

Keywords: Beta-thalassemia, pregnancy, anemia, pregnancy management, alloimmunization.

IVADAS

Talasemija – tai viena dažniausių autosominiu recesyviniu būdu paveldimų hemoglobinopatijų pasaulyje, kuriai būdinga sumažėjusi arba visai nutrūkusi alfa arba beta globino grandinių sintezė. Šis genetinis defektas lemia neefektyvią eritropoezę, lėtinę hemolizinę anemiją bei įvairias sisteminės komplikacijas (1). Talasemija istoriškai buvo laikoma endemine liga Viduržemio jūros regione, Artimuosiuose Rytuose ir Pietryčių Azijoje. Pastaraisiais dešimtmečiais globalizacija ir migracija iš esmės pakeitė jos epidemiologiją. Naujausi epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ligos nešiotojai vis dažniau nustatomi regionuose, kurie anksčiau nebuvo laikomi rizikos zonomis (2,3). Šiaurės Europos ir Baltijos regiono šalyse, įskaitant Lietuvą, klinikinėje praktikoje vis dažniau diagnozuojami talasemijos atvejai, o tai kelia naujų iššūkių sveikatos priežiūros specialistams (4).

Aktualumas ir problematika. Nėštumas talasemija sergančioms moterims yra didelės rizikos būklė. Nėštumo metu kraujo plazmos tūris didėja, sukeldamas fiziologinį kraujo praskiedimą (hemodiliuciją), kuris dar labiau pagilina jau esamą anemiją ir didina hipoksijos riziką tiek motinai, tiek vaisiui. Didelės apimties tyrimai rodo, kad net ir lengvesnės ligos formos nėštumo metu gali komplikuotis ryškia anemija (5).

Viena aktualiausių problemų klinikinėje praktikoje yra klaidinga diagnostika ir netinkama ligos priežiūra. Talasemijos sukelta anemija neretai painiojama su geležies stokos anemija, todėl pacientėms be reikalo skiriami intraveniniai geležies preparatai. Naujausių tyrimų duomenimis, net iki 46 proc. atvejų geležis skiriama be indikacijų, ignoruojant tikrąją anemijos priežastį ir didinant geležies pertekliaus riziką (6). Pakartotinės transfuzijos, nors būtinos anemijai koreguoti, kelia papildomų iššūkių: aloimunizacijos, geležies perkrovos ir hiperhemolizės sindromo riziką. Be to, specifinės akušerinės situacijos, pavyzdžiui, gimdymas po cezario pjūvio operacijos (VBAC), esant talasemijai, reikalauja tarpdisciplininio medicinos specialistų bendradarbiavimo (7).

Šiame darbe pateikiamas klinikinis atvejis, kuris iliustruoja beta-talasemijos gydymą ir priežiūrą neendeminiame regione, akcentuojant individualią pacientės priežiūrą, tinkamos transfuzijų taktikos ir laiku priimtų akušerinių sprendimų svarbą.

Darbo tikslas

Remiantis klinikiu atveju bei naujausia mokslinė literatūra, įvertinti beta-talasemija sergančios nėščiosios priežiūros, hematologinių rodiklių korekcijos ir gimdymo priežiūros ypatumus.

Darbo uždaviniai

1. Apžvelgti naujausius mokslinės literatūros duomenis apie talasemijos, ypač beta-talasemijos patofiziologiją, diagnostikos principus bei įtaką nėščiosios ir vaisiaus būklei.
2. Įvertinti talasemija sergančios pacientės klinikinį atvejį.
3. Įvertinti gimdymo priežiūros taktiką esant gretutinėms akušerinėms patologijoms ir buvusiai cezario pjūvio operacijai (CPO).
4. Nustatyti taikyto kompleksinio tarpdisciplininio (akušerinio ir hematologinio) stebėjimo efektyvumą motinos ir naujagimio išėjimams.

METODIKA

Mokslinės literatūros paieška buvo atliekama tarptautinėse elektroninėse duomenų bazėse: *PubMed*, *ScienceDirect*, *Scopus* bei *Google Scholar*. Paieškai naudoti šie reikšminiai žodžiai ir jų kombinacijos anglų kalba: „*beta-thalassemia*“, „*pregnancy*“, „*anemia management in pregnancy*“, „*venous thromboembolism*“, „*fetal outcomes*“, „*thalassemia minor/trait*“. Į apžvalgą buvo įtraukta 2017–2025 m. publikuota literatūra. Epidemiologiniams duomenims pagrįsti papildomai įtrauktas vienas esminis ankstesnių metų straipsnis. Įtraukta:

- sisteminės apžvalgos ir metaanalizės;
- naujausios tarptautinės klinikinės gairės (pvz., Karališkosios akušerių ir ginekologų kolegijos (RCOG), Britų hematologų draugijos (BSH), Italijos talasemijos ir hemoglobopatijų draugijos (SITE) konsensuso pareiškimas);
- didelės apimties retrospektyviniai kohortiniai bei atvejo ir kontrolės tyrimai.

Klinikinio atvejo analizei vykdyti buvo gautas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VULSK) etikos leidimas bei informuotos pacientės raštiškas sutikimas, užtikrinant asmens duomenų anonimiškumą.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Talasemijos apibrėžimas ir patofiziologija

Hemoglobinas (HbA) yra tetramerinis baltymas, sudarytas iš dviejų porų globino grandinių: dviejų alfa ir dviejų beta. Skirtingai nei kitos hemoglobinopatijos (pvz., pjautuvinė anemija), kurios kyla dėl struktūrinių baltymo pokyčių, talasemijos sindromai yra priskiriami kiekybiniais hemoglobino sintezės sutrikimams. Jiems būdingas genetiškai nulemtas disbalansas, kai vienos iš globino grandinių gamyba yra sumažėjusi arba visai sustojusi, nors pati grandinės struktūra dažniausiai būna normali. Šis disbalansas lemia patologinių eritrocitų formavimąsi, jų hemolizę ir lėtinę anemiją (1,8). Pagal tai, kurios globino grandinės gamyba sutrikusi, talasemijos skirstomos į dvi pagrindines grupes: alfa talasemiją ir beta-talasemiją.

Alfa talasemija kyla dėl alfa globino genų delecijos. Vieno ar dviejų genų delecija dažniausiai yra besimptomė, pasireiškianti tik nešiojojo būkle. Tuo tarpu visų keturių genų delecija lemia visišką alfa grandinių nebuvimą. Tokiu atveju vaisiaus organizme susidaro gama grandinių tetramerai, vadinami Hb Bart's hemoglobinu. Šis hemoglobinas pasižymi itin dideliu giminingumu deguoniui, todėl negali jo efektyviai atiduoti audiniams. Ši būklė sukelia sunkią vaisiaus vandens (*hydrops fetalis*) ir dažniausiai yra nesuderinama su gyvybe (1,9).

Beta-talasemija yra autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kurią sukelia taškinės mutacijos beta-globino gene. Remiantis epidemiologiniais duomenimis, apie 7 proc. pasaulio populiacijos yra įvairių hemoglobinopatijų nešiotojai (3,10). Didžiausią šios grupės dalį sudaro talasemijos: alfa-talasemijos nešiojimo dažnis siekia apie 5 proc., o beta-talasemijos mutaciją turi maždaug 1,5 proc. (apie 80–90 mln.) pasaulio gyventojų. Dėl tokio plataus paplitimo kasmet gimsta apie 68 000 vaikų, sergančių kliniškai reikšminga beta-talasemija *minor* forma (4,11). Ligos sunkumas priklauso nuo mutacijos tipo (beta-plus – sumažėjusi sintezė, arba beta-nulis – visiškai nėra sintezės) ir zigotiškumo:

1. Beta-talasemija *minor* (BTM): heterozigotinė būklė (vienas pažeistas genas). Dažniausiai pasireiškia tik lengva mikrocitine anemija ir specifinio gydymo nereikalauja (6).

2. Beta-talasemija *major* arba Cooley anemija: homozigotinė būklė (abu genai pažeisti). Kūdikiai gimsta sveiki, tačiau po 6 mėn., nykstant fetaliniam hemoglobinui (HbF) ir jį keičiant suaugusiojo HbA, pasireiškia sunki anemija. Dėl alfa-grandinių pertekliaus eritrocitų pirmtakai žūsta dar kaulų čiulpuose (neefektyvi eritropoezė), vystosi ekstramedulinė hematopoezė, blužnies padidėjimas ir kaulų deformacijos (8).
3. Beta-talasemija *intermedia* (tarpinė forma): Tai plati klinikinė kategorija tarp lengvos ir sunkios formos. Pacientai dažniausiai išlaiko hemoglobino lygį >70 g/l be nuolatinių transfuzijų, tačiau jiems gali pasireikšti geležies perteklius, trombozės ir osteoporozė (8).

Svarbu paminėti, kad šiuolaikinėje klinikinėje praktikoje vis dažniau pereinama prie funkcinės klasifikacijos, kuri yra svarbesnė paciento priežiūrai:

- TDT (Transfusion Dependent Thalassemia): nuo transfuzijų priklausoma talasemija (reikalingi reguliarūs kraujo perpylimai gyvybei palaikyti).
- NTDT (Non-Transfusion Dependent Thalassemia): nuo transfuzijų nepriklausoma talasemija (pacientai, kuriems transfuzijų reikia tik epizodiškai – pvz., nėštumo, infekcijų ar operacijų metu) (7,12).

Be klasikinės talasemijos, klinikinę eigą gali modifikuoti kartu paveldėtos kitos hemoglobopatijos, pavyzdžiui, pjautuvinių ląstelių anemija arba Hemoglobinas E, kuris ypač paplitęs Pietryčių Azijoje. Hb E ir beta-talasemijos derinys yra viena dažniausių sunkių talasemijos formų minėtame regione (13).

1.2. Epidemiologija: nuo endeminių zonų iki visuotinio paplitimo

Istoriškai talasemija buvo paplitusi per Viduržemio jūros regioną, Artimuosius Rytus, Indiją bei Pietryčių Aziją. Šiose teritorijose talasemijos nešiotojų dažnis evoliucijos eigoje išliko didelis dėl suteikiamos dalinės apsaugos nuo maliarijos (heterozigotinis pranašumas) (3).

Tačiau pastaraisiais dešimtmečiais epidemiologinė situacija iš esmės pasikeitė. Dėl didelės gyventojų migracijos iš didelio paplitimo zonų, talasemija tapo visuotine sveikatos problema, vis dažniau diagnozuojama Šiaurės Europoje, Šiaurės Amerikoje ir kituose neendeminiuose regionuose (4).

Naujausi epidemiologiniai tyrimai rodo, kad šalyse, kurios anksčiau neturėjo nacionalinių patikros programų (pvz., Vokietija, Skandinavijos šalys, Kanada) talasemijos atvejų skaičius auga, o tai reikalauja sveikatos apsaugos sistemų pokyčių ir gydytojų budrumo (4,14).

Lietuva ir kitos Baltijos šalys taip pat priskirtinos „besikeičiančios epidemiologijos“ regionui. Nors vietinėje populiacijoje šis genetinis sutrikimas išlieka retas, talasemija tampa vis dažnesniu iššūkiu ir Šiaurės Europos regione (4), kurio priežiūrai vis dažniau pritaikomos naujausios imunohematologinės taktikos (15).

