

Concluzie:

În cadrul studiului caz-control au fost conturate fenotipurile sindromului obstructiv la copii < 5 ani: fenotipul sindromului obstructiv de geneză infecțioasă se caracterizează prin dispnee mixtă ($p < 0,0001$), pneumonii și bronșiolită ($p < 0,0001$), asociate cu semne extra-respiratorii, așa ca febră ($p < 0,05$), somnolență ($p < 0,05$) și agitație psiho-motorie ($p < 0,05$). Pentru copiii cu sindrom obstructiv de geneză atopică sunt sugestive dispneea expiratorie ($p < 0,0001$) și accesele de tuse uscată nocturne ($p < 0,0001$), în asociere cu maladii alergice, așa ca alergia alimentară, alergia medicamentoasă, dermatita atopică/eczema și polinoza/rinita alergică.

Bibliografie

1. Bisgaard H., Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol*

2007;42:723-8.

2. Caudri D, Wijga A, CM AS., et al. Predicting the long – term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J. Allergy Clin Immunol* 2009; 124:903-10e1-7.

3. Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *Practitioner* 2007;251:20,2–5.

4. Global Initiative for Asthma, 2014

5. Howard M, Corneli, Josef J, Richard. Holubcov et al. Bronchiolitis Clinical Characteristics associated with hospitalization and length of stay. *Pediatric Emergency Care* 2012, Vol.28,(2) P 99-103.

6. Pedersen S. Preschool asthma-not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J.* 2007;16:4–6.

7. Sly PD, Boner AL., Bjorksten B, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372:1100-6.

© Mariana Sprincean, Natalia Barbova, Natalia Ușurelu, Elena Halabudenco, Ludmila Ețco, Viorica Secieru, Veronica Nour, Sacara Victoria, M. Stratila

Mariana Sprincean^{1, 2}, Natalia Barbova^{1, 2}, Natalia Ușurelu¹, Elena Halabudenco¹, Ludmila Ețco^{1, 2}, Viorica Secieru¹, Veronica Nour¹, Sacara Victoria¹, M. Stratila¹

ROLUL CONSULTULUI MEDICO-GENETIC ÎN PROFILAXIA BOLILOR GENETICE PRIN DIAGNOSTIC CITOGENETIC PRENATAL

¹ - IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

² - Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

SUMMARY

THE ROLE OF MEDICAL-GENETIC COUNSELING IN THE PROPHYLAXIS OF GENETIC DISEASES BY PRENATAL CYTOGENETIC DIAGNOSIS

Key words: genetic counseling, prophylaxis, prenatal cytogenetic diagnosis, genetic diseases.

Background: *The role of genetic counseling in the prevention system of genetic diseases is emphasized in the study. The main prophylaxis measures and prenatal cytogenetic diagnosis methods applied to pregnant women of risk group are identified by authors.*

The scope of the work is to highlight the role of genetic counselling and PCD for identification of chromosomal abnormalities in fetuses at early stages of intrauterine development.

Materials and methods: *The process of investigation included the prospective medical – genetic counselling with the purpose of identification of the target group consisting in 13532 pregnant women of the risk-group, being prescribed to be examined in CRHMG, in the period 2005-2015; a) group I: 5662 (41,8 ± 0,4%) - pregnant women from medium and high risk group; b) group II: 7870 (58,2 ± 0,4%) - pregnant women from low risk group.*

Results: *In the structure of fetal chromosomal abnormalities, diagnosed in fetus until 22 weeks of gestation, the most common is Down syndrome - 88 cases (1,6±0,18%), Edwards syndrome - 24 cases (0,4±0,09%) and Patau syndrome - 9 cases (0,2±0,06%), Turner syndrome - 8 cases (0,16±0,05%), Klinefelter syndrome - 11 cases (0,2±0,07%), triple X syndrome - 6 fetuses (0,1±0,05%), triploidy - 6 fetuses (0,1±0,05%) and 37 fetuses (0,6±0,1%) with other structural chromosomal syndromes. The research and evaluation of results of cytogenetic prenatal diagnosis – karyotyping, allowed prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in 189 cases, which was 3,3±0,3% of total amount of pregnant women who carried out DPC in concerned period.*

Conclusions: *The medical-genetic counseling and the method of CPD contributes to reducing the frequency of chromosomal abnormalities in newborns.*

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ МЕТОДОМ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Ключевые слова: *медико-генетическое консультирование, профилактика, пренатальная цитогенетическая диагностика, генетические болезни.*

В исследовании показана роль медико-генетического консультирования в системе предупреждения генетических заболеваний. Определены основные меры профилактики и методы пренатальной диагностики у беременных из группы риска.

