

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE DIN RM

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.831-053.2-07-08

HADJIU SVETLANA

**PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI PERSPECTIVE
TERAPEUTICE ÎN CAZUL COPIILOR CU TULBURĂRI
REZIDUALE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Autoreferatul
tezei de doctor habilitat în științe medicale

Chișinău, 2016

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Disfuncțiile sistemului nervios central (SNC) la copii cauzează tulburări reziduale (TR) și vizează aspecte etiologice, patogenia, managementul de diagnostic și tratament al acestora. Actualmente, în structura invalidității copiilor din întreaga lume, inclusiv din Republica Moldova (RM), patologia neuropsihică ocupă primele locuri. Datele statistice oficiale din RM indică o incidență crescută a paraliziei cerebrale (PC) în ultimii 6 ani – de la 58% până la 63,1% din ponderea patologiei neuropsihice înregistrate. Însă, studii prospective și date despre incidența reală a TR pediatrie în urma leziunilor cerebrale perinatale (LCP) lipsesc. Unii autori susțin că leziunile hipoxic-ischemice (HI) din perioada perinatală sunt printre primele cauze de invaliditate și mortalitate infantilă cu consecințe asupra SNC [1, 2]. Se estimează că 1–3 la 1000 din n.n. la termen cu hipoxie până la naștere și în cursul nașterii, ulterior vor dezvolta encefalopatie neonatală (EN) cu leziuni cerebrale [3]. Se constată că 20 din 1000 de n.n. la termen dezvoltă EN HI [4], care sunt asociate cu aproximativ un sfert din decesele neonatale globale [5].

În ultimii ani, numeroase studii urmăresc scopul de a găsi modalități de prevenire, de diagnostic timpuriu și de tratament neuroprotector al leziunilor cerebrale [6–9]. Se depun eforturi mari pentru înțelegerea mecanismelor patogenetice care stau la baza TR ale SNC [10–14].

Numeroase studii sunt direcționate spre cercetarea factorilor de risc ai TR. Sunt enumerate unele cauze majore de deces neonatal și invaliditate pe termen lung, reprezentate de factorii antepartum și intrapartum asociați [6], cum sunt: hipoxia și ischemia în perioada perinatală [15], asfixia neonatală [16, 17] și traumatismul perinatal [18] etc. Factorii de risc pentru EN variază în diferite țări. Unele studii estimează că 30% din cazurile cu EN în țările economic dezvoltate și 60% în cele insuficient dezvoltate economic, au dovezi de hipoxie intrapartum [19], aceasta fiind o cauză majoră de complicații neurologice de durată [4, 20].

Se evidențiază că și consecințele hipoxiei variază de la deficite comportamentale ușoare până la afecțiuni severe, retard mental și/sau PC și epilepsia (EP) [21]. Însă, lipsa definițiilor universale pentru EN face problematică estimarea incidenței și identificarea factorilor de risc pentru aceste entități [19].

În prezent, prin definiție EN HI reprezintă o varietate de entități clinice având în comun o scădere a oxigenului destinat creierului, care se definește prin leziuni cerebrale apărute la n.n. ca urmare a hipoxiei cerebrale, secundare suferinței fetale cronice sau acute, care se desfășoară cu consecințe severe pentru SNC [22]. Consecințele neurologice, exprimate prin patologii reziduale ale SNC, constituie sechele sau „efecte târzii” ale unei boli a SNC, sau o afecțiune curentă cauzată de o afecțiune precedentă [23], printre care se regăsește PC și EP. Unele studii menționează că aproximativ o treime din copiii cu grad moderat de EN HI și marea majoritate a celor cu grad sever vor avea, în cele din urmă, TR, ca PC, EP, retard mental etc. [24]. Studiile actuale confirmă dezvoltarea deficiențelor neurologice la aproximativ 20–40% dintre copiii care supraviețuiesc unui prejudiciu adus creierului [16, 25]. Asfixia neonatală este responsabilă de PC și retardul neuropsihic [26]. Până

la o treime din copiii afectați mor sau suferă pe tot parcursul vieții dizabilități cognitive și/sau fizice [22].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. În prezent, numeroase studii sunt direcționate asupra factorilor de risc cu rol în dezvoltarea TR ale SNC. Este relevantă importanța factorilor pre- și intranatali în apariția EN [27]. Dovezile recente ale unui studiu sugerează deprecierea neuropsihică semnificativă pe termen lung la persoanele cu LCP HI. Sunt relevante perioadele de vârf vulnerabile și rezultatul cognitiv slab în leziunile subcorticale și cele corticale [28]. Se remarcă implicarea mai multor factori de risc în dezvoltarea PC. Suprapunerea mai multor factori deseori face dificil diagnosticul diferențiat. Este important ca diagnosticul EN să se facă de timpuriu, înainte ca daunele să devină ireversibile [29]. De aceea, sunt necesare studii suplimentare pe eșantioane mari de copii pentru ameliorarea diagnosticului, prognosticului și tratamentului acestor patologii [27].

Se menționează că la copiii cu EN ușoară rezultatul neuropsihic este constant pozitiv, iar la cei cu formă severă – constant negativ. Cu toate acestea, în EN moderată se formează un grup mai eterogen cu privire la rezultat. Până în prezent, studiile neuropsihologice au avut rezultate ambigue referitor la copiii cu EN moderată. Unii cercetători estimează rate de hiperactivitate crescută și autism la copiii cu EN moderată sau severă [24]. Datele altor studii sunt controversate și sugerează rate variate ale dificultăților de genul tulburărilor de neurodezvoltare.

Studii estimative ale predictorilor TR ale SNC, în special PC, notifică importanța utilizării unor scale de măsurare a neurodezvoltării și sugerează necesitatea studiilor suplimentare în acest domeniu [30, 31].

EN contribuie la declanșarea unei serii de reacții celulare și biochimice marcate de stresul oxidativ (SO) [14]. La n.n. la termen cu EHIP, SO se reflectă printr-o cascadă progresivă excitotoxică, care se desfășoară în creier după anoxie [11]. Markerii SO testați în sângele din cordonul ombilical constituie un instrument util în identificarea copiilor cu risc de acumulare a radicalilor liberi, sistemele antioxidante jucând un rol-cheie în patogeneza EN [8], iar neuroinflamația stă la baza fiziopatologiei prejudiciului creierului, indiferent de etiologia bolii [32, 33]. În pofida cercetărilor realizate în ultimele două decenii, se pare că intervențiile pentru prevenirea sau ameliorarea leziunilor creierului nu sunt cunoscute [33].

Examinările imagistice și electroencefalografice, capabile să detecteze ecodenșități în structurile ventriculare sau periventriculare și trasee EEG specifice, sunt importante în aprecierea intensității gradului de severitate al LCP HI și a prognosticului acestora [34, 35], însă aceste rezultate, deseori sunt insuficiente pentru confirmarea diagnosticului. Se propune efectuarea studiilor prospective pentru o mai bună înțelegere a prognosticului EN, deoarece prejudicierea ganglionilor bazali/talamici, de exemplu, este extrem de predictivă pentru problemele neuromotorii și cognitive majore [36]. EEG standardizată și EEG de amplitudine integrată sunt necesare în EN HI la etape timpurii [35, 37]. Metodele electrofiziologice permit aprecierea prognosticului, în caz de impedimente în evaluarea clinică sau imagistică [27]. Corectitudinea diagnosticului evolutiv și încadrarea într-o clasificare etiopatogenetică a LCP HI necesită investigații pe termen lung, în special în formele ușoare sau moderate [7].

Conceptul că creierul în curs de dezvoltare este mult mai sensibil la prejudiciu a fost contestat anterior. În prezent există dovezi substanțiale, atât pe modelele animale, cât și pe cele clinice, care confirmă acest concept [38]. Procesele neuroplastice, ghidate de FN, care includ maturarea, diferențierea și organizarea neuronală, mielinizarea și sinaptogeneza, sunt studiate insuficient. Înțelegerea mecanismelor de recuperare și reabilitare este importantă, iar cercetarea noilor intervenții pentru sporirea calității vieții copiilor cu LCP HI este promițătoare. Se propune instituirea studiilor de cohortă, pentru a înțelege mai bine rezultatele finale ale acestor patologii [39]. Sunt în curs de cercetare datele despre gradul modificărilor țesutului cerebral și rolul mecanismelor compensatorii asupra proceselor de plasticitate neurofiziologică și neuroanatomică, precum și asupra proceselor de recuperare [40]. Investigațiile complexe din domeniul neuroplasticității au scopul de a găsi modele care vor preveni afectarea și moartea celulelor nervoase, condiționate de diverși factori patologici [13, 14]. În ultimii ani, se efectuează studii importante asupra substanțelor implicate în leziunile cerebrale, în special, asupra FN [41]. Însă mecanismele de acțiune și efectele terapeutice ale FN sunt cunoscute insuficient [42].