1.3. Fiziologiniai pokyčiai nėštumo metu ir jų įtaka talasemijos eigai

Nėštumo nulemti kraujo sistemos pokyčiai talasemija sergančioms moterims gali būti kritiniai. Sveiko nėštumo metu kraujo plazmos tūris padidėja vidutiniškai 40–50 proc., tuo tarpu eritrocitų masė auga lėčiau – tik apie 20–30 proc. Tai lemia fiziologinę hemodiliuciją ir hemoglobino koncentracijos sumažėjimą (1). Be to, nėštumo metu padidėjęs eritropoetinis poreikis ir fiziologinė hemodiliucija dar labiau sustiprina talasemijai būdingą neefektyvią eritropoezę bei lėtinę hemolizę (7,14). Dėl šių mechanizmų net ir iki tol stabilių pacienčių, sergančių BTM ar tarpine forma, anemija nėštumo metu dažnai progresuoja ir tampa sunkesnė nei iki pastojimo (5,6,16).

Naujausi 2025 m. tyrimai rodo, kad net esant „lengvai“ talasemijos formai - BTM, kuria sergančios moterys įprastai nejaučia simptomų, trečdaliui (31 proc.) pacienčių trečiame trimestre hemoglobinas nukrenta žemiau 90 g/l (6). Tarpine talasemija sergančioms moterims rizika dar didesnė – joms net apie 70 proc. atvejų prireikia kraujo transfuzijų, net jei iki nėštumo jos buvo nepriklausomos nuo transfuzijų (5).

Svarbu pabrėžti, kad talasemijos sukelta anemija nėštumo metu dažnai klaidingai vertinama kaip geležies stokos anemija. Tai lemia netinkamą gydymą geležies preparatais, kurie ne tik nepagerina hemoglobino rodiklių, bet ir didina geležies pertekliaus riziką audiniuose, sukeldami oksidacinį stresą (6,12).

1.4. Diagnostika ir diferencinė diagnostika: talasemija ar geležies stoka?

Talasemijos diagnostika nėštumo metu prasideda nuo bendro kraujo tyrimo (BKT) vertinimo.

Pagrindinis požymis, leidžiantis įtarti talasemiją, yra mikrocitinė anemija (sumažėjęs eritrocito tūris, MCV, ir hemoglobino kiekis eritrocite, MCH) (1). Tačiau Jungtinės Karalystės gairėse nurodoma, kad nėštumo metu šiuos rodiklius reikia vertinti atsargiai, nes mikrocitozė ir hipochromija yra būdingos ir hemoglobinopatijoms, ir geležies stokos anemijai (17). Klaidinga diagnostika lemia nereikalingą geležies preparatų skyrimą, kuris talasemijos atveju gali būti žalingas (12).

Siekiant atskirti šias būkles, klinikinėje praktikoje dažnai vertinami eritrocitų indeksai. Vienas iš pagrindinių rodiklių – Mentzerio indeksas (apskaičiuojamas MCV padalijus iš eritrocitų skaičiaus). Jei

gautas santykis yra mažesnis nei 13, kaip diagnozė labiau tikėtina talasemija, o jei didesnis nei 13 – geležies stokos anemija (1). Taip pat svarbus diferencinis rodiklis yra feritino koncentracija: talasemijos atveju ji dažniausiai normali arba padidėjusi, o esant geležies stokai – visada sumažėjusi (17). Galutinė diagnozė patvirtinama atliekant hemoglobino elektroforezę, kurios metu įvertinamas hemoglobino tipų pasiskirstymas. Sveiko suaugusiojo kraujyje dominuoja hemoglobinas A (HbA), sudarantis 95–98 proc., tuo tarpu hemoglobinas A2 (HbA2) įprastai sudaro tik 2–3 proc., o hemoglobinas F (HbF) – mažiau nei 2 proc. Beta-talasemija sutrikdo šią pusiausvyrą: sergant BTM, stebimas nedidelis HbA2 frakcijos padidėjimas (viršijantis normą) ir atitinkamas HbA sumažėjimas, o sunkios formos (*major*) atveju nustatomi dideli HbF ir HbA2 kiekiai, esant visiškam HbA deficitui (1).

1.5. Nėštumo priežiūros iššūkiai sergant talasemija ir gairių palyginimas

Įvertinus anksčiau aptartus fiziologinius pokyčius, nėščiujų, sergančių talasemija, priežiūra reikalauja konkrečios taktikos. Pagrindinis klinikinis uždavinys – ne tik koreguoti anemiją, bet ir valdyti padidėjusį krūvį širdies ir kraujagyslių sistemai bei užkirsti kelią komplikacijoms. Šiame skyriuje aptariamos esminės motinos ir vaisiaus būklės priežiūros gairės bei prevencinės priemonės (7).

Siekiant užtikrinti saugią ir standartizuotą talasemija sergančių nėščiųjų priežiūrą, pasaulinėje praktikoje remiamasi ekspertų konsensusais. Šiuo metu pačios aktualiausios ir išsamiausios klinikinės rekomendacijos yra apibrėžtos 2024 m. Britų hematologų draugijos (BSH), 2025 m. Italijos talasemijos ir hemoglobinopatijų draugijos (SITE) bei 2025 m. Tarptautinės talasemijos federacijos (TIF) gairėse. Nors šie dokumentai parengti skirtingų regionų ir organizacijų, juose atsispindi vieningas požiūris į svarbiausius klinikinės priežiūros etapus – nuo cheliacinės terapijos ribojimų iki kraujo transfuzijų strategijų (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Tarptautinių klinikinių gairių (BSH, SITE, TIF) rekomendacijų palyginimas prižiūrint nėščiąsias, sergančias beta-talasemija

Klinikinis aspektas	BSH gairės (Jungtinė Karalystė, Shah ir kt.) (7)	SITE gairės (Italija, Pinto ir kt.) (12)	TIF gairės (Tarptautinės, Baldini ir kt.) (18)
Geležies cheliacija	Nutraukti geriamuosius chelatorius (deferasiroksą, deferiproną) likus 3 mėn. (6–12 sav.) iki pastojimo.	Nutraukti cheliacinę terapiją idealiu atveju likus 3 mėn. iki pastojimo. Jei to padaryti	Geriamuosius chelatorius pakeisti į deferoksaminą likus bent 3 mėn. iki pastojimo. Visiškai

1 lentelė. Tarptautinių klinikinių gairių (BSH, SITE, TIF) rekomendacijų palyginimas prižiūrint nėščiąsias, sergančias beta-talasemija

planuojant nėštumą	Esant poreikiui, juos pakeisti į deferoksaminą.	nepavyko, visiškai nutraukti iškart, kai tik patvirtinamas nėštumas, dėl galimos visų chelatorių teratogeninės rizikos.	nutraukti iškart, kai patvirtinamas nėštumas.
Cheliacija nėštumo metu	Leidžiamas tik deferoksaminas nuo II trimestro (20–24 sav.), jei yra kritinė geležies perkrova / širdies pažeidimas.	Deferoksaminas skiriamas nuo II trimestro tik esant didelei kardiologinei rizikai.	Pirmajame trimestre cheliacija nutraukiama. Nuo II trimestro saugus tik deferoksaminas (mažomis dozėmis).
Kraujo perpylimo slenkstis (Hb)	Palaikyti Hb >100 g/l. NTDT atveju transfuzijos pradedamos tik atsiradus simptominei anemijai ar sutrikus vaisiaus augimui.	Palaikyti Hb ~100 g/l. NTDT formoms reguliarios transfuzijos pradedamos atsiradus simptominei anemijai, pablogėjus širdies funkcijai arba sutrikus vaisiaus augimui	Palaikyti Hb >100 g/l (TDT formoms), užtikrinant optimalų vaisiaus augimą. Apie NTDT formas gairių nėra.
Imunologinis saugumas	Privalomas išplėstinis kraujo fenotipavimas. Transfuzijoms privalo būti naudojamas Rh (C, c, E, e) ir Kell suderintas kraujas.	Išplėstinis fenotipavimas (ABO, Rh, Kell, Duffy, MNSs), netiesioginio Kumbso testo kontrolė dėl aloimunizacijos rizikos.	Išplėstinis kraujo fenotipavimas (TDT standartas). Jei nustatyti aloantikūnai, atvykus į gimdyklą privaloma iš anksto suderinti 2 vnt. kraujo.

1 lentelė. Tarptautinių klinikinių gairių (BSH, SITE, TIF) rekomendacijų palyginimas prižiūrint nėščiąsias, sergančias beta-talasemija

Trombozių (VTE) profilaktika nėštumo metu	Aspirinas (75–150 mg) nuo 12 sav. MMMH privalomas viso nėštumo metu pacientėms, kurioms pašalinta blužnis ar kai PLT >600. Kitais talasemijos atvejais MMMH svarstomas nuo 28 sav.	Aspirinas (100 mg/d.) toms pacientėms, kurioms pašalinta blužnis.	Nepateikia konkrečių rekomendacijų.
Trombozių (VTE) profilaktika po gimdymo	MMMH tęsiamas 6 savaites.	MMMH 6 savaites NTDT atveju arba po CPO; 7 dienas TDT atveju po natūralaus gimdymo.	MMMH mažiausiai 7 dienas (iki 6 savaičių esant papildomai rizikai).
Žindymas ir cheliacinė terapija	Geriamieji chelatoriai nerekomenduojami dėl duomenų trūkumo, bet galima atnaujinti deferoksaminą.	Deferoksaminą vartoti žindymo metu leidžiama.	Geriamieji chelatoriai nerekomenduojami, bet deferoksaminą vartoti žindymo metu leidžiama.

Šaltinis: sudaryta autorės pagal Shah ir kt. (7), Pinto ir kt. (12) bei Baldini ir kt. (18).

1.6. Hemodinaminė adaptacija ir anemijos korekcija

Fiziologinė nėštumo adaptacija pasireiškia žymiu plazmos tūrio padidėjimu, kuris lemia santykinę hemoglobino koncentracijos sumažėjimą. Sveikoms moterims tai toleruojama gerai, tačiau talasemija sergančioms pacientėms tai gali sukelti dekomensaciją.

1.6.1. Optimalaus hemoglobino kiekio palaikymas ir motinos priežiūra

Nors bendrai anemija laikoma nėštumo rizikos veiksniu, naujausi tyrimai rodo, kad BTM atveju naujagimių išeitys – įskaitant gestacinį amžių gimimo metu ir naujagimio svorį – dažnai yra palankios ir nereikalauja specifinių intervencijų. Vis dėlto Langer ir kt. (2025) pabrėžia, kad šis vaisiaus saugumas neturi būti klaidingai vertinamas, kad liga visiškai nepavojinga (6).

Nėštumo metu dėl fiziologinio kraujo plazmos tūrio padidėjimo išryškėja hemodiliucija, kuri dar labiau pasunkina talasemijos nulemtą anemiją ir padidina kraujo perpylimų poreikį. Didžiausias pavojus kyla motinai: nustatyta, kad hemoglobino koncentracija <100 g/l prieš gimdymą yra susijusi su padidėjusia pogimdyminio kraujavimo (PPH) rizika. Tyrimai fiksuoja reikšmingą hemoglobino kritimą po gimdymo ir padidėjusį kraujo transfuzijų poreikį, kuris gali būti nulemtas tiek kraujavimo, tiek žemo pradinio hemoglobino lygio.