Материал и методы: *В ретро- и проспективное исследование было включено 13532 беременных женщин из „группы риска”, направленных для медико-генетического консультирования в ЦРЗМГ в 2005-2015 годах.*

Результаты: *Амниоцентез с исследованием кариотипа плода определил численные и структурные хромосомные аномалии плодов у 189-и пациенток (3,3±0,3%). Из них: синдром Дауна (n=88, 1,6±0,18%), синдром Патау (n=49, 0,2±0,06%), синдром Эдвардса (n=24, 0,4±0,09%), синдром Тернера (n=8, 0,16±0,05%), синдром Клайнфельтера (n=11, 0,2±0,07%), другие хромосомные аномалии (n=37, 0,6±0,1%).*

Выводы: *Применение медико-генетического консультирования и методов пренатальной диагностики (ВЗИ плода, биохимический скрининг, кариотипирование) позволили снизить частоту хромосомных аномалий и врожденных пороков развития.*

Consultul medico-genetic reprezintă una dintre cele mai răspândite și eficiente metode de diagnostic și profilaxie a patologiilor congenitale și ereditare. În sistemul de preîntâmpinare al bolilor ereditare, consultul medico-genetic este considerat pilonul ce unește strâns diferite aspecte din domeniile medicale, genetice, psihologice, pedagogice și sociale. Problematika profilaxiei malformațiilor congenitale este una foarte complexă și actuală la etapa de azi a dezvoltării științei medicale și geneticii. Această problemă este determinată de frecvența înaltă a malformațiilor congenitale și a bolilor ereditare la nou-născuți. Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății, anual se nasc circa 7,5 mln. de copii cu grave malformații congenitale, anomalii cromozomiale și boli genetice [7]. Conform datelor Registrului Național al Malformațiilor Congenitale (CSRGM), incidența malformațiilor congenitale și a anomaliilor cromozomiale la 1000 de nou-născuți în perioada 2006-2010 a înregistrat o medie de 18,92%, iar în anii 2010-2014 media a fost de 17,49%. În structura cauzelor mortalității infantile în anii 2007-2008 malformațiile congenitale s-au plasat pe al doilea loc, constituind 25,2 % în anul 2007 și 32,1 % în anul 2008 din numărul total al copiilor sub un an de viață, iar în anul 2012 - pe primul loc [4]. Impactul major al frecvenței acestor stări patologice la copii se explică prin faptul că influența anumitor factori teratogeni și mutageni pe parcursul perioadelor precoce ale ontogenezei generează apariția modificărilor genotipice și fenotipice la fete.

Consultul medico-genetic reprezintă veriga principală în complexul metodelor indirecte de examinare a femeii gravide cu țel de profilaxie a bolilor ereditare și a patologiilor malformative fetale [8]. Scopul consultului medico-genetic constă în determinarea prognosticului

nașterii unui copil cu patologii ereditare și congenitale, în explicarea posibilității unei evoluții nefavorabile a sarcinii și în ajutorul femeii (familiei), în cazul confirmării acesteia, ca să ia o decizie vizavi de nașterea copilului. Un rol aparte în cadrul consultului medico-genetic acordat femeilor însărcinate revine diagnosticului genetic prenatal pentru malformații congenitale și anomalii cromozomiale, care se realizează la nivel populațional prin intermediul testelor de screening biologic și ecografic, precum și utilizând tehnologii de diagnostic prenatal citogenetic și molecular-genetic.

Diagnosticul anomaliilor cromozomiale, utilizând tot arsenalul de biotehnologii, trebuie efectuat în perioada prenatală [2, 6]. Esența și valoarea diagnosticului prenatal citogenetic sunt determinate în special de informația cu privire la genotipul și manifestările fenotipice la fete și evitarea nașterii copiilor cu patologii genetice. Aceste aspecte sunt analizate din toate punctele de vedere luându-se în considerare prognosticul vital, calitatea vieții. În unele situații și cazuri când sunt diagnosticate patologii grave la făt incompatibile cu viața, avortul terapeutic poate și trebuie să devină o soluție salvatoare, deoarece mai important este să trăiești, dar să trăiești sănătos. Decizia de a păstra sau nu sarcina revine cuplului, părinților și/sau viitoarei mame. Metodele de diagnostic prenatal citogenetic sunt considerate niște teste sigure, aplicate pe scară largă, iar specialistul, medicul genetician în cadrul consilierii medico-genetice informează corect și complet, pe înțelesul persoanei investigate, rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații [10, 13]. În cadrul consultului medico-genetic prenatal al bolilor ereditare în relația medic-pacient se impune respectarea principiilor bioetice de bază.

Diagnosticul pentru anomalii cromozomiale fetale se realizează la nivel populațional prin intermediul tehnologiilor de diagnostic citogenetic prenatal. Dintre metodele invazive de diagnostic prenatal cel mai frecvent se indică amniocenteza, cu studiul cariotipului fetal la a 16–18 s. a. Cunoașterea și efectuarea testărilor prenatale în I și al II-lea trimestru de sarcină trebuie să devină prioritară. Este cunoscut faptul că 5-10% de copii cu anomalii cromozomiale se nasc în familiile din „grupul de risc”, iar 95% - 90% în familiile care nu au avut indicații pentru efectuarea unui consult medico-genetic [4, 9]. Aceasta se explică prin faptul că în orice familie și cuplu sănătos, gradul de risc genetic este de 3-5 %. Oricine poate, accidental, intra în categoria de risc genetic sporit, iar implicarea unui specialist și respectarea indicațiilor acestuia de către femeia însărcinată justifică necesitatea efectuării testelor prenatale. Screeningul prenatal oferă posibilitatea diagnosticării timpurii a afecțiunilor fetale grave la termene precoce de sarcină. Totodată, permite selectarea unui anumit grup de gravide pentru diagnosticul prenatal invaziv – amniocenteza, prin cercetarea citogenetică a culturilor de amniocite fetale [5, 11].

