

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
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 COPIILOR DE
VÂRSTĂ MICĂ**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Iliciuc Ion,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Consultant științific:

Revenco Ninel,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Autorul:

Calcîi Cornelia

CHIȘINĂU, 2015

© Calcîi Cornelia, 2015

CUPRINS

ADNOTARE (în română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. VIZIUNI CONTEMPORANE ÎN EPILEPSIA COPIILOR DE VÂRSTĂ MICĂ (REVIU BIBLIOGRAFIC)	17
1.1. Definiția și clasificarea epilepsiei – tendințe actuale.....	17
1.2. Aspecte epidemiologice și interrelația factorilor și condițiilor cu rol în dezvoltarea epilepsiei la copii	21
1.3. Sindroame epileptice specifice copiilor de vârstă mică: aspecte clinice și de diagnostic	25
1.4. Corelația dintre anticorpii antifosfolipidici și epilepsie	29
1.5. Enolaza specifică neuronală - marker de injurie neuronală în epilepsie.....	33
1.6. Importanța modelelor predictive în optimizarea managementului terapeutic al epilepsiilor copiilor.....	37
1.7. Concluzii la capitolul 1	40
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	41
2.1. Caracteristica generală a studiului: lotul de cercetare, etapele și design-ul cercetării	41
2.2. Metodologia aplicată pe itinerarul cercetării	46
2.3. Metodele de evaluare statistică pentru aprecierea rezultatelor	50
2.4. Concluzii la capitolul 2	54
3. PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI CLINICE ȘI REZULTATELE EXAMINĂRILOR EFECTUATE	55
3.1. Specificul evoluției clinice a epilepsiei la copiii de vârstă mică	55
3.2. Rezultatele investigațiilor pacienților cu epilepsie	61
3.3. Evaluarea nivelului anticorpilor antifosfolipidici în cadrul epilepsiei la copiii de vârstă mică	66
3.4. Evaluarea nivelului enolazei specifice neuronale în cadrul diferitor tipuri de epilepsii	70
3.5. Concluzii la capitolul 3	75

4. EPIDEMIOLOGIA ȘI METODE DE PROGNOTICARE A DEZVOLTĂRII MALADIEI ȘI A FARMACOREZISTENȚEI EPILEPSIEI LA COPII	77
4.1. Rezultatele evaluării incidenței și prevalenței epilepsiilor la copii în Republica Moldova	77
4.2. Patternul precondițiilor și a factorilor cu rol în dezvoltarea epilepsiei la copiii de vîrstă mică	86
4.3. Metode de prognoticare a riscului de dezvoltare a epilepsiei la copii	97
4.4. Factorii predictivi pentru evidențierea precoce a epilepsiei farmacorezistente la copiii de vîrstă mică	100
4.5. Concluzii la capitolul 4	106
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....	108
BIBLIOGRAFIA	110
Anexa 1. Examenul neurologic al copilului– Amiel Tison și Gosselin	125
Anexa 2. Rezultatele examenului neurologic după Amiel-Tison.....	133
Anexa 3. Valorile Ac aPL în loturile de studiu și de control.....	135
Anexa 4. Valorile NSE în loturile de studiu și de control.....	137
Anexa 5. Licența personală de utilizare a testului Denver.....	139
Anexa 6. Testarea copiilor după Denver II	140
Anexa 7. Acte de implementare a inovațiilor în procesul științifico-didactic	142
Anexa 8. Certificate de inovator.....	145
Anexa 9. Acte de implementare în activitatea practică	148
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	155
CV-ul AUTORULUI	156

ADNOTARE

Calcăi Cornelia

„Particularitățile de diagnostic și optimizarea
managementului terapeutic în epilepsiile copiilor de vârstă mică”
Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2015

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 203 titluri, 9 anexe, 110 pagini text de bază, 34 figuri, 32 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 18 lucrări științifice.

Cuvintele cheie: epilepsia, anticorpi antifosfolipidici, enolaza specifică neuronală, factori predictivi.

Domeniul de studiu: neurologie, pediatrie.

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

Obiectivele lucrării: evaluarea particularităților clinico-evolutive ale epilepsiilor copiilor de vârstă 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 de vârstă mică.

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 vârstă 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 tipuri de 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 vârstă 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 203 источника, 9 приложений, 110 страниц основного текста, 34 рисунков, 32 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 18 научных работах.

Ключевые слова: эпилепсия, антифосфолипидные антитела, специфическая нейрональная эндолаза, 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 эндолазы) 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 эндолаза) 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, four chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 203 titles, 9 annexes, 110 pages of basic text, 34 figures, 32 tables. Results of the scientific research are published in 18 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.

LISTA ABREVIERILOR

Ac aPL- anticorpi antifosfolipidici (clasa cardiolipinei)
ADN- acid dezoxiribonucleic
AE- antiepileptice
AMPA α -amino-3-hydroxi-5-metil-4-isoxazole acid propionic
CBZ- carbamazepine
EEG – electroencefalografie
EHIP- encefalopatie perinatală hipoxi-ischemică
GABA- acid γ -amino butiric
GluR- receptor pentru glutamat
Ig - imunoglobulină
ÎÎ- intervalul de încredere
ILAE- Liga Internațională de Combatare a Epilepsiei (*The International League Against Epilepsy*)
IMSP IMC- Instituția medico-sanitară publică Institutul Mamei și Copilului
LCR- lichid cefalorahidian
LES- lupus eritematos sistemic
LTG - lamotrigine
NMDA- N-metil-D-aspartate [receptori]
NSE- enolaza specifică neuronală (neuron specific enolase)
MFA- sfera motorie fin-adaptivă (Denver)
MG- sfera motoricii grosiere (Denver)
L- sfera limbajului (Denver)
PS- sfera personal socială (Denver)
PCI- paralizie cerebrală infantilă
IRM- investigație imagistica prin rezonanță magnetică
ROT- reflexe osteotendinoase
RP – raportul probabilităților
TC- tomografie computerizată
TORCH- infecții intrauterine (*toxoplasmoza others (sifilis, varicela, oreion, parvovirus, HIV), rubeola, citomegalovirus, herpes simplex*)

INTRODUCERE

Actualitatea problemei abordate

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 50 milioane de oameni suferă de epilepsie [179]. În Republica Moldova rata prevalenței epilepsiei la copii constituie în mediu 19,3 cazuri la 10 mii populație, iar rata medie a incidenței este estimată la 35,5 cazuri la 100 mii locuitori. Incidența cea mai mare a fost raportată în primul an de viață al copilului și la persoanele în etate, crescînd brusc după vîrsta de 50 ani [82, 63]. Circa 50 % din cazuri au vizat persoanele mai tinere de 20 ani [63].

Magnitudinea acestei patologii, precum și evoluția cercetărilor științifice în acest domeniu a condiționat revizuirea în 2014 (ILAE) a definiției operaționale a epilepsiei, într-o formulă care ține cont și de impactul social al unui asemenea diagnostic. Astfel, epilepsia reprezintă o boală a creierului definită prin prezența oricărei din următoarele condiții: 1. Cel puțin două accese convulsive neprovocate (sau reflexe) petrecute în decursul unei perioade mai mari de 24 de ore; 2. Un acces convulsiv neprovocat (sau reflex) asociat cu o posibilitate de recurență viitoare a acceselor similară cu riscul general de recurență pentru următorii 10 ani în cazul a 2 accese neprovocate (aproximativ 60% sau mai mult); 3. Diagnosticarea unui sindrom epileptic [77].

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 [63]. Un instrument important în diagnosticul diferențial al epilepsiei cu alte accese paroxistice neepileptice (sincopă, accese psihogene, tulburări de somn) îl reprezintă identificarea unor biomarkeri în lichidele biologice ale organismului [74, 118, 105]. Unul dintre acești markeri, a cărui relevanță în diagnosticul diferențial este sugerată și de rezultatele unor studii recente, îl reprezintă enolaza specifică neuronală [194, 118, 105].

Etiologia epilepsiei reprezintă un subiect complex, care, în pofida amplelor cercetări dedicate acestuia, rămîne în continuare o sursă a dezbatelor și controverselor. Importanța acestuia nu poate fi subestimată, avînd în vedere multiplele opinii conform cărora etiologia reprezintă un factor determinant major al clinicii și prognosticului evoluției epilepsiei [166, 167]. Variate studii sugerează rolul sistemului imun în etiopatogenia epilepsiei, condiționînd

modelarea managementului terapeutic cu luarea în considerație a acestui factor [134]. Unul dintre markerii imunologici studiați frecvent pentru determinarea interconexiunii dintre sistemul imun și epilepsie sunt anticorpii antifosfolipidici [80, 119, 197, 151].

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 antiepileptice și ale polipragmaziei, pentru prevenirea apariției sechelelor cognitive la acești copii [38, 189, 110]. 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 [134, 119, 75, 201, 197]. În studiile consacrate prevalenței anticorpilor antifosfolipidici a fost relatată o corelație dintre prezența acestora, durata epilepsiei și rezistența la tratament [151, 152, 45, 42, 98]. Apariția lor este, posibil, legată de producția de citochine, ca urmare a crizelor, care conduc la creșterea producției de anticorpi [42, 57]. În studiul dat am hotărât să evidențiem legătura dintre epilepsia copilului (tipul accesului convulsiv, frecvența acestuia, vârsta de debut a epilepsiei, prezența retardului cognitiv și motor, influența medicației administrate) și prezența anticorpilor antifosfolipidici.

În cadrul multor afecțiuni neurologice acute și cronice, inclusiv și epilepsie, care decurg cu neurodistrucție focală sau difuză are loc eliberarea de proteine, enzime, fermenți neurospecifiți din celulele afectate ale creierului în spațiul interstițial, și ulterior în lichidele biologice ale organismului [74]. Una dintre direcțiile contemporane de imunodiagnostic este studierea concentrației serice de proteine neurospecifice, pentru rezolvarea problemelor de diagnostic, monitoring și prognozarea decurgerii procesului patologic [172, 141]. Unul dintre acești markeri este enolaza specifică neuronală. Aceasta din urmă este eliberată atunci când țesutul nervos este traumatizat. În ultimii ani a fost depistată creșterea concentrației de NSE în țesutul nervos și lichidelor biologice a bolnavilor de epilepsie, precum și pe modele animale, la care s-au dezvoltat convulsii [182, 188]. De asemenea, la moment, se studiază importanța prognosticului prin acest test în cazul multor maladii neurodegenerative, cerebrovasculare, precum și a epilepsiei. 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.

Controlul deplin al acceselor convulsive se face în proporție de 60% din bolnavii de epilepsie, iar la 10-20% se poate de obținut rezultate pozitive, dar cu unele efecte adverse [110, 160, 198]. Circa o treime din cazuri sunt rezistente la tratament, iar 20% din copiii bolnavi de epilepsie devin invalizi [116, 110]. Invaliditatea acestora e cauzată de retardul cognitiv și motor asociat epilepsiei.

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. Modelele predictive elaborate pot fi aplicate în practica medicală, iar copiii cu un număr mare de factori-predictori necesită o monitorizare particulară. De asemenea, ele pot fi utilizate în aprecierea precoce a rezistenței la tratament, cu optimizarea ulterioară a managementului terapeutic.

Bazându-ne pe cele expuse mai sus, un studiu detaliat al epilepsiei copiilor de vîrstă mică reprezintă un instrument eficient în vederea optimizării diagnosticului și a managementului terapeutic.

Scopul lucrării: Elucidarea unor particularități de diagnostic, evoluției clinice a epilepsiilor copiilor de vîrstă mică și elaborarea metodelor de prognoșticare 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. Studiarea 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 prognoșării apariției epilepsiei la copiii de vîrstă mică și identificarea factorilor predictivi pentru dezvoltarea farmacorezistenței la acești copii.

Metodologia cercetării științifice. Reviul literaturii studiate 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, paraclinic 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 utilizând 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 predictivi studii asupra probabilității de dezvoltare a maladiei și rezistenței la tratamentul antiepileptic.

Noutatea științifică 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 reținerii 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 aspecte clinice cu importanță semnificativă și în dezvoltarea epilepsiei farmacorezistente.

Problema științifică soluționată în teza 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 condițiilor 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 condițiilor 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 strînsă cu crizele focale, accesele frecvente, debutul precoce și asocierea reținerii 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 X al SNPCAR (Societatea de Neurologie Și Psihiatrie a Copilului Și Adolescentului), Sinaia, Romania, 2014, Cursul Est European în Epilepsie (ILAE), Cheile Gradiștei, Romania, Expoziția internațională specializată Mold Medizin Și MoldDent, ediția XX, 2014, Congresul al IX al SNPCAR (Societatea de Neurologie Și Psihiatrie a Copilului Și Adolescentului), Alba-Iulia, Romania, 2013, Congresul al VIII al SNPCAR (Societatea de Neurologie Și Psihiatrie a Copilului Și Adolescentului), Piatra- Neamț, Romania, 2012, Congresul al VII al SNPCAR (Societatea de Neurologie Și Psihiatrie a Copilului Și Adolescentului), Romania 2011, Congresele 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, Expoziția internațională specializată Mold Medizin Și MoldDent, ediția XVIII (2012), XIX (2013), Conferințele Științifico-Practice „Actualități în Neuropediatrie”, Chișinău 2008, 2009, Zilele universității Și conferința Științifico-anuală a colaboratorilor Și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, Conferința Balcanică 2013.

Publicații la tema tezei. Pe baza lucrării au fost publicate 18 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”.

Volumul și structura tezei

Sumarul compartimentelor tezei. 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.

Capitolul 1 reflectă analiza literaturii de specialitate, dedicate studiului, particularităților evoluției clinice a epilepsiilor, preponderent la copiii de vîrstă mică, realizărilor obținute pe parcursul mai multor ani, problemelor nesoluționate până în prezent și direcțiile de perspectivă în cercetările acestui domeniu al neurologiei. Sunt prezentate particularitățile ce vizează mecanismele patofiziologice ale epilepsiei. Sunt accentuate rolul Ac aPL în patogenie și semnificația teoretică și practică a markerului de injurie neuronală - NSE. Alte aspecte importante abordate sunt criteriile pentru definirea următorilor termeni: criză convulsivă,

sindrom convulsiv, maladie epileptică. Sunt descrise unele sindroame epileptice, specifice copiilor de vîrstă mică. Sunt analizați unii indicatori epidemiologici, cum ar fi valorile incidenței și prevalenței epilepsiei pe plan mondial. Este trecut în revistă și rolul factorilor și condițiilor ce contribuie la apariția maladiei și conduc la o farmacorezistență terapeutică, argumentîndu-se importanța cunoașterii acestor factori pentru optimizarea managementului terapeutic al copiilor cu epilepsie.

Capitolul 2 prezintă caracteristica generală a loturilor de studiu și de control, care au inclus pacienți cu epilepsie și copii sănătoși, a cîte 108 de copii, cu vîrstele cuprinse între 1 lună și 36 luni. Sunt descrise criteriile de includere și metodologia estimării volumului eșantionului. Este prezentat design-ul studiului (tip caz-control), realizat în baza unui chestionar special structurat. Capitolul oferă detalii privind metodologia investigațiilor neurofiziologice, imagistice și de laborator pentru caracterizarea manifestărilor clinice. Este descrisă metodologia testării după Denver II și a evaluării neurologice după Amiel Tison. De asemenea, este expusă și metodologia cercetării epidemiologice, care a fost efectuată. Astfel, valorile incidenței și prevalenței pe parcursul anilor studiați au fost divizate după raioanele Republicii Moldova. Prin metoda regresiei liniare a fost efectuată o prognoză a evoluției acestor nivele către anul 2018.

Sunt descrise metodele de procesare statistică a rezultatelor studiului, care au stat la baza formulării concluziilor generale.

Capitolul 3 prezintă rezultatele studiului ce țin de particularitățile manifestărilor clinice ale epilepsiei și evaluarea patologiilor asociate. Astfel, se constată că, chiar dacă sunt fruste și greu de evidențiat, convulsiile parțiale prezintă o pondere mare în tabloul clinic al epilepsiei. Tot aici sunt expuse rezultatele examinărilor paraclinice care au avut drept scop identificarea etiologiei convulsiilor. Modificările imagistice depistate au fost raportate la tipurile acceselor convulsive (parțiale, tonice, clonice, mioclonice etc.). Analiza comparativă a titrurilor NSE și Ac aPL a demonstrat o majorare frecventă a acestor markeri în grupul de studiu, comparativ cu grupul de control, fiind corelate cu convulsiile polimorfe, accesele zilnice, cu debutul în perioada neonatală al acceselor și cu asocierea retenției cognitive și motorii. Astfel, se sugerează ideea că acești markeri pot fi utilizați ca factori de prognostic pentru reținerea achizițiilor globale de dezvoltare (Ac aPL) și pentru confirmarea injuriei neuronale acute (NSE).

Capitolul 4 reflectă rezultatele studiului epidemiologic al epilepsiei, analizînd asemenea indicatori cum sunt incidența, prevalența, sporul absolut, ritmul sporului, valoarea 1% de spor, ritmul creșterii pe parcursul anilor 2007-2013. Datele obținute au fost analizate și clasificate în dependență de criteriul geografic. Capitolul prezintă și un studiu al patternului condițiilor și factorilor cu rol în dezvoltarea epilepsiei la copiii de vîrstă mică. Sunt elaborate modele

predictive pentru dezvoltarea maladiei pe baza unor exemple concrete. Este analizată farmacorezistența și unii factori-predictori care conduc la dezvoltarea acesteia, cei mai importanți fiind selectați prin metoda de regresie logistică. Aplicabilitatea practică a rezultatelor studiului rezidă în modelul predictiv elaborat, care permite evaluarea probabilității de dezvoltare a maladiei și a predispoziției către farmacorezistență.

Cuvintele-cheie: epilepsia, anticorpi antifosfolipidici, enolaza specifică neuronală, factori predictivi.

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

1.1. Definiția și clasificarea epilepsiei – tendințe actuale

Epilepsia a fost definită, conceptual, în anul 2005 drept o *afecțiune cerebrală caracterizată printr-o predispoziție durabilă a creierului de a genera accese convulsive* [78]. Definiția utilizată în practică de către medici (operațională) se bazează pe prezența a 2 accese neprovocate într-o perioadă de timp mai mare de 24 de ore. În anul 2014, comisia pentru definiții și terminologie a ILAE a propus modificarea definiției operaționale [77]. Astfel, diagnosticul de epilepsie poate fi stabilit în prezența oricărei din următoarele condiții:

1. Cel puțin două accese convulsive neprovocate (sau reflexe) petrecute în decursul unei perioade mai mari de 24 de ore;
2. Un acces convulsiv neprovocat (sau reflex) asociat cu o posibilitate de recurență viitoare a acceselor similară cu riscul general de recurență pentru următorii 10 ani în cazul a 2 accese neprovocate (aproximativ 60% sau mai mult);
3. Diagnosticarea unui sindrom epileptic.

Epilepsia nu este o boală specifică sau un sindrom de sine stătător, dar prezintă o categorie largă de simptomocomplexe, apărute drept consecință a lezării funcționale a creierului, care, la rândul lor, sunt secundare unui șir larg de procese patologice. Epilepsia reprezintă un grup de stări, caracteristicile de bază ale cărora sunt crizele uzuale, recurente, neprovocate, care reprezintă manifestarea clinică a unor descărcări neuronale sincrone, excesive, localizate predominant în cortexul cerebral. Hughlings Jackson a fost primul care a definit convulsiile epileptice ca un rezultat al unei descărcări excesive, rapide, ocazionale a neuronilor substanței cenușii [199]. Manifestările clinice sunt neașteptate și tranzitorii și pot include o varietate largă de fenomene sensorii, psihice, motorii, cu sau fără alterarea conștiinței.

Clasificarea convulsiilor (*ILAE Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981*) și a epilepsiilor (*Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989*) au fost propuse la mijlocul secolului trecut [60, 61]. De atunci, conceptul de biologie moleculară și genetică a revoluționat mult. Acum vorbim de epilepsie și studiem epilepsia, utilizând o serie nouă de concepții și atribute. Necătfind la faptul că clasificarea ILAE este cunoscută și deja familiară, ea nu poate încorpora într-o manieră transparentă vasta informație acumulată pe parcursul ultimului deceniu. De exemplu, unii autori comentează: “Cercetările recente în genetica moleculară și în

patofiziologia epilepsiilor idiopatice impun unele schimbări în conceptul idiopatic” [139]. Alt grup de autori comentează: “Trebuie să ne depărtăm de la clasificăția veche (epilepsie simptomatică, criptogenă și idiopatică) și să abordăm o clasificare mai sistematică, bazată pe rezultatele studiilor și trialurilor de cohortă [139]. Din aceste motive, *Comisia pentru Clasificare și Terminologie a ILAE* a propus câteva concepte noi alternative [41]. Aceste propuneri nu sunt niște elemente permanente, dar fac parte dintr-un sistem de tranziție (Tabelul 1.1.).

Crizele epileptice generalizate sunt caracterizate prin implicarea rețelelor neuronale ale ambelor emisfere. Aceste rețele pot implica structurile corticale și subcorticale, dar nu necesar implică întreg cortexul. Localizarea și lateralizarea crizelor nu este constantă de la un acces la altul. Accesele generalizate pot fi asimetrice. Crizele focale sunt generate de rețelele neuronale ale unei emisfere. Ele pot fi localizate discret sau difuz, avînd originea și în structurile subcorticale [78].

Etiologia epilepsiei variază în diferite grupe de vîrstă și localități geografice [166]. *Afecțiunile congenitale și genetice* sunt cele mai frecvente cauze ale epilepsiei în copilărie (87,6%), pe cînd la copiii mai mari și la adulții tineri cauzele majore sunt *predispoziția ereditară, scleroza hipocampului, abuzul de alcool și droguri* [167]. Tumorile și infecțiile sporadice sunt specifice tuturor grupelor de vîrstă, dar tumorile maligne sunt mai frecvent depistate după 30 de ani (10,5%) [158]. Un rol important i se atribuie și predispoziției ereditare către epilepsie [63]. Pacienții cu sindroame genetice sau cromosomiale asociate cu epilepsia sunt estimați la 2-3% din toate cazurile de epilepsie. O predispoziție genetică către această maladie a fost determinată în **40%** de pacienți cu epilepsie, cuprinzînd trei grupe majore: afecțiuni mendeliene, non-mendeliene sau afecțiuni complexe [166].

Epilepsiile idiopatice sunt corelate cu o predispoziție genetică. Expresia fenotipică a acestora este survenirea de crize spontane și recurente. Recent au fost realizate progrese mari în genetica epilepsiilor generalizate: au fost individualizate genele convulsilor neonatale benigne, epilepsiei mioclonice juvenile, fiind situate respectiv pe cromozomul 20 și pe cromozomul 6 [190].

Factorii genetici joacă un rol major și în ***epilepsiile parțiale criptogene și simptomatice***. O predispoziție ereditară a fost identificată și în cazul convulsiei febrile. Peste 100 de maladii cu determinism genetic prezintă printre semnele cardinale crize epileptice. Acest grup heterogen prezintă sub 1% din totalul epilepsiilor. El cuprinde facomatozele, grupa epilepsiilor mioclonice progresive, unele maladii mitocondriale și un număr mare de maladii metabolice [190].

Într-o proporție importantă de cazuri epilepsia reprezintă o afecțiune dobîndită de natură lezională sau metabolică - ***epilepsie simptomatică (structural-/metabolică)***. Un rol important în

apariția ei joacă factorii dobândiți. Printre *cauzele prenatale* se menționează: malformațiile cerebrale (sindromul Aicardi, hemimegalencefalia, displazia corticală focală, holoprozencefalia ș.a.) De asemenea mai sunt și accidentele vasculare cerebrale care survin în perioada intrauterină, ulterior la copil apărând cavitățile porencefalice. O altă cauză este infecția intrauterină, sau așa numitul TORCH sindrom (toxoplasmoza, rujeola, citomegalovirusul și herpesul) [166, 167, 41, 131].

În perioada *neonatală* factorii provocatori sunt: encefalopatia hipoxic-ischemică, hemoragiile intracraniene spontane sau provocate prin traumatismul obstetrical, infecțiile meningocerebrale, tulburările metabolice, encefalopatiile toxice. Ulterior, datorită acestor cauze la copil pot debuta unele sindroame epileptice specifice, așa ca sindromul West, Ohtahara, Aicardi, Lennox-Gastaut [192, 193, 162].

În primii trei ani de viață cauzele principale ale convulsilor accidentale sunt infecțiile SNC, intoxicațiile accidentale și medicamentoase, encefalopatiile metabolice din glomerulonefrita acută și insuficiența renală cronică, precum și tumorile cerebrale. Tot în această perioadă se manifestă 3 forme clinice de epilepsie: spasmele infantile (2%), sindromul Lennox-Gastaut (3,2%), epilepsia benignă cu paroxisme rolandice (10%) și epilepsia parțială cu focar centro-temporal (9,5%) [131, 26]. La copilul mare forma cea mai frecventă de epilepsie este epilepsia generalizată tonico-clonică (70%), absențele (15%).

Rămîne totuși un număr mare de epilepsii ce nu pot fi atribuite unei leziuni dobândite. Acestea sunt ***epilepsiile criptogene (necunoscute)***. Pentru ele este presupus rolul unei predispoziții ereditare sau a unei leziuni, care nu poate fi detectată prin tehnicile moderne de investigare. Originea cauzei epilepsiei este necunoscută; aceasta poate avea un temei fundamental genetic (spre ex., o canalopatie anterior nerecunoscută) sau poate fi consecința unei disfuncții structurale sau metabolice care nu a fost identificată [78].

Necătînd la modificările menționate anterior, lista sindroamelor electroclinice, cum ar fi sindromul West, Lennox- Gastaut, Landau-Kleffner nu a fost modificată. Managementul ulterior al acestor encefalopatii epileptice nu se modifică în dependență de faptul cum le clasificăm [138].

Modificări a suferit termenul de convulsii focale. Acestea au fost clasificate anterior în accese parțiale simple și complexe. Termenii menționați, după Berg A., erau prea rigizi și inconsistenți, astfel necesitîndu-se o simplificare a lor [41] (Tabelul 1.1).

Tabelul 1.1. Comparatie dintre clasificarile epilepsiilor si convulsiilor din 1981 și 1989 și propunerile din 2010 ale Comisiei pentru Clasificare și Terminologie a ILAE (Berg et. al., 2010)

Termeni si definitii 1981/1989		Termeni si definitii 2010	
Focal și generalizat			
Pentru convulsii Focale (parțiale): schimbările clinice și electroencefalografice indică o activare inițială a neuronilor dintr-o zonă a unei emisfere cerebrale. Generalizate: schimbările clinice inițiale indică o implicare a ambelor emisfere cerebrale chiar de la debut. Pentru epilepsii Localizate (focale) : epilepsii cu accese focale Generalizate: epilepsii cu accese generalizate.		Convulsiile focale: au originea în cadrul rețelelor neuronale localizate într-o emisferă. Generalizate: au originea și răspîndire rapidă în rețelele neuronale bilaterale. A fost propusă renunțarea la acești termeni, deoarece multe sindroame includ ambele tipuri de convulsii; aceștia pot fi aplicați în continuare doar în anumite cazuri.	
Eiologie			
Idiopatica: nu este identificata o alta cauza, decat o predispoziție ereditară. Simptomatică: epilepsia este consecința unor afecțiuni cunoscute cerebrale. Criptogenă: cauza epilepsiei nu este cunoscută. Aceste epilepsii se prezumă a fi simptomatice.		Genetică: epilepsia este, cel mai probabil, rezultatul direct al unui defect genetic cunoscut sau presupus, în care convulsiile reprezintă simptomul principal al afecțiunii. Aceasta supoziție trebuie să fie susținută de probe specifice. Structurală/metabolică: există o afecțiune sau condiție structurală sau metabolică distinctă care s-a dovedit a fi asociată cu un risc sporit substanțial de a conduce la epilepsie. Aceste disfuncții pot avea origine genetică sau dobândită. Atunci cînd acestea au origine genetică, exista o disfuncție distinctă intervenită între defectul genetic și epilepsie. Necunoscută: originea cauzei epilepsiei este necunoscută; aceasta poate avea un temei fundamental genetic (spre ex, o canalopatie anterior nerecunoscută) sau poate fi consecința unei disfuncții structurale sau metabolice care nu a fost identificată.	
Accesele focale			
Complexe parțiale:cu alterarea stării de cunoștință Simple parțiale: cunoștința nu este afectată.		Nu este recomandată vreo clasificare specifică. Accesele urmează a fi descrise minuțios conform particularităților semiologice, fără a se incerca incadrarea acestora în categorii artificiale.	
Structura organizațională a epilepsiilor			
Ierarhic a fost organizată în localizată, generalizată și Nedeterminată.		Nu este propusă vreo schemă organizațională, ci este sugerată o abordare flexibilă, în dependență de obiectivele urmarite.	

Termenii noi utilizați ca: akinetic, versiv, hemiconvulsii sunt mai sugestivi în descrierea acceselor și aduc mai multă informație comparativ cu termenii utilizați anterior (parțial simplu și complex). Modificările efectuate în clasificări și terminologie generează o abordare mai flexibilă și multidimensională ce ține de organizarea informației despre diferite forme de epilepsii și accese, pentru propuneri despre medicamente noi, cercetări clinice și, desigur, a activității practice.

1.2. Aspecte epidemiologice și interrelația factorilor și condițiilor cu rol în dezvoltarea epilepsiei la copii

Epilepsia este cea mai răspândită afecțiune primară a creierului. Este raportat faptul că circa 65 de milioane de oameni suferă de epilepsie, 75% de cazuri fiind înregistrate în țările slab dezvoltate, cu un acces restrâns la serviciile medicale [148].

În general, incidența epilepsiei în țările dezvoltate constituie circa 50 de cazuri la 100 mii de locuitori. Incidența epilepsiei în țările în curs de dezvoltare este în general mai mare, constituind circa 100-190 la 100 mii locuitori pe an [23, 82, 79]. Prevalența epilepsiilor a fost evaluată în numeroase populații. Multe studii din SUA, Europa și Asia au raportat o prevalență de la 5 la 9 cazuri la 1000 de persoane [79, 53, 53, 33, 115, 130]. Rata generală a prevalenței este similară în Europa, America de Nord și Australia, în jur de 5/1000, la copii rata este mai înaltă -7 cazuri la 1000. Studiile efectuate în țările în curs de dezvoltare raportează o diferență variabilă în prevalența epilepsiei (15-21 de cazuri la 1000 de populație) [115, 94, 130].

Rata raportată este foarte mare în primul an de viață, are o tendință spre declin în copilărie și adolescență, o fază de platou la vîrsta medie și crește iar către bătrînețe. Riscul cumulativ pentru epilepsie de la naștere pînă la vîrsta de 20 ani este de 1 % și crește pînă la 3% către vîrsta de 75 ani. În general, aproximativ 3% din populație se poate aștepta să aibă epilepsie la o vîrstă anumită pe parcursul vieții. După datele unor studii, se pare că incidența tinde să se micșoreze la copii, datorită asistenței ante- și perinatale [87, 82, 83].

Pentru unele sindroame epileptice specifice populației de copii incidența a fost estimată în epilepsia mioclonică juvenilă (0,7 cazuri la 100 mii), epilepsia absență a copilăriei (0,8 cazuri la 100 mii), epilepsia rolandică benignă (2,8 cazuri la 100 mii), sindromul West (0,007 cazuri la 100 mii), sindromul Landau-Kleffner (0,2 cazuri la 100 mii), convulsiile infantile familiale benigne (0,3 cazuri la 100 mii), epilepsia primară a lecturii (0,2 cazuri la 100 mii) [63, 23]. La

copiii pînă la vîrsta de 3 ani predomină accesele epileptice ocazionale sau simptomatice, după 4 ani crește frecvența epilepsiilor idiopatice [63].

Multe țări europene nu au realizat studii epidemiologice, *datele putînd fi extrapolate la țări învecinate care au condiții de viață similare*. Totuși, este semnificativ de menționat faptul că, despre zone largi ale Europei există foarte puține date epidemiologice, aici fiind inclusă Europa de Est (cu excepția țărilor Baltice) și țările Mediteraniene estice. Studiile de incidență în grupuri largi populaționale sunt mult mai puține în comparație cu cele de prevalență. Pentru a oferi informații cît mai corecte despre posibili factori etiologici aceste studii ar trebui să fie prospective, de aceea ele adesea sunt consumatoare de timp și scumpe. Din studiul lui Gaitatzis et al., a evidențiat faptul că în Europa au fost realizate 12 studii de incidență, care acoperă zonele de nord și vestice europene [82]. Au fost și studii europene care acoperă toate categoriile de vîrstă au fost realizate în insulele Faroese (Danemarca) – 1986, Bordeaux (Franța) – 1990, Islanda – 1996, Elveția – 1997, Marea Britanie – 2000 [79, 117, 169]. Ele au evidențiat o rată anuală a incidenței cuprinsă între 43 – 47 la 100.000 locuitori. Există unele diferențe legate de includerea în unele studii a primei crize neprovocate. Sunt studii care au evidențiat faptul că aproximativ 50% din cazurile totale de epilepsie debutează în copilărie sau adolescență [176, 163].

Incidența epilepsiei la copil a fost estimată în diverse populații de copii în ultimii 70 ani, folosindu-se însă diferite metode pentru definirea cazurilor, *inclusiv intervalul de vîrstă studiat* – există o mare heterogenitate a acestora, precum și a condițiilor studiate: epilepsie, primă criză neprovocată, crize acute simptomatice. Studiile care au analizat incidența epilepsiilor la copii și adolescenți au fost realizate în Europa (Finlanda, Marea Britanie, Turcia, Italia, Islanda, Norvegia, Spania, Suedia, Elveția, Rusia), SUA (Rochester, Houston), India (Kolkata), Africa (Kenia), China, Canada (Nova Scotia, New Haven), Brazilia [82, 79, 63, 117, 157, 155, 93, 94]. Cu toate diferențele metodologice, incidența în studiile care provin din țări industrializate vestice este remarcabil de consistentă pe arii geografice diferite, în special dacă sunt luate în considerare rezultatele ultimelor două decade. Rata incidenței medii anuale a crizelor recurente, neprovocate, la 100.000 copii, conform studiilor înregistrează o valoare minimă de 35.0 în Turcia, Finlanda 14 și 41.0 în Noua Scoție, și o valoare maximă de 82.3 în Nordul Suediei [161, 33]. Au existat studii care au raportat valori mai mari ale incidenței, dar acestea au inclus și studiul primei crize și / sau al crizelor acute simptomatice. Proporția anumitor tipuri de crize este evidențiată în mai multe studii contemporane de incidență, care au folosit clasificarea în vigoare a crizelor epileptice a Ligii Internaționale de Combatere a Epilepsiei (ILAE) din 1981. Studiile de incidență din Rochester, Minnesota, au evidențiat o proporție discret mai mare de 50% a crizelor cu debut focal [155]. Aproximativ ½ din cazurile cu crize cu debut focal au generalizare secundară.

Studiile din țările în curs de dezvoltare raportează o incidență mai mare a cazurilor cu crize generalizate de la debut (rămîne însă de verificat dacă este o observație corectă sau se datorează unor greșeli de clasificare în studiile din țările lumii a III-a). Rezultatele, atunci cînd se folosesc criterii constante, conduc *la cifra de aproximativ 60% din cazuri în favoarea crizelor parțiale* [115, 130].

Prevalența cuantifică proporția de indivizi dintr-o populație care au boala la un anumit moment și furnizează o estimare a probabilității (riscului) ca un individ să fie bolnav la un anumit moment în timp. Spre deosebire de incidență, prevalența este mai ușor de calculat și de aceea există mai multe studii de prevalență în diverse populații, iar datele sunt utile în anumite situații.

Prevalența este o măsură a interacțiunii unor factori cum sunt: incidența, mortalitatea și remisiunea bolii, și cu excepția unor zone izolate (cum este Islanda) prevalența este afectată și de factori ca migrarea populației și, de asemenea, accesul la îngrijire medicală. Prevalența este mai mult o reflectare a supraviețuirii și severității sau cronicității unei boli decît a frecvenței bolii. În fapt prevalența măsoară ceea ce rămîne în urma datelor de incidență după ce persoanele sunt pierdute prin mortalitate sau remisiune. Dificultățile legate de interpretările datelor de prevalență vin și din inconsecvențele în definirea epilepsiilor, deși datele sunt ameliorate datorită recomandărilor ILAE privind studiile epidemiologice.

Datele estimative ale prevalenței epilepsiilor în țările industrializate sunt cuprinse între 3.3–7.8 (medie 5.2‰), conform sintezei realizate de Forsgren et.al., deși prevalența poate fi mai mare în grupuri populaționale selecționate [79]. Prevalența este mai mare în țările în curs de dezvoltare, în unele studii depășind valoarea de 4‰ - deși datele sunt uneori dificil de interpretat, întrucît de multe ori nu sunt furnizate amănunte despre prevalența ajustată pe grupe de vîrste [53, 33130, 161]. Datele despre prevalența epilepsiei la copii au arătat cifre între 4-5‰, cu o medie de 4,3‰. Studiile din țările dezvoltate raportează o prevalență redusă în copilărie și aproximativ 2-3‰ în grupul de vîrstă pînă la vîrsta de 7 ani și de 4–6‰ în grupul de vîrstă 11 – 15 ani [133, 169]. Rezultate mult diferite sunt date de studiile din țările în curs de dezvoltare, unde prevalența este mare în copilărie și puține cazuri sunt înregistrate după vîrsta de 40 ani (a fost sugerat că aceste rezultate se datorează posibilei mortalități ridicate a persoanelor cu epilepsie din țările în curs de dezvoltare, dar rămîne de stabilit dacă acest lucru este perfect adevărat); în general este estimat că prevalența epilepsiilor în țările din America de Sud și Africa este de 10–15‰, unul dintre motivele diferenței fiind infecțiile parazitare responsabile de crize epileptice [157, 130]. Este normal să existe diferențe între distribuția tipurilor de crize și în special a sindroamelor epileptice în funcție de tipul studiilor efectuate – de incidență sau de prevalență. În studiile de

prevalență datele pot fi diferite din cauza intervenției mai multor factori cum sunt mortalitatea în diferite grupe, tipul și severitatea sindromului epileptic, care vor modifica datele de prevalență și probabilitatea de remisiune.

Datele de prevalență oferite de studiul din Rochester acoperă perioada anilor 1940 – 1980 și identifică tendințele de evoluție în timp ale epilepsiilor, astfel: declin ușor al ratelor de prevalență în grupa de vîrstă cuprinsă de la naștere și 9 ani, aceste date fiind în concordanță cu rezultatele studiilor de incidență pe aceeași grupă de vîrstă; o creștere ușoară a acelorași date în grupa de vîrstă 10 – 14 ani. Problema studiului din Rochester este legată de structura populației – relativ mică și omogenă, și posibil să nu fie pe larg aplicabile [93, 94].

Variate studii largi populaționale și de cohortă au fost realizate întru identificarea și evaluarea diferitor factori de risc în apariția acceselor convulsive neprovocate, generînd concluzii variate [96, 87, 84, 71, 27, 176, 170]. Astfel, sexul masculin într-un șir de studii este raportat ca un factor de risc, dar în unele studii multivariaționale nu este confirmat rolul acestuia în dezvoltarea ulterioară a maladiei. Corelația dintre tulburările cognitive ce preced convulsiile și apariția ulterioară a epilepsiei este relevată în unele studii. În altă cercetare efectuată de Datta A. et.al. este raportată o frecvență de 35% a schimbărilor în evaluarea neurologică a copiilor, cu asocierea retardul cognitiv în 28% [65].

Un alt factor de risc ar constitui convulsiile febrile. După unele date riscul de dezvoltare a maladiei sporește de 8,5 ori în caz de asociere a convulsiilor febrile [158]. După alte date, numai 1-2,5% din copii dezvoltă epilepsie după convulsiile febrile simple, dar în cazul convulsiilor febrile complexe riscul crește de 4,04 ori [64].

Un alt aspect important îl joacă predispoziția genetică. Un istoric familial pozitiv de epilepsie crește riscul de dezvoltare a maladiei de 4,75 ori. C Într-un studiu este raportat un risc de 3,34 ori mai mare pentru copiii ale căror rude sunt diagnosticate cu epilepsie [64]. Traumatismul cranio-cerebral prezintă și el un factor de risc. În unele studii este evaluată o PR de 9,17 ori mai mare pentru dezvoltarea maladiei comparativ cu grupa de control [53]. Asadi-Pooya et.al. au raportat că 11,5% de persoane dezvoltă epilepsia timp de 5 ani după traumatismul cerebral [27]. Daud și alții raportează un risc de 4,6 ori mai mare în cazul unei traume creanio-cerebrale la copiii de 3 luni-14 ani [64].

Infecțiile cerebrale, de asemenea, au fost raportate ca importanți factori de risc. Astfel istoricul de infecții ale SNC a fost raportat în 4,3% din populația epileptică și 0,9% din grupurile de control [64]. Rezultate similare au fost raportate de Asadi-Pooya et.al., excepție făcînd datele din Pakistan, unde s-a raportat doar o frecvență de 10% [27]. Astfel, traumatismul cranio-cerebral poate crește riscul de dezvoltare a maladiei de 2,4 ori, după unele studii [71]. Annegers

raportează PR de 16 ori în cazul encefalitelor, comparativ cu meningitele, unde PR este de 5 ori mai mare [23].

Evoluția sarcinii este un aspect foarte important pentru dezvoltarea ulterioară a copilului. Astfel, un factor de risc descris în unele surse este hipertensiunea arterială la mamă pe parcursul sarcinii. În acest mod prezența acesteia crește riscul de dezvoltare a maladiei de 4,31 ori [23]. După alte studii, PR este de 4,8 ori mai mare comparativ cu grupa de control [64]. Sîngerările vaginale pe parcursul sarcinii de asemenea prezintă un factor de risc semnificativ, crescînd rata de dezvoltare a maladiei, după unele studii de 17 ori. După R. Sidenvall, operația cezariană de urgență crește riscul de dezvoltare a maladiei de 18 ori [170]. Tot acest autor acordă o atenție sporită vârstei gestaționale și scorului Apgar la naștere ca factori de risc [170]. După datele acestuia, vîrsta gestațională mai mică de 37 de săptămîni crește riscul de dezvoltare a maladiei de 5,6 ori, pe cînd scorul Apgar mai mic de 6 puncte crește riscul de 3,8 ori. Greutatea mică la naștere în unele studii este raportată ca factor de risc pentru dezvoltarea acceselor convulsive recurente, iar în alte studii este prezentată ca un factor de risc pentru retardul în dezvoltarea cognitivă [170].

1.3. Sindroame epileptice specifice copiilor de vîrstă mică: aspecte clinice și de diagnostic

Crizele epileptice ale sugarului și copilului sunt foarte polimorfe și numai crizele care se repetă frecvent pot fi observate, în detaliu, clinic sau cu ajutorul unor tehnici elaborate (poligrafice și video) [106]. Fenomenele clinice care indică caracterul parțial al crizei sunt uneori dificil de recunoscut în cursul primelor luni de viață și nu devin manifeste decît către finele primului an de viață. Deaceia importanța recunoașterii acestor accese și inițierea tratamentului este crucială. Examenul EEG ne ajută în diagnosticare și evidențiază o activitate ritmică cu frecvență descrescîndă, constituită fie de vîrfuri rapide și puțin ample, fie de vîrfuri lente, fie de unde lente; „descărcarea” este uneori localizată, dar în primele luni de viață ea poate debuta simultan pe ambele emisfere. În cazul în care crizele sunt asociate cu o „descărcare” EEG focală, corelația electroclinică topografică este similară cu cea întîlnită la copilul mare și la adult. Fenomenele motorii focale ale feței și membrelor se asociază cu o „descărcare” rolandică contralaterală, cloniile oculare se asociază cu o „descărcare” occipitală controlaterală, fenomenele vegetative și masticția - cu o „descărcare” temporală, iar deviația oculară sau cefalică - cu o „descărcare” homo- sau contralaterală [131].

