

sarcină sunt: alimentația necorespunzătoare și consumul mic de lichide per zi, modul sedentar de viață, prezența constipației la rudele de gradul I.

- Se impune necesitatea unei conduite comportamentale și medicamentoase individuale și monitorizare pe parcursul gestației în caz de constipație.

Bibliografie

1. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterol.*, 2006, 131, p.283-311.
2. Beck D. Gastrointestinal Conditions during Pregnancy. *Clin Colon Rectal Surg.*, 2010; 23(2), p. 80-89.
3. Bradley Ch., Kennedy C., Turcea A. et. al. Constipation in Pregnancy. *Obstetrics Gynecology*, 2007, vol.110, N6, p.1351.
4. Cullen G., O'Donoghue D. Constipation and pregnancy. *Best Practice and Research Clinica Gastroenterology*, 2007, vol.21, N5, p.807-818.
5. Derbyshire E., Daires V., Costarely V., Dettmar P. Diet physical inactivity and the prevalence of constipation throughout and after pregnancy *Maternal*

and *Child Nutrition*, 2006, 2, 3, p.127-134.

6. Drossman D. The functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006,130, p.1377-1390.

7. Ducas L., Willett W., Giovannucci E. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98, p.1790-1796.

8. Dumbrava V., Romanciuc I., Turcan S. Criteriile de la Roma III. *Revista Arta Medica* 2007, N2(23), p.30-34.

9. James S., Muir J., Gibsin P. Dietary fibre guide. *Internal Medicine Journal*, 2003, 33, 7, p.291-296.

10. Trottier M., Erebara A., Bozzo P. Traiter la constipation durant la grossesse. *Can Fam Physician.* 2012; 58(8), p.836-838.

11. Бурков С.Г. Запоры беременных: взгляд на проблему. *Рус. Мед. Журн. прил. Болезни органов пищеварения*, 2006, 1, с.28-33.

12. Гвасалия А.Г. Клиническое значение запоров при беременности. Автореф. дис. КМН М., 2004.

13. Шехтман М.М. Руководство по экстрагени- тальной патологии у беременных. М., 2003, с.226-371.

Recepționat 01.09.2012

© Aliona Dobrovolskaia-Catrinici, Veaceslav Moșin, Mihail Stratilă

Aliona Dobrovolskaia-Catrinici, Veaceslav Moșin, Mihail Stratilă
**DETECTAREA PRENATALĂ A ANOMALIILOR CONGENITALE PRIN METODE INVAZIVE ÎN
REPUBLICA MOLDOVA, RISCURI ȘI BENEFICII**
Centrul Național de Sănătate a Reproduserii și Genetica Medicală (CNSRGM)

SUMMARY

PRENATAL DETECTION OF CONGENITAL ANOMALIES BY INVASIVE METHODS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA, RISKS AND BENEFITS

Key words: *prenatal diagnosis, congenital anomalies, amniocentesis*

Background: *Early identification of possible risks regarding congenital malformations on fetus, today, has become a common custom in developed societies, and the necessity for prenatal diagnosis simultaneously increases with the advent tendency to have children after age of 35. Material and methods:* from 1298 pregnant women included in the study, during the years 2009-2011 were subjected to invasive prenatal diagnosis.

Results: *in 28 cases were detected chromosomal aberrations in the fetus. However, during that period, 202 newborns were identified with birth defects, and 70% of children with Down syndrome are born at mothers with age after 35 years.*

Conclusions: *Strict compliance with the provisions of the National Prenatal Guidelines, which stated that pregnant after 35 years is group of the risk, would substantially reduce the number of congenital malformations detected postnatally, and although in three years of invasive prenatal diagnosis was attested successive increase request of this manipulation.*

ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ВЫЯВЛЕНИЯ ВРОЖДЁННЫХ АНОМАЛИЙ МЕТОДОМ ИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА, РИСКИ И ПРЕИМУЩЕСТВО

Ключевые слова: пренатальная диагностика, врождённые аномалии, амниоцентез.