Cunoașterea naturii, prognosticului și modurilor de a trata LCP HI la copiii n.n. în ultimii ani s-a ameliorat. O direcție nouă a terapiilor preventive ale PC este nanomedicina, precum și livrarea unor agenți promotori pentru regenerarea creierului [32]. Rolul strategiilor neuroprotectoare în prevenirea prejudiciului adus celulelor nervoase este studiat incomplet [43]. Neuroinflamația și SO au un rol incontestabil în dezintegrarea factorilor neuroprotectori [13]. Sunt căutate metode de tratament adjuvant, care vor spori efectele terapiilor existente și vor îmbunătăți supraviețuirea n.n. la termen cu LCP [11, 42]. Studii recente asupra neuroplasticității au demonstrat valoarea FN, ca răspuns la neuroreabilitare la pacienții adulți [44, 45], ceea ce reprezintă o oportunitate în intervențiile timpurii după un eveniment anoxic, cu scop de reducere a leziunilor creierului [45]. Însă, majoritatea modelelor de bază sunt cercetate în condiții experimentale. În ciuda numărului mic de cercetări umane, datele existente sprijină o majoritate covârșitoare de idei despre existența unui tratament neuroprotector al bolilor SNC. Totuși, mecanismele moleculare de bază asupra FN și calea finală comună de prevenție a degradării neuronale rămân neclare [41, 46].

În pofida acestor constatări, se anunță prezența multor abordări nevalorificate în vederea perfecționării conceptului etiopatogenic, a diagnosticului, a clasificării și, în măsură importantă, a tratamentului leziunilor cerebrale perinatale și al tulburărilor reziduale ale SNC la copii.

Problema abordată vizează studierea frecvenței tulburărilor reziduale ale SNC, mecanismelor neuropatologice și diagnosticului evolutiv al leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemic, a rolului și influenței factorilor neurotrofici asupra funcțiilor creierului în normă și în patologie, elaborarea modelelor predictive pentru prognosticarea tulburărilor reziduale ale SNC și analizarea unor modele terapeutice neuroprotectoare.

Scopul lucrării. Elucidarea unor laturi etiopatogenetice privind unele procese neuroimune și a particularităților clinico-paraclinice evolutive ale tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copiii cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice, cu scop de optimizare a diagnosticului clinic, prognosticului și managementului terapeutic.

În conformitate cu scopul stipulat, au fost trasate următoarele **obiective**:

1. Identificarea profilului cauzal și factorilor de risc în dezvoltarea tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copiii cu antecedente de leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice.

2. Structurarea și etapizarea diagnozelor sindromologice și cronologice ale leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice și tulburărilor reziduale în funcție de vârstă și de gradul de severitate a afectării sistemului nervos central.

3. Estimarea factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF) odată cu avansarea în vârstă la copiii sănătoși și la cei cu leziuni cerebrale perinatale cu grad variat de severitate.

4. Determinarea existenței unei legături între factorii neurotrofici (BDNF și CNTF) și manifestările clinico-paraclinice evolutive ale leziunilor cerebrale perinatale și tulburărilor reziduale ale SNC.

5. Elaborarea algoritmului de conduită și optimizarea managementului terapeutic al tulburărilor reziduale, prin intermediul analizei fiziopatologiei leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice.

6. Identificarea variabilelor implicate în dezvoltarea encefalopatiilor neonatale hipoxic-ischemice și elaborarea unor modele analitice, în vederea prognozării eventualelor leziuni cerebrale perinatale și tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copii.

Metodologia cercetării științifice s-a întemeiat pe clasificarea prezentă a encefalopatiilor neonatale și tulburărilor reziduale ale SNC, elucidate în „Clasificarea statistică a bolilor și a problemelor de sănătate înrudite”, revizia a zecea, modificările australiene (ICD-10-AM) [23], ghidul Asociației de Neonatologie din România „Urmărirea nou-născutului cu risc pentru sechele neurologice și de dezvoltare” [47], pe conceptul fiziopatologic, de diagnostic actual al encefalopatiilor neonatale și tulburărilor reziduale ale SNC elucidat în multe surse actuale din literatura de specialitate. Studiul complex clinico-paraclinic, retrospectiv-prospectiv tip caz-control a fost realizat în baza unui chestionar special structurat, în care au fost înregistrate rezultatele examenelor clinice, paraclinice și rezultatele examinărilor speciale. Ca suport pentru studierea frecvenței tulburărilor reziduale au fost folosite datele de la Centrul Național de Management în Sănătate. Datele au fost analizate utilizând programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc) și EXCEL, cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Analiza statistică a fost aplicată pentru estimarea corelațiilor dintre datele etiologice, patofiziologice și clinico-paraclinice ale leziunilor cerebrale hipoxic-ischemice și influența unor factori studiați, predictivi pentru dezvoltarea sechelelor neurologice.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost realizat un studiu complex, clinico-paraclinic, retrospectiv-prospectiv caz-control cu scopul aprecierii particularităților clinice, neurofiziologice, neuroimagistice și neuroimune evolutive ale copiilor cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice, pentru depistarea tulburărilor reziduale ale SNC în etape timpurii. Au fost utilizate metode unificate, recomandate de instituțiile internaționale, precum și cele aplicate cu scop științific pentru estimarea aspectelor patogenetice ale bolii și ameliorarea tratamentului acestora. Rezultatele obținute reflectă caracteristicile clinico-paraclinice cronologice ale leziunilor cerebrale perinatale, aspectul evolutiv al diagnozelor sindromologice și nosologice, exprimate prin tulburări reziduale minore sau majore. Studiul retrospectiv a permis evaluarea aspectelor etiologice ale leziunilor cerebrale perinatale și

aprecierea factorilor de risc ai tulburărilor reziduale ale SNC. Analiza matematică a factorilor de risc în baza calculelor integrative individualizate a permis aprecierea variabilelor responsabile de probabilitatea maladiei, avantajând terapiile neuroprotectoare, precum și profilaxia tulburărilor reziduale în etape timpurii. Originalitatea științifică constă în durata studiului prospectiv realizat timp de 60 (48±12) luni, ceea ce a permis acumularea de dovezi privitor la frecvența tulburărilor reziduale printre copiii cu leziuni cerebrale hipoxic-ischemice; evaluarea riscurilor și a simptomelor clinice timpurii esențiale pentru predicția tulburărilor reziduale; evaluarea în dinamică a parametrilor clinico-paraclinici (neurofiziologici, neuroimagingistici, neuroimuni) la copiii cu leziuni cerebrale perinatale, cu scop de apreciere a timpului rezonabil pentru stabilirea diagnosticului nosologic în baza conceptului continuumului tulburărilor reziduale. Utilizarea testelor de dezvoltare și a examenului-screening a permis determinarea particularităților clinice evolutive ale leziunilor cerebrale perinatale în funcție de gradul de afectare a SNC și includerea copiilor în grupuri de urmărire pe termen lung, favorizând managementul acestor pacienți. În premieră în Republica Moldova au fost apreciați biomarkerii neuronali (BDNF și CNTF) odată cu avansarea în vârstă la copiii sănătoși și la cei cu leziuni cerebrale hipoxic-ischemice cu diverse grade de severitate a leziunii. De asemenea, originalitatea științifică constă în găsirea unor corelații între valorile serice ale factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF) și vârsta copilului, severitatea leziunii, specificul manifestărilor clinice, sindroamelor și diagnozelor neurologice, modificărilor imagistice și neurofiziologice. Rezultatele studiului au oferit un potențial de înțelegere a aspectelor fiziopatologice ale leziunilor cerebrale hipoxic-ischemice și date noi privind rolul factorilor neurotrofici în evoluția clinică de durată a tulburărilor reziduale, complinirea prognosticului și avantaje de intervenție terapeutică neuroprotectoare în etapele timpurii. S-au adus dovezi coerente și originale privind aspectele patogenetice ale leziunilor cerebrale perinatale, rolul factorilor neurotrofici în susținerea proceselor de neurodezvoltare și de biomarkeri ai leziunii neuronale. Explorarea clinico-paraclinică complexă cronologică în rândul copiilor cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice a permis promovarea viziunii continuumului tulburărilor reziduale și elaborarea clasificării acestora în baza mai multor criterii, ceea ce va ameliora diagnosticarea, formarea prognosticului și susținerea terapiilor neuroprotectoare ale acestor patologii.