Diagnosticul citogenetic prenatal are o însemnătate excepțională pentru consultul medico-genetic, deoarece permite trecerea de la probabilitate la prognosticul concret al sănătății copilului în grupele cu risc genetic înalt pentru anomalii cromozomiale. Selecția gravidelor pentru diagnosticul prenatal citogenetic este efectuată de medicii geneticieni conform indicațiilor clinice: vârsta avansată a genitorilor, nașterea anterioară a unui copil cu patologii cromozomiale, cu malformații congenitale unice sau multiple, părinți purtători de aberații cromozomiale echilibrate sau mozaici, markeri ecografici pentru patologia cromozomială, acțiunea factorilor mutageni asupra embrionului în primul trimestru de sarcină, cupluri cu avorturi spontane repetate în anamneză etc.[3].

Pornind de la aspectele sus-menționate, **scopul lucrării** de față constă în evidențierea rolului consultului medico-genetic în profilaxia bolilor genetice prin diagnostic citogenetic prenatal și identificarea anomaliilor cromozomiale la etapele timpurii de dezvoltare intrauterină. În vederea atingerii scopului definit, au fost formulate următoarele **obiective**:

1. Diagnosticarea cât mai timpurie (până la 16 s.a.) a markerilor pentru anomalii cromozomiale la feteși în baza datelor examenului clinico-genealogic, ecografic, screeningului biochimic în vederea indicării analizei citogenetice (DCP cu studiul cariotipului fetal);

2. Determinarea incidenței anomaliilor cromozomiale la feteși diagnosticate prenatal în perioada primelor 21 săptămâni de gestație;

3. Evaluarea rezultatelor diagnosticului prenatal genetic invaziv la gravide în primele două trimestre de sarcină și studierea structurii anomaliilor cromozomiale fetale;

4. Elaborarea algoritmilor de profilaxie și diagnostic genetic al femeilor însărcinate din grupul de risc în cadrul consultului medico-genetic.

Materiale și metode. În procesul investigației s-a recurs la consultul medico-genetic prospectiv, care a avut drept scop identificarea grupului-țintă – 13 532 de femei însărcinate din grupul de risc, trimise spre examinare în Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală din cadrul Institutului Mamei și Copilului, în perioada 2005-2015. Dintre acestea, 5662 (41,8 ± 0,4%) de femei au efectuat diagnosticul citogenetic prenatal (DCP): amniocenteza și biopsia de vilozități coriale. Pacientele au fost împărțite în două loturi clinice:

- Lotul I – 5662 (41,8 ± 0,4%) gravide din grupul de risc genetic mediu și sporit, cu antecedente eredocolaterale și obstetricale agravate (gradul de risc > 6 %);

- Lotul II – 7870 (58,2 ± 0,4%) gravide din grupul de risc genetic mic (gradul de risc < 6 %).

În timpul consultului medico-genetic al gravidelor a fost colectată informația necesară referitoare la datele anamnestice care au permis alcătuirea pedigree-ului, arborelui genealogic al fiecărei familii. Culegerea datelor anamnestice (anamneza eredocolaterală, obstetricală), studiul datelor de laborator și al testelor genetice au permis calcularea gradului de risc genetic la categoriile de femei investigate.

Criteriile de selecție a gravidelor în grupul de risc mediu și sporit au fost: evoluția nesatisfăcătoare a sarcinii - femei cu anamneza obstetricală agravată, sarcini stopate în evoluție, anembrionie, avorturi spontane în anamneză, oligo- și polihidramnios; markeri ecografici pentru aberații cromozomiale; vârsta avansată a părinților (maternă peste 35 ani, paternă peste 40 ani); prezența în familie a unor copii cu retard psihic și fizic; unul din părinți este purtător de aberație cromozomială structurală echilibrată; nașterea copiilor cu malformații congenitale, defecte de tub neural, spina bifida; acțiunea radiației ionizante în timpul sarcinii; utilizarea unor remedii medicamentoase cu risc posibil de dezvoltare a MC, în perioada periconcepțională etc.

Pentru diagnosticarea anomaliilor cromozomiale la feteși s-a propus utilizarea în complex a metodelor de diagnostic prenatal, atât cele invazive cât și cele neinvazive, care s-au completat reciproc una pe cealaltă.

Examenul ecografic s-a indicat tuturor femeilor însărcinate pentru determinarea exactă a termenului sarcinii, aprecierea dezvoltării fetale și diagnosticarea patologiilor malformative fetale, corelându-se datele acestuia în mai multe etape de examinare. Ultrasonografia fătului s-a efectuat la termene informative de vizualizare a anomaliilor fetale și a markerilor ecografici pentru aberații cromozomiale: la 11 – 13s.a.+6 z., la 16 – 18 s.a. și la 20 – 21 s.a.