Nėščiųjų, sergančių beta-talasemija, hematologinė stebėseną reikalauja nuoseklios priežiūros. Standartinės akušerinės patikros, kurių metu bendras kraujo tyrimas (BKT) sveikiems asmenims atliekamas tik kelis kartus per visą nėštumą, šiai pacientų grupei yra nepakankamos. Siekiant laiku pastebėti dėl hemodiliucijos ir neefektyvios eritropoezės galimą greitą hemoglobino koncentracijos kritimą, tarptautinės klinikinės gairės griežtai apibrėžia tyrimų dažnį. Remiantis Britų hematologų draugijos (BSH) bei Italijos (SITE) rekomendacijomis, pirmajame ir antrajame nėštumo trimestruose BKT turi būti atliekamas ne rečiau kaip kas 4 savaites. Trečiajame trimestre, kai hemodiliucijos pikas yra didžiausias, kraujo rodiklių kontrolė privalo būti atliekama kas 2 savaites. Jei išryškėja simptominė anemija, pastebimas vaisiaus augimo sulėtėjimas ar prireikia kraujo perpylimų, tyrimų dažnis gali dar didėti (7,12).

Todėl tarptautinės klinikinės gairės detalai apibrėžia hemotransfuzijų indikacijas, kurios skiriasi priklausomai nuo ligos fenotipo ir klinikinės situacijos. Moterims, sergančioms nuo transfuzijų priklausoma talasemija (TDT), taikomas griežtas standartas – siekiant išvengti motinos širdies pažeidimų bei vaisiaus komplikacijų (pvz., augimo sulėtėjimo), pretransfuzinis hemoglobino lygis viso nėštumo metu turi būti palaikomas >100 g/l (7). Dėl padidėjusio eritrocitų ir deguonies poreikio, šių pacienčių kraujo perpylimų apimtys nėštumo metu paprastai išauga nuo 30 iki 50 proc. (18). Klinikinėje praktikoje tai dažnai reikalauja sutrumpinti intervalus tarp transfuzijų, nes standartinis režimas tampa nepakankamas norint užtikrinti stabilų deguonies tiekimą (7,12).

Tuo tarpu moterims, sergančioms nuo transfuzijų nepriklausoma talasemija (NTDT) ar turinčioms lengvą nešiotojos (beta-talasemija *minor*) formą, reguliarūs kraujo perpylimai nėra būtini (7). Transfuzijos poreikis atsiranda tik atsiradus specifinėms indikacijoms: simptominei anemijai, vaisiaus augimo sulėtėjimui (IVAS) arba pablogėjus motinos širdies funkcijai (7). Šiais atvejais taikoma tokia pati taktika kaip ir TDT pacientėms – siekiama palaikyti hemoglobino koncentraciją >100 g/l. Jei 36-ąją nėštumo savaitę moteris nejaučia simptomų ir hemoglobinas išlieka daugiau nei 80 g/l, profilaktinės transfuzijos prieš gimdymą nerekomenduojamos. Tačiau, jei 36-ąją savaitę hemoglobinas yra nukritęs

žemiau 80 g/l, artėjant gimdymo terminui, pavyzdžiui, 37–38 savaitę, svarstoma sulašinti 1–2 vienetų eritrocitų masės. Siekiant išvengti kraujotakos perkrovimo, rekomenduojama šiuos eritrocitų masės vienetus lašinti palaipsniui po vieną ir po kiekvieno atlikti kontrolinį tyrimą, vertinant klinikinį atsaką (7).

Ypatingas dėmesys šioje pacientų grupėje turi būti skiriamas transfuzijų saugumui ir imunologiniam suderinamumui. Literatūroje pabrėžiama, kad moterims, kurioms anksčiau nebuvo atliktos transfuzijos, kyla itin didelė sunkios aloimunizacijos (antikūnų susidarymo) rizika, jei joms prireikia kraujo perpylimo nėštumo metu (8,12). Dėl šios priežasties prieš atliekant transfuziją, būtina atlikti išplėstinį eritrocitų fenotipavimą (įskaitant ABO, Rh ir Kell) ir lašinti tik suderintą kraują (7,12). Galiausiai, ruošiantis gimdymui, jei nustatomi aloantikūnai arba motinos hemoglobinas atvykus į medicinos įstaigą yra <100 g/l, privaloma iš anksto suderinti ir paruošti kraują galimam pogimdyminiam kraujavimui kompensuoti (7). Svarbu pažymėti, kad bet kokia transfuzija didina transfuzinių reakcijų ir aloimunizacijos riziką, kas gali neigiamai paveikti ir būsimus moters nėštumus (6).

1.6.2. Geležies perkrovos rizika ir cheliacinė terapija nėštumo metu

Pacientėms, sergančioms talasemija, kyla rimta antrinės geležies perkrovos tikimybė, kurią lemia du pagrindiniai veiksniai. Pirmiausia, dėl lėtinės audinių hipoksijos ir neefektyvios eritropoezės organizme sumažėja hepcidino (pagrindinio geležies reguliatoriaus) kiekis, o tai reikšmingai padidina geležies pasisavinimą žarnyne. Antrasis veiksnys, prisidedantis prie šios komplikacijos – tai perteklinis geležies gavimas per pakartotines kraujo transfuzijas (8,19). Remiantis literatūra, viename standartiniame eritrocitų masės vienete yra apie 200–250 mg laisvos geležies (20). Kadangi žmogaus organizmas neturi aktyvaus fiziologinio mechanizmo perteklinei geležiai pašalinti, po daugybinių eritrocitų masės perpylimų geležis pradeda kauptis gyvybiškai svarbiuose organuose – ypač kepenyse, miokarde bei endokrininėse liaukose (19,20). Ši komplikacija yra pagrindinė sergamumo ir mirštamumo priežastis sunkiomis talasemijos formomis sergančioms pacientėms. Net ir BTM formos atveju, jei nėštumo metu taikoma aktyvi hemotransfuzijų strategija, geležies kaupimasis reikalauja atidžios klinikinės priežiūros.

Pagrindinis geležies perkrovos profilaktikos ir gydymo būdas yra cheliacinė terapija – farmakologinis procesas, kurio metu specialūs medikamentai (chelatoriai) prisijungia prie laisvos geležies jonų ir suformuoja vandenyje tirpius kompleksus, pasišalinančius su šlapimu arba išmatomis (20). Vis dėlto, nėštumo metu šio gydymo taikymas yra ribotas dėl galimos žalos vaisiui. Tarptautinės Shah ir kt. bei Pinto ir kt. gairės nurodo, kad dauguma šiuolaikinių geriamųjų geležies chelatorių (pvz., deferasiroksas ar deferipronas) gali turėti teratogeninį poveikį besivystančiam embrionui. Dėl šios rizikos ir

nepakankamų klinikinių tyrimų duomenų, medikamentų vartojimą privaloma nutraukti planuojant nėštumą (likus bent 3 mėnesiams) arba iškart, kai tik patvirtinamas pastojimas (12,18).

Vienintelis cheliacinis preparatas, laikomas santykinai saugiu nėštumo metu, yra deferoksaminas, skiriamas poodinių arba intraveninių injekcijų pavidalu. Literatūroje pabrėžiama, kad dėl didelės molekulinės masės ir krūvio šis preparatas nepraeina pro placentos barjerą, todėl neturi toksinio poveikio vaisiui (21). Vis dėlto, griežtai rekomenduojama vengti ir šio preparato vartojimo pirmojo trimestro metu (iki 13–15 savaitės), organų vystymosi periodu. Jei pacientės feritino koncentracija yra kritiškai aukšta arba stebimi miokardo pažeidimo požymiai, gydymas mažų dozių deferoksaminu atnaujinamas antrajame ir trečiajame trimestre (7). Siekiant išvengti greito geležies susikaupimo ir galimo širdies pažeidimo, nėštumo metu būtina reguliari serumo feritino bei širdies funkcijos stebėseną (7).

Tuo tarpu pacientėms, sergančioms nuo transfuzijų nepriklausoma talasemija (NTDT) arba BTM forma, profilaktinė cheliacinė terapija nėštumo metu paprastai nėra indikuotina. Visgi, jei dėl progresuojančios anemijos nėštumo metu prireikia pakartotinių hemotransfuzijų, pogimdyminiu laikotarpiu būtina tiksliai įvertinti organizmo geležies sankaupas. Tam atliekamas ne tik serumo feritino tyrimas, bet ir širdies bei kepenų magnetinio rezonanso tomografija (7). Nustačius reikšmingą feritino padidėjimą ar pavojingą geležies perteklių kepenyse, tarpdisciplininė komanda turi svarstyti cheliacinio gydymo pradžią po gimdymo. Tai būtina siekiant apsaugoti moters širdies ir kraujagyslių sistemą nuo ilgalaikių komplikacijų bei tinkamai pasiruošti galimiems nėštumams ateityje. Svarbu pažymėti, kad, remiantis naujausiomis gairėmis, po gimdymo atnaujinant cheliacinę terapiją, deferoksaminas yra saugus pasirinkimas laktacijos laikotarpiu, nes jis neabsorbuojamas per virškinamąjį traktą ir nepatenka į motinos pieną kliniškai reikšmingais kiekiais (12,18).

1.6.3. Aloimunizacijos ir hiperhemolizės rizika transfuzijų metu

Nėštumo metu beta-talasemija sergančioms pacientėms progresuojanti anemija dažnai koreguojama kraujo perpylimais. Tačiau šios pakartotinės transfuzijos reikšmingai padidina imunologinių komplikacijų, ypač aloimunizacijos, riziką. Viena iš dažniausių komplikacijų yra eritrocitų aloimunizacija – imuninio atsako susidarymas prieš donoro kraujo antigenus. Kaip rodo didelės apimties sisteminės apžvalgos, dėl kontakto su donoro eritrocitais, talasemija sergančių pacientų organizme aloantikūnų susidarymo dažnis yra reikšmingai didesnis ir gali siekti nuo 11,4 iki 42,5 proc. (22,23). Dažniausiai šią atmetimo reakciją iššaukia Rh ir Kell kraujo grupių sistemos (23). Susidarę antikūnai apsunkina suderinto kraujo parinkimą ateityje.

Nėštumo metu moters imuninė sistema yra ypač jautri. Remiantis neseniai atliktu retrospektyviu Dreyfuss ir kt. tyrimu, nėštumas be hemotransfuzijų lemia itin mažą naujų aloantikūnų susidarymo riziką (apie 0,2 proc.) (24), tačiau transfuzijos, atliktos perinataliniu periodu, šią tikimybę žymiai padidina. Literatūroje nurodoma, kad ypač didelis pavojus kyla toms talasemijos nešiotojoms (NTDT ar BTM formoms), kurioms anksčiau nebuvo atlikta eritrocitų masės transfuzija arba gavo tik minimalų kraujo kiekį. Joms perpylus kraują nėštumo metu, kyla itin didelė sunkios aloimuninės anemijos pavojus (12,21). Šie antikūnai ne tik kelia tiesioginį pavojų moters sveikatai atliekant vėlesnius perpylimus, bet ir gali pereiti placentos barjerą, sukeldami vaisiaus ir naujagimio hemolizinę ligą (24).

Viena rečiausių, tačiau pavojingiausių aloimunizacijos pasekmių yra hiperhemolizės sindromas (HHS) bei vėlyvoji hemolizinė transfuzijos reakcija. Tai gyvybei grėsmingos būklės, kurių metu po transfuzijos staiga pradedami ardyti ne tik perpilto donoro, bet ir pačios pacientės eritrocitai, todėl po procedūros hemoglobino lygis nukrenta žemiau nei buvo prieš perpylimą (25). Wu ir kt. aprašė ypač sudėtingą nėščiosios hiperhemolizės atvejį. Sergančiajai beta-talasemija po perinatalinės kraujo transfuzijos prasidėjo eritrocitų irimas. Literatūroje pabrėžiama, kad dėl pakitusios imuninės tolerancijos nėštumo metu, talasemija sergančios moters priklauso padidintos rizikos grupei šiam gyvybei pavojingam sindromui išsivystyti. Todėl bet koks nepaaiškinamas hemoglobino kritimas po transfuzijos turi būti vertinamas kritiškai, o esant sunkiai būklei gali prireikti imunosupresinio gydymo kortikosteroidais ar intraveniniais imunoglobulinais prieš atliekant perpylimą (12,25).