Pentru copiii de vîrstă mică sunt specifice un șir de sindroame epileptice, cu aspecte clinice și paraclinice particulare, care necesită un management special, datorită regresului cognitiv asociat și rezistenței către remediile antiepileptice.

În anul 2001 Comisia pentru Clasificație și Terminologie a ILAE a propus de a include în clasificarea epilepsiilor un grup separat de entități nozologice - encefalopatiile epileptice (Engel 2001) – afecțiuni caracterizate prin afectarea secundară progresivă a creierului, ca consecință a convulsiilor prelungite, rezistente la tratament [73].

Sindromul Ohtahara este o formă de encefalopatie epileptică cu debut precoce, ce se caracterizează prin spasme tonice, dificil de diferențiat de cele din spasmele infantile și printr-un pattern EEG de suppression-burst. Accesele își au debutul în primele 10 zile după naștere, uneori chiar în prima zi. Debutul este pe un fondal somatic sănătos. Ulterior accesele își măresc frecvența (de sute de ori pe zi) și se asociază regresul cognitiv. În acest sindrom sunt întâlnite diverse tipuri de accese: spasme tonice, care pot fi atât generalizate și simetrice, cât și lateralizate. Accesele tonice se pot întâlni atât în stare de veghe, cât și în somn. Durata este de 10 secunde, cu intervalul între accese de 9-15 secunde. În o treime de cazuri au fost remarcate și alte tipuri de accese: parțiale motorii, mioclonii masive sau segmentare. Mai târziu se pot asocia accese tonico-clonice generalizate [131, 138, 162].

Traseul EEG este constituit din descărcări de complexe paroxistice de polivîrfuri-unde separate de perioade de activitate EEG marcat atenuate sau chiar plate (Figura 1.1.). Descărcările paroxistice constau dintr-o combinație de vîrfuri, unde ascuțite și unde lente. Aceste „descărcări“ durează de la o secundă la mai multe secunde și pot apărea fie sincron, fie asincron pe ambele emisfere. Componentele individuale (vîrfuri sau unde ascuțite) nu sunt niciodată bilateral sincrone.

Sindromul Ohtahara este determinat de o mare varietate de anomalii structurale ale SNC (anomalii de dezvoltare, defecte de migrare neuronală, microcefalie, hemimegalencefalie, anomalii encefaloclastice- encefalopatia hipoxic- ischemică) și de unele cauze de origine metabolică, incluzînd encefalopatia glicinică și anomaliile mitocondriale. Prognosticul este foarte sever (1/3 din pacienți decedează în perioada de sugar) [131].



Fig. 1. 1. Pattern EEG specific pentru suppression- burst

Spasmele infantile (sindromul West) sunt un tip de crize proprii sugarului, descrise de West, asociate cu retard mental și anomalii EEG paroxistice, ce realizează la maximum un tablou caracteristic numit „hipsaritmie”. Spasmele infantile sunt cunoscute în literatură sub diferite denumiri: EMIH (encefalopatie mioclonică infantilă cu hipsaritmie); sindrom West (după numele medicului englez care a descris în 1891 boala); spasme în flexie; sindrom Blitz-Nick-Salaam-Krampfe). Ele reprezintă în majoritatea cazurilor o expresie a unor leziuni cerebrale subiacente, fie în cadrul unei encefalopatii difuze, fie în cadrul unor leziuni focale cerebrale progresive sau nonprogresive.

O altă formă de boală este reprezentată de spasmele infantile criptogenice. În acest caz, pacienții au o dezvoltare inițială aparent normală; nu se constată nici o cauză decelabilă, nici anomalii la CT-scan și MRI, dar evoluția este nefavorabilă. O a treia formă de boală este reprezentată de sindromul West idiopatic (SWI): sugarii prezintă spasme infantile, iar evoluția mentală și motorie sunt favorabile [192, 162, 135].

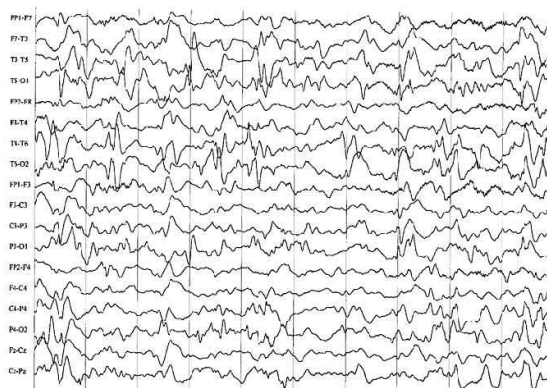


Fig. 1. 2. Pattern EEG specific pentru hipsaritmie

Incidența spasmelor infantile (SI) este estimată la 1-2 cazuri la 3.000 de nașteri, cu o preponderență masculină. Spasmele sunt manifestate sub formă de contracții musculare bruște, axiale, cu durată de 0,2-2 sec, apărute în serii, în strânsă corelație cu somnul, mai ales la trezire și au fost activate de stimulare. Varietatea clinică a spasmelor este mare. Contracțiile pot fi masive și globale, cu predominanță axială, interesând musculatura gâtului, trunchiului și membrelor, de durată scurtă, survenind izolat sau în salve cu durată de câteva minute. Fiecare salvă poate cuprinde în mediu 10 spasme, separate între ele prin perioade de liniște cu durată între 4 și 10 secunde. Copilul are un aspect de automat care se flectează succesiv, sau asemănător persoanei care se salută prin flexia capului și membrelor cu încurbarea corpului. În unele cazuri contracțiile musculare interesează tot corpul cu flexia capului pe trunchi, flexia membrelor superioare și inferioare cu un aspect de „copil strâns”, asemenea fătului din uter. Spasmele au un caracter repetitiv (chiar până la 80 de salve pe zi), fiind sugestive pentru un diagnostic pozitiv al SW. Un sfert din sugari prezintă alte tipuri de crize (parțiale sau generalizate) înainte de survenirea primelor spasme sau acestea apar concomitent cu spasmele. În 17% din cazurile studiate pacienții au prezentat anterior alte tipuri de crize [192, 135]. Într-un caz din 3, aceste crize sunt grupate pe o scurtă perioadă în evoluția unui episod neurologic acut determinat de leziuni cerebrale (traumatisme, infecții, hipoxie-ischemie). Un interval mediu de 6 luni precede în această situație primele spasme. În alte cazuri, primele crize preced debutul epilepsiei care își schimbă aspectul în cursul survenirii spasmelor, 1-6 luni mai târziu [162].

Epilepsia mioclonică severă a sugarului (Dravet sindrom) își are debutul între 3 și 10 luni, la sugarii anterior normali, prin crize clonice, frecvent unilaterale, uneori însoțite de cianoză, cu hemiplegie postcritică, rar prin mioclonii masive [149, 150]. La EEG sunt determinate vîrfuri de undă generalizate. Primele crize sunt febrile (în 2 din 3 cazuri), uneori sunt favorizate de vaccinarea pertusis, care se efectuează frecvent la această vîrstă. Crizele se repetă în continuare, aproximativ lunar, spontan sau cu ocazia unei stări febrile moderate; frecvent, acestea sunt unilaterale, alternînd de la un hemicorp la altul. În acest stadiu al bolii EEG este normală. În acest tip de epilepsie, una dintre cele mai severe ale copilului mic, tratamentul este întîrziat de cele mai multe ori, EEG fiind normală pe o perioadă de mai multe luni. Miocloniile masive și absențele nu apar decît în cursul celui de-al 2-lea– al 3-lea an de viață. Miocloniile survin în accese de cele mai multe ori severe, care doboară copilul la pămînt. Primele anomalii EEG apar către 2-3 ani sub formă de vîrfuri undă generalizate spontan, activate de somn. Pe parcursul anilor se asociază frecvent stări de rău mioclonic, ce pot dura mai multe ore, dar care sunt frecvent sensibile la benzodiazepine. Examenul neurologic, inițial normal, se deteriorează progresiv, asociindu-se cu o ataxie și o retenție a achizițiilor verbale, uneori cu sindrom

piramidal. CT cerebrală este inițial normală, dar poate fi identificată atrofia cerebrală severă după o stare de rău convulsiv prelungit [149, 150].

Sindromul Lennox-Gastaut este un sindrom epileptic care se caracterizează prin accese frecvente, polimorfe, retard în dezvoltarea neuro-psihică, rezistența convulsiilor la terapia anticonvulsivantă și evoluție progresivă dificilă. După datele unor autori se întâlnește în 3-10% cazuri [193, 26]. Ca factori etiologici sunt incriminate dereglările imunologice, iar factorii declanșatori constituie infecțiile virale și vaccinarea. Anamneza eredo-colaterală este agravată în 2,5-40% cazuri. Sindromul debutează între 1-7 ani. Tabloul clinic este caracterizat printr-o varietate largă de accese: tonice, atonice, mioclonice, absențe atipice ș.a. Traseul EEG este caracterizat prin încetinirea activității de bază, complexe generalizate spike-waves 2-2,5 Hz. La examenul prin IRM pot fi determinate dereglări de migrare neuronală, sub formă de heterotopii (sindromul de cortex dublu), encefalomalacii multichistice [26, 131].

1.4. Corelația dintre anticorpii antifosfolipidici și epilepsie

Relația dintre mecanismele autoimune și epilepsie a suscitat interesul multor cercetători și a constituit obiect al unui număr considerabil de studii [45, 59, 119, 143, 151, 152, 201]. Rezultatele empirice au identificat titruri înalte ale anticorpilor la pacienții cu epilepsie și au constatat răspunsul unor sindroame epileptice la medicația imunomodulatorie, sugerând importanța verigilor autoimune în epileptogeneză [16, 45, 59, 119, 201]. Printre anticorpii a căror prezență sporită este asociată, adeseori, epilepsiei sunt anticorpii antifosfolipidici, care reprezintă o familie eterogenă de anticorpi către fosfolipide și către proteinele legate de fosfolipide.

Cele mai frecvente manifestări clinice legate de prezența acestora sunt apariția de tromboze și pierderi fetale recurente. Variate studii au reliefat un șir de mecanisme prin care Ac aPL pot conduce la disfuncții neurologice [187, 180]. Disfuncția barierei hemato-encefalice poate conduce la influxul de Ac aPL și citokine în creier, cu potențial efect toxic asupra neuronilor și celulelor gliale. S-a sugerat că eliberarea de IL-6 la pacienții cu Ac aPL afectează neuronii și astrocitele [180, 57]. Studiile efectuate în vitro au demonstrat că Ac aPL au tendința spre a se lega cu neuronii și astrocitele, conducând la reducerea viabilității acestora [57]. Depolarizarea sinaptică și suprastimularea receptorilor de glutamat conduce la sporirea neurotoxicității. [180]. Acești anticorpi au fost asociați cu dereglarea procesului de inhibiție a aterogenezei cerebrale, generând creșterea incidenței evenimentelor vasculare aterosclerotice în

creier [180]. Activarea sistemului complementului de către Ac aPL, de asemenea, poate fi o sursă de neurotoxicitate și apariție a disfuncțiilor cerebrale [59].

Spectrul bolilor neurologice asociate cu prezența Ac aPL include și epilepsia. Evidența aberațiilor sistemului imun la pacienții cu epilepsie a fost studiată de mulți autori, unii identificând o prezență de anticorpi antifosfolipidici de cca 19-26 % din totalul de pacienți cu epilepsie (maturi), și de circa 13% din totalul de pacienți - copii, cu predominarea acestora în epilepsiile parțiale [21, 151, 143, 185]. Studiile inițiale bazate pe depistarea *anticorpilor antifosfolipidici* la pacienții cu convulsii au raportat o frecvență înaltă a acestora în grupul pacienților cu lupus eritematos de sistem [119, 88, 134]. Ulterior, au fost descriși patru pacienți cu debut al convulsiilor tardiv, care nu aveau LES, dar au fost depistați pozitivi pentru anticorpii dați. Acești autori au propus ideea că convulsiile la pacienții dați sunt generate de evenimentul ischemic ce apare în creier datorită hipercoagulabilității provocate de acești anticorpi [201].

Astfel, prezența acestor anticorpi poate fi considerată ca un epifenomen sau un factor patogenetic semnificativ. Teoria conform căreia sistemul imun joacă un rol important în procesele epileptogenetice ale mai multor forme de epilepsii a fost elaborată și promovată cu ani în urmă [16]. De atunci, numeroase studii au raportat existența unei largi varietăți de alterări imunologice la pacienții epileptici, răspunsul favorabil al unor sindroame epileptice la tratamentul imunomodulator, precum și asocierea epilepsiei cu alte boli mediate imun [134, 119].

Prevalența epilepsiei în afecțiunile imunologice specifice (ex.celiachie, lupusul eritematos de sistem) sugerează că mecanismele imunologice joacă un rol esențial în patogenia epilepsiei. Unul dintre cele mai recente studii populaționale, realizat în 2014, a avut drept obiectiv cercetarea relației dintre epilepsie și 12 boli mediate imun, și anume diabet de tip 1, psoriazis, artrită reumatoidă, boala Graves, tiroidita Hashimoto, boala Crohn, colita ulcerosă, lupus eritematos de sistem, sindromul antifosfolipidic, sindromul Sjogren, miastenia gravis, boala celiacă [134]. Studiul a fost realizat asupra a 2 518 034 persoane în Statele Unite ale Americii. În rezultatul acestei cercetări vaste s-a constatat că riscul epilepsiei a fost semnificativ sporit în cazul pacienților cu boli mediate imun (RP 3,8%; $P<0,001$) și a fost mai pronunțat la copii (RP 5,2; $P<0,001$). Autorii au opinat, că foarte frecvent, epilepsia și bolile mediate imun apar în paralel, iar pacienții cărora li s-a depistat una dintre aceste disfuncții urmează a fi supuși monitorizării sporite în vederea eventualei depistări a disfuncției corelate, concluzionând că rolul proceselor autoimune în epilepsie nu poate fi neglijat, inclusiv în vederea optimizării tratamentului.

Verrot a studiat 163 de pacienți cu epilepsie pentru a determina relația dintre această maladie și prezența anticorpilor antinucleari și antifosfolipidici. El a menționat că anticorpul clasei Ac aPL au fost prezenți la 20% de pacienți, indiferent de tipul epilepsiei, tratamentul administrat, vîrstă și sex, promovînd ideea că acești anticorpi ar juca un rol important în patogenia epilepsiei [185].

Într-un studiu realizat în 1999 de către Angelini L. et.al., au fost studiați 23 de copii cu crize epileptice parțiale, fără evidență clinică sau paraclinică a LES [21]. Trei dintre aceștia, cu epilepsie de lob frontal, au fost depistați pozitivi pentru anticorpii antifosfolipidici. Autorii sugerează ideea că acești anticorpi pot fi implicați în mecanismele mediate imun, care pot face parte din patogenia epilepsiilor parțiale. Autorii au opinat că prevalența mare a autoanticorpilor în epilepsie poate să mai fie datorată și preparatelor antiepileptice utilizate, în special fenitinei, dar pînă la urmă originea acestora pare să rămîna obscură.

Ipoteza conform căreia prezența anticorpilor autoimuni la pacienții cu epilepsie este cauzată de medicamentele antiepileptice a fost testată în 2000 de către J. Peltola et al. Acest studiu a avut drept scop determinarea corelației dintre epilepsie, medicația antiepileptică și anticorpii antifosfolipidici și antinucleari în grupul pacienților cu epilepsie cronică și recent - diagnosticată. Cercetarea a stabilit că frecvența acestor anticorpi este înaltă atît în grupul pacienților cu convulsii recent- diagnosticate, cît și în grupul celor cu patologie mai veche. Titrul anticorpilor antifosfolipidici (IgG) s-a dovedit a fi mai înalt la pacienții cu epilepsie nou-diagnosticată față de grupul de control (21% vs 7%). Prevalența acestora a fost mai înaltă la pacienții cu epilepsie focală (14% vs 8%) [143]. Nu a fost identificată vreo corelație importantă între medicația antiepileptică și prezența anticorpilor antifosfolipidici. Aceste constatări le-au permis autorilor să concluzioneze că dezechilibrul imunologic ar putea fi un factor relevant în patogenia epilepsiei [143].

În cadrul unui studiu realizat de Eriksson et al., ale cărui rezultate au fost publicate în 2001, au fost măsurate valorile a variați anticorpi la 50 copii cu epilepsie și la 20 copii din grupul de control. Rezultatele obținute au indicat o prevalență considerabil mai mare ($P < 0,011$) a anticorpilor antifosfolipidici în grupul de studiu (44%), prin comparație cu grupul de control (10%). În același timp, nu a fost constatată vreo mărturie a ipotezei că prezența acestor anticorpi a fost indusă de tratamentul administrat [75].

Într-un alt studiu, realizat de Cimaz et al. în 2002 au fost măsurate valorile anticorpilor într-un grup constituit din 142 pacienți cu epilepsie, cu o vîrstă medie de 10 ani și a fost atestată prezența aCL în 15 cazuri [58].

Autorii au concluzionat, că ipoteza unui rol epileptogenetic al acestor anticorpi nu poate fi neglijată (Tabelul 1.2).

Tabelul 1.2. Ac aPL la adulți, adolescenți și copii cu epilepsie după datele unor studii [143, 185, 58, 75]

Ac aPL la pacienții adulți cu epilepsie	Prezența Ac aPL
<i>Peltola et al. Prevalența Ig G Ac aPL</i>	
Pacienții nou- diagnosticați cu epilepsie (n=50)	21%
Epilepsie focală (n=50)	14%
Epilepsie generalizată (n=52)	8%
Grup de control (n=83)	7%
<i>Verrot et al. Prevalența Ig G Ac aPL</i>	
41/163 pacienți	25%
Mențiuni:	
Nu a fost vreo corelație dintre medicație și Ac aPL	
Examenale imagistice nu au relevat evenimente ischemice la pacienții cu Ac aPL	
<i>Cîmaz et al. Anticorpul Ac aPL la pacienții tineri cu epilepsie</i>	
N=142 (vîrsta medie 10 ani)	
Prevalența Ac aPL	10,6%
Ig M Ac aPL	1,4%
Ig G Ac aPL	7,7%
Ig M+Ig G Ac aPL	1,4%
<i>Eriksson et al. Anticorpul Ac aPL la copiii cu epilepsie</i>	
Grupul de studiu (n=50)	44%
Prevalența Ac aPL	
Grupul de control (n=20)	
Prevalența Ac aPL	10%

Corelația dintre prezența retardului asociat epilepsiei și prevalența Ac aPL prezintă de asemenea un interes. În unele studii efectuate ce țin de corelația dintre funcțiile cognitive și Ac aPL în lupusul eritematos de sistem, s-a dovedit legătura directă dintre aceștia și retardul

neuropsihic asociat [119, 151]. Tot ei au presupus că acești anticorpi joacă un rol în patogeniza afecării cognitive și o testare psihologică ar fi binevenită în cazul depistării acestor anticorpi.

În cercetările efectuate de Rahman et.al. a fost vehiculată ideea că apariția anticorpilor se datorează unei reacții autoimune împotriva neuronilor epileptici [151]. Cu toate acestea, indiferent de mecanismele de apariție ale acestor anticorpi, urmează a se ține cont de riscul de survenire a unor mecanisme trombotice posibile și, corespunzător, de necesitatea de prevenire a acestora.

Unele studii disparate au constatat absența unei legături cauzale între epilepsie și anticorpi [152, 62]. Astfel, un studiu finlandez publicat în 2005 de către J. Ranua a sumarizat rezultatele unei cercetări efectuate asupra a unui grup de studiu constituit din 1386 pacienți cu epilepsie și asupra grupului de control cu o repartitie similară gen/vîrstă. Cercetarea a avut drept obiectiv compararea titrurilor de anticorpi (inclusiv anticorpii antifosfolipidici) la membrii grupului de studiu cu titrii acestor anticorpi înregistrați la membrii grupului de control. Studiul a relevat că pacienții cu epilepsie nu au înregistrat niveluri sporite ale anticorpilor, prin comparație cu membrii grupului de control. Autorii au concluzionat că factori variați, cum sunt particularitățile genetice și specificul epilepsiei pot afecta prezența anticorpilor în fiecare caz distinct. Un alt studiu, ale cărui rezultate au fost publicate în 2009, a realizat investigații ale anticorpilor în 60 de copii cu epilepsie și a identificat nivel sporit al Ac aPL numai într-un singur caz [152].

Avînd în vedere numărul în continuă creștere a autorilor care sugerează importanța mecanismelor imune în patogenia epilepsiei, precum și ținînd cont de impactul pe care îl poate avea o potențială relație cauzală dintre anticorpi și această maladie în modelarea managementului terapeutic al epilepsiei, unul dintre obiectivele prezentului studiu a constatat în evaluarea Ac aPL în populația de copii.

1.5. Enolaza specifică neuronală - marker de injurie neuronală în epilepsie

În pofida progresului considerabil realizat în managementul epilepsiei, rămîn nesoluționate un șir de probleme. Cele mai importante dintre acestea includ farmacorezistența înregistrată la circa o treime din pacienți, mecanismele neelucidate ale epileptogenezei și caracterul neuniform al evoluției clinice a pacienților cu epilepsie. Întru soluționarea problemelor specifice în acest domeniu este esențială utilizarea unor markeri biologici [108]. Pe lîngă metodele neuroimagistice și electrofiziologice, utilizate tradițional în diagnosticul patologiilor

neurologice, un interes sporit suscită markerii specifici cerebrali ca instrument adjuvant în managementul acestor patologii. Se impune necesitatea unor metode cantitative, care generează rezultate de un înalt nivel al certitudinii și nu compromit siguranța pacienților, fiind acceptabile atât pentru pacienții din grupurile de studiu, cât și pentru persoanele sănătoase din grupurile de control.

Markerii biochimici specifici pentru patologiiile sistemului nervos central corespund acestor criterii. Aplicațiile potențiale ale acestor markeri includ monitorizarea proceselor patologice asociate acceselor convulsive, cercetarea proceselor de epileptogeneză și identificarea pacienților cu risc de farmacorezistență. Unul dintre acești markeri este *enolaza specifică neuronală*. Aceasta reprezintă o enzimă glicolitică, fiind localizată în citoplasma neuronală. Este una din cele cinci izoenzime ale enzimei glicolitice enolaza. Aceasta din urmă este eliberată atunci când țesutul nervos este traumatizat. De aceea, o direcție de utilizare a cercetării nivelului NSE ar fi studierea patogeniei afecțiunilor neurologice, care decurg cu afectarea barierei hematoencefalice (epilepsie, ischemie, hipoxie cerebrală). În cadrul neurodistrucției focale sau difuze are loc eliberarea de proteine, enzime, fermenți neurospecfici din celulele afectate ale creierului în spațiul interstițial, și ulterior în lichidele biologice ale organismului.

Mecanismul cel mai frecvent al dezvoltării injuriei este afectarea excitotoxică. De asemenea, statusul convulsiv poate cauza afectarea cerebrală prin hipoxie. În crizele convulsive se observă o micșorare a rezervelor de acid GABA și o creștere potențial neurotoxică a nivelului extracelular de glutamat. Schimbările în excitabilitatea neuronală induc o activitate anormală în unii neuroni, cauzând hiperexcitabilitate. Crizele recurente pot cauza plasticitate sinaptică, modifică procesele moleculare și țin să faciliteze excitabilitatea și predispunerea către convulsii. Unele studii sugerează că funcționarea modificată astroglială joacă un rol în generarea și răspîndirea activității convulsive. Disfuncția acestora poate fi importantă în patogenia epilepsiei [137, 172].

O direcție importantă de utilizare a metodei de analiză a nivelului NSE reprezintă diferențierea dintre accesele paroxistice epileptice și accesele paroxistice de altă geneză. Un studiu realizat de S.Y. Lee et al. a avut drept scop determinarea relevanței diagnostice a NSE ca marker biochimic în convulsii și sincope, care pot prezenta un tablou clinic similar. Grupul de studiu a fost constituit din 52 de pacienți cu convulsii și 42 de pacienți cu sincope, iar grupul de control a fost constituit din 91 de persoane sănătoase. Niveluri sporite ale NSE au fost identificate în grupul de pacienți cu convulsii (14,97 ng/dl), iar în grupul de persoane cu sincope și în grupul de control nivelurile NSE au constituit, corespunzător, 10,15 ng/dl și 10,03 ng/dl

($P < 0,05$). În concluzie, autorii au reținut că determinarea nivelului seric al NSE poate constitui un test relevant și util în identificarea și diagnosticul acceselor convulsive [118].

Studiul realizat de Willert C. et al. pe un lot de 44 pacienți a avut drept scop evaluarea nivelurilor NSE, prolactinei și creatinkinazei în cadrul acceselor convulsive și psihogene. În grupul de studiu au fost selectați 32 de pacienți cu accese epileptice și 12 pacienți cu accese psihogene. Lotul de control a fost constituit din 16 persoane sănătoase. Rezultatele obținute au identificat o creștere a nivelului NSE în special după 48 de ore de la ultima convulsie epileptică, iar în cadrul acceselor psihogene schimbări ale titrului acestui marker nu au fost determinate. [194]

Studiile clinice și experimentale au stabilit faptul că statusul epileptic prelungit pot induce o afectare neuronală, care lasă o urmă în arhitectura cerebrală, putând provoca declin cognitiv ulterior [141, 20, 97]. Ipoteza conform căreia accesele scurte recurente pot conduce la lezarea substanței cerebrale este relativ nouă și a fost mai puțin testată în literatura de specialitate. Cele mai multe studii experimentale au fost efectuate pe animalele la care statusul epileptic era indus de acidul kainic, pentilentetrazol și pilocarpină. Rezultatele acestor studii denotă că convulsiile epileptice pot cauza moarte neuronală, sprouting axonal, schimbări dendritice și glioză reactivă [141, 20]. După Anand, cel mai frecvent sunt afectate structurile mesiale temporale, de aceea o consecință a convulsiilor prelungite este necroza neuronală selectivă în hipocampus [20].

Enolaza specifică neuronală a fost utilizată ca marker biochimic în vederea identificării corelației dintre epilepsie și injuria neuronală asociată convulsiilor în câteva studii clinice efectuate în rândul copiilor. Un studiu efectuat în 2012 de Sahar A. et al. a avut drept obiectiv determinarea legăturii cauzale dintre statusul epileptic convulsiv și leziunea cerebrală, prin intermediul analizei nivelului NSE în ser, precum și determinarea corelației dintre nivelul NSE în ser și durata statusului epileptic. Grupul de studiu s-a constituit din 30 de copii cu status epileptic convulsiv, cu vârsta cuprinsă între 6-14 ani (vârsta medie fiind de 9,1 ani), dintre care 20 de băieți și 10 fete. Grupul de control s-a constituit din 30 de copii sănătoși, dintre care 18 băieți și 12 fete, cu repartiție similară după vârstă. Grupul de comparație s-a constituit din 20 de copii (15 băieți și 5 fete) cu epilepsie idiopatică diagnosticată recent și accese convulsive variate (vârsta medie 10,1 ani). Nivelul seric al NSE a fost determinat în decursul a 24 de ore după ultimul episod convulsiv și comparată valoarea acestuia între grupuri, iar durata statusului epileptic a fost determinată și corelată cu nivelul seric maxim al NSE. Nivelul mediu al NSE a fost semnificativ mai înalt în grupul de copii cu status epileptic convulsiv, prin comparație cu grupul de control și grupul de comparație ($P < 0,001$). De asemenea, a fost identificată o corelație

semnificativă dintre nivelul seric al NSE și durata acceselor în statusul epileptic. Nivelurile extrem de înalte ale NSE în statusul epileptic convulsiv reflectă gravitatea înjuriei neuronale asociate. În plus, a fost determinată o relație directă dintre nivelul NSE și durata statusului epileptic [156].

Dacă injuria neuronală asociată statusului epileptic a fost confirmată într-un șir de studii [20, 172, 141], relația cauzală dintre convulsiile singulare și injuria neuronală constituie un subiect controversat, căruia i-au fost dedicate un număr mai mic de cercetări. Un autor care a adus o contribuție importantă în acest subiect este cercetătoarea finlandeză Johanna Palmio [137]. Unul dintre studiile sale realizate în 2008 a avut drept obiectiv determinarea NSE și a proteinei S-100 în pacienții cu epilepsia lobului temporal și în cei cu epilepsie extratemporală. Grupul de studiu a fost alcătuit din 31 pacienți, dintre care 15 erau pacienți cu epilepsie de lob temporal, iar 16 erau pacienți cu epilepsie extratemporală. În 21 de cazuri accesele au fost de tip parțial-complex. Nivelurile NSE și S100 au fost cuantificate în serul pacienților la 0, 3, 6, 12, 24 ore după accesele convulsive. În epilepsiile de lob temporal, nivelurile medii ale NSE (ng/dl) au constituit 8,36; 11,35; 13,48; 12,95; 10,33, corespunzător. În epilepsiile extratemporale schimbările nu au fost semnificative ($p < 0,3$). Au fost înregistrate niveluri sporite ale markerilor de injurie neuronală la pacienții cu epilepsie de lob temporal nu doar ca urmare a acceselor tonico-clonice generalizate, ci și ca consecință a convulsiilor parțiale complexe. Acest fapt a permis autorilor să concluzioneze că epilepsia de lob temporal poate fi asociată cu injurii neuronale cerebrale, reliefând încă o dată rolul important al NSE ca instrument de diagnostic al afecțiunilor cerebrale [137].

Un studiu complex efectuat în 2012 de către Chun Wang et al. a avut drept obiectiv cercetarea relației dintre nivelul enolazei specifice neuronale în ser și injuria neuronală la copii cu diverse tipuri de convulsii epileptice [188]. Autorii au efectuat studiul pe un grup de 190 copii cu epilepsie, iar grupul de control a fost constituit din 64 copii sănătoși. Copiii bolnavi au fost împărțiți în grupuri, în dependență de categoriile convulsiilor manifestate, conform criteriilor de clasificare ale ILAE din 1981. Convulsiile au fost confirmate prin video EEG monitoring și a fost colectat serul sangvin în decursul a 72 de ore după accesele convulsive. Rezultatele au consemnat nivele semnificativ sporite ale enolazei specifice neuronale în serul copiilor cu epilepsie, prin comparație cu grupul de control ($P < 0,001$). Nivelul enolazei specifice neuronale a fost considerabil mai înalt în grupul copiilor cu convulsii mioclonice $[(32,42 \pm 6,62) \text{ ng/ml}]$, prin comparație cu celelalte grupuri, cu excepția grupului de copii cu convulsii tonico-clonice generalizate ($P < 0,062$). Printre grupurile de copii cu alte categorii de convulsii nu au fost depistate diferențe semnificative ($P > 0,05$). A fost identificată o corelație pozitivă dintre

nivelurile enolazei specifice neuronale în ser și schimbări ale traseului EEG ($r=0,613$; $P<0,001$). Aceste date au condus la concluzia, că convulsiile epileptice conduc la injurie neuronală, nivelul de enolază specifică neuronală atestată în ser aflându-se într-un raport direct proporțional cu gravitatea injuriei. Nivelurile deosebit de înalte de enolază specifică neuronală atestate în grupurile de copii cu convulsii mioclonice și tonico-clonice, prin comparație cu celelalte grupuri, sugerează o injurie neuronală sporită cauzată de aceste categorii de convulsii. Unele concluzii ale acestei cercetări, în particular cele privind importanța enolazei specifice neuronale în calitate de marker biochimic al injuriei neuronale în convulsiile epileptice la copii, sunt confirmate și prin concluziile unui studiu anterior din 2010. În acest studiu, cercetătorul chinez Hu X. et al. a identificat o corelație directă între nivelele sporite ale NSE și accesele epileptice sub formă de absență [99].

Rezultatele studiilor summarize *supra* atestă importanța enolazei specifice neuronale ca marker specific biochimic în depistarea timpurie a injuriilor neuronale asociate convulsiilor epileptice și ajustarea strategiilor de tratament aplicate.

De aceea am hotărât ca este binevenit studiul relației dintre nivelul crescut al NSE și diferite tipuri de accese convulsive, precum și decurgerea epilepsiei, în scopul evidențierii unei corelații dintre tipul acceselor, tipul epilepsiei, asocierea regresului cognitiv în grupul copiilor de vîrstă mică.

1.6. Importanța modelelor predictive în optimizarea managementului terapeutic al epilepsiilor copiilor

Necătînd la o gamă variată de preparate antiepileptice, din păcate, unii copii dezvoltă epilepsie rezistentă la tratament. Aceștia nu răspund la preparatele antiepileptice și continuă să facă convulsii. Farmacorezistența epilepsiei este definită ca eșecul a 2 sau mai multe preparate administrate consecutiv sau concomitent, în doze maxime, bine tolerate, pe parcursul a cel puțin 12 luni [114, 189]. Nu sunt date clare privind frecvența minimă a acceselor convulsive, înainte ca acestea să fie considerate rezistente la tratament. Unele studii sugerează o frecvență de o criză pe lună, alți experți sunt de părerea că este necesar de cel puțin o criză în ultimele 6 luni [39, 110]. În final, decizia este primită de medicul ce tratează bolnavul. În unele cazuri, o criză convulsivă pe an este privită ca o epilepsie controlată medicamentos, dar totodată poate afecta calitatea vieții pacientului (de exemplu – interzicerea conducerii unui automobil). Pentru copii,

cîteva accese pe an, în cadrul sindromului LennoxGastaut, sunt considerate ca crize controlate medicamentos.

Depistarea precoce a copiilor care au un risc înalt de dezvoltare a rezistenței la tratament este crucială. Selectarea unei metode alternative de tratament (dietă ketogenică, intervenții chirurgicale) ar preveni apariția sechelelor cognitive la acești copii. Deasemenea, ar fi înlăturate efectele adverse ale supradozării remediilor antiepileptice și ale polipragmaziei.

Durata administrării preparatelor antiepileptice, pentru a defini farmacorezistența, a fost o dilemă timp de mai mulți ani. Unui pacient cu o epilepsie diagnosticată recent i se inițiază un tratament cu un singur preparat, titrîndu-se treptat doza pînă la apariția efectului terapeutic sau instalarea efectelor adverse. Ulterior, preparatul este substituit cu un alt remediu antiepileptic sau este adîționat un al doilea anticonvulsivant. Unele studii relatează o remisie timp de un an în 28% de cazuri în cazul administrării a două și mai multe preparate anticonvulsivante [91, 110, 189]. Determinarea precoce a rezistenței la tratament și a factorilor care predispun la aceasta (predictorii) ar fi utilă pentru inițierea terapiei alternative, cum sunt dieta ketogenică și intervențiile chirurgicale cerebrale.

Factorii etiologici ai epilepsiei sunt diverși și dependenți de vîrstă. Berg, într-un studiu prospectiv, a evidențiat o farmacorezistență la 50% din pacienții cu sindroame non-idiopatiche [38].

Autorul mai accentuează importanța rezultatelor examinărilor neuroimagingice, ca factori de prognostic pentru dezvoltarea farmacorezistenței. Astfel, perturbările în examenul prin IRM depistate la copiii cu epilepsie, ar fi niște factori incriminați pentru asocierea rezistenței către terapia antiepileptică. Aici se includ anomalii de dezvoltare corticală, dereglările metabolice, în special acelea care afectează substanța cenușie (tulburări peroxisomale, mitocondriale), scleroza mesială temporală, malformații vasculare (arterio-venoase, hemangioame cavernoase), infecții, leziuni traumatice și neoplasme (oligodendrogliome, tumori neuroepiteliale). Și unele forme de epilepsii, specifice vîrstei mici, pot dezvolta farmacorezistență. Printre acestea se numără: sindroamele Lennox Gastaut, West, Ohtahara, Dravet, Sturge Weber, Landau Kleffner [39, 189, 160, 56, 91].

Conform rezultatelor unor studii, printre cei mai importanți factori predictivi ai farmacorezistenței se numără: vîrsta la care au debutat accesele, cele mai multe studii sugerînd că în 66% debutul este în prima decadă [198, 116]. Din datele altui studiu circa 53% dintre accesele rezistente la tratament au avut un debut în primul an de viață [91].

Ipoteza predispunerii către epileptogeneza a creierului imatur este susținută de debutul precoce al crizelor convulsive, care ar cauza și rezistență la tratament [189]. Un alt factor

predispozant la farmacorezistență ar fi frecvența convulsilor. În alte cercetări acesta este considerat ca un factor independent. Kilaru S. et al. a remarcat relația directă dintre tipul accesului și epilepsia refractară, identificând asocierea dintre crizele mioclonice și farmacorezistență [109]. În studiul lui Berg nu a fost identificată asocierea dintre aceste două [38]. În lucrările lui Kwong et al. s-a stipulat ideea că incidența crizelor polimorfe (mioclonice, spasmele infantile) este slab controlată de medicamentele administrate [116].

Un alt factor predictiv important ar fi asocierea de convulsii neonatale. Ele sunt asociate cu focare epileptice induse de injuria neuronală din această perioadă (asfixia, malformațiile congenitale ș.a.) [116, 128].

Un istoric de status epilepticus, atât la debut, dar nu numai, este de asemenea frecvent asociat cu farmacorezistența. După unele studii, acesta ar servi ca un factor independent [160, 110, 91]. Prezența statusului convulsiv, după datele unor autori, ar accentua mai degrabă severitatea maladiei care provoacă convulsiile [128, 189, 110, 56].

O altă asociere este remarcată în prezența acceselor febrile. Dar în cele mai multe studii acestea se prezintă ca un factor independent [128, 189, 110, 56].

Retențiile în achizițiile cognitive și motorii ar servi după unele date ca un factor predictiv pentru rezistență, studiile efectuate demonstrând o corelare strânsă dintre acestea [160, 56, 116]. Unii autori raportează asocierea dintre prezența microcefaliei și rezistenței la tratament [198, 110]. Tot acești autori sugerează ideea că prezența anomaliilor focale la EEG ar fi asociate cu un prognostic nefavorabil privind administrarea preparatelor antiepileptice.

Alt factor predictiv important ar fi prezența unor anomalii structurale la IRM sau CT cerebrală care, în majoritatea studiilor, ar sugera asocierea farmacorezistenței. În aceste studii, de asemenea, este stipulată ideea că epilepsiile structural - metabolice se prezintă ca factori predictivi pentru dezvoltarea epilepsiei refractare [56, 116, 91].

Ținând cont de datele literaturii studiate, este necesară perfectarea cunoștințelor suplimentare privind elucidarea particularităților de diagnostic și a evoluției clinice a epilepsiilor copiilor de vîrstă mică în vederea optimizării metodelor de tratament. Unul din obiectivele importante ar servi evaluarea factorilor și condițiilor 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 se necesită elaborarea modelelor de prognostic al dezvoltării epilepsiei la copii. Modelele predictive elaborate pot fi aplicate în practica medicală și impun o evaluare și monitorizare foarte atentă a copiilor, în cazul cărora se atestă cumulara mai multor factori predictori, precum și pentru identificarea timpurie a

rezistenței la tratamentul medicamentos, care ar sugera introducerea metodelor alternative de tratament al epilepsiei.

În final, am putea conchide, că evidențierea factorilor cu efect predictiv și implicarea lor în elaborarea modelelor predictive pentru farmacorezistență ar fi un punct forte în optimizarea managementul terapeutic al acestor copii.

1.7. Concluzii la capitolul 1

1. Epilepsiile reprezintă una dintre cauzele importante de morbiditate neurologică. 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 vîrstă mică.
2. Cercetările științifice relevă rolul anticorpilor antifosfolipidici în cadrul epilepsiilor, argumentîndu-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.
3. Studiile consacrate evaluării rolului enolazei specifice neuronale atestă importanța acesteia ca marker specific biologic în depistarea timpurie a injuriilor neuronale asociate convulsilor epileptice și ajustarea strategiilor de tratament aplicate. De asemenea, analiza nivelului NSE poate facilita diagnosticul diferențial dintre accesele paroxistice epileptice și paroxisme de altă geneză.
4. 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.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a studiului: lotul de cercetare, etapele și design-ul cercetării

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 , fără accese convulsive, “condiționat sănătoși” (vârsta medie $16,4 \pm 1,4$ luni). În studiu au fost incluși acei copii care au manifestat cel puțin 2 accese neprovocate pe parcursul de cel puțin 24 de ore, stabilindu-se diagnosticul de epilepsie (ILAE). Copiii cu accese acute simptomatice, care au fost definite ca “convulsii în timpul unei injurii sistemice sau într-o asociere cu o injurie neurologică sistemică la scurt timp” au fost excluși din studiu [37]. Tipul epilepsiei și tipurile acceselor convulsive au fost clasificate conform recomandărilor ILAE [40]. Factorii importanți din clasificare au inclus tipul convulsiilor, bazat pe semiologia descriptivă, rezultatele EEG, schimbările obținute din tehnicile imagistice (CT, IRM), funcția cognitivă, precum și unele sindroame speciale dependente de vârstă. Pentru fiecare caz epilepsia a fost clasificată în dependență de modul de prezentare a acceselor (generalizate, focale, polimorfe) și după etiologia acestora (genetice (idiopatice), structural-metabolice (simptomatice) și necunoscute (criptogene)).

Bazându-ne pe recomandările ILAE [40] accesele convulsive au fost clasificate în următoarele categorii: (a) *focale*, (b) *generalizate* (absențe, tonice, clonice, tonico-clonice, mioclonice, atonice) [40]. Un grup aparte au constituit accesele polimorfe (neclasificabile) și spasmele infantile.

Pentru determinarea numărul necesar de unități de observație pentru studiu caz-control a fost utilizată următoarea formulă:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot P \cdot (1-P)}{(P_o - P_1)^2} \quad (2.1)$$

unde:

P_0 – proporția expușilor din populația generală. Conform datelor statisticii oficiale, cota copiilor cu epilepsie fără tulburări mintale este de 25,9% (a. 2012) (0,259).

P_1 - valoarea estimată a proporției expușilor din grupul cazurilor.

$$P_1 = P_0 \cdot RP / 1 + P_0 \cdot (RP - 1) \quad (2.2)$$

unde

RP – probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții expuși împărțit la probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții care nu au fost expuși, se specifică de cercetător și este egal cu 3.

$$P_1 = P_0 \cdot RP / 1 + P_0 \cdot (RP - 1) = 0.259 \cdot 3 / 1 + 0.259 \cdot (3 - 1) = 0.512 \quad (2.3)$$

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.3855$$

Z_α – valoarea tabelară

Z_β – valoarea tabelară

Cînd „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_\alpha = 1.96$

Cînd „ β ” – puterea statistică a comparației este de 0.05, atunci coeficientul $Z_\beta = 1.65$

Introducînd datele în formulă, obținem:

$$n = \frac{2 \cdot (1.96 + 1.65)^2 \cdot 0.3855 \cdot 0.6145}{(0.259 - 0.512)^2} = 96 \quad (2.4)$$

Luînd în considerație rata de abandonare a cercetării, care este permisă pînă la 10,0% ($f=0.1$) numărul de pacienți corecți va constitui 107. De către noi au fost acumulate 108 cazuri.

Selectarea pacienților pentru lotul de cercetare s-a efectuat conform criteriilor expuse mai jos.

Criterii de includere:

1. copii cu diagnosticul de epilepsie;
2. vîrsta (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. vîrsta > 36 luni;
4. convulsii simptomatice acute (în traumatisme cranio-cerebrale acute, meningoencefalite, ictusuri și alte injurii sistemice acute).

