



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII A REPUBLICII MOLDOVA

β -Talasemie la copil

Protocol clinic național

PCN-243

Chișinău
2015

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății din 24.09.2015,
proces verbal nr.2
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății nr. 921 din 03.12.2015 Cu privire la aprobarea
Protocolului clinic național „β-Talasemie la copil”**

Elaborat de colectivul de autori:

Valentin Țurea	d.h.ș.m., profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”
Galina Eșanu	d.ș.m., conferențiar universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”
Eugen Popovici	medichematolog, IMSP IM și C
Mihalachi Maria	medic rezident Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii	Comisia de specialitate a MS în farmacologie clinică
Valentin Gudumac	Comisia de specialitate a MS în medicina de laborator
Ghenadie Curocichin	Comisia de specialitate a MS în medicina de familie
Oleg Barbă	Centrul Național de Management în Sănătate
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Iurie Osoianu	Compania Națională de Asigurări în Medicină
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Svetlana Cebotari	Centrul Național de Transfuzie a Sângelui

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnosticul	4
A.2. Codul bolii (CIM 10)	4
A.3. Utilizatorii	4
A.4. Scopurile protocolului	4
A.5. Data elaborării protocolului	4
A.6. Data următoarei revizuirii	4
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului...	5
A.8. Definițiile folosite în document	5
A.9. Date epidemiologice	5
B. PARTEA GENERALĂ	6
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	6
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (hematologul)	7
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	7
C. 1. ALGORITMI DE CONDUCĂȚĂ	8
C.1.1. Algoritm de conduită și diagnostic al pacientului cu β T	8
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	9
C.2.1. Clasificarea β T	9
C.2.2. Factorii de risc	9
C.2.3. Conduita pacientului cu β T	9
C.2.3.1. Anamneza	9
C.2.3.2. Examenul fizic	9
C.2.3.3. Investigațiile paraclinice	10
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial	10
C.2.3.5. Criteriile de spitalizare	12
C.2.3.6. Tratamentul β T	12
C.2.3.7. Algoritm de tratament și diagnostic	17
C.2.3.8. Supravegherea pacientului cu β T	18
C.2.4. Stările de urgență în β T	19
C.2.5. Complicațiile β T	19
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL	20
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	20
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	20
D.3. Secțiile de hematologie, pediatrie și reabilitare ale spitalelor raionale, municipale și republicane	20
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	21
ANEXE	22
Anexa 1. Ghidul părintelui pacientului cu β T	22
Anexa 2. Cerințe generale a pacienților cu β T	22
Anexa 3. Acordul informat al pacientului cu β T	22
BIBLIOGRAFIE	23

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AMP	Asistența medicală primară
AM	Asistența medicală
ImșiC	Institutul Mamei și Copilului
βT	β-Talasemie
AGS	Analiza generală a sângelui
AGU	Analiza generală a urinei
ALT	Alaninaminotransferaza
AST	Aspartataminotransferaza
Sindromul CID	Sindromul coagulării intravasculare diseminate
Nr.	Numărul
ATP	Adenozintrifosfat
Mg	Miligrame
MI	Mililitri

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Cursului de Pediatrie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în colaborare cu specialiștii din Secția Hematologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului al Ministerului Sănătății Republicii Moldova.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind βT la copii și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale.

La recomandarea Ministerului Sănătății pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: β-Talasemia

Exemple de diagnostic clinic:

1. Anemie hemolitică ereditară. B-Talasemia, perioada de criză.
2. Anemie hemolitică ereditară – hemoglobinopatie – β-Talasemie.
3. Anemie ereditară. Hemoglobinopatie.β-Talasemie, perioada de remisiune.

A.2. Codul bolii (CIM 10): D.56.1

A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- Centrele de sănătate (medici de familie);
- Centrele medicilor de familie (medici de familie);
- Centrele consultative raionale (medici pediatri);
- Asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, pediatri);
- Serviciile de asistență medicală prespitalicească (echipele AM specializate și profil general);
- Secțiile de pediatrie, hematologie, reanimare și terapie intensivă ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici pediatri, hematologi, reanimatologi).

A.4. Scopurile protocolului:

1. Sporirea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu βT
2. Îmbunătățirea calității tratamentului pacienților cu βT
3. Îmbunătățirea profilaxiei complicațiilor la pacienți cu βT
4. Micșorarea numărului cazurilor de deces prin βT


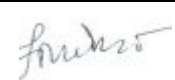

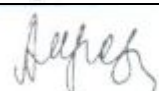
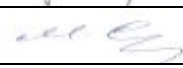

A.5. Data elaborării protocolului: 2015

A.6. Data următoarei revizuirii: 2017

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Valentin Țurea	d.h.ș.m., profesor universitar Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”, Șef secție Hematologie IMSP IM și C
Galina Eșanu	d.ș.m., conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”
Eugen Popovici	Medic hematolog, secția Hematologie a IMSP IMșiC
Mihalachi Maria	Medic rezident Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea instituției	Persoana responsabilă - semnătura
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Comisia republicană științifico-metodică de profil „Pediatrie și neonatologie”	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8 Definiții folosite în document:

β- talasemia reprezintă o maladie, determinată de diferite mecanisme genetice și care se exprimă prin blocarea sintezei lanțurilor β și rămânerea în exces a lanțurilor partener α care se precipită ca incluziuni intraeritrocitare (corpusculi Fessas). Aceste incluziuni intraeritrocitare se depistează în nucleul și citoplasma eritrocariocitelor în măduva oaselor fără a atinge stadiul de reticulocit. De asemenea, incluziunile eritrocitare provoacă schimbări și la nivelul membranei eritrocitelor care au ca urmare creșterea permeabilității ei pentru ionii de Na⁺ și pierderea ATP. Aceste modificări de membrană sunt și mai mult accentuate la nivelul circulației splenice, unde incluziunile unor eritrocite sunt reținute și eritrocitele astfel ”deteriorate” sunt redatate în circulație. Acesta este un mecanism principal ce stă la baza scurtării duratei de viață a eritrocitelor și a hemolizei cronice. La pacienții cu talasemie nu se va sintetiza cantitatea necesară de globină și, prin urmare, nu se va forma cantitatea suficientă de hemoglobină și eritrocitele vor fi hipocrome.

Patogenia talasemiei este determinată de sinteza insuficientă a unuia din lanțurile α sau β ale hemoglobinei, iar momentul de compensare îl reprezintă sinteza în exces a ansei omoloage a hemoglobinei. Este stabilită corelarea dintre intensitatea manifestărilor clinice și valoarea modificării raportului dintre α și β anse. Ansele hemoglobinice modificate sunt labile și instabile la fenomenele de denaturare. Reducerea și agregarea anselor pe membrana eritocitară duce la liza ultimei. Acest proces este însoțit de reducerea cu peroxizi a lipidelor și proteinelor membranei eritrocitare, de formarea radicalilor activi liberi de oxigen. Ambele procese provoacă distrugerea eritrocitului.