Siekiant išvengti šių sunkių komplikacijų, kaip HHS, nurodoma, jog pacientėms su hemoglobinopatijomis nepakanka vien standartinio kraujo grupės (ABO) ir Rh(D) antigeno suderinamumo nustatymo. Tarptautinės *SITE* bei *BSH* klinikinės gairės nurodo, kad ruošiantis kraujo perpylimui nėštumo metu, šioms pacientėms privaloma taikyti išplėstinį eritrocitų antigenų fenotipavimą arba genotipavimą, užtikrinant papildomą suderinamumą pagal C, E, K (*Kell*), *Duffy* bei *MNSs* kraujo grupių sistemas ir atliekant netiesioginį Kumbso testą (7,12,26). Be to, Wolf ir kt. didelės apimties 2024 m. apžvalgoje nurodoma, kad donoro ir recipiento išplėstinė kraujo parinkimo taktika žymiai sumažina naujų aloantikūnų susidarymo ir po jų sekančių hemolizinių komplikacijų riziką. Tai leidžia atlikti maksimaliai saugias hemotransfuzijas net ir didelės rizikos nėštumų atvejais (26).

1.7. Hiperkoaguliacija ir venų tromboembolijos (VTE) rizika

Viena svarbiausių rizikų talaseminio nėštumo metu yra padidėjęs venų tromboembolijos (VTE) pavojus. Talasemija, ypač tarpinė (NTDT) forma, savaime sukuria hiperkoaguliacinę būseną (1). Šią

bazinę riziką dar labiau sustiprina nėštumas, kuris dėl fiziologinės hiperkoaguliacijos (padidėjusio krešėjimo faktorių kiekio ir veninės stazės) santykinę VTE riziką padidina 4–6 kartus (27).

Remiantis naujausiomis SITE (12) ir Shah ir kt. (7) gairėmis, trombozių valdymo taktika nėštumo metu turi būti griežtai individualizuota, nes standartinio VTE rizikos vertinimo šioms pacientėms nepakanka dėl „dvigubo“ rizikos mechanizmo (talasemijos ligos patofiziologijos ir nėštumo sukeltos hiperkoaguliacijos).

Ypatingas dėmesys skiriamas tarpinės talasemijos (NTDT) grupei. Dėl specifinės hiperkoaguliacinės būsenos, kurią sukelia pažeisti eritrocitai, šioms moterims indikuotina farmakologinė profilaktika mažos molekulinės masės heparinu (MMMH). Ši profilaktika pradedama iškart po gimdymo ir tęsiama dar 6 savaites, nepriklausomai nuo gimdymo būdo. Palyginimui, reguliariai transfuzuojamoms pacientėms (TDT) po natūralaus gimdymo dažniausiai pakanka trumpesnio, 7 dienų kurso (12).

Didžiausia trombozinių komplikacijų tikimybė išlieka moterims po splenektomijos. Jei pacientei atlikta splenektomija arba nustatyta ryški trombocitozė ($>600 \times 10^9/l$), vien MMMH profilaktikos nepakanka, todėl papildomai indikuotina skirti acetilsalicilo rūgštį (ASA, 75–160 mg/d.) (7,18). Kadangi pogimdyminis laikotarpis yra kritinis, šioms didelės rizikos grupėms farmakologinė profilaktika tampa būtina priežiūros dalimi, siekiant išvengti tromboembolinių komplikacijų (7,12).

1.8. Nėštumo komplikacijos ir vaisiaus augimo sutrikimai sergant talasemija

Klinikinės nėštumo baigtys sergant talasemija tiesiogiai priklauso nuo ligos fenotipo. Sergant nuo transfuzijų priklausoma ar tarpine talasemija, dėl nuolatinio oksidacinio streso ir geležies sankaupų placentoje smarkiai išauga IVAS bei priešlaikinio gimdymo rizika. Taip pat, dėl endotelinės disfunkcijos šioms moterims kur kas dažniau diagnozuojamas gestacinis diabetas (iki 18–25 proc.) ir preeklampsija (iki 11,3 proc.) (5,18).

Visgi šiuolaikinėje praktikoje šiuo metu daugiau dėmesio skiriama ir talasemijoms nešiotojoms (BTM). Nors anksčiau šios moterys dažnai buvo laikomos kliniškai sveikomis, naujausi tyrimai rodo, kad net ir šiais atvejais lėtinė anemija (16,29) bei pakitusi placentinė kraujotaka (30) gali turėti reikšmingos įtakos tiek vaisiaus vystymuisi, tiek sklandžiai gimdymo eigai.

1.8.1. Vaisiaus augimo sulėtėjimas (IVAS) ir hemodinamikos pokyčiai

Viena dažniausiai literatūroje diskutuojamų rizikų yra IVAS bei mažas naujagimio gimimo svoris. Nors sergant sunkiomis ligos formomis (*major* ir *intermedia*) šių komplikacijų dažnis gali siekti atitinkamai

18,1 proc. ir 14,5 proc. (5), klinikiniai duomenys apie talasemijos nešiotojų (BTM) grupę išlieka iš dalies prieštaringi ir priklauso nuo tyrimo imties dydžio.

Didžiausios apimties retrospektyviniai JAV tyrimai (analizavę virš 45 000 atvejų) atskleidė statistiškai reikšmingai didesnę riziką talasemijos nešiotojoms: IVAS ar mažo gimimo svorio tikimybė išauga beveik dvigubai (santykinė rizika, RR 1,68–1,96), o absoliutus dažnis siekia 3,4–4,9 proc. (14,16). Šioje grupėje taip pat stebėti ir dažnesni prieššlaikinio gimdymo atvejai (RR 1,40) (16). Tuo tarpu mažesnės apimties tyrimai pateikia optimistiškesnius rezultatus. Pavyzdžiui, Meng ir kt. (11) bei Thilakarathne ir kt. (31) atlikti tyrimai nerado statistiškai reikšmingų skirtumų tarp talasemijos nešiotojų ir kontrolinės grupės dėl IVAS dažnio ar mažesnio svorio bendroje populiacijoje.

Nepaisant šių statistinių skirtumų, literatūroje aiškiai išskiriami pagrindiniai patofiziologiniai mechanizmai, paaiškinantys padidėjusią biologinę riziką vaisiui. Pirmiausia, lėtinė motinos anemija teoriškai riboja deguonies tiekimą placentai, sukeldama fetoplacentinę išemiją ir hipoksiją, ribojančią vaisiaus vystymąsi. Antra, prie placentos endotelinės disfunkcijos prisideda ir talasemijai būdinga hiperkoaguliacinė būklė – dėl jos placentoje gali susidaryti mikrotrombai bei kauptis fibrinas (30).

Šį sutrikusį aprūpinimą krauju ir patologinį placentos prisitaikymą atspindi trečiajame trimestre stebimi pakitę vaisiaus virkštelės arterijos (*A. umbilicalis*) hemodinamikos rodikliai: BTM grupėje doplerometrijoje fiksuojamas reikšmingai didesnis sistolinio/diastolinio greičio santykis (S/D), rezistentiškumo indeksas (RI) bei pulsacijos indeksas (PI) (30). Vaisius, gaudamas nepakankamai deguonies ir maisto medžiagų, susiduria su padidėjusia IVAS, būklės pablogėjimo bei naujagimių asfiksijos tikimybe.

Didesnės apimties tyrimai, fiksuodami padidėjusią IVAS riziką, dažniausiai negalėjo įvertinti hemoglobino lygio korekcijos įtakos (16). Vis dėlto, kiti tyrimai pabrėžia, kad šių komplikacijų tikimybė padidėja toms pacientėms, kurių anemija nėštumo eigoje progresuoja. Tai leidžia daryti prielaidą, kad tinkamas anemijos valdymas šią riziką galėtų sumažinti. Siekiant užtikrinti gerą vaisiaus aprūpinimą deguonimi ir išvengti augimo sulėtėjimo, atsiradus simptominei anemijai ar IVAS požymiams, klinikinės gairės rekomenduoja nedelsiant koreguoti motinos kraujo rodiklius transfuzijomis, palaikant pretransfuzinį hemoglobino lygį >100 g/l (7,12).

Taigi, nors populiaciniuose tyrimuose vaisiaus augimo sulėtėjimo rizika išlieka padidėjusi, laiku atlikta hematologinė intervencija ir tarpdisciplininė nėštumo priežiūra dažniausiai lemia palankias perinatalines išiteis (21,31).

1.8.2. Priešlaikinis gimdymas ir cezario pjūvio dažnis

Priešlaikinis gimdymas išlieka viena didžiausių rizikų, tačiau jos dažnis tiesiogiai priklauso nuo talasemijos formos ir tyrimo imties. Sergant sunkiausiomis formomis, ryšys yra neginčijamas: sisteminė apžvalga rodo, kad moterims su talasemija *major* priešlaikinio gimdymo dažnis siekia net 25,2 proc., o sergant talasemija *intermedia* – 8,9 proc. ir viršija bendrosios populiacijos vidurkį (5). Panašius rezultatus pateikia ir Anderson ir kt. (33) Australijos tyrimas, nurodantis, kad tarp nuo transfuzijų priklausomų moterų net 20 proc. nėštumų baigiasi priešlaikiniu gimdymu.

Vertinant talasemijos nešiotojas (BTM) moksliniai duomenys yra prieštaringi. Didelės imties JAV tyrimas (analizavęs dešimtis tūkstančių atvejų) nustatė statistškai reikšmingą, 1,4 karto didesnę priešlaikinio gimdymo riziką (16). Šią tendenciją patvirtina ir kiti retrospektyviniai tyrimai, vienas iš jų fiksavo 16,8 proc. priešlaikinių gimdymų dažnį nešiotųjų grupėje, lyginant su 7 proc. kontrolinėje grupėje (34). Vis tik svarbu pastebėti, kad dalis mažesnės apimties regioninių studijų statistškai reikšmingo skirtumo tarp BTM sergančiųjų ir sveikų moterų nerado. Tai leidžia daryti prielaidą, kad lengvesnės ligos formos atveju rizika gali būti sėkmingai valdoma individualiai ir priklauso nuo populiacijos.

Nepriklausomai nuo talasemijos tipo, tarp talasemija sergančių pacientų stebimas neproporcingai didelis CPO skaičius. Sisteminės apžvalgos duomenimis, operacinis gimdymas taikomas itin dažnai: sergant talasemija *major* ar tarpine talasemija, šis rodiklis gali siekti atitinkamai 83,9 proc. ir 67 proc. (5). Analogiška tendencija stebima ir tarp talasemijos nešiotųjų: JAV kohortiniame tyrime nustatyta 1,43 karto didesnė operacijos rizika (16). Mažesnės apimties tyrimuose šis skirtumas taip pat labai ryškus – Meng ir kt. (11) nurodo beveik 50 proc. operacinio gimdymo dažnį (rizika daugiau nei dvigubai didesnė – RR 2.091), o Thilakarathne ir kt. (31) atliktame tyrime šis rodiklis siekė net 61 proc. Šį fenomeną lemia kelios pagrindinės priežastys:

1. Anatominiai pokyčiai: Sergant sunkiomis formomis, dėl kompensacinio kaulų čiulpų išvešėjimo gali atsirasti dubens kaulų deformacijų, lemiančių kliniškai siaurą dubenį (neatitikimą tarp vaisiaus galvos ir motinos dubens), tai trukdo natūraliam gimdymui (12,14,18).
2. Vaisiaus būklė: Didesnį operacijų dažnį iš dalies lemia dažniau diagnozuojama vaisiaus hipoksija gimdymo metu (11,30).