Copiii care au manifestat numai 2 accese convulsive neprovocate, care ulterior nu s-au mai repetat, de asemenea au fost incluși în studiu. Părinții au fost informați privind scopul studiului și aceștia și-au dat acordul informat.

Copiii **lotului de control** au fost selectați în baza consimțămîntului informat al părinților din incinta secției consultative a policlinicii nr. 2. Copiii din acest grup aveau aceeași structură după vîrstă și sex ca și cazurile studiate. Ei au fost interogați în baza chestionarului elaborat, au fost examinate și cartelele individuale pentru evaluarea dezvoltării acestora. Copiii la care examinarea clinică și neurologică nu a evidențiat careva modificări patologice au fost selectați pentru includerea în lotul de control.

Pentru a caracteriza particularitățile evoluției clinice, pacienții din lotul de studiu au fost supuși unui program amplu de examinare clinică și paraclinică în conformitate cu schema de studiu (Figura 2.1.). Copiilor li s-a efectuat anchetarea anamnestică, examen clinic standard, testarea Denver II, examen neurologic după Amiel-Tison, determinarea nivelului anticorpilor antifosfolipidici și a enolazei specifice neuronale, EEG, CT și IRM cerebrală.

Caracteristica generală a pacienților din lotul de cercetare este redată în Tabelul 2.1.

Structura după vîrstă a copiilor din lotul de studiu a fost următoarea: 23 copii ($21,2 \pm 3,8\%$) aveau vîrsta cuprinsă între 1-3 luni; 11 copii ($10,2 \pm 2,9\%$) - 3-6 luni; 16 copii ($14,8 \pm 3,4\%$) - 6-9 luni; 27 copii ($25 \pm 3,6\%$) - 9-12 luni; 20 copii ($18,51 \pm 3,8$) - 12-18 luni; 11 copii ($10,2 \pm 2,9\%$) - 18-36 luni. În lotul de control cu vîrstele cuprinse între 1-3 luni au fost 24 copii ($22,2 \pm 3,99\%$). Grupurile de copii cu vîrstele de 3-6 luni, 6-9 luni, 9-12 luni au inclus cîte 15 pacienți ($13,8 \pm 3,32\%$). Cu vîrstele cuprinse între 12-18 luni au fost 18 copii ($16,6 \pm 3,58\%$), iar între 18-36 luni s-au remarcat 20 copii ($18,5 \pm 3,74\%$). Repartiția după sexe a fost următoarea în grupul de studiu: 61 băieți la 47 fete ($56,5 \pm 4,77\%$ vs $43,5 \pm 4,77\%$, $p > 0,05$), iar în lotul de control: 49 băieți ($45,0\% \pm 7,04\%$) și 59 ($55,0\% \pm 6,25\%$) fete. Loturile de copii au fost omogene după vîrstă și sexul pacienților ($p > 0,05$).

După vîrsta de debut a acceselor au predominat accesele care au debutat în prima lună de viață ($35,2 \pm 4,6\%$), debutul între 6-12 luni a fost înțîlnit la $26,9 \pm 4,3\%$, iar la 3-6 luni au debutat $21,3 \pm 3,9\%$ din accese.

De asemenea, din datele de mai sus putem remarca că dintre copiii din **lotul I** de studiu, au manifestat convulsii parțiale $49 \pm 4,8\%$ copii, accese generalizate - $39,8 \pm 4,7\%$ copii, iar accese polimorfe $11,1 \pm 3,0\%$ copii.

Tabelul 2.1. Caracteristica generală a pacienților din lotul de cercetare

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

Tratamentul de bază a constat din administrarea preparatelor antiepileptice, preponderent sub formă de sirop, care au fost diferențiate în dependență de tipul crizei. Monoterapia cu Carbamazepină 20 mg/kg a fost aplicată la 40 de copii; Valproat de sodium $20\text{-}30 \text{ mg/kg}$ a fost administrat la 36 de copii, iar politerapia (Clonazepam $0,05 \text{ mg/kg}$, Fenobarbital 5 mg/kg , Lamictal 1 mg/kg) a fost aplicată la 32 de copii. De menționat, că selectarea copiilor s-a efectuat pe principiul voluntariatului, respectiv, după informarea părinților sau tutorelui despre condițiile

acestui studiu, ei au semnat o declarație de consimțământ de participare benevolă la cercetare, cu posibilitatea de a o abandona la orice etapă fără condiționări.

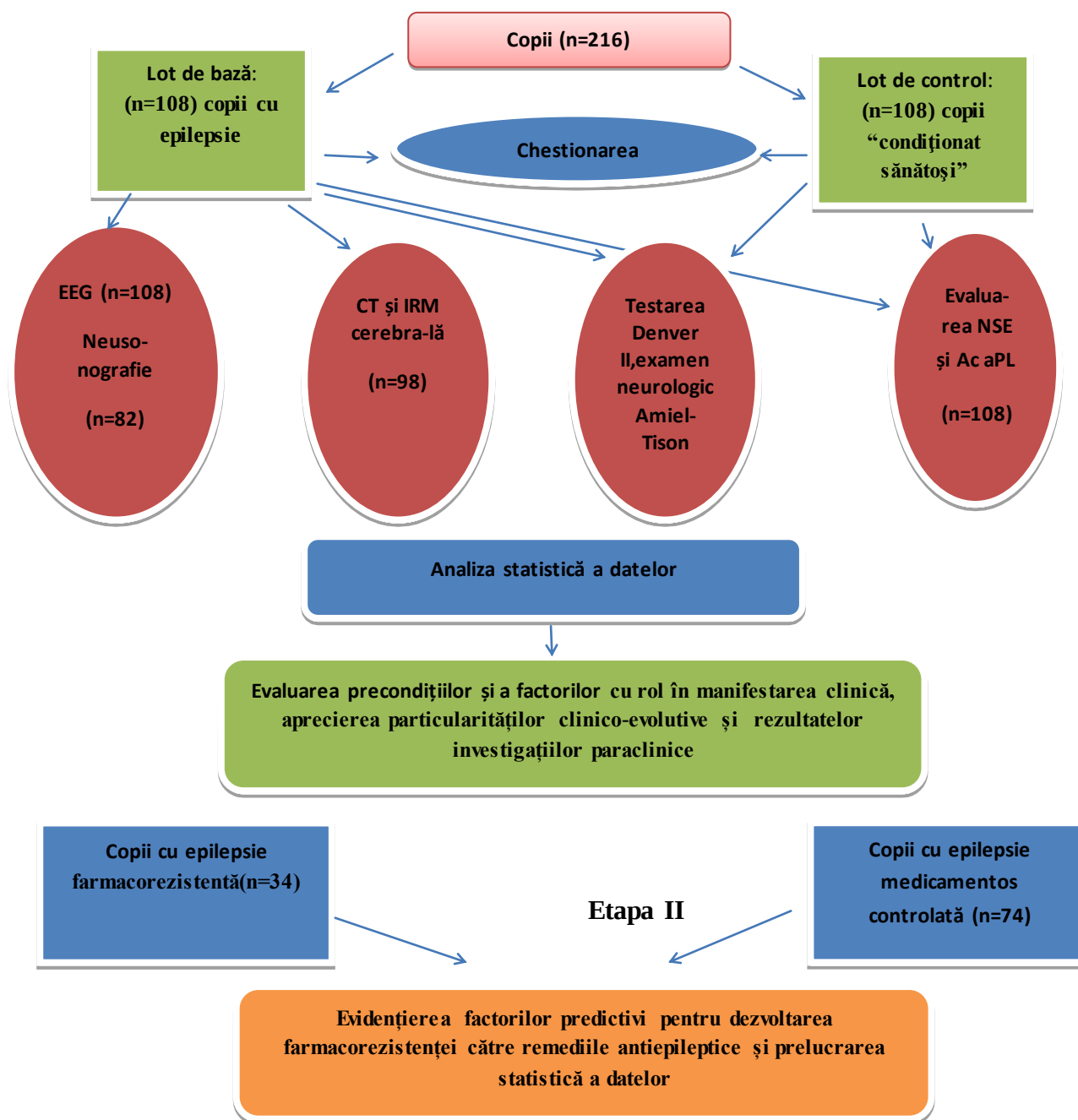


Fig. 2. 1. Design-ul studiului

2.2. Metodologia aplicată pe itinerarul cercetării

Metodele generale de cercetare utilizate au fost următoarele:

1. clinică;
2. paraclinică (neurofiziologică, imagistică, de laborator);
3. epidemiologia analitică;
4. matematică.

Metodele de acumulare a datelor primare

- Centrul Național de Management în Sănătate;
- Chestionar structurat din 7 compartimente;
- Datele fișelor de observație;
- Datele fișelor de ambulator.

Pentru aprecierea unor indicatori epidemiologici ai epilepsiilor pe parcursul anilor 2007-2013, am folosit datele colectate de la Centrul Național de Management în Sănătate. Astfel, au fost analizați indicatorii de incidență și prevalență atât la începutul anilor de studiu, cât și la finalul acestora. Acești indicatori 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 prognoză a evoluției acestor nivele către anul 2018.

Chestionarul clinico-anamnestic a fost utilizat pentru interviuarea părinților din loturile de cercetare și cel de control. Chestionarul a fost structurat pentru etapa cercetării (caz-control) astfel încât să permită cumulara rezultatelor necesare și a inclus o serie de întrebări. Acest chestionar a fost completat selectiv pentru fiecare copil eligibil. Metoda standard de interviuare a mamei și copilului a dat posibilitatea de a extrage factorii predispozanți de apariție a epilepsiei, iar transferul de informație a fost efectuat din documentația medicală. Pentru elucidarea precondițiilor și a factorilor cu rol în manifestarea clinică a epilepsiei s-a cercetat anamneza eredocolaterală, factorii care ar fi putut acționa în perioada prenatală, perinatală și postnatală. În cadrul analizei au fost comparați diverși factori și precondiții cu aprecierea riscului atribuibil (RA) și riscul probabilităților (RP) cu ierarhizarea ulterioară a acestora.

În compartimentul dedicat descrierii acceselor convulsive s-a menționat tipul accesului (generalizat sau parțial), debutul, frecvența, durata acceselor, răspunsul la tratamentul antiepileptic.

După extragerea datelor, toate chestionarele completate au fost supuse verificării cantitative și calitative. Datele analizate au fost codificate, ceea ce a permis unificarea prelucrării statistice.

Testul Denver II (Denver Developmental Screening Test) a fost utilizat în ambele loturi (Figura 2.2). El face parte din categoria testelor screening, fiind creat de autorul american K.W.Frankenburg. Deviațiile în dezvoltarea copiilor mici sunt destul de dificil de detectat prin examinări fizice de rutină, avînd în vedere faptul că aceștia, deseori, nu manifestă niciun semn exterior de întârziere în dezvoltare. Aceste semne urmează a fi detectate cît mai curînd posibil. Testul este utilizat pentru evaluarea performanței copilului în realizarea unor sarcini potrivite vârstei sale. El constă din 125 de itemi aranjați în patru secțiuni cu scopul de evaluare a copilului în patru direcții: *personal-social (PS)*, *motor fin-adaptiv (FMA)*, *limbaj (L)*, *motor grosier (GM)* (anexa 5). Scorul pentru fiecare item este notat pe bară, lîngă linia de marcaj. Sunt utilizate următoarele scoruri: P (*pass*) pentru promovare - copilul a realizat cu succes itemul sau persoana care are grijă de copil a relatat că acesta îl poate realiza; F (*fail*) pentru nepromovare; NO (*no opportunity*) - copilul nu a avut ocazia de a realiza itemul din mai multe motive; R (*refuse*) - copilul refuză să abordeze itemul respectiv. Astfel, în dependență de rezultatele obținute interpretarea testului a fost:

- a. Test normal (fără întârzieri și maxim o atenționare);
- b. Test suspect (două sau mai multe atenționări și/sau una sau mai multe întârzieri);
- c. Test netestabil (refuz pentru unul sau mai mulți itemi, recomandîndu-se testarea repetată peste 1-2 săptămîni).

Testul Denver II ne-a permis destul de rapid să evaluăm abilitățile neuropsihice și motorii atît în grupul de studiu, cît și în grupul de control. Ulterior, copiii din grupul de studiu au fost supuși unui examen neurologic mai complex (Figura 2.2).



Fig. 2. 2. Kitul pentru efectuarea testării Denver II

Examenul neurologic a fost evaluat după *Amiel Tison și Gosselin*. Examinarea detaliată este divizată în patru capitole:

- I. Date generale despre copil;
- II. Examinarea la 1-9 luni;
- III. Examinarea la 10-24 luni;
- IV. Examinarea de la 24 luni în sus.

Examenul cuprinde o serie de parametri importanți pentru evaluarea dezvoltării neuropsihice a copilului: examinarea stării de conștiință, examinarea nervilor cranieni și, în special, a reflexului de urmărire a obiectelor, examinarea mișcărilor faciale și extraoculare, simetria fântelor palpebrale, diferențele de mărime a globilor oculari, prezența de teleangectazii conjunctivale, starea pupilelor, examenul reflexului fotopupilar. A fost măsurat perimetrul cranian, au fost evaluate simetria și caracterul mișcărilor membrelor, reflexele osteotendinoase superioare și inferioare, prezența reflexelor patologice, tonusul muscular, achizițiile motorii, achizițiile verbale. O atenție deosebită a fost acordată reflexelor tranzitorii (atît persistența, cît și dispariția acestora peste limitele de vîrstă). De asemenea, a fost apreciată starea de alertă, de inspectare a mediului înconjurător și de afectivitate la copiii mai mici de 3 luni. S-a mai evaluat prezența stigmatelor genetice, a modificărilor de culoare și textură a părului. Fiecare item analizat se codifica cu cifrele 2,1,0. Scorul 0 indică un răspuns normal la vîrsta corespunzătoare examinării. Scorul 1 indică un rezultat moderat anormal la vîrsta studiată, iar scorul 2 indică un rezultat definitiv anormal.

Examenul EEG. Activitatea electrică înregistrată de electrozii plasați pe suprafața scalpului reflectă sumarul potențialului excitator și inhibitor postsinaptic în dendriții neuronilor piramidali.

EEG a fost examenul de rutină utilizat în rîndul copiilor cu accese, ajutîndu-ne să diferențiem dacă paroxismele prezente sunt epileptice sau au caracter neepileptic, tipul acceselor convulsive (parțiale, generalizate), am putut determina schimbările specifice anumitor tipuri de sindroame epileptice. În clasificarea modificărilor epileptiforme ne-am condus de ***Clasificarea clinică și electroencefalografică revizuită din 1981 a convulsiilor epileptice (ILAE)*** [60]. Ca paterne epileptiforme la EEG au fost considerate *spike-urile (vîrfurile)*, *complexurile vîrf-undă* și *complexurile spike-unda lentă*. A fost utilizată la cei 108 copii din lotul de studiu.

Pentru investigare a fost utilizat electroencefalograful “Нейроспектр 3” cu 16 canale, utilizîndu-se atît programa monopolară, cît și bipolară. La necesitate, în cazurile mai dificile, a fost efectuat monitoring EEG la centrele „Excellence” și la Centrul Republican de Epileptologie din or. Chișinău.

Neurosonografia s-a utilizat pentru a vizualiza porțiunile centrale și posteroinferioare ale creierului. Ea a fost efectuată la 82 ($75,9 \pm 4,1\%$) copii, prezentînd o investigație de rutină, selectîndu-se doar copiii la care fontanela anterioară era deschisă. Hemoragiile intracraniene depistate s-au caracterizat prin arii de ecogenitate sporită în zona matricii germinale a ventricolilor sau chiar în parenchimul cerebral adiacent. Unele malformații cerebrale de asemenea au putut fi vizualizate și diagnosticate prin neurosonografie (porencefaliile, agenezia corpului calos). A putut fi stabilit și diagnosticul de proces de volum intracerebral prin examenul ultrasonografic. Investigația a fost efectuată la ecograful „ALOKA 630”, folosind transductori liniari cu frecvența de 5Hz. Dintre toți copiii examinați, anomalii au fost depistate la 35 de copii ($32,4 \pm 4,50\%$).

Tomografia computerizată și IRM cerebrală a fost utilizată cu scopul determinării unor modificări structurale, care ar identifica etiologia acceselor convulsive. A fost utilizat computer tomograful SOMATOM ARTX “Siemens”, de care dispune IMC. De acest tip de examinare au beneficiat 71 ($65,74 \pm 4,7\%$) de copii. IRM cerebrală a fost efectuată la 27 ($25 \pm 6,4\%$) copii, determinîndu-se o serie de anomalii structurale cerebrale, care ne-au ajutat la stabilirea diagnosticului de epilepsie structurală (simptomatică).

IRM cerebral a fost efectuată la aparatul „PICKER CARD STAR” (1998) în procedură uzuală.

Evaluarea titrului de anticorpi antifosfolipidici și a enolazei specifice neuronale

Pentru realizarea acestui scop, de la copiii din lotul de studiu și cel de control a fost recoltat 3 ml de sînge venos, care a fost centrifugat și congelat la temperatura de -20°C . Ne-am străduit ca diferența de timp dintre ultima convulsie și venopuncție să fie cît mai mică (cel mult 24 ore), sau chiar să urmeze direct ultimul acces. Pentru determinarea *anticorpilor antifosfolipidici* s-a folosit testul imunofermentativ pentru indentificarea anticorpilor clasei Ig G, anticardiolipin în ser (BL Diagnostika, cat.no.:5B29L). Acest test este bazat pe analiza imunofermentativă pe fază solidă. Stripele constau din lunci, care sunt imbibate cu o mixtură alcătuită din fosfolipide purificate cu sarcină negativă. Ca factor de legătură servește beta 2-glicoproteina I (apolipoproteina H). Funcția ei în organismul viu constă în inhibarea verigii de coagulare intrinsecă, deci are o importanță pentru coagularea sîngelui. In vivo ea se leagă cu particulele care posedă încărcătură negativă: fosfolipide, heparina, lipoproteine.

La inițierea procedurii serul sau plasma sunt diluate în raportul 1:100 cu substanță tampon. Pacientul nu trebuie pregătit pentru această procedură. Sîngele este colectat și se separă serul de plasmă prin centrifugare. Metoda este bazată pe formarea complexului antigen-anticorp

(sandwich), în câteva etape cu formarea unei reacții enzimatică de colorare a produsului (apare în cel puțin 30 min). Ca valori normale sunt considerate cele mai mici de 10 GPL/ml.

Pentru determinarea *enolazei specifice neuronale* s-a utilizat testul NSE ELISA (EIA-4610). Metoda dată reprezintă o metodă imunoenzimatică calorimetrică în determinarea cantitativă a concentrației enolazei specifice în ser (2-fosfo-D-glicerat hidrolaza), care este o izoenzimă ce face parte din familia enolazelor. Utilizarea clinică a acestui test este în scopul confirmării diagnosticului de tumori neuroendocrine sau se utilizează în cazurile de afecțiuni neuronale sau traume cerebrale. Testul dat se bazează pe conjugarea enolazei neuron specifice cu doi anticorpi monoclonali, unul imobilizat fiind pe microplășete, altul fiind conjugat cu peroxidaza ce se utilizează pentru această procedură. Intensitatea colorării este direct proporțională cu concentrația enolazei. Valorile normale ale acesteia sunt 0-12 ng/ml, iar cele patologice sunt cele mai mari de 12 ng/ml.

2.3. Metodele de evaluare statistică pentru aprecierea rezultatelor

Analiza datelor a fost realizată utilizând programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc) și EXCEL cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Analiza datelor s-a realizat prin metoda statisticii descriptive, cu evaluarea mediei aritmetice (M), testele de semnificație a indicilor numerici prin intermediul criteriului t- *Student*. O diferență veridică se atestă dacă coeficientul de semnificație statistică p are valori mai mici de 0,05.

COMPARAREA STATISTICĂ

$$t_{calc.} = \frac{D}{\sigma D} = \frac{|M_1| - |M_2|}{\sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}} \quad (2.5)$$

unde:

t = testul de semnificație;

D = diferența dintre valorile medii sau procentuale;

σD = eroarea diferenței.

Stabilim apoi valoarea lui "t tabelar" în felul următor: dacă numărul frecvențelor celor două eșantioane depășește suma de 120 atunci valoarea lui "t tabelar" o cunoaștem ca fiind 1,96 pentru un p = 0,05 (5%); 2,58 pentru un p = 0,01 (1%) sau 3,29 pentru un p = 0,001 (0,1%).

"t calculat" > "t tabelar" = diferența **semnificativă** statistic. Dacă din contra, valoarea lui "t calculat" este mai mică decât valoarea lui "t tabelar", atunci diferența dintre cele două medii sau dintre cele două probabilități este nesemnificativă din punct de vedere statistic.

Pentru determinarea legăturii dintre unele semne clinice și investigații de laborator au fost folosiți indicatorii de corelație care ne-au permis stabilirea diferitor grade de corelație. Analiza de corelație între variabilele continue s-a efectuat prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (când variabilele erau aproximativ normal distribuite) și Spearman (în caz că variabilele nu sunt normal distribuite sau sunt de ordine).

$$r_{xy} = \pm \frac{\sum d_x d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 d_y^2}} \quad (2.6)$$

unde:

r_{xy} - coeficientul de corelație;

$\sum d_x d_y$ - suma produselor dintre abaterile de la media aritmetică a valorilor frecvențelor celor două fenomene (x și y) ce se corelează;

$\sum d_x^2$ - suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului x;

$\sum d_y^2$ - suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului y.

În medicină întâlnim, de regulă, valori ale coeficientului de corelație cuprinse între -1 și +1. Valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între ± 1 denotă o corelație foarte puternică între fenomene; valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$ denotă o corelație puternică; valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$ denotă o corelație medie între fenomene; valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,0$ și $\pm 0,29$ exprimă existența unei corelații slabe între fenomene; valoarea coeficientului de corelație 0 denotă că legătura dintre fenomene în mod practic poate fi considerată inexistentă, iar fenomenele studiate evoluează independent unul de altul.

Calculul **raportului probabilităților (RP)** pentru evaluarea gradului de asociere a factorilor genetici și de mediu în realizarea maladiei a fost efectuat în baza formulei:

$$RP = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc} \quad (2.7)$$

unde:

a – numărul subiecților din lotul de bază care au fost expuși factorului de risc;

b – numărul subiecților din lotul de bază care nu au fost expuși factorului de risc;

c – numărul subiecților din lotul de control expuși factorului de risc;

d – numărul subiecților din lotul de control care nu au fost expuși factorului de risc.

În cazul în care $RP=1$, concluzionăm că factorul de expunere este indiferent producerii maladiei; dacă $RP > 1$, atunci expunerea reprezintă un factor de risc în cazul bolii respective (1,2-1,6 - risc redus/ 1,7-2,5- risc moderat/ $>2,5$ - risc înalt); atunci când $RP < 1$, spunem că expunerea reprezintă un factor „protector” în cazul bolii respective (0,0-0,3 - factor de protecție puternic/ 0,4-0,5 - factor de protecție moderat/ 0,6-0,9 - factor de protecție redus).

Fracția atribuibilă sau **ponderea riscului atribuibil (RA%)**, care reprezintă efectul unui factor în grupul expus sau proporția maladiei în grupul celor expuși care se datorează expunerii, a fost calculat după formula:

$$RA\% = \frac{Px(RP - 1)}{1 + Px(RP - 1)} \cdot 100 \quad (2.8)$$

unde:

$RA\%$ - ponderea riscului atribuibil;

RP – raportul probabilităților;

Px – expunerea populației la factorul de risc $Px = c/(c+d)$.

Pentru determinarea eficacității tratamentului și factorilor de risc în baza „Tabelului de contingență 2x2” sunt calculați RR (riscul relativ), ÎI (intervalul de încredere), χ^2 (chi-patrat), NTN (numărul de tratamente necesare) etc.

Rezultatele obținute vor fi prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice și diagrame.

A fost efectuată prognoza evoluției incidenței și prevalenței prin epilepsie la copii utilizând metoda **regresiei liniare**. Rezultatele finale au fost calculate în conformitate cu formula:

$$V' = a + b \cdot x \quad (2.9)$$

$$a = \frac{\sum V \cdot \sum (X^2) - \sum X \cdot \sum XV}{n \sum (X^2) - (\sum X)^2} \quad (2.10)$$

$$b = \frac{n \sum XV - \sum X * \sum V}{n \sum (X^2) - (\sum X)^2} \quad (2.11)$$

unde:

X – numărul de ordine ai anilor;

V – nivelul incidenței;

V' – indicele teoretic al incidenței.

Metoda regresiei logistice a fost aplicată pentru estimarea influenței unor anumiți factori studii asupra riscului de dezvoltare a maladiei și a rezistenței la tratament. Analiza regresională permite și construirea modelului statistic de prognozare a probabilității instalării evenimentului în baza criteriilor disponibile (în studiul nostru acestea au fost factorii de risc și unii factori privind evoluția clinică a maladiei). Rezultatul analizei logistice regresionale este calculul coeficienților de regresie $b_0, b_1, b_2 \dots b_i$ din formula:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i \quad (2.12)$$

unde:

$x_1 \dots x_i$ – variabile independente (factorii de prognostic);

y - logaritmul natural al raportului probabilităților pentru evenimentul studiat.

Probabilitatea acestui eveniment **P** pentru fiecare subiect al cercetării poate fi calculată după formula:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y} \quad (2.13)$$

unde:

e - constanta matematică, egală cu 2,72.

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*.

2.4. Concluzii la capitolul 2

1. Întru realizarea obiectivelor cercetării a fost efectuat un studiu analitic caz-control. Cercetarea a fost efectuată pe un lot de 108 copii cu epilepsie și un lot de control, care a inclus 108 copii de aceeași vîrstă, „condiționat sănătoși”.
2. Metodele generale de cercetare (clinice, neurofiziologice, imagistice), precum și o serie de investigații specifice (evaluarea nivelului anticorpilor antifosfolipidici și a enolazei specifice neuronale în ser) au elucidat particularitățile aspectelor clinice și paraclinice la copiii cu epilepsie.
3. Studiul epidemiologic a inclus analiza indicatorii de incidență și prevalență atât la începutul, cât și la finalul anilor de studiu, iar prin metoda regresiei liniare au fost prognozate valorile acestora către finele anului 2018.
4. Metoda regresiei logistice a fost aplicată pentru estimarea influenței unor precondiții și factori studiați asupra riscului de dezvoltare a maladiei, cu elaborarea modelelor predictive, precum și a prognoștii rezistenței la tratamentul medicamentos.

3. PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI CLINICE ȘI REZULTATELE EXAMINĂRIILOR 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 (rural, urban) 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 vîrsta cuprinsă între 1 lună - 36 luni (vîrsta medie $18,5 \pm 1,2$ luni), iar repartiția după sexe a fost următoarea: 61 băieți la 47 fete (56,5 $\pm$ 4,77% vs 43,5 $\pm$ 4,77%, $p > 0,05$) (Figura 3.1).

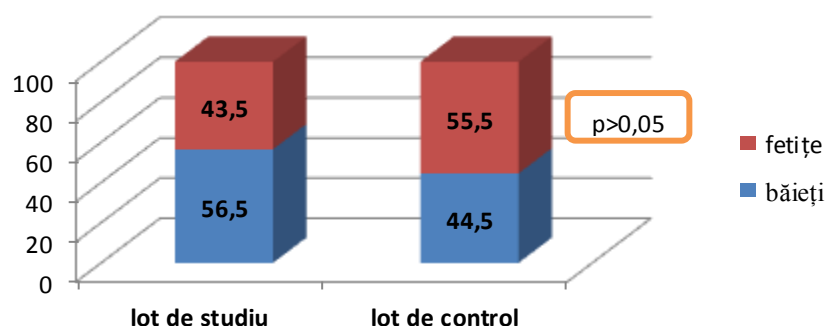


Fig. 3. 1. Structura loturilor pacienților în funcție de sex (%).

Grupul de referință a fost constituit din 49 băieți (45,0% $\pm$ 7,04%,) și 59 (55,0% $\pm$ 6,25%) fete, cu vîrsta medie de $16,4 \pm 1,4$ luni. Loturile studiate de copii au fost omogene după vîrstă și sexul pacienților ($p > 0,05$).

Ambele loturi au fost omogene după structura de vîrstă a pacienților incluși în studiu ($p > 0,05$). Cei mai mulți dintre aceștia (27 copii) au avut vîrstele cuprinse între 9-12 luni (25,0 $\pm$ 3,64%). La 23 de copii (21,2 $\pm$ 3,84%) limitele de vîrstă au constituit 1-3 luni. Cu vîrstele cuprinse între 12-18 luni au fost descriși 18,5 $\pm$ 3,80% din copii, iar 16 pacienți (14,8 $\pm$ 3,41%) au constituit grupul cu vîrstele cuprinse între 6-9 luni. Cîte 11 copii (14,8 $\pm$ 3,41%) au avut limitele de vîrstă cuprinse consecutiv între 3-6 luni și 18-36 luni. Analiza repartiției după vîrstă nu a notat diferențe semnificative între loturile studiate (Tabelul 3.1).

Tabelul 3. 1. Repartiția copiilor în funcție de vîrstă (abs.,%)

Vîrsta (luni)	Lotul I		Lotul II		p
	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	
1-3	23	21,2±3,84	24	22,2±3,99	>0,05
3-6	11	10,2±2,93	15	13,8±3,32	>0,05
6-9	16	14,8±3,41	15	13,8±3,32	>0,05
9-12	27	25,0±3,64	15	13,8±3,32	<0,05*
12-18	20	18,5±3,80	18	16,6±3,58	>0,05
18-36	11	10,2±2,93	20	18,5±3,74	>0,05

Vîrsta de debut a acceselor epileptice joacă un rol foarte mare în dezvoltarea ulterioară a copilului. În literatura de specialitate se stipulează ideea că cu cît este mai mică vîrsta la care au apărut crizele epileptice, cu atît este mai înalt riscul de recurență a acestora și de dezvoltare a unui retard psiho-motor pe viitor.

Examenul vîrstei de debut a crizelor a constatat că cel mai frecvent crizele au debutat în perioada neonatală a copilului (35,2±4,6%), în grupul copiilor de 3-6 luni s-a determinat o frecvență de 21,3±3,9%, iar la vîrsta de 6-12 luni - 26,9±4,3%. Debutul acceselor după vîrsta de 1 an a fost raportată doar în 5 cazuri (4,6±1,8%).

Astfel este remarcată o frecvență înaltă a debutului acceselor convulsive încă din perioada neonatală (Tabelul 3.2)

Tabelul 3. 2. Vîrsta de debut a convulsiilor pacienții din lotul de cercetare (abs.,%)

Vîrsta	Valoarea abs.	P±ES%
0-1 lună	38	35,2±4,6
1-3 luni	13	12,0±3,1
3-6 luni	23	21,3±3,9
6-12 luni	29	26,9±4,3
>12 luni	5	4,6±1,8

Frecvența înaltă a debutului acceselor în perioada neonatală este în concordanță cu datele raportate pe plan mondial, unde se remarcă o frecvență mare a convulsiilor în primul an de viață, în special în prima lună de viață [87, 117]. Apariția crizelor în prima lună de viață poate fi explicată prin complicațiile perioadei perinatale (EPHI, traumatisme natale, infecțiile intrauterine, infecții SNC ș.a.) [87]. De asemenea în perioada neonatală alături de convulsii

debutează și semnele clinice ale unor sindroame genetice, ale unor anomalii de dezvoltare cerebrale, precum și ale unor sindroame epileptice specifice.

Ne-am propus să examinăm particularitățile evoluției clinice ale epilepsiilor la copii, în special: tipul accesului, frecvența, durata lui, tipul epilepsiei.

Convulsiile au fost divizate în: parțiale, generalizate tonico-clonice, mioclonii, absențe, tonice, clonice, atonice și polimorfe. Convulsiile polimorfe au inclus combinarea la același copil a mai multor tipuri de accese convulsive, inclusiv și spasmele infantile.

Analiza tipului crizelor din studiul nostru a estimat că cel mai frecvent au fost remarcate accesesele parțiale la 53 de copii ($49,1 \pm 4,8\%$).

Crizele parțiale au fost urmate după frecvență de convulsiile tonice - 12 cazuri ($11,1 \pm 3,0\%$) și de cele polimorfe - 12 cazuri ($11,1 \pm 3,0\%$). Convulsiile clonice au fost semnalate la 11 copii ($10,1 \pm 2,8\%$), fiind urmate de convulsiile atonice întâlnite în 8 cazuri ($7,4 \pm 2,5\%$). La 7 copii ($6,4 \pm 2,3\%$) au predominat accesesele generalizate tonico-clonice. Miocloniile au avut o frecvență de $3,7 \pm 1,8\%$, iar absențele de $0,9 \pm 0,9\%$. (Figura 3.2).

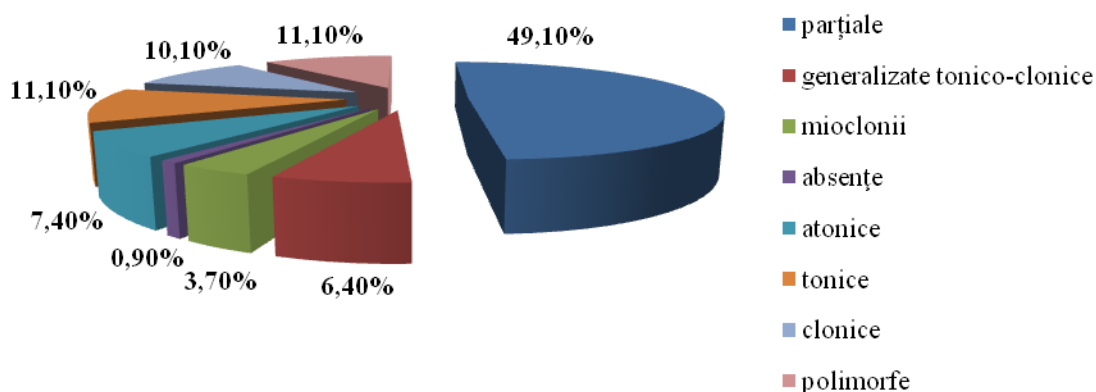


Fig. 3. 2. Structura acceselor epileptice la copiii din lotul I (%).

Este important de a fi menționată dificultatea în diagnosticarea acceselor parțiale la copiii de vîrstă mică. Nu a fost posibilă evaluarea fenomenelor psihice și a celor somatosensorii la copiii din lotul de studiu din cauza dificultății de relatare a fenomenelor date. Manifestările clinice ale acestora sunt foarte diferite, subtile, greu de remarcat și de diferențiat de alte fenomene paroxistice.

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 (Figura 3.3).

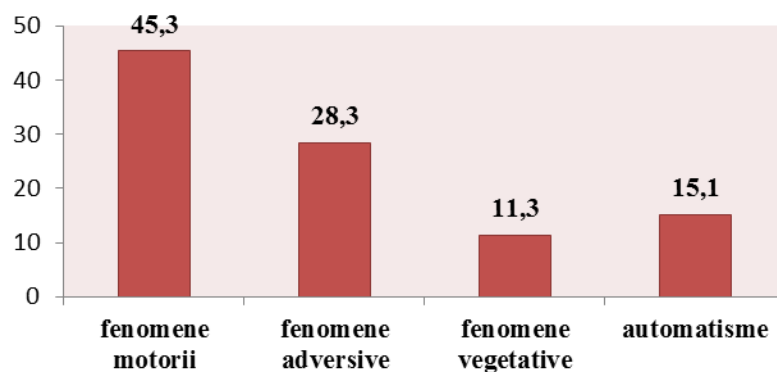


Fig. 3. 3. Frecvența manifestărilor clinice ale acceselor parțiale (%).

Dintre fenomenele motorii întâlnite au predominat cele faciale (9,4%), ale unui membru (11,3%), ale ambelor membre (7,5%), ale unei părți a corpului (16,9%). Dintre fenomenele vegetative s-a menționat: midriaza (1,8%), paloarea tegumentelor (1,8%), apneea (3,7%), tahipneea (3,7%). Automatismele au fost caracterizate prin fenomene de sugere (5,6%), înghițire (3,7%), masticăție (5,6%) (Tabelul 3.3).

Tabelul 3. 3. Structura manifestărilor clinice ale acceselor parțiale la copiii din lotul I (abs.,%)

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

La copiii din studiul nostru a fost efectuată analiza frecvenței convulsilor. După frecvență, accesile au fost divizate în lunare, săptămânale, zilnice și accesile care nu s-au mai repetat pe parcursul studiului. De menționat, că cele mai frecvente au fost convulsile săptămânale (se repetau de câteva ori pe săptămână), care s-au determinat la 41 de copii

($37,9 \pm 4,67\%$). Acestea au fost urmate de cele zilnice (se repetau zilnic) - 30 copii ($27,7 \pm 4,31\%$). Convulsiile lunare (cîteva ori pe lună) au fost remarcate în 16 cazuri ($14,8 \pm 3,42\%$).

La o parte dintre copii, după stabilirea diagnosticului de epilepsie convulsiile nu s-au mai repetat (21 copii – $19,4 \pm 3,8\%$) (Figura 3.4).

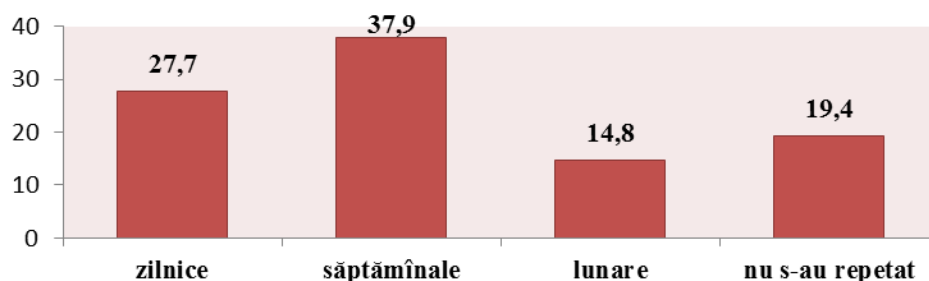


Fig. 3. 4. Structura acceselor epileptice după frecvență (%).

Durata acceselor convulsive este importantă pentru prognosticul psihoneurologic al copilului. Ținem să menționăm, ca perioada de timp cît durează convulsiile sunt un criteriu subiectiv, deoarece părinții acestor copii, cel mai des, nu monitorizează obiectiv accesele.

În dependență de acest criteriu, accesele au fost divizate în convulsii cu durată: pînă la 30 sec., 30 sec. – 1 min, 1-5 min, mai mult de 5 min – pîna la status epileptic. La 72 de copii ($66,7 \pm 4,5\%$) accesele au avut o durată scurtă (pînă la 30 sec). La 21 de copii ($19,4 \pm 3,8\%$) durata convulsiilor a fost de pînă la 1 min. Convulsii cu durată pînă la 5 min au fost determinate la 12 copii ($11,1 \pm 3,0\%$). O durată mai mare de 5 min s-a determinat la 3 copii ($2,8 \pm 1,6\%$) (Figura 3.5).

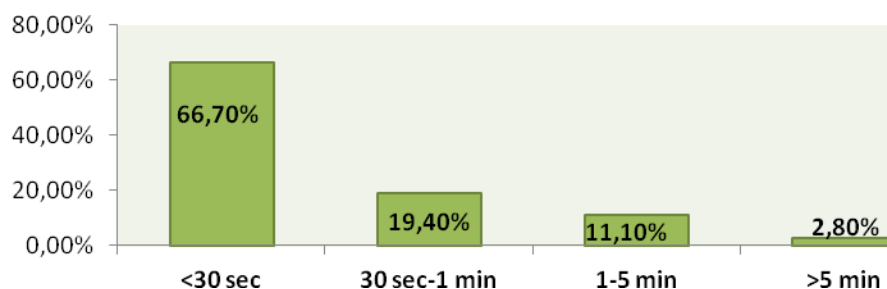


Fig. 3. 5. Structura acceselor după durată acceselor convulsive după durată (%).

Toți copiii incluși în grupul de studiu, precum și cei din grupul de control au fost supuși unui examen neurologic desfășurat după Amiel-Tison (anexa 2). Rezultatele examenului neurologic desfășurat după Amiel-Tison sunt expuse în anexa 2. Această examinare este utilizată în examinarea copiilor mici, fiind specificate niște trăsături caracteristice numai în aceste limite

de vîrstă (diametrul fontanelor, reflexele tranzitorii, dimensiunile perimetrului cranian, achizițiile motorii și verbale specifice pentru anumite vîrste). În Tabelul 3.4. sunt sumarizate doar cele mai importante repere în examinarea neurologică a copiilor.

Tabelul 3.4 Rezultatele examenului neurologic obiectiv

	Lot I		Lot II		RS	95% Î
	abs.	P±ES%	abs.	P±ES%		
Schimbări din partea nervilor cranieni						
Da	38	35,2±4,6	5	4,6±2,02	11,2	7,280-15,120
Nu	70	64,8±4,6	103	95,4±2,02		
Tonusul muscular						
Normotonus	56	51,8±4,8	98	90,7±2,78	0,11	0,071-0,1485
Hipertonus	38	35,1±4,5	-	-	0,0	
Hipotonus	14	12,9±3,2	10	9,3±2,79	1,5	0,949-2,025
Reflexele osteotendinoase						
Normoreflexie	63	58,3±4,7	100	92,6±2,62	0,11	0,073-0,1474
Hiperreflexie	29	26,8±4,26	3	2,8±1,59	12,8	8,479-17,408
Hiporeflexie	16	14,8±3,4	5	4,6±2,02	3,6	2,3645-4,824
Semne cerebeloase						
Prezente	7	6,4±2,3	-	-	0,0	
Absente	101	93,5±2,3	108	100,0±0,0	-	
Prezența deficitului cognitiv verbal (L+PS)	46	42,6±4,8	2	1,9±1,31	39,3	25,952-52,662
Prezența deficitului motor (GM+MFA)	40	37±4,6	1	0,9±0,91	62,9	41,541-84,286
Prezența deficitului combinat	31	28,7±4,3	1	0,9±0,91	43,1	28,431-57,745

La 38 dintre copiii incluși în studiu (35,2±4,6 %) s-au determinat schimbări din partea nervilor cranieni. În lotul de control schimbări au fost întâlnite doar la 5 copii (4,6±2,2), $p<0,05$.

Evaluarea tonusului muscular și a reflexelor osteotendinoase este o parte componentă a examenului neurologic. Astfel în lotul I au fost evidențiate următoarele modificări: hipertonia musculară a fost atestată în 38 cazuri (35,1±4,5%), iar hipotonia musculară a fost constatată la 14 copii (12,9±3,2%). În grupul de control doar la 10 copii (9,3±2,79%) a fost evidențiată o hipotonie musculară ușoară.

În lotul de studiu schimbări ale ROT sub formă de hiperreflexie au fost determinate la 29 copii (26,8±4,26%), iar diminuarea tonusului muscular a fost observată la 14 copii (12,9±3,2%). În lotul de control – la 5 copii (4,6±2,02%) s-a determinat o diminuare a reflexelor, iar la 3 copii (2,8±1,59%) - o creștere a ROT. La un număr mic de pacienți din lotul I – 7 copii (6,4±2,3%) – au fost prezente semnele cerebeloase, iar în grupul de control ele nu au fost semnalate.

În epilepsie are loc asocierea deficitului combinat (cognitiv și motor). Deficitul cognitiv a fost determinată prin reacția slabă la glasul mamei, sărăcia componentelor de gîngureală, întîrzierea achiziției verbale și pronunțarea cuvintelor simple. A fost asociată și întîrzierea complexului de înviorare, deficitul de atenție față de jucării, incapacitatea de a distinge persoanele străine de cele apropiate. La copiii mai mari prevalează dificultățile de concentrare a atenției, lipsa îndeplinirii instrucțiunilor simple.

