

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.853-053.2-07-08

CALCÎI CORNELIA

**PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC ȘI OPTIMIZAREA
MANAGEMENTULUI TERAPEUTIC ÎN EPILEPSIILE
COPILOR DE VÂRSTĂ MICĂ**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2015

Teza a fost elaborată la Departamentul Pediatrie al Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

ILICIUC Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Consultant științific :

REVENCO Ninel , doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți oficiali:

GROPPA Stanislav, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician AȘM

DIACONU Georgeta, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie ”Gr. T. Popa”, Iași, România

Componenta Consiliului științific specializat:

GAVRILIUC Mihai, **președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

ROTARU Adrian, **secretar științific**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

LACUSTA Victor, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician AȘM, Om Emerit

LISNIC Vitalie, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

MOLDOVANU Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Susținerea va avea loc la 27.10.2015, ora 14⁰⁰ în ședința Consiliului Științific Specializat D 50-321.05-05 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr. 165, Chișinău, MD-2004.

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la Biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165) și la pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la _____2015.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,
doctor în științe medicale

ROTARU Adrian

Conducător științific,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

ILICIUC Ion

Consultant științific
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

REVENCO Ninel

Autor

CALCÎI Cornelia

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei

Epilepsia este o afecțiune a sistemului nervos central care are un impact considerabil asupra sănătății publice, întâlnindu-se la persoanele de orice vîrstă, sex și localizare geografică. Conform unor estimări, actualmente în lume circa 65 milioane de oameni suferă de epilepsie [19]. Circa 50 % din cazuri au vizat persoanele mai tinere de 20 ani [25].

În principiu, diagnosticul unui șir de maladii la copiii de vîrstă mică comportă dificultăți, în virtutea manifestărilor particulare clinice și a specificului interacțiunii cu micii pacienți. Diagnosticul epilepsiei la acești copii comportă dificultăți adiționale, condiționate de caracterul deseori frust al convulsiilor și de unele sindroame epileptice particulare specifice vîrstei [13]. Etiologia epilepsiei reprezintă un subiect complex, care, în pofida amplelor cercetări dedicate acestuia, rămîne în continuare o sursă a dezbaterilor și controverselor.

Managementul terapeutic eficient în epilepsia copiilor este indisolubil legat de optimizarea schemelor de tratament, în vederea identificării timpurii a farmacorezistenței și orientării pacienților spre metode alternative de tratament. Depistarea factorilor predictivi ai farmacorezistenței este crucială pentru evitarea supradozării remediilor antieliptice și ale polipragmaziei, pentru prevenirea apariției sechelelor cognitive la acești copii [14, 20, 23]. Prognozarea prin mijloacele modelării matematice reprezintă o direcție nouă de cercetare în acordarea asistenței medicale. Astfel, poate fi obținută viziunea integrativă a probabilității riscului de dezvoltare a epilepsiei în funcție de asocierea unui șir de factori-predictori.

Descrierea situației și identificarea problemelor în domeniul de cercetare

Conceptul, conform căruia sistemul imun joacă un rol esențial în procesele de epileptogeneză a unor sindroame epileptice a fost propus mai demult, fiind expus în lucrările științifice consacrate studierii unor markeri imunologici [27, 21]. În studiile consacrate prevalenței anticorpilor antifosfolipidici a fost relatată o corelație dintre prezența acestora, durata epilepsiei și rezistența la tratament [11, 16, 21].

Una dintre direcțiile contemporane de imunodiagnostic este studierea concentrației serice de proteine neurospecifice, pentru rezolvarea problemelor de diagnostic, monitoring și prognozarea decurgerii procesului patologic [22, 27]. Unul dintre acești markeri este enolaza specifică neuronală. Datorită celor expuse mai sus, studierea titrului enolazei specifice neuronale ca un marker pentru diagnostic și prognostic ar fi binevenită în cadrul copiilor cu epilepsie.

Cu scop de reducere a probabilității de dezvoltare a epilepsiei se sugerează elaborarea unor metode matematice, care permit determinarea unui șir de factori-predictori cu rol în

prognozarea individualizată a dezvoltării maladiei și elaborarea ulterioară a măsurilor eficiente de profilaxie.

Scopul lucrării: Elucidarea unor particularități de diagnostic, evoluției clinice a epilepsiilor copiilor de vîrstă mică și elaborarea metodelor de prognosticare în vederea optimizării managementului terapeutic.

Obiectivele studiului :

1. Identificarea particularităților clinico-evolutive și paraclinice ale epilepsiilor în rîndul copiilor de vîrstă mică.
2. Determinarea enolazei specifice neuronale (NSE) ca marker de injurie neuronală și evaluarea corelației cu manifestările clinice ale epilepsiei.
3. Determinarea anticorpilor antifosfolipidici (Ac aPL) și estimarea corelației cu tabloul clinic al epilepsiei.
4. Studierea indicatorilor epidemiologici și elucidarea patternului precondițiilor și a factorilor ce contribuie la manifestarea clinică a epilepsiilor la copiii de vîrstă mică din Republica Moldova.
5. Elaborarea modelelor predictive în vederea prognozării apariției epilepsiei la copiii de vîrstă mică și identificarea factorilor predictivi pentru dezvoltarea farmacorezistenței la acești copii.

Metodologia cercetării științifice. Reviul literaturii studiate [16, 21, 26, 27, 29] a stat la baza elaborării suportului metodologic al cercetării. Studiul tip caz-control a fost realizat în baza unui chestionar special structurat în care au fost înregistrate rezultatele examenului clinic, paraPLinic și rezultatele examinărilor speciale (NSE și Ac aPL). Pentru aprecierea unor indicatori epidemiologici ai epilepsiilor pe parcursul anilor 2007-2013, am folosit datele colectate de la Centrul Național de Management în Sănătate. Analiza datelor a fost realizată utilizînd programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc) și EXCEL cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Metoda regresiei logistice a fost aplicată pentru estimarea influenței unor anumiți factori predictorii studii asupra probabilității de dezvoltare a maladiei și rezistenței la tratamentul antiepileptic.

Noutatea și originalitatea studiului

Studiul realizat a permis analiza unor aspecte epidemiologice ale epilepsiilor în populația de copii și evaluarea patternului precondițiilor și a factorilor cu rol în dezvoltarea maladiei. A fost elaborată cartograma raioanelor republicii privind indicatorii de incidență și prevalență.

Markerul NSE a sugerat asocierea leziunilor neuronale cu declinul cognitiv rapid instalat, cu debutul precoce și frecvența înaltă a crizelor. NSE poate fi considerat drept un factor de

prognostic pentru asocierea regresului cognitiv și de diagnostic diferențial cu alte accese paroxistice.

Investigațiile conduse au testat ipoteza, conform căreia mecanismele autoimune sunt implicate în patogenia epilepsiei. Rezultatele obținute au sugerat o interconexiune între prezența anticorpilor antifosfolipidici și unele manifestări clinice ale epilepsiei, precum crizele focale, accesele frecvente, debutul precoce și asocierea retenției în dezvoltarea neuropsihică. Aceste rezultate recomandă evaluarea atentă a opțiunilor terapeutice în epilepsie, ținând cont și de rezultatele investigațiilor imunologice.

Prin modelarea matematică a fost obținută viziunea integrativă a probabilității de dezvoltare a maladiei, în funcție de asocierea unui șir de factori și precondiții anamnestice (predispoziția ereditară, evoluția perioadei perinatale (inclusiv și a nașterii), prezența infecțiilor SNC și a traumatismelor cranio-cerebrale din perioada postnatală) și clinice cu importanță semnificativă și în dezvoltarea epilepsiei farmacorezistente.

Problema științifică soluționată în teză constă în elucidarea evoluției clinice a epilepsiei în corelație cu unii markeri biologici, evaluarea patternului precondițiilor și a factorilor cu rol în manifestarea clinică a epilepsiei și a dezvoltării farmacorezistenței, fapt ce a dus la elaborarea unor modele predictive pentru dezvoltarea epilepsiei, în vederea optimizării managementului terapeutic la copiii de vîrstă mică.

Importanța teoretică a cercetării și valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele studiului au evaluat particularitățile clinico-evolutive ale epilepsiilor la copiii de vîrstă mică. Evaluarea neurologică a fost apreciată prin scara Amiel-Tison și testul Denver II. De asemenea, a fost evaluată corelația dintre evoluția clinică și unii markeri biologici studiați (NSE, Ac aPL), contribuind la optimizarea diagnosticului. Studiul a adus cunoștințe suplimentare privind evaluarea factorilor și precondițiilor cu rol în apariția epilepsiei la copii, facilitînd prognozarea individualizată a probabilității de dezvoltare a maladiei. În vederea amplificării eficienței procesului de estimare a riscului au fost elaborate modelele de prognostic al dezvoltării epilepsiei. Modelele predictive elaborate pot fi aplicate în practica medicală și impun o evaluare și monitorizare foarte atentă a copiilor, în cazul cărora se atestă cumularea mai multor factori predictorii. De asemenea, ele pot fi utilizate pentru identificarea timpurie a rezistenței la tratament medicamentos și introducerea metodelor alternative de tratament al epilepsiei.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Cunoașterea aspectelor epidemiologice, evoluției clinice și evaluarea patternului precondițiilor și a factorilor cu rol în manifestarea clinică a epilepsiei sunt premise importante pentru elaborarea unor strategii în optimizarea managementului terapeutic.

2. Markerul de injurie neuronală (NSE) relevă asocierea leziunilor neuronale cu declinul cognitiv rapid instalat, cu debutul precoce și frecvența înaltă a crizelor, și poate servi drept unul dintre factorii de prognostic și de diagnostic diferențial cu alte accese paroxistice de origine neepileptică.

3. Este sugerată implicarea mecanismelor autoimune în patogenia epilepsiei prin prezența anticorpilor antifosfolipidici, care au fost într-o legătură strânsă cu crizele focale, accesele frecvente, debutul precoce și asocierea retenției în dezvoltarea neuropsihică.

4. Modelarea matematică contribuie la obținerea viziunii integrative a probabilității riscului de dezvoltare a epilepsiei și a rezistenței la tratamentul antiepileptic, în funcție de asocierea unui șir de factori-predictori anamnestici și clinici.

Implimentarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetărilor științifice au fost implementate în activitatea practică a specialiștilor secției de Neurologie IMSP IMC, contribuind la procesul de diagnosticare și optimizare a asistenței curative, la managementul corect al acestei maladii. De asemenea, rezultatele obținute au fost implementate și în programele didactice ale Departamentului de Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”, precum și în protocoalele instituționale ale IMS IMC.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele cercetării au fost discutate și validate în cadrul următoarelor foruri Științifice: Congresul al 31- lea de Epilepsie, Istanbul 2015; Congreșele SNPCAR (Societatea de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului), 2011, 2012, 2013, 2014, România; Congreșele al IX, X, XII, XIII, XIV, XV ale Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS), Madrid, Florența, Geneva, Budapesta, 2008, 2009, 2010, 2011; Congresul al VIII European în Epileptologie, Berlin, 2008.

Publicații la tema tezei. Pe baza lucrării au fost publicate 19 teze și 27 articole (6 fără coautori), au fost prezentate 8 postere (5 la congrese internaționale) și 9 prezentări orale, autorul tezei este coautor al monografiei *”Epilepsia copilului mic”*, Chișinău 2008, 248 pagini, precum și coautor la protocoalele clinice naționale “Convulsiile neonatale”, „Paralizia cerebrală la copil”.

Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Este expusă pe 110 pagini text de bază redactate la calculator și conține introducere, rezumatele în limbile română, rusă și engleză, revista literaturii, materiale și metode de cercetare, rezultatele obținute, concluzii și recomandări practice. Bibliografia include 203 de titluri. Lucrarea este ilustrată cu 32 tabele, 34 de figuri și conține 9 anexe.

Cuvinte-cheie: epilepsie, farmacorezistență, factori predictivi

CONȚINUTUL TEZEI

1. VIZIUNI CONTEMPORANE ÎN EPILEPSIA COPILOR DE VÂRSTĂ MICĂ (REVIU BIBLIOGRAFIC)

Epilepsia a fost definită, conceptual, în anul 2005 drept o *afecțiune cerebrală caracterizată printr-o predispoziție durabilă a creierului de a genera accese convulsive*. Ratele de incidență anuală în țările dezvoltate sunt de 40 - 47 la 100.000, mai mari la copii și vârstnici, iar rata prevalenței pentru epilepsia activă este în medie de 5.2 ‰, de asemenea cu variații în funcție de categoria de vârstă.

Studiile analizate au demonstrat importanța stabilirii corecte a diagnosticului (bazându-ne pe definiția operațională modificată, 2014), ținând cont și de manifestările clinice particulare specifice unor sindroame epileptice întâlnite la copii de vârstă mică [19].

Cercetările științifice relevă rolul anticorpilor antifosfolipidici în cadrul epilepsiilor, argumentându-se importanța lor în verigile patogenetice ale maladiei și interrelația acestora cu evoluția clinică a epilepsiei. Unele date empirice atestă o interrelație dintre retardul neuropsihic asociat epilepsiei și prevalența Ac aPL, sugerînd rolul acestuia ca factor de prognostic în asocierea declinului cognitiv la pacienții cu epilepsie [11, 16, 21].

Studiile consacrate evaluării rolului enolazei specifice neuronale atestă importanța acesteia ca marker specific biologic în depistarea timpurie a injuriilor neuronale asociate convulsiilor epileptice și ajustarea strategiilor de tratament aplicate. De asemenea, analiza nivelului NSE poate facilita diagnosticul diferențial dintre accesile paroxistice epileptice și paroxisme de altă genă [18, 22, 24].

Elaborarea unor metode matematice care ar permite evaluarea factorilor cu rol de prognostic prezintă o direcție modernă de cercetare în diverse studii științifice, inclusiv și în studiile pediatrice. Ele au o aplicabilitate practică prin prognozarea individualizată a probabilității de dezvoltare a maladiei. Studiile cercetate au relevat importanța determinării unui șir de factori predictivi și pentru dezvoltarea farmacorezistenței către remediile antiepileptice, contribuind la optimizarea managementului terapeutic [14, 20, 23].

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Pentru realizarea scopului și a obiectivelor cercetării propuse am ales ca protocol metodologic efectuarea unui studiu analitic caz-control care a inclus 108 copii cu epilepsie cu vârstele cuprinse între 1-36 luni (vârsta medie $18,5 \pm 1,2$ luni). Copiii au prezentat diverse tipuri de convulsii, de etiologie variată, spitalizați în secția de neuropsihiatrie și epileptologie în perioada

anilor 2007- 2011. Lotul martor a inclus 108 de copii “condiționat sănătoși” (vârsta medie 10,0±0,9 luni). Epilepsia a fost clasificată conform clasificării ILAE

Criterii de includere:

1. copii cu diagnosticul de epilepsie;
2. vârsta (1-36 luni);
3. lipsa semnelor caracteristice unei afecțiuni sistemice, maladiilor țesutului conjunctiv, unor afecțiuni reumatice, unor afecțiuni alergice;
4. schimbări specifice la examenul EEG (dar nu obligatoriu).

Criteriile de excludere:

1. convulsii febrile neasociate cu accese afebrile;
2. convulsii neonatale;
3. vârsta > 36 luni;
4. convulsii simptomatice acute (în traumatisme cranio-cerebrale acute, meningoencefalite, ictusuri și alte injurii sistemice acute).

Caracteristica generală a pacienților din lotul de cercetare este expusă mai jos (Tabelul 1).

Tabelul 1. Caracteristica generală a pacienților din lotul de cercetare

Caracteristica generală	Pacienții (n=108)
Vârsta medie (luni)	18,5±1,2
Sex	
fată	47 (44,0±7,24%)
băiat	61 (56,0±6,36%)
Accese parțiale	53 (49,1±4,81%)
Accese generalizate	43 (39,8±4,71%)
Accese polimorfe și spasme	12 (11,1±3,02%)
Asociere de retard în dezvoltarea neuropsihică	
Cognitiv/verbal	46 (42,6±4,8%)
Motor	40 (37±4,6%)
Combinat	31 (28,7±4,3%)
Status epilepticus la debut	26 (24,07%)
Etiologia	
Genetică	17 (15,7±2,5%)
Structurală/metabolică	41 (38,0±4,67)
Necunoscută	50 (46,3±4,80)
Convulsii febrile ce au precedat accesele afebrile	19(17,6±3,5%)
Schimbări în examenul prin CT sau IRM cerebral	
Da	29(29,5±4,2%)
Nu	69(70,4±4,7%)

Pentru a caracteriza particularitățile evoluției clinice și evaluarea patternului precondițiilor și a factorilor ce pot duce la manifestarea clinică a epilepsiei, pacienții din lotul de

studiu au fost supuși unui program amplu de examinare clinică și paraclinică în conformitate cu schema de studiu. Pentru aprecierea unor indicatori epidemiologici ai epilepsiilor pe parcursul anilor 2007-2013, am folosit datele colectate de la Centrul Național de Management în Sănătate. Acești indicatorii au fost clasificați în 5 grupe în dependență de valorile incidenței și prevalenței pe parcursul anilor studiați: *foarte jos, jos, mediu, înalt și foarte înalt* și repartizați după raioanele Republicii Moldova. A fost efectuată și o prognozare a evoluției acestor nivele către anul 2018.

Ulterior, în dependență de răspunsul la tratament, pacienții cu epilepsie au fost divizați în II loturi: cu epilepsie farmacorezistentă (n=34) și cu epilepsie medicamentos controlată (n=74). Analizând aceste două loturi, prin metoda regresiei logistice, au fost determinați un șir de factori predictorii pentru dezvoltarea farmacorezistenței

Chestionarul clinico-anamnestic a fost utilizat pentru interviuarea părinților din loturile de cercetare și cel de control. *Testul Denver II* ne-a permis destul de rapid să evaluăm abilitățile neuropsihice și motorii atât în grupul de studiu, cât și în grupul de control. *Examenul neurologic* a fost evaluat după *Amiel Tison și Gosselin*. Examenul cuprinde o serie de parametri importanți pentru evaluarea dezvoltării neuropsihice a copilului. *Examenul EEG* a fost examenul de rutină utilizat în rândul copiilor cu accese. *Neurosonografia* s-a utilizat pentru a vizualiza porțiunile centrale și posteroinferioare ale creierului, prezentând o investigație de rutină, selectându-se doar copiii la care fontanela anterioară era deschisă. *Tomografia computerizată și IRM cerebrală* a fost utilizată cu scopul determinării etiologiei acceselor convulsive. Pentru determinarea *anticorpilor antifosfolipidici* s-a folosit testul imunofermentativ pentru indentificarea anticorpilor clasei Ig G, anticardiolipin în ser. Pentru determinarea *enolazei specifice neuronale* s-a utilizat testul NSE ELISA prin metoda imunoenzimatică calorimetrică în ser (2-fosfo-D-glicerat hidrolaza).

Prelucrarea statistică a materialului a fost efectuată cu aplicarea setului de programe statistice *SPSS v18.0, QUANTO v1.2, Review Manager (RevMan) v5.1, GMDR software Beta 0.9*.

3. PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI CLINICE ȘI REZULTATELE EXAMINĂRILOR EFECTUATE

3.1. Specificul evoluției clinice a epilepsiei la copiii de vîrstă mică

Unul din scopurile lucrării date a fost studiul evoluției clinice a epilepsiilor la copiii de vîrstă mică. Limitele de vîrstă ale pacienților incluși în studiu au fost expuse în criteriile de includere ale pacienților. Evaluarea mediului de reședință nu a fost un scop al studiului dat, deoarece importanța acestuia nu este relevantă. Cei 108 de copii din lotul de studiu (lotul I) au

avut vârsta cuprinsă între 1 lună - 36 luni (vârsta medie $18,5 \pm 1,2$ luni), iar repartiția după sexe a fost în favoarea băieților: 61 băieți la 47 fete (56,0 \pm 6,36% vs 44,0 \pm 7,24%).