A.9. Date epidemiologice

Conform datelor literaturii, β-talasemiile sunt răspândite neomogen pe Glob. Ele se întâlnesc mai frecvent în țările mediteraneene, în Orientul Mijlociu, în Asia de Sud și de Sud-Est. În Republica Moldova talasemia se întâlnește la persoanele de naționalitate găgăuză și bulgară, însă cu o incidență joasă. Cea mai frecventă formă de talasemie este β-talasemia.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară (medicul de familie)

Descriere	Motivele	Pașii
1. Profilaxia	<ul style="list-style-type: none">- Evitarea "încărcării" cu Fe a organismului.- Evitarea medicamentelor care favorizează absorbția Fe din alimente.- Stimularea eritropoiezei.	<p>Nu se administrează <u>fier suplimentar</u> sub formă de suplimente sau multivitamine.</p> <p>Se vor evita medicamentele anti-malarie, antibioticele sulfonamide și vitamina C, care favorizează absorbția fierului din alimente.</p> <p>Se recomandă administrarea de acid folic (vitamina B9) pentru producerea de noi eritrocite.</p> <p>Evitarea efortului fizic prelungit.</p>
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de βT <i>C.2.3.1</i>	Confirmarea diagnosticului de βT	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none">• Anamneza (<i>caseta 4</i>)• Examenul fizic (<i>caseta 5</i>)• Examenul paraclinic (<i>caseta 6</i>)• Diagnosticul diferențial (<i>caseta 7</i>) Recomandabil: <ul style="list-style-type: none">• Consultația altor specialiști (<i>la necesitate</i>)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării <i>C.2.3.5</i>	Consultarea cu scop de diagnostic diferențial	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none">• Aprecierea necesității spitalizării (<i>caseta 9</i>)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none">• Se efectuează doar în staționar.
4. Supravegherea <i>C.2.3.8</i>	Depistarea precoce a recidivelor	Obligatoriu: <p>Supravegherea pacienților cu βT se efectuează pe tot parcursul vieții <i>Tabelul 2</i></p>

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medicul pediatru)

Descriere	Motivele	Pașii
1. Profilaxia	<ul style="list-style-type: none">- Evitarea "încărcării" cu Fe a organismului.- Evitarea medicamentelor care favorizează absorbția Fe din alimente.- Stimularea eritropoiezei.	<p>Nu se administrează fier suplimentar sub formă de suplimente sau multivitamine.</p> <p>Se vor evita medicamentele anti-malarie, antibioticele sulfonamide și vitamina C, care favorizează absorbția fierului din alimente.</p> <p>Se recomandă administrarea de acid folic (vitamina B9) pentru producerea de noi eritrocite.</p> <p>Evitarea efortului fizic prelungit.</p>
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de AH <i>C.2.3.1</i>		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none">• Anamneza (<i>caseta 4</i>)• Examenul fizic (<i>caseta 5</i>)• Examenul paraclinic obligatoriu (<i>caseta 6</i>)• Diagnosticul diferențial (<i>caseta 7</i>) Recomandabil:

		<ul style="list-style-type: none"> • Examenul paraclinic recomandabil (<i>caseta 6</i>) • Consultația altor specialiști (<i>la necesitate</i>)
2.2. Deciderea necesității spitalizării și/sau consultul specialiștilor C.2.3.5	Consultarea cu scop de diagnostic diferențial	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • În caz de urgență pacientul va fi spitalizat în mod urgent în unitatea de terapie intensivă. • Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>caseta 9</i>).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos C.2.3.6		Obligatoriu: Se efectuează doar în staționar. La nivel raional și municipal conform recomandărilor hematologului (<i>caseta 10</i>)
4. Supravegherea C.2.3.8	Scopul supravegherii este depistarea precoce a recidivelor	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea pacienților cu βT se efectuează pe tot parcursul vieții Tabelul 2
B.3. Nivelul de staționar		
Descriere	Motivele	Pașii
1. Spitalizarea C.2.3.5	Tratamentul corect al βT previne complicațiile	Criterii de spitalizare în secții profil pediatric (raional, municipal): <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu βT la recomandarea hematologului. Secții hematologice (nivel republican) <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu βT forme severe • Pacienții cu dificultăți în stabilirea diagnosticului
2. Diagnosticul		
2.1 Confirmarea diagnosticului de βT C.2.3.1		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>caseta 4</i>) • Examenul fizic (<i>caseta 5</i>) • Examenul paraclinic obligatoriu (<i>caseta 6</i>) Diagnosticul diferențial (<i>caseta 7</i>) Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • Examenul paraclinic recomandabil (<i>caseta 6</i>) • Consultația altor specialiști (<i>la necesitate</i>)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos simptomatic al βT C.2.3.6	Prevenirea complicațiilor	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • În cazurile grave cu scăderea accelerată a hemoglobinei mai jos de 70-80 g/l se efectuează transfuzii de concentrat de eritrocite, deleucocitat sau deplasmatizat, fenotipat și/sau compatibilizat. În cazurile hemolitice severe se întreprind măsuri terapeutice pentru prevenirea complicațiilor cu tromboze vasculare și a sindromului CID (<i>caseta 10</i>)
4. Externarea		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea criteriilor de externare • Eliberarea extrasului din foia de observație care va conține obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul precizat desfășurat ✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat ✓ recomandări explicite pentru părinți și medici

C. 1.1. Algoritm diagnostic în β -Talasemie

Suspectarea β T

Sindromul de hemoliză (paloarea tegumentelor cu icter, culoarea întunecată a urinei, prezența splenomegaliei, în unele cazuri și a hepatomegaliei)

Sindromul anemic (slăbiciuni generale, vertij, dispnee la efort fizic, palpitații, paliditate a tegumentelor, tahicardie etc.)

Modificări osoase (radiologic "craniu în perie")

Aspect fenotipic particular (se constituie progresiv: facies mongoloid, craniu voluminos, turiform, hipertelorism, pomeți proeminenți, nas scurt și aplatizat, maxilar superior hipertrofiat, prognatism, gingii proeminente, dentiție malimplantată.)

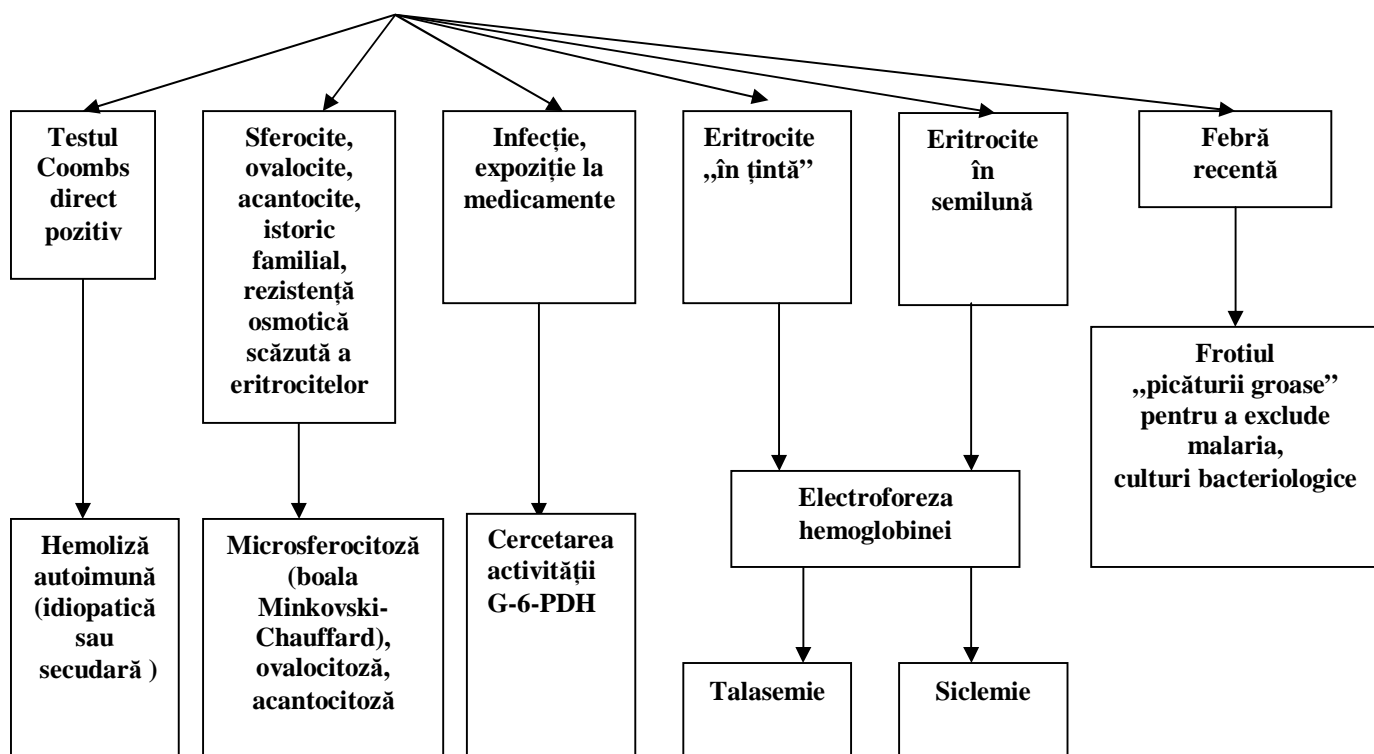
Evaluarea hemolizei:

1. Intravasculare (AGS cu estimarea nr. de reticulocite, bilirubinemiei indirecte, frotiului sângelui periferic)
2. Extravasculare (hemoglobinemiei, hemoglobinuriei, hemosiderinuriei – maladia Marchiafava-Micheli)

Negativ

Evaluati alte cauze
posibile de anemie
normocitară
(hemoragie, boală cronică)

Hemoliză Intravasculară



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea βT :

Caseta 1. Clasificarea βT (Cea mai frecvent întâlnită formă de talasemie)

A. Talasemia minoră (heterozigotă)

I. forma de anemie hemolitică severă

II. forma clasică de talasemie minoră (boala Rietti, Greppi, Micheli)

III. forma asimptomatică clinic și hematologic (talasemie minimă)

IV. forma asimptomatică clinic și paraclinic (dificil de diagnosticat)

B. Talasemia majoră (monozigotă - Anemia Cooley)

C.2.2. Factorii de risc ai βT

Caseta 2. Factori de risc care contribuie la apariția crizelor hemolitice în β – talasemii:

- Hipoxia
- Acidoza
- Deshidratarea
- Infecțiile
- Febra
- Hipotermia
- Efortul fizic
- Menstruația

C.2.3 Conduita pacientului cu βT :

Caseta 3. Pași obligatorii în conduita pacientului cu βT :

- Anamneza (caseta 4)
- Examenul fizic (caseta 5)
- Investigațiile paraclinice (caseta 6)

Analiza generală a sângelui cu estimarea nr. de trombocite, reticulocite și morfologia eritrocitelor

Bilirubina generală și fracțiile ei ALT, AST

Feritina și fierul seric

Punctatul medular (de către hematolog)

Testul antiglobulinic indirect și direct

- Diagnosticul diferențial (caseta 7)

Recomandabil:

Investigații suplimentare speciale (indicate de medicii hematologi)

C.2.3.1 Anamneza

Caseta 4. Recomandări pentru culegerea anamnezei

- Se va pune accent pe acuzele pacientului în vederea clasificării semnelor și simptomelor în sindromul hemolitic, sindromul anemic.
- Se vor preciza datele anamnezei ereditare, locul de trai, administrarea de medicamente oxidante, prezența transfuziilor recente, a călătoriilor în țările endemice pentru malarie

C.2.3.2 Examenul fizic

Caseta 5. Regulile examenului fizic în βT

- Se vor evalua semnele clinice ale sindromului de hemoliză (paloarea tegumentelor cu icter, culoarea întunecată a urinei, prezența splenomegaliei, în unele cazuri și a hepatomegaliei)
- Se vor evalua semnele clinice ale sindromului anemic (paliditatea tegumentelor și mucoaselor vizibile, tahicardie, suflu sistolic la apex)
- Fenotipul copilului – habitusul are de suferit (retard statură-ponderal, capul în formă de turn, pomeți proeminenți, palatul dur înalt, abdomen mare din contul hepatosplenomegaliei)

C.2.3.3 *Investigații paraclinice*

Caseta 6. Investigații paraclinice în βT

Investigații pentru confirmarea βT (investigații obligatorii):

• Analiza generală a sîngelui periferic cu estimarea nr. de reticulocite și de trombocite, și morfologia eritrocitelor.

- Analiza urinei la urobilină
- Bilirubina generală și fracțiile ei
- Determinarea ALT și AST
- Proba cu timol
- Feritina, Fe seric.

Investigații recomandabile:

- Analiza generală a urinei
- Ureea, creatinina, glucoza în sînge
- Coagulograma
- Grupul sanguin după sistemul ABO, Rhesus, Kell și fenotiparea la alte antigene eritrocitare, în cazurile cu indicații pentru hemotransfuzie
- Determinarea ionilor de K, Na, Ca

Investigații suplimentare speciale (pentru medicii hematologi):

- Diametrul mediu eritocitar, curba Price-Jones
- Electroforeza hemoglobinei
 - Determinarea calitativă și cantitativă a fermeților eritrocitari
 - Puncția măduvei osoase
 - Trepanobiopsia măduvei oaselor (la necesitate)
 - Testul antiglobulinic indirect și direct
 - Testul Ham (la necesitate)
 - Analiza urinei la hemosiderină (la necesitate)

În cazurile cu indicații pentru splenectomie:

- coagulograma
- ionograma
- spirografia
- electrocardiografia
- radiografia cutiei toracice

Notă: Analiza generală a sîngelui permite evaluarea anemiei. Se observă micșorarea conținutului de hemoglobină și a numărului de eritrocite, majorarea reticulocitelor (reticulocitoza este cel mai esențial semn al hemolizei), precum și morfologia eritrocitelor "în țintă"- semn caracteristic βT .

Investigarea punctatului medular evidențiază hiperplazia țesutului eritroid în măduva oaselor (reticulocitoza și hiperplazia esutului eritroid în măduva oaselor ne indică o hiperproducere a eritrocitelor, procentul sideroblaștilor este crescut, eritroblastoză marcată.

Testul antiglobulinic direct detectează anticorpui fixați pe membrana eritrocitelor.

Testul antiglobulinic indirect detectează anticorpui antieritrocitari.

C.2.3.4 *Diagnosticul diferențial*

Caseta 7. Diagnosticul diferențial al βT de alte patologii ce evoluează cu icter, după care urmează a doua etapă - de diagnostic al tipului de anemie hemolitică

I etapă:

- Icter parenchimatous
- Icter mecanic
- Bilirubinopatiile funcționale

II etapă:

- Anemiile hemolitice ereditare (membranopatii, hemoglobinopatii, enzimopatii)
- Anemiile hemolitice dobândite:
 - Autoimune

- Izoimune
- Heteroimune
- Transimune
- Maladia Marchiafava-Micheli
- Anemiile hemolitice ca rezultat al distrucției mecanice a eritrocitelor
- Anemiile hemolitice prin acțiunea agenților infecțioși (malaria, toxoplasmoza)

Caseta 8. Puncte cheie în diagnosticul diferențial

I etapă:

- Patologiile care evoluează cu icter (icter parenchimos, icter mecanic, bilirubinopatiile)

La pacienții cu icter parenchimos, icter mecanic, în bilirubinopatii -conținutul hemoglobinei, numărul de eritrocite și reticulocite sunt în normă. Prezența anemiei însoțite de reticulocitoză permite de a constata caracterul hemolitic al icterului.