3. Medicininis „atsargumas“: Visgi, dalis operacijų pasirenkama net ir nesant griežtų akušerinių indikacijų. Thilakarathne ir kt. (31) pastebi, kad operacinio gimdymo sprendimą dažnai nulemia subjektyvus gydytojo ar pacientės pasirinkimas. Planinis CPO ar ankstyva intervencija dažnai taikoma kaip „saugesnė“ alternatyva, siekiant apsaugoti moterį nuo užsitęsusio gimdymo sukeliama krūvio, kuris, esant lėtinei anemijai, gali lemti širdies dekomensaciją ar kitas komplikacijas.

Visgi, naujausiose britų gairėse akcentuojama, kad pati talasemija savaime nėra absoliuti indikacija operaciniam gimdymui (7). Pabrėžiama, kad, palyginti su chirurgine intervencija, gimdymas natūraliais takais siejamas su mažesniu kraujo netekimu, o tai kritiškai svarbu lėtinei anemijai sergančioms pacientėms (6,7,14). Tai patvirtino ir Langer ir kt. tyrimo rezultatai, rodantys, kad net ir esant beta-talasemijai *minor*, PPH rizika yra padidėjusi iki 8,9 proc. (6). Todėl, siekiant išvengti sunkios anemijos ir papildomų hemotransfuzijų, pirmenybę rekomenduojama teikti mažiau invazyviam gimdymo būdui (14).

1.9. Geležies perteklius ir endokrininė disfunkcija

Lėtinis geležies perteklius (hemosiderozė) yra viena labiausiai gyvybei pavojingų rizikų moterims, sergančioms nuo transfuzijų priklausoma talasemija (TDT). Kraujo perpylimų sukelta hemosiderozė sistemingai pažeidžia gyvybiškai svarbius organus – širdį ir endokrinines liaukas (2,7,8).

Nėštumo metu padidėjęs metabolinis poreikis ir išaugęs kraujo plazmos tūris sukelia papildomą apkrovą širdies ir kraujagyslių sistemai. Pacientėms, kurių miokarde jau yra susikaupusių geležies nuosėdų, šis širdies funkcinis rezervas yra kritiškai sumažėjęs, todėl joms kyla didelė širdies nepakankamumo ar pavojingų aritmijų išsivystymo rizika (18,32). Istoriniai duomenys puikiai iliustruoja šios komplikacijos sunkumą: iki 2000-ųjų metų, prieš pradedant plačiai taikyti miokardo MRT tyrimus ir geležies cheliacijos terapiją, širdies patologijos lėmė net 71 proc. visų mirčių sergant talasemija *major* (8).

Geležies kaupimasis pažeidžia ir endokrinines liaukas. Geležies sankaupos skydliaukėje lemia hipotirozę, o kasos beta ląstelių pažeidimas didina cukrinio diabeto išsivystymo riziką (5). Šios endokrinopatijos nėštumo metu kelia didžiulę papildomą riziką tiek motinos, tiek vaisiaus sveikatai

– nekontroliuojamas diabetas gali net keturis kartus padidinti vaisiaus anomalijų ir tris kartus – perinatalinio mirtingumo riziką (7).

Taigi remiantis tarptautinėmis gairėmis, moterims, sergančioms talasemija, indikuotinas išsamus endokrinologo vertinimas – tiek pasirengimo nėštumui etape, tiek jo metu. Privaloma atlikti gliukozės tolerancijos mėginį bei skydliaukės funkcijos tyrimus, siekiant laiku nustatyti ir koreguoti endokrininės sistemos sutrikimus (18).

2. KLINIKINIS ATVEJIS

2.1. Akušerinė ir gyvenimo anamnezė

33 metų nėščioji, serganti beta-talasemija *minor* (BTM), kreipėsi į trečio lygio Akušerijos stacionarą dėl prieš laiką nutekėjusių vaisiaus vandenų, esant 39 savaitėjų vienvaisiam nėštumui. Tai buvo antrasis moters nėštumas, pirmasis gimdymas prieš 6 metus užbaigtas planine CPO dėl vaisiaus sėdmenų pirmeigos. Svarbi genetinės anamnezės detalė – nustatyta, kad pacientės pirmasis sūnus yra beta-talasemijos geno nešiotojas.

Šio nėštumo metu pacientė buvo aktyviai stebima tarpdisciplininės gydytojų komandos – akušerio ginekologo ir hematologo (paskutinė hematologo konsultacija buvo išvakarėse prieš hospitalizaciją). Dėl nėštumo nulemtos dekomensacijos ir progresuojančios anemijos, pacientei antrojo ir trečiojo trimestro metu buvo atliktos dvi eritrocitų masės transfuzijos (po 2 vienetus). Paskutinė hematologo konsultacija įvyko išvakarėse prieš hospitalizaciją, pacientės hemoglobino (Hb) lygis siekė 88 g/l. Alergijų vaistams moteris nenurodė, kraujo grupė – B, Rh(D) teigiama.

2.2. Būklė atvykus ir pirminiai tyrimai

Pacientei vaisiaus vandenys pradėjo tekėti tos pačios dienos rytą, likus maždaug 8 valandoms iki atvykimo į stacionarą.

Moters gyvybiniai rodikliai buvo stabilūs: kraujospūdis (AKS) – 114/74 mmHg, širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) – 86 k./min., kūno temperatūra – 36,4 °C, saturacija (SpO₂) – 100 proc., kvėpavimo dažnis – 17 k./min. Atlikus apžiūrą per makštį nustatyta: gimdos kaklelis dalinai centre, vidutinės konsistensijos, 3 cm ilgio, išsiplėtęs 1 cm. Tekėjo bespalviai vaisiaus vandenys, vaisiaus pirmeigė dalis – galva.

Atlikus pirminius laboratorinius tyrimus patvirtintas beta-talasemijai būdingas mikrocitinės hipochrominės anemijos kraujo vaizdas:

2 lentelė. Pacientės bendro kraujo tyrimo (BKT) rodikliai atvykus į stacionarą

Rodiklis (Santrumpa)	Pacientės rezultatai	Norma	Klinikinis vertinimas
Hemoglobinas (Hb)	90 g/l	120–156 g/l	Anemija
Hematokritas (Hct)	27,8 proc.	35,5–45,5 proc.	Sumažėjęs
Vidutinis eritrocitų tūris (MCV)	62,5 fL	80–99 fL	Ženkliai sumažėjęs (ryški mikrocitozė)
Vidutinis Hb kiekis eritrocite (MCH)	20,4 pg	27,0–33,5 pg	Sumažėjęs (ryški hipochromija)
Eritrocitai (RBC)	$4,44 \times 10^{12}/l$	$3,9\text{--}5,2 \times 10^{12}/l$	Normos ribose
Eritrocitų pasiskirstymo plotis (RDW-SD)	42,0 fL	39–51 fL	Normos ribose
Trombocitai (PLT)	$345 \times 10^9/l$	$150\text{--}370 \times 10^9/l$	Normos ribose
Leukocitai (WBC)	$13,58 \times 10^9/l$	$3,6\text{--}10,5 \times 10^9/l$	Saikinga neutrofilinė leukocitozė (neutrofilai 74,7 proc.)

Šaltinis: sudaryta autorės pagal pacientės medicininius dokumentus.

Įvertinus mikrocitinę anemiją, papildomai atlikta koagulograma. Detalūs pacientės krešėjimo tyrimo rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Pacientės kraujo krešėjimo sistemos (koagulogramos) rodikliai atvykus į stacionarą

Rodiklis (Santrumpa)	Pacientės rezultatas	Referencinė norma	Klinikinis vertinimas
Aktyvintas dalinis tromboplastino laikas (ADTL)	30,7 s	28–40 s	Normos ribose
Protrombino aktyvumas (SPA)	134 %	70–130 %	Nežymiai padidėjęs (fiziologinė nėštumo hiperkoaguliacija)
Tarptautinis normalizuotas santykis (INR)	0,91	0,9–1,19	Normos ribose
Fibrinogenas	4,08 g/l	2,0–4,0 g/l (nėščioms iki 6,0 g/l)	Fiziologiškai padidėjęs (atitinka trečiąjį trimestrą)

Šaltinis: sudaryta autorės pagal pacientės medicininius dokumentus.

Įvertinus kraujo ir krešėjimo parametrus, atliktas bendras šlapimo tyrimas, siekiant įvertinti inkstų funkciją bei atmesti galimą šlapimo takų infekciją. Detalūs šlapimo tyrimo rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Pacientės bendrojo šlapimo tyrimo rodikliai atvykus į stacionarą

Rodiklis	Pacientės rezultatas	Referencinė norma	Klinikinis vertinimas
Spalva ir drumstumas	Gintarinė, drumstas	Geltona, skaidrus	Koncentruotas šlapimas, drumstumą lemia ląstelinės priemaišos
Santykinis tankis	1,019	1,000–1,030	Normos ribose
pH	6,0	5,0–9,0	Normos ribose
Leukocitai	75 x 10 ⁶ /l (++)	Nerasta	Leukociturija

4 lentelė. Pacientės bendrojo šlapimo tyrimo rodikliai atvykus į stacionarą

Eritrocitai	300 x 10 ⁶ /l (+++)	Nerasta	Ryški mikrohematurija
Baltymas	0,15 g/l (+)	Nerasta	Ribinė proteinurija
Ketonai	5 mmol/l (++)	Nerasta	Ketonurija
Nitritai	Nerasta	Nerasta	Normos ribose
Gliukozė	Nerasta	Nerasta	Normos ribose

Šaltinis: sudaryta autorės pagal pacientės medicininius dokumentus.

Remiantis 4 lentelės duomenimis, pacientės šlapime stebimi nežymūs pakitimai: leukociturija, mikrohematurija ir nedidelė proteinurija. Neigiami nitritai patvirtina, kad aktyvios bakterinės infekcijos šlapimo takuose nėra.

2.3. Vaisiaus būklė ir fetoplacentinė kraujotaka

Klinikinės apžiūros ir kardiotokografijos nestresinio testo (NST) metu vaisiaus širdies tonai buvo ritmiški ir aiškūs (140 k./min.), NST – reaktyvus. Ultragarsinio tyrimo metu patvirtinta galvinė pirmėiga, placenta lokalizuota priekinėje gimdos sienoje. Vaisiaus vandenų kiekis atitiko normą (AFI – 15,80 cm, AFV – 4,98 cm). Nors motinai fiksuota anemija, ultragarsinė doplerometrija patvirtino visavertę fetoplacentinę kraujotaką: virkštelės arterijos (*A. Umbilicalis*) sistolinio ir diastolinio greičio santykis (S/D) siekė 2,9, rezistentiškumo indeksas (RI) – 0,65, pulsacijos indeksas (PI) – 0,98.

2.4. Priešgimdyminė hemotransfuzija

Atvykus pacientai nustatytas hemoglobinas 90 g/l, atlikta priešgimdyminė transfuzija (2 vienetai eritrocitų masės). Kraujo banke atlikti suderinamumo tyrimai: netiesioginė Kumbso reakcija buvo neigiama (neaptikta aloantikūnų). Praėjus maždaug 2 valandoms po stacionarizavimo, pacientei sėkmingai sulašinti 2 vienetai eritrocitų masės. Kitos dienos rytą, likus pusvalandžiui iki gimdymo, atliktas kontrolinis tyrimas parodė hemoglobino pakilimą iki 105 g/l (Hct – 32,1 proc.).