Examenul vârstei de debut a crizelor a demonstrat că cel mai frecvent crizele au debutat în perioada neonatală a copilului (35,2 \pm 4,6%), în grupul copiilor de 3-6 luni s-a determinat o frecvență de 21,3 \pm 3,9%, iar la vârsta de 6-12 luni - 26,9 \pm 4,3%. Debutul acceselor după vârsta de 1 an a fost raportată doar în 4 cazuri (3,7 \pm 1,8%).

Analiza tipului crizelor din studiul nostru a estimat că cel mai frecvent au fost remarcate acceselor parțiale la 53 de copii (49,7 \pm 3,4%) (Fig. 1).

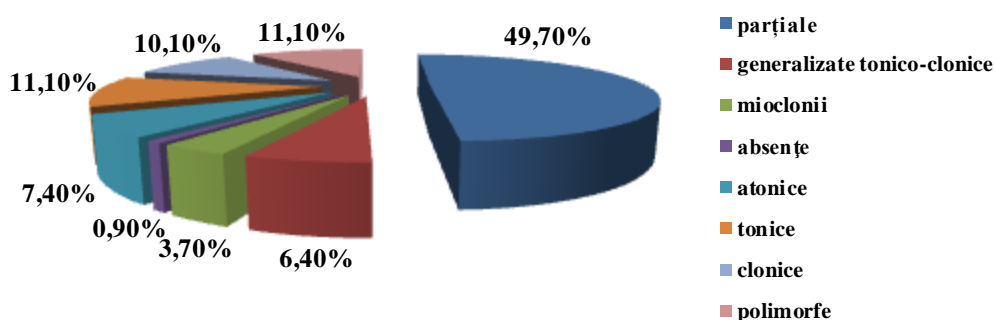


Fig. 1. Structura acceselor epileptice la copiii din lotul I (%)

În studiul nostru cel mai frecvent au fost observate fenomenele motorii (45,3%) și fenomenele adverse (28,3%). Mai rar au fost determinate fenomenele vegetative (11,3%), iar în 15,1% au fost constatate semnele automatismului oral (Tabelul 2).

Tabelul 2. Structura manifestărilor clinice ale acceselor parțiale la copiii din lotul I (abs.,%)

Manifestările clinice	Abs.	P \pm ES %
1. Fenomene motorii (tonice sau clonice)	24	45,3
Față	5	9,4 \pm 4,02
Un braț	6	11,3 \pm 4,35
Ambele brațe	4	7,5 \pm 3,63
O parte a corpului	9	17,0 \pm 5,16
2. Fenomene adverse	15	28,3 \pm 6,19
3. Fenomene vegetative	6	11,3
Midriază	1	1,9 \pm 1,87
Paloare	1	1,9 \pm 1,87
Apnee	2	3,8 \pm 2,62
Tahipnee	2	3,8 \pm 2,62
4. Automatism	8	15,1
Sugere	3	5,7 \pm 3,17
Înghițire	2	3,8 \pm 2,62
Masticăție	3	5,7 \pm 3,17

3.2. Rezultatele investigațiilor pacienților cu epilepsie

Examenul neuroimagic (TC și IRM cerebrală) a fost efectuată la 98 de copii (90,7%), la 29 de copii (29,5±4,2%) fiind înregistrate anomalii structurale cerebrale. La 69 de subiecți din studiu (70,4 ±4,8%) anomalii structurale nu au fost semnalate) (Fig. 2).

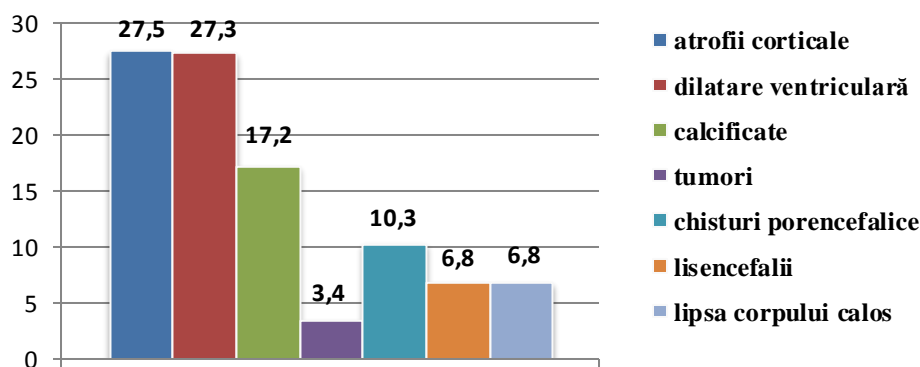


Fig. 2. Structura modificărilor cerebrale depistate prin TC și RMN cerebrală (%)

Depistarea modificărilor patologice prin examenul neuroimagic sugerează determinarea etiologiei acceselor convulsive și ne ajută în clasificarea epilepsiilor.

Evaluând datele anamnesticii, rezultatele investigațiilor paraclinice, bazându-ne pe clasificarea ILAE epilepsia a fost clasificată în 3 grupuri: structural- metabolică (simptomatică), genetică (idiopatică) și necunoscută (criptogenă). Astfel, forme structural-metabolice de epilepsii au fost depistate în 41 de cazuri, ce constituie 37,9±3,4% (Figura 3). Diagnosticul de epilepsie structural-metabolică a fost posibil pe baza modificărilor structurale depistate prin examenul neuroimagic și a 5 cazuri (12,1%) de anomalii metabolice: (fenilcetonuria (1 caz), encefalopatii mitocondriale (2 cazuri), piridoxin dependența (1 caz), aminoacidopatii (1caz), iar la 7 copii (17,07%) au fost depistate sindroame genetice (Franceschetti (1 caz), Cornelia de Lange (1 caz), Angelman (2 cazuri), X fragil (2 cazuri), sindromul Rett (1 caz).

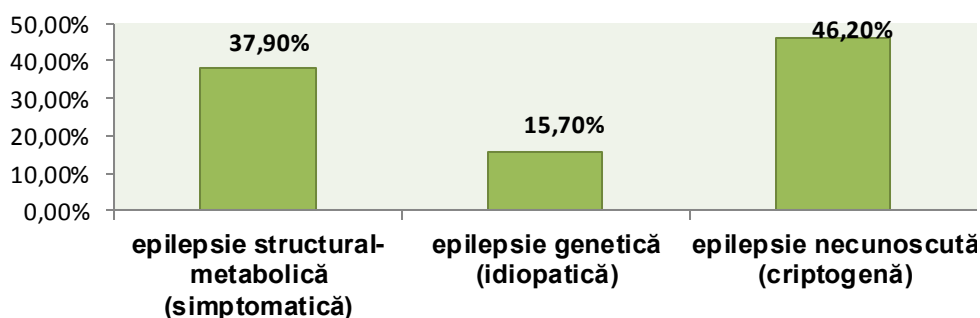


Fig. 3. Tipul epilepsiei în dependență de etiologie

La 17 copii (15,7±2,5%) s-a stabilit diagnosticul de epilepsie genetică, în toate cazurile bazându-ne pe anamneza eredocolaterală agravată după epilepsie și consultul medicului genetician.

3.3. Evaluarea nivelului anticorpilor antifosfolipidici în cadrul epilepsiei la copiii de vîrstă mica

Din cei 108 copii la care a fost analizată concentrația Ac aPL, concentrații crescute au fost depistate la 17 copii (15,7±3.50%). În grupul de control titrul crescut al acestora a fost depistat în 2 cazuri (2.0±9.89%) (RP=9,9,Î 95.0%:4.554-15.246),(p<0.001). Prevalența Ac aPL în diferite forme de epilepsii este redată mai jos (Tabelul 3).

Tabelul 3. Prevalența anticorpilor antifosfolipidici în diferite tipuri de epilepsii (abs.,%)

Titrul anticorpilor antifosfolipidici	Epilepsia cu accese parțiale (n=53), %, GPL	Epilepsia cu accese generalizate (n=43), %, GPL	Epilepsia cu accese polimorfe (n=12), %, GPL	χ^2 , gl, p
Total (%)	9 (16,9±5,15%)	5 (11,6±4,88%)	3 (25,0±12,5%)	$\chi^2=1,39$; gl=2; p>0,05
Valori crescute moderat (10GPL-15GPL)	1(1,9±1.86%) (12,333)	1 (2,3±2.29%) (11,161)	-	$\chi^2=0,28$; gl=2; p>0,05
Valori mari (15-45) GPL)	8 (15,1±4,92%) (15,838-45,442)	4 (9,3±4,43%) (20,326-45,766)	3(25,0±12,5%) (19,739-24,839)	$\chi^2=2,06$; gl=2; p>0,05

Un alt aspect care ne-a interesat a fost analiza corelației dintre vîrsta de debut al convulsiilor și prezența Ac aPL (Tabelul 4).

Tabelul 4. Corelația dintre vîrsta de debut a acceselor și titrele crescute ale Ac aPL

Criteriul	Vîrsta de debut al acceselor	Abs. P ±ES%	Ac aPL+ abs., (%)	Coef. de corelație r_{xy}
Debutul convulsiilor	<1 lună	38 (35.2±4.59)	10 (26,3)	+0.6**
	1-3 luni	13 (12.0±3.13)	2 (15,3)	+0.32**
	3-6 luni	23 (21.3±3.94)	3 (13,0)	+0.45**
	6-12 luni	29 (26.9±4.27)	2 (6,8)	+0.59**
	>12 luni	4 (3.70±1.82)	0 (0.0)	+0.18***

corelație medie *corelație slabă

Un alt aspect al studiului a servit relația dintre prezența acestor anticorpi și asocierea deficitului în dezvoltarea neuropsihică (Tabelul 5).

Tabelul 5. Corelația dintre prezența deficitului psihomotor asociat epilepsiei și titrele majorate de Ac aPL

<i>Deficit</i>	<i>Abs. P ±ES%</i>	<i>Ac aPL + (%)</i>	<i>Coef. de corelație r_{xy}</i>
Combinat	31 (28,7±4,3)	14 (45,1)	+0.76*
Cognitiv și verbal	46 (42,6±4,8)	9 (19,5)	+0.54**
Motor	40 (37±4,6)	5(12,5)	+0.48**

*corelație puternică

**corelație medie

Sumarizând datele pe care le-am obținut, putem conchide, că *titrul sporit de Ac aPL* a fost determinat în cazurile când: au fost prezente crizele cu frecvență zilnică (26,6%), cu debut în perioada neonatală (26,3%) și la asocierea deficitul combinat de dezvoltare (deficitul motor și cel cognitiv-verbal) – 45,1% .