II etapă: Diagnosticul tipului anemiei hemolitice

1. Anemiile hemolitice ereditare (membranopatii, enzimopatii, hemoglobinopatii)

- Apariția simptomelor de hemoliză în copilărie, anamneza eredo-colaterală pozitivă, prezența splenomegaliei, dereglărilor de creștere a oaselor permite de a suspecta una din anemiile hemolitice ereditare.

- Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice ereditare prin dereglarea structurii membranei eritrocitelor (membranopatii) și dereglarea sintezei sau structurii anșelor peptidice ale globinei (hemoglobinopatii) se bazează pe studierea schimbărilor caracteristice ale morfologiei eritrocitelor. Depistarea a peste 25 % de microsferocite cu diametrul mediu mai mic de 7 μ pe frotiul sângelui periferic confirmă diagnosticul de anemie hemolitică ereditară microsferocitară. Diametrul mediu eritocitar de 6,5 μ este diametrul diagnostic. Prezența eritrocitelor ovalocitare care constituie mai mult de 25 % din toate eritrocitele, confirmă diagnosticul de anemie hemolitică ereditară ovalocitară.

- Talasemia (dereglări de sinteză a lanțurilor peptidice ale globinei) se caracterizează prin eritrocite hipocrome, majoritatea din ele cu un punct hemoglobinizat în centru din care cauză sunt numite „în țintă”. În punctatul medular este mărit procentul de sideroblaști. Electroforeza hemoglobinei confirmă diagnosticul și forma (α , β etc.) talasemiei.

- Anemia drepanocitară (siclemia) cu dereglări ale structurii anșelor peptidice ale globinei se caracterizează prin forma drepanocitară (forma de seceră, fus, cap de săgeată) a eritrocitelor care se depistează prin proba cu metabisulfid de sodiu sau în condiții de hipoxie după aplicarea garoului la baza degetului pînă la starea cianozei, din care se colectează sângele pentru a pregăti frotiul.

- Din grupul enzimopatiilor ereditare cel mai mare interes practic îl prezintă anemia hemolitică cauzată de deficitul enzimei glucozo-6-fosfatdehidrogenaza. Particularitatea acestei anemii constă în distrucția intravasculară a eritrocitelor, lucru manifest prin hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie. Maladia se manifestă prin crize hemolitice provocate de unele medicamente cu proprietăți de oxidant. Diagnosticul definitiv se confirmă prin metoda biochimică de determinare a activității enzimei.

- Anemiile hemolitice dobândite

Anemia hemolitică izoimună se dezvoltă în urma sensibilizării organismului cu formarea anticorpilor împotriva antigenelor eritrocitare, ceea ce are loc după transfuziile eritrocitelor incompatibile sau în cazurile de boală hemolitică a nou-născutului.

Anemia hemolitică heteroimună se dezvoltă ca rezultat al fixării pe membrana eritocitară a unor medicamente sau virusuri cu formarea complexului de tip hapten împotriva cărora sistemul imun produce anticorpi ce distrug aceste eritrocite.

Anemia hemolitică transimună poate apărea la nou-născuți și la făt în perioada sarcinii, când gravida suferă de anemie autoimună. Autoanticorpii antieritrocitari pătrund prin placentă în circulația fătului și deoarece eritrocitele lui au multe antigene comune cu cele ale mamei sunt distruse de acești anticorpi.

Maladia Marchiafava-Micheli (hemoglobinuria paroxistică nocturnă cu hemosiderinurie permanentă). Se manifestă prin hemoliză intravasculară permanentă cu crize hemolitice însoțite de hemoglobinemie, hemoglobinurie și hemosiderinurie. Diagnosticul definitiv se confirmă prin testul Ham și proba cu zaharoză.

- Anemiile hemolitice cauzate de distrucția mecanică a eritrocitelor:
 - Hemoglobinuria de marș se dezvoltă după un marș de lungă durată și se caracterizează prin hemoliza intravasculară tranzitorie.
- miile hemolitice, care se dezvoltă ca urmare a altor traumatisme mecanice cronice a eritrocitelor în cazurile de plastie a valvelor cardiace, hemangiomatoză, splenomegalii masive etc.
 - Anemiile hemolitice apărute în urma acțiunii substanțelor toxice (sărurile metalelor grele, acizi organici etc.) sunt asociate cu semnele de intoxicare cu substanța respectivă.
 - În anemiile hemolitice provocate de plasmodiul malariei au importanță situația epidemiologică, tabloul clinic și probele de laborator pentru depistarea malariei.

C.2.3.5 Criterii de spitalizare

Caseta 9. Criteriile de spitalizare a pacienților cu βT

- Toți pacienții primari cu βT
- Toți copiii mai mici de 1 an
- Conținutul hemoglobinei mai jos de 90 g/l la pacienții cu crize hemolitice repetate și severe
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului
- Complicații cu risc pentru viață (caseta 12)

C.2.3.6 Tratamentul βT

Caseta 10. Principiile de tratament medicamentos

Pacienții cu talasemie majoră necesită transfuzii de concentrat eritocitar, deleucocitat sau deplasmalizat, fenotipat și/sau compatibilizat la fiecare 4-5 săptămâni. Pentru a preveni hemosideroza se efectuează terapia chelatoare cu Deferoxaminum (Desferal), Deferipronum, Deferasiroxum.

Splenectomia la pacienții cu talasemie se efectuează când există hipersplenism. Transplantul de măduvă osoasă de la donator compatibil este soluția de vindecare a pacienților cu talasemie.

A.I. Criteriile ce permit inițierea tratamentului cu DEFEROXAMINUM (sunt obligatorii toate criteriile).

Indicații pentru tratament cu Deferoxaminum:

- Acumularea (încărcarea) cronică cu Fe în caz de hemosideroză post-transfuzională.

	CIM D 56.1
1	Pacienți cu vârsta mai mare de 2 ani după primele 10-12 transfuzii și nivelul Feritinei serice mai mult de 1000 ng/ml (*1).
2	Reacții alergice severe și alte reacții adverse la Deferasiroxum și/sau Deferipronum (*1) (doar pentru pacienții ce efectuează și/sau efectuează terapia cu acești agenți-chelatori și au reacții adverse înregistrate).
3	Efect terapeutic slab sau inadmisibil de la terapia chelatorie actuală(*1) (se apreciază în baza nivelului de Feritină serică, RMN T2 cardiac și hepatic și fracția de ejecție a ventriculului stâng) (doar pentru pacienții ce efectuează terapia cu Deferasiroxum sau Deferipronum și controlul încărcării cu Fe este slab sau inadmisibil).
4	Electroforeza Hb (*2) (doar pentru pacienții care pînă în prezent nu au efectuat terapie cu chelatori).
5	Starea clinică, investigații și consultațiile altor medici specialiști(*2).
6	Lipsa criteriilor de excludere din punctul B.I. (*3).

(*1) – este indicat în epicriza de etapă

(*2) – investigațiile necesare și consultațiile altor specialiști sunt indicate în tabelul 2, anexa 2, care în mod obligator se prezintă în original (sau în copii autorizate și semnate) sau sunt menționate în epicriza de etapă semnată de medicul specialist în hematologie, cu 1 lună pînă la candidare la tratament; în caz de spitalizare se anexează epicriza de etapă cu numărul fișei cu 1 lună pînă la candidare la tratament, aceasta fiind semnată de către specialist în hematologie.

(*3) – se confirmă prin semnătura tuturor membrilor comisiei din anexa 1 a cerințelor date.