Deficitul motor a fost caracterizat prin lipsa controlului capului sau întîrzierea în achiziția acestei dexterități, lipsa sau întîrzierea reflexelor de întoarcere de pe o parte pe alta, a șezutului, ridicatului în picioare, mersului. Astfel, deficitul motor a fost atestat la 40 de copii ($37 \pm 4,6\%$), dintre care la 23 copii (57,5%) au fost determinate tulburări în sfera motorie fină, iar pentru motorica grosieră au fost determinate modificări la 17 copii (42,5%).

În grupul de control doar la 1 copil ($0,9 \pm 0,9\%$) s-au evidențiat schimbări ușoare în achizițiile motorii.

Testul Denver II ne-a ajutat să determinăm schimbările survenite în dezvoltarea cognitivă, verbală și motorie. El a fost utilizat ca un examen screening pentru evaluarea rapidă neurologică a copiilor (atît în grupul de studiu, cît și în grupul de control), S-a determinat că mai mult de o treime din copii au manifestat o întîrziere a dezvoltării motorii și/sau cognitive.

S-a stabilit că din 46 de copii ($42,6 \pm 4,8\%$) cu retard cognitiv-verbal, la 40 copii (86,9%) au survenit modificări pe axa personal – socială (PS), iar schimbări în achiziția limbajului (L) au fost menționate doar la 6 copii (13,1%). În lotul de control o retenție în achizițiile verbale a fost determinată la 2 copii ($1,9 \pm 1,31\%$), iar a celor motorii – la 1 copil ($0,9 \pm 0,91\%$). La 1 copil ($0,9 \pm 0,91\%$) a fost determinată o combinație dintre ambele.

Asocierea retardului neuro-psihic (cognitiv) și motor epilepsiei a fost raportat și în alte studii. Astfel Battaglia și colab., au relevat o dezvoltare corespunzătoare vârstei doar în 24% pe un lot de 482 de copii, care au fost monitorizați timp de 5 ani [35]. O întîrziere în dezvoltarea neuro-psihică și motorie a fost remarcată în 42% în alt studiu (Edwards A., 2010), pe un eșantion de 313 copii, care au fost monitorizați timp de 2 ani [70].

3.2. Rezultatele investigațiilor pacienților cu epilepsie

Electroencefalografia (EEG) reprezintă examenul principal în diagnosticul epilepsiei. Modificări în traseul EEG au fost notate la 94 copii ($87 \pm 3,2\%$). La 12 copii nu au fost determinate paterne epileptiforme în perioada intercritică. Trebuie de menționat faptul, că EEG

în marea majoritate a cazurilor, a fost efectuată în perioada intercritică – 100 copii (92,5%), iar la 8 copii (7,4%) s-a reușit înregistrarea în perioada de accese. EEG a fost efectuată în timpul somnului fiziologic sau, dacă acest lucru nu era posibil, somnul era indus prin utilizarea Melatoninei.

În consecință, patterne EEG specifice sub formă de descărcări epileptiforme focale, specifice pentru accesele parțiale, au fost înregistrate la 53 copii ($49,7 \pm 3,4\%$). Modificări ale traseului EEG (polispikes-urile și spike-urile, precum și undele lente, în perioada de acces) corelate cu tabloul clinic caracterizat prin accese tonico-clonice generalizate au fost întâlnite la 7 copii ($6,4 \pm 2,3\%$).

Pe parcursul studiului, capcane diagnostice ne-au fost create de către accesele subtile, greu de apreciat la copii. De aceea, examenul EEG și, în special monitorizarea video, ne-a fost decisivă în stabilirea corectă a diagnosticului, în cazul absențelor și a acceselor mioclonice.

Accesele mioclonice au înregistrat în 4 cazuri ($3,7 \pm 1,8\%$) un traseu EEG cu predominarea polispikes-urilor și a undelor atît în perioada critică, cît și în perioada intercritică. Diagnosticul de absențe a fost presupus într-un singur caz din toți copiii studiați ($0,9 \pm 0,9\%$), acesta fiind confirmat și prin patternele specifice sub forme de vîrfuri de 3 Hz și unde lente, complexe polispikes bilaterale.

Convulsiile atonice au corelat cu modificări sub formă de polispikes-urile și undele lente, fiind înregistrate în $7,4 \pm 2,5\%$ de cazuri.

Pentru convulsiile tonice în perioada intercritică au fost remarcate descărcările ritmice de unde lente, uneori asimetrice, înregistrate la $11,1 \pm 3,0\%$ din subiecții studiați.

La $10,1 \pm 2,8\%$ de copii cu convulsii clonice traseul EEG a înregistrat spike-uri și unde lente. Nu am reușit înregistrarea acestor accese în perioada critică.

Convulsiile polimorfe au înregistrat trasee electroencefalografice diverse, în dependență de tipul convulsiilor care a predominat, fiind întâlnite în $11,1 \pm 3,0\%$ de cazuri.

Examenul neuroimagic. Rezultatele obținute prin acest examen ne-a ajutat să determinăm etiologia epilepsiei la copiii din lotul de studiu. Astfel, tomografia computerizată (TC) a fost efectuată la 71 de copii ($65,74\%$) prin utilizarea tomografului SOMATOM ARTX "Siemens", în procedură uzuală, fiind respectate toate cerințele securității radioactive. Investigația prin rezonanță magnetică (IRM) a fost efectuată la 27 pacienți ($25 \pm 6,4\%$) din lotul de studiu, utilizînd aparatul „PICKER CARD STAR” (1998) în procedură uzuală. Această metodă de diagnosticare ne-a permis, să depistăm cu o înaltă precizie toate anomaliile structurale prezente la nivel cerebral. Contrastul a fost administrat la suspjecțiile de tumori.

TC cerebrală a fost efectuată stratificat în regim obișnuit, grosimea inciziei și pasul erau de 2 mm. Pentru această investigație au fost selectați, cu preponderență, copiii care au manifestat convulsii neonatale și cei cu accese parțiale.

Examenul neuroimagistic a relevat la 29 de copii ($29,5 \pm 4,2\%$) anomalii structurale cerebrale. La 69 de subiecți din studiu ($70,4 \pm 4,8\%$) anomalii structurale nu au fost semnalate.

Astfel la 4 copii (13,7%) au fost semnalate atrofii cerebrale. Ventriculomegaliiile au fost remarcate în 5 cazuri (17,2%). În 5 cazuri (17,2%) au fost evidențiate calcificate intracerebrale. La un copil (3,4%) a fost relatată o tumoră cerebrală (meningiom al unghiului pontocerebelos). În 6 cazuri (20,8 %) au fost remarcate leucomalacii, ca consecință a neuroinfecțiilor și patologiei perinatale suportate. Malformațiile cerebrale au fost relatate în 8 cazuri (27,5%). Printre acestea s-au enumerat: porencefaliile (3 cazuri), agenezia și hipogenezia de corp calos (3 cazuri), agenezia unei emisfere cerebrale (1caz), lisencefalii (1 caz).

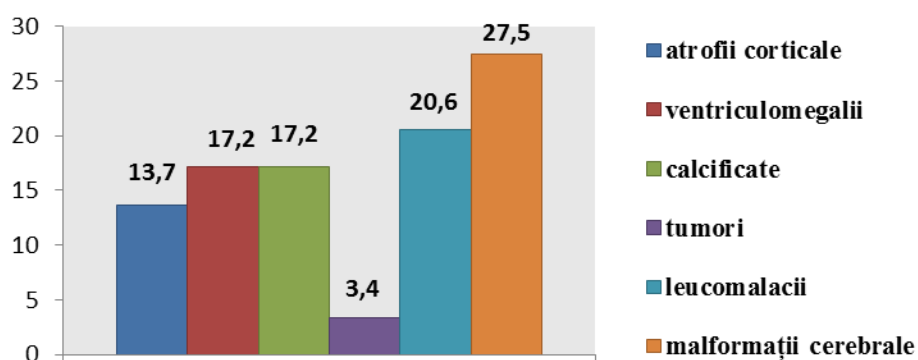


Fig. 3. 6. Structura modificărilor cerebrale depistate prin examenul neuroimagistic (%).

Depistarea modificărilor patologice prin examenul neuroimagistic sugerează determinarea etiologiei acceselor convulsive și ne ajută în clasificarea epilepsiilor (structurală). Astfel, în accesele parțiale, modificări structurale au fost găsite la 16 copii (55,1%). În rândul copiilor cu accese generalizate - 9 (31,0%) au avut modificări patologice. În grupul copiilor cu accese polimorfe la 4 copii (13,7%) s-au determinat modificări structurale (Figura 3.7).

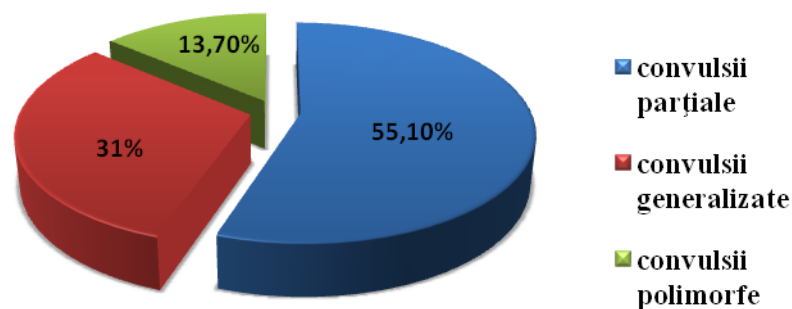


Fig. 3. 7. Frecvența anomaliilor cerebrale depistate prin examenul neuroimagic în diferite tipuri de convulsii (%).

Cele mai multe modificări structurale au fost constatate în cadrul convulsiilor parțiale. Astfel, am determinat: atrofii corticale, ventriculomegalii, calcificate, o tumoră cerebrală, leucomalacii, anomalii de dezvoltare (porencefalie difuză, hidrocefalie congenitală).

În rândul copiilor cu convulsii polimorfe au fost determinate următoarele anomalii: atrofii corticale, ventriculomegalii, calcificate, anomalii de dezvoltare.

Pentru accesele parțiale simple s-au depistat următoarele modificări: lipsa corpului calos, atrofii corticale, ventriculomegalii, calcificate (Figura 3.8).

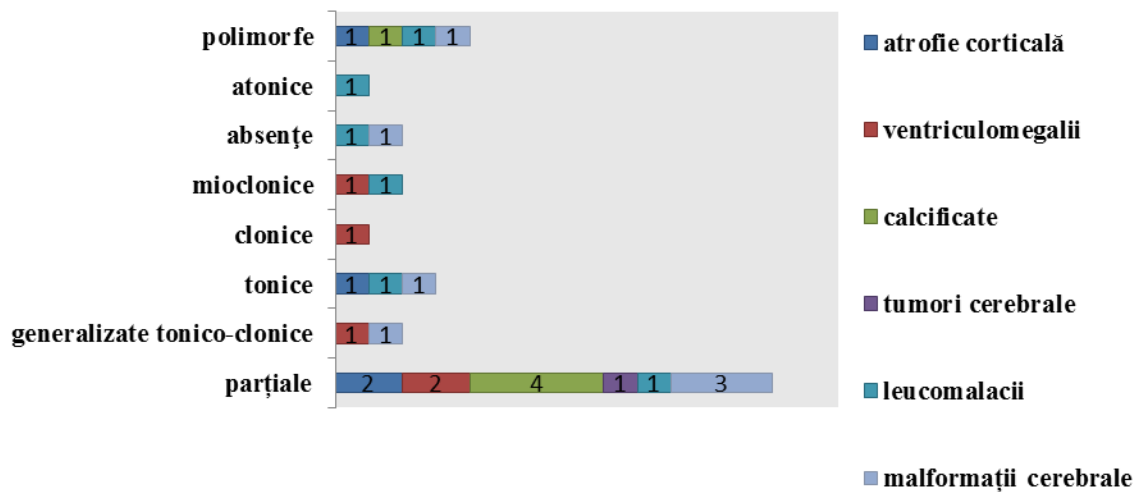


Fig. 3. 8. Tipurile de modificări structurale în diferite tipuri de convulsii (abs).

Neurosonografia a fost efectuată la 82 copii ($75,9 \pm 4,1\%$), selectându-se doar copiii la care fontanela anterioară era deschisă. Anomalii la examenul prin neurosonografie au fost depistate la 35 de copii ($42,7 \pm 5,46\%$) (Figura 3.9).

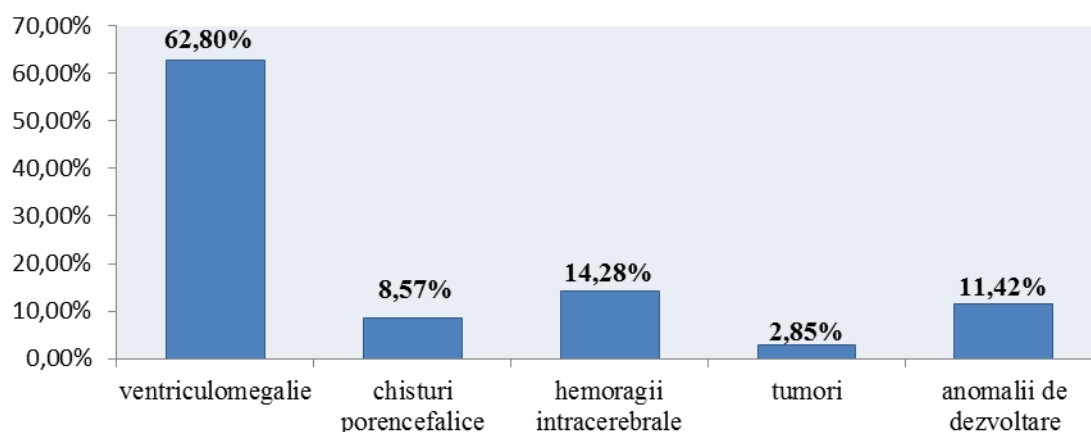


Fig. 3. 9. Schimbările structurale depistate la examenul prin neurosonografie (%).

Evaluînd datele anamnesticalui, rezultatele investigațiilor paraclinice, bazîndu-ne pe clasificarea ILAE epilepsia a fost clasificată 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 $37,9 \pm 3,4\%$ (Figura 3. 10.).

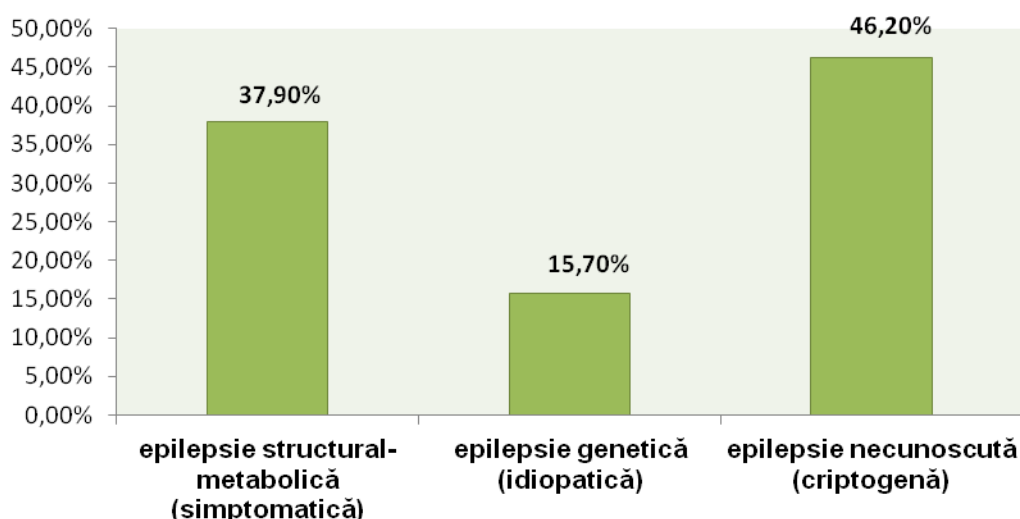


Fig. 3. 10. Tipul epilepsiei în dependență de etiologie (%).

Stabilirea acestui diagnostic a survenit, bazîndu-ne pe datele obținute de la examenul neuroimagic. În unele cazuri (12 copii) am apelat la consultul medicului genetician, bazîndu-ne pe aspectul dismorfic al copilului (sugestiv pentru sindroame genetice) și în cazul suspjecției unor anomalii metabolice. În 5 cazuri (12,1%) au fost depistate anomalii metabolice (fenilketonuria (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).

La 17 copii ($15,7 \pm 2,5\%$) s-a stabilit diagnosticul de epilepsie genetică. În condițiile Republicii Moldova nu avem posibilitate de a determina polimorfismul genelor care pot contribui la apariția fenotipică a maladiei, deaceia în toate cazurile ne-am bazat pe anamneza eredocolaterală agravată după epilepsie și consultul medicului genetician. În două dintre cazurile de mai sus a fost efectuat screeningul genetic (testarea genei SCN1A) în România, pentru confirmarea sindromul Dravet.

La ceilalți 50 copii ($46,2 \pm 3,8\%$) etiologia a rămas necunoscută.

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

Un alt obiectiv al studiului a fost determinarea concentrației anticorpilor antifosfolipidici și stabilirea corelației dintre aceștia și evoluția clinică a epilepsiei la copii. Valorile titrurilor de anticorpi au fost exprimate în unități GPL, în concordanță cu recomandările Comisiei Internaționale pentru Standardizare și Interpretare a Rezultatelor. Rezultate pozitive au fost considerate valori ale Ac aPL mai mari de 10 GPL.

Din cei 108 copii la care a fost analizată concentrația Ac aPL, concentrații crescute au fost depistate la 17 copii ($15,7 \pm 3,5\%$).

În grupul de control titrul crescut al acestora a fost depistat în 2 cazuri ($1,9 \pm 1,3\%$) ($p < 0,001$, $RP = 9,9$, $Î\ 95,0\%: 4,554 - 15,246$), deci probabilitatea relativă a creșterii concentrației Ac aPL în lotul de studiu este de 9,9 ori mai mare decât în lotul de control.

Valoarea medie a titrului de anticorpi în grupul de studiu a constituit $8,73 \pm 0,58$ GPL. Pentru grupul de control valoarea medie a constituit $5,8 \pm 0,23$ GPL ($t = 14,779$, $p < 0,001$) (Tabelul 3.5).

Din cele expuse mai jos, se observă că în grupul acceselor parțiale (53 copii), titrurile crescute ale Ac aPL au fost determinate în 9 cazuri ($16,9 \pm 5,15\%$). În grupul copiilor cu accese generalizate a fost determinată o frecvență de $2,3 \pm 2,29\%$ (1 caz) a titrurilor crescute de Ac aPL, iar în grupul copiilor cu accese polimorfe (12 copii) au fost determinate titrurile majorate ale Ac aPL în 3 cazuri ($25,0 \pm 12,5\%$). Astfel, nu a fost determinată vreo diferență statistică semnificativă dintre tipul accesului convulsiv și titrurile crescute de Ac aPL ($\chi^2 = 1,39$; $gl = 2$; $p > 0,05$) (Tabelul 3.5).

Tabelul 3. 5. 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 obiectiv al studiului pe care l-am propus a fost stabilirea legăturii dintre frecvența acceselor și titrurile crescute ale Ac aPL (Tabelul 3.6).

Din datele analizate, constatăm o corelație directă puternică ($r_{xy} = +0,71$) dintre prezența la 8 copii (26,6%) a Ac aPL și accesele convulsive zilnice (30 cazuri). Accesele săptămânale (41 cazuri) au fost și ele într-o corelație puternică ($r_{xy} = +0,78$) cu creșterea titrurilor Ac aPL (14,6%). În grupul copiilor cu accese convulsive cu frecvență lunară (16 copii) au fost determinate titruri majorate ale Ac aPL într-un caz (6,25%), cu un coeficient de corelație: $r_{xy} = +0,56$, indicând o corelație medie dintre fenomene.

În grupul copiilor cu accese care nu s-au mai repetat (21 cazuri) au fost remarcate titruri majorate ale Ac aPL în 2 cazuri (9,5%), determinându-se o corelație medie dintre fenomene ($r_{xy} = +0,68$) (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Corelația dintre frecvența acceselor și titruri crescute ale Ac aPL

Frecvența	Abs. P ±ES%	aPL+,abs. (%)	Coef. de corelație r_{xy}
zilnice	30 (27,7±4.31%)	8 (26,6)	+0.71*
săptămânale	41(37,9±4.67%)	6 (14,6)	+0.78*
lunare	16 (14,8±3.42%)	1 (6,2)	+0.56**
nu s-au mai repetat	21(19,4±3.81%)	2 (9,5)	+0.68**

*corelație puternică

**corelație medie

Astfel analizând datele expuse mai sus putem menționa o interdependență dintre prevalența Ac aPL și frecvența acceselor convulsive (Figura 3.11).

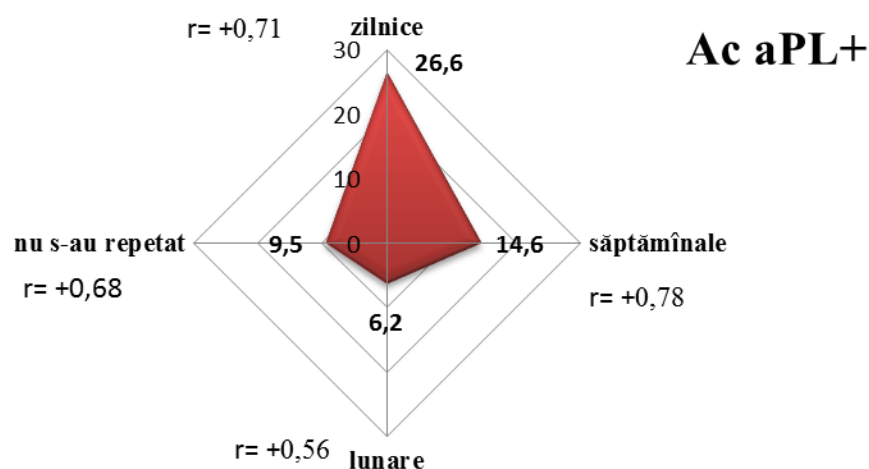


Fig. 3. 11. Corelația dintre frecvența crizelor și titrurile majorate ale Ac aPL.

Un alt aspect care ne-a interesat a fost analiza corelației dintre vârsta de debut al convulsiilor și prezența Ac aPL (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Corelația dintre vârsta de debut a acceselor și titrele crescute ale Ac aPL

Criteriul	Vârsta de debut al acceselor	Abs. $P \pm ES\%$	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	5 (4.6±1.82)	0 (0,0)	+0.18***

corelație medie *corelație slabă

Analizând datele de mai sus am determinat o corelație medie ($r_{xy} = +0,6$) dintre debutul acceselor în perioada neonatală (38 copii) și depistarea titrelor majorate ale Ac aPL (26,3%). La 2 copii (15,3%) cu debutul acceselor între 1-3 luni au fost determinate titrele crescute de Ac aPL în ser, fiind prezentă o corelație medie dintre aceste fenomene ($r_{xy} = +0,32$).

În grupul copiilor cu debutul acceselor între 3-6 luni (23 copii) au fost constatate valori crescute ale Ac aPL în 3 cazuri (13%), coeficientul de corelație: $r_{xy} = +0,45$ indicând o legătură medie dintre aceste fenomene.

Pentru copiii cu debutul acceselor între 6-12 luni (29 copii) au fost determinate titruri majorate ale Ac aPL în 2 cazuri (6,8%), sugerându-se o legătură medie dintre fenomene ($r_{xy} = +0,59$). În grupul copiilor cu debut al acceselor peste 12 luni (5 copii) nu au fost semnalate valori crescute ale Ac aPL (Figura 3.12).

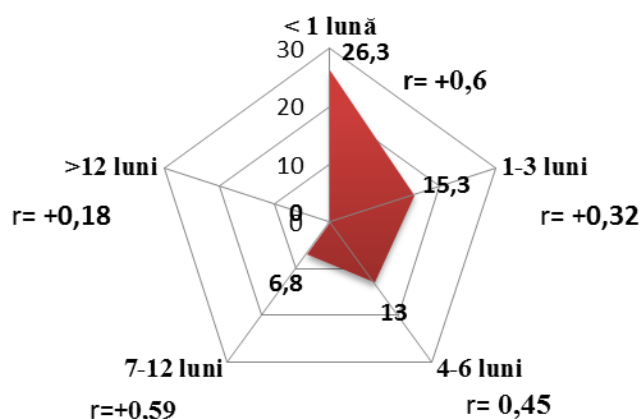


Fig. 3. 12. Corelația dintre vârsta de debut al acceselor și prezența Ac aPL.

Un alt aspect al studiului a servit relația dintre prezența acestor anticorpi și asocierea deficitului în dezvoltarea neuropsihică și motorie (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Corelația dintre prezența deficitului psihomotor asociat epilepsiei și titrurile majorate de Ac aPL

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

*corelație puternică

**corelație medie

Deficitul motor asociat epilepsiei (40 copii) a fost asociat de titre mari ale Ac aPL în 5 cazuri (35,7%), cu un coeficient de corelație: $r_{xy} = +0,48$, sugerând o corelație medie dintre fenomene (Figura 3.13).

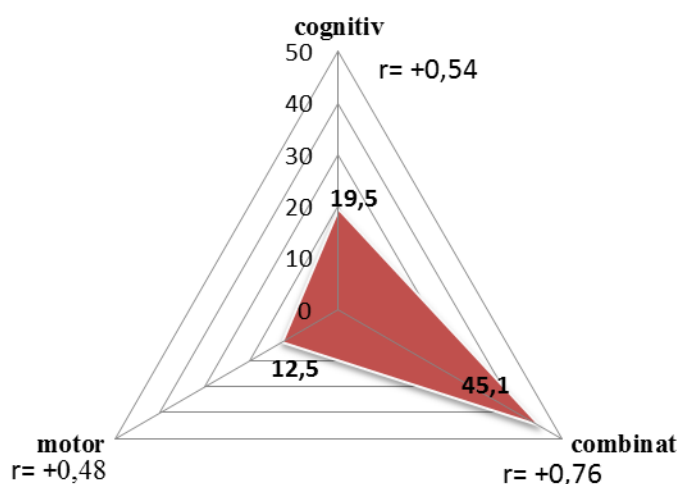


Fig. 3. 13. Corelația dintre tulburările de dezvoltare și titrurile majorate ale Ac aPL.

Datele obținute sugerează ideea că spectrul maladiilor neurologice asociate cu prezența Ac antifosfolipidici poate include și epilepsia. Prezența acestora poate fi considerată ca un epifenomen sau un factor patogenetic semnificant. Datele lui Eriksson K. et.al. sugerează o prevalență de 19 % a Ac aPL în rândul copiilor cu epilepsie [75].

Cauza reală a prezenței acestora nu este pînă în prezent determinată. Se stipulează că apariția lor este explicată prin prezența leziunilor ischemice cerebrale epileptogene (ipoteză vasculară). Studiul nostru nu a evidențiat schimbări ischemice pe imaginile TC sau IRM, microleziunile rămînînd asimptomatice. Oricum, indiferent de mecanismele de apariție ale acestora, trebuie de luat în considerație riscul de evenimente trombotice posibile, deci și prevenirea acestora trebuie luată în considerație.

Sumarizînd datele pe care le-am obținut, putem conchide, că **titrul sporit de Ac aPL** a fost constatat în cazurile cînd: 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

Unul din obiectivele propuse a fost stabilirea legăturii dintre NSE și epilepsie. Pornind de la ideea că convulsiile pot provoca injurie neuronală [97, 172, 141], am presupus că titrele NSE ar

putea suferi unele modificări în cazul acceselor convulsive la copii. Valorile normale ale acestei enzime variază între 0 - 12 ng/ml.

În grupul de studiu concentrații majorate (peste 12 ng/ml) ale NSE au fost depistate în 35 cazuri ($32,4 \pm 4,50\%$), iar în grupul de control doar în 6 cazuri ($5,6 \pm 2,21\%$) ($p < 0,001$). Valoarea medie a titrelor NSE în grupul de studiu a constituit $12,35 \pm 0,64$ ng/ml, iar în grupul de control a fost de $8,3 \pm 0,28$ ng/ml ($t = 18,758$, $p < 0,001$).

Unul din obiective a servit analiza nivelul concentrației serice a NSE în dependență de tipurile acceselor, pentru a sesiza care dintre acestea sunt mai nocive pentru creierul în dezvoltare (produc injurii neuronale) (Tabelul 3.9).

În grupul copiilor cu epilepsie cu accese convulsive parțiale (53 copii), titrele sporite ale NSE au fost remarcate la 12 copii ($22,6 \pm 5,74\%$). În grupul copiilor cu accese generalizate (43 copii) titre majorate au fost determinate la 15 copii ($34,8 \pm 7,26\%$). În grupul copiilor cu accese polimorfe (12 copii) au fost întâlnite 8 cazuri ($66,7 \pm 13,60\%$) cu nivelul crescut al NSE. Astfel între aceste grupuri a fost remarcată o diferență statistică ($\chi^2 = 8,86$; $gl = 2$; $p < 0,05$).

Tabelul 3.9. Prevalența NSE în grupul copiilor cu accese generalizate, parțiale și 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 ($22,6 \pm 5,74\%$)	15 ($34,8 \pm 7,26\%$)	8 ($66,7 \pm 13,60\%$)	$\chi^2 = 8,86$; $gl = 2$; $p < 0,05$
Valori crescute ușor (12-20 ng/ml)	7 ($13,2 \pm 4,65\%$)	5 ($11,6 \pm 4,88\%$)	2 ($16,7 \pm 10,77\%$)	$\chi^2 = 0,217$; $gl = 2$; $p > 0,05$
Valori moderate (20-30 ng/ml)	5 ($9,4 \pm 4,02\%$)	10 ($23,3 \pm 6,45\%$)	6 ($50,0 \pm 14,43\%$)	$\chi^2 = 10,9$; $gl = 2$; $p > 0,01$

Valorile NSE cu limitele între 12-20 ng/ml (crescute ușor) au fost remarcate la 7 copii ($13,2 \pm 4,65\%$) cu accese parțiale, la 5 copii ($11,6 \pm 4,88\%$) cu accese generalizate și la 6 copii ($50,0 \pm 14,43\%$) cu accese polimorfe ($\chi^2 = 0,217$; $gl = 2$; $p > 0,05$).

Valorile NSE cu limitele între 20-30 ng/ml (crescute moderat) au fost remarcate la 5 copii cu accese parțiale ($9,4 \pm 4,02\%$), la 10 copii cu accese generalizate ($23,3 \pm 6,45\%$) și la 6 copii ($50,0 \pm 14,43\%$) cu convulsii polimorfe ($\chi^2 = 10,9$; $gl = 2$; $p > 0,01$) (Tabelul 3.9).

Unul din obiective a fost aprecierea relației dintre frecvența convulsilor și nivelul NSE (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. 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

Din cei 30 de copii care au avut accese convulsive cu frecvență zilnică, titrurile sporite ale NSE au fost menționate în 15 cazuri(50%), fiind remarcată o corelație medie ($r_{xy} +0,43$) dintre acestea. În 41 de cazuri ale acceselor cu frecvență săptămânală, valori majorate ale NSE au fost remarcate la 13 copii (31,7%), fiind determinată o corelație directă medie ($r_{xy}+0,49$).

La 16 copii cu accese ce au avut o frecvență lunară, titrele sporite ale NSE au fost determinate în 4 cazuri (25%), fiind observat o corelație slabă dintre aceste fenomene ($r_{xy} +0,29$). Din cei 21 de copii la care accesele convulsive nu s-au mai repetat, titre sporite au fost determinate în 3 cazuri (14,2%), cu o corelație slabă dintre acestea ($r_{xy} +0,31$) (Figura 3.14).

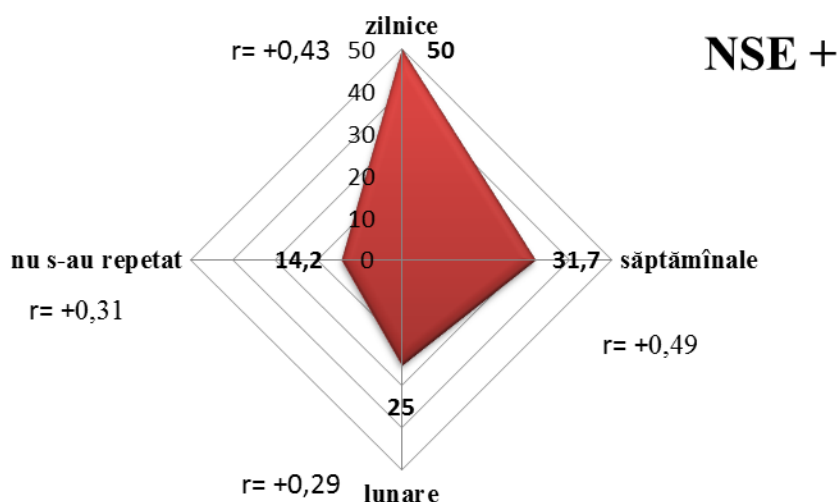


Fig. 3. 14. Corelația dintre valorile NSE și frecvența acceselor convulsive.

Un obiectiv al studiului a servit relația dintre vârsta de debut și prezența NSE (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Corelația dintre vârsta de debut a acceselor epileptice și titrurile majorate de NSE

<i>Vârsta de debut a convulsiilor</i>	<i>$p \pm ES\%$</i>	<i>NSE crescut abs., (%)</i>	<i>Coeficientul de corelație r_{xy}</i>
<1 lună	38 (35,2 $\pm$ 4,59)	14 (36,8)	+0,44**
1-3 luni	13 (12 $\pm$ 3,13)	4(30,7)	+0,18***
3-6 luni	23 (21,3 $\pm$ 3,94)	8(34,7)	+0,28***
6-12 luni	29 (26,9 $\pm$ 4,27)	8(27,5)	+0,34**
>12 luni	5 (4,6 $\pm$ 1,82)	1(25)	+0,12***

corelație medie, *corelație slabă

Debutul neonatal al convulsiilor, remarcat la 38 de copii (35,2 $\pm$ 4,59%) a fost însoțit de majorarea titrurilor NSE în 14 cazuri (36,8%), determinându-se o corelație medie (r_{xy} +0,44) dintre vârsta de debut în perioada neonatală și titrele crescute ale NSE.

În cazul debutului convulsiilor la vârsta de 1-3 luni (13 copii), titrurile majorate al NSE a fost observate în 4 cazuri (30,7%), cu un indice de corelație slab: r_{xy} +0,18 (Figura 3.15).

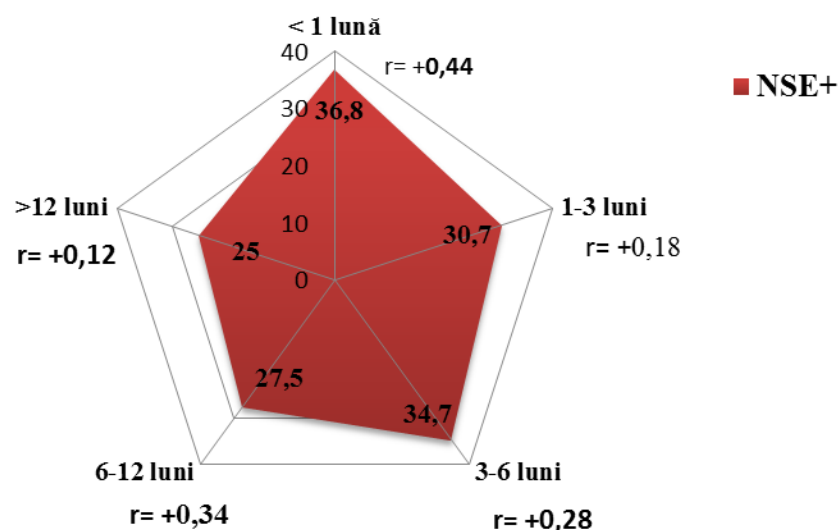


Fig. 3. 15. Corelația dintre vârsta de debut a acceselor epileptice și nivelul crescut al NSE.

Debutul acceselor la 3-6 luni (23 de copii) a fost însoțit de nivele crescute ale NSE în 8 cazuri (34, 7%), manifestându-se o corelație slabă dintre aceste fenomene (r_{xy} +0,28).

O corelație medie ($r_{xy}+0,34$) a fost determinată dintre debutul acceselor între 6-12 luni (29 copii) și titrele sporite ale NSE, întâlnite în 8 cazuri (27,5%).

Pentru accesele care au debutat după vârsta de 1 an (4 cazuri) au fost întâlnite niveluri sporite de NSE în 1 caz (25%), cu un indice slab de corelație ($r_{xy}+0,12$).

Frecvent accesele convulsive sunt asociate de un deficit în dezvoltarea psihomotorie, de aceea stabilirea unei relații dintre titrele sporite de NSE și deficitul asociat epilepsiei a servit drept un obiectiv al studiului nostru (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12 Corelația dintre prezența deficitului psihomotor asociat epilepsiei și titrurile majorate de NSE

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

*corelație puternică **corelație medie

Dintre cei 31 de copii cu deficit combinat, titrele sporite ale NSE au fost depistate în 28 cazuri (90,3%), coeficientul de corelație constituind $r_{xy}+0,88$, ce relevă legătura puternică dintre aceste fenomene. Deficitul cognitiv și verbal prezent în 46 cazuri a asociat nivele majorate ale NSE în 18 cazuri (39,13%), sugerînd o corelație puternică dintre aceste fenomene ($r_{xy}+0,70$) (Figura 3.16).

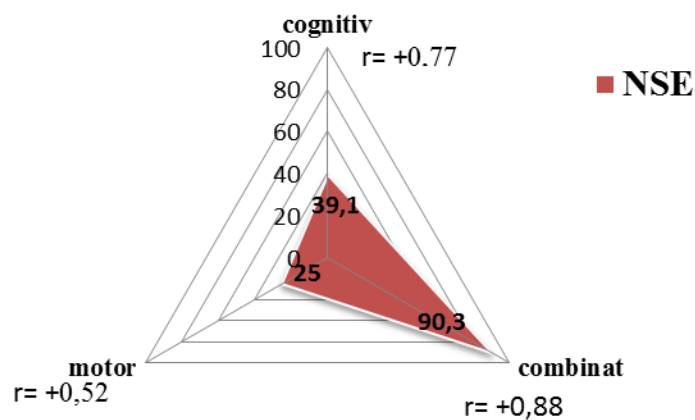


Fig. 3. 16. Corelația dintre deficitul psihomotor asociat epilepsiei și valorile majorate ale NSE în ser.

În concluzie, titrele majorate ale NSE au fost determinate în caz de convulsii polimorfe ($66.7 \pm 13.60\%$, $\chi^2=8,86$; $gl=2$; $p<0,05$); în accesele cu frecvență zilnică (50%), cu o corelație medie ($r_{xy} +0,43$) dintre acestea; cu debut în perioada neonatală (37%), determinându-se o corelație medie ($r_{xy}+0,44$) dintre fenomene și la cei, la care a fost asociat deficitul combinat de dezvoltare (deficitul motor și cel cognitiv-verbal) – 90,3%, asociind o corelație puternică dintre fenomene ($r_{xy}+0,88$).

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. Debutul acceselor convulsive până la vârsta de 12 luni a fost raportat la 104 copii ($96,3 \pm 3,3\%$), cu predilecție în perioada neonatală ($35,2 \pm 4,6\%$).
2. Studiarea particularităților clinice ale epilepsiilor la copiii de vîrstă mică a notat că la 53 copii ($49,7 \pm 3,4\%$) au predominat accesele parțiale, dintre care 24 cazuri (45,3%) au fost însoțite de fenomene motorii; au predominat accesele cu frecvență săptămînală – 41 copii ($37,9 \pm 4,67\%$) și accesele cu durată scurtă (30 sec) – 72 copii ($66,7 \pm 4,5\%$).
3. Aprecierea impactului epilepsiei asupra dezvoltării neuropsihice a relatat în 46 de cazuri ($42,6 \pm 4,8\%$) retenția dezvoltării cognitive (PS și L), în 40 cazuri ($37 \pm 4,6\%$) - retenția achizițiilor motorii, iar asocierea dintre retenția cognitivă și motorie a fost determinată în 31 cazuri ($28,7 \pm 4,3\%$).
4. Formele simptomatice (structural-metabolice) de epilepsii au constituit 41 cazuri ($37,9 \pm 3,4\%$), epilepsiile idiopatice au fost atestate în 17 cazuri ($15,7 \pm 2,5\%$), iar epilepsiile criptogene au fost atestate în 50 cazuri ($46,2 \pm 3,8\%$).
5. Titrurile majorate ale Ac aPL au fost depistate la 17 copii ($15,7 \pm 3,5\%$) din lotul de studiu ($p<0.001$, $RP=9,9$, $Î\ 95.0\%:4.554-15.246$). O frecvență majorată (26,6%) a fost remarcată în cadrul acceselor cu frecvență zilnică ($r_{xy} +0.71$), cu debutul acceselor în perioada neonatală (26,3%, $r_{xy} +0.6$) și la asocierea deficitului combinat în dezvoltare (45,1%, $r_{xy} +0.76$).
6. Valori pozitive ale NSE, ca marker de injurie neuronală, au fost depistate la 35 ($32,4 \pm 4,5\%$) de copii din lotul de studiu ($p<0,001$). Cel mai frecvent, titrul majorat al NSE a fost remarcat în cazul convulsiilor polimorfe - $66,7 \pm 13,6\%$ ($\chi^2=8,86$; $gl=2$;

$p < 0,05$), în accesele cu frecvență zilnică - 50% ($r_{xy} + 0.43$), la copiii cu debutul convulsiilor în perioada neonatală (36,8 %) ($r_{xy} + 0.44$) și la cei la care a fost asociat deficitul combinat de dezvoltare – 90,3 %. ($r_{xy} + 0.88$).

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 acestora 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.

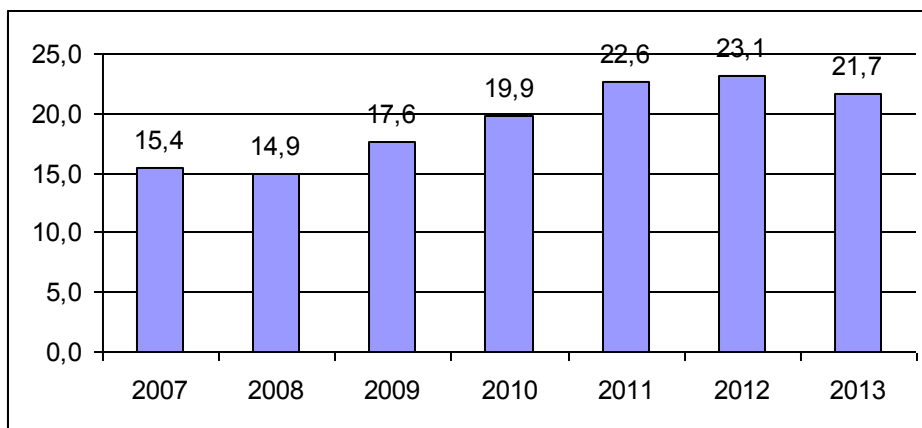


Fig. 4. 1. Rata prevalenței copiilor cu epilepsie în Republica Moldova, a. 2007-2013 (la 10 mii populație).