3.4. Evaluarea nivelului enolazei specifice neuronale în cadrul diferitor tipuri de epilepsii

În grupul de studiu concentrații majorate (peste 12 ng/ml) ale NSE au fost depistate în 35 cazuri (32,4±4.50%), iar în grupul de control doar în 6 cazuri (5.6±2.21%) (p<0.001). Valoarea medie a titrelor NSE în grupul de studiu a constituit 12,35±0,64 ng/ml, iar în grupul de control a fost de 8,3±0,28ng/ml (t=18,758, p<0,001).

Tabelul 6. Prevalența NSE în grupul copiilor cu accese generalizate, parțiale, cu accese polimorfe

Titrul NSE	Epilepsia cu accese parțiale (n=53), abs., frecv.	Epilepsia cu accese generalizate (n=43), abs., frecv.	Epilepsia cu accese polimorfe (n=12), abs., frecv.	χ^2, gl, p
Total (%)	12 (22.6±5.74%)	15 (34.8±7.26%)	8 (66.7±13.60%)	$\chi^2=8,86$; gl=2; p<0,05
Valori crescute ușor (12-20 ng/ml)	7 (13.2±4.65%)	5 (11.6±4,88%)	2 (16.7±10.77%)	$\chi^2=0,217$; gl=2; p>0,05
Valori moderate (20-30 ng/ml)	5 (9.4±4.02%)	10 (23.3±6.45%)	6 (50.0±14.43%)	$\chi^2=10,9$; gl=2; p>0,01

Unul din obiective a fost aprecierea relației dintre frecvența convulsiilor și nivelul NSE.

Tabelul 7. Corelația dintre frecvența acceselor convulsive și nivelul sporit al NSE

<i>Frecvența acceselor</i>	<i>Abs. P ±ES%</i>	<i>Proporția titrului NSEelevat, abs., (%)</i>	<i>Coef. de corelație r_{xy}</i>
zilnice	30 (27.7±4.31)	15 (50.0)	+0.43**
săptămânale	41 (37.9±4.67)	13 (31,7)	+0.49**
lunare	16 (14,8±3,42)	4 (25.0)	+0.29***
Nu s-au repetat	21 (19.4±3.81)	3 (14,2)	+0.31***

**corelație medie

***corelație slabă

Astfel, am determinat că frecvența valorilor majorate ale enolazei specifice neuronale sunt în concordanță directă cu frecvența acceselor convulsive.

Un obiectiv al studiului a servit relația dintre vârsta de debut și prezența NSE (Fig. 4).

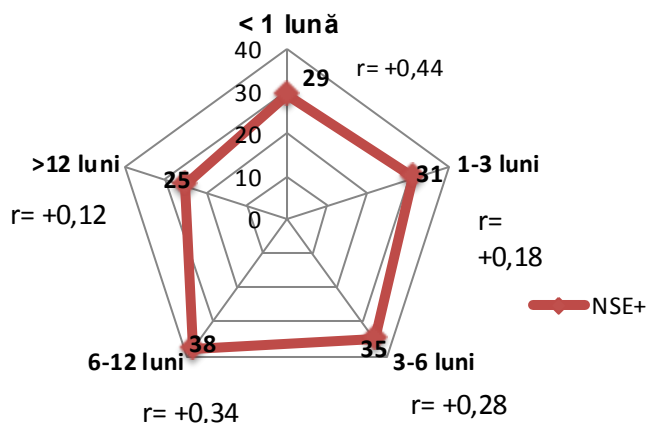


Fig. 42. Corelația dintre vârsta de debut a acceselor epileptice și titrul de NSE

Frecvent accesele convulsive sunt asociate unui deficit în dezvoltarea psihomotorie, de aceea stabilirea unei relații dintre titrul NSE și deficitul asociat a servit drept un obiectiv al studiului (Tabelul 8).

Tabelul 8. Corelația dintre prezența deficitului psihomotor asociat epilepsiei și titrele majorate de NSE

<i>Deficit</i>	<i>Abs. P ±ES%</i>	<i>Cota NSE Abs., (%)</i>	<i>Coef. de corelație r_{xy}</i>
Combinat	31 (28,7±4,3)	28 (90,3)	+0.88*
Cognitiv și verbal	46 (42,6±4,8)	18 (39,1)	+0.70*
Motor	40 (37±4,6)	10 (25.0)	+0.52**

*corelație puternică **corelație medie

4. EPIDEMIOLOGIA ȘI METODE DE PROGNOSTICARE A DEZVOLTĂRII MALADIEI ȘI A FARMACOREZISTENȚEI EPILEPSIEI LA COPII

4.1. Rezultatele evaluării incidenței și prevalenței epilepsiilor la copii în Republica Moldova

În studiul nostru au fost utilizate datele Centrului Național de Management în Sănătate pe anii 2007-2013. A fost analizată morbiditatea copiilor cu epilepsie fără dereglări psihice cu vârstele cuprinse între 0 și 18 ani.

Studiul prevalenței epilepsiei la copii a atestat valorile cele mai mari în anul 2012, constituind 23,1 la 10 mii populație. În anii 2007-2013 valorile acesteia au constituit - 15,4 la 10 mii populație, 14,9 la 10 mii populație, 17,6 la 10 mii populație, 19,9 la 10 mii populație, 22,6 la 10 mii populație, 23,1 la 10 mii populație și 21,7 la 10 mii populație (Fig. 6).

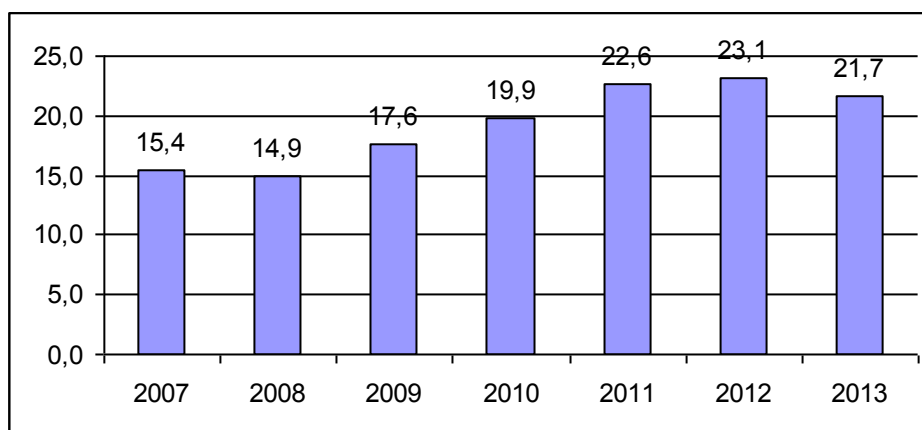


Fig. 6. Rata prevalenței copiilor cu epilepsie în Republica Moldova, a. 2007-2013 (la 10 mii populație).

Un indicator epidemiologic important este sporul absolut al prevalenței maladei, care reflectă creșterea sau descreșterea absolută a valorilor individuale cercetate. Acest indice a avut o valoare negativă în anii 2008 și 2013, constituind respectiv -0,5 și -1,4. În anul 2009 s-a determinat o creștere a valorii absolute cu 2,7, în anul 2010- cu 2,3, iar în 2011 - numai cu 0,3.

Un alt indicator important cercetat a fost ritmul de creștere a prevalenței. Valorile mai mari de 100% arată creșteri față de perioada de comparație, iar valorile sub 100% arată o scădere. Astfel, în anii 2008 și 2013 se observă o scădere a prevalenței față de anul precedent, iar în ceilalți ani se observă un ritm de creștere pozitiv.

Analiza incidenței epilepsiei la copii pe parcursul ultimilor ani a determinat că valorile ei în anul 2007 a constituit 3,6 la 10 mii populație, în 2008- 2,8 la 10 mii populație, în 2009 - 3,6 la 10 mii populație, în 2010 - 4,0 la 10 mii populație, în 2011- 3,6 la 10 mii populație, 2012- 3,8 la

10 mii populație. Cea mai mare incidență a fost observată în anul 2012, când au fost înregistrați 301 copii, ce a constituit 4,1 la 10 mii populație (Fig. 7).

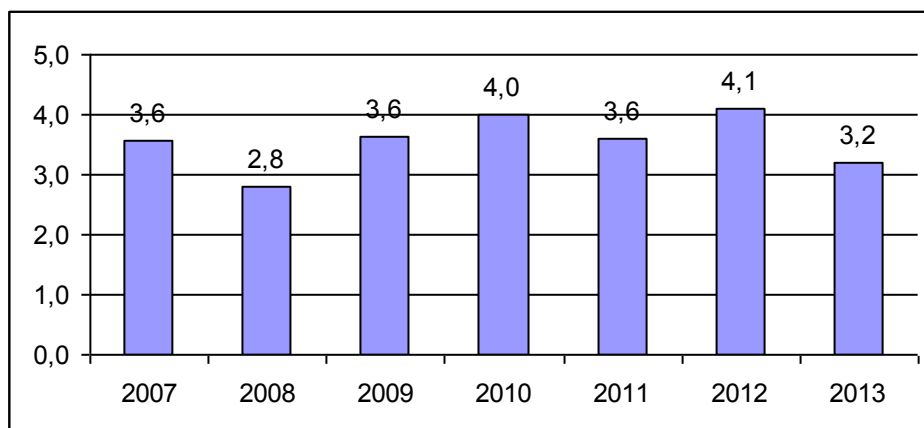


Fig. 7. Rata incidenței epilepsiei la copiii din Republica Moldova, a. 2007-2013 (la 10 mii populație)

Folosind modelele regresiei liniare, bazându-ne pe datele obținute, am putut determina valorile prognozate ale incidenței și prevalenței epilepsiei către anul 2018. Astfel, din figurile expuse mai jos (Fig. 8, Fig. 9), se observa o tendință de creștere a valorilor de incidență și prevalență către anul 2018.