Rezultatele principale noi pentru știință și practică obținute în cadrul cercetării științifice actuale constau în determinarea ponderii factorilor de risc implicați în declanșarea encefalopatiilor perinatale hipoxic-ischemice prin analizarea variabilelor folosind metoda regresiei logistice, cu scopul calculării individualizate a riscului de dezvoltare a leziunii. În premieră a fost elaborată o clasificare a tulburărilor reziduale (ontogenetic relativ-independente și ontogenetic relativ-dependente), care aprofundează și lărgeste conceptul continuumului perioadelor de neurodezvoltare și dereglărilor reziduale corespunzătoare; sistematizarea sindroamelor neurologice la vârsta de sugar și de copil mic, evaluarea diagnozelor cronologice și corelarea severității sindromului neonatal cu diagnosticul evolutiv la vârsta de 3–5 ani; abordarea aspectelor patogenetice ale leziunilor cerebrale prin aprecierea nivelurilor serice ale factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF), acestea fiind corelate cu gradul de severitate a leziunii, avansarea în vârstă a copilului, severitatea sindromului neurologic, specificul modificărilor

neurofiziologice, neuroimagistice și tipul tulburărilor reziduale; aprecierea rolului lor de biomarkeri ai neurodezvoltării și ai leziunii neuronale; implementarea metodelor de evaluare neuropsihică, implementarea metodelor de diagnostic timpuriu neinvaziv (neuroimun), ceea ce a permis precizarea simptomatologiei clinice timpurii și găsirea unor verigi patogenetice importante în aprecierea neurodezvoltării și în formarea noilor viziuni privind optimizarea diagnosticului, prognosticului și managementului terapeutic al tulburărilor reziduale.

Semnificația teoretică constă în fundamentarea cunoștințelor privind corelațiile dintre modificările clinice, statusul neuroimun, morfofuncțional și neurofiziopatologic la copiii cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice, urmate de tulburări reziduale, bazându-se pe conceptul continuumului neurodezvoltării. S-au obținut date noi despre rolul factorilor etiologici, corelațiile sindromului neonatal, a gradului de severitate al leziunii și a semnelor clinice timpurii cu severitatea tulburărilor reziduale, precum și date despre contribuția examinărilor paraclinice în etapele timpurii ale bolii la stabilirea diagnosticului. A fost identificată valoarea variabilității anomaliilor electro-encefalografice și tablourilor imagistice în funcție de gradul de severitate a leziunii cerebrale. În premieră în Republica Moldova au fost obținute date noi privind rolul factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF) ca biomarkeri ai neurodezvoltării (la copilul sănătos și la cel cu probleme neurologice) și ai gradului de suferință a SNC în leziunile cerebrale perinatale. A fost apreciată corelația nivelurilor scăzute ale factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF) cu modificările bioelectrice și morfofuncționale ale SNC, cu gradul de maturizare a SNC și de severitate a leziunii, cu sindroamele neurologice și diagnosticul cronologic. A fost confirmată valoarea predictivă a acestor factori în prognosticul la distanță al leziunilor cerebrale perinatale, constituind un argument solid în favoarea elaborării strategiilor de prevenție a handicapului neuropsihomotor prin administrarea terapiilor neuroprotectoare în etapele timpurii și tardive ale bolii. Rezultatele obținute au permis completarea datelor privind fiziopatologia leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice și sprijinirea unei viziuni privind continuitatea tulburărilor reziduale, date importante pentru optimizarea diagnosticului evolutiv și susținerea terapiilor neuroprotectoare, constituind un sprijin puternic pentru studiile de perspectivă în domeniul cunoașterii proceselor de neurorecuperare.

Valoarea aplicativă a lucrării. Pentru efectuarea unui bilanț al factorilor de risc în dezvoltarea tulburărilor reziduale, au fost apreciate variabilele esențiale care influențează remodelarea țesutului cerebral și au un rol important în evoluția leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice, suplimentând informațiile privind acest domeniu. A fost propus un chestionar de evaluare a factorilor de risc ai tulburărilor reziduale ale SNC, avantajând profilaxia patologiilor neurologice printre copii și calcularea individualizată a probabilității de dezvoltare a maladiei. S-au identificat simptomele clinice timpurii, suplinite cu examinări paraclinice, în vederea depistării la timp a riscului de tulburări reziduale. A fost elaborată clasificarea tulburărilor reziduale în cadrul continuumului perioadelor de neurodezvoltare a copilului, ceea ce permite optimizarea procesului de diagnostic și celui terapeutic, cu sporirea esențială a efectelor neurorecuperării. În procesul aprecierii eficacității tratamentului în diferite perioade de neurodezvoltare, se recomandă aplicarea

indicelui beta (β), ce reflectă dereglările pre-/posttratament, comparativ cu indicii corespunzători la persoanele sănătoase. Au fost elaborate chestionare, algoritme de diagnostic, de conduită și de management, precum și recomandări practice privind aspectele etiopatogenetice, optimizarea diagnosticului evolutiv și rentabilizarea terapiilor neuroprotectoare ale leziunilor cerebrale hipoxic-ischemice. Au fost apreciați biomarkerii neurodezvoltării și prejudiciului neuronal (BDNF și CNTF), semnificația lor patogenetică, clinică, de diagnostic și terapeutică. Au fost analizate elementele predictive pentru diagnosticul pozitiv al tulburărilor reziduale și aduse argumente științifice în susținerea terapiilor neuroprotectoare în etape timpurii.

Aportul personal al autorului în elaborarea lucrării. Elaborarea conceptului desfășurării studiului, selectarea metodelor de cercetare, colectarea materialului clinic, elaborarea chestionarului și fișelor-cod pentru fiecare pacient, procesarea anchetelor de protocol, participarea nemijlocită la evaluarea diagnosticului clinic, colectarea și evaluarea analizelor de laborator, precum și a procedurilor de investigații paraclinice de diagnostic și tratament, analiza curentă, analiza statistică a tuturor materialelor acumulate, procesarea statistică și comentariile evidențelor, în final, structurarea și redactarea tezei au fost nemijlocit realizate de către autor.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere

1. Profilul cauzal al leziunilor perinatale hipoxic-ischemice și al tulburărilor reziduale este asociat cu o multitudine de condiții etiologice, cu incriminarea a 3 tipuri de factori: ante-, intra- și postnatali, care deseori se suprapun sau rămân necunoscuți.

2. Cunoașterea aspectelor fiziopatologice complexe ale encefalopatiilor perinatale hipoxic-ischemice, ce reflectă influența factorilor de risc, rezultând în activarea unei serii de reacții patologice cu complicații neurologice de durată.

3. Importanța valorii de diagnostic a unor biomarkeri neuronali în cunoașterea aspectelor patogenetice și diagnosticarea timpurie a disfuncțiilor neuropsihice la copiii cu leziuni cerebrale perinatale.

4. Factorii neurotrofici (BDNF și CNTF) participă în procesele de neurodezvoltare în condiții normale și oferă un potențial de înțelegere a proceselor patologice care au loc în SNC.

5. Deficitul de BDNF și CNTF, ca rezultat al stresului oxidativ, condiționează insuficiența asigurării trofice a țesutului cerebral, ceea ce constituie un potențial valoros pentru studierea mecanismelor patologice ale proceselor de neurodezvoltare și neurorecuperare în leziunile cerebrale perinatale.

6. Tabloul clinic al leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice se manifestă în funcție de specificul factorilor de risc, dereglărilor fiziopatologice ale SNC, dar și de profilul dereglărilor neuroimune – verigi patogenetice care sunt studiate incomplet.

7. Semnele și simptomele leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice se dezvoltă treptat, iar rezultatele neuropsihice și motorii evoluează în timp. Este studiată incomplet dinamica și continuitatea sindroamelor neurologice în leziunile cerebrale perinatale de grad ușor și grad mediu.

8. Bilanțul unor parametri clinici, neurofiziologici, neuroimagistici și neuroimuni ca biomarkeri ai gradului de maturizare și lezare neuronală în etape timpurii ale encefalopatiilor neonatale este valoros pentru predicția tulburărilor

reziduale și constituie o direcție prioritară în estimarea diagnosticului evolutiv și prognosticului leziunilor cerebrale perinatale.

9. Optimizarea diagnosticului și a tratamentului tulburărilor reziduale la copiii cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice sporește esențial în baza analizei tulburărilor reziduale în viziunea elaborată conform conceptului continuumului perioadelor de neurodezvoltare a copilului.