B.I. Criterii de excludere (la inițierea tratamentului):

1. Reacții alergice severe și/sau alte reacții adverse;
2. Gravitate și perioada de lactație;
3. Stări febrile până la lichidarea cauzei;

Corespunde criteriilor de inițiere a tratamentului cu în doză săptămânală

C.I. Criteriile ce permit continuarea tratamentului cu DEFEROXAMINE (sunt obligatorii toate criteriile)

Indicații pentru tratament:

- Acumularea (încărcarea) cronică cu Fe în caz de hemosideroză post-transfuzională.

CIM D 56.1	
1	Reacții alergice severe și alte reacții adverse la Deferasiroxum și/sau Deferipronum (*1) (doar pentru pacienții ce efectuează și/sau efectuează terapia cu acești agenți-chelatori și au reacții adverse înregistrate).
2	Efect terapeutic slab sau inadmisibil de la terapia chelatorie actuală(*1) (se apreciază în baza nivelului de Feritină serică, RMN T2 cardiac și hepatic și fracția de ejeție a ventriculului stâng) (doar pentru pacienții ce efectuează terapia cu Deferasiroxum sau Deferipronum și controlul încărcării cu Fe este slab sau inadmisibil).
3	Efect terapeutic bun sau foarte bun de la actualul tratament chelator cu Deferoxaminum(*1) (apreciat în baza valorilor Feritinei serice, RMN T2 cardiac și hepatic și fracția de ejeție a ventriculului stâng) (pentru pacienții ce efectuează tratament cu Deferoxaminum).
4	Starea clinică, investigații și consultațiile altor medici specialiști(*2).
5	Lipsa criteriilor de excludere din punctul D.I. (*3).

(*1) – este indicat în epicriza de etapă;

(*2) – investigațiile necesare și consultațiile altor specialiști sunt indicate în tabelul 2, anexa 2, care în mod obligator se prezintă în original (sau în copii autorizate și semnate) sau sunt menționate în epicriza de etapă semnată de medicul specialist în hematologie, cu 1 lună până la candidare la tratament; în caz de spitalizare se anexează epicriza de etapă cu numărul fișei cu 1 lună până la candidare la tratament, aceasta fiind semnată de către specialist în hematologie.

(*3) – se confirmă prin semnătura tuturor membrilor comisiei din anexa 1 a cerințelor date și se adaugă tabelul nr.1.

Tabelul nr.1. Reacții adverse:

Reacții cutanate locale	
Ototoxicitate	
Toxicitate (leziune) oculară	
Retard în creștere (statural)	
Leziuni osoase	
Hipotonie	
Infecție cu Yersinia enterocolitica	
Reacții alergice	

D.I. Criterii de excludere (la continuarea tratamentului):

1. Reacții alergice severe și/sau alte reacții adverse;
2. Gravitate;
3. Stări febrile până la lichidarea cauzei;
4. Infecția înregistrată cu Yersinia enterocolitica;
5. Incluziunea bolnavului în studiu clinic*.

* Comisia care a indicat tratamentul și monitorizează persoana asigurată obligator, trebuie să informeze imediat Comisia Expertă. Acești bolnavi se notează în registrul special și nu pierd dreptul de a continua tratamentul după finalizarea studiului clinic.

Corespunde criteriilor de inițiere a tratamentului cu în doză săptămânală

C.II. Criterii pentru inițiere și continuare a tratamentului cu DEFERIPRONUM (sunt obligatorii toate criteriile).

Indicații pentru tratament cu Deferipronum:

- Acumularea cronică de Fe la pacienții cu talasemie majoră, când tratamentul cu Deferoxaminum este contraindicat sau nepotrivit.

	CIM D 56.1
1	Vârsta mai mare de 6 ani;
2	Reacții alergice și alte reacții adverse la Deferoxaminum și/sau Deferasiroxum(*1);
3	Efect terapeutic slab sau inadmisibil de la terapia chelatorie actuală(*1) (se apreciază în baza nivelului de Feritină serică, RMN T2 cardiac și hepatic și fracția de ejecție a ventriculului stâng) (doar pentru pacienții ce efectuează terapia cu Deferoxaminum sau Deferasiroxum, iar controlul încărcării cu Fe este slab sau inadmisibil);
4	Efect terapeutic bun sau foarte bun de la actualul tratament chelator cu Deferipronum(*1) (apreciat în baza valorilor Feritinei serice, RMN T2 cardiac și hepatic și fracția de ejecție a ventriculului stâng) (pentru pacienții ce efectuează tratament cu Deferipronum);
5	Criterii de laborator(*2) <ul style="list-style-type: none"> • Număr absolut de neutrofile $>1,5 \times 10^9/l$ • Trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ • Creatinina și ureea serică în limitele de referință • ALAT și ASAT de 4 ori mai mic decât limita superioară a normei;
6	Criterii RMN în reg.T2 (pentru pacienți >10 ani) (*2) <ul style="list-style-type: none"> • T2 cardiac 10-14 ms și T2 hepatic 1,4-2,7 ms • T2 cardiac 10-14 ms și T2 hepatic $>2,7ms$ • T2 cardiac 14-20 ms și T2 hepatic $>2,7ms$ • T2 cardiac $>20 ms$ și T2 hepatic $>2,7ms$;
7	Starea clinică, investigații și consultul altor medici specialiști(*2);
8	Absența criteriilor de excludere din punctul D.II.(*3).

(*1) – este indicat în epicriza de etapă;

(*2) – investigațiile necesare și consultațiile altor specialiști sunt indicate în tabelul 2, anexa 2, care în mod obligator se prezintă în original (sau în copii autorizate și semnate) sau sunt menționate în epicriza de etapă semnată de medicul specialist în hematologie, cu 1 lună pînă la candidare la tratament; în caz de spitalizare se anexează epicriza de etapă cu numărul fișei cu 1 lună pînă la candidare la tratament, aceasta fiind semnată de către specialist în hematologie.

(*3) – se confirmă prin semnătura tuturor membrilor comisiei din anexa 1 a cerințelor date și se adaugă tabelul nr.1.

Tabelul 1. Reacții adverse:

Neutropenie (Număr absolut de neutrofile $<1,5 \times 10^9/l$)	
Grețuri, vome, diaree, dureri abdominale	
Artralgie/artropatie	
Creșterea nivelului de transaminaze serice	

D.II. Criterii de excludere (la inițiere și continuarea tratamentului):

1. Reacții alergice severe și/sau alte reacții adverse;
2. Hepatită cronică rezultat al hepatitei virale C, cu date de disfuncție hepatică severă;
3. Ciroză hepatică de altă etiologie;
4. Gravitatea și perioada de lactație;
5. Neutropenie precedentă (cu excluderea celor determinate de hipersplenism, infecție virală, medicamente);
6. Tratament cu Interferon;
7. Includerea bolnavului în studiu clinic*.

* Comisia care a indicat tratamentul și monitorizează persoana asigurată obligator, trebuie să informeze imediat Comisia Expertă. Acești bolnavi se notează în registru special și nu pierd dreptul de a continua tratamentul după finalizarea studiului clinic.

Corespunde criteriilor de inițiere a tratamentului cu în doza săptămânală

C.III. Criterii pentru inițiere și continuare a tratamentului cu DEFERAXIROXUM (sunt obligatorii toate criteriile).

Indicații pentru tratament cu Deferipronum:

- Acumularea cronică de Fe la pacienții cu talasemie majoră și vârsta mai mare de 6 ani;
- Depozitarea cronică de Fe când tratamentul cu Deferoxaminum este contraindicat sau efectul terapeutic este slab; și care efectuează regim transfuzional inadmisibil (concentrat eritrocitar mai puțin de 7 ml/kg pe lună).