Diagnosticul citogenetic prenatal - amniocenteza cu studiul cariotipului fetal - s-a efectuat la 4731 de gravide din grupul de risc mediu și sporit la a 16 – 18-a s. a.

Rezultate și discuții: Gravidele din grupul de risc s-au adresat pentru consult medico-genetic la indicațiile medicului de familie și ginecologului, conform

programului UNIC al asigurării obligatorii de asistență medicală. Vârsta femeilor din grupul de risc mediu și sporit incluse în studiu a fost cuprinsă între 17 și 44 ani (media 26,1±5,3 ani). Termenul sarcinii la momentul adresării la specialistul genetician a fost de la 6 s.a. până la 22 s.a. (media 14±5,1 s.a.).

Tabelul 1

Distribuția gravidelor conform vârstei

Loturile de studiu	Vârsta, ani								
	17 – 24 ani		25 – 29 ani		30 – 35 ani		36 – 44 ani		Vârsta medie
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	M±m %
Lotul I (n = 5662)	773	13,6	1186	20,9	2264	40,0	1439	25,5	31 ± 5,6
Lotul II (n = 7870)	2991	38,0	3183	40,4	1656	21,1	40	0,5	23 ± 4,8

Se știe că există o corelație între vârsta gestantei și riscul apariției anomaliilor cromozomiale la fetuși. Acest fapt ne-a determinat să divizăm gravidele din cele două loturi de studiu conform criteriului de vârstă. Observăm din tabel că mai mult de jumătate din femei au vârsta între 25 – 35 ani (lotul I – 60,9 % și 61,5 % - lotul II). În lotul I se înregistrează o tendință

de creștere a numărului de paciente cu vârsta de 30-35 ani (40,0%) și 36-44 ani (25,5%), în timp ce lotul II include cel mai numeros grup de gravide sub 29 ani. Astfel, cea mai mare cotă a pacienților cercetate din lotul II au avut vârsta de 25-29 de ani cu 40,4%, urmată de categoria de vârstă 17-24 ani cu 38,0% cazuri (figura 1).

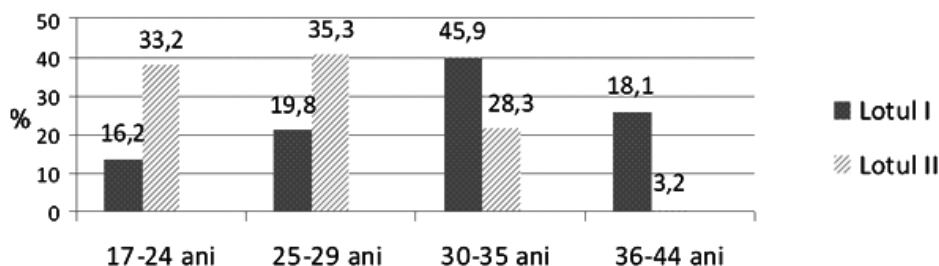


Fig. 1. Distribuția gravidelor conform vârstei

Atragem atenția asupra faptului că în familiile și cuplurile practic sănătoase gradul de risc genetic este de 3-5 % [1]. Oricine poate accidental intra în categoria de risc genetic sporit, iar implicarea unui specialist și respectarea indicațiilor acestuia de către femeia în-

sărcinată justifică necesitatea efectuării testelor genetice prenatale.

În pofida acestor argumente bine cunoscute, doar 11% din femeile investigate au fost consultate preconcepțional de către genetician în scop profilactic,

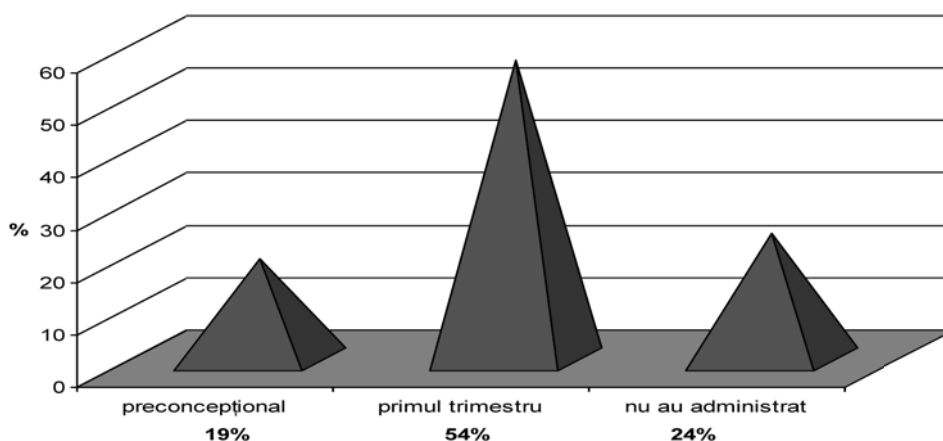


Fig.2. Folosirea acidului folic de către gravide

iar la indicațiile specialistului acestea și încă 8 % de femei au utilizat acid folic înainte de conceperea sarcinii. Astfel, din studiul efectuat de noi, doar 19% din gravide au luat acid folic (400 - 800 $\mu\text{g}/\text{zi}$) înainte de conceperea sarcinii, 57 % în primul trimestru de sarcină și 24 % de femei însărcinate nu au folosit acid folic în timpul gravidității pre- și postconcepțional (fig. 2.).