10. Conduita terapeutică a copiilor cu leziuni cerebrale perinatale cu aplicarea metodelor neuroprotectoare în prezent este susținută, însă întâlnește anumite obstacole metodologice, ceea ce ridică riscul dezvoltării consecințelor neurologice și consolidează direcțiile terapeutice de cercetare prioritare.

11. Utilizarea în practica științifică a procedeeleor de diagnostic neuroimun ca metodologii de alegere, cu scop de determinare a gradului de maturizare și de severitate a leziunii SNC în procesele hipoxic-ischemice, reprezintă o opțiune semnificativă în ameliorarea diagnosticului, prognosticului și sprijinirea terapiilor neuroprotectoare ale leziunilor cerebrale perinatale și tulburărilor reziduale.

Implementarea rezultatelor științifice obținute în cadrul studiului științific, aplicarea metodelor complexe de diagnostic și a recomandărilor de tratament au avut loc în Clinica de Neurologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP Spitalul clinic municipal nr. 1 și în procesul didactic postuniversitar al medicilor-rezidenți neurologi, neurologi-pediatri, pediatri și de alte specialități ale ciclurilor conexe disciplinei „Neurologie pediatrică”; al medicilor-neuropediatri, pediatri, medicilor de familie în procesul de educație continuă la Departamentul „Pediatrie” al USMF „Nicolae Testemițanu”. Au fost înregistrate 10 acte de implementare a rezultatelor.

Aprobarea rezultatelor științifice. Aprobarea temei tezei a avut loc în cadrul ședinței Consiliului Științific al IP USMF „Nicolae Testemițanu”, proces-verbal nr. 7 din 12 septembrie 2008. Materialele monografiei „Dezvoltarea neuropsihică și evaluarea neurologică a sugarului și copilului de vârstă mică” au fost aprobate pentru publicare de Consiliul Științific al IP USMF „Nicolae Testemițanu”, proces-verbal nr. 6 din 02.10.2014. Rezultatele tezei au fost aprobate în cadrul: ședinței Departamentului „Pediatrie” al IP USMF „Nicolae Testemițanu” din 17.11.2015, proces-verbal nr. 4; Seminarului Științific de Profil al IMSP Institutul Mamei și Copilului din 17.02.2016, proces-verbal nr. 21; și Seminarului Științific de Profil al IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din 18.03.2016, proces-verbal nr. 1. Materialele tezei au fost raportate în cadrul diferitor foruri științifice: Congresul al 11-lea al Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS), Bruxelles, Belgia, 2007; Congresul al 12-lea al EFNS, Spania, Madrid, 2008; Conferința internațională de inventică „Pro Invent”, Cluj-Napoca, România, 2008; Salonul cercetării și invențiilor – Iași 600, România, 2008; Conferința internațională a Uniunii Medicale Balcanice, Chișinău, Moldova, 2008; Conferința internațională de inventică „Pro Invent”, Cluj-Napoca, România, 2009; Salonul cercetării și invențiilor ieșene, Iași, România, 2009; Simpozionul al XI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor Iași – Chișinău, România, 2009; Expoziția Internațională specializată „Infoinvent”, Chișinău, Moldova, 2009; Congresul al XI-lea al SNPCAR, Târgu Mureș, România, 2010; Congresul al 14-lea al EFNS, Geneva, Elveția, 2010; Conferința internațională de inventică „Pro Invent”, Cluj-Napoca, România, 2010; Salonul cercetării și

invențiilor ieșene, România, 2010; Zilele USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 2010; Conferința Internațională Chișinău–Iași, 2011; Congresul al V-lea al EFNS, Budapesta, 2011; Congresul al XII-lea al SNPCAR, Brașov, România, 2011; Școala medicală pediatrică, I ed., Iași, România, 2012; Congresul al XIII-lea al SNPCAR, Piatra Neamț, România, 2012; Conferință Națională, „Zilele Pediatriei Ieșene”, Iași, România, 2012; Congresul al VI-lea al Pediatriilor și Neonatologilor din RM (cu participare internațională), Chișinău, Moldova, 2013; Conferința pediatrică „Actualități în pediatrie” (cu participare internațională), Chișinău, Moldova, 2013; Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 2013; Școala medicală pediatrică cu participare internațională, Iași, România, 2013; Congresul al XIV-lea al SNPCAR, Alba-Iulia, România, 2013; Congresul al V-lea al Federației Pediatriilor Țărilor CSI, Chișinău, Moldova, 2013; Simpozionul Internațional Iași – Chișinău, Iași, România, 2013; Conferință națională (cu participare internațională) „Actualități în pediatrie”, Chișinău, Moldova, 2014; Practica medicală în domeniul bolilor rare la copii în RM în direcția standardelor europene de îngrijire (conferință cu participare internațională), Chișinău, Moldova, 2014; Școala medicală pediatrică (cu participare internațională), Iași, România, 2014; Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 2014; Congresul al 18-lea al EFNS, Istanbul, Turcia, 2014; Congresul al XV-lea al SNPCAR, Sinaia, România, 2014; Școala Medicală Pediatrică, Iași, România, 2015; al 31-lea Congres Internațional de Epilepsie, Istanbul, Turcia, 2015; Congresul al V-lea al Neurologilor din RM cu participare internațională și Simpozionul al XIV-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor Chișinău–Iași, 2015; Conferința științifică anuală jubiliară a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 2015.

Publicațiile la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 72 de lucrări științifice, inclusiv o monografie monoautor, 6 articole în reviste științifice din străinătate recunoscute, 8 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil (Categorie B), 18 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil (Categorie C), 1 articol în reviste științifice internaționale cotate SCOPUS, 1 articol la forurile științifice naționale, 20 de rezumate incluse la forurile științifice internaționale, 7 rezumate la forurile științifice naționale cu participare internațională, 7 brevete de invenții, 2 protocoale naționale, 1 lucrare științifico-metodică și didactică. 26 din publicațiile menționate sunt cu titlu de monoautorat.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 241 de pagini de text de bază, procesate la calculator, și include adnotări în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 297 titluri și 23 de anexe. Materialul iconografic conține 34 de tabele, 86 de figuri.

Cuvinte-cheie: encefalopatii neonatale, hipoxic-ischemic, tulburări reziduale, factori neurotrofici, BDNF, CNTF, neurodezvoltare.

CONȚINUTUL TEZEI

1. PARTICULARITĂȚILE TULBURĂRILOR REZIDUALE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ÎN FUNCȚIE DE ETIOLOGIE

Acest capitol evidențiază sinteza datelor din literatură referitor la reperle conceptuale ale prevalenței EN (în special HI) și complicațiilor sale asupra SNC. Se analizează viziunile conceptuale contemporane privind aspectele generale ale LCP și TR ale SNC, date despre morbiditatea sporită care însoțește coexistența acestor entități. Sunt elucidați factorii cauzali corelați cu riscul dezvoltării LCP și TR ale SNC la copiii cu EN HI, suportul informațional din cercetările fundamentale privind efectele acestor patologii asupra SNC și interacțiunile acestora cu diverse laturi fiziopatologice, patogenetice și clinice ale LCP. Este elucidat impactul FN în patogenza LCP și a consecințelor sale, precum și rolul lor asupra mecanismelor fiziopatologice și markerilor de prognostic al TR ale SNC, constituind o valoare teoretică și clinică relevantă. Au fost analizate elementele predictive și prognostice responsabile de dezvoltarea LCP și TR ale SNC. Prin prisma abordărilor științifice contemporane s-a încercat soluționarea unor probleme în domeniul TR ale SNC legate de factorii predictivi și de prognostic, unele mecanisme patogenetice, diagnosticul evolutiv și perspectivele terapeutice ale acestora.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a studiului: grupul de cercetare, etapele și designul studiului

Studiul de tip retrospectiv și prospectiv, nerandomizat, de cohortă caz-control a fost realizat la Clinica de Neuropediatrie a Departamentului Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu” la copiii cu LCP HI, care prezentau un risc crescut de dezvoltare a TR ale SNC, pe perioada 01.01.2003 – 31.12.2013. Pacienții cu vârste între 1 și 3 luni, înrolați în studiu, au fost urmăriți în medie până la 60 (48 ± 12) luni. Având în vedere că studiul a fost efectuat asupra minorilor, acordul informat în scris a fost obținut de la unul dintre părinții copilului.

Cercetarea științifică a fost realizată consecutiv în câteva etape. Inițial a fost elaborat un chestionar, care a fost completat cu date despre pacienți. În următoarea etapă au fost formate grupuri de lucru prin examinarea copiilor cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 luni, cărora li s-au aplicat teste conform chestionarului. În funcție de rezultatele testelor, copiii au fost divizați în două loturi: L_1 (grupul de cercetare) – 1036 copii cu LCP și L_0 (grupul de control) – 334 copii „practic sănătoși”. Copiii din grupul L_1 de cercetare au fost repartizați în funcție de severitatea LCP: gradul I (L_{1A}) – 422, gradul II (L_{1B}) – 310, gradul III (L_{1C}) – 304 copii.

