

3. Howard Kimberly S., Brooks-Gunn Jeanne. *The Role of Home-Visiting Programs in Preventing Child Abuse and Neglect*. In: *Future of Children*, vol. 19, no. 2, 2009, p. 119–146.
4. Ordinul Ministerului Sănătății nr. 1000 din 8.10.2012 *Cu privire la aprobarea Standardelor de supraveghere a copiilor în condiții de ambulatoriu și a Carnetului de dezvoltare a copilului*.
5. Schmit Stephanie, Schott Liz, Pavetti La Donna, Matthews Hannah. *Effective, Evidence-Based Home Visiting Programs in Every State at Risk if Congress Does Not Extend Funding*. February 9, 2015.

CZU: 616-097-07:612.017.1(478)

## ACTUALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE PRIVIND DIAGNOSTICUL IMUNODEFICIENȚELOR PRIMARE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

*Lucia ANDRIEȘ, Ninel REVENCO,  
Olga SCHIȚCO, Victoria SACARĂ, Ina PALII,  
Doina BARBĂ, Tamara ȚURCANU, Olga IARMALIUC,  
Laboratorul de alergologie și imunologie clinică,  
IP USMF Nicolae Testemițanu*

### Introducere

Maladiile imunodeficitare (MID) se află la originea creșterii continue a incidenței și a prevalenței patologiei acute sau cronice a diferitor organe și sisteme. Variabilitatea mare a defectelor imune, cu imunodeficiențe structurale și/sau funcționale acompaniate de mutații sau aberații cromozomiale, complică semnificativ diagnosticul și selectarea terapiei adecvate. Prin complexitatea clinică, dificultățile de diagnostic și prevalența lor tot mai mare în rândul populației (în majorare de la 1:10.000 la 8,5:10.000) maladiile imunodeficitare constituie o problemă de importanță majoră pentru medicina publică. Totodată, situația ecologică nefavorabilă datorată utilizării intensive și îndelungate a pesticidelor și a altor substanțe chimice habituale, acutizarea problemelor sociomedicale, creșterea morbidității somatice s-ar putea implica drept factori regionali importanți în geneza MID.

În contextul situației prezentate mai sus, în Republica Moldova a fost inițiat un proiect științific finanțat de AȘM (2015–2018), care și-a trasat drept obiectiv principal elucidarea particularităților epidemiologice, clinico-imunologice și molecular-genetice ale maladiilor imunodeficitare din spațiul țării.

Trebuie să constatăm că rapoartele statistice oficiale ale Centrului de Management în Sănătate

nu conțin informații cu referire la maladiile și stările imunodeficitare atât la copii, cât și la populația de adulți. Cercetările-pilot asupra fișelor de observație din unele instituții medico-sanitare publice atestă absența datelor despre MID ca entitate nosologică independentă sau asociată unei boli de bază.

Imunodeficiențele primare (IDP) se referă la maladiile rare (orfane), dar medicii de diferite specialități, în special cei care activează în instituțiile de asistență medicală primară, se pot confrunta cu acestea și au nevoie de cunoștințele necesare sub acest aspect, pentru a le repera. De altfel, anume *vigilența scăzută* a medicilor față de IDP conduce la invaliditatea nemotivată și letalitatea pacienților cu stări imunodeficitare. Tot aici sunt de consemnat și tergiversările admise în cursul stabilirii diagnosticului de IDP, ce pot fi depășite numai atunci când există un nivel înalt de *conștientizare* a afecțiunilor primare de către medicii care pot contacta cu pacienți cu imunodeficiențe primare.

Absența datelor privind morbiditatea și mortalitatea induse prin aceste forme nosologice denotă starea reală carențială privind diagnosticul și terapia MID la nivel național.

Pornind de la premisa că recunoașterea oportună și, deci, diagnosticul timpuriu al IDP este un criteriu important pentru îngrijiri optime și costuri justificate, ne-am proiectat un șir de sarcini de cercetare.