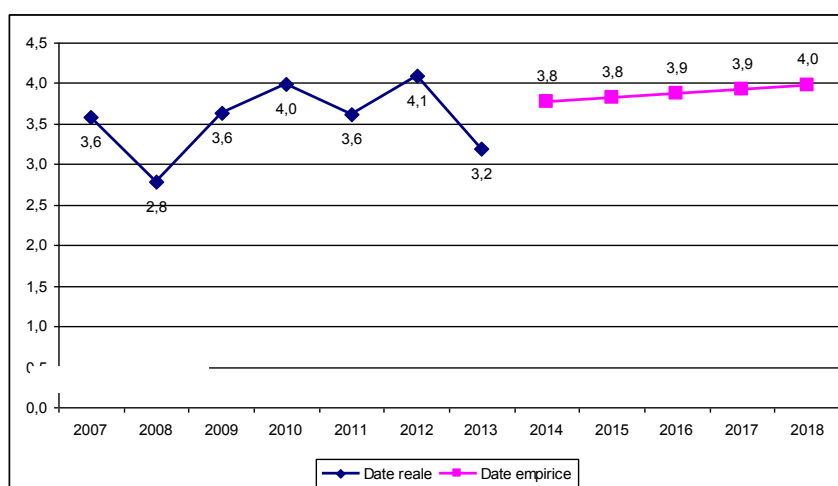


Fig. 8. Date reale și datele prognozate ale valorilor incidenței epilepsiei la copiii din Republica Moldova

Astfel am determinat o tendință de creștere a valorilor incidenței pînă la 4,0 la 10 mii populație către anul 2018. Acest lucru ne arată încă o dată importanța problemei studiate și importanța măsurilor de profilaxie.

Prin aceeași metodă am determinat tendința de modificare a valorilor prevalenței către anul 2018. De asemenea, s-a observat o tendință de creștere a valorilor acesteia către anul 2018 (Fig. 9).

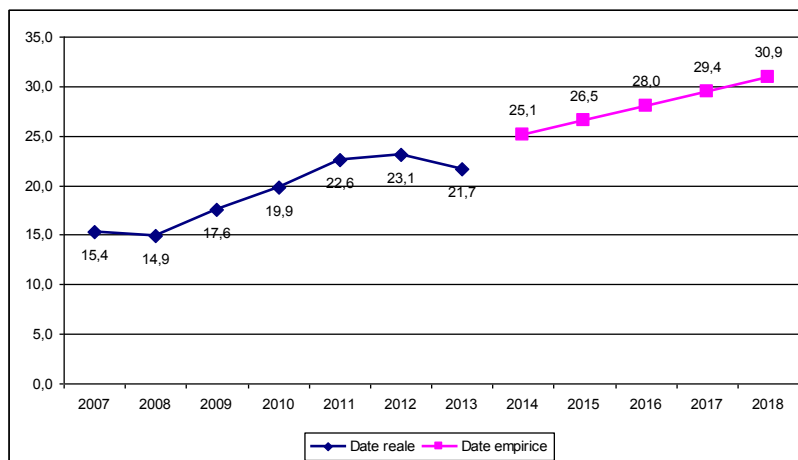


Fig. 9. Datele reale și estimările prevalenței epilepsiei la copiii din Republica Moldova către anul 2018

4.2. Patternul precondițiilor și a factorilor cu rol în dezvoltarea epilepsiei la copiii de vîrstă mică

Unul din obiectivele studiului a fost evaluarea precondițiilor și a factorilor cu rol în dezvoltarea epilepsiei la copiii de vîrstă mică în Republica Moldova. Cei mai importanți factori studiați au fost: vîrsta mamei la naștere, numărul de nașteri anterioare, predispoziția ereditară, convulsii febrile în anamneză, evoluția sarcinii, tipul nașterii, vîrsta gestațională, masa la naștere, traumatismele cranio-cerebrale și infecțiile SNC postnatale (Tabelul 9).

Tabelul 9. Patternul precondițiilor și a factorilor cu rol în dezvoltarea epilepsiei la copiii de vîrstă mică

Nr	Precondiții și factori	L_1 $n_1=108$	L_0 $n_0=108$	RP	95 % ÎÎ	RA%
1.	EHIP gr.II	23	1	28.95	3.8317–218.7609	96.5
2.	Infecții ale SNC postnatal	19	1	22.84	2.9986 – 174.0101	95.6
3.	Evoluția sarcinii cu HA	22	2	13.56	3.1011 – 9.2773	92.6
4.	Convulsii febrile în anamneză	19	2	11.31	2.5652 – 49.9060	91.2
5.	Masa la naștere 1501 – 2500	12	2	6.63	1.4457 – 30.3587	84.9
6.	Anamneza	17	3	6.54	1.9930 – 26.5436	84.7

Nr	Precondiții și factori	L ₁ n ₁ =108	L ₀ n ₀ =108	RP	95 % Î	RA%
	eredocolaterală agravată					
7.	Evoluția nașterii prin op.cezar. urgentă	15	3	5.65	1.5843 – 20.1145	82.3
8.	Utilizarea vacuum extracției	22	5	5.27	1.9148 – 14.5031	81.0
9.	Evoluția sarcinii cu hemoragii vaginale	28	8	4.38	1.8907 – 10.1235	77.2
10.	Hemoragiile cerebrale la naștere Vârsta de gestație < 37 săpt.	4 18	1 5	4.12 4.12	0.4524 – 37.4361 1.4703 – 11.5450	75.7 75.7
11.	Traumatisme cranio- cerebrale	7	2	3.67	9.7454 – 18.1022	72.8
12.	Vârsta de gestație >41 săpt. Utilizarea forcepsului	3 3	1 1	3.06 3.06	0.3130 – 298640 0.3130 – 29.8640	67.3 67.3
13.	EHIP gr.I	8	3	2.80	0.7223 – 10.8538	64.3
14.	Evoluția nașterii prin op.cezar. planificată	5	2	2.57	0.4882 – 13.5600	61.1
15.	Vârsta mamei 18-35	98	88	2.23	0.9890 – 5.0160	55.2
16.	Copiii născuți de la I sarcină	59	49	1.45	0.8485 – 2.4743	31.0

4.3. Metode de pronosticare a riscului de dezvoltare a epilepsiei la copii

Una dintre problemele medicinei contemporane este profilaxia și diagnosticul timpuriu al bolilor. Cu scop de eficientizare a procesului de estimare a riscului în dezvoltarea epilepsiei, au fost elaborate modelele de prognostic pentru apariția acceselor epileptice.

Cu ajutorul metodei regresiei logistice multiple, pas cu pas, a fost efectuată analiza interrelațiilor unui șir de factori: predispoziția ereditară, evoluția perioadei perinatale (inclusiv și a nașterii), prezența infecțiilor SNC și a traumatismelor cranio-cerebrale din perioada postnatală. Pentru fiecare predictor a fost determinat indicatorul raportului probabilităților și intervalul de încredere (95%). Datorită acestei metode de analiză matematică, dintre toate legăturile asociative au fost selectate doar cele semnificative din punct de vedere statistic (Tabelul 10).

Tabelul 10. Factorii de prognostic al riscului pentru dezvoltarea epilepsiei la copii de vîrstă mică

Predictori	Coeficientul regresiei logistice (β_i)	Expunerea la acțiunea factorului de risc	
		prezentă	absentă
EHIP II	3,861	3,861x 1	3,861 x 0
Infecții ale SNC postnatale	4,311	4,311 x 1	4,311 x 0

Intervenția cezariană urgentă	1,909	- 1,909 x 1	-1,909 x 0
Vacuum extracție	2,377	2,377 x1	2,377 x0
Traumatism cranio-cerebral	3,505	3,505 x1	3,505 x0
Constanta matematică (β_0)	-13,31		

Rezultatele prezentate în tabelul de mai sus demonstrează prezența asocierii puternice a unor factori atât perinatali, cât și postnatali pentru apariția acceselor epileptice. Astfel, la prezența combinației de factori intranatali (EHIP II, intervenție cezariană urgentă, vacuum extracție) cu unii factori postnatali (infecții ale SNC în perioada postnatală), coeficienții regresiei logistice au constituit 3,861, 1,909, 2,377, 4,311, 3,505, ceea ce denotă o legătură strânsă dintre acești factori. Exemplificăm pe cazuri concrete metodologia estimării probabilității riscului de dezvoltare a maladiei, folosind modelul matematic.

Exemplificăm pe cazuri concrete metodologia estimării probabilității riscului de dezvoltare a maladiei, folosind modelul matematic.

Exemple

1. Fetiță C.N., 2 ani și 3 luni, cu diagnosticul clinic: *epilepsie criptogenă (neindentificată), accese polimorfe, zilnice, rezistente la tratament*. Din anamneză a fost stabilit că copilul s-a născut prin extracție vacuum, la naștere - EHIP II, ulterior fiind diagnosticată cu o hemoragie periventriculară, complicată cu o meningită în perioada postnatală (Tabelul 11).

Tabelul 11. Factorii de prognostic al riscului de dezvoltare a epilepsiei la bolnava C.N.

Predictori	Coeficientul regresiei logistice (β_i)	Expunerea la acțiunea factorului de risc	
		prezentă	absentă
EHIP II	3,861	3,861 x 1	3,861 x 0
Vacuum extracție	2,377	2,377 x1	2,377 x0
Infecții ale SNC postnatale	4,311	4,311 x 1	4,311 x 0
Constanta matematică (β_0)	-13,31		

$$y = -13,31 + (3,861 \cdot 1) + (4,311 \cdot 1) + (2,377 \cdot 1) = -2,761, \text{ corespunzător}$$

$$P = \frac{2,72^{2,761}}{1 + 2,72^{2,761}} = 0,94 \text{ sau } 94\%$$

Substituind valoarea coeficienților logit de regresie în formulele modelului matematic, a fost estimată probabilitatea riscului de dezvoltare a maladiei la pacientul în cauză, risc care s-a încadrat în limitele intervalului de încredere egal cu 94%.

Modelele predictive elaborate pot fi aplicate în practica medicală cu scop de reducere a riscului de dezvoltare a epilepsiei prin evaluarea foarte atentă a acestor copii, în special în cazul prezenței factorilor predictivi și la asocierea unor fenomene paroxistice fruste, care trebuie să fie diferențiate de convulsii.