Criteria de includere a pacienților în studiu:

1. Copii cu vârsta de 1–3 luni, VG la naștere >37 săptămâni, cu anamneză pozitivă de EN gradele I, II, III: scor Apgar <7 puncte, confirmate cu cele 3 grade ale EN în conformitate cu Scala Sarnat.

2. Pacienți înrolați în studiu în conformitate cu criteriile reglementate de documentul de consens: CIM (revizuirea a X-a, 1992) și ICD-10-AM 2002 [23, 69],

în categoria celor diagnosticați cu EN gradele I, II, III și urmate de „Tulburări de dezvoltare” (F80-F89), „Paralizie cerebrală” (G80), „Epilepsie structurală” (G40) și „Tulburări mentale și de comportament” (F00-F99) în perioada de recuperare etc.

3. Pacienți cu o electrocardiogramă normală.

Criteria de excludere din studiu:

1. Sindroame genetice, boli neurodegenerative, cromozomiale și demielinizante ale SNC; afecțiuni sistemice, maladii ale țesutului conjunctiv, maladii metabolice și toxice ale SNC precizate în primele 3 luni de viață, infecții intrauterine și postnatale, istoric de malignitate; istoric de rezultate pozitive la testele serologice pentru virusul hepatitei B, C și HIV;

2. Comorbidități cardiovasculare, hepatice, metabolice, renale neechilibrate, leucopenie;

3. Boli acute ale organelor interne în momentul inițierii studiului.

4. Cercetarea a fost concepută și realizată consecutiv în 2 studii. **Studiul I** de tip prospectiv transversal, nerandomizat, analitic caz-control a inclus 1036 de copii cu anamneză pozitivă de EN HI de gr. I, II și III (75,6±1,16%), selectați din secțiile de Psihoneurologie ale IMSP IMC, IMSP SCM nr. 1 și ambulatoriu. Lotul de control (L_0) a inclus 334 (24,4%; 95_{CI} 23,24-25,56) copii „practic sănătoși”. Vârsta medie de supraveghere – 60 (48±12) luni. Designul studiului I este redat în figura 2.1.

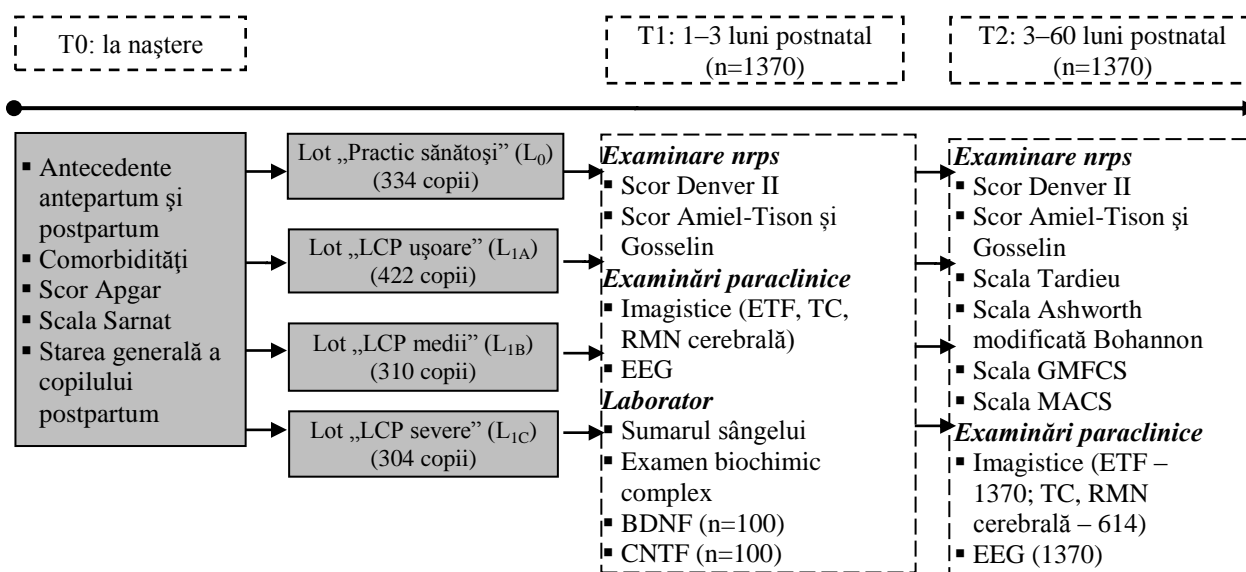


Fig. 2.1. Designul studiului transversal

Diagnozele evolutive (3–5 ani) apreciate pe parcursul perioadei de supraveghere sunt prezente în tabelul 2.1.

Studiul II (clinic controlat) a fost realizat pe 100 copii (selectați din grupul general de studiu) înrolați la 1–3 luni, în funcție de gradul de afectare a SNC în perioada neonatală (date retrospective) (figura 2.2), și a inclus cercetarea concentrațiilor serice ale FN BDNF și CNTF (markeri neuronali) la 1–3 și la 12 luni. S-a constatat o corelație puternică negativă a nivelurilor serice scăzute ale BDNF și CNTF (apreciate la 1–3 luni) cu gradul de severitate a LCP, predictive pentru TR la distanță. Nivelurile serice scăzute moderat au corelat cu TR minore, iar cele scăzute semnificativ – cu EP și PC ($p < 0,001$).

Tabelul 2.1. Diagnoze evolutive confirmate pe parcursul perioadei de studiu

Diagnoze (la 3-5 ani)	Gr. I (n=422)		Gr. II (n=310)		Gr. III (n=304)		Total (n=1036)	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)
S	155	36,7±2,35	91	29,4±2,59	-	-	246	23,7±1,32
TR	267	63,3±2,35	219	70,6±2,59	304	-	790	76,3±1,32
PC total:	-	-	25	8,1±1,55	247	81,3±2,24	272	26,3±1,37
PC f EP	-	-	7	28,0±8,98	103	33,9±2,71	110	10,6±0,96
EP total:	-	-	66	21,3±2,33	175	57,6±2,83	241	23,3±1,31
EP f PC	-	-	48	15,5±2,05	31	10,2±1,74	79	7,6±0,82
PC cu EP	-	-	18	72,0±8,98	144	47,4±2,86	162	15,6±1,13
Alte TR:	267		146	47,1±2,84	26	8,6±1,60	439	42,4±1,54
TMU			48	15,5±2,05	26	8,6±1,60	74	7,1±0,80
TAH	119	28,2±2,19	31	10,0±1,70			150	14,5±1,09
TLC	51	12,1±1,59	18	5,8±1,33			69	6,7±0,77
TC	86	20,4±1,96	17	5,5±1,29			103	9,9±0,93
BTC	11	2,6±0,78	13	4,2±1,14			24	2,3±0,47
TT	-	-	19	6,1±1,36			19	1,8±0,42

Notă: S – sănătos, TR – tulburări reziduale, PC – paralizie cerebrală, PC f EP – paralizie cerebrală fără epilepsie, EP – epilepsie, EP f PC – epilepsie fără paralizie cerebrală, PC cu EP – paralizie cerebrală cu epilepsie, TMU – tulburări motorii ușoare, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, TC – tulburări comportamentale, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri.