Un alt aspect important este că luarea preconcepțională a acidului folic în doze profilactice preîntâmpină apariția defectelor de tub neural, spina bifida etc. [5]. Potrivit rezultatelor cercetărilor de specialitate, deficitul folatului activ la femei în perioada preconcepțională și în primul trimestru de gestație induce dezvoltarea anomaliei de dezvoltare ale sistemului nervos central, anencefalie, și alte malformații folat dependente, inclusiv MC de cord [2, 6].

Examenul ecografic efectuat până la termenul de 22 săptămâni de gestație a permis identificarea prenatală a markerilor pentru aberații cromozomiale, depistarea patologiilor malformative fetale, ca și a diverselor anomalii de dezvoltare a sistemelor și organelor la făt. USG fătului s-a efectuat gravidelor incluse în studiu la termene informative de vizualizare a patologiilor malformative fetale: la 12-14 s.a., 17-18 s.a. și

20-21 s.a. S-a demonstrat că ecografia fătului efectuată la termenul de 11- 14 s.a. este informativă în vederea diagnosticării unor markeri ecografici specifici pentru malformații la făt și aberații cromozomiale în 86% cazuri.

Astfel, datorită examenului ecografic efectuat la gravide (loturile I și II) în mai multe etape de examinare, la termene informative de vizualizare a anomaliei de dezvoltare și markerilor ecografici pentru aberații cromozomiale (12-14 s.a., 17-18 s.a. și 20-21 s.a), au fost diagnosticate patologii fetale grave.

Diagnosticarea malformațiilor fetale grave, datele screeningului biochimic (valorile crescute sau micșorate ale alfa-fetoproteinei serice a gravidei) și ultrasonografic (markerii ecografici pentru patologii cromozomiale: îngroșarea pliului nucal, oasele nazale slab vizualizate, chisturi în plexul coroidal, ventriculomegalie, oligo- și polihidramnios ș. a.) au fost indicații directe pentru aplicarea metodelor invazive de diagnostic prenatal, însoțite de riscuri pentru sarcină de până la 0,6%. Diagnosticul prenatal genetic invaziv – amniocenteza cu studiul cariotipului fetal au fost supuse 5479 ($40,5 \pm 0,4\%$) de gravide din lotul I de studiu.

Tabelul 2

Metodele diagnosticului prenatal, anii 2005 - 2015

Metoda invazivă utilizată	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Biopsia corionului	22	24	19	21	29	27	3	7	14	9	8	183
Amniocenteza	305	369	434	482	398	389	443	531	616	764	748	5479
Total	327	393	453	503	427	416	446	538	630	773	756	5662

Din tabelul 2 se poate observa că, pe parcursul anilor 2005-2015 în Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală au fost efectuate 5662 de investigații citogenetice prenatale, dintre care: a) biopsia vilozităților corionului - 183 proceduri și b) amniocenteza – 5479 de investigații.

Anomaliile cromozomiale reprezintă modificări genetice care se produc ca rezultat al unor mecanisme cromozomiale specifice: segregare anormală a cromozomilor în meioză sau în mitoză, recombinare intercromozomială aberantă, reparare greșită a rupturilor cromozomilor. Astfel, menționăm încă un aspect foarte important, și anume că anomaliile cromozomiale se pot produce spontan ca urmare a mutațiilor „de novo”.

Diagnosticarea anomaliei cromozomiale la feteși prin metode citogenetice cu studiul cariotipului fetal al culturilor de amniocite a contribuit la depistarea abaterilor în cariotipul fetal înainte de nașterea acestora. În tabelul ce urmează sunt prezentate cazurile de anomalii cromozomiale fetale identificate pe parcursul anilor 2005-2015 la 189 ($3,34 \pm 0,3\%$) de gravide.

Din tabelul 3 se poate observa că, din numărul total de femei incluse în studiu, cele mai multe anomalii cromozomiale sunt aneuploidiile, dintre care

trisomiile autosomale sunt cele mai frecvente: sindromului Down îi revin 88 ($1,6 \pm 0,2\%$) cazuri, sindromului Patau – 9 ($0,2 \pm 0,06\%$) cazuri și sindromului Edwards – 24 ($0,4 \pm 0,09\%$) cazuri. Au fost diagnosticate și anomalii gonosomale: sindromul Turner – 8 ($0,17 \pm 0,06\%$) cazuri și sindromul Klinefelter – 11 ($0,2 \pm 0,07\%$) cazuri. Pe parcursul anilor 2005–2015, au fost diagnosticați prenatal 6 ($0,1 \pm 0,05\%$) feteși cu triploidii și 37 ($0,6 \pm 0,1\%$) feteși cu alte sindroame cromozomiale structurale.