Актуальность: раннее выявление возможных рисков, связанных с врождёнными пороками развития у плода, сегодня стало общепринятым фактом в развитых странах, а потребность пренатальной диагностике, одновременно, увеличивается с повышением тенденции рождения детей после 35 лет.

Материал и методы исследований: 1298 беременных, включённых в исследование, в течение 2009-2011 гг. подверглись инвазивной пренатальной диагностике.

Результаты: В 28 случаях были обнаружены хромосомные аберрации у плода. Тем не менее, в течение этого периода, 202 новорожденных были выявлены с врождёнными дефектами, и 70% детей с синдромом Дауна рождённые от матерей в возрасте старше 35 лет.

Заключение: Строгое соблюдение соответствий положения «Национального Перинатального Руководителя», в котором специфицируется, что беременная после 35 лет входит в группу риска, позволит существенно уменьшить количество врождённых пороков обнаруженных после рождения, не смотря на то, что в течении трёх лет был выявлен последовательный рост потребности в инвазивной пренатальной диагностике.

Introducere

Anomaliile congenitale prezintă una din problemele majore de sănătate publică, fapt ce impune implementarea acțiunilor efective de profilaxie și diagnostic prenatal riguros, care includ consultul genetic, evaluarea markerilor biochimici din sângele gravidei, screeningul și diagnosticul prenatal. Pe plan mondial, interesul pentru profilaxia maladiilor genetice [1], exprimat prin proceduri de screening și diagnostic prenatal, pentru identificarea precoce a malformațiilor și optimizarea asistenței prenatale, cu posibilitatea monitorizării intrauterine a fătului [2, 3] a devenit un obiectiv primordial, totodată îmbinarea asistenței prenatale cu cea preconcepțională a cuplurilor cu risc genetic a căpătat o nouă valoare [4].

Consilierea genetică și diagnosticul prenatal la timp, cu toate dilemele etice pe care le posedă, prezintă garanția unui viitor fără risc a urmașilor afectați de o maladie genetic determinată. Evaluarea opțiunilor de anticipare a maladiilor genetice și evitarea apariției copiilor cu malformații cromozomiale capătă, grație diagnosticului prenatal, o nouă dimensiune, parvenind individualizată și personalizată. În condițiile unei sarcini fiziologice, fără risc de anomalie genetică, valoarea diagnosticului prenatal se poate limita la identificările hormonale din serul matern și ecografii, însă rezultatul acestora nu va furniza date precise, care ar exclude prezența anomaliilor genetice. Riscul unei aberații genetice poate fi atât genetic determinat, cât și prin prezența factorilor predispozanți.

Varietatea tehnicilor în diagnosticul prenatal, și a procedurilor de screening în situații de risc al anomaliilor cromozomiale justifică dezvoltarea unui nivel mai înalt în plan cognitiv al societății, care impune organizarea anumitor condiții de etică a procedurii de diagnostic prenatal. Procedurile invazive, la momentul actual, sunt considerate de elecție în stabilirea

diagnosticului anomaliilor cromozomiale, cu toate că sunt frecvent asociate cu un risc.

Acum trei decenii, sarcina după 35 de ani era considerată o raritate, care astăzi a devenit un obicei comun. Cu cât vârsta viitoareii mame este mai avansată, cu atât crește și riscul apariției malformațiilor congenitale sau a anomaliilor cromozomiale. Gravidelor peste 35 ani, care prezintă un risc de naștere a copiilor cu anomalii genetice, se recomandă efectuarea diagnosticului prenatal pe parcursul a trei trimestre de sarcină, pentru identificarea viciilor congenitale ale fătului: a) examenul ultrasonografic, b) metode citogenetice și cercetări la nivelul ADN-lui, c) screeningul biochimic. Termenele optime pentru diagnosticul prenatal sunt: trimestrul I de sarcină (9-11 săptămâni), când poate fi efectuată biopsia corionului și testele de screening serologic; trimestrul II (16-22 săpt.) când se face amniocenteza și triplul test din sângele matern, care în corelare cu alți parametri (ponderea, vârsta gestațională, diabet zaharat, noxe profesionale și obiceiurile nocive etc), duc la estimarea unui risc [5, 6].