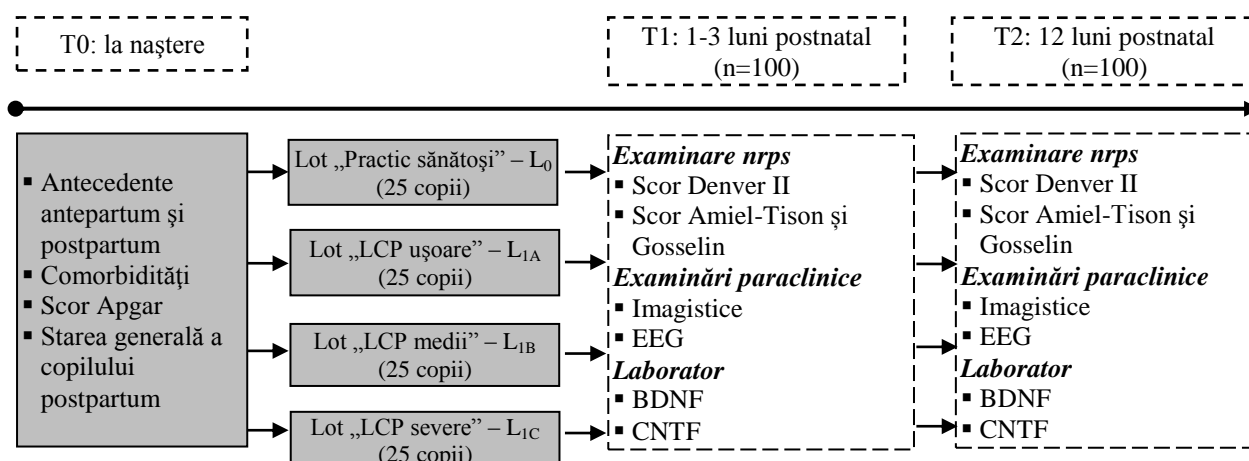


Fig. 2.2. Designul studiului 2 (clinic controlat)

2.2. Metodele de evaluare a neurodezvoltării utilizate în studiu

Metodele generale de cercetare utilizate au fost următoarele:

1. Metoda clinică;
2. Metode instrumentale (electroencefalografică, imagistică);
3. Metode de apreciere a factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF);
4. Metoda statistico-matematică.

Metodele și sursele de acumulare a datelor primare:

1. Centrul Național de Management în Sănătate;
2. Chestionarul structurat din 8 compartimente;
3. Datele fișelor de observație a lăuziei, sarcinii și travaliului;
4. Datele fișelor de ambulatoriu.

Examenul clinic a inclus:

1. **Scorul Denver II** (a permis evaluarea evolutivă a performanțelor profesional-sociale, motor fin-adaptiv, limbaj, motor-grosier, comportamentul global);
2. **Examenul neurologic după Amiel-Tison și Gosselin;**

3. *Măsurarea tonusului muscular* (scala Ashworth modificată Bohannon);
4. *Evaluarea intensității reflexului de întindere* (scala Tardieu);
5. *Reflexele complexe de postură*;
6. Utilizarea *Sistemului de Clasificare a Funcției Motorii grosiere*;
7. *Manual Ability Classification System* (MACS);
8. *Testul de inteligență* (coeficientul IQ).

2.3. Explorările imunoenzimatică utilizate în studiu (studiul factorilor neurotrofici)

Folosind metoda imunoenzimatică au fost apreciate concentrațiile serice ale BDNF și CNTF la copiii „practic sănătoși” și la cei cu LCP la 1–3 luni și la 12 luni. Analiza imunoenzimatică ELISA s-a efectuat la analizatorul imunologic STAT FAX-303 (SUA, 2005).

Valorile medii de referință ale BDNF apreciate la copiii sănătoși au fost următoarele: la 1–3 luni – 1004,33 pg/mL (95CI 1003,97-1004,69) și la 12 luni – 1019,92 pg/mL (95CI 1018,63-1021,21). Parametrii urmăriți au prezentat valori <1004,33 pg/mL la vârsta de 3 luni și <1019,92 pg/mL la 12 luni.

Valorile medii de referință ale CNTF apreciate la copiii sănătoși au fost următoarele: la 1–3 luni – 8,1±0,08 pg/mL (95_{CI} 8,02-8,18) și la 12 luni – 9,6 pg/mL (95_{CI} 9,54-9,66). Parametrii urmăriți au prezentat următoarele valori: <8,1 pg/mL la vârsta de 3 luni și <9,6 pg/mL la 12 luni. Concentrațiile BDNF și CNTF sunt corelate cu gradele de severitate a TR.

2.4. Metodele imagistice de diagnostic la copii

1. *Ecografia transfontanelară (ETF)* fiind o investigație de rutină, a fost efectuată la toți copiii din grupul studiat la 3, 6 și 12 luni (conform calendarului individual).

2. *Tomografia computerizată (CT)* craniană se utilizează cu scop de evidențiere a modificărilor structurale la nivelul creierului.

3. *Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN)*. În mod normal sunt măsurate două constante de relaxare țesut specifice: T1 – oferă informații anatomice și T2 – oferă detalii de diagnostic și densitate protonică.

2.5. Metodele de explorare electrofiziologică – EEG a fost efectuată la toți pacienții din studiu la 3 și 12 luni. La copiii cu probleme neurologice a fost efectuată suplimentar la 6, 24, 36... luni.

2.6. Metodele de evaluare statistică pentru analizarea rezultatelor – a fost aplicat setul de programe statistice *SPSS v1.8*, *QUANTO v1.2*, *Review Manager* (RevMan) *vl. 5.1*, *GMDR software Beta 0.9*. Au fost utilizate următoarele metode: Media aritmetică, Dispersia, Eroarea-standard (ES), Frecvența relativă, Coeficientul de corelație, Testul Student, Testul χ^2 (chi pătrat) al lui Pearson, Testul ANOVA, Testul Mann-Whitney, Regresia logistică, Sensibilitatea, Specificitatea, Curba ROC.

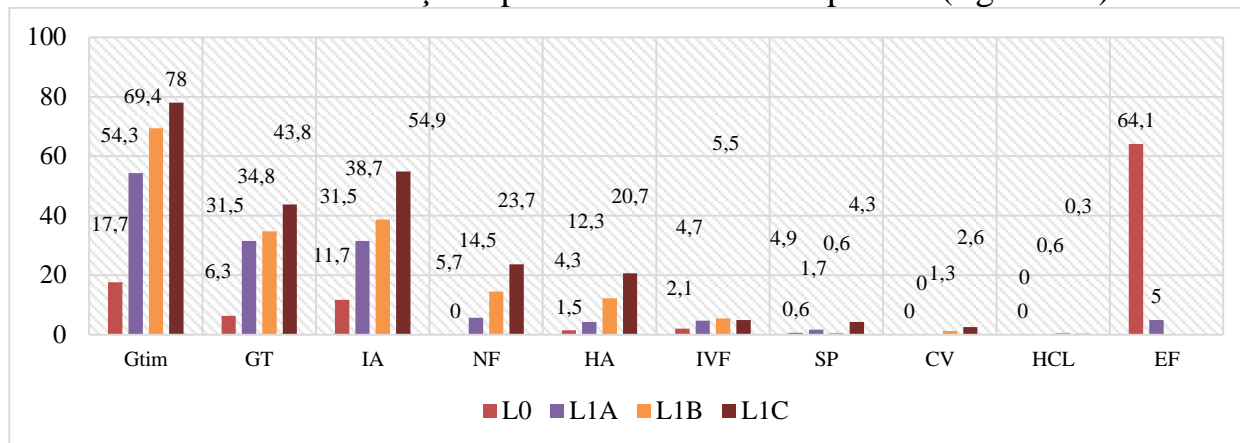
3. PROFILURILE ETIOLOGIC ȘI CLINIC EVOLUTIV

AL LEZIUNILOR CEREBRALE PERINATALE HIPOXIC-ISCHEMICE

Scopul acestui compartiment vizează elucidarea cauzelor LCP HI, studierea particularităților sociodemografice, comorbide, clinice, evoluția diagnosticului și pronosticul TR ale SNC la sugarii cu LCP în comparație cu subiecții născuți „practic sănătoși”.

3.1. Aspecte sociodemografice și cauzale în grupul copiilor cu leziuni cerebrale perinatale în perioada de nou-născut (date retrospective)

Factorii nocivi prezenți anterior sarcinii au semnificație pentru sănătatea viitorului copil, cum sunt: vârsta mamei (mame până la 19 ani – 5,3%, mame mai mari de 37 ani – 3,8%), starea materială nesatisfăcătoare – 14,9%, șomeri – 15,3%, anemia la mamă – 6,6%, pielonefrita – 3,9%, întreruperi de sarcină – 5,5%, tabagismul – 29%. Analiza stării de sănătate a mamelor în perioada sarcinii demonstrează unele diferențe cu privire la maladiile suportate (figura 3.1).



Notă: *GTim* – gestoză timpurie, *IA* – iminență de avort, *GT* – gestoză tardivă, *NF* – nefropatie, *HA* – hipertensiune arterială, *IVF* – infecții virale frecvente, *SP* – supraponderabilitate, *CV* – convulsii, *HC* – hipercolesterinemie, *EF* – evoluție fiziologică.