	CIM D 56.1
1	Vârsta mai mare de 6 ani sau copii mai mici de 6 ani la care este contraindicat tratamentul cu Deferoxaminum sau efectul terapeutic este nesatisfăcător(*1).
2	Reacții alergice severe și alte reacții adverse la Deferoxaminum și/sau Deferipronum(*1) (doar pentru pacienții care au efectuat/efectuează tratament chelator cu Deferoxamine și Deferipronum și au reacții adverse documentate).
3	Reacții alergice severe și alte reacții adverse la Deferoxaminum, iar RMN T2 cardiac este >14 ms(*1) (doar pentru pacienții care au efectuat/efectuează tratament chelator cu Deferoxaminum și au reacții adverse documentate).
4	Nivelul Feritinei serice >1000 ng/ml(*1) (la inițierea tratamentului chelator).
5	Efect terapeutic slab sau inadmisibil de la terapia chelatorie actuală cu diferiți agenți chelatori(*1) (se apreciază în baza nivelului de Feritină serică, RMN T2 cardiac și hepatic și fracția de ejeție a ventriculului stâng) (doar pentru pacienții ce efectuează terapia cu Deferoxaminum sau Deferipronum, iar controlul încărcării cu Fe este slab sau inadmisibil).
6	Efect terapeutic bun sau foarte bun de la actualul tratament chelator cu Deferasiroxum(*1) (apreciat în baza valorilor Feritinei serice, RMN T2 cardiac și hepatic și fracția de ejeție a ventriculului stâng) (pentru pacienții ce efectuează tratament cu Deferasiroxum).
7	Criterii de laborator(*1) 1. Creatinina serică <ul style="list-style-type: none"> • În limitele normei (pentru pacienții care inițiază tratamentul); • Nivele normale sau crescute pînă la 33% de la normă la inițierea tratamentului, determinate de reducerea dozei (pentru pacienții ce continuă tratamentul); 2. ALAT și ASAT de 5 ori mai mic decât limita superioară a normei.
8	Criterii RMN în reg.T2 (pentru pacienți >10 ani) (*2) <ul style="list-style-type: none"> • T2 cardiac 14-20 ms și T2 hepatic <1,4 ms • T2 cardiac 14-20 ms și T2 hepatic 1,4-2,7ms • T2 cardiac 14-20 ms și T2 hepatic >2,7ms • T2 cardiac >20 ms și T2 hepatic <2,7ms • T2 cardiac >20 ms și T2 hepatic >2,7ms.
9	Starea clinică, investigații și consultul altor medici specialiști(*2).
10	Absența criteriilor de excludere din punctul D.III.(*3).

(*1) – este indicat în epicriza de etapă;

(*2) – investigațiile necesare și consultațiile altor specialiști sunt indicate în tabelul 2, anexa 2, care în mod obligator se prezintă în original (sau pe copii autorizate și semnate) sau sunt menționate în epicriza de etapă semnată de medicul specialist în hematologie, cu 1 lună pînă la candidare la tratament; în caz de spitalizare se anexează epicriza de etapă cu numărul fișei cu 1 lună pînă la candidare la tratament, aceasta fiind semnată de către specialist în hematologie.

(*3) – se confirmă prin semnătura tuturor membrilor comisiei din anexa 1 a cerințelor date și se adaugă tabelul nr.1.

Tabelul 1. Reacții adverse:

Greață, vomă, diaree, dureri abdominale	
---	--

Erupții cutanate	
Majorarea nivelului feritinei serice	
Proteinuria	
Litiaza biliară sau alte disfuncții biliare	
Creșterea nivelului de transaminaze serice	

D.III. Criterii de excludere (la inițierea și continuarea tratamentului):

1. Reacții alergice severe și/sau alte reacții adverse;
2. Gravitatea și perioada de lactație;
3. Clearance-ul creatininei <60 ml/min;
4. Includerea bolnavului în studiu clinic*.

* Comisia care a indicat tratamentul și monitorizează persoana asigurată obligator, trebuie să informeze imediat Comisia Expertă. Acești bolnavi se notează în registru special și nu pierd dreptul de a continua tratamentul după finisarea studiului clinic.

Corespunde criteriilor de inițiere a tratamentului cu în doza săptămânală

.....

C.IV. Criterii pentru inițierea și continuarea tratamentului combinat cu DEFEROXAMINUM și DEFERIPRONUM (sunt obligatorii toate criteriile).

	CIM D 56.1
1	Vârsta mai mare de 6 ani;
2	Efect terapeutic slab sau inadmisibil de la terapia chelatorie actuală(*1) (se apreciază în baza nivelului de Feritină serică, RMN T2 cardiac și hepatic și fracția de ejeție a ventriculului stâng) (doar pentru pacienții ce efectuează monoterapie cu Deferoxamine, Deferiprone sau Deferasirox, iar controlul încărcării cu Fe este slab sau inadmisibil);
3	Efect terapeutic bun sau foarte bun de la actualul tratament chelator cu Deferoxamine și Deferiprone(*1) (apreciat în baza valorilor Feritinei serice, RMN T2 cardiac și hepatic și fracția de ejeție a ventriculului stâng (pentru pacienții ce efectuează tratament combinat cu Deferoxamine și Deferiprone);
4	Criterii de laborator(*2) <ul style="list-style-type: none"> • Număr absolut de neutrofile >1,5x10⁹/l; • Trombocite ≥100x10⁹/l; • Creatinina și ureea serică în limitele de referință; • ALAT și ASAT de 4 ori mai mic decât limita superioară a normei.
5	Criterii RMN în reg.T2(*2): <ul style="list-style-type: none"> • T2 cardiac <10 ms • T2 cardiac 10-14 ms și T2 hepatic <2,7ms • T2 cardiac 14-20 ms și T2 hepatic <2,7ms • T2 cardiac >20 ms și T2 hepatic <2,7ms;
6	Starea clinică, investigații și consultul altor medici specialiști(*2);
7	Absența criteriilor de excludere din punctul D.IV.(*3).

(*1) – este indicat în epicriza de etapă;

(*2) – investigațiile necesare și consultațiile altor medici specialiști sunt indicate în tabelul 2, anexa 2, care în mod obligator se prezintă în original (sau pe copii autorizate și semnate) sau sunt menționate în epicriza de etapă semnată de medicul specialist în hematologie, cu 1 lună pînă la candidare la tratament; în caz de spitalizare se anexează epicriza de etapă cu numărul fișei cu 1 lună pînă la candidare la tratament, aceasta fiind semnată de către specialist în hematologie.

(*3) – se confirmă prin semnătura tuturor membrilor comisiei din anexa 1 a cerințelor date și se adaugă tabelul nr.1.

Tabelul 1. Reacții adverse:

- Neutropenie (<1,5x10⁹/l);
- Greață, vomă, diaree, dureri abdominale;

- Artralgie/artropatie;
- Creșterea nivelului de transaminaze serice;
- Reacții alergice cutanate;
- Ototoxicitate;
- Toxicitate oculară;
- Retard statural;
- Leziuni osoase;
- Hipotonie;
- Infecție cu Yersinia enterocolitica;
- Reacții alergice.

D.IV. Criterii de excludere (la inițierea și continuarea tratamentului):

1. Reacții alergice severe și/sau alte reacții adverse;
2. Hepatită cronică, rezultat al hepatitei virale C, cu date de disfuncție hepatică severă;
3. Ciroză hepatică de altă etiologie ;
4. Gravida și perioada de lactație;
5. Neutropenie precedentă (cu excluderea celor determinate de hipersplenism, infecție virală, medicamente);
6. Tratament cu Interferon;
7. Stări febrile pînă la lichidarea cauzei;
8. Infecția documentată cu Yersinia enterocolitica;
9. Incluziunea bolnavului în studiu clinic*.