În situațiile când este diagnosticată o anomalie cromozomială numerică sau structurală incompatibilă cu viața avortul terapeutic poate fi o opțiune, îndreptățită juridic, dar controversată din punct de vedere etico-moral. În cadrul consultului medico-genetic aceste aspecte au fost analizate din toate punctele de vedere luându-se în considerare prognosticul vital, calitatea vieții. Pacientelor li s-a oferit consiliere medico-genetică. Decizia de a păstra sau nu sarcina a revenit cuplului și/sau viitoarei mame.

Screeningul prenatal oferă posibilitatea diagnosticării timpurii a afecțiunilor fetale grave la termene precoce de sarcină, totodată, permite selectarea unui anumit grup de gravide pentru diagnosticul prenatal

invaziv – de exemplu amniocenteza, fiind una dintre cele mai eficiente resurse medicale de preîntâmpinare a nașterii copiilor cu patologii genetice (sindromul Down și alte aberații cromozomiale) a fost indicată

gravidelor cu risc genetic înalt. Procedeele de diagnostic citogenetic prenatal au permis depistarea patologiei cromozomiale la feteși în perioade timpurii de dezvoltare intrauterină (16 – 18 s.a.), fără a dăuna sănătății mamei.

Tabelul 3

Dinamica anomaliilor cromozomiale diagnosticate prenatal în anii 2005 - 2015

Anomalia cromozomială	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total/ media
	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	abs, (%)	M±m %
Sindr. Down	3 (1,6)	7 (3,7)	7 (3,7)	4 (2,1)	5 (2,6)	5 (2,6)	5 (2,6)	10 (5,3)	14 (7,4)	15 (7,9)	13 (6,9)	88 (1,6±0,2)
Sindr. Patau	1 (0,5)	-	2 (1,1)	-	-	2 (1,1)	1 (0,5)	-	1 (0,5)	2 (1,1)	-	9 (0,2±0,06)
Sindr. Edwards	-	4 (2,1)	3 (1,6)	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,5)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,5)	4 (2,1)	24 (0,4±0,09)
Sindr. Turner	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	-	-	-	1 (0,5)	-	8 (0,1±0,06)
Sindr. Klinefelter	2 (1,1)	-	3 (1,6)	2 (1,1)	-	-	1 (0,5)	-	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	11 (0,2±0,07)
Triplo-X	-	-	-	-	-	1 (0,5)	-	3 (1,6)	-	1 (0,5)	1 (0,5)	6 (0,1±0,05)
Triploidii	2 (1,1)	-	-	1 (0,5)	1 (0,5)	-	1 (0,5)	-	-	1 (0,5)	-	6 (0,1±0,05)
Alte anom. cromozom	4 (2,1)	2 (1,1)	4 (2,1)	1 (0,5)	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,1)	5 (2,6)	3 (1,6)	6 (3,2)	6 (3,2)	37 (0,6±0,1)
TOTAL	13 (6,9)	15 (7,9)	20 (10,6)	12 (6,3)	10 (5,3)	13 (6,9)	11 (5,8)	21 (11,1)	21 (11,1)	28 (14,8)	25 (13,2)	189 (3,3±0,3)

Studiul realizat ne-a permis să utilizăm și să adaptăm, în cadrul consultului medico-genetic, unii algoritmi de profilaxie și diagnostic genetic al femeilor în-

sărcinate din grupul de risc pentru malformații congenitale și anomalii cromozomiale, la condițiile noastre de activitate.