Fig. 3.1. Frecvența problemelor care au determinat evoluția patologică a sarcinii la mamele copiilor incluși în studiu (n=1370, %)

Analiza antecedentelor fetale din timpul sarcinii demonstrează prezența factorilor de risc crescut pentru probleme perinatale, expuse în tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Antecedente perinatale fetale în loturile de studiu (abs., %)

Antecedente perinatale	L _{1A} (n=422)		L _{1B} (n=310)		L _{1C} (n=304)		L ₀ (n=334)		p
	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	
HI	388	91,9±1,3	299	96,5±1,1	287	94,4±1,3	8	2,0±0,6	p<0,001
PP	36	8,5±1,36	73	23,5±2,41	141	46,4±2,86	9	2,7±0,89	p<0,01
PM	53	12,6±1,6	92	29,7±2,6	111	36,5±2,8	14	4,2±1,1	p<0,001
PCO	71	16,8±1,8	61	19,7±2,3	85	28,0±2,6	17	5,1±1,2	p<0,001
ILT	2	0,5±0,3	10	3,2±1,0	22	7,2±1,5	1	0,3±0,3	p<0,001
MF	6	1,4±0,6	12	3,9±1,1	14	4,6±1,2	2	0,6±0,4	p<0,001
SG	6	1,4±0,6	11	3,5±1,1	7	2,3±0,9	1	0,3±0,3	p<0,001

Notă: *HI* – hipoxie intrauterină, *PP* – patologiile placentei, *PM* – patologiile membranelor, *PCO* – patologiile cordonului ombilical, *ILT* – intervenții laborioase în travaliu, *MF* – malpoziții fetale, *SG* – sarcină gemelară.

Vârsta de gestație a copiilor incluși în studiu poate fi urmărită în tabelul 3.2.

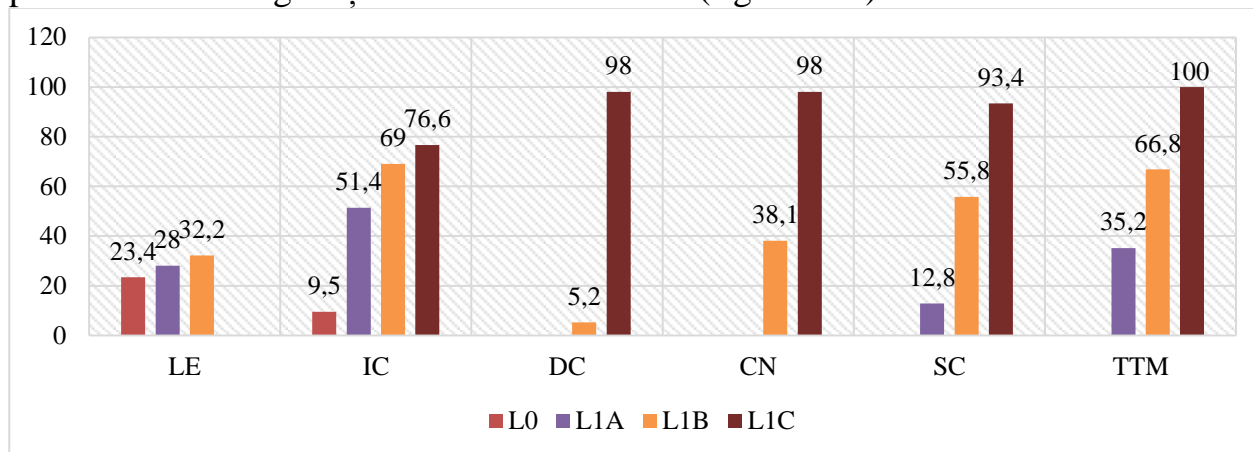
Tabelul 3.2. Vârsta gestațională la naștere în loturile de studiu (abs., %)

Vârsta gestațională (săptămâni)	L _{1A} (n=422)		L _{1B} (n=310)		L _{1C} (n=304)		L ₀ (n=334)	
	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %
37–38	-	-	27	8,7±1,6	120	39,5±2,80	-	-
38–40	405	96,0±0,96	264	85,2±2,02	179	58,9±2,82	332	99,4±0,42
>40	17	4,0±0,96	19	6,1±1,36	5	1,6±0,73	2	0,6±0,42

Copiii suspecți au fost înrolați în grupuri de urmărire neuropsihică (screeningul neurologic după Amiel-Tison și Gosselin etc.) și corecție terapeutică.

3.2. Modele predictive de calcul al riscului de apariție a leziunilor cerebrale perinatale cu rol în formarea prognosticului tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central

Sindroamele clinice din perioada de n.n. au sugerat prezența unei suferințe neurologice și au servit drept criteriu pentru aprecierea intensității gradului de suferință a SN, evocând necesitatea înrolării copiilor în grupe de urmărire pentru probleme neurologice și riscul dezvoltării TR (figura 3.2.).



Notă: LE – labilitate emoțională, IC – iritabilitate cerebrală, DC – dereglări de conștiență, CN – convulsii neonatale, SC – strabism convergent, TTM – tulburări de tonus muscular.

Fig. 3.2. Sindroamele clinice întâlnite în perioada de n.n., sugestive pentru dezvoltarea TR (%)

Formula matematică pentru calcularea regresiei logistice, o metodă de apreciere a elementelor care influențează dezvoltarea bolii, a permis să stabilim factorii de risc și variabilele care au influențat dezvoltarea LCP (tabelul 3.3) și să calculăm riscul evoluției acestora spre TR ale SNC, la fel și prognosticul lor. Asocierea tuturor variabilelor ridică un risc înalt de dezvoltare a LCP, ceea ce constituie un risc major de dezvoltare a TR ale SNC. A fost găsită o asociere între anamneza perinatală observată la naștere și riscul dezvoltării TR majore (PC și EP) (RR >3,3; 95_{CI} 3,35-4,37). Proporția de risc calculată a fost de 99,7% în cazul prezenței tuturor variabilelor. Totodată, probabilitatea de a dezvolta LCP la copiii cu HI și asfixie a fost evaluată pe baza unor criterii definite (examene clinice detaliate, examene imagistice și electrofiziologice).

Tabelul 3.3. Descrierea regresiei logistice

Variabila	Coefficientul (β)	ES	Criteriul Wald (χ ²)	p	OR	95 _{CI}
HI	1,633	0,375	18,941	0,000	5,118	2,453-10,678
Patologia cordonului ombilical	0,997	0,365	7,485	0,006	2,711	1,327-5,538
Evoluția patologică a sarcinii	1,377	0,476	8,382	0,004	3,963	1,560-10,068
Patologiile placentei și ale membranelor	2,150	0,404	28,327	0,000	8,588	3,890-18,959
Asfixie la naștere	2,121	0,237	9,538	0,003	1,143	0,542-3,176
Constanta	-2,346	3,955	0,352			

Explicație: la un copil la care sunt prezenți toți factorii de risc, șansa de dezvoltare a bolii este de 0,997 (99,7%).

- În cazul în care lipsește HI – de 0,987 (98,7%).
- În cazul în care lipsește patologia cordonului ombilical – de 0,992 (99,2%).
- În cazul în care lipsește evoluția patologică a sarcinii – de 0,989 (98,9%).
- În cazul în care lipsește patologia placentei sau a membranelor – de 0,977 (97,7%).
- În cazul în care lipsește asfixia la naștere – de 0,978 (97,8%).

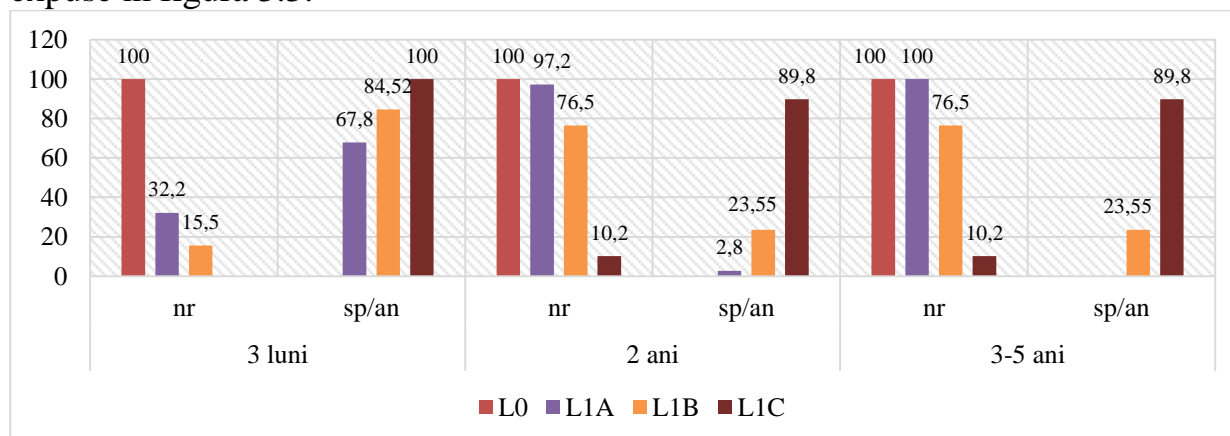
Formula pentru calcule matematice ale regresiei logistice și descrierea variabilelor cu rol în apariția LCP le permite specialiștilor din domeniu, în mod individual pentru fiecare copil în parte, în funcție de variabilele prezente, să analizeze probabilitatea cu care problema poate să apară și căile de profilaxie a factorilor de risc în apariția TR ale SNC.