În Republica Moldova, femeia peste 35 ani, odată ajunsă însărcinată, conform Ghidului Național de Perinatologie, este inclusă în grupul de risc și necesită o monitorizare adițională, care va consta din teste specifice pentru depistarea malformațiilor congenitale. Screeningul include determinarea markerilor serici, teste duble, triple sau combinarea lor, investigații USG suplimentare, prelevarea lichidului amniotic prin amniocenteză și neaparat consultul la medicul genetician de la Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Scopul studiului a fost, prin prelevarea materialului genetic fetal, identificarea unor anomalii genetice, și prognozarea evoluției sarcinii și nașterii, precum și implicarea timpurie a unor activități specializate la necesitate.

Obiectivele studiului:

1. Analiza solicitării diagnosticului prenatal invaziv în Republica Moldova prin prisma vârstei gravidelor pe o perioadă a trei ani (2009-2011).

2. Incidența malformațiilor congenitale depistate prenatal și postnatal în funcție de vârsta gravidei.

Materiale și metode:

I. Pacienți:

Studiul a fost efectuat în cadrul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală pe un eșantion de 1298 gravide, care au fost supuse diagnosticului prenatal invaziv în perioada anilor 2009-2011.

Amniocentezei au fost supuse 1 239 gravide, la 59 cazuri respectiv, a fost efectuată biopsia de corion.

Lotul I l-au constituit 651 gravide cu vârsta medie până la 35 ani ;

În lotul II – de comparație, au fost incluse 588 gravide cu vârsta peste 35 ani.

II. Screeningul invaziv citogenetic:

a) Amniocenteza. Procedura de diagnostic invaziv era efectuată transabdominal, în condiții aseptice, sub ghidaj ecografic. Au fost extrase 20 ml lichid amniotic pentru examinarea citogenetică.

b) Biopsia de corion. În condiții aseptice, sub ghidaj ecografic, transcervical, prin aspirația „Portex” a fost absorbit biopsatul din țesutul placentar.

Probele au fost transportate ex-tempore în laboratorul de investigații genetice.

Rezultate și discuții: Timp de trei ani în departamentul genetic al Centrului Național de Sănătate a

Reproducerii și Genetică Medicală, au fost consultate 10021 femei însărcinate, din ele au efectuat analiza citogenetică – 1802 paciente (498 în anul 2009, 613 și 691 în anii 2010 și 2011 respectiv), iar 1298 gravide (12,95% din totalul consultațiilor) au fost supuse testelor prenatale invazive. Din acestea, pe parcursul a trei ani, 1239 (95,45%) au fost amniocenteze, din care câte 398 gravide au fost investigate în anii 2009 și 2010, și 443 în anul 2011. Mai puțin de jumătate din toate investigațiile invazive au fost efectuate la gravide cu vârsta peste 35 ani, care au fost incluse în lotul 2 de studiu. Din 588 amniocenteze efectuate la gravidele peste 35 ani în această perioadă, 198 intervenții s-au efectuat în anul 2009, ceea ce a constituit 49,7% din numărul total, iar în anii 2010 și 2011; 169 (42,4%) și respectiv 221 (49,9%) cazuri. Totodată pe parcursul a trei ani de studiu, în Republica Moldova s-au născut 120462 copii, respectiv 8499 din ei au fost născuți de mame cu vârsta peste 35 ani.

Din numărul total de cariotipuri patologice identificate în perioada de studiu (34 patologii ale cariotipului - 16,8% din totalul patologiilor pre - și postnatale), 27 au fost anomalii cromozomiale numerice, celelalte, fiind anomalii structurale. După indicațiile medicale cu acordul gravidei, spre regret, doar aceste sarcini cu anomalii genetice identificate prenatal au putut fi întrerupte.