Metodele matematice prezentate permit nu doar stabilirea factorilor de risc cu rol de prognostic, dar au și o aplicabilitate practică prin prognozarea individualizată a probabilității de dezvoltare a maladiei și pentru elaborarea măsurilor eficiente de profilaxie primară și secundară.

4.4. Factorii predictivi pentru evidențierea precoce a epilepsiei farmacorezistente la copiii de vîrstă mică

Bazîndu-ne pe criteriile de stabilire a farmacorezistenței, pacienții au fost divizați în 2 grupuri: pacienți cu epilepsie farmacorezistentă și pacienți cu epilepsie medicamentos controlată.

În grupul copiilor cu epilepsie - 34 copii (31,4%) au manifestat criteriile pentru stabilirea diagnosticului de epilepsie rezistentă la tratament. În acest grup de copii au predominat accesesele parțiale - la 20 copii (58,8±8,44%), accesesele generalizate s-au întîlnit la 4 copii (11,8±5,53%), iar crizele polimorfe au fost evidențiate la 10 copii (29,4±7,81%). La compararea grupelor nu am obținut un rezultat statistic semnificativ ($p > 0,05$) vis-a-vis de accesesele parțiale, iar pentru accesesele generalizate și polimorfe, compararea acestor două grupuri a demonstrat o diferență statistică semnificativă ($p < 0,001$) (Fig. 10).

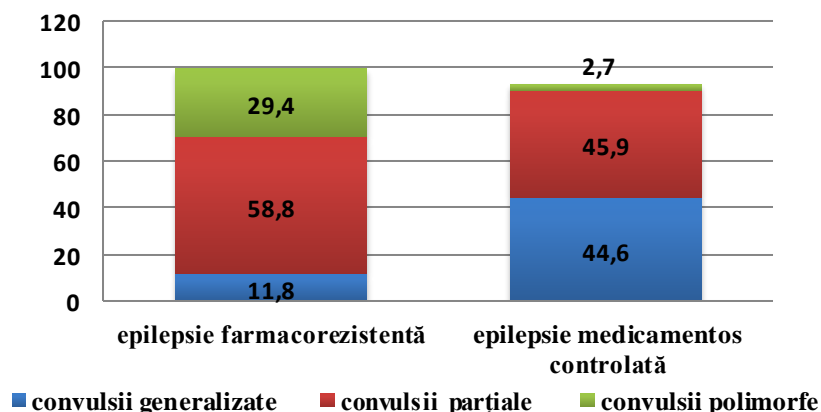


Fig. 10. Frecvența acceselor în grupele cu epilepsie farmacorezistentă și medicamentos controlată (%).

Debutul acceselor în perioada neonatală a fost întâlnit la 31 de copii cu epilepsie farmacorezistentă (91,2±4,86%), iar în grupul copiilor cu epilepsie medicamentos controlată – 7 cazuri (9,5±3,4%, p<0,001). Alt factor studiat, care a caracterizat accesele rezistente la tratament, a fost asocierea deficitului global (cognitiv și motor) la momentul debutului epilepsiei. În grupul copiilor cu epilepsie medicamentos rezistentă, la 23 de copii (67,6±8,02%) debutul convulsiilor a fost asociat cu prezența unor tulburări globale de dezvoltare. Grupul de copii cu epilepsie medicamentos controlată a evidențiat o prezență a deficitului global la 8 copii (10,8±3,61%, p<0,001). Modificări ale examenului neurologic au fost remarcate la 24 copii (70,6±7,81%) din lotul copiilor cu epilepsie farmacorezistentă. În grupul copiilor cu crize medicamentos controlate frecvența perturbărilor în statusul neurologic a constituit 18,9±4,55% (14 cazuri), p<0,001. Anamneză eredocolaterală agravată după convulsii a fost întâlnită la 9 copii (26,5±7,57%) din lotul copiilor cu farmacorezistență. În lotul copiilor cu control al acceselor epileptice au fost semnalati 8 copii (10,8±3,61%, p>0,05). Convulsiile febrile au fost întâlnite la 10 copii (29,4±7,81%) din lotul copiilor cu epilepsie rezistentă la tratament. În lotul copiilor cu epilepsie medicamentos controlată a fost remarcată o frecvență de 12,2±3,80% (p<0,05). Traseul EEG a fost perturbat chiar de la debutul acceselor la 34 de copii (100%). În grupul copiilor cu epilepsie controlată medicamentos a fost remarcată o frecvență de 18,9±4,55% (14 cazuri), p<0,001. La examenul prin IRM sau CT cerebrală, schimbări structurale au fost întâlnite la 23 de copii (67,6±8,02%) în grupul copiilor cu rezistență la tratamentul medicamentos. În grupul epilepsiilor medicamentos controlate, rata modificărilor a constituit 17,6±4,42% (p<0,001). Markerul de injurie neuronală (enolaza specifică neuronală) a fost depistată la 23 de pacienți (67,6±8,02%) din lotul copiilor cu rezistență la medicația antiepileptică. În lotul de control titrele majorate ale NSE au fost remarcate în 12 cazuri (16,2±4,28%), p<0,001. Titrele sporite ale Ac aPL au fost determinate în grupul copiilor cu farmacorezistență în 13 cazuri (38,2±4,87%), iar în grupul copiilor cu epilepsie medicamentos controlată au fost relatate în 4 cazuri (5,4±5,89%, p<0,001).

În tabelul de mai jos sunt incluși factorii predictivi pentru rezistență medicamentoasă (Tabelul 12).

Tabelul 12. Frecvența unor indicatori clinici în grupurile cu epilepsiei rezistentă și controlată medicamentos (%)

	Epilepsia rezistentă (n=34)		Epilepsia controlată medicamentos (n=74)		p	RP	95 % Î
	Abs.	P ₁ ±ES ₁	Abs.	P ₁ ±ES ₁			
Debut în perioada neonatală	31	91,2±4,86%	7	9,5±3,40%	p<0,001	98,9	23,96-408,34
Retard cognitiv și	23	67,6±8,02%	8	10,8±3,61%	p<0,001	17,3	6,18-48,17

motor global la momentul stabilirii diagnosticului							
Examen neurologic perturbat	24	70,6±7,81%	14	18,9±4,55%	p<0,001	10,3	4,02-26,32
Convulsii febrile în anamneză	10	29,4±7,81%	9	12,2±3,80%	p<0,05	3,0	1,09-8,30
Status epilepticus la debut	7	20,6±6,93%	7	9,5±3,40%	p<0,05	2,5	0,79-7,75
Convulsii generalizate	4	11,8±5,53%	33	44,6±5,78%	p<0,001	0,2	0,05-0,52
Convulsii parțiale	20	58,8±8,44%	34	45,9±5,79%	p>0,05	1,7	0,74-3,82
Convulsii polimorfe	10	29,4±7,81%	2	2,7±1,89%	p<0,01	15,0	3,06-73,33
Etiologie structural-metabolică	30	88,2±5,53%	11	14,9±4,14%	p<0,001	43,0	12,63-146,11
Schimbări la EEG chiar de la debutul acceselor	34	100,0±0,0%	60	81,1±4,55%	p<0,001	16,5	0,96-285,92
Modificări patologice la examenul prin CT sau RMN cerebrală	23	67,6±8,02%	13	17,6±4,42%	p<0,001	9,8	3,85-25,0
Anamneza eredo-colaterală complicată	9	26,5±7,57%	8	10,8±3,61%	p>0,05	3,0	1,03-8,55
NSE crescută	23	67,6±8,02%	12	16,2±4,28%	p<0,001	10,8	4,19-27,87
Ac aPL	13	38,2±4,87%	4	5,4±5,89%	p<0,001	10, 1	3, 34- 16,45

Variabilele cu importanță statistic semnificativă în modelele analizei univariaționale au fost supuse analizei prin regresie logistică

Din cei 12 factori predictivi analizați anterior, din modelul regresiei logice au fost selectați 5 factori cu importanță statistic veridică.

Aceștia sunt:

- 1) debutul în perioada neonatală ($\beta = 0,447$, $p < 0,001$) ;
- 2) retardul cognitiv și verbal asociat debutului epilepsiei ($\beta = 0,153$, $p < 0,01$);
- 3) etiologia structural-metabolică ($\beta = 0,317$, $p < 0,001$);
- 4) modificări lente la EEG asociate debutului ($\beta = 0,136$, $p < 0,01$);
- 5) examen prin CT și IRM cerebral perturbat ($\beta = 0,106$, $p < 0,05$).

Copiii la care sunt prezenți un număr mare de factori-predictori necesită o monitorizare prudentă, aceștia fiind candidații pentru dezvoltarea unei epilepsii farmacorezistente.