2.5. Gimdymo eiga ir naujagimio būklė

Įvertinus palankią akušerinę situaciją, pacientei pritaikyta natūralaus gimdymo po cezario pjūvio (VBAC) taktika. Gimdymo veikla prasidėjo savaime, tačiau eigoje diagnozuotas pirminis gimdymo veiklos susitraukimų nepakankamumas. Priimtas klinikinis sprendimas taikyti medikamentinę

stimuliaciją – skirta oksitocino (5 VV + Sol. NaCl 0,9 proc. 500 ml) intraveninė infuzija pagal mažų dozių schemą. Gimdymo metu fiksuotas karščiavimo epizodas. Taikytas gimdymo skatinimas buvo veiksmingas ir komplikacijų neįvyko. Kitos dienos ankstyvą rytą, praėjus beveik parai po vaisiaus vandenų nutekėjimo pacientė pagimdė natūraliais gimdymo takais. Gimė išnešiotą, moteriškos lyties naujagimė, kurios svoris – 3330 g, ūgis – 51 cm. Naujagimės būklė įvertinta 10/10 balų pagal Apgar skalę.

2.6. Pogimdyminis laikotarpis ir uždegiminio atsako dinamika

Gimdymo eigą ir pogimdyminį laikotarpį lydėjo papildomi klinikiniai įvykiai: atlikta hemotransfuzija, trumpas karščiavimo epizodas ir po gimdymo susiūtas gimdos kaklelio plyšimas ir epiziotomija. Siekiant įvertinti šių veiksnių įtaką motinos būklei, buvo atidžiai stebima hematologinių ir uždegiminių rodiklių dinamika (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Pacientės hemoglobino ir uždegiminių rodiklių (WBC, CRB) dinamika stacionarizavimo metu

Klinikinis kontekstas	Hemoglobinas (Hb), g/l	Leukocitai (WBC), $\times 10^9/l$	C-reaktyvusis baltymas (CRB), norma < 5 mg/l
Atvykus į priėmimo skyrių	90	13,58	<i>Neatlikta</i>
Po 2 vnt. eritrocitų transfuzijos (likus pusvalandžiui iki gimdymo)	105	18,72	19,9
1 para po gimdymo (po kaklelio plyšimo ir audinių traumos)	87	13,19	127,3
Išrašymo dieną (2 paros po gimdymo)	104	10,54	<i>Neatlikta</i>

Šaltinis: sudaryta autorės pagal pacientės medicininius dokumentus.

Remiantis 5 lentelės duomenimis, išrašymo dieną stebimas savaiminis hemoglobino koncentracijos atsistatymas iki 104 g/l.

Siekiant dar detaliau įvertinti hemotransfuzijos efektyvumą ląsteliniame lygmenyje, atlikta išplėstinė pacientės eritrocitų indeksų lyginamoji analizė tarp atvykimo (10-22) ir išrašymo (10-25) dienų (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Išplėstinė pacientės bendro kraujo tyrimo (BKT) eritrocitų indeksų dinamika prieš ir po gydymo

Rodiklis (Santrumpa)	2024-10-22 (Atvykus, prieš transfuziją)	2024-10-25 (Išrašant, po transfuzijos ir gimdymo)	Referencinė norma	Dinamikos klinikinis vertinimas
Eritrocitai (RBC)	4,44 x 10 ¹² /l	4,52 x 10 ¹² /l	3,9–5,2 x 10 ¹² /l	Stabilus
Hemoglobinas (Hb)	90 g/l	104 g/l	120–156 g/l	Reikšmingas pagerėjimas
Hematokritas (Hct)	27,8 proc.	31,6 proc.	35,5–45,5 proc.	Pagerėjimas
Vidutinis eritrocitų tūris (MCV)	62,5 fL	70,0 fL	80–99 fL	Tūris padidėjo dėl sulašintų donoro eritrocitų
Vidutinis Hb kiekis eritrocite (MCH)	20,4 pg	22,9 pg	27,0–33,5 pg	Hipochromija sumažėjo
Eritrocitų pasiskirstymo plotis (RDW-SD)	42,0 fL	56,9 fL	39–51 fL	Ženklus padidėjimas (dviejų eritrocitų populiacijų fenomenas)

Šaltinis: sudaryta autorės pagal pacientės medicininius dokumentus.

Ši išplėstinė eritrocitų indeksų analizė (6 lentelė) atspindi po hemotransfuzijos įvykusius hematologinius pokyčius.

Taip pat buvo palyginta šlapimo tyrimų dinamika (žr. 7 lentelę), siekiant patvirtinti, kad atvykimo metu fiksuoti pakitimai buvo nulemti fiziologinio streso.

7 lentelė. Šlapimo tyrimų dinamika: fiziologinio streso rodiklių išnykimas pogimdyminiu laikotarpiu

Rodiklis	Prieš gimdymą	1 para po gimdymo	Dinamikos klinikinis vertinimas
Baltymas	0,15 g/l (+)	NERASTA	Išnyko
Ketonai	5 mmol/l (++)	NERASTA	Išnyko
Leukocitai	75 x 10 ⁶ /l (++)	25 x 10 ⁶ /l (+)	Sumažėjo
Eritrocitai	300 x 10 ⁶ /l (+++)	300 x 10 ⁶ /l (+++)	Išlieka stabilūs
Santykinis tankis	1,019 (koncentruotas)	1,011 (praskiestas)	Normalizavosi paciento hidracijos būklė

Šaltinis: sudaryta autorės pagal pacientės medicininius dokumentus.

Šlapimo tyrimų dinamika (7 lentelė) patvirtina sklandų fiziologinį pacientės atsistatymą.

Laikotarpis po gimdymo praėjo be sunkių infekcinių ar hemoraginių komplikacijų. Pacientei skirtas simptominis gydymas analgetikais (Supp. Diclofenaci 100 mg 1-2 k/d.), suteikta žindymo konsultantės pagalba. Būklė greitai stabilizavosi: tarpvietės žaizda gijo pirminiu būdu, karščiavimas nesikartojo. Motina su naujagime išrašytos namo patenkinamos būklės, pateikus rekomendacijas dėl tolesnės hematologo ir ginekologo priežiūros po 6–8 savaičių.

3. KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS (DISKUSIJA)

Šiame darbe analizuojamas beta-talasemijos *minor* ir nėštumo atvejis atskleidžia sudėtingus klinikinius ypatumus: lėtinės anemijos progresavimą, transfuzijų poreikį bei akušerines komplikacijas gimdymo metu. Aprašomos pacientės priežiūra patvirtina skirtingų disciplinų bendradarbiavimo svarbą, užtikrinant hematologinę pagalbą nėštumo metu bei saugią taktiką gimdymo eigoje.

Nors istoriškai BTM dažnai laikyta besimptome, nepavojinga būkle, tačiau nėštumui būdinga hemodiliucija gali sustiprinti patofiziologinius ligos mechanizmus. Langer ir kt. (6) tyrimas atskleidė,

kad 31 proc. BTM sergančių pacienčių trečiajame trimestre nustatoma sunki anemija ($Hb < 90 \text{ g/l}$). Analizuojamas atvejis tai patvirtina: progresuojanti lėtinė anemija pareikalavo trijų atskirų hemotransfuzijų (iš viso sulašinti 6 vienetai eritrocitų masės), o klinikinis vaizdas nėštumo metu tapo artimesnis tarpinei talasemijos formai nei BTM.

Prižiūrint nėščiąsias, sergančias talasemija, labai svarbu tikslingai stebėti laboratorinius rodiklius. Kaip jau minėta literatūros apžvalgoje, standartinių akušerinių patikrų šioms pacientėms nepakanka, todėl rekomenduojama reguliariai atlikti bendrą kraujo tyrimą. Pirmąjį ir antrąjį trimestrais jį rekomenduojama kartoti kas 4 savaites, o trečiąjį – kas 2 savaites ar dažniau, nes tuo laikotarpiu labiausiai padidėja kraujo praskiedimas ir eritrocitų poreikis (7). Aprašomu atveju būtent nuolatinis kraujo rodiklių stebėjimas leido laiku pastebėti progresuojančią anemiją ir skirti reikalingas hemotransfuzijas. Vertinant tyrimus, svarbu stebėti ne tik Hb koncentraciją, bet ir eritrocitų indeksus (MCV, MCH, RDW-SD) po transfuzijų. Pacientei atvykus fiksuota klasikinei BTM būdinga mikrocitozė ir hipochromija (MCV 62,5 fL, MCH 20,4 pg).

Nors šios pacientės beta-talasemijos *minor* diagnozė jau buvo patvirtinta anksčiau, teorinis šio atvejo vertinimas puikiai iliustruoja klasikinių diferencinės diagnostikos įrankių ribotumą nėštumo metu. Įprastai, siekiant atskirti BTM nuo geležies stokos anemijos, naudojami eritrocitų indeksai, pavyzdžiui, Mentzerio indeksas (MCV/RBC) (1). Retrospektyviai apskaičiavus tiriamosios pacientės Mentzerio indeksą atvykus į ligoninę, gauta reikšmė siekė 14,1 ($62,5 \text{ fL} / 4,44 \times 10^{12}/\text{l}$). Remiantis literatūra, indeksas < 13 yra būdingesnis talasemijai, o > 13 – geležies stoka (1). Šis, klaidingai geležies stoką rodantis, rezultatas akivaizdžiai patvirtina Mentzerio indekso apribojimus vėlyvuoju nėštumo laikotarpiu. Fiziologinė hemodiliucija bei atliktos ankstesnės hemotransfuzijos reikšmingai iškreipia eritrocitų indeksus ir sumažina jų diagnostinę vertę (7,17). Todėl pirminiam diagnozės patvirtinimui nėštumo metu negalima kliautis vien BKT rodikliais – tam visada būtina išplėstinė diagnostika: hemoglobino frakcijų analizė bei genetiniai tyrimai (1,12,30).

Po pakartotinių eritrocitų masės perpylimų svarbu tikrinti ir feritino koncentraciją, siekiant laiku nustatyti geležies perteklių (7,12).

Taip pat, kadangi talasemijai būdinga hiperkoaguliacinė būklė, turėtų vykti ir nuolatinis trombocitų skaičiaus sekimas bei individualus trombozių rizikos veiksnių vertinimas. Tarptautinės gairės pabrėžia, kad dėl išaugusios VTE rizikos, ypač pogimdyminiu laikotarpiu, talasemijos pacientėms turi būti aktyviai svarstoma trombozių profilaktika MMMH (7). Nors iš turimos medicininės dokumentacijos

nėra tikslų duomenų apie MMMH skyrimą po gimdymo, pacientės koagulograma ir trombocitų skaičius ($345 \times 10^9/l$) viso stebėjimo metu išliko normos ribose. Taigi, pogimdyminės VTE profilaktikos taikymas lieka neįvertintas dėl informacijos trūkumo.

Remiantis tarptautinėmis Shah ir kt. (7) gairėmis, kraujo transfuzijos strategija nėštumo metu tiesiogiai priklauso nuo gestacinio amžiaus ir klinikinės situacijos. Nors lengvos formos (BTM/NTDT) atveju, nesant komplikacijų, transfuzijų stengiamasi išvengti (jei hemoglobinas 36 sav. $>80 \text{ g/l}$), atsiradus simptominei anemijai – rekomenduojama palaikyti hemoglobino koncentraciją $>100 \text{ g/l}$. Šiam tikslui pasiekti gairėse nurodoma profilaktiškai sulašinti 1–2 vienetus eritrocitų masės. Taip užtikrinama adekvati vaisiaus oksigenacija ir saugus hemoglobino lygis galimam kraujo netekimui po gimdymo. Kadangi anemija nėštumo metu progresavo ir reikalavo ankstesnių transfuzijų, o atvykus gimdyti hemoglobinas siekė 90 g/l , sprendimas sulašinti 2 vienetus eritrocitų masės prieš gimdymą atitiko tarptautinių gairių rekomendacijas. Tai leido saugiai pasiekti optimalų 105 g/l hemoglobino lygį gimdymo rytą. Žinant, jog normalaus gimdymo metu pacientė netenka iki 500 ml kraujo, atliktos transfuzijos pakako išlaikyti pakankamą hemoglobino lygį po gimdymo.