Un indicator epidemiologic important este sporul absolut al prevalenței maladii, 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. Ritmul sporului a demonstrat și modificarea procentuală a mărimii fenomenului într-o anumită perioadă de timp față de perioada de referință. Astfel, în anul 2008 se notează o scădere procentuală cu 3,1 față de anul precedent. În următorii ani se menționează o creștere procentuală maximă în 2009 și 2010 (18,1 vs 13,0), iar în 2012 - cu 2,3. De notat, că în 2013 survine o scădere procentuală de 6,0 față de anul precedent.

Un alt indicator important cercetat a fost ritmul de creștere a prevalenței. Acesta ne arată de câte ori s-a modificat mărimea unui fenomen în timp (%). 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.

Alt indicator cercetat a fost valoarea absolută a unui procent de spor, care arată mărimea absolută a modificării ce revine la 1% din ritmul dinamicii. Astfel, valoarea absolută a unui procent de spor în anii 2008, 2010, 2011, 2012, 2013 a constituit 0,2, iar în 2009 a constituit 0,1 (Tabelul 4.1).

Tabelul 4. 1. Dinamica prevalenței epilepsiei la copii în Republica Moldova și indicatorii seriei cronologice

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Prevalența (la 10 mii populație)	15,4	14,9	17,6	19,9	22,6	23,1	21,7
Sporul absolut		-0,5	2,7	2,3	2,7	0,5	-1,4
Ritmul sporului		-3,1	18,1	13,0	13,8	2,3	-6,0
Valoarea 1% de spor		0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
Ritmul creșterii		96,9	118,1	113,0	113,8	102,3	94,0
Indicele ilustrativ	100,0	96,9	114,4	129,2	147,1	150,4	141,3

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.

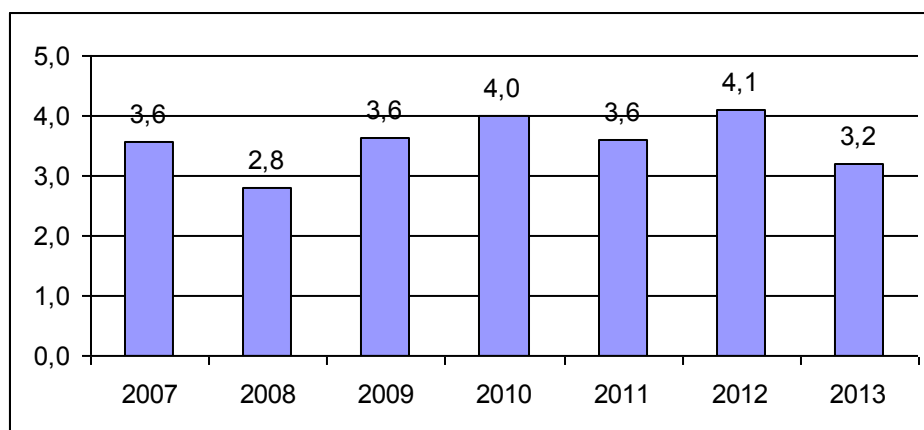


Fig. 4. 2. Rata incidenței epilepsiei la copii din Republica Moldova, a. 2007-2013 (la 10 mii populație).

Analizând sporul absolut a incidenței am determinat o valoare negativă a acestuia în anii 2008, 2011 și 2013, constituind respectiv -0,8, -0,4 și -0,9. O valoare negativă a ritmului sporului a fost înregistrată în anii 2008, 2011 și 2013, constituind -22,1, -9,4 și -22,0. Valoarea absolută a 1% de spor a constituit pe parcursul anilor studiați de 0,04, cu excepția anului 2009, când s-a determinat valoarea de 0,03. Ritmul de creștere a incidenței a constituit la începutul studiului în anul 2008 -77,9, fiind practic identic cu cel de la sfârșitul studiului (Tabelul 4.2).

Tabelul 4. 2. Dinamica incidenței epilepsiei la copii în Republica Moldova și indicatorii seriei cronologice

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Incidența (la 10 mii populație)	3,6	2,8	3,6	4,0	3,6	4,1	3,2
Sporul absolut		-0,8	0,8	0,4	-0,4	0,5	-0,9
Ritmul sporului		-22,1	30,5	9,7	-9,4	13,5	-22,0
Valoarea 1% de spor		0,04	0,03	0,04	0,04	0,04	0,04
Ritmul creșterii		77,9	130,5	109,7	90,6	113,5	78,0
Indicele ilustrativ	100,0	77,9	101,6	111,4	101,0	114,6	89,5

Ne-am pus ca scop să analizăm valorile incidenței și prevalenței epilepsiei în funcție de reședință. Valorile incidenței au fost divizate în 5 grupe:

1. nivel foarte jos (0,0-2,5),
2. jos (2,6-5,0),

3. mediu (5,1-7,6),
4. înalt (7,7-10,1)
5. foarte înalt (10,2-12,6).

Astfel, datele incidenței la începutul perioadei de studiu (2007) sunt menționate în tabelul de mai jos (Tabelul 4.3).

Tabelul 4. 3. Nivelurile incidenței după mediul reședinței a. 2007 (la 10 mii populație)

Nivelul incidenței	Valorile absolute	Raioanele Republicii Moldova
Foarte jos	0,0-2,5	Drochia, Rîșcani, Soroca, Comrat, Ceadir Lunga, Cimișlia, Șoldănești, Hîncești, Orhei, Călărași, Cantemir, Ocnița, Telenești, Taraclia, Vulcanesti
Jos	2,6-5,0	Ștefan-Vodă, Edineț, Leova, Căușeni, Dubăsari, Briceni, Criuleni, Basarabeasca, Anenii Noi, Ungheni, Nisporeni
Mediu	5,1-7,6	Ialoveni, Rezina, Cahul, Florești, Strășeni
Înalt	7,7-10,1	Sîngerei, Fălești
Foarte înalt	10,2-12,6	Dondușeni, Glodeni

Am determinat un nivel foarte înalt în raioanele Dondușeni și Glodeni. O valoare înaltă a incidenței mai este întâlnită în raioanele Sîngerei și Fălești.

Către finele anului 2013 am observat o tendință de modificare a nivelului incidenței pentru unele raioane. În tabelul de mai jos este expus nivelul incidenței de epilepsie către finele anului 2013. Astfel am determinat 5 nivele ale incidenței:

1. foarte jos (0,0-1,6),
2. jos (1,7-3,3),
3. mediu (3,4-4,9),
4. înalt (5,0-6,6),
5. foarte înalt (6,7-8,2).

Tabelul 4. 4. Nivelurile incidenței epilepsiei după mediul reședinței a. 2013 (la 10 mii populație)

Nivelul incidenței	Valorile absolute	Raioanele Republicii Moldova
Foarte jos	0,0-1,6	Căușeni, Cimișlia, Comrat, Dondușeni, Drochia, Glodeni, Nisporeni, Telenești, Vulcanesti
Jos	1,7-3,3	Basarabeasca, Edineț, Fălești, Hîncești, Leova, Ocnița, Rîșcani, Sîngerei, Strășeni, Șoldănești, Taraclia
Mediu	3,4-4,9	Briceni, Cahul, Cantemir, Criuleni, Dubăsari, Ialoveni, Orhei, Rezina, Ștefan-Vodă
Înalt	5,0-6,6	Anenii Noi, Călărași, Soroca
Foarte înalt	6,7-8,2	Florești, Ungheni, Ceadir Lunga

Din analiza datelor obținute am determinat că valorile incidenței rămân scăzute către finele anului 2013 în raioanele de sud ale Republicii: Comrat, Vulcănești. Raionul Dondușeni se plasează în grupul raioanelor cu un nivel foarte jos al incidenței. Schimbări ale nivelului incidenței au fost atestate în raioanele Sîngerei și Fălești, care în anul 2007 au înregistrat un nivel înalt al incidenței, iar în anul 2013 s-au plasat în grupul raioanelor cu incidență joasă. Raioanele Călărași și Ceadîr-Lunga au fost plasate în grupul cu nivelul incidenței foarte jos în anul 2007, iar în anul 2013 acestea au fost situate în grupul raioanelor cu incidență înaltă și foarte înaltă. Raionul Soroca pe parcursul anilor studiați a evoluat de la valori foarte joase înregistrate în anul 2007 pînă la valorile înalte (2013). Pentru celelalte raioane nu se observă modificări majore ale valorilor incidenței în anii 2007 și 2013.

Ținînd cont de cifrele analizate, este extrem de importantă sesizarea medicilor privind stabilirea corectă a diagnosticului de epilepsie și dispensarizarea acestor pacienți. A fost determinată o corelație medie ($r_{xy} +0,37$) dintre gradul de asigurare a necesităților populației cu neuropediatri și incidența mare a epilepsiilor în anumite raioane ale Republicii Moldova, fapt ce ar sugera ideea că incidența epilepsiilor este în concordanță cu alți factori (perinatali, genetici).

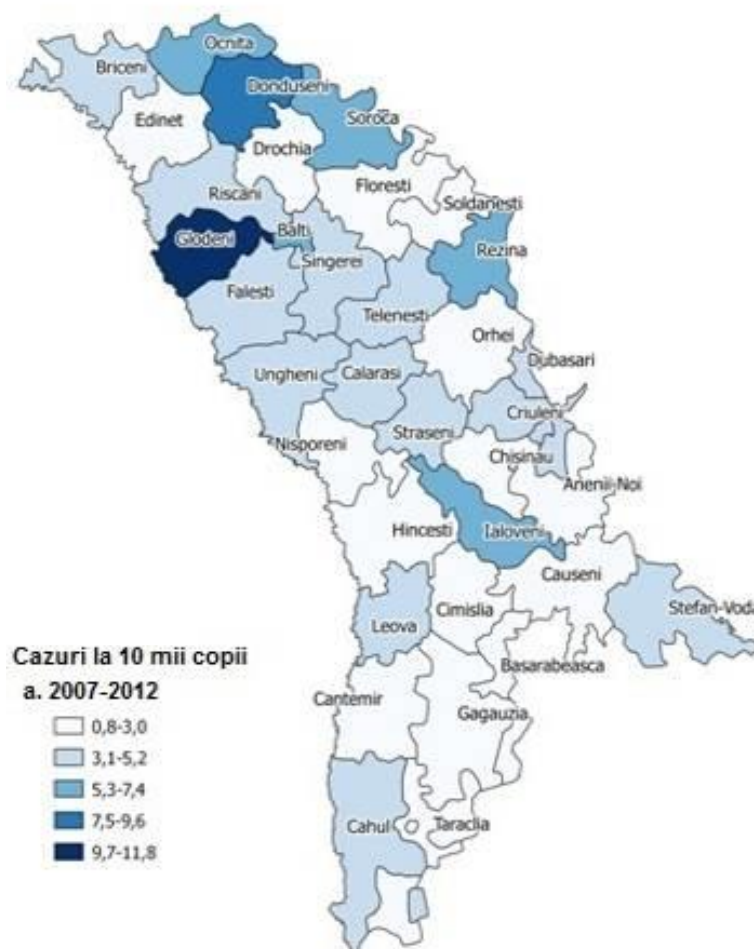


Fig. 4. 3. Valorile medii ale incidenței epilepsiei în raioanele Republicii Moldova pe parcursul anilor 2007-2013.

Un alt obiectiv a servit analiza prevalenței epilepsiei la copiii din țara noastră. După nivelul prevalenței am determinat 5 grupe:

1. foarte jos (0,0-9,8),
2. jos (9,9-19,6),
3. mediu (19,7-29,4),
4. înalt (29,5-39,2),
5. foarte înalt (39,3-49,0)

Repartizarea valorilor prevalenței după mediul reședinței este expusă în tabelul de mai jos (Tabelul 4.5)

Tabelul 4. 5. Nivelurile prevalenței epilepsiei a. 2007 (la 10 mii populație)

Nivelul prevalenței	Valorile abs.	Raioanele Republicii Moldova
Foarte jos	0,0-9,8	Comrat, Ceadir Lunga, Cimișlia, Șoldănești, Hîncești, Rîșcani, Orhei, Taraclia, Vulcanesti, Cantemir
Jos	9,9-19,6	Drochia, Leova, Basarabeasca, Edineț, Anenii Noi, Ștefan-Vodă, Ialoveni, Cahul, Căușeni, Soroca, Nisporeni, Fălești
Mediu	19,7-29,4	Dubăsari, Criuleni, Briceni, Sîngerei, Ocnîța, Strășeni, Rezina, Florești, Ungheni, Călărași
Înalt	29,5-39,2	Dondușeni, Telenești
Foarte înalt	39,3-49,0	Glodeni

Am determinat că în anul 2007 se atestă un nivel jos al prevalenței în raioanele Comrat, Taraclia, Cantemir și un nivel înalt în raioanele Dondușeni, Telenești și Glodeni. În anul 2013 se menține un nivel foarte jos al prevalenței în raioanele Comrat și Taraclia și se atestă nivelul înalt al prevalenței epilepsiei în raioanele Telenești, Florești. Raionul Șoldănești a trecut de la un nivel foarte jos înregistrat în 2007 la un nivel mediu în anul 2013. Schimbări semnificative ale evoluției în timp a celorlalte raioane nu au fost înregistrate.

Tabelul 4. 6. Nivelurile prevalenței epilepsiei copiilor către anul 2013

Nivelul prevalenței	Valorile absolute	Raioanele Republicii Moldova
Foarte jos	1,3-17,8	Anenii Noi, Basarabeasca, Cahul, Cantemir, Căușeni, Cimișlia, Drochia, Dubăsari, Edineț, Hîncești, Ialoveni, Leova, Nisporeni, Orhei, Strășeni, Taraclia, Comrat
Jos	17,9-34,2	Călărași, Ceadir Lunga, Criuleni, Fălești, Glodeni, Rîșcani, Sîngerei, Soroca, Ștefan-Vodă
Mediu	34,3-50,7	Briceni, Dondușeni, Ocnîța, Rezina, Șoldănești, Ungheni
Înalt	50,8-67,1	Telenești
Foarte înalt	67,2-83,6	Florești

În cartograma de mai jos sunt expuse valorile medii ale prevalenței pe parcursul anilor studiați (2007-2013) (Figura 4.4).

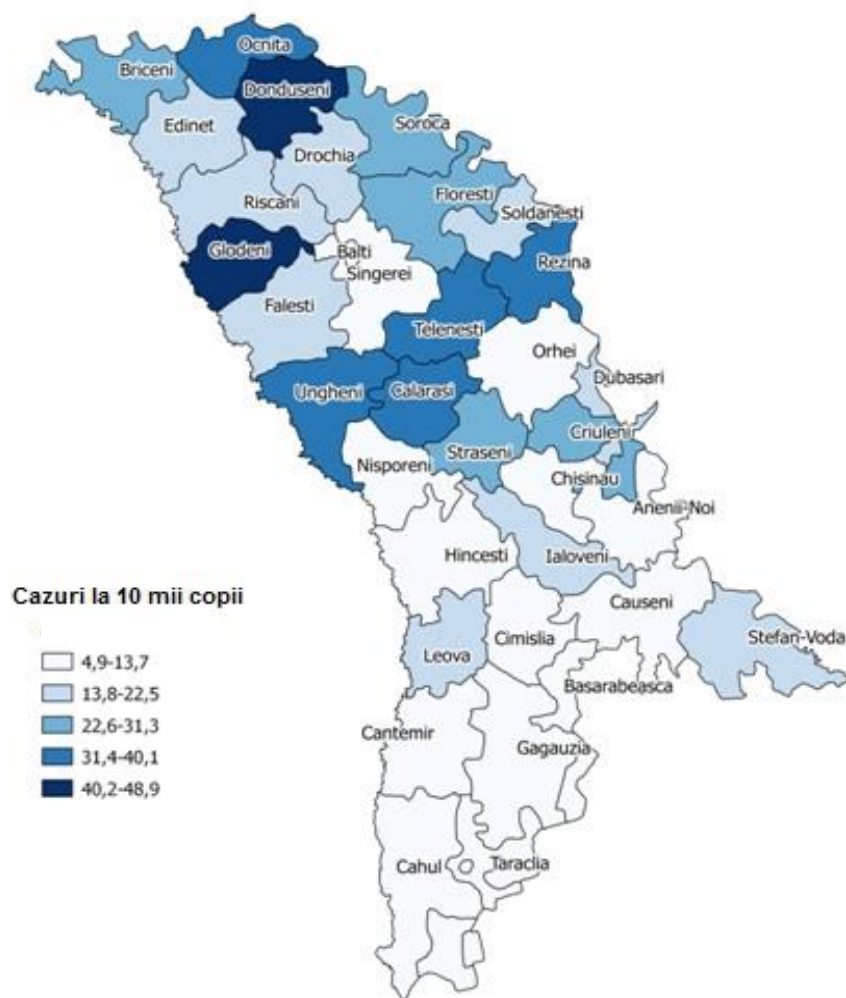


Fig. 4. 4. Valorile medii ale prevalenței epilepsiei la copii în Republica Moldova pe parcursul anilor 2007-2013.

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 (Figura 4.5, Figura 4.6), se observa o tendință de creștere a valorilor de incidență și prevalență către anul 2018. Ținând cont de valorile prognozate, ar fi necesar de implementat unele măsuri de profilaxie primară și secundară pentru a preîntâmpina creșterea frecvenței acceselor epileptice la copiii din Republica Moldova, în special în raioanele unde sunt estimate valori mai crescute ale acestor indicatori epidemiologici.

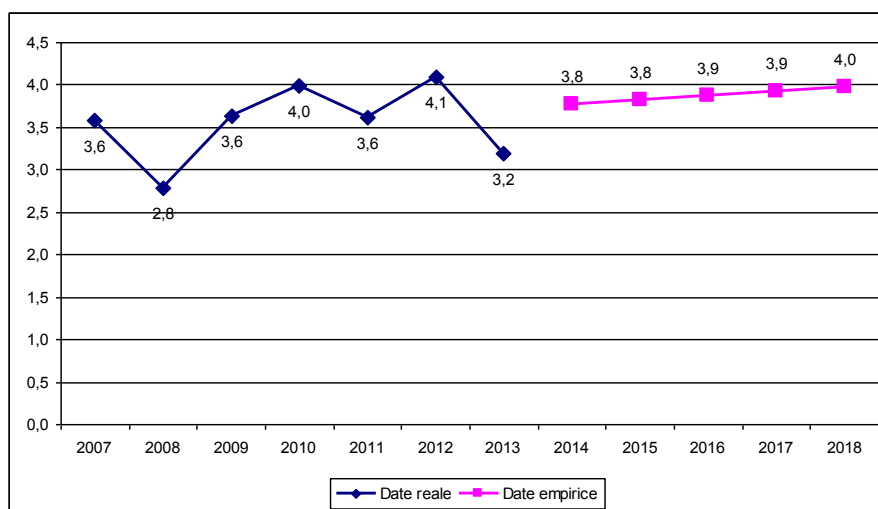


Fig. 4. 5. Date reale și datele prognozate ale valorilor incidenței epilepsiei la copiii din Republica Moldova.

Astfel am determinat o tendință de creștere a valorilor incidenței până 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 (Figura 4.6).

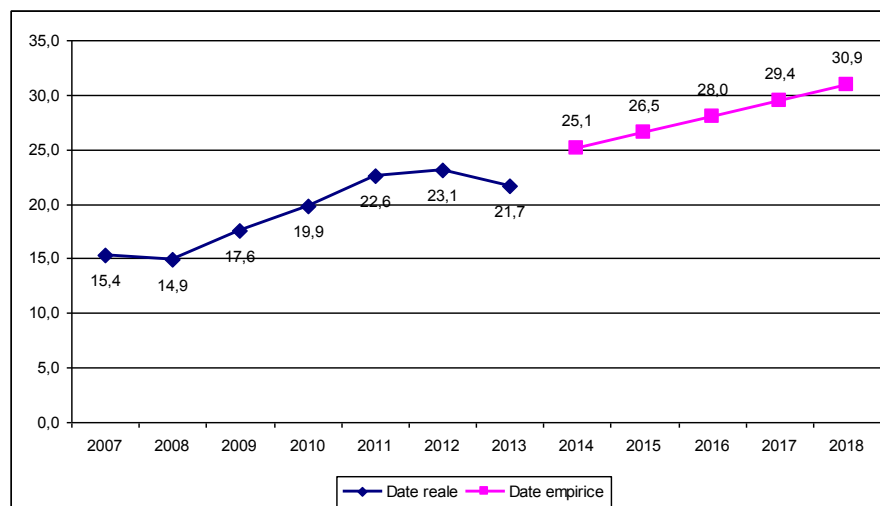


Fig. 4. 6. Datele reale și estimările prevalenței epilepsiei la copiii din Republica Moldova către anul 2018.

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, greutatea la naștere, traumatismele cranio-cerebrale și infecțiile SNC postnatale.*

În lotul de studiu majoritatea mamelor (91%) au avut vîrsta cuprinsă între 18-35 ani la momentul nașterii. În lotul de comparație 88 de mame ($81,5 \pm 3,74\%$) au avut vîrsta cuprinsă între 18 - 35 de ani. Nu a fost determinată vreo diferență semnificativă între loturi ($p > 0,05$) privind *vîrsta mamei la naștere.*

Studiul anamnezei eredocolaterale joacă un rol important în examinarea copiilor cu epilepsie. Unele date sugerate de cercetătorii turci (Ali Cansu et al.) indică un risc sporit de dezvoltare a epilepsiei la pacienții cu rude bolnave (4,75 ori mai mare, comparativ cu grupul de control) [53]. Datele analizate în studiul nostru sunt expuse în Tabelul 4.7.

Tabelul 4. 7. Accese epileptice la alți membri din familiile pacienților din lotul I și II de studiu

Criteriul	Rudele	Lotul I		Lotul II		P
		Abs.	P $\pm$ ES	Abs.	P $\pm$ ES	
Accese epileptice la rudele pacientului	La mamă	4	$3,7 \pm 1,82$	-	-	$>0,05$
	La tată	3	$2,8 \pm 1,59$	-	-	$>0,05$
	La frați, surori	2	$1,9 \pm 1,31$	-	-	$>0,05$
	La alte rude	8	$7,4 \pm 2,52$	3	$2,8 \pm 1,59$	$>0,05$
	Nu sunt	91	$84,3 \pm 3,5$	115	$96,3 \pm 1,82$	$<0,01$

În lotul I de studiu antecedentele heredocolaterale de epilepsie au fost evidențiate în 17 cazuri ($15,7 \pm 2,5\%$), iar în grupul de control accese convulsive au fost întâlnite doar în 3 cazuri ($2,8 \pm 1,59\%$), $p < 0,01$. Din datele expuse în Tabelul 4.12 se determină ca anamneza eredocolaterală agravată contribuie la majorarea de 6,54 de ori a riscului de dezvoltare a maladiei (95 % ÎI, 1.9930 – 26,5436, RA=84,7%) comparativ cu lotul de control.

Datele obținute de noi sunt similare cu datele altor studii efectuate anterior. Astfel, Tan et al. a relatat că 20% de persoane cu epilepsie au rude cu convulsii [176], dovedind o posibilitate de dezvoltare a epilepsiei de 3,4 ori mai mare la aceștia.

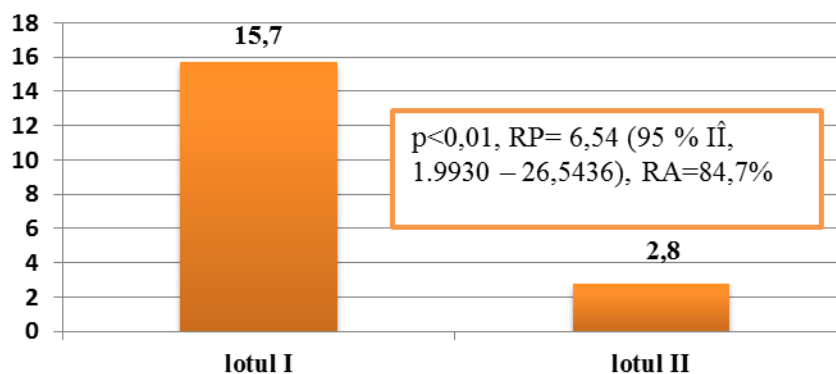


Fig. 4. 7. Antecedente heredocolaterale pozitive (%).

Un alt factor important care ar asocia dezvoltarea epilepsiei sunt convulsiile febrile în anamneză, precedând accesele afebrile. Astfel, în lotul I am remarcat 19 cazuri ($17,6 \pm 3,5\%$) de convulsii febrile (în special convulsii febrile complexe), iar în lotul de control - doar în 2 cazuri ($1,86 \pm 1,31\%$), $p < 0,001$.

Astfel, convulsiile febrile pot majora probabilitatea de dezvoltare a maladiei de 11,31 ori (95 % ÎĢ, 2.5652 – 49.9060), $RA = 91,2\%$.

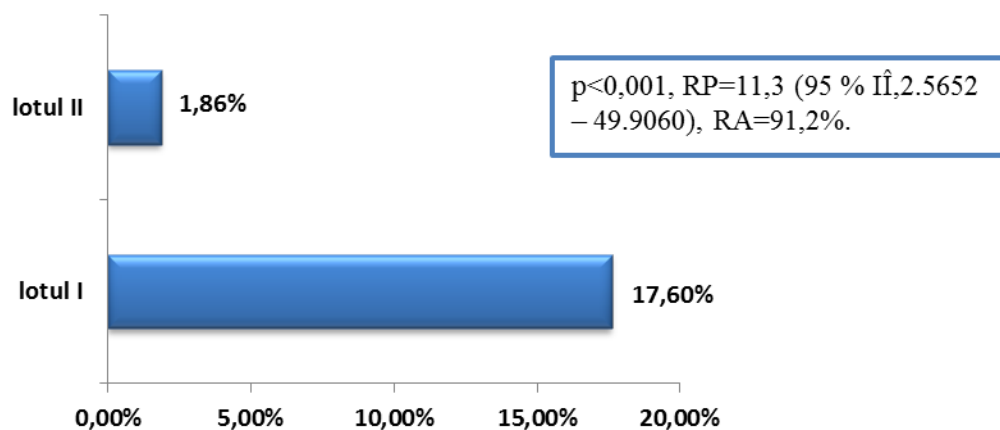


Fig. 4. 8. Prezența convulsiilor febrile în anamneza copiilor din lotul I și II (%).

Datele obținute de noi sunt similare cu rezultatele obținute de Cansu et al., care a dovedit un risc de 8,5 ori mai mare pentru dezvoltarea epilepsiei la copiii care au avut în anamneză convulsii febrile [53].

Un rol aparte în evaluarea factorilor cu rol în apariția epilepsiei i-a revenit și studiului *anamnezei perinatale*. Astfel, *numărul sarcinii* de la care provine copilul a fost unul din factorii studiați.

Din datele noastre, de la I sarcină au provenit 59 de copii ($54,6 \pm 4,8\%$). Copiii născuți din II sarcină au constituit $35,5 \pm 4,6\%$ ($t=7,7$, $p<0,05$), iar restul – 11 copii ($10,2 \pm 2,9\%$, $t=3,5$, $p>0,001$) au fost cei născuți de la a III-ia sarcină în sus. În lotul de control au fost 49 de copii ($45,3\%$) născuți de la I sarcină ($t=11,4$, $p<0,05$). Din a II-a sarcină au provenit 40 de copii ($37,1\%$). Restul - 19 copii ($17,6\%$) - au fost de la a III-a și mai multe sarcini. Pentru I sarcină RP a constituit 1,45 (95 % ÎI, 0.8485 – 2.4743); RA=31,0%), pentru a II-a sarcină RP= 0,92 (95 % ÎI, 0.5296 – 1.6083), iar pentru III sarcini și mai mult RP = 0,53 (95 % ÎI, 0.2396 – 1.1779).

Un alt aspect important i-a revenit studiului *evoluției sarcinii*, deoarece unele patologii ale mamei suferite pe parcursul gravidității pot servi ca niște precondiții pentru dezvoltarea mai multor maladii la copil, printre care se numără și epilepsia. Ne-am axat pe așa factori cum ar fi infecțiile suferite de mamă, gestozele, în special cele tardive (preeclampsia, eclampsia), hipertensiunea arterială, sîngerările vaginale. Datele au fost obținute din carnetele perinatale ale mamelor copiilor din lotul I de studiu, precum și din relatările verbale ale acestora.

Numai o treime din toate mamele din lotul de studiu au suportat sarcina fără careva particularități. În aspectul unor maladii suportate pe parcursul sarcinii, cum sunt IRVA, pielonefrite, bronșite, pneumonii, acutizarea ulcerului stomacal nu s-au remarcat diferențe statistice între loturi ($p>0,05$). Am constatat că factorii mai importanți, pertinenti evoluției sarcinii: hipertensiunea arterială și hemoragiile vaginale.

Hipertensiunea arterială pe parcursul sarcinii a fost întâlnită la 22 de mame ($20,4 \pm 3,88\%$) în lotul de studiu, iar în lotul de control – în 2 cazuri ($1,9 \pm 1,30\%$), $p<0,001$. Hemorgiile vaginale s-au remarcat în lotul de studiu la 28 de mame ($25,9 \pm 4,22$), iar în lotul de control au fost determinate în 8 cazuri ($7,4 \pm 2,52\%$), $<0,001$. Astfel, hipertensiunea arterială ar putea majora de 13,56 ori posibilitatea de manifestare clinică a epilepsiei la copiii născuți de la aceste mame (95 % ÎI, 3.1011–9.2773), RA=92,6%, iar hemoragiile vaginale ar putea majora de 4,38 probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei (95 % ÎI, 1.8907– 10.1235), RA=77,2% (Tabelul 4.8).

Tabelul 4. 8. Evoluția sarcinii la mamele copiilor din loturile I și II (abs,%)

	Lotul I		Lotul II		p
	Nr. abs.	P±ES%	Nr.abs	P±ES%	
<i>Fără particularități</i>	36	33,3±4,54	75	69,4±4,43	<0,001
<i>Hipertensiune arterială</i>	22	20,4±3,88	2	1,9±1,30	<0,001
<i>Hemoragii vaginale</i>	28	25,9±4,22	8	7,4±2,52	<0,001
<i>Altele</i>	22	20,4±3,88	23	21,3±3,94	>0,05

Decurgerea perioadei intranatale (evoluția nașterii) este esențială, iar complicațiile asociate ar servi drept niște precondiții în apariția epilepsiei la copii. În studiul nostru datele despre evoluția nașterii au fost colectate din relatările verbale ale mamei (copilul n-a țipat imediat, a fost reanimat, a fost alimentat cu sonda, mama a fost apăsată pe burtă ș.a.), precum și din datele culese din cartelele de ambulator ale copiilor, unde a fost descrisă decurgerea nașterii, complicațiile apărute, scorul Apgar la naștere, masa copilului și perimetrul cranian al acestuia. Din datele evaluate, „per vias naturales” s-au născut 88 copii (81,4±3,7%), iar restul - 20 copii (18,5±3,7%,) au fost născuți prin operație cezariană, dintre care 15 (13,9±3,33%) - prin operație cezariană de urgență. În lotul de control pe cale naturală s-au născut 103 copii (95,4±2,02%), $p>0,05$. Prin operație cezariană de urgență au fost născuți 3 copii (2,8±1,58%), $p>0,05$. La copiii care s-au născut pe cale naturală, forcepsul a fost utilizat în 3 cazuri (2,7±1,5%,), iar asistența nașterii prin vacuum aspirație a fost realizată în 22 cazuri (20,4±3,88%). Pentru copiii din lotul de control utilizarea forcepsului în decursul nașterii a fost în 1 caz (0,9±0,9%), $p>0,05$. Utilizarea vacuum aspirației a fost menționată în 5 cazuri (4,6±2,02%), $p>0,05$. Prezentarea cefalică la naștere a fost relatată la 79 copii (73,1±4,25%) din lotul de studiu, iar în lotul de control a fost prezentă în 93 cazuri (86,1±3,33%), $p<0,05$. Prezentarea pelvină a fost relatată la 7 copii (6,5±2,37%) din lotul de studiu, iar în lotul de control a fost întâlnită la 2 copii (1,9±1,3%), iar prezentarea facială a fost descrisă la 1 copil (0,9±0,9%), $p<0,05$. Astfel, RP pentru nașterile naturale a fost estimat la 0,21 (95 % ÎÎ, 0.0770 – 0.5926). Operația cezariană de urgență ar putea majora de 5,65 ori probabilitatea de dezvoltare a maladiei (95 % ÎÎ, 1.5843 – 20.1145), RA=82,3%. Unele manevre instrumentale, cum ar fi: utilizarea de forceps și vacuum extracție în naștere cresc probabilitatea de apariție a maladiei de 3,06 ori (95 % ÎÎ, 0.3130 – 29.8640), RA=67,3% și, respectiv, de 5,27 ori (95 % ÎÎ, 1.9148 – 14.5031), RA=81,0%.

Tabelul 4. 9. Evoluția nașterii la copiii din lotul I și II

	Lotul I		Lotul II		P
	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	
„Per vias naturalis”	88	81,5±3,74	103	95,4±2,02	>0,05
Prin operație cezariană planificată	5	4,6±2,02	2	1,9±1,30	>0,05
Prin operație cezariană de urgență	15	13,9±3,33	3	2,8±1,58	<0,05
Utilizarea forcepsului la naștere	3	2,8±1,59	1	0,9±0,92	>0,05
Utilizarea vacuum aspiratorului la naștere	22	20,4±3,88	5	4,6±2,02	<0,05
Prezență cefalică	79	73,1±4,27	93	86,1±3,33	<0,05
Prezență pelviană	7	6,5±2,37	2	1,9±1,30	<0,05
Prezență facială	2	1,9±1,31	1	0,9±0,92	>0,05

Datele obținute de noi sunt în concordanță cu datele altor studii efectuate anterior. Astfel Sidenvall et al. a raportat o proporție de 13,8% vs 0,9 % ce ține de efectuarea operației cezariene urgente [170]. Datele obținute de noi au fost de 13,9% vs 2,8%.

Un alt factor important studiat a fost vârsta de gestație. Termenul de gestație este esențial în dezvoltarea neuro-psihică și motorie a copilului, precum și ar putea fi un factor ce ar mări probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei. Analizând datele, obținute din cartelele de laborator, am determinat că în lotul I de studiu la termenul mai < 37 săptămâni au fost născuți 18 copii (16,6%), iar în lotul de control cu aceeași vârstă gestațională au fost născuți 5 copii (4,6±2,02%), $p<0,01$. La termenul de 37-40 săptămâni au fost născuți 87 copii (80,5%) din lotul de studiu, iar 100 copii (93,5±2,37%) au fost născuți la același termen în lotul de control, $p<0,05$. Suprapurtați (>40 săptămâni) au fost 3 copii (2,8%) din grupul copiilor cu epilepsie, iar un copil (0,9± 0,9%) a fost suprapurtat în lotul de control, $p>0,01$. Astfel, vârsta gestațională <37 săptămâni ar majora de 4,12 ori probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei (95 % ÎI, 1.4703 – 11.5450), RA=75,7%.

În studiile efectuate în diverse țări ale lumii este relatată legătura dintre prematuritate și dezvoltarea epilepsiei. Astfel, Golomb et al. au determinat o probabilitate de 7,8 ori mai mare de dezvoltare a epilepsiei în cazul prematurității [87]. Astfel, datele analizate ar stipula ideea că prematuritatea ar prezenta o precondiție pentru dezvoltarea epilepsiei.

Suplimentar, au fost analizați și alți parametri ai copilului, cum ar fi *greutatea copilului și perimetrul cranian la naștere*, o importanță majoră având și timpul de creștere a celui din urmă.

Analizând datele studiului nostru 68 copii ($63,0 \pm 4,6\%$, $t=13,5$, $p > 0,05$) au avut o greutate la naștere care a variat între 2.500-3500 gr. În 23 de cazuri ($21,3 \pm 3,9$, $t=5,4$, $p < 0,05$) masa a variat între 3.500-4.000 gr. Cu o greutate mai mică, variind între 1.500 și 2.500 gr, au fost născuți 12 copii ($11,1 \pm 3,0$, $t=3,7$, $p < 0,01$), iar masa de 1.250 gr a avut doar un singur copil ($0,9 \pm 0,9\%$, $\chi^2 = 1,0$ $gl=1$ $p > 0,05$). O greutate la naștere mai mare de 4 kg a fost întâlnită la 4 copii ($3,7 \pm 1,8\%$, $t=2,0$, $p > 0,05$). Pentru copiii cu greutatea de la 1500-2500, $RP = 6,63$ (95 % II , 1.4457 – 30.3587), $RA=84,9\%$, iar pentru copiii cu masa cuprinsă între 2500-3500 gr – $RP= 1,21$ (95 % II , 0,7029 – 2.0977), $RA=17,4\%$. Astfel, putem concluziona că greutatea mică la naștere ar putea crește probabilitatea dezvoltării epilepsiei la copii (Tabelul 4.10).

Datele altor studii stipulează o probabilitate de dezvoltare a maladiei de 4-12 ori mai mare în cazul copiilor care au avut o greutate mică la naștere [64]. Alți autori sunt de părerea că greutatea mică la naștere ar fi mai mult un factor sugestiv pentru dezvoltarea paraliziei cerebrale și a retardului mental [53, 27].

Tabelul 4. 10. Greutatea copilului și valorile perimetrului cranian la naștere

Masa	Lotul I		Lotul II		p
	Abs.	P $\pm$ ES %	abs	P $\pm$ ES%	
>4000 gr	4	$3,7 \pm 1,82\%$	5	$4,63 \pm 2,02$	>0,05
3500-4000 gr	23	$21,3 \pm 3,93\%$	38	$35,19 \pm 4,59$	<0,05
2500-3500 gr	68	$63 \pm 4,6\%$	63	$58,34 \pm 4,74$	>0,05
1500-2500 gr	12	$11,1 \pm 3,0\%$	2	$1,86 \pm 1,31$	<0,01
1000-1500 gr	1	$0,9 \pm 0,9$	-		>0,05

În cadrul evaluării perimetrului cranian a fost stabilit că diferențe semnificative statistic între grupuri nu se atestă (Tabelul 4. 11). Cu perimetru cranian variind între 33-35 cm au fost născuți 100 de copii ($92,6 \pm 2,62\%$) din lotul de studiu, iar în lotul de control au fost – 107 copii ($99,08 \pm 0,92\%$), $p > 0,01$. Cu perimetrul cranian mai mic de 33 cm au fost născuți 8 copii ($7,41 > 0,01\%$) în lotul de studiu, iar în lotul de control – 1 copil ($0,9 > 0,010,9\%$), $p > 0,01$.

Tabelul 4. 11. Valorile perimetrului cranian

Perimetrul cranian	Lotul I		Lotul II		p
	Abs.	P±ES %	Abs.	P±ES %	
33-35 cm	100	92,6±2,62	107	99,08±0,92	>0,01
>35 cm	-	-	-	-	-
<33 cm	8	7,41±2,52	1	0,9±0,9	>0,01

Un alt factor important studiat a constituit afectarea perinatală hipoxic-ischemică a creierului copilului. În stadiul II al acesteia, în tabloul clinic sunt descrise convulsiile, ca element important, care pot contribui la formarea unui focar epileptogen cu dezvoltarea ulterioară a epilepsiei. Diagnosticul de hipoxie intrapartum s-a stabilit pe baza a cel puțin trei criterii din următoarele: bradicardie fetală, apele fetale meconiale, scorul Apgar <5 în primele 5 minute, acidemie, convulsii în primele 24 ore după naștere, necesitate de resuscitare imediată. Afectarea hipoxic-ischemică a fost divizată în 3 grade după Sarnat și Sarnat: I, II, III.

Astfel, analizând datele cartelelor de ambulator, a extraselor din secțiunile specializate, encefalopatia hipoxic-ischemică gradul I a fost apreciată la 8 copii (7,41±2,52%), EHIP de gradul II – la 23 copii (21,3±3,93%), EHIP de gradul III – la 10 copii (9,26±2,79%) ($\chi^2 = 10.43$ gl=1, $p < 0.01$).

În lotul II, EHIP gradul I a fost apreciat la 3 copii (2,76±1,59%, $p > 0,05$), iar cu EHIP de gradul II a fost doar un singur copil (0,9±0,91%, $p < 0,001$). EHIP de gradul III n-a fost evidențiat la nici un copil ($p < 0,001$). Astfel, putem conchide că EHIP gradul I mărește de 2,8 ori (95 % ÎI, 0.7223 – 10.8538) probabilitatea de dezvoltare a maladiei, RA=64,3. EHIP gradul II ar putea mări de 28,95 ori (95 % ÎI, 3.8319 – 218.7607), RA=96,5% probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei.

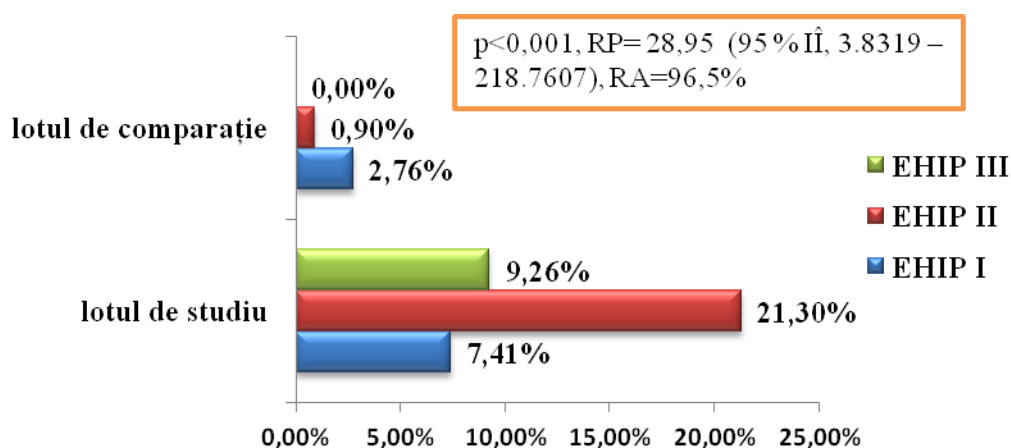


Fig. 4. 9. Frecvența EHIP în grupurile de studiu și de control.

Pissani et al. au descoperit legătura dintre dezvoltarea ulterioară a epilepsiei la copiii ce au suferit de EHIP grad sever, relatînd un risc de 5 ori mai mare [145]. Hannah C. Glass et al. au dovedit o probabilitate de 10,5 ori mai mare la copiii cu EHIP grad sever, comparativ cu cei la care EHIP a fost de gradul I sau II, pentru dezvoltarea epilepsiei [84].

Rolul hemoragiilor intracerebrale ca factor de risc în dezvoltarea acceselor epileptice a constituit alt punct de studiu. Așadar, hemoragiile intraparenchimatoase au fost atestate la 12 copii ($11,1\pm 2,65\%$) din lotul I ($\chi^2 = 12.64$ gl.=1 $p < 0.01$), cele extraparenchimatoase - la 4 copii ($3,71\pm 1,82\%$), iar cele combinate - la 2 copii ($1,86\pm 1,31\%$) ($\chi^2 = 12.64$ gl.=1 $p < 0.01$). În lotul II a fost doar un singur copil ($0,9\pm 0,91\%$, $p > 0,05$) la care s-a întîlnit o hemoragie extraparenchimatoasă, depistată la vîrsta de 3 zile după naștere. Astfel, analizînd datele obținute, putem conchide că hemoragiile extraparenchimatoase pot crește probabilitatea de dezvoltare a maladiei de 4,12 ori (95 % ÎÎ, 0.4524 – 37.4361), RA=75,7%.