Totodată, în această perioadă, s-au născut 202 copii cu aberații cromozomiale, marea lor majoritate (157), fiind diagnosticați cu sindromul Dawn, 42 cu sindromul Turner, 9 cu sindromul Edwards, câte 3 cu sindromul Patau și cu triploidii respectiv (tab.1).

Tabelul 1.

Aberațiile cromozomiale numerice identificate prenatal și postnatal în anii 2009-2011

Depistarea		Patologia/ Sindromul				
		Down	Turner	Edwards	Patau	Triploidii
2009	Prenatală	5	1	1	0	1
	Postnatală	57	15	1	0	0
2010	Prenatală	6	1	2	2	1
	Postnatală	54	13	1	0	0
2011	Prenatală	5	0	1	1	1
	Postnatală	46	12	3	0	0

Deși sindromul Down reprezintă cel mai frecvent tip de anomalie cromozomială atestată pe plan mondial, alte bine-cunoscute aberații sunt sindromul Edward (trisomia 18), care apare o dată la 8.000 de nașteri și sindromul Patau (trisomia 13) cu incidența 1:20.000 de nașteri. Alte anomalii cromozomiale des întâlnite sunt sindromul Turner, ce apare la fetițe cu o incidență de 1:4.000 nașteri și sindromul Klinefelter întâlnit la băieții aproximativ la una din 800 nașteri. Astăzi, se cunosc peste 12.000 astfel de anomalii provocate de o mutație sau o alterare a unei gene, incidența cărora crește exponențial odată cu avansarea vârstei gravidei.

Datele noastre arată că pe parcursul anilor 2009-2011 rata depistării prenatale a aberațiilor cromozomiale, îndeosebi depistarea celor cu sindromul Down, se menține constantă, cu toate că riscul crește odată cu vârsta gravidei.

În anul 2009, din cei 2829 nou-născuți pe țară ai unor mame cu vârsta peste 35 ani, 24 copii au fost diagnosticați neonatal cu trisomia 21, ceea ce prezintă 8,4 %, iar numai 3 (1,06 %) au fost diagnosticați prenatal.

Pentru anul 2010 tabloul s-a determinat în felul următor: din totalul de 2 840 nou-născuți din mame cu vârsta peste 35 ani, 43 copii au fost identificați neona-

tal cu trisomia 21, ceea ce reprezintă 15,14%, iar prenatal au fost diagnosticate numai 3 cazuri (1,05%).

În anul 2011 din totalul de 2830 nou-născuți din mame cu vârsta peste 35 ani, 43 copii au fost identificați neonatal cu trisomia 21 (15,19%), iar prenatal au fost diagnosticate 3 (1,06 %) gravide.

Astfel, s-a constatat că numărul copiilor diagnos-

ticiți postnatal cu sindromul Down născuți de mame peste 35 ani a crescut succesiv pe perioada ultimilor 3 ani, de la 8,4 %, în 2009 la 15,14% în anul 2010 și 15,19% în anul 2011 (tab 2).

Tabelul 2.

**Incidența maladiei Down conform vârstei
în Republica Moldova pe anii 2009 -2011**

Vârsta gravidelor	2009		2010		2011	
	< 35 ani	> 35 ani	< 35 ani	> 35 ani	< 35 ani	> 35 ani
Total amniocenteze	200	198	229	169	222	221
Cazuri depistate prenatal	2	3	3	3	2	3
Cazuri depistate neonatal	33	24	20	43	20	43
Total nașteri	37974	2829	37634	2840	36355	2830