Vertinant transfuzijos saugumą, analizuojamas atvejis puikiai iliustruoja sėkmingą imunologinių komplikacijų prevenciją. Literatūroje pabrėžiama, kad dėl pakitusios imuninės sistemos nėštumo metu ir atliekamų pakartotinių kraujo perpylimų, talasemija sergančioms moterims itin padidėja aloimunizacijos bei gyvybei pavojingo hiperhemolizės sindromo rizika (12,24,25). Ypatingas pavojus kyla toms pacientėms (sergančioms NTDT ar BTM formomis), kurios anksčiau gyvenime nebuvo gavusios transfuzijų arba gavo tik minimalų kraujo kiekį – joms perpylus kraują nėštumo metu, imuninis atsakas gali būti ypač stiprus (21).

Analizuojamu atveju pacientei nėštumo metu prireikė net trijų atskirų transfuzijų, kas teoriškai priskiria ją didelės rizikos grupei aloantikūnų susidarymui (22,23). Vis dėlto, atliekant transfuziją, buvo laikomasi Pinto ir kt. akcentuojamų saugumo standartų – prieš pat gimdymą atlikus suderinamumo tyrimus, netiesioginė Kumbso reakcija buvo neigiama (12). Tai patvirtina, kad po ankstesnių transfuzijų pacientei nesusidarė aloantikūnų. Donoro kraujas kiekvieną kartą buvo parinktas laikantis išplėstinio suderinamumo principų. Šis klinikinis faktas praktiškai pagrindžia tarptautinių gairių rekomendaciją: kruopšti kraujo parinkimo taktika leidžia atlikti saugias hemotransfuzijas net ir kartotinai kraują gaunančioms nėščiosioms (7,26).

Kitas labai svarbus aspektas po pakartotinių kraujo perpylimų yra geležies kaupimosi (hemosiderozės) tikimybė. Pacientėms, sergančioms beta-talasemijos *minor* forma, profilaktinis geležies šalinimas (cheliacinė terapija) paprastai nėra rekomenduojamas nei nėštumo metu nei jį planuojant (19). Iš turimų dokumentų matyti, kad pacientė cheliatorių iki pastojimo nevartojo. Todėl literatūroje aprašomas reikalavimas juos nutraukti likus 3 mėnesiams šiai pacientei nebuvo aktualus (12,18). Kita vertus, situacija pasikeičia po aktyvaus hematologinio gydymo: pacientei per nėštumą ir gimdymą iš viso buvo sulašinti net 6 vienetai eritrocitų masės. Remiantis literatūra, viename eritrocitų masės vienete yra apie 200–250 mg geležies (20), todėl tokios apimties transfuzinė terapija lėmė didžiulį (apie 1200–1500 mg) papildomos laisvos geležies krūvį, kuris laikui bėgant gali kauptis širdies raumenyje ir kituose organuose (5,8). Aprašomu atveju apie pacientės feritino koncentracijas po gimdymo nežinome – tai reiškia, kad geležies apykaitos įvertinimas lieka tolesnės ambulatorinės priežiūros uždaviniu.

Be širdies ir kepenų pažeidimų, laisvos geležies perteklius turi stiprų toksinį poveikį ir endokrininei sistemai. Kaip aprašyta literatūros apžvalgoje, hemosiderozė gali lemti kasos ir skydliaukės disfunkciją, didinant gestacinio diabeto ir hipotirozės riziką (5). Dėl šios priežasties gliukozės tolerancijos mėginys ir skydliaukės funkcijos (TTH- tiotropinas, FT4-laisvas tiroksinas) tyrimai yra privaloma nėštumo priežiūra (7,12). Aprašomu atveju pacientei endokrininės sistemos ligų, tokių kaip gestacinis diabetas ar skydliaukės patologija, diagnozuota nebuvo. Tačiau sergant beta-talasemija, reguliari endokrinologo priežiūra išlieka ypač svarbi dėl lėtinio geležies pertekliaus rizikos, kurią didina pakartotinai taikoma transfuzinė terapija (7).

Mokslinė literatūra rodo, kad po tokios aktyvios transfuzinės terapijos gydytojų komanda privalo išlikti budri (12,18). Praėjus ūmiam pogimdyminiam laikotarpiui, būtina atlikti išsamų geležies apykaitos tyrimą, įskaitant ne tik serumo feritiną, bet ir širdies bei kepenų magnetinio rezonanso tomografiją. Jei nustatomas pavojingas geležies perteklius (pavyzdžiui, kepenų geležies koncentracija viršija 5 mg/g sauso svorio), turėtų būti svarstomas cheliacinio gydymo poreikis (7). Naujausios gairės pabrėžia, kad tokiose situacijose žindančioms moterims galima saugiai skirti deferoksaminą. Tai padeda apsaugoti motinos širdį nuo ilgalaikių pažeidimų ir saugiai paruošia organizmą, galimiems būsimiems nėštumams (7,12). Aprašomai pacientei išrašant buvo rekomenduota hematologo kontrolė po 6–8 savaitių. Toks pradinis įvertinimas yra būtinas, tačiau siekiant užtikrinti visapusišką motinos saugumą ir išvengti vėlyvųjų komplikacijų, ilgalaikę geležies apykaitos stebėseną išlieka itin svarbi.

Remiantis literatūra, talasemija sergančioms moterims stebimas neproporcingai didelis CPO dažnis (siekiantis net 50–60 proc. BTM grupėje), dažnai nulemtas medicininio atsargumo, kliniškai siauro

dubens ar baimės dėl vaisiaus hipoksijos (5, 11, 14, 31). Visgi, naujausios tarptautinės gairės aiškiai nurodo, kad pati talasemija nėra tiesioginė indikacija operaciniam gimdymui (7,31). Mano aprašytas atvejis patvirtina, kad natūralus gimdymas gali būti saugus pasirinkimas. Pacientė sėkmingai pagimdė natūraliais takais, nepaisant rando gimdoje po ankstesnės CPO, gimdymo veiklą sustiprinus oksitocino infuzija pagal mažų dozių schemą.

Literatūroje dažnai diskutuojama apie gimdos plyšimo riziką skatinant gimdymą moterims po CPO, ypač esant lėtinėms ligoms. Visgi šis atvejis tik patvirtina, kad talasemija sergančių pacienčių gimdymo būdas neturėtų skirtis nuo standartinių akušerinių rekomendacijų bendrai populiacijai (7).

Šis gimdymo taktikos pasirinkimas buvo ypač reikšmingas ir dėl pacientės sveikatos būklės: sėkmingai pagimdžius natūraliai, buvo išvengta didesnio kraujo netekimo, kuris, literatūros duomenimis, yra didesnis atliekant CPO (14). Tai buvo itin svarbu, atsižvelgiant į pacientės žemą hemoglobino koncentraciją prieš pat gimdymą (88–90 g/l), nes lėtinė anemija dar labiau padidina pogimdyminio kraujavimo riziką (6). Be to, toks klinikinės taktikos sprendimas tiesiogiai atitinka naujausias tarptautines gaires, kurios akcentuoja, kad gimdymo būdas privalo būti parenkamas individualiai (7,12).

Aprašomu klinikiu atveju pogimdyminiu laikotarpiu buvo stebėti nežymiai padidėję uždegimo rodikliai. Literatūros duomenimis, talasemija sergančių nėščiųjų imuninė sistema dažnai būna papildomai slopinama ne tik dėl fiziologinių nėštumo pokyčių, bet ir dėl ligos nulemtų gynybinių mechanizmų susilpnėjimo. Remiantis naujausiomis rekomendacijomis, prižiūrint talasemija sergančias gimdyves, būtina atidžiai sekti infekcijų žymenis ir greitai reaguoti į bet kokius komplikacijų požymius (12,32). Praėjus parai po gimdymo, pacientei nustatytas C reaktyvinio baltymo koncentracijos padidėjimas iki 127,3 mg/l. Visgi, šis procesas buvo sėkmingai suvaldytas, ką atspindi mažėjanti leukocitozė išrašymo iš stacionaro dieną.

Vertinant vaisiaus būklę ir perinatalines išeitis, analizuojamas atvejis puikiai iliustruoja sėkmingą padidėjusios IVAS rizikos valdymą. Kaip aptarta literatūros apžvalgoje, didelės apimties tyrimai rodo, kad talasemijos nešiotojoms IVAS tikimybė išauga beveik dvigubai (RR 1,68–1,96), o absoliutus dažnis siekia 3,4–4,9 proc. (14,16). Pagrindiniai šią biologinę riziką didinantys mechanizmai yra lėtinės anemijos sukelta fetoplacentinė hipoksija bei hiperkoaguliacinės būklės nulemti placentos mikrokraujotakos sutrikimai (30).

Tiriamosios pacientės klinikinė eiga atitiko aukštą riziką: trečiajame trimestre stebėtas ryškus hemoglobino kritimas (iki 88–90 g/l). Literatūroje nurodoma, kad būtent tokia nekompensuota lėtinė anemija yra vienas labiausiai IVAS provokuojančių veiksnių dėl sutrikdyto deguonies tiekimo vaisiui (7,11). Nepaisant to, viso nėštumo metu vaisiaus ultragarsiniai doplerometrijos rodikliai išliko stabilūs ir atvykus gimdyti buvo normos ribose (A. umbilicalis S/D 2,9; RI 0,65; PI 0,98). Priešingai nei Zhang ir kt. (30) tyrime, kuriame talasemijos nešiotojoms nustatytas patologinis pasipriešinimo virkštelės arterijoje padidėjimas, analizuojamu atveju, kiek žinome, nefiksuota jokių placentos funkcijos sutrikimų. Šį rezultatą galėjo lemti laiku atlikta hematologinė intervencija. Nėštumo metu atliktos trys hemotransfuzijos (įskaitant ir atliktą prieš gimdymą) užtikrino visavertį deguonies tiekimą placentai užkirto kelią išemijai ir galimai leido išvengti IVAS, kaip ir numato tarptautinės klinikinės gairės (7).

Aprašytu atveju sėkmingai gimė išnešiota, normalaus svorio (3330 g) ir geros klinikinės būklės (Apgar 10/10) naujagimė. Šis atvejis praktiškai patvirtina tarptautinių gairių rekomendacijas: nors sergant beta-talasemija *minor* IVAS tikimybė yra didesnė, aktyvus hemoglobino palaikymas (>100 g/l) ir atidi vaisiaus stebėsena leidžia išvengti vaisiaus augimo sutrikimų ir pasiekti gerų klinikinių rezultatų (7,16).

Papildoma svarbi atvejo detalė – anamnezėje minima, jog pacientės pirmasis sūnus yra talasemijos geno nešiotojas. Tai atspindi genetinio konsultavimo svarbą. Literatūroje pabrėžiama, kad moters patikra iki pastojimo ir partnerio ištyrimas yra labai svarbūs, leidžiantys šeimoms susilaukti sveiko vaiko ir suprasti riziką susilaukti sunkia (*major*) forma sergančio vaiko (7,12). Remiantis tarptautinėmis gairėmis, nėštumo planavimas užtikrina laikų atliekamą prenatalinę diagnostiką, tinkamą genetinį konsultavimą ir edukaciją būsimiems tėvams (10).