### Obiectivele studiului

- Controlul clinico-imunologic al pacienților cu suspectare de maladie imunodeficitară primară, selectați în baza criteriilor elaborate de experții OMS.
- Aprecierea eficacității test-sistemului TREC/KREC în diagnosticul timpuriu al maladiilor imunodeficitare primare.
- Elaborarea unui protocol de diagnostic al IDP de tip umoral, acceptabil pentru instituțiile de asistență medicală primară din Republica Moldova.
- Modelarea unui algoritm de diagnostic al IDP de tip umoral, cu sugestii de implementare a acestuia la nivel de CMF, AMT etc.

### Metode de cercetare

În vederea realizării obiectivelor preconizate, am apelat la următoarele metode și procedee:

- Controlul clinico-anamnestic și completarea cartelelor de investigare complexă a pacienților cu suspectare de IDP.
- Testarea statusului imun al pacienților suspecți de IDP, cu aprecierea populațiilor și subpopulațiilor limfocitare (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>) cu anticorpi monoclonali anti-CD, determinarea

concentrației serice sangvine a imunoglobulinelor din clasele M, G, A, E totale.

- Tipizarea molecular-genetică cu utilizarea extracției ADN, aprecierea cercurilor de excizie a receptorilor limfocitelor T și B native în qPCR prin utilizarea test-sistemului TREC/KREC.

### Rezultate și discuții

Una dintre etapele proiectului prevedea organizarea unor conferințe științifico-practice pentru medicii de la centrele de familie, spitalele raionale, asociațiile medico-teritoriale, întruniri care să prezinte aspectele epidemiologice, manifestările clinico-evolutive, principiile diagnosticului și abordările terapeutice indicate diferitor forme nosologice de IDP. Au fost semnate contracte de colaborare cu 26 de instituții de asistență primară, conform cărora medicii acestor instituții se preocupau de selecția pacienților cu suspectare de IDP, iar colaboratorii Laboratorului de alergologie și imunologie clinică își asumau controlul clinico-imunologic și genetic aprofundat al acestora, cu utilizarea metodelor tradiționale și performante la baza IMSP Institutul Mamei și Copilului și a USMF Nicolae Testemițanu.

Astfel, a fost realizat unul dintre principiile diagnosticului timpuriu al IDP – sporirea nivelului de cunoaștere și de vigilență al medicilor asupra MID, cu utilizarea metodelor imunologice la nivel de instituție. Actualmente, majoritatea absolută a CMF și AMT sunt dotate cu analizoare imunologice, care fac posibilă utilizarea metodei ELISA pentru testarea claselor și a subclaselor de imunoglobuline (M, G, A, E totale) în serul sangvin al pacienților. Metoda nu este costisitoare, dar facilitează descifrarea caracterului imun al imunodeficiențelor primare în 50–70% de cazuri.

În rezultatul examenului clinico-imunologic complex al 315 pacienți suspecți de IDP, au fost elucidate 9 cazuri de maladii orfane, confirmate și molecular-genetic: sindromul DiGeorge – 1 caz, sindromul Wiscott-Aldrich – 2, SCID (sindromul combinat de imunodeficiență primară) – 2, maladia Bruton – 2, hipogamaglobulinemia selectivă IgA – 2 cazuri.

Un aspect inedit pentru diagnosticul imunodeficiențelor primare a fost și studiul de eficacitate a test-sistemului TREC/KREC în screeningul neonatal al acestei patologii la nou-născuți, practicat în a 2 – a 3-a zi de viață [1, 7]. În acest scop se extrage ADN din petele de sânge aplicate pe cardurile Guthrie (utilizate și pentru diagnosticul fenilcetonuriei), urmând cuantificarea cercurilor de excizie ale receptorilor limfocitelor T și B native în reacția de polimerizare în lanț cantitativă (qPCR) și utilizarea test-sistemului TREC/KREC (metodă implementată în Laboratorul de

genetică umană de pe lângă IMSP Institutul Mamei și Copilului). Screeningul neonatal al IDP face posibilă detectarea timpurie a formelor severe sau moderate de alterare a sistemului imun, iar eficacitatea protocolului de terapie a pacienților cu IDP de tip umoral este irevocabilă. Rezultatele mai multor programe de screening, realizate în ultimii ani cu ajutorul acestuia în diferite țări, denotă sensibilitatea și specificitatea lui înaltă, ceea ce argumentează necesitatea implementării acestuia în programul statal al IDP.