Rolul TORCH infecțiilor ca factor de risc în dezvoltarea epilepsiei la copiii de vîrstă mică a fost unul dintre obiectivele noastre. Nu am putut efectua o evaluare statistică comparativă dintre grupul de studiu și cel de control, deoarece la copiii din grupul de control nu a fost determinat nivelul de Ig G și Ig M către aceste infecții. În lotul I de studiu la 35 copii ($32,4\pm 4,5\%$) au fost examinate imunoglobulinele către citomegalovirus, la 14 ($12,97\pm 3,23\%$) - către toxoplasmoză și la 7 ($6,49\pm 2,37\%$) - către herpes tip II. Printre aceștia, titrul crescut al Ig G la citomegalovirus a fost depistat la 26 copii ($24\pm 4,11\%$), iar titrul majorat al Ig M - la 5 copii ($4,63\pm 2,02\%$). Titre majorate ale Ig G pentru toxoplasmoză au fost depistate la 5 copii ($4,63\pm 2,02\%$), iar Ig M la 1 copil ($0,9\pm 0,91\%$). Titre crescute ale Ig G și Ig M pentru infecția herpetică au fost depistate la 2 copii ($1,86\pm 1,31\%$).

În perioada postnatală au fost evaluați 2 factori cu rol în dezvoltarea acceselor epileptice la copiii de vîrstă mică: *traumatismele cranio-cerebrale și infecțiile SNC (meningitele, encefalitele)*. În grupa de vîrstă pînă la doi ani traumele cranio-cerebrale nu au fost frecvent întîlnite, deoarece, în majoritatea cazurilor, copiii au fost supravegheați de părinți. Cu toate acestea, din relatările verbale ale părinților, 28 copii (25,9%) din grupul de studiu au suferit accidente de cădere de la înălțime (din cărucioare, din pat ș.a.). Doar în 7 cazuri (6,49%, $p < 0,01$) aceștia au fost consultați de neurochirurg, care le-a stabilit diagnosticul de traumatism cranio-cerebral. În lotul II părinții au menționat accidente similare în 8 cazuri, printre care documentate au fost doar 2 cazuri (1,86%). Pentru comparație au fost analizate doar cauzele argumentate de neurochirurg. Astfel, rezultatele obținute evocă faptul că, traumatismele cranio-cerebrale ar putea mări de 3,67 ori (95 % ÎÎ, 9.7454 – 18.1022), RA=72,8% probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei (Figura 4.10).

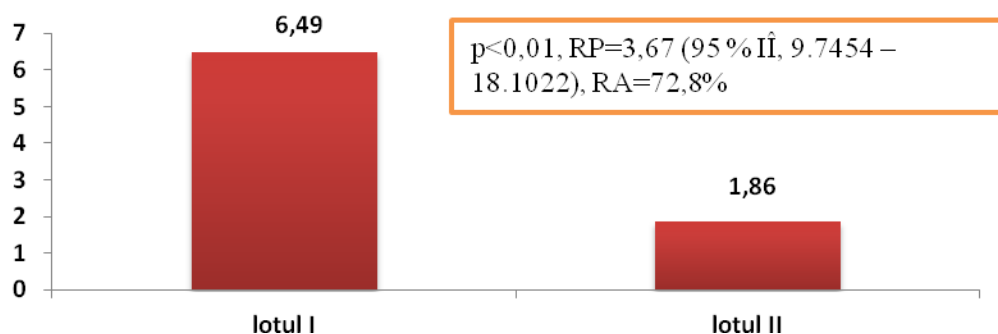


Fig. 4. 10. Frecvența traumatismelor cranio-cerebrale în loturile cercetate (%).

Datele obținute în studiul nostru relevă o frecvență mai mică a dezvoltării epilepsiei după traumatismele postnatale. Banerjee et al. au demonstrat creșterea probabilității de dezvoltare a epilepsiei de 9,17 ori după traumatismele craniocerebrale [34]. Asadi Pooya et al. au raportat că circa 11,5% persoane dezvoltă epilepsia în mai puțin de 5 ani după traumă [27]. Iar Dauod et al. exprimă ideea că traumatismele cerebrale la vârsta de 3 luni-14 ani ar mări probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei de 4,6 ori [64].

Referindu-ne la infecțiile SNC suportate după naștere, am determinat că meningoencefalite au fost diagnosticate la 19 copii ($17,6 \pm 3,66\%$), multe dintre ele survenind ca consecință a infectării hematoamelor intracerebrale - 11 copii (10,1%). Meningoencefalitele survenite din alte cauze au fost atestate la 9 copii (8,34%). În lotul II de studiu a fost raportat doar un singur caz de meningită (0,9%, $p < 0,001$). Astfel, infecțiile SNC ar crește probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei de 22,84 ori (95 % ÎÎ, 2.9986 – 174.0101), $RA = 95,6\%$ (Figura 4.11).

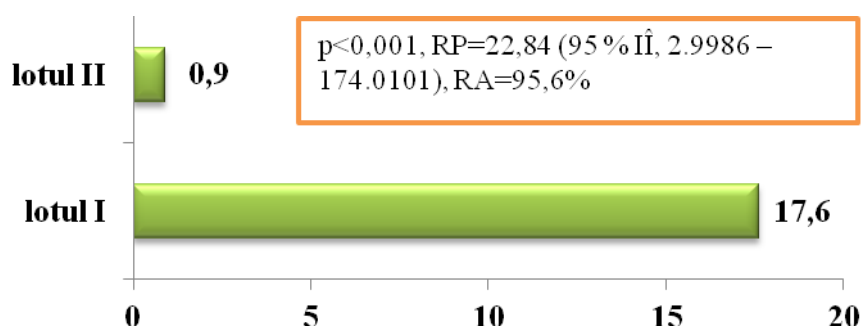


Fig. 4.11. Frecvența infecțiilor SNC în perioada postnatală în loturile cercetate (%).

Frecvența epilepsiei posttraumatice, după datele studiului nostru, se arată a fi mai mare, comparativ cu rezultatele altor studii. Cansu et al. au determinat la 4,3% de pacienți cu epilepsie un anamnesic de infecții ale SNC [53].

Din datele lui Sidenval et al. putem remarca o probabilitate de 5 ori mai mare de dezvoltare a epilepsiei în caz de meningite și de 16 ori mai mare în cazul encefalitelor [170].

În tabelul de mai jos este sumarizat patternul precondițiilor și a factorilor cu rol în dezvoltarea epilepsiei în rândul copiilor de vîrstă mică (Tabelul 4.12).

Tabelul 4. 12. 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 hipertensiune arterială	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 heredocolaterală pozitivă	17	3	6.54	1.9930 – 26.5436	84.7
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 Vîrstă de gestație < 37 săpt.	4	1	4.12	0.4524 – 37.4361	75.7
		18	5	4.12	1.4703 – 11.5450	75.7
11.	Traumatisme cranio-cerebrale	7	2	3.67	9.7454 – 18.1022	72.8
12.	Vîrstă de gestație >41 săpt. Utilizarea forcepsului	3	1	3.06	0.3130 – 298640	67.3
		3	1	3.06	0.3130 – 29.8640	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

Nr	Precondiții și factori	L ₁ n ₁ =108	L ₀ n ₀ =108	RP	95 % ÎÎ	RA%
17.	Masa la naștere 2501 - 3500	68	63	1.20	0,7029 – 2.0977	17.4
18.	Scorul Apgar 6 – 7p	38	37	1.04	0.5949 – 1.8242	Nesemnificativ
19.	Evoluția sarcinii cu alte patologii	22	23	0.95	0.4902 – 1.8235	
20.	Copiii născuți de la 2 sarcină	38	40	0.92	0.5296 – 1.6083	
21.	Copiii născuți de la 3 sarcină Și >	11	19	0.53	0.2396 – 1.1779	
22.	Masa la naștere 3501 - 4000	23	38	0.49	0.2717 – 0.9144	

Concluzionând cele expuse mai sus, constatăm că printre factorii și condițiile cu rol în apariția epilepsiei în rândul copiilor de vîrstă mică se menționează: EHIP de gradul II, infecții ale SNC postnatale, evoluția sarcinii cu HA, convulsii febrile în anamneză, masa mică la naștere (1501 – 2500 gr.), anamneza heredocolaterală pozitivă de convulsii (Figura 2.12).

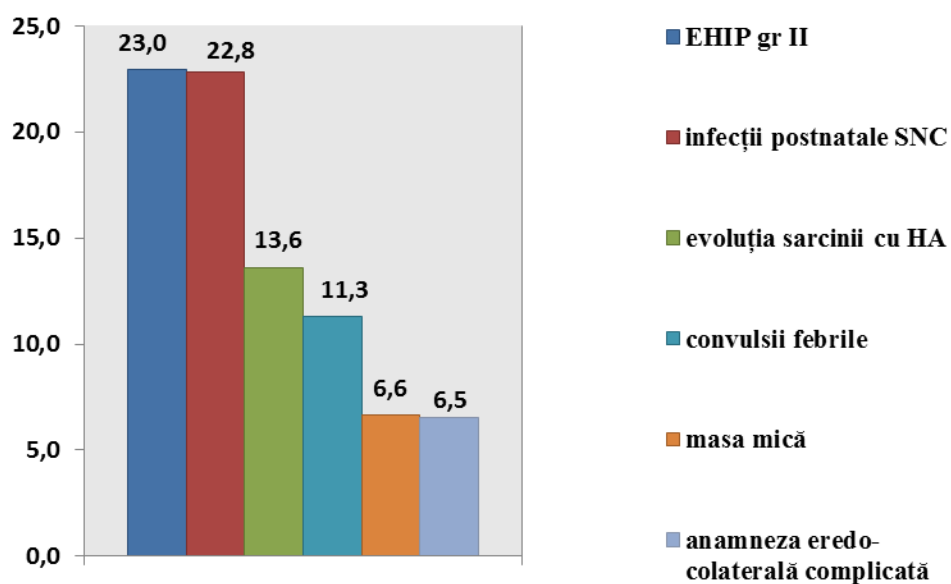


Fig. 4.12. Ierarhizarea celor mai importanți factori anamnestici (după RP)

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

Una dintre problemele medicinei contemporane este profilaxia și diagnosticul timpuriu al maladiilor. De regulă, adresarea survine atunci când mecanismul patogenetic al maladiei este deja instalat, iar evoluția clinică a bolii are tendință de progresare, cu dezvoltarea ulterior și a rezistenței medicamentoase. În acest caz, unele metode de prognozare a riscului de dezvoltare a epilepsiei pot contribui la prevenirea dezvoltării maladiei. Cu scop de eficientizare a procesului de estimare a riscului în dezvoltarea epilepsiei, au fost elaborate modelele de prognostic pentru apariția acceselor epileptice.

Modele predictive pentru estimarea riscului de dezvoltare a epilepsiei la copii

Prognozarea prin mijloacele modelării matematice reprezintă o direcție nouă de cercetare în acordarea asistenței medicale. Se deschid astfel noi orizonturi pentru optimizarea managementului acestor copii, în special pentru prognozarea evoluției maladiei (asociere a retardului neuropsihic, rezistenței medicamentoase ș.a.).

Până în prezent o metodologie a elaborării modelelor predictive pentru prognosticarea dezvoltării și caracterului evolutiv a epilepsiei la copiii de vîrstă mică nu a fost elaborată.

Prognosticul maladiei necesită, în primul rînd, stabilirea interrelației dintre factorii care contribuie la majorarea sau reducerea nivelului de răspîndire a maladiei. Din această cauză, noi am evaluat pentru început rezultatele interdependenței lor cantitative, pentru a prognoștica riscul de dezvoltare a epilepsiei. Astfel a fost obținută viziunea integrativă a probabilității riscului de dezvoltare a maladiei, în funcție de asocierea unui șir de factori - predictor.

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 4.13).

Tabelul 4. 13. Factorii de prognostic al riscului pentru dezvoltarea epilepsiei la copiii 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.

Exemple

1. Fetiță C.N., 2 ani și 3 luni, cu diagnosticul clinic: *epilepsie criptogenă (neidentificată), 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 (Tabelul4.14).

Tabelul 4. 14. 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%.

2. Copil L.G., 2,4 ani, cu diagnosticul de epilepsie simptomatică (structurală), accese frecvente, polimorfe, zilnice, medicamentos rezistente. Din anamneză se știe că sarcina și nașterea au decurs fără particularități, dezvoltarea neuropsihică și motorie corespunzând vârstei. La vârsta de 1 an, copilul a căzut, suferind un traumatism cranio-cerebral, fiind diagnosticat și cu un hematom intracerebral, care ulterior s-a complicat cu o meningoencefalită secundară. (Tabelul 4.15)

Tabelul 4. 15. Factorii de prognostic al riscului de dezvoltare a epilepsiei la bolnavul C.N.

Predictori	Coeficientul regresiei logistice (β_i)	Expunerea la acțiunea factorului de risc	
		prezentă	absentă
Infecții ale SNC postnatale	4,311	4,311 x 1	4,311 x 0
Traumatism cranio-cerebral	3,505	3,505 x 1	3,505 x 0
Constanta matematică (β_0)	-13,31		

$$y = -13,31 + (4,311 \cdot 1) + (3,505 \cdot 1) = -5,494, \text{ corespunzător}$$

$$P = \frac{2,72^{5,494}}{1 + 2,72^{5,494}} = 0,99 \text{ sau } 99\%$$

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 99%.

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 predictorii 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

Diverse criterii au fost utilizate pentru definirea epilepsiei farmacorezistente. ILAE a propus definirea epilepsiei medicamentos rezistente ca eșecul a două remedii antiepileptice, în doze terapeutice optime, bine tolerate (atît ca în monoterapie, cît și în combinație), administrate pe parcursul 1 an [114]. Bazîndu-ne pe aceste criterii, pacienții au fost divizați în 2 grupuri: pacienți cu epilepsie farmacorezistentă și pacienți cu epilepsie medicamentos controlată. Pacienții la care s-a stabilit diagnosticul de epilepsie farmacorezistentă au primit tratament cu două sau mai multe antiepileptice pe parcursul unui an. Dacă crizele continuau cu aceeași frecvență, sau se repetau de cel puțin 2 ori pe lună, necătfînd la tratamentul indicat, acesta era considerat un criteriu cert de farmacorezistență. Copiii, la care accesele nu s-au repetat în aceeași perioadă de timp, au fost incluși în grupul epilepsiei medicamentos controlate. Medicația a fost selectată în dependență de tipul crizei sau tipul sindromului epileptic, bazîndu-ne pe recomandările ghidurilor clinice naționale și internaționale. Monoterapie cu Carbamazepină 20 mg/kg au primit 40 de copii, Valproat de sodium 20-30 mg/kg a fost administrat la 36 de copii, iar la restul copiilor a fost aplicată politerapia (asocierea de Clonazepam 0,05 mg/kg, Fenobarbital 5 mg/kg, Lamictal 1mg/kg, Fenitoină 5 mg/kg) -32 copii.

Copiii au fost evaluați în prima lună de tratament, apoi la fiecare 3-4 luni. Examenul EEG a fost investigația de rutină, fiind efectuată la aceste intervale de timp. Deasemenea, copiii au fost evaluați neurologic după Amiel Tison, pentru a putea aprecia dacă survin careva modificări în dezvoltarea lor.

În grupul copiilor cu epilepsie - 34 copii ($31,4 \pm 5,8\%$) au manifestat criteriile pentru stabilirea diagnosticului de epilepsie farmacorezistentă, iar 74 de copii ($68,5 \pm 3,4\%$) au fost incluși în grupul epilepsiei medicamentos controlate. În grupul copiilor cu epilepsie rezistentă la tratamentul medicamentos au predominat accesele parțiale - la 20 copii ($58,8 \pm 8,44\%$), accesele generalizate s-au întîlnit la 4 copii ($11,8 \pm 5,53\%$), iar crizele polimorfe au fost evidențiate la 10

copii ($29,4 \pm 7,81\%$). În grupul epilepsiei medicamentos controlate acceselor parțiale au fost remarcate la $45,9 \pm 5,79\%$ copii ($p > 0,05$), acceselor generalizate- 33 ($44,6 \pm 5,78\%$) cazuri ($p < 0,001$), iar acceselor polimorfe au fost relatate la 2 ($2,7 \pm 1,89\%$) copii ($p < 0,01$) (Figura 4.13). Datele noastre sunt analoge rezultatelor studiului efectuat de Gururaj[91]. Alți autori concluzionează ideea că acceselor mioclonice, acceselor polimorfe și absențele atipice sunt asociate cu un prognostic grav pentru tratament [189].

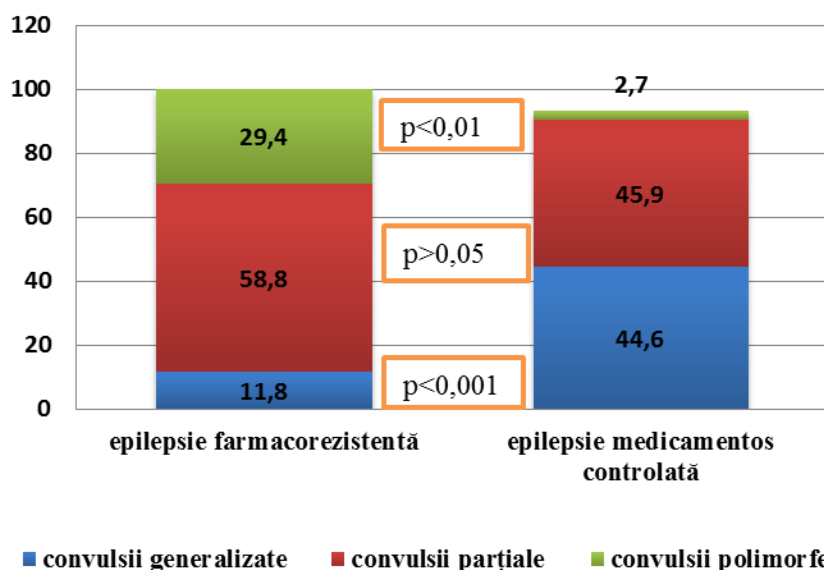


Fig. 4.13. Frecvența acceselor în grupele cu epilepsie farmacorezistentă și medicamentos controlată (%).

Debutul acceselor în perioada neonatală a fost întâlnit la 31 de copii cu epilepsie farmacorezistentă ($91,2 \pm 4,86\%$), iar în grupul copiilor cu epilepsie medicamentos controlată – 7 cazuri ($9,5 \pm 3,4\%$, $p < 0,001$). Pe baza rezultatelor statistic semnificative obținute, acest factor a fost selectat pentru regresia logistică. Datele obținute de noi sunt în concordanță și cu alte studii efectuate anterior, unde se relevă importanța acestui factor în apariția rezistenței către tratamentul antiepileptic [116].

Suferința hipoxic-ischemică din perioada perinatală ar explica apariția acceselor convulsive chiar din prima lună după naștere. Factorul dat trebuie de evaluat foarte atent și copiii care au prezentat convulsii în perioada neonatală sunt supuși unui risc pentru eșec în medicația antiepileptică. EHIP II ar explica și frecvența mare a epilepsiei simptomatice (structural-metabolice) în grupul copiilor cu epilepsie farmacorezistentă. În acest lot, etiologia structural-metabolică a acceselor convulsive a fost determinată la 30 de copii ($88,2 \pm 5,53\%$), iar în lotul copiilor cu epilepsie medicamentos controlată – 11 cazuri ($14,9 \pm 4,14\%$, $p < 0,001$). Factorul dat a

fost selectat pentru a fi supus regresiei logistice în analiza multivariațională. În studiul lui Chawla a fost dovedită importanța etiologiei structural-metabolice pentru dezvoltarea farmacorezistenței, întâlnită în 86,4% cazuri, comparativ cu doar 2,8% în grupul epilepsiilor controlate medicamentos [56]. Alt studiu a relatat o frecvență de 1,7% în dezvoltarea farmacorezistenței în cazul epilepsiilor idiopatice, comparativ cu 12,5% întâlnite în cadrul epilepsiilor structural-metabolice [38].

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 ($67,6 \pm 8,02\%$) 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 ($10,8 \pm 3,61\%$, $p < 0,001$).

Modificări ale examenului neurologic au fost remarcate la 24 copii ($70,6 \pm 7,81\%$) din lotul copiilor cu epilepsie farmacorezistentă. În grupul copiilor cu crize medicamentos controlate frecvența perturbărilor în statusul neurologic a constituit $18,9 \pm 4,55\%$ (14 cazuri), $p < 0,001$. În studiile raportate de Chawla și Berg a fost relatată o frecvență de 70,42% a acestui factor în cadrul epilepsiilor farmacorezistente și de 23,5% cazuri în epilepsiile controlate medicamentos [56, 38].

Anamneza heredocolaterală pozitivă de convulsii a fost întâlnită la 9 copii ($26,5 \pm 7,57\%$) din lotul copiilor cu farmacorezistență. În lotul copiilor cu control al acceselor epileptice au fost semnalati 8 copii ($10,8 \pm 3,61\%$, $p > 0,05$). Astfel putem presupune că predispoziția ereditară ar crește probabilitatea de dezvoltare a maladiei, dar nu și a farmacorezistenței [189].

Convulsiile febrile au fost întâlnite la 10 copii ($29,4 \pm 7,81\%$) din lotul copiilor cu epilepsie rezistentă la tratament. În lotul copiilor cu epilepsie medicamentos controlată a fost remarcată o frecvență de $12,2 \pm 3,80\%$ ($p < 0,05$).

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 $18,9 \pm 4,55\%$ (14 cazuri), $p < 0,001$.

Rezultatele examenelor imagistice sunt considerate importante pentru stabilirea etiologiei epilepsiei, constituind niște piloni importanți pe care se bazează tratamentul și prognosticul maladiei. La examenul prin IRM sau CT cerebrală, schimbări structurale au fost întâlnite la 23 de copii ($67,6 \pm 8,02\%$) în grupul copiilor cu rezistență la tratamentul medicamentos. În grupul epilepsiilor medicamentos controlate, rata modificărilor a constituit $17,6 \pm 4,42\%$ ($p < 0,001$). În unele studii a fost raportată o frecvență de 50% a modificărilor în examenul neuroimagistic în

grupul copiilor cu epilepsie farmacorezistentă vis-a-vis de 20 % de epilepsie medicamentos controlată [189]. În studiul nostru etiologia structurală depistată prin imagistică cerebrală a inclus: atrofii corticale, ventriculomegalii, calcificate, o tumoră cerebrală, leucomalacii, anomalii de dezvoltare. Anomalii structurale similare au fost incriminate și în studiile efectuate anterior [56, 91, 110, 128, 198].

Markerul de injurie neuronală (enolaza specifică neuronală) a fost depistată la 23 de pacienți ($67,6 \pm 8,02\%$) din lotul copiilor cu rezistență la medicația antiepileptică. În lotul de control titrurile majorate ale NSE au fost remarcate în 12 cazuri ($16,2 \pm 4,28\%$), $p < 0,001$.

Titrurile crescute ale Ac aPL au fost constatate în grupul copiilor cu farmacorezistență în 13 cazuri ($38,2 \pm 4,87\%$), iar în grupul copiilor cu epilepsie medicamentos controlată au fost determinate în 4 cazuri ($5,4 \pm 5,89\%$, $p < 0,001$).

În lotul copiilor care au dezvoltat farmacorezistență către remediile antiepileptice au fost 7 cazuri cu status epilepticus la debutul maladiei ($20,6 \pm 6,93\%$), iar în lotul cu epilepsie medicamentos controlată au fost incluși 7 copii ($9,5 \pm 3,4\%$, $p < 0,05$), astfel factorul fiind selectat pentru analiza prin regresie logistică. Deoarece rezultatele obținute prin analiza multivariațională au exclus acest factor de pe lista factorilor predictivi, rezultatele obținute din studiul nostru sunt în contradicție cu rezultatele studiilor efectuate de Sillanpaa et al., care au demonstrat că 69% pacienți cu istoric de status epilepticus devin rezistenți la tratament [171]. Datele obținute din studiile lui Chawla și Berg sunt similare cu rezultatele studiului nostru, unde statusul epileptic este exclus din lista factorilor predictivi [38, 56].

Astfel, la compararea celor două grupe de copii cu epilepsie (farmacorezistentă vs medicamentos controlată), factorii cu importanță semnificativă au fost următorii: debutul acceselor în perioada neonatală ($p < 0,001$), retard cognitiv și motor global la momentul stabilirii diagnosticului ($p < 0,001$), perturbarea statusului neurologic ($p < 0,001$), etiologie structural - metabolică a epilepsiei ($p < 0,001$), modificări structurale la CT sau IRM cerebrală ($p < 0,001$), schimbări cu caracter focal sau generalizat la EEG la debutul maladiei (în special hirsaritmie, alterări multifocale, suppression-burst) ($p < 0,001$), nivelul crescut al NSE după accese ($p < 0,001$) și titre majorate ale Ac aPL ($p < 0,001$). Cu o semnificație statistică mai mică ($p < 0,05$) au fost următorii factori: convulsiile febrile în anamneză ($p < 0,05$), statusul epileptic la debutul acceselor ($p < 0,05$), accesele polimorfe ($p < 0,01$).

Predicția unei rezistențe la tratamentul antiepileptic medicamentos și inițierea altor metode de tratament alternativ (chirurgical, dieta ketogenică), ar fi cruciale pentru prevenirea regresului în dezvoltarea cognitivă a copiilor de vîrstă mică.

În tabelul de mai jos (Tabelul 4.16) sunt incluși factorii predictivi pentru rezistență medicamentoasă.

Tabelul 4. 16. Frecvența unor factori predictivi în grupurile cu epilepsiei rezistentă și controlată medicamentos (%)

	Epilepsia rezistentă (n=34)		Epilepsia controlată medicamentos (n=74)		p	RP	95 % ÎÎ
	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 motor global la momentul stabilirii diagnosticului	23	67,6±8,02%	8	10,8±3,61%	p<0,001	17,3	6,18-48,17
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 IRM cerebrală	23	67,6±8,02%	13	17,6±4,42%	p<0,001	9,8	3,85-25,0
Anamneza erezocolaterală 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

Din toți factorii analizați mai sus, am determinat că debutul neonatal al convulsiilor crește riscul de dezvoltare a rezistenței la tratament de 98,9 ori (95 % ÎÎ, 23,96-408,34), iar etiologia structural-metabolică a epilepsiei majorează riscul de 43 de ori (95 % ÎÎ, 12,63-146,11). Alți factori importanți care duc la asocierea farmacorezistenței sunt: retardul cognitiv și motor

asociat epilepsiei, care crește riscul de 17,3 ori (95 % ÎÎ, 6,18-48,17), modificări la examenul EEG chiar de la debutul acceselor (RP 16,5, 95 % ÎÎ, 0,96-285,92), convulsii polimorfe (RP 15, 95 % ÎÎ, 3,06-73,33), creșterea nivelului NSE în serul sangvin (RP 10,8, 95 % ÎÎ, 4,19-27,87), creșterea titrelor Ac aPL (RP 10,1, 95 % ÎÎ, 3,34-16,45), examenul neurologic perturbat chiar de la debutul acceselor (RP 10,3, 95 % ÎÎ, 4,02-26,32), modificările patologice la CT și IRM cerebrală (RP 9,8, 95 % ÎÎ, 3,85-25,0) (Figura 4.14).

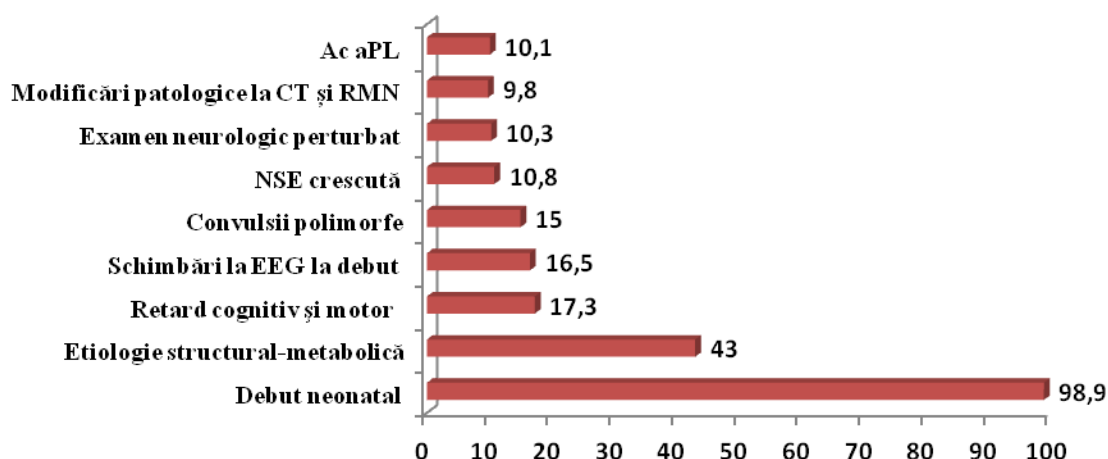


Fig. 4.14. Ierarhizarea factorilor predictivi după RP

Variabilele cu importanță statistic semnificativă în modelele analizei univariaționale au fost supuse analizei prin regresie logistică (Tabelul 4.17).

Tabelul 4. 17. Factorii predictivi pentru farmacorezistența epilepsiilor rezultați după analiza prin regresie logistică

Factorii predictivi	β	ES β	$\beta_{ajustat}$	ES $\beta_{ajustat}$	t	p
debut în perioada neonatală	0,447	0,0645	0,435	0,0627	6,928	p<0,001*
retard cognitiv și verbal	0,153	0,0584	0,157	0,0600	2,619	p<0,01*
modificări în examenul neurologic	0,033	0,0560	0,032	0,0545	0,590	p>0,05
convulsii febrile în anamneză	0,006	0,0489	0,008	0,0698	0,127	p>0,05
status epilepticus la debut	-0,022	0,0479	-0,030	0,0662	-0,466	p>0,05
convulsii generalizate	-0,030	0,0588	-0,029	0,0576	-0,518	p>0,05
convulsii parțiale	-0,016	0,0639	-0,014	0,0593	-0,251	p>0,05
convulsii polimorfe	0,027	0,0620	0,040	0,0916	0,441	p>0,05
etiologie structural - metabolică	0,317	0,0608	0,303	0,0582	5,221	p<0,001*
schimbări EEG la debut	0,136	0,0475	0,166	0,0580	2,876	p<0,01*
examen CT sau IRM perturbat	0,106	0,0514	0,104	0,0507	2,064	p<0,05*
anamneza eredocolaterală agravată	-0,009	0,0542	-0,015	0,0911	-0,169	p>0,05
NSE	0,073	0,0556	0,072	0,0552	1,312	p>0,05
Ac aPL	0,263	0,0527	0,042	0,0375	0,526	p>0,05

*factori predictivi cu semnificație statistică

Din cei 12 factori predictivi analizați anterior, după analiza multivariațională prin regresiei logistice 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 de tip lent 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.

4.5. Concluzii la capitolul 4

1. Rata incidența epilepsiei la copiii din Republica Moldova constituie 3,6 la 10 mii populație. Nivele de 2,5 ori mai înalte au fost înregistrate în raioanele Sîngerei și Fălești și de 3,2 ori mai înalte în raioanele Dondușeni și Glodeni. Către anul 2018 se așteaptă o creștere a incidenței de pînă la 4,0 la 10 mii populație.
2. Rata prevalenței epilepsiei constituie 19,3 cazuri la 10 mii populație. Nivele înalte (de 1,9 ori) și foarte înalte (de 2,4 ori mai mari) s-au înregistrat în raioanele de nord și de centru ale republicii. Valoarea estimată a prevalenței către 2018 constituie 30,9 la 10 mii populație.
3. În urma cercetării, au fost evidențiați următorii factori și precondiții cu importanță în dezvoltarea epilepsiei la copiii de vîrstă mică: EHIP gradul II (RP=28.95, 95%ÎÎ: 3.8319-218.7607, RA=96.5%), infecțiile SNC din perioada postnatală (RP=22.84, 95%ÎÎ: 2.9986-174.0101, RA=95.6%), evoluția sarcinii cu HTA (RP=13.56, 95%ÎÎ: 3.1011-9.2773, RA=92.6%), convulsii febrile în anamneză (RP=11.31, 95%ÎÎ: 2.5652-49.9060, RA=91.2%), masa mică la naștere (1500-2500 gr) (RP=6.63, 95%ÎÎ: 1.4457-30.3587, RA=84.9%), anamneza heredocolaterală pozitivă (RP=6.54, 95%ÎÎ: 1.9930-26.5436, RA=84.7%).

4. Modelul predictiv, elaborat pentru evaluarea riscului de dezvoltare a epilepsiei la copii, a stabilit un șir de factori de prognostic: EHIP de gradul II, infecțiile postnatale ale SNC, intervenția cezariană de urgență, extracția vacuum, traumatismul cranio-cerebral postnatal.
5. Farmacorezistența în tratamentul epilepsiei a fost determinată la 34 de subiecți din lotul de studiu ($31,4 \pm 5,8\%$). Factorii predictivi cu importanță semnificativă în dezvoltarea farmacorezistenței au fost următorii: debutul acceselor în perioada neonatală (RP=98,9, 95%ÎÎ: 23,96-408,34), retardul cognitiv și motor global la momentul stabilirii diagnosticului (RP=17,3, 95%ÎÎ: 6,18-48,17), examenul neurologic perturbat la momentul stabilirii diagnosticului (RP=10,3, 95%ÎÎ: 4,02-26,32), etiologia structural-metabolică a epilepsiei (RP=43,0, 95%ÎÎ: 12,63-146,11), modificările structurale la CT sau IRM cerebrală (RP=9,8, 95%ÎÎ: 3,85-25,0), schimbările cu caracter focal sau generalizat la EEG chiar de la debutul maladiei (RP=16,5, 95%ÎÎ: 0,96-285,92), nivelul majorat al NSE (RP=10,8, 95%ÎÎ: 4,19-27,87) și titrurile sporite ale Ac aPL (RP=10,1, 95%ÎÎ: 3,34- 16,45).
6. Prin metoda regresiei logistice au fost selectați 5 factori predictivi în dezvoltarea farmacorezistenței: 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 la EEG asociate debutului ($\beta = 0,136$, $p < 0,01$); 5) modificări structurale la CT și IRM cerebrală ($\beta = 0,106$, $p < 0,05$).
7. La copiii cu un număr mare de factori predictivi se necesită o monitorizare minuțioasă în vederea preîntâmpinării dezvoltării rezistenței către remediile antiepileptice, aceștia fiind posibili candidați pentru tratamente alternative ale epilepsiei, cum ar fi cel 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 atât 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 epidemiologici.
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 precondițiilor 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 vîrstă 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 vîrstă 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 vîrstă 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.

BIBLIOGRAFIA

1. Calcîi C. Consecințele neuropsihice ale convulsiilor neonatale și factorii etiologici ai acestora. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2011, vol. 1, nr. 29, p. 173-176.
2. Calcîi C. Aspecte epidemiologice ale epilepsiilor copiilor de vîrstă mică în Republica Moldova. In: Revista științifico-practică. Buletin de Perinatologie. 2013, nr. 2(58)-3(59), p. 152-156.
3. 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. 75-83.
4. Gavriluc M. Examenul neurologic. Chișinău 2012, 109 p.
5. Gherman D., Moldovanu I., Zapuhlii G. Curs de neurologie și neurochirurgie. Chișinău 2003, 520 p.
6. Groppa S., Chiosa V., 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.
7. Groppa S., Ignatenco A., Arzy S. și alții. Nonepileptic seizures under leviracetam therapy. In: Epilepsy Behav, 2010, 19(3), p.526-530.
8. 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.
9. Hadjiu S., Calcîi C., Bunduchi A., Iliciuc I. și alții. Fenomene paroxistice non-epileptice la copii - evaluare diagnostică. In: Revista de neurologie și psihiatrie a copilului și adolescentului din Romania, 2013, vol. 16, nr. 3, p. 45-60
10. Iliciuc I., Diaconu V., Calcîi C. Epilepsia copilului mic. Chișinău. 2008, 248 p.
11. Lacusta V. Cerebelul și funcțiile cognitive. Chișinău. 2010, 219 p.
12. Lacusta V. Stimularea transcraniană cu curent continuu. Chișinău 2012, 179 p.
13. Lisnic V., Gavrilic M. Explorări electrofiziologice ale sistemului nervos. Chișinău 1999, 40 p.
14. Moldovanu I., Vovc V. Conceptul neurologiei funcționale. In: Univers Pedagogic, 2006, p.16- 21.
15. Revenco N. Pediatrie. Chișinău 2014, 626 p.

16. Aarli J.A. Epilepsy and the immune system. In: Arch Neurol 2000, vol. 57, p. 1689–1692.
17. Al-Salem M., Rawashdeh N. Consanguinity in north Jordan: Prevalence and pattern. In: J Biosci, 1993, vol. 25, p. 1-4.
18. Andrade R.M., Alarcon G.S., Gonzalez L.A et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). In: Ann Rheum Dis, 2008, vol. 67, p. 829–834.
19. Amiel-Tison C., Gosselin J. Gahagan S. Why is the neurological examination so badly neglected in early childhood? In: Pediatrics, 2005, vol.116, nr.4, p. 1047.
20. Anand N., Stead L. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. In: Cerebrovascular Disease, 2005, vol.20, p. 213-219.
21. Angelini L., Granata, T., Zibordi, F. et al. Partial seizures associated with antiphospholipid antibodies in childhood. In: Neuropediatrics, 1998, vol. 29, p. 249–253.
22. Annegers J.F., Grabow, J. D., Groover, R. V. et al. Seizures after head trauma: A population study. In: Neurology, 1980, vol. 30, p. 683-689.
23. Annegers J.F. The epidemiology of epilepsy. Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 165–172.
24. Akhter S., Rahman M., Mannan M. Epilepsy and coexisting neurodevelopmental disorders in children: a study in Bagladesh. In: European Journal of Pediatric Neurology, 2007, vol.9, p.29.
25. Arroyo S. Valproate. In: Shorvon S., Perucca E., Fish D. & Dodson E. (eds) The treatment of epilepsy, 5th ed., Oxford: Blackwell Science Ltd., 2004, p. 528–539.
26. Arzimanoglou A., French J., Blume W.T. et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. In: Lancet Neurol. 2009, vol. 8, nr. 1, p. 82-93.
27. Asadi-Pooya A.A., Hojabri K. Risk factors for childhood epilepsy: a case—control study. In: Epilepsy Behav, 2005, vol. 6, p. 203-206.
28. Atici Y., Fusun A., Sezer T. et al. Serum S100B levels in children with simple febrile seizures. In: Seizure, 2012, vol. 21, p. 175–177.
29. Atlas of country resources for neurological disorders. Geneva, World Health organization, 2004., pp. 59.
30. Atlas of mental health resources in the world. Geneva, World Health Organization, 2011. 82 p.

31. Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. In: *Epilepsia* 2010, vol. 51, p. 720–722.
32. Avcin T., Cimaz R., Silverman E.D. et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. In: *Pediatrics*, 2008, vol. 122, p. 1100–1107.
33. Aydin A., Ergor A., Ergor G., Dirik E. The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. In: *Seizure*, 2002, vol. 11, p. 392–396.
34. Banerjee T.K., Ray B.K., Das S.K. et al. A longitudinal study of epilepsy in Kolkata, India. In: *Epilepsia*, 2010, vol. 51., p. 2384–2391.
35. Battaglia D., Rando T., Deodato F. et al. Epileptic disorders with onset in the first year of life: Neurological and cognitive outcome. In: *Eur J Paediatr Neurol*, 1999, vol. 3, p. 95–103.
36. Beghi E. New classification proposals for epilepsy: a real advancement in the nosography of the disease? In: *Epilepsia*, 2011, vol. 52, p. 1197–1198.
37. Beghi E., Carpio A., Forsgren L. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. In: *Epilepsia*, 2010, vol. 51, p. 671–675.
38. Berg A.T. Identification of pharmaco-resistant epilepsy. In: *Neurol Clin*, 2009, vol. 27, p. 1003–1013.
39. Berg A.T., Kelly M.M. Defining intractability: comparisons among published definitions. In: *Epilepsia*, 2006, vol. 47, p. 431–436.
40. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. 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.
41. Berg A.T., Scheffer I. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21 century. In: *Epilepsia*, 2011, vol. 52 (60), p. 1058–1062.
42. Berio A., Mangiante G., Piazzini A. Autoimmunity and epilepsy in children. In: *J. Biol. Res.*, 2013, nr.1, p.9–11.
43. Berkovic S.F., Scheffer I.E. Genetics of the epilepsies. In: *Epilepsia*, 2001, vol. 42, suppl. 5, p. 16–23.
44. Bhat M.A., Charoo B.A., Bhat J.I. Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: A randomized, placebo-controlled trial. In: *Pediatrics*, 2009, vol. 123, p. 764–769.
45. Billiau A.D., Wouters C.H., Lagae L.G. Epilepsy and the immune system: is there a link? In: *Eur J Paediatr Neurol*, 2005, vol. 9, p. 29–42.

46. Blumcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. In: *Epilepsy Behav*, 2009, vol. 15, p. 34–39.
47. Blumcke I., Thom M., Aronica E. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. In: *Epilepsia*, 2011, vol. 52, p. 158–174.
48. Bouma P.A.D. Determining the prognosis of childhood epilepsies by establishing immune abnormalities. In: *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1992, vol. 94, p. 54–56.
49. Brey R., Muscal E., Chapman J. Antiphospholipid antibodies and the brain: A consensus report. In: *Lupus*, 2011, vol.20, p.153- 157.
50. Browne T.R. Gabapentin. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D & Dodson E (eds) *The treatment of epilepsy*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2004, p. 418–424.
51. Buchmann E.J., Pattinson R.C. Babies who die from labour-related intrapartum hypoxia: a confidential enquiry in South African public hospitals. In: *Trop Doct*, 2006, vol. 36, nr. 1, p. 8-10.
52. Camfield C., Camfield P., Gordon K. et al. Outcome of childhood epilepsy. A population based study with a simple scoring system for those treated with medication. In: *J Pediatr* 2009, vol 122, p.861.
53. Cansu A., Serdaroglu A., Yuksel D. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. In: *Seizure*, 2007, vol. 16, p. 338-344.
54. Chapman J., Cohen-Armon M., Shoenfeld Y. et al. Antiphospholipides antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneurosomes. In: *Lupus*, 1999, vol. 8, p.127-133.
55. Chaves M.L et al. Serum NSE clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. In: *Epilepsia*, 2011, vol. 48, p. 1703–1707.
56. Chawla S., Aneja S., Kashyap R., Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. In: *Pediatric Neurology*, 2002, vol.27, p.186-191.
57. Coban A., Ekizoglu E., Tuzun E. Epilepsy and autoimmunity. In: *Epilepsi*, 2013, vol.19(2), p. 39-47.
58. Cimaz R., Romeo A., Scarano A. et al. Prevalence of anti-cardiolipin, anti glycoproteine I and anti- prothrombin antibodies in young patients with epilepsy. In: *Epilepsia*, 2002, vol.43, p.52- 59.
59. Cojocaru M., Cojocaru M. Reaction of the immune system in epilepsy. In: *Maedica*, 2010, vol.5 (3), p. 201-206.

60. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. In: *Epilepsia*, 1981, vol.22, p.489-501.
61. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. In: *Epilepsia*, 1989, vol.30(4), p. 389-399.
62. Constantin T., Kalovics T., Ponyi A. et al. Prevalence of antiphospholipid and antinuclear antibodies in children with epilepsy. In: *Medical Science Monitor*, 2009, vol. 15 (4), p.164-173.
63. Cowan L.D. The epidemiology of the epilepsies in children. In: *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2002, vol. 8, nr. 3, p. 171-181.
64. Daoud A.S., Batieha A., Bashtawi M., El-Shanti H. Risk factors for childhood epilepsy: A case-control study from Irbid, Jordan. In: *Seizure*, 2003, vol. 12, p. 171-174.
65. Datta A.N., Wirrell EC. Prognosis of seizures of in the first year. In: *Pediatr Neurol*, 2000, vol. 22, p. 386-391.
66. Debourdeau P., Gerome P., Saillol A. et al. Frequency of anticardiolipin, antinuclear and anti B2GPI antibodies is not increased in unselected epileptic patients: a case control study. In: *Seizure*, 2004, vol. 13, p. 205–207.
67. Deprez L., Jansen A., De Jonghe P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. In: *Neurology*, 2009, vol. 72, p. 273–281.
68. Deschenes G., Gosselin J., Couture M., Lachance C. Interobserver reliability of the Amiel- Tison neurological assessment at term. In: *Pediatric neurology*, 2004, vol.30, p.190-194.
69. Dunn D.W., Janice M.B., Joan K.A. et al. Development of syndrome severity scores for pediatric epilepsy. In: *Epilepsia*, 2004, vol. 45, p. 661–666.
70. Edwards A.D., Brocklehurst P., Gunn A.J. et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and metaanalysis of trial data. In: *BMJ*, 2010, vol. 9, p. 340-363.
71. Edwards T., Scott A.G., Munyoki G. et al. Active convulsive epilepsy in a rural district of Kenya: a study of prevalence and possible risk factors. In: *Lancet Neurol*, 2008, vol. 7, nr. 1, p. 50-56.
72. Elger C.E., Helmstaedter C., Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. In: *Lancet Neurol*, 2004, vol. 3, p. 663–672.

73. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. In: *Epilepsia*, 2001, vol. 42, p. 796-803.
74. Engel J. Jr., Pitkanen A., Loeb J.A. et al. Epilepsy biomarkers. In: *Epilepsia*, 2013, Vol. 54, p. 61–70.
75. Eriksson K., Peltola J., Keranen T. et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with epilepsy: a controlled study of 50 cases. In: *Epilepsy Res*, 2001, vol. 46, p. 129–137.
76. Fauser S., Huppertz H.J., Bast T. et al. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. In: *Brain*, 2006, vol. 129, p. 1907-1916.
77. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. A practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia*, 2014, vol. 55 (4) , p.475- 482.
78. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). In: *Epilepsia*, 2005, vol. 46, p. 470-472.
79. Forsgren L., Beghi E., Oun A. The epidemiology of epilepsy in Europe. In: *Eur. J Neurol*. 2005, vol. 12, nr. 4, p. 245-253.
80. Freire de Carvalho J., Gofinet S., Appenzeller S. Seizures in primary antiphospholipid syndrome: the relevance of smoking to stroke. In: *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, p.1-7.
81. Gaillard W.D., Chiron C., Cross J.H. et al. Guidelines for imaging infants and children with recent – onset epilepsy. In: *Epilepsia*, 2009, vol. 50(9), p. 2147-2153.
82. Gaitatzis A. Carroll K., Majeed A. and Sander J.W. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. In: *Epilepsia*, 2004, vol. 45, p. 1613–1622.
83. Galanopoulou A.S, Buckmaster P., Staley K.J. et al. Identification of new epilepsy treatment: issues in preclinical methodology. In: *Epilepsia* 2012, vol. 53(3), p.571-582.
84. Glass H.C., Glidden D., Jeremy R.J. et al. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic-ischemic brain injury. In: *J Pediatr*. 2009, vol. 155, p. 318–323.
85. Glauser T., Ben-Manachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial

- monotherapy for epileptic seizures and syndromes. In: *Epilepsia*, 2006, vol. 47, p. 1094–1120.
86. Glauser T., Ben-Manachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. In: *Epilepsia*, 2013, vol. 54, nr. 3, p. 551-563.
 87. Golomb M.R., Garg B.P., Carvalho K.S. et al. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. In: *J Pediatr*, 2007, vol. 151, nr. 4, p. 409-413.
 88. González-Duarte A., Cantu-Brítu C.G., Ruano-Calderon L., Garcia-Ramos G. Clinical description of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Eur Neurol*, 2008, vol. 59, p. 320–323.
 89. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League against Epilepsy. In: *Epilepsia*, 1993, vol. 34, p. 592-596.
 90. Guidelines on neonatal seizures. WHO Library Cataloguing in Publication, 2011, pp.95.
 91. Gururaj A., Sztriha L., Hertecant J., Eapen V. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. In: *Journal of Psychosomatic Reser.*, 2006, vol.61, p.343-350.
 92. Harvey A.S., Cross J.H., Shinnar S., Mather G.W. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. In: *Epilepsia*, 2008, vol. 49, p. 146–155.
 93. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. In: *Epilepsia* 1991, vol. 32, p. 429-445.
 94. Hauser W.A., Annegers J.F., Rocca W.A. Descriptive epidemiology of epilepsy: Contribution of population based studies from Rochester, Minnesota. In: *Mayo Clin Proc*, 1996, vol. 71, p. 576-586.
 95. Heaney D.C., MacDonald B.K., Everitt A. et al. Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: Prospective community based study in south east England. In: *BMJ*, 2002, vol. 325, p. 1013-1016.
 96. Hesdorffer D.C., Benn E. K.T., Cascino G.D., Hauser W.A. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. In: *Epilepsia*, 2009, vol. 50, p. 1102-1108.
 97. Holms G. Seizure-induced neuronal injury. Animal data. In: *Neurology*, 2002, vol.59, p.3-6.

98. Horstman L.L., Jy W., Bidot C.J et al. Antiphospholipid antibodies: paradigm in transition. In: J Neuroinflammation, 2009; vol. 6, nr. 3, p. 62.
99. Hu X. Dong J. Stdudy of relationship between serum neuron specific enolase and childhood absence epilepsy. In: Acta Universitatis Medicinalis Nanjing, 2010, p.837-840.
100. Hunter G., Young G.B. Status epilepticus: a review, with emphasis on refractory cases. In: Can J Neurol Sci, 2012, vol. 39, p. 157-169.
101. ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: future directions. In: Epilepsia, 1997, vol. 38, p. 614–618.
102. Jacoby K., Jacoby A. Epilepsy and insurance in the UK: an exploratory survey of the experiences of people with epilepsy. In: Epilepsy and Behavior, 2005, vol. 5, p. 884–894.
103. Jayakar P., Gaillard W.D., Tripathi M., Libenson M.H. et al. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. In: Epilepsia, 2014, vol. 55(4), p.507-518.
104. Johnston M.V. Seizures in Childhood. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 1999.
105. Kacinski M., Boguslaw 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.
106. Kanner A.M. Common errors made in the diagnosis and treatment of epilepsy. In: Semin Neurol, 2008, vol. 28, p. 364–378.
107. Kanno S., Unnikrishnan J.P., Santhosh K.T. et al. Risk factors for epilepsy: a population-based case-control study in Kerala, southern India. In: Epilepsy Behav, 2009, vol. 16, nr. 1, p. 58-63.
108. Kelly M.S., Jacobs M.P., Lowenstein D.H. The NINDS epilepsy research benchmarks. In: Epilepsia, 2009, vol. 50, p. 579–582.
109. Kilaru S., Bergqvist A.G. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. In: Epilepsia. 2007, vol. 48, nr. 9, p. 1703-1707.
110. Ko T.S, Holmes G.L. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. In: Clinical Neurophysiology, 2010, vol. 110, p.1245-1251.

111. Kossof E.H. More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. In: *Lancet Neurology*, 2004, vol. 3, p. 415–420.
112. Kwan P., Brodie M.J. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. In: *Epilepsia*, 2004, vol. 45, p. 1141–1149.
113. Kwan P., Sander J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2004; vol. 75, nr. 10, p. 1376–1381.
114. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. In: *Epilepsia*, 2010, vol. 51(6), p. 1069–1077.
115. Kwong K.L., Chak W.K., Wong S.N. et al. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children. In: *Pediatr Neurol*, 2001, vol. 24, p. 276–282.
116. Kwong K.L., Sung W.Y., Wong S.N. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. In: *Pediatric Neurology*, 2003, vol. 29, pag. 46–52.
117. Larsson K., Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. In: *Eur J Paediatr Neurol*, 2006, vol. 10, p. 107–113.
118. Lee S., Choi Y.C., Kim J.H., Kim W.J. Serum neuron-specific enolase level as a biomarker in differential diagnosis of seizures and syncope. In: *Journal Neurology*, 2010, 257(10), p. 1708–1720.
119. Levine R.S., Welch K.M.A. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. In: *Arch. Neurol*, 1987, vol. 44, p. 876–883.
120. Liimatainen S., Peltola M., Fallah M. 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.
121. Marson A.G., Appleton R., Baker G.A. et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. In: *Health Technol Assess*, 2007, vol. 11, nr. 37, p. 1–134.
122. Martens P., Raabe A., Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. In: *Stroke*, 1998, vol. 29, p. 2363–2366.
123. Mbuba C.K., Ngugi A., Newton C.R., Carter J.A. et al. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. In: *Epilepsia*, 2008, vol. 49, p. 1491–1503.

124. McDaniel M.A., Maier S.F., Einstein G.O. "Brain-specific" nutrients: a memory cure?
In: *Nutrition*. 2003, vol. 19, p. 957–975.
125. Meinardi H., Scott R.A., Reis R., Sander W.A.S. On behalf of the ILAE Commission
on the Developing World. The treatment gap in epilepsy: the current situation and
ways forward. *Epilepsia*, 2001, 42:136–149.
126. Miller J.W. Are generalized tonic-clonic seizures really "generalized"? In: *Epilepsy
Curr*, 2010, vol. 10, p. 80–81.
127. Millichap J.G., Millichap J.J. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures.
In: *Pediatr Neurol*, 2006, vol. 35, p. 165–172.
128. Moinuddin A., Rahman M., Akhter S., Kawser C.A. Predictors of childhood
intractable epilepsy- a retrospective study in a tertiary care hospital. In: *Bangladesh J.
Child Health*, 2009, vol.33(1), p. 6-15.
129. Mulley J.C., Mefford H.C. Epilepsy and the new cytogenetics. In: *Epilepsia*, 2011,
vol. 52, p. 423–432.
130. Mung'ala-Odera V., White S., Meehan R. et al. Prevalence, incidence and risk factors
of epilepsy in older children in rural Kenya. In: *Seizure*, 2008, vol. 17, p. 396-404.
131. Muthugovindan D., Hartman A.L. Pediatric epilepsy syndromes. In: *Neurologist*,
2010, vol. 16, p. 223–237.
132. Novotny E.J., Constable R.T., Blumenfeld H. Simultaneous EEG, MRI, and behavior
in typical childhood absence seizures. In: *Epilepsia*, 2010, vol. 51, p. 2011–2022.
133. Oka E., Ohtsuka Y., Yoshinaga H. et al. Prevalence of childhood epilepsy and
distribution of epileptic syndromes: A population- based survey in Okayama, Japan.
In: *Epilepsia*, 2006, vol. 47, p. 626-630.
134. Ong M.S., Kohane I.S, Cai T. al. Population-level evidence for an autoimmune
etiology of epilepsy. In: *JAMA Neurology*, 2014, vol.71, p.569-574.
135. Osborne J.P., Lux A., Edwards S.W. et al. The underlying etiology of infantile spasms
(West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study
(UKISS) on contemporary causes and their classification. In: *Epilepsia*, 2010, vol. 51,
p. 2168–2174.
136. Palmio J., Keranen T., Alapirtti T. et al. Elevated serum neuron-specific enolase in
patients with temporal lobe epilepsy: a video-EEG study. In: *Epilepsy Res*. 2008, vol.
81, nr. 2-3, p. 155-160.

137. Palmio J. Seizure – related neuronal injury. Academic dissertation, 2009.
Panayiotopoulos C. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Bladon Medical Publishing, 2010 (Revised 2nd ed.), pp.578.
138. Panayiotopoulos C. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician critical view and contribution. In: *Epilepsia*, 2011, vol.52(12), p. 2155-2160.
139. Paro- Panjan D., Sustersic B., Neubauer D. Amiel- Tison neurological assesement at term age: clinical application, correlation with other methods and outcome at 12 to 15 months. In: *Developmental Medicine Child Neurology*, 2007, vol.47 (1), p. 19-26.
140. Parent J., Coulter D., Bertram E. The efect of seizures on the brain. In: *Epilepsya comprehensive textbook*, Philadelphia, 2008, p.481-493.
141. Peltola J., Kulmala P., Isajarvi J. et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. In: *Neurology*, 2000, vol. 55, p. 46-50.
142. Peltola J.T., Haapala A., Isojarvi J.I et al. Antiphospholipid and antinuclear antibodies in epileptic syndromes and newly onset seizure disorders. In: *Am. J. Med.*, 2000, vol. 109, p. 712–717.
143. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. In: *J. Autoimmunol.* 2000, vol. 15, p. 145–151.
144. Pisani F., Cerminara C., Fusco C., Sisti L. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: clinical findings and outcome. In: *Neurology*, 2007, vol. 69, p. 2177–2185.
145. Pitkanen A. Therapeutic approaches to epileptogenesis—hope on the horizon. In: *Epilepsia*, 2010, vol. 51, suppl 3, p. 2–17.
146. Pitkanen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. In: *Epilepsy Behav*, 2009, vol. 14, suppl. 1, p. 16–25.
147. Preux P.M., Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. In: *Lancet Neurology*, 2005, vol. 4, p. 21–31.
148. Ragona F., Brazoo D., De Giorgi I. et al. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. In: *Brain Dev.* 2010, vol. 32, nr. 1, p. 71-77.
149. Ragona F., Granata T., Dalla Bernardina B. et al. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. In: *Epilepsia*. 2011, vol. 52, nr. 2, p. 386-392.

150. Rahman T., Burneo J., Del Pozzo-Magana B. et al. Correlation between antiphospholipid antibodies and epilepsy: a systematic review. In: *Neurology*, 2012, vol.78, p.34-43.
151. Ranua J., Luoma K., Peltola J. et al. Anticardiolipin and antinuclear antibodies in epilepsy: a population based crosssectional study. In: *Epilepsy Res*, 2004, vol. 58, p. 13–18.
152. Reynolds E.H. Todd, Faraday and the electrical basis of epilepsy. In: *Epilepsia*, 2004, vol. 45, p. 985–992.
153. Riikonen R.S. Favourable prognostic factors with infantile spasms. In: *Eur J Paediatr Neurol*. 2010, vol. 14, nr. 1, p. 13-18.
154. Rocca W.A., Sharbrough F.W., Hauser W.A. et al. Risk factors for generalized tonic-clonic seizures: a population-based case-control study in Rochester, Minnesota. In: *Neurology*, 1987, vol. 37, nr. 8, p. 1315-1322.
155. Sahar A.A., Hesham E.S. Serum neuron specific-enolase: a marker for neuronal injury in children with convulsive status epilepticus. In: *Journal of Pediatric Epilepsy*, 2012, vol. 1, nr.4, p.229-234.
156. Sampaio L.P., Caboclo L.O., Kuramoto K. et al. Prevalence of epilepsy in children from a Brazilian area of high deprivation. In: *Pediatr Neurol*, 2010, vol. 42, p. 111-117.
157. Sapir D., Leitner Y., Harel S. et al. Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. In: *Brain Dev*, 2000, vol. 22, nr. 8, p. 484—486.
158. Sasidharan C.K., Gokul E., Sabitha S. Incidence and risk factors for neonatal hypoglycaemia in Kerala, India. In: *Ceylon Med J*, 2004, vol. 49, nr. 4, p. 110-113.
159. Saygi S., Erol I., Fusun A. et al. Early clinical predictors of intractable epilepsy in childhood. In: *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2014, p.490- 495.
160. Serdaroglu A., Okzan K., Aydin K. et al. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. In: *J Child Neurol*, 2004, vol. 19, p. 271-274.
161. Shields W.D. Catastrophic epilepsy in childhood. In: *Epilepsia*, 2000, vol. 41, suppl. 2, p. 2-6.
162. Shinnar S., Pellock J.M. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. In: *J Child Neurol*, 2002, vol. 17, p. 4-17.
163. Shinayder N., Dmitrenko D., Sadycova A. et al. Epidemiological studies on epilepsy in Syberia. In: *Medical and Health Science Journal*, 2011, vol 6, p. 35-42.

164. Scheltens de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. In: *Epilepsia*, 2009, vol. 50, p.13-17.
165. Shorvon S.D. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. In: *Epilepsia*. 2011, vol. 52, nr. 6, p. 1033-1044.
166. Shorvon S.D. The etiologic classification of epilepsy. In: *Epilepsia*. 2011 vol. 52, p. 1052–1057.
167. Shorvon S., Andermann F., Guerrini R. The causes of epilepsy. Common and uncommon causes in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. 808 p.
168. Sidenvall R., Forsgren L., Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. In: *Seizure*, 1996, vol. 5, p. 139-146.
169. Sidenvall R., Heijbel J., Blomquist H.K. et al. An incident case-control study of first unprovoked afebrile seizures in children: a population-based study of pre- and perinatal risk factors. In: *Epilepsia*, 2001, vol. 42, nr. 10, p. 1261-1265.
170. Sillanpaa M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. In: *Epilepsia* 1993, vol.34, p.930-936.
171. Singh A., Dalal K. Validity of neuron specific enolase level in blood as a marker of brain injury following epileptic episode. In: *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2007, vol.10 (suppl.2), p.10-16.
172. Soltirovska A., Neubauer D., Paro- Panjan D. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. In: *Signa Vitae*, 2014, vol. 9 (1), p. 1-5.
173. Sun Y., Vestergaard M.V., Pedersen C.B. et al. Apgar scores and long-term risk of epilepsy. In: *Epidemiology*, 2006, vol. 17, p. 296–301.
174. Suzuki Y., Toribe Y., Goto M. et al. Serum and CSF neuron-specific enolase in patients with West syndrome. In: *Neurology*, 1999, vol. 53, nr. 8, p. 1761-1764.
175. Tan J.H. Wilder-Smith E., Lim E.C., Ong B.K. Frequency of provocative factors in epileptic patients admitted for seizures: a prospective study in Singapore. In: *Seizure*, 2005, vol. 14, p. 464–469.
176. Tanabe T., Suzuki S., Shimakawa S. et al. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase levels after febrile seizures. In: *Epilepsia*, 2001, vol. 42, nr. 4, p. 504-507.
177. Taylor I., Berkovic S.F., Kivity S., Scheffer I.E. et al. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. In: *Brain*, 2008, vol. 131, p. 2287– 2294.

178. Thurman D.J., Beghi E., Begley C.E. et al. Standards for epidemiological studies and surveillance of epilepsy. In: *Epilepsia*, 2011, vol. 52 (suppl. 7), p. 2-26.
179. Trysberg E., Nylen K., Rosengren L.E., Tarkowski A. et al. Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patient with central nervous system involvement. In: *Arthritis Rheumatoides*, 2003, vol.48, p. 2881- 2887.
180. Trinka E., Höfler J., Zerbs A. Causes of status epilepticus. In: *Epilepsia*, 2012, vol. 53, suppl. 4, p. 127-138.
181. Tumani H., Otto M., Gefeller O. et al. Kinetics of serum neuron-specific enolase and prolactin in patients after single epileptic seizures. In: *Epilepsia*, 1999, vol. 40, p. 713-718.
182. Udani V., Udani S., Merani R., Bavdekar M. et al. Unrecognised ventriculitis/meningitis presenting as hydrocephalus in infancy. In: *Indian Pediatr*, 2003, vol. 40, nr. 9, p. 870-873.
183. Udani V., Munot P., Ursekar M., Gupta S. et al. Neonatal hypoglycemic brain injury - A common cause of infantile-onset remote symptomatic epilepsy. In: *Indian Pediatr*, 2009, vol. 46, p. 127-132.
184. Verrot D., San-Marco M., Dravet C. et al. Prevalence and significance of antinuclear and anticardiolipin antibodies in patients with epilepsy. In: *Am J Med*, 1997, vol. 103, p. 33–37.
185. Vestergaard M., Basso O., Henriksen T.B. et al. Risk factors for febrile convulsions. In: *Epidemiology*, 2002, vol. 13, p. 282—287.
186. Vincent A., Martino G. Autoantibodies in neurological disease. Springer Science, 2012, pp.177.
187. Wang C., Zhai Q.X., Tang Z.H., Zhuo M.Q. et al. Research of the serum level of neuron-specific enolase in children with various types of seizures. In *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 2012, vol.12, p.23-27.
188. Wassenaar M., Leijten F., Egberts T.C. et al. Prognostic factors for medically intractable epilepsy: a systematic review. In: *Epilepsy research*, 2013, vol.106, p.301-310.
189. Weber Y.G., Lerche H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. In: *Dev Med Child Neurol*, 2008, vol. 50, p. 648–654.
190. Wendorff J., Zeman K. Immunology of febrile seizures. In: *Praca Pogladowa*, 2011, vol.20, p.40- 46.

191. Wheless J.W., Gibson P.A., Rosbeck K.L. et al. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. In: BMC Pediatr. 2012, vol. 25, nr. 12, p. 108.
192. Widdess-Walsh P., Dlugos D., Fahlstrom R. et al. Lennox-Gastaut syndrome of unknown cause: phenotypic characteristics of patients in the Epilepsy Phenome/Genome Project. EPGP In: Investigators Epilepsia, 2013, vol. 54, nr. 11, p. 1898-1904.
193. Willert C. Serum neuron-specific enolase, prolactin, and creatine kinase after epileptic and psychogenic non-epileptic seizures. In: Acta Neurol Scand. 2004, vol. 109, nr. 5, p. 318-323.
194. Wong M. Juvenile myoclonic epilepsy: is it an idiopathic epilepsy caused by a malformation of cortical development? In: Epilepsy Curr, 2010, vol. 10, p. 69–71.
195. Wong M. Epilepsy is both a symptom and a disease: a proposal for a two-tiered classification system. In: Epilepsia, 2011, vol. 52, p. 1201–1203.
196. Wood H. Population-based study reinforces the link between autoimmune disease and epilepsy. In: Nature Reviews Neurology, 2014, vol.10, p.34- 43.
197. Yilmaz S.B, Okuyaz C., Komur M. Predictors of intractable childhood epilepsy. Pediatric Neurology, 2013, vol.48, p.52-57.
198. York G.K. III, Steinberg D.A. Hughlings Jackson's neurological ideas. In: Brain, 2011, vol. 134, nr. 10, p. 3106-3113.
199. Yoshimura K., Konishi T., Kotani H. et al. Prevalence of positive anticardiolipin antibody in benign infantile convulsion. In: Brain Dev. 2001, vol. 23, p. 317–320.
200. Zarczuk R., Lukasik D., Jedrych M., Borowicz K.K. et al. Immunological aspects of epilepsy. In: Pharmacological reports, 2010, vol. 62 (4), p. 592- 607.
201. Zuberi S.M., Brunklaus A., Birch R. et al. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. In: Neurology, 2011, vol. 76, p. vol. 7, p. 594.
202. Болдырев А.И. Психические расстройства у больных эпилепсией. Москва: Медицина, 2002. 288 с.
203. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство. Москва: Бином, 2006. 288 с.

Examenul neurologic al copilului– Amiel Tison și Gosselin

Nume și prenume _____ Data nașterii _____ Numele mamei _____
 Vârsta de gestație _____ Numărul fișei _____ Sex _____

Examen		Data examenului	Vârsta	Vârsta corectată	Comentarii			
1-9 luni								
I	1-3 luni							
II	4-6 luni							
III	7-9 luni							
10-24 luni								
IV	10-12 luni							
V	13-18 luni							
VI	20-24 luni							
Antecedente		Mama			Tatăl			
Data nașterii								
Perimetrul cranian								
Studii								
Ocupație								
Creștere		dimensiune	+ 2 DS	> 2 DS	< 2 DS	Discordanța PC/lungime		
1-9 luni								
I	Perimetru cranian	cm	0	2	2	PC concordant		
	Lungime	cm	0	X	X	PC excesiv		
	Greutate	g	0	X	X	PC deficitar		
II	Perimetru cranian	cm	0	2	2	PC concordant		
	Lungime	cm	0	X	X	PC excesiv		
	Greutate	g	0	X	X	PC deficitar		
III	Perimetru cranian	cm	0	2	2	PC concordant		
	Lungime	cm	0	X	X	PC excesiv		
	Greutate	g	0	X	X	PC deficitar		
10-24 luni								
IV	Perimetru cranian	cm	0	2	2	PC concordant		
	Lungime	cm	0	X	X	PC excesiv		
	Greutate	g	0	X	X	PC deficitar		
V	Perimetru cranian	cm	0	2	2	PC concordant		
	Lungime	cm	0	X	X	PC excesiv		
	Greutate	g	0	X	X	PC deficitar		
VI	Perimetru cranian	cm	0	2	2	PC concordant		
	Lungime	cm	0	X	X	PC excesiv		
	Greutate	g	0	X	X	PC deficitar		
Creșterea perimetrului cranian de la 0 la 2 ani (examelele I – VI)								
Regulată						0		
Deficitară fără recuperare						X		
Deficitară cu recuperare						X		
Excesivă						X		
Probleme de sănătate			I	II	III	IV	V	VI
Deficit sever de refracție și/sau retinopatie								
Deficit auditiv de transmisie								

Boală pulmonară cronică						
Boli digestive cronice						
Deficit de creștere						
Malformații						
Altele. Precizați:						
Examen cranian	I	II	III	IV	V	VI
Șunt ventriculo-peritoneal						
Absent	0	0	0	0	0	0
Prezent	x	x	x	x	x	x
Fontanela anterioară						
Deschisă	0	0	X	X	X	
Închisă	2	2	x	x	x	
Încălcare a suturilor (burelet)						
Temporo-parietală (scuamoasă)	1	1	1	1	1	1
Metopică	1	1	1	1	1	1
Coronală	1	1	1	1	1	1
Sagitală	1	1	1	1	1	1
Occipitală	1	1	1	1	1	1
Forma craniului						
Normală	0	0	0	0	0	0
Anormală (precizați)	x	x	x	x	x	X
Examen neurosenzorial	I	II	III	IV	V	VI
Funcție auditivă						
Normală	0	0	0	0	0	0
Deficit moderat	1	1	1	1	1	1
Deficit sever	2	2	2	2	2	2
Funcție vizuală și semne oculare						
Fixare, urmărire vizuală						
Urmărește cu ușurință	0	0	0	0	0	0
Urmărire discontinuă și dificilă	1	1	1	1	1	1
Fixare absentă	2	2	2	2	2	2
Nistagmus						
Absent	0	0	0	0	0	0
Prezent	2	2	2	2	2	2
Mișcări ale globilor oculari						
Coordonate	0	0	0	0	0	0
Eratice	2	2	2	2	2	2
Strabism						
Absent	0	0	0	0	0	0
Prezent	2	2	2	2	2	2
Semnul apusului de soare						
Absent	0	0	0	0	0	0
Prezent	2	2	2	2	2	2
Teste diagnostice						
Auditive Vizuale						
Observații și date de anamneză	I	II	III	IV	V	VI
Convulsii						
Absente	0	0	0	0	0	0
Convulsii focale și/sau bine controlate	1	1	1	1	1	1
Crize prelungite și repetate	2	2	2	2	2	2
Convulsii febrile	x	x	x	x	x	x
Nivel de activitate și atenție						
Normal pentru vârstă	0	0	0	0	0	0
Deficit moderat	1	1	1	1	1	1
Deficit sever	2	2	2	2	2	2
Hiperexcitabilitate						
Absența semnelor	0	0	0	0	0	0
Compatibile cu o viață normală	1	1	1	1	1	1
incontrolabilă	2	2	2	2	2	2

Calendar motor (se scrie în clar vârsta de achiziție)										
Controlul capului					Luni					
Apărut înainte de 4 luni									0	
Apărut în cursul celei de-a cincea sau șasea luni									1	
Apărut după 6 luni sau absent după 6 luni									2	
Statul în șezut					Luni					
Apărut înainte de 9 luni									0	
Apărut în cursul celei de-a noua sau zecea luni									1	
Apărut după 12 luni sau absent după 12 luni									2	
Mers independent					Luni					
Apărut înainte de 18 luni									0	
Apărut între 18-24 luni									1	
Apărut după 24 luni sau absent după 24 luni									2	
Lăsarea unui cub într-un recipient (prin imitare)					Luni					
Apărut înainte de 10 luni									0	
Apărut între 11 și 14 luni									1	
Apărut după 14 luni sau absent după 14 luni									2	
Prinderea unei granule (pensă police-index subterminală sau terminală)					Luni					
Apărută înainte de 12 luni									0	
Apărută între 13 și 15 luni									1	
Apărută după 15 luni sau absentă după 15 luni									2	
Turn din 3 cuburi (imitare)					Luni					
Apărută înainte de 21 luni									0	
Apărută între 22 și 24 luni									1	
Apărută după 2 ani sau absentă după 2 ani									2	
Inele secante (prin imitare începând de la 5 ani)					Ani					
Reușită imediată									0	
Răspuns ezitant									1	
Eșec									2	
Tonus muscular		Examen 1 (1-3 luni)			Examen 2 (4-6 luni)			Examen 3 (7-9 luni)		
		unghi/ poziție	norma	cod	unghi/ poziție	norma	cod	unghi/ poziție	norma	cod
Membre superioare										
Eșarfa	D		1	0		1	1		1	2
			2	0		2	0		2	0
			3	2		3	0		3	0
			AR*	2		NR*	2		NR*	2
	S		1	0		1	1		1	2
			2	0		2	0		2	0
			3	2		3	0		3	0
			AR*	2		NR*	2		NR*	2
Membre inferioare										
Aductori	S + D								≥ 100°	0
			≥ 40°	0		≥ 70°	0		80°-90°	1
			≤ 30°	1		≤ 60°	1		≤80 °	2
			AR*	2		NR*	2		AR*	2
Popliteu	D								≥ 110°	0
			≥ 80°	0		≥ 80°	0		80°-100°	1
			≤ 70°	1		≤ 90°	1		≤80 °	2
			AR*	2		NR*	2		NR*	2
	S								≥ 110°	0
			≥ 80°	0		≥ 80°	0		80°-100°	1
			≤ 70°	1		≤ 90°	1		≤80 °	2
			AR*	2		NR*	2		NR*	2
Dorsiflexia piciorului										
Lent										
	D					≤ 80°	0		≤ 80°	0
						90°-100°	1		90°-100°	1
						≥ 110°	2		≥ 110°	2
	S					< 80°	0		< 80°	0

					90°-100°	1		90°-100°	1
					≥ 110°	2		≥ 110°	2
Rapid									
	D				identică	0		identică	0
					Str. fazic	1		Str. fazic	1
					Str. tonic	2		Str. tonic	2
	S				identică	0		identică	0
					Str. fazic	1		Str. fazic	1
					Str. tonic	2		Str. tonic	2
Comparare a hemicorpului drept sau stâng, chiar în limitele zonei normale									
Comparabilă			0			0			0
Dreapta mai tonică			1			1			1
Stânga mai tonică			1			1			1
NR – nu opune rezistență									
Tonus muscular pasiv (continuare)				I (1-3 luni)		II (4-6 luni)		III (7-9 luni)	
Axa corporală									
Extensie dorsală									
Absentă sau minimă				0		0		0	
Moderată				0		0		0	
Majoră (opistotonus)				2		2		2	
Flexie ventrală									
Moderată				0		0		0	
Absentă sau minimă				1		1		1	
Nelimitată (păpușă de cârpă)				2		2		2	
Comparare a curburilor									
Flexia ≤ extensia				0		0		0	
Flexia > extensia				1		1		1	
Flexie și extensie excesive				2		2		2	
Activități motorii									
Față									
Expresie facială									
Variată, simetrică				0		0		0	
Insuficientă				1		1		1	
Gât gurit									
Absent				X		X		X	
Prezent				X		X		X	
Paralizie facială									
Absentă				0		0		0	
Prezentă parte				2		2		2	
Mișcări anormale ale gurii/limbii									
Absente				0		0		0	
Prezente de precizat				2		2		2	
Membre									
Motricitate voluntară (cantitativ și calitativ)									
Armonioasa și variată				0		0		0	
Insuficientă, dizarmonică stereotipă				1		1		1	
Cvasiabsentă și/sau foarte dizarmonică				2		2		2	
Mișcări ale degetelor									
				D	S	D	S	D	S
Mișcări ale degetelor prezente				0	0	0	0	0	0
Pumn închis în mod constant				1	1	2	2	2	2
Police inactiv				2	2	2	2	2	2
Reflexe și reacții posturale									
Reflexe primare									
Supt									
Prezent				0		0		0	
Insuficient				1		1		1	
Absent sau totalmente ineficient				2		2		2	
Moro									
Prezent				0		X		2	

Absent		2*		X		0				
Agățare										
Prezent		0		X		2				
Absent		2*		X		0				
Mers automat										
Prezent		0		X		2				
Absent		2*		X		0				
Reflex tonic asimetric al cefei										
Prezent		X		X		2				
Absent		X		X		0				
Asimetrie D-S – se indică partea deficitară										
* Aceste item-uri sunt codificate cu 2 în cazul prezenței și a altor semne de depresie a SNC										
Reacții de protecție										
Împingere laterală din șezut		D	S	D	S	D	S			
Prezentă						0	0			
Incompletă-absentă						X	X			
Parașută anterioară										
Prezentă						0	0			
Absentă						X	X			
Reflexe osteotendinoase										
Reflex rotulian		D	S	D	S	D	S			
Normal		0	0	0	0	0	0			
Extrem de viu, clonii		X	X	X	X	X	X			
Difuz		X	X	X	X	X	X			
absent		2	2	2	2	2	2			
Anomalii neuromotorii calitative și deformări secundare				I (1-3 luni)		II (4-6 luni)	III (7-9 luni)			
Candelabru (D + S)										
Absent				0		0	0			
Prezent și fixat				X		X	X			
Menținerea capului spre posterior de axul corpului										
Absența anomaliilor				0		0	0			
Menținerea spre anterior, capul spre posterior				X		X	2			
Control al capului – prezența oboselii										
Absența anomaliilor				0		0	0			
Prezența oboselii				X		X	2			
Stat în șezut										
Absența anomaliilor							0			
Eșec (cade) spre anterior (hipotonie globală)							X			
Eșec (cade) spre posterior (hipertonie a extensorilor)							1			
Stăruirea bipedă (în picioare)										
Prezentă				0		0	0			
Absentă				2		2	2			
Deformare de membre inferioare										
Absența deformării				0		0	0			
Poziție în foarfece				2		2	2			
Mișcări involuntare										
Absente				0		0	0			
Prezente (de precizat)				2		2	2			
Rezistența la manipulare lentă										
Mobilizare ușoară				0		0	0			
Impresie de leavă de plumb				2		2	2			
Distonie										
Absentă				0		0	0			
Prezentă				2		2	2			
Tonus		Examen IV (10-12 luni)			Examen V (13-18 luni)			Examen VI (18-24 luni)		
muscular		unghi/ poziție	norma	cod	unghi/ poziție	norma	cod	unghi/ poziție	norma	cod
Membre superioare										

Eșarfa	D		2 sau 3	0		2 sau 3	0		2 sau 3	2 sau 3
			1	2		1	2		1	2
			NR*	X		NR*	X		NR*	2
	S		2 sau3	0		2 sau 3	0		2 sau 3	2 sau 3
			1	2		1	2		1	2
			NR*	x		NR*	X		NR*	2
Membre inferioare										
Aductori	S + D		≥ 110°	0		≥ 110°	0		≥ 110°	0
			80º 100°	1		80º 100°	1		80º 100°	1
			≤ 70°	2		≤ 70°	2		≤ 70°	2
			NR*	x		NR*	x		NR*	x
Popliteu	D		≥ 110°	0		≥ 110°	0		≥ 110°	0
			90º 100°	1		90º 110°	1		90º 100°	1
			≤ 80°	2		≤ 80°	2		≤ 80°	2
			NR*	x		NR*	x		NR*	x
	S		≥ 110°	0		≥ 110°	0		≥ 110°	0
			90º 110°	1		90º 110°	1		90º 100°	1
			≤ 80°	2		≤ 80°	2		≤ 80°	2
			NR*	x		NR*	x		NR*	x
Dorsiflexia piciorului										
Lent										
	D		≤ 80°	0		≤ 80°	0		≤ 80°	0
			90º 100°	1		90º 100°	1		90º 100°	1
			≥ 110°	2		≥ 110°	2		≥ 110°	2
	S		≤ 80°	0		≤ 80°	0		≤ 80°	0
			90º 100°	1		90º 100°	1		90º 100°	1
			≥ 110°	2		≥ 110°	2		≥ 110°	2
Rapid										
	D		identică	0		identică	0		identică	0
			Str fazic	1		Str fazic	1		Str fazic	1
			Str tonic	2		Str tonic	2		Str tonic	2
	S		identică	0		identică	0		identică	0
			Str fazic	1		Str fazic	1		Str fazic	1
			Str tonic	2		Str tonic	2		Str tonic	2
Comparare a hemicorpului drept sau stâng, chiar în limitele zonei normale										
Comparabilă				0			0			0
Dreapta mai tonică				1			1			1
Stânga mai tonică				1			1			1

NR – nu opune rezistență

Tonus muscular pasiv (continuare)	Examen IV (10-12luni)	Examen V (13-18luni)	Examen VI (18-24luni)
Axa corporală			
Extensie dorsală			
Absență sau minimă	0	0	0
Moderată	0	0	0
Majoră (opistotonus)	2	2	2
Flexie ventrală			
Moderată	0	0	0
Absență sau minimă	1	1	1
Nelimitată (păpușă de cârpă)	2	2	2
Comparare a curburilor			
Flexia $\geq$ extensia	0	0	0

Flexia < extensia	1	1	1			
Flexie și extensie excesive	2	2	2			
Activități motorii						
Față						
Expresie facială						
Variată, simetrică	0	0	0			
Insuficientă	1	1	1			
Gângurit						
Absent	X	0	0			
Prezent	X	1	1			
Paralizie facială						
Absentă	0	0	0			
Prezentă (pe ce parte)	2	2	2			
Mișcări anormale ale gurii/limbii						
Absente	0	0	0			
Prezente (de precizat)	2	2	2			
Membre						
Motricitate voluntară (cantitativ și calitativ)						
Armonioasă și variată	0	0	0			
Insuficientă, dizarmonică stereotipă	1	1	1			
Cvasiabsentă și/sau foarte dizarmonică	2	2	2			
Mișcări ale degetelor	D	D	D S			
Mișcări ale degetelor prezente	0 0	0 0	0 0			
Pumn închis în mod constant	2 2	2 2	2 2			
Police inactiv	2 2	2 2	2 2			
Reflexe și reacții posturale						
Reflexe primare						
Reflex tonic asimetric al cefei	D	S	D S			
Absent	0 0	0 0	0 0			
Prezent	2 2	2 2	2 2			
Asimetrie D-S (se indică partea deficitară)						
* Aceste item-uri sunt codificate cu 2 în cazul prezenței și a altor semne de depresie a SNC						
Reacții de protecție						
Împingere laterală din șezut	D	S	D	S	D	S
Prezentă	0	0	0	0	0	0
Incompletă	1	1	1	1	1	1
Absentă	2	2	2	2	2	2
Parașută anterioară						
Prezentă	0	0	0	0	0	0
Incompletă	1	1	1	1	1	1
Absentă	2	2	2	2	2	2
Reflexe osteotendinoase						
Reflex rotulian	D	S	D	S	D	S
Normal	0	0	0	0	0	0
Extrem de viu, clonii	X	X	X	X	X	X
Difuz	X	X	X	X	X	X
Absent	2	2	2	2	2	2
Anomalii neuromotorii calitative și deformări secundare			Examen IV (10-12 luni)	Examen V (13-18 luni)	Examen VI (18-24 luni)	
Candelabru (D + S)						
Absent			0	0	0	
Prezent și fixat			X	X	X	
Menținerea capului spre posterior de axul corpului						
Absența anomaliei			0	0	0	
Menținerea spre anterior, capul spre posterior			2	2	2	
Control al capului – prezența oboselii						
Absența anomaliei			0	0	0	
Prezența oboselii			2	2	2	

Stat în șezut imposibil					
Absența anomaliei		0	0	0	
Eșec (cade) spre anterior (hipotonie globală)		1	2	2	
Eșec (cade) spre posterior (hipertonie a extensorilor)		2	2	2	
Stat în șezut – prezența oboselii					
Absența anomaliei		0	0	0	
Prezența oboselii		X	2	2	
Statură în picioare (în picioare)					
Prezentă		0	0	0	
Absentă		2	2	2	
Deformare de membre inferioare					
Absența deformării		0	0	0	
Poziție în foarfece		2	2	2	
Mișcări involuntare					
Absente		0	0	0	
Prezente (de precizat)		2	2	2	
Rezistența la manipulare lentă					
Mobilizare ușoară		0	0	0	
Impresie de leavă de plumb		2	2	2	
Distonie					
Absentă		0	0	0	
Prezentă		2	2	2	
Fișă de sinteză					
Categorie neuromotorie					
Spectru de semne neuromotorii/ cranine la 2 ani		Evoluție funcțională			
PC incapacitantă PC minoră Triadă simptomatică Semne izolate Nici un semn	An	3	4	5	6
	Achiziție a mersului				
	Scor GMFCS				
	Scor MACS				
PC incapacitantă (fără mers independent la 2 ani) după varietate:					
Topografică					
Simptomatică					
Alte funcții cerebrale – categorizare bazată pe evaluările complementare (definită după standardele de teste utilizate)					
	Limite normale	Deficiență			
		Ușoară	Moderată	Severă	
Funcție intelectuală					
Funcție vizuală de origine centrală					
Funcție auditivă					
Comunicare					
Comportament/atenție					
Prezența epilepsiei	Controlată	Severă			
Altă patologie decât cea neurologică (descriere)					
Creștere somatică					
Funcție respiratorie					
Funcție digestivă					
Retină					
Altele					
Condiții socio-familiale					
Favorabile					
Nefavorabile					
Total nefavorabile					

Rezultatele examenului neurologic după Amiel-Tison

<i>Creșterea perimetrului cranian</i>	Nr. (%)
Regulată	87 (80,5%)
Deficitară fără recuperare	10 (9,2%)
Deficitară cu recuperare	8 (7,4%)
Excesivă	3 (2,7%)
Examen cranian	
Șunt ventriculo-peritoneal	
Absent	107 (99%)
Prezent	1 (0,9%)
Fontanela anterioară	
Deschisă	97 (89,8%)
Închisă	11 (10,1%)
Încălecare a suturilor (burelet)	
Temporo-parietală (scuamoasă)	1 (0,9%)
Metopică	
Coronală	
Sagitală	1 (0,9%)
Occipitală	
Forma craniului	
Normală	100, 92,5%
Anormală	8 (7,4%)
Examen neurosenzorial	
Funcție auditivă	
Normală	68 (62,9%)
Deficit moderat	3 (2,7%)
Deficit sever	37 (34,2%)
Funcție vizuală și semne oculare	
Fixare, urmărire vizuală	
Urmărește cu ușurință	62 (57,4%)
Urmărire discontinuă și dificilă	39 (36,1%)
Fixare absentă	7 (6,4%)

Nistagmus	Nr. (%)
Absent	97 (89,8%)
Prezent	11 (10,1%)
Mișcări ale globilor oculari	
Coordonate	
Eratice	46 (42,5%)
Strabism	
Absent	89 (82,4%)
Prezent	19 (17,5)
Semnul apusului de soare	
Absent	106 (98,14%)
Prezent	2 (1,8%)
Observații și date de anamneză	
Convulsii	
Absente	
Convulsii focale	53 (49%)
CriCrize prelungite și repetate	55 (50,9%)
Convulsii febrile	19 (17,5%)
Nivel de activitate și atenție	
Normal pentru vârstă	62 (57,4%)
Deficit moderat	6 (5,5%)
Deficit sever	40 (37%)
Hiperexcitabilitate	
Absența semnelor	37 (34,2%)
Compatibile cu o viață normală	61 (56,4%)
incontrolabilă	10 (9,2%)
Controlul capului	
Apărut înainte de 4 luni	45 (41,6%)
Apărut în cursul celei de-a cincea sau șasea luni	23 (21,2%)
Apărut după 6 luni	40 (37%)

Statul în șezut	
Apărut înainte de 9 luni	49 (45,3%)
Apărut în cursul celei de-a noua sau zecea luni	20 (18,5%)
Apărut după 12 luni sau absent după 12 luni	39 (36,1%)
Mers independent	
Apărut înainte de 18 luni	49 (45,3%)
Apărut între 18-24 luni	19 (17,5%)
Apărut după 24 luni sau absent după 24 luni	40 (37%)
Comparare a hemicorpului drept sau stâng	
Comparabilă	96 (88,8%)
Dreapta mai tonică	10 (9,2%)
Stânga mai tonică	2 (1,8%)
Axa corporală	
Extensie dorsală	
Absentă sau minimă	98 (90,7%)
Moderată	8 (7,4%)
Majoră (opistotonus)	2 (1,8%)
Flexie ventrală	
Moderată	12 (11,1%)
Absentă sau minimă	94 (87,3%)
Nelimitată (păpușă de cârpă)	2 (1,8%)
Expresie facială	
Variată, simetrică	87 (80,5%)
Insuficientă	21 (19,4%)
Gângurit/vorbirea	
Absent	6 (5,5%)
Paralizie facială	
Absentă	103 (95,3%)
Prezentă parțial	5 (4,6%)
Mișcări anormale ale gurii/limbii	
Absente	100 (92,5%)
Prezentă	8 (7,4%)

Motricitate voluntară	
Armonioasă și variată	68 (62,9%)
Insuficientă, dizarmonică stereotipă	9 (8,3%)
Cvasiabsentă și/sau foarte dizarmonică	31 (28,7%)
Mișcări ale degetelor	
Mișcări ale degetelor prezente	84 (77,7%)
Pumn închis în mod constant	24 (22,2%)
Police inactiv	28 (25,9%)
Supt	
Prezent	95 (87,9%)
Insuficient	10 (9,2%)
Absent sau totalmente ineficient	3 (2,7%)
Moro	
Prezent	21 (19,4%)
Absent	87 (80,5%)
Agățare	
Prezent	23 (21,2%)
Absent	85 (7,8%)
Mers automat	
Prezent	25 (23,1%)
Împingere laterală din șezut	
Prezentă	31 (28,7%)
Incompletă-absentă	77 (71,2%)
Parașută anterioară	
Prezentă	23 (21,2%)
ROT	
Normal	64 (59,2%)
Extrem de viu, clonii	29 (26,8%)
Difuz micșorate	14 (12,9%)
Absent	1 (0,9%)

Anexa 3.