Acum câteva decenii, vârsta maternă era factorul de bază în efectuarea unei investigații pentru evaluarea riscului fetal de anomalie cromozomială. Astăzi, datorită îmbunătățirii echipamentului sonografic, introducerii unor noi markeri ultrasonori și biochimici și implementării noilor protocoale de investigație prenatală, acest lucru s-a schimbat [8, 9]. Introducerea markerilor ultrasonografici, translucența nuchală, osul nazal, regurgitarea tricuspidiană, măsurarea ductului venos și a unghiului fronto-maxilo-facial în combinație cu markerii biochimici au reușit să impună un nivel mult mai ridicat al standardelor diagnostice [9]. Cu toate acestea, în primul trimestru aneuploidiile și anomaliile congenitale vizualizate ecografic prin măsurarea clarității liniei nucale și a markerilor biochimici din serul matern dau o marjă de certitudine de 21-60%. Un diagnostic apropiat de 90% poate fi obținut prin mijloace invazive: prelevări de vilozități coriale pentru săptămânile 10-14 și amniocenteza după 15 săptămâni.

În perioada dată, din 1239 gravide supuse procedurii de amniocenteză, doar 588 femei aveau peste 35 ani, ceea ce constituie 6,9% din 8 499 copii născuți de femei de vârsta dată. Astfel, reiese că prevederile stipulate în Ghidul Național de Perinatologie nu se respectă la nivelul convenit, ceea ce reprezintă un risc sporit pentru nașterea copiilor cu dezabilități la gravidele din grupul de risc.

Pe parcursul studiului dat, complicații în urma diagnosticului prenatal invaziv (amniocenteza) nu s-au determinat. Totodată, comparând riscul efectelor secundare, care pot parveni în urma amniocentezei (amniotită, scurgeri de lichid amniotic în următoarele 2-3 zile, avort spontan, rănirea bebelușului, reacție de incompatibilitate Rh și beneficiul de a avea o siguranță în viitorul sănătos al copilului, decizia privind acordul asupra acestei analize, aparține părinților.

Aprecierea modalității în care ereditatea contribuie la anomalia respectivă, precum și riscul recurenței la persoanele înrudite este posibilă în urma unui diagnostic prenatal complex, ce face consilierea genetică absolut esențială.

Concluzii:

1. Pe parcursul studiului de trei ani (2009-2011), în Republica Moldova s-a evidențiat o creștere în dinamică a solicitării diagnosticului prenatal invaziv, îndeosebi la gravide cu vârsta peste 35 ani, deși solicitarea amniocentezei de către gravidele până la 35 ani este mai mare.

Malformațiile congenitale depistate postnatal în curs de trei ani, demonstrează necesitatea revizuirii monitorizării gravidelor din grupele de risc, în special celor peste 35 ani și explică beneficiile diagnosticului prenatal.

Bibliografie:

1. **Covic M.** Profilaxia bolilor genetice. *Curs Școală Doctorală*. 07.07.07
2. **Colette C.** Suferința fetală cronică, ICIU. În: Munteanu I, editor. *Tratat de obstetrică, Ed. Academiei*, 2000:1080-95
3. **Stamatian F.** Diagnosticul prenatal al malformațiilor congenitale. În Munteanu I, editor. *Tratat de obstetrică, Ed. Academiei*, 2000:1323-1355
4. **Nanu D.** Noi concepte în Obstetrică. *Viața Medicală*, Nr 19, 08.05.2009
5. **Ghidul B Național de Perinatologie** "Serviciul prenatal regionalizat: niveluri și conținut", *Ediția a doua Chișinău*, 2006, (66) 201 pag
6. **Managing Newborn Problems: A Guide for Doctors, Nurses and Midwives.** Geneva, WHO; 2003.
7. **Ghidul A Național de Perinatologie** "Principii de organizare și acordare a asistenței perinatale", *Ediția a doua, Chișinău* 2006: 167 pag
8. **Hyett JA, Noble PL, Snijders RJ, Montenegro N, Nicolaidis KH. 1996.** Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7: 239–44.
9. **RC, Neagos D, Crețu R, Sfetea Bohiltea L. C.** The importance of screening and prenatal diagnosis in the identification of the numerical chromosomal abnormalities. *Maedica (Buchar)*. 2011 Jul; 6(3) :179-84.

Recepționat 06.10.2012