Importanța cunoașterii acestor factori este crucială pentru prevenirea unui declin cognitiv sever asociat epilepsiei, efectelor adverse ale polipragmaziei și a mortalității infantile. Acești copii ar fi candidații pentru metodele alternative de tratament ale epilepsiei, cum ar fi tratamentul chirurgical.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. Studiarea particularităților clinice ale epilepsiilor la copiii de vîrstă mică a constatat un debut frecvent ($35,2 \pm 4,6\%$) al acceselor convulsive în perioada neonatală, cu predominarea acceselor parțiale ($49,7 \pm 3,4\%$), cu asocierea deficitelor cognitive ($42,6 \pm 4,8\%$) și motorii ($37 \pm 4,6\%$). Examenul imagistic a evidențiat anomalii structurale cerebrale în $29,5 \pm 4,2\%$ cazuri, astfel, formele simptomatice (structural-metabolice) constituind $37,9 \pm 3,2\%$. Formele idiopatice (genetice) au avut o pondere de $15,7 \pm 2,5\%$, iar epilepsiile criptogene (necunoscute) au realizat o frecvență de $46,2 \pm 2,3\%$.
2. Implicarea unor mecanisme autoimune în patogenia și manifestările clinice ale epilepsiei a fost dovedită prin prezența titrurilor crescute de Ac aPL, remarcate la 17 copii ($15,7 \pm 3,5\%$) din lotul de studiu, corelînd cu frecvența zilnică ($r_{xy} +0.71$), cu debutul acceselor în perioada neonatală ($r_{xy} +0.6$), cu asocierea deficitului combinat în dezvoltare ($r_{xy} +0.76$) și farmacorezistența către remediile antiepileptice.
3. Metodologia cercetării, bazată pe utilizarea unor markeri de injurie neuronală (NSE), a confirmat ipoteza afectării neuronale în cadrul epilepsiilor cu frecvența zilnică a acceselor ($r_{xy} +0.43$), cu debutul în perioada neonatală ($r_{xy} +0.44$), în cadrul convulsiilor polimorfe, explicînd asocierea deficitului combinat de dezvoltare – ($r_{xy} +0.88$) și a rezistenței la tratament. Valori pozitive ale NSE, ca marker de injurie neuronală, au fost depistate la 35 de copii cu epilepsie ($32,4 \pm 4,5\%$) vs 6 copii ($5,6 \pm 2,21\%$, $p < 0.001$) din lotul de control.
4. Studiul epidemiologic analizat denotă o tendință de creștere către anul 2018 atît a indicatorilor de incidență (pînă la 4,0 la 10 mii populație), cît și a celor de prevalență (pînă la 30,9 la 10 mii populație), fapt ce ar impune necesitatea implimentării unor măsuri de profilaxie, în special în raioanele unde sunt estimate valori mai crescute ale acestor indicatori.
5. În urma cercetării, au fost evidențiați următorii factori cu importanță în dezvoltarea epilepsiei la copiii de vîrstă mică: EHIP gradul II (RP=28.95), infecțiile SNC din perioada postnatală (RP=22.84), evoluția sarcinii cu HTA (RP=13.56), convulsii febrile în anamneză (RP=11.31), masa mică la naștere (1500-2500 gr) (RP=6.63), anamneza eredocolaterală complicată (RP=6.54).
6. Modelul predictiv, elaborat pentru evaluarea probabilității de dezvoltare a epilepsiei la copii, a selectat doar cinci factorii de prognostic: EHIP de gradul II ($\beta = 3,861$), infecțiile

postnatale ale SNC ($\beta = 4,311$), intervenția cezariană de urgență ($\beta = 1,909$), extracția vacuum ($\beta = 2,377$), traumatismul cranio-cerebral postnatal ($\beta = 3,505$).

7. Farmacorezistența față de remediile antiepileptice a fost determinată la 34 de subiecți din lotul de studiu ($31,4 \pm 5,8\%$). Factorii predictivi cu importanță semnificativă în dezvoltarea farmacorezistenței, selectați prin metoda regresiei logistice, au fost următorii: debutul acceselor în perioada neonatală (RP=98,9), retardul cognitiv și motor global la momentul stabilirii diagnosticului (RP=17,3), etiologia structural-metabolică a epilepsiei (RP=43,0), modificările structurale la CT sau IRM cerebrală (RP=9,8), schimbările cu caracter focal sau generalizat la EEG chiar de la debutul maladiei (RP=16,5).
8. Problema științifică soluționată în teza a permis evaluarea patternului condițiilor și a factorilor cu rol în manifestarea clinică a epilepsiei, cu elaborarea unor modele predictive pentru dezvoltarea epilepsiei și a farmacorezistenței către remediile antiepileptice, fapt ce a condus la optimizarea managementului terapeutic la copiii de vârstă mică, aceștia fiind posibili candidați pentru tratamente alternative ale epilepsiei, cum ar fi cel chirurgical.

Recomandări practice:

1. În procesul acordării asistenței medicale se recomandă evidențierea factorilor predictivi pentru dezvoltarea epilepsiei și a factorilor de prognostic pentru farmacorezistență pentru copiii de vârstă mică, care trebuie cunoscuți de medicii neuropediatri. Ei au o aplicabilitate practică prin prognozarea individualizată a probabilității de dezvoltare a maladiei și elaborarea măsurilor de profilaxie.
2. În cazul suspectării unor accese convulsive parțiale, care sunt greu de evidențiat la copiii de vârstă mică, pe lângă monitorizarea EEG, un marker pentru diagnosticul diferențial ar servi și depistarea NSE (marker de injurie neuronală acută), iar titrurile sporite ale Ac aPL pot servi drept factor de prognostic pentru tulburările achizițiilor psiho-motorii ale copiilor.
3. Pentru o examinare mai complexă, se recomandă implimentarea în centrele de asistență medicală acordată copiilor a scării de evaluare neurologică Amiel-Tison, iar pentru medicii de familie – testarea screening după Denver II.

BIBLIOGRAFIE

1. Calcîi C. Enolaza specifică neuronală ca marker de injurie cerebrală și particularitățile administrării tratamentului neuroprotector în epilepsiile copiilor de vîrstă mică. In: Revista de neurologie și psihiatrie a copilului și adolescentului din Romania, 2013, vol. 16, nr. 1, p.
2. Calcîi C., Hadjiu S., Iliciuc I. Anticorpii antifoafolipidici la copii cu epilepsie. In: Anale Științifice, 2012, ed. XIII, vol. 5, p. 412-416
3. Chiosa V., Groppa S., Granziera C. și alții. Successful surgical resection in non-lesional operculo-insular epilepsy without intracranial monitoring. In: Epileptic disorders, 2013, 15(2), p. 148-157.
4. Gavriluc M. Examenul neurologic. Chișinău 2012, 109 p.
5. German D., Moldovanu I., Zapuhlh G. Curs de neurologie și neurochirurgie. Chișinău 2003, 520 p.
6. Groppa S, Pruteanu A. Antiepilepticile și tratamentul epilepsiilor. Chișinău 2006, 176 p.
7. Diaconu G., Grigore I., Trandafir L., Burlea M., Frasin M. Incidența fotosensibilității la copiii cu epilepsie parțială. In: Revista de neurologie și psihiatrie a copilului și adolescentului din Romania, 2008, vol. 11, nr. 2, p. 41-44.
8. Ignatenco A., Groppa S. și alții. Nonepileptic seizures under leviracetam therapy. In: Epilepsy Behav, 2010, 19(3), p.526-530.
9. Iliciuc I., Diaconu V., Calcîi C. Epilepsia copilului mic. Chișinău. 2008, 248 p.
10. Lacusta V. Cerebelul și funcțiile cognitive. Chișinău. 2010, 219 p.
11. Lisnic V., Gavrilic M. Explorări electrofiziologice ale sistemului nervos. Chișinău 1999, 40 p.
12. Moldovanu I., Vovc V. Conceptul neurologiei funcționale. In: Univers Pedagogic, 2006, p.16- 21.
13. Revenco N. Pediatrie. Chișinău 2014, 626 p.
14. Asadi-Pooya A.A., Hojabri K. Risk factors for childhood epilepsy: a case—control study. In: Epilepsy Behav, 2005, vol. 6, p. 203-206.
15. Beghi E. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. In: Epilepsia, 2010, vol. 51, p. 671–675.
16. Berg A.T. Identification of pharmaco-resistant epilepsy. In: Neurol Clin, 2009, vol. 27, p. 1003–1013.

17. Berg A.T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. In: *Epilepsia*, 2010, vol. 51, p. 676–685.
18. Billiau A.D., Wouters C.H., Lagae L.G. Epilepsy and the immune system: is there a link? In: *Eur J Pediatr Neurol*, 2005, vol. 9, p. 29–42.
19. Chaves M.L et al. Serum NSE clinical experience at the Children’s Hospital of Philadelphia. In: *Epilepsia*, 2011, vol. 48, p. 1703–1707.
20. Engel J. Jr. et al. Epilepsy biomarkers. In: *Epilepsia*, 2013, Vol. 54, p. 61–70.
21. Fisher R.S. et al. A practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia*, 2014, vol. 55 (4) , p.475- 482.
22. Gururaj A. et al. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. In: *Journal of Psychosomatic Reser.*, 2006, vol.61, p.343-350.
23. Horstman L.L. et al. Antiphospholipid antibodies: paradigm in transition. In: *J Neuroinflammation*, 2009; vol. 6, nr. 3, 62 p.
24. Kacinski M., Boguslawa B. Level of S100B protein, neuron specific enolase, orexin A, adiponectin and insulin-like growth factor in serum of pediatric patients suffering from sleep disorders with or without epilepsy. In: *Pharmacological Reports*, 2012, vol.64, p. 1427- 1433.
25. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. In: *Clinical Neurophysiology*, 2010, vol. 110, p.1245-1251.
26. Lee S. Choi Y. et al. Serum neuron-specific enolase level as a biomarker in diferential diagnosis of seizures and syncope. In: *Journal Neurology*, 2010, 257(10), p. 1708- 1720.
27. Liimatainen S. et al. The high prevalence of antiphospholipid antibodies in refractory focal epilepsy is related to recurrent seizures. In: *Eur J Neurol*. 2009, vol. 16, nr. 1, p. 134-141.
28. Rahman T., Burneo J. Et al. Correlation between antiphospholipid antibodies and epilepsy: a systematic review. In: *Neurology*, 2012, vol.78, p.34-43

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

- **Monografie colectivă:**
 1. Iliciuc I., Diaconu V., **Calcîi C.** Epilepsia copilului mic. Chişinău. Editura “Prospectprint”, 2008, 248 p.
- **Articole în reviste ştiinţifice din străinătate recunoscute:**

2. **Calcîi C.** Profilul etiologic și efectul convulsiilor asupra dezvoltării neurologice la nou-născuții la termen. În: Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din Romania. Timișoara, 2011, vol. 14, nr. 3, p. 99-103.

3. Hadjiu S., **Calcîi C.** Fenomene paroxistice non-epileptice la copii - evaluare diagnostică. În: Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din Romania. Timișoara, 2013, vol.16, nr. 3, p. 45-60.

4. **Calcîi C.** Consecințele neuropsihice ale convulsiilor neonatale și factorii etiologici ai acestora. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2011, vol. 1, nr. 29, p. 173-176. Categoria B.

5. **Calcîi C.** Aspecte epidemiologice ale epilepsiilor copiilor de vîrstă mică în Republica Moldova. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2013, nr. 2(58)-3(59), p. 152-156. Categoria C.