* Comisia care a indicat tratamentul și monitorizează persoana asigurată obligator, trebuie să informeze imediat Comisia Expertă. Acești bolnavi se notează în registru special și nu pierd dreptul de a continua tratamentul după finalizarea studiului clinic.

Corespunde criteriilor de inițiere a tratamentului cu în doza săptămânală
.....

C.2.3.7 Investigații de laborator recomandate în perioada de supraveghere
Tabelul 1

Parametri	Nivele inițiale la startul terapiei cu chelatori	3 luni*	6 luni*	12 luni*	24 luni*
Tabloul sanguin și număr absolut de neutrofile	+	+	+	+	+
Creatinina (doar pentru pacienții cu Deferasiroxum)	+	+	+	+	+
Feritina	+	+	+	+	+
Clearance-ul creatininei (doar pentru pacienții cu Deferasiroxum)	+	+	+	+	+
ALAT, ASAT, GGTP	+	+	+	+	+
Bilirubina, LDH	+	+	+	+	+
Proteinuria	+	+	+	+	+
Ecografia organelor cavității abdominale	+		+	+	+
Auzul (>10 ani)	+			+	+
Văzul (>10 ani)	+			+	+
Ca, P, PTH (>12 ani)	+			+	+
FT4, TSH (>12 ani)	+			+	+
Perioada pubertară (>12 ani)	+		+	+	+
HCV, HBs Ag, HIV	+		+	+	+
ECG, EchoCG(FE)	+		+	+	+

RMN cardiac	+				+
RMN hepatic	+			+	+
Glicemia	+	+	+	+	+
Testul toleranței la glucoză (>10 ani)	+			+	+
Vârsta osoasă -carpală (>12 ani) -genunchi (>12 ani)	+			+	+
DEXA scan (>10 ani)	+			+	+
Masa (copii, minori)	+	+	+	+	+
Talie (copii, minori)	+	+	+	+	+
Consultațiile altor medici specialiști (cardiolog, endocrinolog, gastroenterolog).	+		+	+	+

3 luni* - se efectuează la fiecare 3 luni;

6 luni* - se efectuează la fiecare 6 luni;

12 luni* - se efectuează la fiecare 12 luni;

24 luni* - se efectuează la fiecare 24 luni.

Conform datelor clinice intervalele între investigații pot fi micșorate.

Investigațiile necesare și consultațiile altor specialiști se prezintă în original (sau în copii autorizate și semnate) sau sunt menționate în epicriza de etapă semnată de medicul specialist în hematologie, cu 1 lună pînă la candidare la tratament; în caz de spitalizare se anexează epicriza de etapă cu numărul fișei cu 1 lună pînă la candidare la tratament, aceasta fiind semnată de către medicul specialist în hematologie.

Medicamentele indicate în tratamentul de susținere

Preparatul (INN)	Doza
Deferoxaminum	<ul style="list-style-type: none"> • 20-40 mg/kg/lunar, câte 5 administrări lunar pentru copii (pînă la stoparea creșterii) • 35-60 mg/kg/lunar, câte 5 administrări lunar la adulți
Sau Deferipronum	• 75-100 mg/kg/lunar, câte 5 administrări lunar
Sau Deferasiroxum	• 10-40 mg/kg/lunar, câte 5 administrări lunar

C.2.3.8 Supravegherea pacienților cu βT

Tabelul 2

Diagnoza (cifrul conform CIM-X)	Frecvența supravegherii MF și a specialiștilor	Investigații paraclinice	Indicatorii de bază care urmează a fi monitorizați	Tratament, inclusiv de recuperare (inclusiv în Centrele și secțiile de recuperare pentru copii)	Grupa de sănătate; Grupa la educația fizică; Recomandări privind imunizarea; Criteriile eficacității dispensarizării (indicațiile pentru anularea "D")
I	II	III	IV	V	VI
D.56.1	<ul style="list-style-type: none"> • Medicul de familie <i>Pacienții cu βT pînă la vârsta de 1 an:</i> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Examinări 1 	Analiza generală de sînge cu estimarea nr. de reticulocite: În caz de criză- 2 ori pe săptămână;	Starea generală, ictericitatea și paliditatea tegumentelor, hepatosplenomegalia, focare cronice de	Continuarea tratamentului de bază indicat de hematolog (extras); Dieta № 5 cu	III, în conformitate cu starea funcțională-IV, V. Eliberare de la

	<p>dată la 3 luni după debutul bolii; ✓ Supravegheați lunar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pacienții cu βT cu vârsta între 1 și 3 ani:</i> ✓ Examinați 1 dată la 6 luni; ✓ Supravegheați trimestrial. • <i>Pacienții cu βT cu vârsta între 3 și 18 ani:</i> ✓ Examinați 1 dată pe an; ✓ Supravegheați o dată în 6 luni. <p>Pediatrul - o dată în 3 luni; Hematologul: 1 dată în 3 luni, apoi 1 dată în 6 luni (internare la necesitate). Stomatologul- o dată la 6 luni. ORL-istul –o dată la 6 luni.</p>	<p>În caz de remisie – 1 dată în lună primele 3 luni, apoi o dată la 6 luni</p> <p>Analiza generală a urinei-o dată în 6 luni Bilirubina generală și fracțiile ei-o dată în 6 luni Probele specifice-diametrul mediu eritrocitar, electroforeza hemoglobinei, probele imunologice, indicii fermentativi-la confirmarea diagnosticului și apoi la necesitate. USG organelor abdominale 1 dată în an.</p>	<p>infecție, starea sistemului osos, gastrointestinal, curba ponderală (în deosebi în tratamentul cu corticosteroizi); Sângele periferic – Eritrocite, Hb, VSH, reticulocite. În urină – urobilinoizii; În ser –bilirubina generală și fracțiile ei, AST, ALT, proba cu timol, markerii hepatici</p>	<p>excluderea produselor picante, grase, extractive.</p> <p>Sanarea focarelor de infecție cronică.</p>	<p>cultura fizică, vaccinare după program individual.</p> <p>Copiii cu βT nu abandonează evidența.</p>
--	---	--	---	--	--

C.2.4 Stările de urgență în βT

Caseta 11. Stările de urgență în βT

- Crizele hemolitice severe
- Precoma anemică
- Coma anemică

C.2.5. Complicațiile βT

Caseta 12. Complicațiile βT

- Tromboze vasculare
- Sindromul CID
- Retard fizic

**D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU
RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

D1. Instituțiile de AMP	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicului de familie • medic de laborator și laborant cu studii medii
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • fonendoscop • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui cu estimarea numărului de trombocite și reticulocite, morfologia eritrocitelor, analizei generale a urinei, ALT, AST, Bilirubinei totale și fracțiilor ei
	Medicamente: Deferoxaminum, Prednisolonum Antiagregante (Acidum acetylsalicylicum, Pentoxiphylinum, Dipyridamolum)
D2. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulator (pediatru)	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic pediatru • medic imagist • medic laborant • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • fonendoscop • ultrasonograf • cabinet roentgenologic • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui cu trombocite și cu reticulocite, morfologia eritrocitelor • laborator biochimic pentru determinarea bilirubinei, ALT, AST, indicilor biochimici
	Medicamente: Deferoxaminum, Prednisolonum Antiagregante (Acidum acetylsalicylicum, Pentoxiphylinum, Dipyridamolum)
D.3 Secțiile specializate din cadrul spitalelor raionale, municipale și republicane	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic pediatru • medic hematolog • medic funcționist • medic imagist • medici laboranți • asistente medicale • acces la consultații calificate: pediatru, genetician, oftalmolog, infecționist, nefrolog, endocrinolog
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • este comun cu cel al secțiilor consultativ-diagnostice raionale, municipale și republicane • laborator microbiologic și imuno hematologic
	Medicamente: Deferoxaminum, Prednisolonum Antiagregante (Acidum acetylsalicylicum, Pentoxiphylinum, Dipyridamolum) Heparini natrium