Algoritmul diagnosticului prenatal

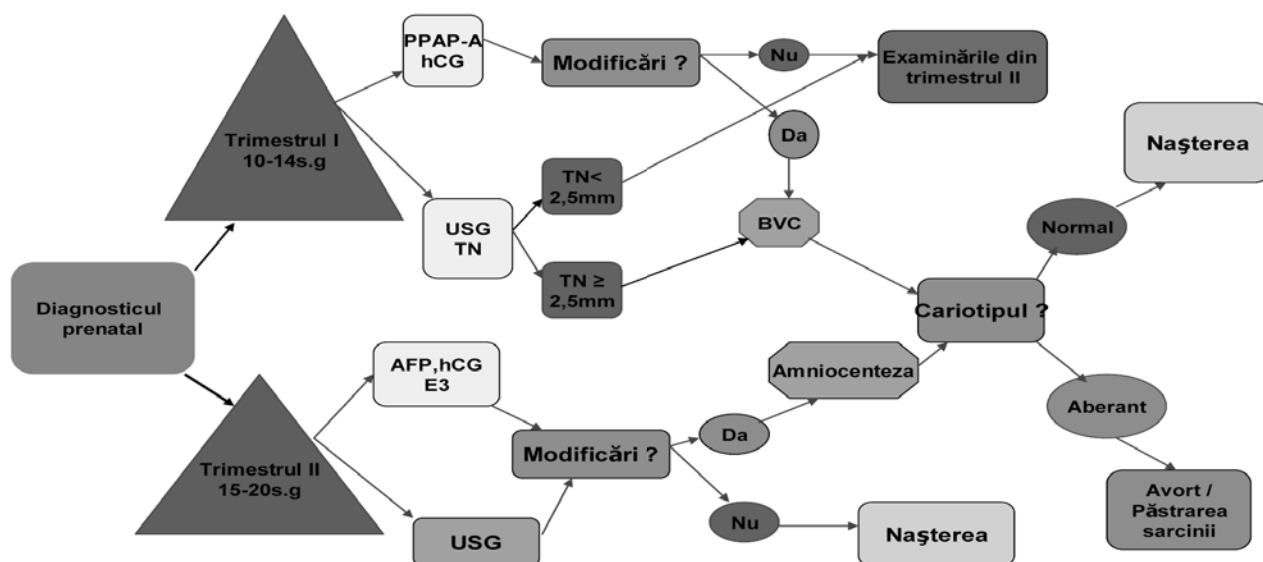


Fig. 4 Algoritmul diagnosticului prenatal pentru anomalii cromozomiale

Etapele algoritmului prezentat au facilitat conduita gravidelor din grupul de risc, care s-au adresat pentru consult medico-genetic. Femeile însărcinate au fost informate, consiliate și investigate în scopul diagnosticării patologiilor fetale grave încă începând cu cele mai timpurii perioade de dezvoltare ontogenetică. În cadrul consilierii medico-genetice s-a atras atenția pacientelor că măsurile profilactice efectuate înainte de concepere și în primul trimestru de sarcină sunt necesare pentru prevenirea apariției anomaliilor de dezvoltare și malformațiilor congenitale.

Potrivit principiilor sale de bază, asistența medico-genetică, inclusiv diagnosticul prenatal, trebuie prestate celor ce au nevoie de ea, potrivit cu indicațiile medicale, indiferent de nivelul veniturilor acestora și altor condiții sociale și juridice. Diagnosticul prenatal (DP) se bazează pe principiul benevol. Esența și valoarea diagnosticului prenatal sunt determinate în special de informația cu privire la genotipul și manifestările fenotipice la fetuși și evitarea nașterii copiilor cu patologii genetice. Aceste aspecte sunt analizate din toate punctele de vedere luându-se în considerare pronosticul vital, calitatea vieții.

Consultul medico-genetic trebuie să anticipeze diagnosticul prenatal. Medicul genetician oferă femeii (cuplului) informația clinică ce se referă la afecțiunea discutată, evoluția bolii, inclusiv termenele de manifestare [3]. După confirmarea diagnosticului, orice decizie luată de femeie sau de cuplu, trebuie primită cu respect și ocrotită în limitele drepturilor familiei și normelor juridice ce determină principiile sociale și culturale ale fiecărei țări. Doar părinții, și în nici un caz lucrătorii medicali, iau decizii în privința sorții fătului. Consultul medico-genetic repetat se efectuează la indicații în cazul diagnosticului prenatal invaziv și altor teste genetice neinvazive și de laborator. În modul corespunzător, familia primește informații complete și semnează „Acordul informat cu privire la investigația sau testul genetic”, iar medicul genetician în activitatea sa clinică se conduce de principiile de bază.

Concluzii:

1. Consultul medico-genetic și metodele diagnosticului prenatal citogenetic (cariotiparea fetală) contribuie la diminuarea frecvenței anomaliilor cromozomiale la nou-născuți.

2. Datorită metodelor de profilaxie secundară a patologiilor genetice a fost posibilă preîntâmpinarea nașterii a 189 (3,3±0,3%) copii cu anomalii cromozomiale, diagnosticate prenatal până la 21 săptămâni de gestație.

3. În structura anomaliilor cromozomiale fetale, diagnosticate la făt până la 22 s.a., cele mai frecvente sunt sindromul Down - 78 cazuri (1,6±0,18%), sindromul Edwards - 24 cazuri (0,4±0,09%), sindromul Klinefelter - 11 cazuri (0,2±0,07%) și anomaliile cromozomiale structurale - 37 cazuri (0,7±0,12%).

4. Metodele diagnosticului citogenetic prenatal sunt considerate niște teste sigure, aplicate pe scară largă, iar specialistul, medicul genetician în cadrul consultului medico-genetic trebuie să informeze corect și complet, pe înțelesul persoanelor implicate, despre rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații.

Bibliografie

1. Barbova N., Egorov V., Halabudenco E., Sprincean M., Strătilă M. Monitoring of congenital anomalies in the population of Republic of Moldova. The Xth International Congress of Geneticists and Breeders. Chișinău, 2015, p.32. ISBN 978-9975-933-56-8.

2. Kobelka C., Mattman A., Langlois S. An evaluation of the decision-making process regarding amniocentesis following a screen-positive maternal serum screen result. *Prenat Diagn* 29, 2009, p. 514–519.