Šis atvejis iliustruoja, kad teikiant individualiai pritaikytą priežiūrą nėštumo metu ir laiku atlikus kraujo perpylimus, pacientės, turinčios beta-talasemijos *minor* bruožą, gali saugiai pagimdyti natūraliais gimdymo takais. Toks gimdymo būdas susijęs su mažesniu kraujo netekimu, o tai itin svarbu esant lėtinei anemijai. Atidus motinos hematologinės būklės ir gimdymo eigos stebėjimas yra kliniškai būtinas.

IŠVADOS

1. Nėštumas sergant beta-talasemija yra didelės rizikos būklė. Fiziologinė nėštumo hemodiliucija išryškina neefektyvios eritropoezės mechanizmus ir lemia progresuojančią anemiją. Reguliarus laboratorinių rodiklių stebėjimas ir aktyvi transfuzinė taktika, palaikant hemoglobino

koncentraciją > 100 g/l, yra svarbūs siekiant išvengti motinos širdies ir kraujagyslių sistemos dekomensacijos bei intrauterinio vaisiaus augimo sulėtėjimo.

2. Taikant hemotransfuzijas nėštumo metu, būtina užtikrinti imunologinį saugumą: atliekamas išplėstinis kraujo fenotipavimas ir netiesioginis Kumbso testas sumažina aloimunizacijos riziką. Be to, perpylus didelį eritrocitų masės kiekį, iškyla antrinės hemosiderozės rizika, reikalaujanti atidžios gimdyminės geležies apykaitos bei endokrininės funkcijos stebėjimo.
3. Beta-talasemija nėra absoliuti indikacija operaciniam gimdymui. Jei motinos ir vaisiaus būklė tinkamai stebima, saugus gimdymas natūraliais takais (net ir po buvusios cezario pjūvio operacijos) yra galimas ir rekomenduotinas dėl mažesnio kraujo netekimo.
4. Sėkmingai nėštumo priežiūrai rekomenduojamas koordinuotos tarpdisciplininės komandos (akušerio, hematologo ir, esant indikacijoms, endokrinologo) bendradarbiavimas. Komanda privalo užtikrinti ne tik hematologinę pagalbą, bet ir individualų veninės tromboembolijos rizikos vertinimą bei laiku pradedamą tromboprolaktiką gimdyminiu laikotarpiu.

LITERATŪROS SARAŠAS

1. Bajwa H, Basit H. Thalassemia. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [žiūrėta 2026 m. vasario 1 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545151/> PubMed PMID: 31424735.
2. Musallam KM, Lombard L, Kistler KD, Arregui M, Gilroy KS, Chamberlain C, ir kt. Epidemiology of clinically significant forms of alpha- and beta-thalassemia: A global map of evidence and gaps. *Am J Hematol*. 2023 m.;98(9):1436–51. doi:10.1002/ajh.27006
3. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008 m. birželio;86(6):480–7. doi:10.2471/blt.06.036673 PubMed PMID: 18568278; PubMed Central PMCID: PMC2647473.
4. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol*. 2020 m.;105(6):692–703. doi:10.1111/ejh.13512
5. Vlachodimitropoulou E, Mogharbel H, Kuo KHM, Hwang M, Ward R, Shehata N, ir kt. Pregnancy outcomes and iron status in β -thalassemia major and intermedia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2024 m.;8(3):746–57. doi:10.1182/bloodadvances.2023011636
6. Langer AL, Goggins BB, Esrick EB, Fell G, Berliner N, Economy KE. β -Thalassemia minor is associated with high rates of worsening anemia in pregnancy. *Blood*. 2025 m.;145(6):648–51. doi:10.1182/blood.2024026736
7. Shah FT, Nicolle S, Garg M, Pancham S, Lieberman G, Anthony K, ir kt. Guideline for the Management of Conception and Pregnancy in Thalassaemia Syndromes: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2024 m.;204(6):2194–209. doi:10.1111/bjh.19362
8. Origa R. β -Thalassemia. *Genet Med*. 2017 m. birželio;19(6):609–19. doi:10.1038/gim.2016.173
9. Winger BA, Ajayi A, Vichinsky E. Diagnosis and Treatment of Alpha Thalassemia Major. *Hemoglobin*. 2025 m.;49(1):3–9. doi:10.1080/03630269.2024.2432899
10. Angastiniotis M, Eleftheriou A. Haematologists as Genetic Counsellors for Haemoglobinopathies: Are They Prepared? *Hematol Rep*. 2025 m.;17(5):48. doi:10.3390/hematolrep17050048

11. Meng R, Bi HN, Mork C, Shi JF. Hematological indicators and their impact on maternal and neonatal outcomes in pregnancies with thalassemia traits. *J Perinat Med*. 2025 m.;53(4):478–90. doi:10.1515/jpm-2024-0394
12. Pinto VM, Cima R, Di Maggio R, Alga ML, Gigante A, Longo F, ir kt. Thalassemias and Sickle Cell Diseases in Pregnancy: SITE Good Practice. *J Clin Med*. 2025 m.;14(3): 948. doi:10.3390/jcm14030948
13. Brahmantyo M, Savitri M. Challenge in diagnosis of hemoglobin E/beta thalassemia during pregnancy: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2023 m.;110. doi:10.1016/j.ijscr.2023.108645
14. St-Georges J, Alnoman A, Badeghiesh A, Baghlaf H. Pregnancy, delivery, and neonatal outcomes among women with beta-thalassemia major: a population-based study of a large US database. *Arch Gynecol Obstet*. 2025 m.;311(5):1343–9. doi:10.1007/s00404-024-07908-1
15. Alm IM, Wong H, Stensrud M, Tomter G, Bævre MS, Akkök ÇA. Blood Donor RBC Genotyping at the National Advisory Unit on Immunohematology at Oslo University Hospital. *Biomedicines*. 2025 m.;13(12). doi:10.3390/biomedicines13122907
16. Chelysheva D, Syed A, Ruby H, Homeniuk A, Atrash A, Moussally FA. Pregnancy Outcomes in Women With Thalassemia Trait: A Multicenter Cohort Study. *Anemia*. 2025 m.;2025(1): 8899690. doi:10.1155/anem/8899690
17. Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J, ir kt. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020 m.;188(6):819–30. doi:10.1111/bjh.16221
18. Baldini M, Casale M, Li Y, Sayani F, Smith J, Vlachodimitropoulou E, ir kt. FERTILITY AND PREGNANCY. Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM, sudarytojai. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (TDT) [Prieiga per internetą]. 5th leid. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2025 [žiūrėta 2026 m. vasario 18 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK614246/> PubMed PMID: 40367267.

19. Chauhan W, Shoaib S, Fatma R, Zaka-ur-Rab Z, Afzal M. Beta-thalassemia and the advent of new interventions beyond transfusion and iron chelation. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 m.;88(8):3610–26. doi:10.1111/bcp.15343
20. Entezari S, Haghi SM, Norouzkhani N, Saheb nazari B, Vosoughian F, Akbarzadeh D, et al. Iron Chelators in Treatment of Iron Overload. *Abd Elhakim Y, sudarytojas. Journal of Toxicology*. 2022 m. gegužės 5 d.:1–18. doi:10.1155/2022/4911205
21. Origa R, Comitini F. Pregnancy in Thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019 m. kovo 1 d.;11(1):e2019019. doi:10.4084/MJHID.2019.019 PubMed PMID: 30858957; PubMed Central PMCID: PMC6402552.
22. Rostamian H, Javandoost E, Mohammadian M, Alipour A. Prevalence and specificity of red blood cell alloantibodies and autoantibodies in transfused Iranian β -thalassemia patients: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Transfus Sci*. 2022 m.;16(1):111–20. doi:10.4103/ajts.AJTS_39_20 PubMed PMID: 36199396; PubMed Central PMCID: PMC9528548.
23. Kargar M, Kaydani GA, Keikhaei B, Saki N, Jalalifar MA. Association between HLA-DRB1*04, HLA-DQB1*03, and HLA-DQB1*06 with alloimmunization in transfusion-dependent patients with thalassemia: the first case-control study in Iran. *Ann Hematol*. 2025 m.;104(3):1493–9. doi:10.1007/s00277-025-06288-z
24. Dreyfuss E, Yahalom V, Barer Y, Ambar I, Pardo A, Shmueli A, et al. The prevalence and timing of seroconversion during pregnancy—A retrospective study to enable safe transfusion. *Transfusion*. 2025 m.;65(9):1707–15. doi:10.1111/trf.18356
25. Wu Y, Ji Y, Dai B, Guo F, Wu Y, He Z, et al. A case of hyperhaemolysis syndrome in a pregnant Chinese woman with β -thalassemia during perinatal transfusion. *Transfus Med*. 2021 m.;31(1):24–9. doi:10.1111/tme.12748
26. Wolf J, Blais-Normandin I, Bathla A, Keshavarz H, Chou ST, Al-Riyami AZ, et al. Red cell specifications for blood group matching in patients with haemoglobinopathies: An updated systematic review and clinical practice guideline from the International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines. *Br J Haematol*. 2025 m. sausio;206(1):94–108. doi:10.1111/bjh.19837 PubMed PMID: 39535318; PubMed Central PMCID: PMC11739758.

27. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium (Green-top Guideline No. 37a) [Prieiga per internetą]. London: RCOG; 2015 (amended 2023) [žiūrėta 2026 vasario 11]. Prieiga per internetą: https://www.rcog.org.uk/media/m4mbpjwi/gtg-no37a-2015_amended-2023.pdf
28. Mohammed NS. Protein C and S levels in patients with Thalassemia intermedia. *J Med Life*. 2022 ;15(11):1415–8. doi:10.25122/jml-2021-0316
29. Adler A, Wainstock T, Sheiner E. Prenatal exposure to maternal β -thalassemia minor and the risk for long-term hematologic morbidity in the offspring: A population-based cohort study. *Early Hum Dev*. 2021 m.;158. doi:10.1016/j.earlhumdev.2021.105397
30. Zhang L, Fan E, Chen X, Zhuo Y, Lee Y, Yan R. Effects of thalassemia minor on umbilical artery blood flow and perinatal outcomes in pregnancy: A retrospective cohort study. *Int J Gynecol Obstet*. 2025 m.;168(1):184–90. doi:10.1002/ijgo.15822
31. Thilakarathne S, Jayaweera UP, Uduweralla S, Pathinisekara S, Herath TU, Premawardhena A. Case-control study of maternal and fetal outcomes in beta thalassaemia trait during pregnancy. *Plos One*. 2025 m.; doi:10.1371/journal.pone.0327132
32. Carlberg KT, Singer ST, Vichinsky EP. Fertility and Pregnancy in Women with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 m.;32(2):297–315. doi:10.1016/j.hoc.2017.11.004
33. Anderson S, Perram J, Nelson A, Matthews S, Gou M, Ho PJ. Pregnancy and assisted reproductive technology use in Australian female transfusion-dependent haemoglobinopathy patients: a 20-year retrospective analysis. *Intern Med J*. 2024 m.;54(2):290–4. doi:10.1111/imj.16169
34. Mohammed EA, Muhammed NA. Effect of Maternal Beta-Thalassemia Minor on Obstetrical and Neonatal Outcomes in Kirkuk Province, Iraq. *Al-Anbar Med J*. 2023 m.;19(2):135–40. doi:10.33091/amj.2023.140349.1155