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII**PROTOCOLULUI**

№	Scopurile protocolului	Măsurarea atingerii Scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Sporirea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu βT	1.1. Ponderea pacienților cu βT cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulatoriu și staționar), conform recomandărilor Protocolului clinic național „β Talasemia la copil” pe parcursul unui an (în %)	Numărul de pacienți cu βT cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulatoriu și staționar), conform recomandărilor Protocolului clinic național „β Talasemia la copil” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu βT care se află în supravegherea medicului de familie și medicului hematolog pe parcursul ultimului an.
2.	Îmbunătățirea calității tratamentului pacienților cu βT	2.1 Ponderea pacienților cu βT care au primit tratament în condiții de ambulator conform recomandărilor „Protocolului clinic național „β Talasemia la copil” pe parcursul unui an (în %)	Numărul de pacienți cu βT care au primit tratament în condiții de ambulator conform recomandărilor Protocolului clinic național „β Talasemia la copil” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu βT care se află în supravegherea medicului de familie și medicului hematolog pe parcursul ultimului an.
		2.2 Ponderea pacienților cu βT care au primit tratament în condiții de staționar conform recomandărilor „Protocolului clinic național β Talasemia la copil” pe parcursul unui an (în %)	Numărul de pacienți cu βT care au primit tratament în condiții de staționar conform recomandărilor Protocolului clinic național „β Talasemia la copil” pe parcursul ulimului an x 100	Numărul total de pacienți cu βT care au primit tratament în staționar pe parcursul ultimului an.
3.	Reducerea ratei complicațiilor la pacienții cu βT	3.1. Ponderea pacienților cu βT care au dezvoltat complicații pe parcursul unui an (în %)	Numărul de pacienți cu βT care au dezvoltat complicații pe parcursul ulimului an x 100	Numărul total de pacienți cu βT care se află în supravegherea medicului de familie și medicului hematolog pe parcursul ultimului an.

Anexa 1

Informație pentru părinți

β – talasemia este o afecțiune care se caracterizează prin distrugerea sporită a eritrocitelor, la baza cărora stau dereglările structurii anselor hemoglobince β .

Manifestările β – talasemiei:

Anemia hemolitică se manifestă prin 2 sindroame clinice: hemolitic și anemic.

1. Sindromul de hemoliză (este caracteristic pentru anemiile hemolitice): paloarea tegumentelor cu icter, culoarea întunecată a urinei, prezența hepatosplenomegaliei.

2. Sindromul anemic se caracterizează prin slăbiciuni generale, oboseală, vertij, dispnee la efort fizic, palpitații, tahicardie.

Diagnosticul de β -talasemie se stabilește în baza anamnezei, manifestărilor clinice și este confirmat prin examenul de laborator.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu Dvs. Și să vă comunice modalitatea tratamentului.

În crizele hemolitice grave cu scăderea accelerată a hemoglobinei mai jos de 70-80 g/l se efectuează transfuzii de concentrat de eritrocite deplasmate (spălate) de la donator selectat după testul Coombs.

Pentru prevenirea complicațiilor cu tromboze vasculare și a sindromului CID: sol. Clorură de Sodiu 0,9 %, sol. Glucosum 5 %, Dextranum 40 în perfuzie, Heparini natrium sau Nadroparini calcium sau Dalteparini sodium, antiagregante.

Splenectomia la pacienții cu talasemie se efectuează când există hipersplenism. Transplantul de măduvă osoasă de la donator compatibil este soluția de vindecare a pacienților cu talasemie.

Anexa 2

Cerințe generale:

- 1) Vârsta se numără în ani împliniți – inclusiv data la care a fost început protocolul de către comisia specializată;
- 2) În caz de indicarea tratamentului chelator, e obligator să se respecte limitele de vârstă conform prospectului fiecărui produs medical.
- 3) În caz de suspectarea efectului advers, medicul informează agenția medicamentului executor. Copia mesajului informativ se anexează la actele medicale a persoanei asigurate supusă la tratament. Comisia care a editat protocolul pentru persoana asigurată obligator, păstrează al doilea exemplar și toate documentele necesare pentru editarea acestuia.

Anexa 3

Acordul informat cu privire la cerințele de inițiere/continuare a tratamentului cu produsul medical: _____.

Eu, subsemnatul/a _____, am făcut cunoștință cu toată informația acordată și scopul tratamentului cu produsul medical _____, și după ce am primit răspunsuri depline la întrebările mele

Declar că:

- 1) Voi urma întocmai schema indicată și periodicitatea verificărilor medicale;
- 2) Regulat mă voi prezenta la examinări de control și nu îmi voi schimba singur sau sub influență terapia indicată;
- 3) În caz de stopare a tratamentului din cauze ce nu sunt proveniente de la comisia specializată, voi informa imediat medicul curant personal
- 4) În caz de nerespectarea condițiilor indicate tratamentul meu va fi sistat și nu voi avea obiecții;
- 5) Dețin/nu dețin decizia comisiei teritoriale de expertiză medico-legală în legătură cu maladia de bază.

BIBLIOGRAFIE:

1. Chadburn A. The spleen: anatomy and anatomical function. *Semin Hematology* 2000; 37 (1 suppl 1): 13-21
2. Diop S, Sene A, Cisse M, Toure AO, Sow O. Prevalence and morbidity of G6PD deficiency in sickle cell disease in the homozygote, *Dakar Med.* 2005;50(2):56-60 *Williams Hematology*, ed.VII-a, 2006, MC-Graw-Hill-Companies Inc., Editors: Marschall A., Litchman MD, Thomas J.
3. Dors N, Rodrigues Pereira R, Van Zwieten R, Fijnvandraat K, Peters M., Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: clinical presentation and eliciting factors, 2008 *Ned Tijdschr Geneeskd* May 3;152(18):1029-33.
4. Eber SW, Pekrun A, Neufeldt A et al. Prevalence of increased osmotic fragility of erythrocytes in German blood donors: screening using a modified glycerol test., *Ann Hematol* 1992;64:88-92.
5. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE, Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*, 1992,29:3-12
6. Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, Walters MC, Lubin B, Lorey F, Vichinsky E. Newborn screening for hemoglobinopathies in California, *Pediatric Blood Cancer*, 2009 Apr; 52(4):486-90
7. Oski's Pediatrics: Principles and Practice is a comprehensive guide to the current practice of pediatric care, ediția a 4-a, 2006
8. *Pediatric Hematology*, ed.III-a,2006, Blackwell-Publishing,Editors: Arceci R.J., Hann I.M 3
9. Philippe P., Autoimmune hemolytic anemia: diagnosis and management, *Presse Med.* 2007 Dec; 36 (12 Pt 3):1959-69. Epub 2007 May 3
10. Ucar K. Clinical presentation and management of hemolytic anemias, *Oncology [Huntingt]* 2002, 16 (9 suppl 10):163-70
11. Tagarelli A, Bastone L, Cittadella R, Calabrò V, Bria M, Brancati C., Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in southern Italy: a study on the population of the Cosenza province, *Gene Geogr.* 1991 Dec; 5(3):141-50.
12. Алексеев Н.А., Гематология детского возраста, Санкт-Петербург, Гиппократ, 1998
13. Баркаган З.С. / Геморрагические заболевания и синдромы, второе изд., Москва, Медицина, 1988
14. Воробьев А.И., Руководство по гематологии. 1,2 т.б Москва, Медицина, 1985