3. Moreira C., Muggli E., Halliday J. Prenatal Diagnostic Testing in Victoria 2007. Murdoch Childrens Research Institute and Victorian Perinatal Data Collection Unit, Department of Human Services: Melbourne, 2008, p. 254-266.

4. Morris J., Alberman E. Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *BMJ* 339, 2009, p. 3794-3813.

5. National Human Genome Research Institute. The Johns Hopkins University/National Human Genome Research Institute Genetic Counseling Training Program: Introduction. 2012. Retrieved from <http://www.genome.gov/10001156>.

6. Raymond F., Whittaker J., Jenkins L., Lench N., Chitty L. Molecular prenatal diagnosis: the impact of modern technologies. *Prenat. Diagn.* 2010, 30(7), p. 674–681.

7. Situația copiilor din Republica Moldova în anul 2008. [cit.: 24 Decembrie, 2014]; Disponibil pe Internet: <http://www.statistica.md/newsview.php?l=ro&idc=168&id=2623>.

8. Sprincean M. Medical-genetic counseling in the light of global biotechnology progress. In Current Opinion in Biotechnology. European Biotechnology Congress 2013, 16-18 May 2013, Bratislava, Slovakia. Volume 24, July 2013, Supplement 1, Page S37. 5-Year Impact Factor: 9.006.

9. Sprincean M., Barbova N., Strătilă M., Halabudenco E., Nour V., Secieru V., Ceboatarescu A. Consultul medico-genetic – aspecte ale profilaxiei malformațiilor congenitale la gravidele din grupul de risc. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2011, nr. 2 (50), p.21-28.

10. Stratulat P., Moșin V., Stratila M., Ușurelu N., Sacara V., Barbova N., Sprincean M. Malformațiile congenitale / Manual elab. sub red. Petru Stratulat, Stratila Mihai. Chișinău, 2011, 120 p.

11. Zhong X., Hahn S., Holzgreve W. Prenatal iden-

tification of fetal genetic traits. *Lancet*, 2011, 357(9252), p. 310–331.

12. Бочков Н.П. Медико-генетическое консультирование по поводу мутагенных и тератогенных воздействий / Н.П. Бочков, Т.А. Рослова, И.И. Якушина // *Медицинская генетика*, 2009, Т. 8, № 1. с. 5.

13. Кречмар М.В. Особенности пренатально-

го медико-генетического консультирования / М.В. Кречмар // *Журн. акушерства и женских болезней*. 2007, Т. 1, вып. 1.-е. с.16-20.

14. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Баранова. 2-е изд. Москва, 2007, 416 с.

© Lilia Sinițina, V. David, V. Petrovici, Șt. Samciuc, V. Boian, G. Boian

Lilia Sinițina, V. David, V. Petrovici, Șt. Samciuc, V. Boian, G. Boian
**EVALUAREA PARTICULARITĂȚILOR MORFOPATOLOGICE PRIN METODE CLASICE ȘI MOLECULARE
LA COPII CU VICII CONGENITALE INTESTINALE**

IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

**EVALUATION OF MORPHOPATHOLOGIC PARTICULARITIES THROUGH CLASSICAL AND MOLECULAR METHODS
IN CHILDREN WITH CONGENITAL INTESTINAL MALFORMATIONS**

Key words: Congenital intestinal malformations, morphopathologic particularities, nerve plexus, primary monoclonal antibodies.

Background. *There are numerous clinical cases that demonstrate chronic colostasis and megacolon, when intestinal nerve plexus are present, having however defective anatomical and structural histopathological peculiarities. A research at molecular level of immunohistochemical expression of neurotrophic monoclonal antibodies presents an interest.*

Material and methods. *The study material was intestinal tissue samples taken intraoperatively from 117 patients who underwent surgery on congenital intestinal malformations. There have been used the hematoxylin-eosin and picrofucsin staining methods after van Gieson, trichrome Masson and primary monoclonal and polyclonal Neuron Specific Enolase (NSE), Neurofilament Protein (NFP), Chromogranin A (CGA), Synaptophysin (SYP) and Smooth Muscle Actin (SMA) antibodies.*

Results. *Classical methods of morphopathologic investigation offers a wide range of possibilities for evaluating structural and functional peculiarities of the colon within colon congenital malformations, including peculiarities of colonic nervous apparatus, as well as defining combined colon malformations. However, immunohistochemical researches allow evaluating histopathological particularities at molecular level, making possible the assessment of the resected colon functionality level, especially with regard to the areas visually and intraoperatively healthy.*

Conclusion. *Classical methods have a valuable impact on detecting tissue structures in time and in different variations of congenital structural disturbances, and the use of neurotrophic monoclonal antibodies provides data on neuronal and synaptic structural components, which without doubt promotes the use of these antibodies in differential diagnosis of intestinal transit disorders resulting in megacolon, as well as in assessing the quality of local nervous apparatus at level of resected intestine.*

РЕЗЮМЕ

**ОЦЕНКА MORFOPATOLOGИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛАССИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Ключевые слова: врожденные пороки кишечника, морфопатологические особенности, нервные сплетения, первичные моноклональные антитела.