În conformitate cu recomandările Societății Internaționale pentru Imunodeficiența Primară, precum și din experiența echipei de cercetare a Laboratorului de alergologie și imunologie clinică, se pot puncta postulatele de principiu ale protocolului de diagnostic al IDP, cu indicația instituțiilor medicale la nivelul cărora acestea pot fi efectuate.

La cercetările de screening se referă și studiul clinico-anamnestical pacienților. De importanță majoră este *anamneza familială* compromisă de prezența maladiilor imunodeficitare la rudele consangvine, a maladiilor autoimune sau a tumorilor hematologice la câțiva membri ai familiei, istoricul personal de boli cronice recidivante de geneză infecțioasă sau infectoalergică, provocate de flora convențional-patogenă. Dacă rudele pacientului suferă de IDP severe și în familie au existat cazuri de deces la o vârstă fragedă după infecții severe sau vaccinare, atunci este indicat diagnosticul prenatal. La nivelul instituției de asistență medicală primară, screeningul pacienților cu suspectare de IDP va urmări depistarea caracterelor clinice elaborate de experții Societăților Europene și Panamericane pentru IDP [1, 5, 8]. Tot la nivelul acestor instituții se vor realiza și cercetările de laborator clinic (hemoleucograma, analiza biochimică a sângelui, investigațiile instrumentale etc.).

Hemoleucograma, de regulă, se prezintă modificată (leucocitoză, neutrofilie sau neutropenie, trombocitopenie, eozinofilie etc.). Pe imunograma pacienților devin informative valorile absolute ale indicilor populațiilor și subpopulațiilor limfocitare, coraportul acestora, concentrația serică a claselor și subclaselor de imunoglobuline. Analiza biochimică a sângelui atestă scăderea calciului în serul sangvin și reflectă funcția glandelor paratiroidiene, carență ce este și o condiție de dezvoltare a tetaniei. Cercetarea trigliceridelor pentru depistarea hiperlipidemiei devine sugestivă în prezența maladiilor de reglare a funcției imune (limfocitopenia hemofagocitară) familiale; determinarea feritinei este informativă pentru diagnosticul diferențial cu sindromul hemofagocitar, iar aprecierea proteinelor reacțiilor inflamatorii este de valoare în procesele infecțioase. Investigațiile instrumentale se efectuează după indicație, pentru determinarea diametrelor timusului

(aplazia/hipoplazia timusului), vizualizarea gangliilor limfatici crescuți, depistarea pneumoniei sau a abcesului, excluderea formațiunilor tumorale etc.

Consultul specialiștilor se realizează după indicație și în prezența modificărilor respective.

## Concluzii

1. Principiul esențial în diagnosticul timpuriu al imunodeficiențelor primare este instruirea plenară a medicilor din instituțiile de asistență primară privind particularitățile clinico-anamnestică și evolutive ale maladiilor imunodeficitare, care să favorizeze evidențierea persoanelor suspectate de prezența patologiei respective.

2. În prezent, diagnosticul IDP de tip umoral a devenit posibil și în cadrul instituțiilor de asistență medicală primară, aceste servicii fiind acum dotate cu tehnici de testare a claselor și subclaselor de imunoglobuline serice sangvine prin metoda ELISA.

3. Implementarea screeningului neonatal cu utilizarea test-sistemului TREC/KREC în reacția de polimerizare în lanț cantitativă se impune ca fiind o metodă de perspectivă pentru diagnosticul timpuriu al IDP și administrarea unei terapii optime.