Valorile Ac aPL în loturile de studiu și de control

Nr.	Lotul de studiu	Nr.		Nr.	Lotul de control	Nr.	
1	4,876	56	8,457	1	4,903	56	7,104
2	6,983	57	6,543	2	3,212	57	6,544
3	4,170	58	7,963	3	8,544	58	5,216
4	19,967	59	6,973	4	8,312	59	2,312
5	20,326*	60	17,217*	5	2,312	60	6,347
6	9,413	61	5,305	6	8,233	61	6,312
7	8,936	62	11,161*	7	5,349	62	2,312
8	6,369	63	6,834	8	4,568	63	6,322
9	4,849	64	6,228	9	6,283	64	9,654
10	7,398	65	18,945*	10	5,388	65	4,322 6,023 1,054
11	5,783	66	7,934	11	6,312	66	8,543
12	5,950	67	4,831	12	3,544	67	6,789
13	7,592	68	7,286	13	4,389	68	3,468
14	9,462	69	7,946	14	5,232	69	4,218
15	21,876*	70	7,827	15	2,043	70	1,523 7,288
16	6,006	71	6,957	16	8,728	71	7,352
17	8,952	72	24,255*	17	4,926	72	6,946
18	8,941	73	8,546	18	13,846*	73	9,312
19	5,933	74	7,956	19	7,288	74	1,523
20	5,529	75	7,945	20	8,728	75	4,218
21	20,659*	76	12,333*	21	9,312	76	13,846*
22	5,947	77	7,942	22	6,946	77	4,926
23	8,367	78	6,968	23	7,352	78	5,312
24	4,874	79	5,926	24	4,032	79	8,388
25	7,953	80	19,739*	25	9,412	80	3,254

26	5,114	81	3,116	26	5,312	81	4,67
27	8,653	82	18,588*	27	2,937	82	9,434 7,688
28	5,394	83	15,766*	28	8,637	83	6,878
29	5,984	84	6,936	29	7,238	84	8,887
30	5,868	85	24,839*	30	7,233	85	6,344
31	4,170	86	4,784	31	4,502	86	4,322
32	8,385	87	6,983	32	5,388	87	3,544
33	4,747	88	9,745	33	6,789	88	4,389
34	3,773	89	9,532	34	3,468	89	5,937
35	5,191	90	4,682	35	5,938	90	6,847
36	4,980	91	7,943	36	6,93	91	5,947
37	4,956	92	6,942	37	7,362	92	6,948
38	4,740	93	5,893	38	5,983	93	8,937
39	9,802	94	45,442*	39	6,839	94	7,037
40	7,947	95	6,945	40	6,903	95	7,938 1,054
41	5,958	96	5,893	41	6,312	96	5,232
42	4,510	97	8,468*	42	8,543	97	7,48
43	6,945	98	19,743*	43	2,904	98	3,903
44	6,668	99	6,840	44	4,093	99	1,093
45	5,949	100	8,456	45	5,938	100	7,038
46	5,853	101	6,983	46	8,093	101	2,098
47	17,945*	102	2,539	47	7,829	102	8,389
48	4,952	103	6,956	48	8,098	103	2,839
49	7,428	104	5,131	49	8,038	104	8,038
50	4,247	105	3,967	50	6,093	105	4,983
51	8,953	106	15,838*	51	7,938	106	6,983
52	4,201	107	6,942	52	3,986	107	3,894
53	8,941	108	4,176	53	5,938	108	7,938
54	5,591			54	7,839		
55	4,826			55	3,948		

Anexa 4.

Valorile NSE în loturile de studiu și de control

Nr.	Lotul de studiu	Nr.	Lotul de control	Nr.	Lotul de control	Nr.	Lotul de control
1	15,897*	56	23,786*	1	5,938	56	9,093
2	3,956	57	9,672	2	6,839	57	5,093
3	11,784	58	4,965	3	10,739	58	20,785*
4	9,634	59	8,567	4	8,028	59	4,903
5	11,459	60	11,907	5	7,028	60	7,932
6	9,749	61	14,675*	6	3,938	61	7,903
7	6,786	62	5,841	7	5,898	62	3,904
8	22,846*	63	7,937	8	2,938	63	3,904
9	5,845	64	5,836	9	18,589*	64	2,904
10	9,903	65	10,932	10	6,038	65	9,904
11	4,923	66	18,046*	11	9,283	66	2,893
12	9,803	67	16,937*	12	11,928	67	7,934
13	11,745	68	6,932	13	10,739	68	3,894
14	7,394	69	24,956*	14	5,938	69	5,983
15	8,934	70	10,845	15	4,978	70	2,893
16	8,829	71	8,903	16	8,094	71	9,847
17	10,735	72	19,987*	17	11,784	72	3,905
18	6,987	73	22,99*	18	7,938	73	6,905
19	5,987	74	7,758	19	8,382	74	9,874
20	9,435	75	18,976*	20	4,928	75	15,782*
21	14,941*	76	8,594	21	3,938	76	3,985
22	5,236	77	19,543*	22	9,938	77	9,890
23	8,946	78	21,876*	23	3,948	78	6,894
24	7,943	79	8,489	24	2,894	79	4,903
25	20,99*	80	7,897	25	9,948	80	3,905
26	21,957*	81	4,982	26	5,839	81	2,904

27	11,678	82	17,987*	27	4,983	82	10,984
28	24,834*	83	9,786	28	17,093*	83	5,904
29	9,764	84	10,876	29	6,837	84	6,943
30	8,956	85	9,732	30	3,948	85	6,934
31	27,987*	86	23,956*	31	6,842	86	4,895
32	5,031	87	8,087	32	7,859	87	7,847
33	6,977	88	9,674	33	3,748	88	3,905
34	22,849*	89	8,905	34	9,804	89	6,904
35	7,849	90	5,921	35	2,784	90	8,903
36	23,983*	91	5,838	36	1,894	91	10,839
37	8,534	92	8,529	37	10,986	92	5,984
38	23,852*	93	16,794*	38	14,893*	93	4,894
39	19,634*	94	21,964*	39	11,738	94	3,983
40	4,985	95	9,745	40	5,892	95	8,894
41	21,763*	96	5,98	41	3,984	96	9,836
42	8,634	97	8,056	42	9,783	97	4,784
43	10,967*	98	23,952*	43	5,894	98	6,894
44	20,954	99	5,902	44	9,904	99	8,903
45	8,956	100	21,986*	45	10,837	100	3,894
46	6,956	101	14,582*	46	4,785	101	4,893
47	19,946*	102	7,986	47	13,783*	102	2,894
48	5,967	103	11,129	48	8,893	103	11,894
49	4,869	104	8,753	49	3,983	104	4,893
50	9,639	105	24,967*	50	7,893	105	7,736
51	19,784*	106	9,632	51	5,984	106	6,783
52	11,496	107	28,634*	52	4,903	107	4,894
53	23,746*	108	20,895*	53	9,093	108	3,905
54	6,935			54	5,903		
55	2,634			55	9,093		

Licența personală de utilizare a testului Denver

LICENTA DE UTILIZARE

DENVER DEVELOPMENTAL SCREENING TEST (DDST)
(WILLIAM K. FRANKENBURG)

Institutia detinatoare a licentei

CORNELIA CALCII

Specialist licentiat

CORNELIA CALCII

Seria / data emiterii: MN-00001346 / 2012-12-04



Licența de utilizare este o concesiune spre utilizare limitată. Proprietatea și drepturile asupra instrumentului psihometric numit mai sus nu se transferă, ci rămân în continuare ale proprietarilor de drept. Utilizarea licenței permite exclusiv utilizarea chestionarelor și materialelor originale. Orice fel de act sau de încercare din partea UTILIZATORULUI de copiere, multiplicare, duplicare, sau stocare, fie acestuia în formă tipografică, fotografică sau electronică, a oricărui dintre materialele sau a unor părți din materialele puse la dispoziție de către EDITOR (incluzând dar neexhaustivându-se la chestionare, foi de răspuns, manuale, software) pune UTILIZATORUL în culpă față de legea română a drepturilor de autor și duce automat la terminarea licenței și la inițierea măsurilor legale împotriva UTILIZATORULUI.

Testarea copiilor după Denver II

9-24 LUNI (PDQ-II)

DENVER PDQ-II. CHESTIONARUL DENVER DE PRE-EVALUARE A DEZVOLTĂRII

Numele și prenumele copilului _____

Persoana care a completat PDQ-II _____

Relația cu copilul _____

Pentru raportare

Data de azi: _____

Data de naștere a copilului: _____

Efectuaj: _____

Vârsta PDQ-II: _____

CONTINUAȚI SĂ RĂSPUNDEȚI PÂNĂ CÂND AU FOST ÎNCERCUTE 3 RĂSPUNSURI CU „NU”

28. Mama/Tata, nespecific
Scotește copilul vreunul din sunetele „mama” sau „tata”? DA NU

29. Se împinge pentru a sta în picioare
Atunci când este în pățul sau lângă mobilă, poate copilul să se împingă în sus pentru a sta în picioare fără ajutor? DA NU

30. Se așază în fund
Atunci când se țârește sau stă jos, poate copilul să ajungă în poziția de a sta în fund, fără ajutor? DA NU

31. Combină silabe
Rugămă copilul să reciteze sunetele de câteva ori la rând, cum ar fi „dadadadad” sau „gagagaga”? DA NU

32. Apucă cu degetele
Atunci când copilul ridică un obiect mic, cum ar fi o sticlă, face ocolul lucrului prin a o strânge între degetul mare și cel puțin încă un deget, ca în oricare dintre aceste imagini? DA NU

33. Se joacă „An-Tan-Te”
Poate copilul să joace do-a-batutul din palme cu cineva (spuneți „An-Tan-Te”, demonstrați dacă este nevoie), fără ajutor, de exemplu fără ca cineva să îl ajute să bată din palme? DA NU

34. Stă în picioare 2 secunde
Poate copilul să stea în picioare timp de 2 secunde? DA NU

35. Pălăvrăgește
Atunci când copilul se joacă singur, mormăie ca și cum ar vorbi cu adevărat? Nu este neapărat necesar ca această mormăială să fie inteligibilă. DA NU

36. Indică ceea ce vrea
Poate copilul să vă facă să înțelegem ceea ce vrea, fără să plângă sau să se smoncăie? Exemple sunt arătând cu degetul sau trăsul de dumeavoastră DA NU

37. Mama/Tata, Specific
Zice copilul „Tata” atunci când îl vrea sau îl vede pe tatăl său? Zice copilul „Mama” atunci când o vrea sau o vede spre mama sa? Încercați DA NU

38. Stă în picioare singur
Poate copilul să stea în picioare singur (fără să fie nevoie să se țină de ceva), 15 secunde sau mai mult? DA NU

39. Pune jucăria într-un pahar
Poate copilul să pună un obiect mic (cum ar fi o bucată subțire de aliment sau o jucărie) într-un pahar, dându-i drumul și lăsându-l acolo cel puțin câteva secunde? DA NU

40. Face din mână de „la revedere”
Când dumeavoastră sau altcineva face din mână și zice „la revedere” copilului dumeavoastră, poate acesta să facă din mână înapoi, fără ajutor? DA NU

41. Se înclină și revine în poziția inițială
Fără să se țină de ceva sau să atingă podeaua, poate copilul să se aplece sau să se încline pentru a ridica de jos o jucărie sau un alt obiect de pe podea și apoi să se ridice din nou? DA NU

(Vă rugăm să întoarceți pagina.)

0-9 LUNI (PDQ-II)

DENVER PDQ-II. CHESTIONARUL DENVER DE PRE-EVALUARE A DEZVOLTĂRII

Numele și prenumele copilului _____

Persoana care a completat PDQ-II _____

Relația cu copilul _____

Pentru raportare

Data de azi: _____

Data de naștere a copilului: _____

Efectuaj: _____

Vârsta PDQ-II: _____

CONTINUAȚI SĂ RĂSPUNDEȚI PÂNĂ CÂND AU FOST ÎNCERCUTE 3 RĂSPUNSURI CU „NU”

1. Face mișcări egale
Atunci când copilul este așezat pe spate, își poate mișca fiecare braț la fel de ușor ca celălalt și fiecare picior la fel de ușor ca celălalt? Încercați NU DA

2. Răspunde la sunete
Răspunde copilul (cu mișcări oculare, modificări ale ritmului respirator sau alte modificări ale activității) la un sunet nou din afara câmpului său vizual? DA NU

3. Privește fața
Atunci când copilul stă pe spate, se uită la dumeavoastră și vă privește fața? DA NU

4. Vocalizează
Scotește copilul și alte zgomote în afară de a plânge, cum ar fi „ah”, „eh”, sau gânguri? DA NU

5. Răspunde prin zâmbet
Când zâmbiți și îi vorbiți copilului, vă răspunde printr-un zâmbet? DA NU

6. Își ridică capul la 45 de grade
Atunci când copilul stă pe burtă pe o suprafață plană, poate să își ridice capul cel puțin ca în imagine? DA NU

7. „Ooo”/“Aaa”
Scotește copilul vocale cum ar fi „ooo” sau „aaa”? DA NU

8. Își ridică capul la 90 de grade
Atunci când copilul stă pe burtă pe o suprafață plană, își poate ridica capul sau pieptul drept ca în această imagine? DA NU

9. Își împreunează mâinile
Se prindă copilul cu mâinile sale, atingându-le una de cealaltă? DA NU

10. Își privește propria mână
Văți observat copilul uitându-se la propria mână cel puțin 5 secunde? DA NU

11. Tipă ascuțit
Scotește copilul dumeavoastră sunete ascuțite de fericire, entuziasm, sunete înalte, altele decât plânsul? DA NU

12. Își lasă greutatea pe picioare
Atunci când copilul stă pe picioare, de subsoartă, încearcă să stea pe propriile picioare și să își sprijine o parte din greutate? DA NU

13. Urmărește obiecte la 180 de grade
Atunci când copilul stă pe spate, mișcăți-vă mâna într-o parte în alta în fața feței sale. Așezați copilul mâna prin întoarcerea capului în totalitate într-o parte în cealaltă, ca în această imagine? DA NU

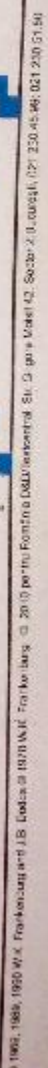
(Vă rugăm să întoarceți pagina.)

Numele: _____
Data naşterii: _____

Data nostri

1

1



Acte de implementare a inovațiilor în procesul științifico-didactic

APROBAT



Profector pentru activitatea științifică
USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab. în med. profesor universitar
Gh. Rojnovceanu

Data: „19” mai 2014

ACTUL NR. 17

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare.** Evaluarea performanțelor neurodevelopmentale conform testului DENVER II la copii de vârstă mică. **Nr. 5309**, Autorii/coautorii: Hadjiu Svetlana, Călcîi Cornelia, Revenco Ninel.
2. **De cine și când a fost propusă.** De către Hadjiu Svetlana, Călcîi Cornelia, Revenco Ninel Departamentul Pediatrie, Clinica Neurologie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu” din 25.01.2013.
3. **Sursa de informație:** Prezenta propunere/metodă este elaborată prin colaborare a Departamentului Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” cu IMSP IMC, experimentată și se bazează pe un lot de studiu de 650 copii cu probleme neurologice de diferit grad de afectare.
4. **Unde și când a fost implementat:** În procesul de evaluare a copiilor dezvoltati normal și cu probleme de dezvoltare, la fel, în activitatea științifică și didactică a Clinicii de Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu” și în Secția epileptologie, IMSP IMC, 25.01.2013.
5. **Eficacitatea implementării:** Semnificația științifică a implementării metodei propuse în procesul științifico-didactic constă în accesibilitatea și eficacitatea ei în evaluarea neurodevelopmentală a copiilor, ușurința în aprecierea gradului de afectare a performanțelor neuropsihologice și a riscului pentru probleme de dezvoltare la copiii. La fel, metoda va servi ca materiale didactice în lucrările practice ale studenților și rezidenților în studierea SNC la copii.
6. **Obiecții/ propuneri:** Valoarea aplicativă a metodei o constituie procesarea extemporanee în obținerea unor probe asupra dezvoltării neuropsihice a copilului și alertarea utilizatorului cu privire la potențiale dificultăți de dezvoltare a comportamentelor. Depistarea anomaliilor examenului neurologic de către medicul de familie, neonatolog, pediatru etc. presupune orientarea în mod obligatoriu a pacientului către neuropediatru în vederea precizării diagnosticului. La fel, pentru neurologul de copii este o metodă de expres-diagnostic în optimizarea procesului clinic-diagnostic în practica medicală.
7. **Prezenta inovație este implementată conform descrierii în Cererea de inovație, certificată cu nr.5309.**

Responsabil activitate clinică și științifică
Departament Pediatrie :

P. Martalog

Petru Martalog

Șef. Secției Inovare, marketing
și transfer tehnologic :

E. Groza

Eugenia Groza

APROBAT



Protector pentru activitatea științifică
USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab. în med., profesor universitar
Gh. Rojnovceanu

Data : „19” mai 2014

ACTUL NR 18

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare.** Aplicarea pretestului PDQ II la copii de vârstă mică, pentru suspectarea problemelor de dezvoltare neuropsihologică. **Nr 5310**, Autorii/coautorii: Hadjiu Svetlana, Călcîi Cornelia, Revenco Ninel.
- 2. De cine și când a fost propusă.** De către Hadjiu Svetlana, Călcîi Cornelia, Revenco Ninel Departamentul Pediatrie, Clinica Neurologie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu” din 25.01.2013.
- 3. Sursa de informație:** Prezenta propunere/metodă este elaborată prin colaborare a Departamentului Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” cu IMSP IMC, experimentată și se bazează pe un lot de studiu de 650 copii cu probleme neurologice de diferit grad de afectare.
- 4. Unde și când a fost implementat:** În procesul de evaluare a copiilor dezvoltăți normal și cu probleme de dezvoltare, la fel, în activitatea Științifică și didactică a Clinicii de Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu” și în Secția epileptologie, IMSP IMC, 25.01.2013.
- 5. Eficacitatea implementării:** Semnificația științifică a implementării metodei propuse în procesul științifico-didactic constă în simplitatea, rapiditatea, accesibilitatea și eficacitatea ei în suspectarea unor probleme de dezvoltare neuropsihică la copilul mic, după care să facă trimitere la specialistul neurolog pediatru. Metoda va servi ca și materiale didactice în lucrările practice ale studenților și rezidenților în studierea SNC la copii.
- 6. Obiecții/ propuneri:** Valoarea aplicativă a metodei constă în ameliorarea și optimizarea procesului clinic-diagnostic în practica medicală, prin faptul, că medicul de familie și pediatru, va beneficia de instrumente accesibile, cu ajutorul cărora va suspecta unele disfuncții neurodevelopmentale la copilul de vârstă mică la etape precoce și va orienta timpuriu pacientul către specialist, în vederea precizării diagnosticului.
- 7. Prezenta inovație este implementată conform descrierii în Cererea de inovație, certificată cu nr.5310.**

Responsabil activitate clinică și Științifică
Departament Pediatrie :

Petru Martalog

Șef. Secției Inovare, marketing
și transfer tehnologic :

Eugenia Groza

APROBAT

Prorector pentru activitatea științifică
USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab. în med., profesor universitar
Gh. Rojnovanu



Data : „19” mai 2014

ACTUL NR. 19

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare.** Aplicarea examenului screening după Amiel Tison și Gosselin la copii de vârstă mică cu risc crescut pentru probleme psihoneurologice. **Nr. 5311**, Autorii/coautorii: Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Revenco Ninel.
- 2. De cine și când a fost propusă.** De către Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Revenco Ninel Departamentul Pediatrie, Clinica Neurologie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu” din 25.01.2013.
- 3. Sursa de informație:** Prezenta propunere/metodă este elaborată prin colaborare a Departamentului Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” cu IMSP IMC, experimentată și se bazează pe un lot de studiu de 650 copii cu probleme neurologice de diferit grad de afectare.
- 4. Unde și când a fost implementat:** În procesul de evaluare a copiilor dezvoltați normal și cu probleme de dezvoltare, la fel, în activitatea științifică și didactică a Clinicii de Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu” și în Secția epileptologie, IMSP IMC, 25.01.2013.
- 5. Eficacitatea implementării:** Semnificația științifică a implementării metodei propuse în procesul științifico-didactic constă în accesibilitatea, complexitatea și eficacitatea ei în ghidarea, după punctajul realizat, a nivelului de dezvoltare neuropsihică și motorie a copilului cu risc crescut pentru probleme neurologice, întru aprecierea necesității intervențiilor ulterioare. La fel, metoda va servi ca materiale didactice în lucrările practice ale studenților și rezidenților în studierea SNC la copii.
- 6. Obiecții/ propuneri:** Valoarea aplicativă a metodei o constituie procesarea complexă în obținerea unor probe asupra dezvoltării neuropsihice a copilului, ce va permite specialistului neuropediatru să evalueze maturitatea și starea neurologică a copilului mic: nivelul de dezvoltare motorie, cognitivă și comportamentală; la fel, și unele probleme neuropsihologice la el (urmărirea consecutivității apariției simptomelor neurologice), pentru clasificarea în grupe cu risc pentru probleme neurologice și luarea deciziei pentru a îndruma copilul către clinica de neurologie și ghidarea urmăririi și intervențiilor ulterioare.
- 7. Prezenta inovație este implementată conform descrierii în Cererea de inovație, certificată cu nr. 5311.**

Responsabil activitate clinică și științifică  Petru Martalog
Departament Pediatrie :

Șef. Secției Inovare, marketing
și transfer tehnologic :



Eugenia Groza

Certificate de inovator





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5310

Pentru inovația cu titlul
**Aplicarea pretestului PDQ II la copii de
vârstă mică, pentru suspectarea proble-
melor de dezvoltare neuropsihologică**

Inovația a fost înregistrată pe data de **30.01.2014**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Hadjiu Svetlana, Călcîi Cornelia,
Revenco Nineli**



Data eliberării

15.02.2014

(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5311

Pentru inovația cu titlul
**Aplicarea examenului screening după Amiel
Tison și Gosselin la copii de vârstă mică cu
risc crescut pentru probleme psihoneurologice**

Inovația a fost înregistrată pe data de **30.01.2014**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Hadjiu Svetlana, Călcîi Cornelia,
Revenco Nineli**



Data eliberării

15.02.2014

(Semnătura autorizată)

Acte de implementare în activitatea practică

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМШР)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Tel. 52-36-61;

Fax. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com

11.09.14 Nr. 01-13/944

2062, Кишинэу, ул. Буребиста, 93

Тел. 52-36-61;

Факс. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com

“APROB”

Director general IMSP IMȘIC,

Ștefan GAȚCAN



ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implimentare:** “Optimizarea managementului terapeutic prin aplicarea metodei matematice de prognostic în dezvoltarea farmacorezistenței epilepsiei la copiii de vîrstă mică”.
2. **De catre cine a fost propusă:** Cornelia Calcîi, asistent universitar, Svetlana Hadjiu, conf.univ.,d.ș.m., Ninel Revenco, dr.hab. in med., prof. universitar, Ion Iliciuc, dr.hab. in med., prof. universitar.
3. **Unde a fost implimentată:** secția de Neurologie (profil epileptologie) a IMSP IMC
4. **Anul implimentării:** 2014
5. **Surse informative:**
 - Kwong et al. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. In: Pediatric Neurology, 2003, vol.29, pag. 46-52.
 - Harvey A.S. et al. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. In: Epilepsia, 2008, vol. 49, p. 146–155.
 - Gururaj A. et al. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. In: Journal of Psychosomatic Reser., 2006, vol.61, p.343-350.
6. **Rezultatele folosirii metodei:** metoda dată permite identificarea copiilor care ar prezenta un risc sporit de dezvoltare a farmacorezistenței la remediile anticonvulsivante și permite medicului de a direcționa acești copii pentru ramura chirurgicală de tratament a epilepsiei.
7. **Eficacitatea implimentării:** aplicarea metodei inovaționale în contextul evaluării complexe a factorilor predictivi în dezvoltarea farmacorezistenței ar permite optimizarea managementului terapeutic al convulsiilor epileptice.

Director Departamentul Pediatrie
prof.universitar, dr.hab.șt.med.

Șeful secției Neurologie
dr.hab.șt.med

Ninel Revenco

Gheorghe Railean

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМШР)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Tel. 52-36-61;

Fax. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com

11.09.14 Nr. 01-13/948

2062, Кишинэу, ул. Бурбиста, 93

Тел. 52-36-61;

Факс. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com



Director general IMSP IMȘIC,

Ștefan GAȚCAN

ACT DE IMPLIMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implimentare:** „Determinarea nivelului enolazei specifice neuronale (NSE) la pacienții cu diverse forme de epilepsie”.
2. **De către cine a fost propusă:** Cornelia Calcii, asistent universitar, Svetlana Hadjiu, conf.univ.,dr.ș.med.,Ninel Revenco, dr.hab. in med., prof. universitar, Ion Iliciuc,dr.hab. in med., prof. universitar,
3. **Unde a fost implimentată:** secția de Neurologie (profil epileptologie) a IMSP IMC
4. **Anul implimentării:** 2014
5. **Surse de informație:**
 - Martens P., Raabe A., Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. In: Stroke, 1998, vol. 29, p. 2363–2366.
 - Palmio J. et al. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with temporal lobe epilepsy: a video-EEG study. In: Epilepsy Res. 2008, vol. 81, nr. 2-3, p. 155-160.
 - Suzuki Y. et al. Serum and CSF neuron-specific enolase in patients with West syndrome. In: Neurology, 1999, vol. 53, nr. 8, p. 1761-1764.
 - Tanabe T. et al. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase levels after febrile seizures. In: Epilepsia, 2001, vol. 42, nr. 4, p. 504-507.
6. **Rezultatele folosirii metodei :** s-a demonstrat că creșterea nivelului enolazei specifice neuronale este în corelație directă cu debutul acceselor în perioada neonatală, cu frecvența mare a acceselor și cu asocierea retardului neuropsihic.
7. **Eficacitatea implimentării:** evaluarea nivelului enolazei specifice neuronale ar servi drept factor de pronostic pentru severitatea maladiei și asocierii regresului în dezvoltarea neuropsihică. Servind drept marker de injurie neuronală, determinarea NSE poate fi utilă în diagnosticul diferențial al acceselor epileptice cu alte fenomene paroxistice.

Director Departamentul Pediatrie
prof.universitar, dr.hab.șt.med.

Șeful secției Neurologie
dr.hab.șt.med

Ninel Revenco

Gheorghe Railean

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМнР)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93
Tel. 52-36-61;
Fax. (0 3732) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

11.09.14 Nr. 01-13/842

2062, Кишинэу, ул. Бурбиста, 93
Тел. 52-36-61;
Факс. (0 3732) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com



“APROB”

Director general IMSP IMȘIC,

Ștefan GAȚCAN

ACT DE IMPLIMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Determinarea nivelului factorului neurotrofic (BDNF) la pacienții cu patologii reziduale ale SNC”.
2. **De către cine a fost propusă:** Svetlana Hadjiu, conf.univ., dr.șt.med., Cornelia Calcîi, asistent universitar, Ninel Revenco, dr.hab. în med., prof. universitar; Ion Ilciuc, dr.hab. în med., prof. universitar.
3. **Unde a fost implementată:** secția de Neurologie (profil epileptologie) a IMSP IMC
4. **Anul implementării:** 2014
5. **Surse de informație:**
 - Hyacinth I. Hyacinth, Beatrice E. Gee, Thomas V. Adamkiewicz, Robert J. Adams, Abdullah Kutlar, Jonathan K. Stiles, Jacqueline M. Hibbert. Plasma BDNF and PDGF-AA levels are associated with high TCD velocity and stroke in children with sickle cell anemia. Journal homepage: www.journals.elsevier.com/cytokine. Cytokine 60 (2012) 302–308
 - Jordi Julvez, George Davey Smith, Jean Golding, Susan Ring, Beate St. Pourcain, Juan Ramon Gonzalez and Philippe Grandjean. Prenatal Methylmercury Exposure and Genetic Predisposition to Cognitive Deficit at Age 8 Years. Epidemiology 2013, Volume 24, Nr. 5.
6. **Rezultatele folosirii metodei:** s-a demonstrat că scăderea nivelului factorului neurotrofic (BDNF) este în corelație directă cu gravitatea procesului lezional al SNC asociat cu dezvoltarea PCI, epilepsiilor și a retardului neuropsihic.
7. **Eficacitatea implementării:** evaluarea nivelului factorului neurotrofic (BDNF) de la naștere ar servi drept factor de pronostic pentru dezvoltarea PCI și a epilepsiilor, la fel și pentru prognosticarea gradului de regresie al dezvoltării neuropsihice. Servind drept marker de injurie neuronală, determinarea BDNF poate fi util în diagnosticul diferențial al deficitelor motorii, de limbaj, comportamentale, de adaptare socială etc. cu alte boli neurologice.

Director Departamentul Pediatrie
prof.universitar, dr.hab.șt.med.

Șeful secției Neurologie
dr.hab.șt.med

Ninel Revenco

Gheorghe Railean

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМНР)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Tel. 52-36-61;

Fax. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com

11.09.14 Nr. 01-13/943

2062, Кишинэу, ул. Буребиста, 93

Тел. 52-36-61;

Факс. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com



“APROB”

Director general IMSP IMȘIC,

Ștefan GAȚCAN

ACT DE IMPLIMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** “Determinarea titrului anticorpilor antifosfolipidici (a CL) la pacienții cu diverse forme de epilepsie”.
2. **De către cine a fost propusă:** Cornelia Calcii, asistent universitar, Svetlana Hadjiu, conf.univ.,dr.ș.med.,Ninel Revenco, dr.hab. in med., prof. universitar, Ion Iliciuc,dr.hab. in med., prof. universitar,
3. **Unde a fost implementată:** secția de Neurologie (profil epileptologie) a IMSP IMC
4. **Anul implementării:** 2014
5. **Surse de informație:**
 - Ranua J. et al. Anticardiolipin and antinuclear antibodies in epilepsy: a population based crosssectional study. In: Epilepsy Res, 2004, vol. 58, p. 13–18.
 - Avcin T. et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. In: Pediatrics, 2008, vol. 122, p. 1100–1107.
 - 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.
6. **Rezultatele folosirii metodei :** prin determinarea creșterii titrului de anticorpi antifosfolipidici la pacienții cu epilepsie, în special în formele parțiale, se dovedește implicarea mecanismelor imunologice în patogenia epilepsiilor la copii. Anticorpii au fost în corelație directă cu debutul precoce al acceselor, frecvența înaltă și asocierea retenției în dezvoltarea neuropsihică.
7. **Eficacitatea implementării:** depistarea titrelor majorate ale a CL ar servi drept un factor de pronostic pentru aprecierea severității maladiei.

Persoanele responsabile de implementare,

Director Departamentul Pediatrie
prof.universitar, dr.hab.șt.med.

Șeful secției Neurologie
dr.hab.șt.med

Ninel Revenco

Gheorghe Railean

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМмР)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93
Tel. 52-36-61;
Fax. (0 3732) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

11.09.14 Nr. 21-13/946

2062, Кишинэу, ул. Буребиста, 93
Тел. 52-36-61;
Факс. (0 3732) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com



“APROB”

Director general IMSP IMȘIC,

Ștefan GAȚCAN

ACT DE IMPLIMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Determinarea nivelului factorului ciliar neurotrofic (CNTF) la pacienții cu patologii reziduale ale SNC”
2. **De către cine a fost propusă:** Ninel Revenco, dr.hab. în med., prof. universitar; Ion Ilciuc, dr.hab. în med., prof. universitar; Svetlana Hadjiu, conf.univ., dr.șt.med.; Cornelia Calci, asistent universitar.
3. **Unde a fost implementată:** secția de Neurologie (profil epileptologie) a IMSP IMC
4. **Anul implementării:** 2014
5. **Surse de informație:**
 - Bhattacharya S, Das AV, Mallya KB, Ahmad I. Ciliary neurotrophic factor-mediated signaling regulates neuronal versus glial differentiation of retinal stem cells/progenitors by concentration-dependent recruitment of mitogen-activated protein kinase and Janus Kinase-Signal transducer and activator of transcription pathways in conjunction with notch signaling. *Stem Cells* 2008, 26, 2611-2624.
 - Blanchard J, Chohan MO, Li B, Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Beneficial effect of a CNTF tetrapeptide on adult hippocampal neurogenesis, neuronal plasticity, and spatial memory in mice. *J Alzheimers Dis* 2010, 21, 1185-1195.
6. **Rezultatele folosirii metodei:** s-a demonstrat că scăderea nivelului factorului ciliar neurotrofic (CNTF) este în corelație directă cu gravitatea procesului lezional al SNC, cu dezvoltarea PCI, frecvența mare a acceselor epileptice și al retardului neuropsihic.
7. **Eficacitatea implementării:** valoarea aplicativă a metodei (aprecierea CNTF) o constituie procesarea complexă în obținerea unor probe asupra dezvoltării psihomotorii a copilului, ce va permite evaluarea maturității cerebrale și starea neurologică a copilului mic.

Persoanele responsabile de implementare,

Director Departamentul Pediatrie
prof.universitar, dr.hab.șt.med.

Șeful secției Neurologie
dr.hab.șt.med

Ninel Revenco

Gheorghe Railean

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМнР)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93
Tel. 52-36-61;
Fax. (0 3732) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

11-09/14 Nr. 01-13/946

2062, Кишинэу, ул. Буребиста, 93
Тел. 52-36-61;
Факс. (0 3732) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com



“APROB”

Director general IMSP IMȘIC,

Stefan GAȚCAN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** “Aplicarea metodei matematice predictive pentru evaluarea riscului de dezvoltare a epilepsiei la copiii de vîrstă mică”.
2. **De către cine a fost propusă:** Cornelia **Calcîi**, asistent universitar, Ninel **Revenco**, dr.hab. in med., prof. universitar, Svetlana **Hadjiu**, conf.univ.,dr.ș.med., Ion **Iliciuc**,dr.hab. in med., prof. universitar.
3. **Unde a fost implementată:** secția de Neurologie (profil epileptologie) a IMSP IMC
4. **Anul implementării:** 2014
5. **Surse de informație:**
 - Mung'ala-Odera V. et al. Prevalence, incidence and risk factors of epilepsy in older children in rural Kenya. In: Seizure, 2008, vol. 17, p. 396-404.
 - Sampaio L.P. et al. Prevalence of epilepsy in children from a Brazilian area of high deprivation. In: Pediatr Neurol, 2010, vol. 42, p. 111-117.
 - Shorvon S., Andermann F., Guerrini R. The causes of epilepsy. Common and uncommon causes in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. 808 p.
6. **Rezultatele folosirii metodei:** metoda dată permite identificarea copiilor cu risc sporit de dezvoltare a acceselor epileptice și facilitează individualizarea măsurilor de profilaxie prin limitarea factorilor de risc ce ar putea declanșa maladia.
7. **Eficacitatea implementării:** aplicarea metodei inovaționale în contextul evaluării complexe a factorilor de risc cu majorarea exactității riscului de dezvoltare a epilepsiei.

Director Departamentul Pediatrie
prof.universitar, dr.hab.șt.med.

Șeful secției Neurologie
dr.hab.șt.med

Ninel Revenco

Gheorghe Railean

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМнР)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93
Tel. 52-36-61;
Fax. (0 3732) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

11.09.14 Nr. 01-13/947

2062, Кишинэу, ул. Буребиста, 93
Тел. 52-36-61;
Факс. (0 3732) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com



“APROB”

Director general IMSP IMȘIC,

Ștefan GAȚCAN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** “Aplicarea examenului neurologic după Ameil Tison și Gosselin la copiii de vîrstă mică cu risc crescut pentru probleme psihoneurologice”.
2. **De către cine a fost propusă:** Cornelia **Calcîi**, asistent universitar, Svetlana **Hadjiu**, conf.univ.,dr.ș.med., Ninel **Revenco**, dr.hab. in med., prof. universitar, Ion **Iliciuc**,dr.hab. in med., prof. universitar.
3. **Unde a fost implementată:** secția de Neurologie (profil epileptologie) a IMSP IMC
4. **Anul implementării:** 2014
5. **Surse informative:**
 - Amiel-Tison C, Gosselin J, editors. (2001) Neurological Development from Birth to Six Years. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press.
 - Amiel-Tison C. (2001) Clinical assessment of the infant nervous system. In: Levene MI, Chervenak FA, Whittle M, editors. Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery. London: Churchill Livingstone. p 99–120.
 - Amiel-Tison C. (2002) Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol* 27: 196–212.
6. **Rezultatele folosirii metodei:** metoda dată permite specialiștilor evaluarea maturității sferei neurologice a copilului mic : nivelul de dezvoltare motorie, cognitive, comportamentale și clasificarea copiilor în grupe de risc.
7. **Eficacitatea implementării:** metoda dată este un examen efectiv, complex și accesibil în ghidarea nivelului de dezvoltare neuropsihică și motorie a copilului cu risc crescut pentru probleme neurologice, în scopul aprecierii intervențiilor timpurii.

Director Departamentul Pediatrie
prof.universitar, dr.hab.șt.med.

Șeful secției Neurologie
dr.hab.șt.med

Ninel Revenco

Gheorghe Railean

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Calcîi Cornelia

Semnătura

Data

CV-ul AUTORULUI



Numele de familie, prenumele: Cornelia CALCÎL.

Data și locul nașterii: 18.07.1978, or.Florești,
Republica Moldova.

Cetățenia: Republica Moldova.

STUDII

- | | |
|--------------------|---|
| 2010-2012 | Școala de Management în Sănătatea Publică,
masterat |
| 2001-2004 | Rezidențiatul în Neurologie Pediatrică,
USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău |
| 1995 – 2001 | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
Facultatea Medicină Generală, Chișinău |

ACTIVITATEA PROFESIONALĂ:

- | | |
|-----------------------|--|
| 2012 - prezent | Asistent universitar la Departamentul Pediatrie
USMF" Nicolae Testemițanu" |
| 2013- prezent | Șefa secției Neurologie vîrstă fragedă
a IMSP Institutul Mamei și Copilului |
| 2004 - 2012 | Asistent universitar la Cursul de Neuropediatrică,
USMF" Nicolae Testemițanu" |

STAGII ȘI PARTICIPĂRI LA FORURI ȘTIINȚIFICE

- | | |
|-------------|--|
| 2006 | Congresul al X -lea al Federației Europene a Societăților Neurologice
(EFNS), Glasgow, 2-5 septembrie |
| 2007 | Congresul al XI-lea al Federației Europene a Societăților Neurologice
(EFNS), Bruxel, Belgia, 25-28 august |
| 2008 | Congresul al XII-lea al Federației Europene a Societăților
Neurologice (EFNS), Madrid, Spania, 23-26 august |

	Congresul VIII European de Epileptologie, Berlin, 21-25 septembrie
2009	Congresul al XIII-lea al Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS), Florența, 12-15 septembrie
2010	Congresul al XIV-lea al Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS), Geneva 2010, 25-28 septembrie
2011	Congresul al XV-lea al Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS), Budapesta 2011, 13-17 septembrie Congresul al VII al SNPCAR (Societatea de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului), Romania, Brașov, 21-25 septembrie
2012	Congresul al VIII al SNPCAR (Societatea de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului), Piatra- Neamț, Romania, 4-9 septembrie
2013	Congresul al IX al SNPCAR (Societatea de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului), Alba-Iulia, Romania, 8-13 octombrie
2014	Congresul al X al SNPCAR (Societatea de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului), Sinaia, 17-20 septembrie Cursul Est European de Epilepsie al ILAE, Cheile Grădiștei, Romania, 11-13 iunie

Domeniile de interes științific: Neurologie, epileptologie, pediatrie

Membru al asociației profesionale

2008 – prezent	Membru al Societății Neurologilor din Republica Moldova, a Federației Europene a Societăților Neurologice
2011- prezent	Membru Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, Romania
2013- prezent	vicepreședintele Societății de Psihoneurologie și Profesiuni asociate a Copilului și Adolescentului, Moldova

ACTIVITATEA ȘTIINȚIFICĂ

Autor a 34 articole, 12 prezentări orale la congrese naționale și internaționale, coautor al cărții *”Epilepsia copilului mic”*, coautor la protocoalele clinice naționale “Convulsiile neonatale”, „Paralizia cerebrală la copil”.

Cunoașterea limbilor Limba română – limba maternă; limba engleză – fluent; limba franceză – fluent; limba rusă – fluent

Republica Moldova, MD-2009.

Mun. Chișinău, str. Gheorghe Cașu 17

Telefon de contact: + 373-69614333, E-mail: corneliacalcii@yahoo.com