6. **Calcîi C.**, Iliciuc I. Particularitățile epilepsiei copiilor de vîrstă mică în Republica Moldova. În: Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2013, ed. XIV, vol. 5, p. 239-243. Categoria C.

7. **Calcîi C.** Enolaza specific neuronală ca marker de afectare cerebrală și particularitățile administrării tratamentului neuroprotector copiilor de vîrstă fragedă cu epilepsii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2012, p.446-452. Categoria B.

• **Teze la forurile științifice internaționale (peste hotare):**

8. **Calcîi C.**, Iliciuc I., Hadjiu S. The epilepsy in case of Aicardi's syndrome. In: European Journal of Neurology, 2006, vol. 13, supl.2, pag.130. ISSN: 1468-1331.

9. **Calcîi C.**, Iliciuc I., Hadjiu S. Antiphospholipid antibodies in children with epilepsy. In: European Journal of Neurology, 2010, vol.17 (suppl.3), p. 525. ISSN: 1468-1331

10. **Calcîi C.**, Iliciuc I., Hadjiu S. Immunological correlates in children with epilepsy. In:European Journal of Neurology,2011, vol.18 (suppl.2), p. 461. ISSN: 1468-1331

• **Teze la forurile științifice internaționale în republică:**

12. **Calcîi C.** Etiology of neonatal seizures and structure of postnatal epilepsy. În: Arhivele Uniunii Medicale Balcanice, vol II, Nr 3 supplement, p.65.

13. **Calcîi C.** Neuroimmunological disorders in children with epilepsy. În: Arhivele Uniunii Medicale Balcanice, vol II, Nr 3, p.65.

ADNOTARE

Calcîi Cornelia

„Particularitățile de diagnostic și optimizarea managementului terapeutic în epilepsiile copiilor de vîrstă mică”

Teză de doctor în medicină, Chișinău, 2015

Structura tezei: introducere, trei capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 205 titluri, 9 anexe, 110 pagini text de bază, 34 figuri, 32 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 27 lucrări științifice.

Cuvintele cheie: epilepsia, anticorpi antifosfolipidici, enolaza specifică neuronală

Domeniul de studiu: neurologie, pediatrie.

Scopul studiului: elucidarea particularităților de diagnostic și a evoluției clinice a epilepsiilor copiilor de vîrstă mică în vederea optimizării metodelor de tratament.

Obiectivele lucrării: evaluarea particularităților clinico-evolutive ale epilepsiilor copiilor de vîrstă mică, studierea unor markeri biochimici (anticorpi antifosfolipidici, enolaza specifică neuronală) și evaluarea corelației acestora cu manifestările clinice ale epilepsiei, evaluarea unor indicatori epidemiologici, determinarea patternului precondițiilor și a factorilor ce contribuie la dezvoltarea maladiei, elaborarea modelelor predictive în dezvoltarea epilepsiei la copii și evidențierea unui șir de factori-predictori cu rol în dezvoltarea farmacorezistenței.

Noutatea științifică: un studiu complex multidirecțional al epilepsiilor copiilor.

Problema științifică importantă soluționată: constă în elucidarea evoluției clinice a epilepsiei în corelație cu unii markeri biologici, evaluarea patternului precondițiilor și a factorilor cu rol în manifestarea clinică a epilepsiei și a dezvoltării farmacorezistenței, fapt ce a dus la elaborarea unor modele predictive pentru dezvoltarea epilepsiei, în vederea optimizării managementului terapeutic la copiii de vîrstă mică.

Semnificația teoretică: constă în evaluarea particularităților de diagnostic prin utilizarea unor markeri biologici (NSE, Ac aPL) și optimizarea managementului terapeutic prin evidențierea unui șir de factorilor-predictori cu rol în dezvoltarea epilepsiei și a rezistenței către tratamentul antiepileptic.

Valoarea aplicativă a lucrării: evidențierea particularităților de diagnostic ale epilepsiei prin utilizarea unor markeri biologici (NSE și Ac aPL) ar fi utilă în diagnosticul diferențial cu alte accese paroxistice și pentru prognozarea asocierii tulburărilor în achizițiile psiho-motorii ale copiilor. Cunoașterea patternului precondițiilor și a factorilor-predictori pentru dezvoltarea epilepsiei și a farmacorezistenței contribuie la optimizarea managementului acestei maladii la copiii de vîrstă mică.

Implementarea rezultatelor științifice: optimizarea procesului de diagnosticare și optimizare a asistenței terapeutice a epilepsiilor în secția de Neurologie a IMSP IMC. Implementarea rezultatelor în programele didactice ale Departamentului de Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”, precum și în protocoalele instituționale ale IMS IMC.

РЕЗЮМЕ

Калкый Корнелия

„Особенности диагностики и оптимизации
терапевтического менеджмента эпилепсии раннего детского возраста”

Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2015

Содержание диссертации: введение, три главы, общие выводы и рекомендации, библиография из 205 источников, 9 приложений, 110 страниц основного текста, 34 рисунков, 32 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 27 научных работах.

Ключевые слова: эпилепсия, антифосфолипидные антитела, специфическая нейрональная энолаза, предиктивные факторы.

Область исследования: Неврология, педиатрия.

Цель исследования: выявление особенностей диагностики и клинического течения эпилепсии раннего детского возраста в связи с оптимизацией методов лечения.

Задачи исследования: оценка эпидемиологических показателей, оценка клинического течения эпилепсии раннего детского возраста в нашей стране, определение факторов способствующих развитию эпилепсии, оценка результатов параклинических исследований с целью выяснения особенностей диагностики, изучение некоторых биологических маркеров (антифосфолипидных антител, специфической нейрональной энолазы) и оценка их корреляции с клиническими проявлениями эпилепсии, разработка предиктивных моделей развития эпилепсии у детей и оценка факторов, способствующих развитию фармакорезистентности.

Новизна исследования: комплексное, разностороннее изучение эпилепсии раннего детского возраста.

Научная проблема, решенная в данной области: оценка факторов способствующих развитию эпилепсии в детской популяции, изучение клинического течения эпилепсии в корреляции с некоторыми исследованными биохимическими маркерами, которые, в свою очередь, способствуют оптимизации диагностики, разработка предиктивных моделей развития эпилепсии у детей и оценка факторов, способствующих развитию фармакорезистентности с целью оптимизации терапевтического менеджмента эпилепсии раннего детского возраста. .

Теоретическая значимость: Результаты исследования являются важной поддержкой для расшифровки факторов, которые способствуют развитию эпилепсии и устойчивости к противосудорожной терапии.

Прикладная ценность работы: оптимизация диагностики эпилепсии используя некоторые биологические маркеры (антифосфолипидные антитела, специфическая нейрональная энолаза) и предупреждение развития фармакорезистентности посредством раннего выявления некоторых предиктивных факторов. Разработанные предиктивные модели могут применяться в медицинской практике путем внимательной оценки этих детей, особенно в случае возникновения пароксизмальных явлений, которые необходимо дифференцировать от субклинических судорог. Кроме того, они могут быть использованы с целью ранней оценки резистентности к терапии и введения альтернативных методов лечения эпилепсии. .

Внедрение научных результатов: оптимизация диагностического процесса и оптимизация терапии эпилепсии в отделении неврологии ГМУ НИИ ЦОЗМиР. Внедрение результатов в диагностические программы департамента педиатрии ГУМФ „Николае Тестемицану”, а также в институциональные протоколы НИИ ЦОЗМиР.

ANNOTATION

Calcii Cornelia

"Peculiarities of diagnosis and optimization of therapeutic management in early childhood epilepsy"

Thesis for PhD degree in medicine, Chisinau, 2015

Thesis structure: introduction, three chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 205 titles, 9 annexes, 110 pages of basic text, 34 figures, 32 tables. Results of the scientific research are published in 27 scientific articles.

Keywords: epilepsy, antiphospholipid antibodies, neuron specific enolase, predictors.

Domain of the study: Neurology, pediatrics.

Aim of the study: identification of the diagnostic peculiarities and of clinical evolution of early childhood epilepsy with the aim of optimizing treatment methods.

Objectives of the study: evaluation of epidemiological data, evaluation of clinical and evolutive peculiarities of early childhood epilepsy in our country, identification of factors that may contribute to the development of the disease, assessment of paraclinical testing results aimed at revealing diagnostic peculiarities, study of biological markers (antiphospholipid antibodies, neuron specific enolase) and evaluation of their correlation with clinical manifestations of epilepsy, elaboration of predictive models of epilepsy development in children and evaluation of factors that may contribute to the development of drug resistance.

Scientific novelty and originality: a comprehensive multidirectional study of the early childhood epilepsy.

Important scientific problems solved: Elucidation of the clinical evolution of epilepsy in correlation with some biological markers, evaluation of factors that may contribute to epilepsy development as well as of the factors contributing to drug resistance, elaboration of predictive models with a view to optimizing therapeutic management.

Theoretical significance: evaluation of the peculiarities of diagnostic employing some biological markers (neuron specific enolase, antiphospholipidic antibodies), as well as optimization of the therapeutical management by revealing a series of predictive factors that are of importance in the development of epilepsy and in the development of drug resistance.

Applicative value of the study: evaluation of the peculiarities of diagnostic employing some biological markers could prove useful in distinguishing epilepsy from other paroxysmal phenomena, as well as in prognosing psychomotor disturbances in children with epilepsia. Knowing the pattern of preconditions as well as the predictive factors for the development of epilepsy and of drug resistance contributes to the optimization of management of this disease in children of an early age.

Implementation of the scientific results: optimization of the diagnostic process and optimization of therapeutic assistance in epilepsy within the department of neurology of IMSP IMC. Implementation of results into didactic programs of the department of pediatrics of SUMPh "Nicolae Testemițanu" and also into the institutional guidelines of IMSP IMC.

CALCÎI CORNELIA

**PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC ȘI OPTIMIZAREA
MANAGEMENTULUI TERAPEUTIC ÎN EPILEPSIILE
COPILOR DE VÂRSTĂ MICĂ**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 25.09.2015
Hârtie ofset.
Coli de tipar: 2,4

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tipar ofset. Tiraj exemplare 50
Comanda nr. 191

SRL „Primex-com”
Str. Armeneasca 25, tel. 0-22-275305