## Bibliografie

1. Andrieș L., Cernetchi O., Barba D. ș.a. *Imunologie clinică (compendiu)*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2014, p. 286–435.
2. Bonilla F.A., Khan D.A., Bellas Z.K. et al. *Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency*. In: J. Allergy Clinical Immunol., 2015, vol. 136, p. 1186–1205.
3. Borte S., von Döbeln U., Hammarström L. *Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases*. In: Curr. Opin. Hematol., 2013, nr. 20(1), p. 48–54.
4. Cochino A. *Protocoale de diagnostic și tratament în pediatrie*. București, 2011, p. 301–305
5. De Vries E., Cardona A., Latiff A. et al. *Patient-Centred Screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnosis protocol designed for non-immunologists: 2011 Up date*. In: Medical Immunology, 2013, vol. 15, nr. 5, p. 479–492.
6. Gabdullina D., Ussenova O., Morenka M. et al. *Primary immunodeficiency: modern approaches to diagnosis and therapy*. In: Clinical Medicine of Kazakhstan, 2016, nr. 1(39), p. 12–15.
7. Lucke B.A., Dasu T., Verbsky J.W. *Laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies*. In: Clin. Rev. Allergy Immunol., 2014, nr. 46(2), p. 154–168.
8. Modell V., Gee B., Lewis D. et al. *Global study of Primary Immunodeficiency diseases (PI) – diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation*. In: Immunol. Res., 2011, nr. 51, p. 61–70.

CZU: 616.233-007.271-053.2

## SINDROMUL BRONHOOBSTRUCTIV LA COPII

Tatiana GORELCO<sup>1</sup>, Ecaterina STASIP<sup>2</sup>,  
Tatiana CULEȘIN<sup>2</sup>, Victor GORELCO<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului,

<sup>2</sup>Departamentul Pediatrie, IP USMF Nicolae Testemițanu

## Introducere

Sindromul bronhoobstructiv este o stare patologică legată de deteriorarea permeabilității bronhiilor, ca urmare a îngustării sau ocluziei lor. Acest sindrom nu este un diagnostic de sine stătător, întâlnindu-se mai frecvent și evoluând deosebit de grav la copiii de vârstă fragedă.

## Scopul studiului

Scopul acestei cercetări este stabilirea cauzelor și a variantelor evolutive ale sindromului bronhoobstructiv la copii.

## Material și metode

În perioada 2016–2017, în secția de alergologie a Institutului Mamei și Copilului (IMC) au fost internați în mod urgent 164 de copii cu sindrom bronhoobstructiv nediferențiat. Vârsta copiilor varia de la 3 luni la 6 ani. La 24 (14,6%) de copii, sindromul bronhoobstructiv a fost înregistrat primar, ceilalți pacienți dezvoltau al 3-lea – al 5-lea episod de obstrucție bronșică. Anamneza alergologică agravată a fost depistată în 68% de cazuri.

Toți pacienții au fost expuși examenului clinic și celui paraclinic, ce includea hemoleucograma, radiografia toracelui; la copiii mai mari de 4 ani – spirometria, examinarea imunologică (aprecierea nivelului de Ig E, A, M, G; IgM, IgG *Mycoplasma*, *Chlamydia pn.*, testului Phadiatop); în unele cazuri – esofagogastroduodenoscopia, ecografia cordului.

## Rezultate obținute

La 12 copii cu sindrom bronhoobstructiv primar a fost diagnosticată bronșiolită acută, la 4 – tuse convulsivă, la 3 – astm bronșic, iar la ceilalți 5 copii – pneumonie. La pacienții cu sindrom bronhoobstructiv recidivant, în 61,4% cazuri (86 copii) a fost depistat astm bronșic atopic, la 11,4% (16) pacienți – boală de reflux gastroesofagian, la 12,8% (18 copii) – pneumonie dezvoltată pe fond de hipo-IgA-emie, iar la 20 de copii (14,3%) a fost diagnosticată starea de weezing recurent.