3.3. Importanța evaluării neurologice a copiilor cu leziuni cerebrale perinatale

Simptomele clinice, în ordinea în care s-au dezvoltat, au constituit elementele-cheie în consecutivitatea și procesul de stabilire a diagnosticului. Din multiplele scheme de examinare a copilului mic a fost selectat testul Denver II și examenul-screening după Amiel-Tison și Gosselin, care permit aprecierea nivelului de dezvoltare neuropsihică și motorie a copiilor. Diagnozele evolutive stabilite la vârsta de 3-5 ani sunt prezente în tabelul 2.1.

3.4. Aspecte clinice evolutive ale tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central

Avantajele testului Denver II în aprecierea grupurilor de risc pentru probleme neurologice. Testarea Denver II s-a efectuat la toți cei 1370 de copii care au fost repartizați în loturi conform indicațiilor. În urma efectuării screeningului Denver II asupra motricității grosiere la copiii din studiu s-au obținut rezultatele expuse în figura 3.3.



Notă: nr – normal, sp/an – suspect / anormal.

Fig. 3.3. Dinamica motricității grosiere odată cu creșterea copilului (testul Denver II) (n=1370, %)

Analizând motricitatea grosieră la copiii care au suportat LCP, am observat ameliorarea indicilor în grupul general de studiu în categoria „normal” de la 518 (37,8%; 95_{CI} 36,49-39,11) la 1–3 luni până la 1024 (74,7%; 95_{CI} 73,53-75,87) cazuri la 3–5 ani. Rata copiilor pentru probleme motorii posibile a constituit 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-26,47) cazuri la vârsta de 3–5 ani. Observăm o dinamică pozitivă a indicilor apreciați la 2 și la 3–5 ani, comparativ cu 3 luni, în toate loturile studiate, dar mai ales în L_{1A} și L_{1B}. Există o corelație puternică între gradul de afectare a SNC și

vârstă și o evoluție pozitivă a acestor performanțe: odată cu creșterea copiilor, numărul celor din categoria „normal” la 3–5 ani s-a mărit cu 503 (36,7%; 95_{CI} 35,4-38) cazuri față de cei de 1–3 luni (figura 3.4). Explorarea motricității fine vizavi de cea grosieră în raport cu creșterea arată o suferință ușor mai mare a motricității fine, ceea ce înseamnă că procesele de recuperare a acestei funcții sunt mai dificile. Afectarea motricității fine de asemenea relaționează direct cu afectarea celei grosiere, coeficientul de corelație fiind unul foarte puternic ($r_{xy}=0,74$).

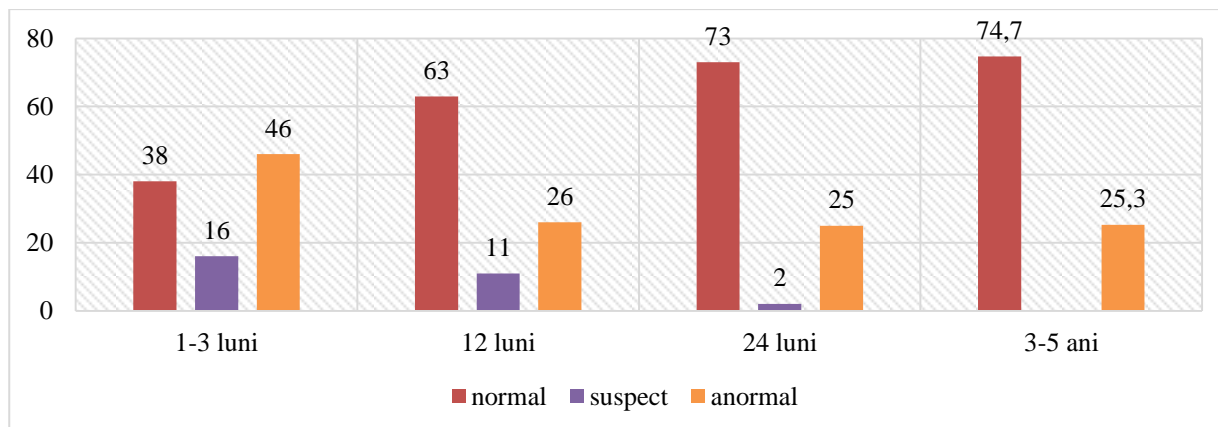


Fig. 3.4. Dinamica motricității fine în raport cu vârsta, conform Denver II (n=1370, %)

În figura 3.5. sunt expuse datele ce remarcă dinamica performanțelor vorbirii și a limbajului. Din datele testării se poate observa o dinamică pozitivă a acestor performanțe la vârsta de 2 ani, în special la copiii din L_{1B} și L_{1C}, și ameliorarea indicilor spre „ușor”. La vârsta de 5 ani, 420 (30,7%; 95_{CI} 29,45-31,95) copii din cei 1370 prezentau dificultăți de vorbire.

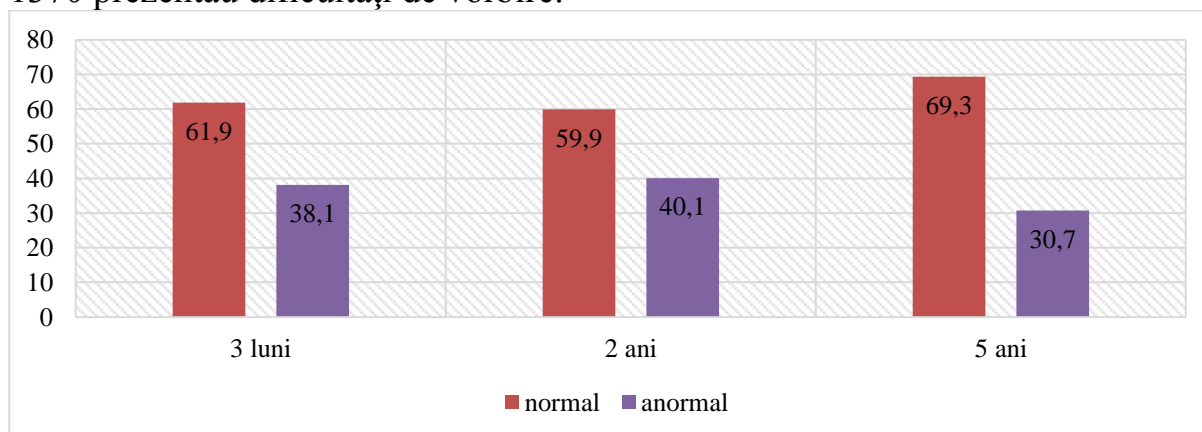


Fig. 3.5. Dinamica limbajului, conform Denver II, la copiii incluși în studiu (n=1370, %)

În continuare au fost testate performanțele cognitive. Analiza evolutivă a funcțiilor cognitive a arătat prezența indicilor scăzuți în L_{1B} și L_{1C}. Analiza matematică de apreciere a autenticității metodei a arătat o disponibilitate bună a testului pentru performanțele studiate: la vârsta de 3 luni AUC=0,740-0,802, iar la vârsta de 2 ani AUC=0,691-0,722, ceea ce remarcă o precizie globală a testului.

Abordarea leziunilor cerebrale perinatale în complexitatea examenului neurologic. După suspectarea problemelor neurologice, a fost inițiată o evaluare-

screening (Amiel-Tison și Gosselin) la toți copiii înrolați în studiu (1370), pe perioada de la 1–3 până la 60 (48±12) de luni.

Analiza datelor vizavi de comportamentul motor grosier și fin a scos în evidență indici anormali. S-a observat o evoluție pozitivă în timp a parametrilor motricității la 5 ani în comparație cu 3 luni (figura 3.6). Motricitatea fină a fost ușor mai afectată în comparație cu cea grosieră, de ex.: indicii din categoria „normal” la vârsta de 12 luni au fost mai scăzuți – 906 (66,1%; 95_{CI} 64,82-67,38). Însă, la 3–5 ani, grație maturăției SNC, indicii care caracterizează ambele domenii aproape s-au egalat.

Examenul efectuat a permis aprecierea dinamicii performanțelor cognitive în funcție de vârstă și gradul de afectare, care pot fi observate din figura 3.7 (A, B).

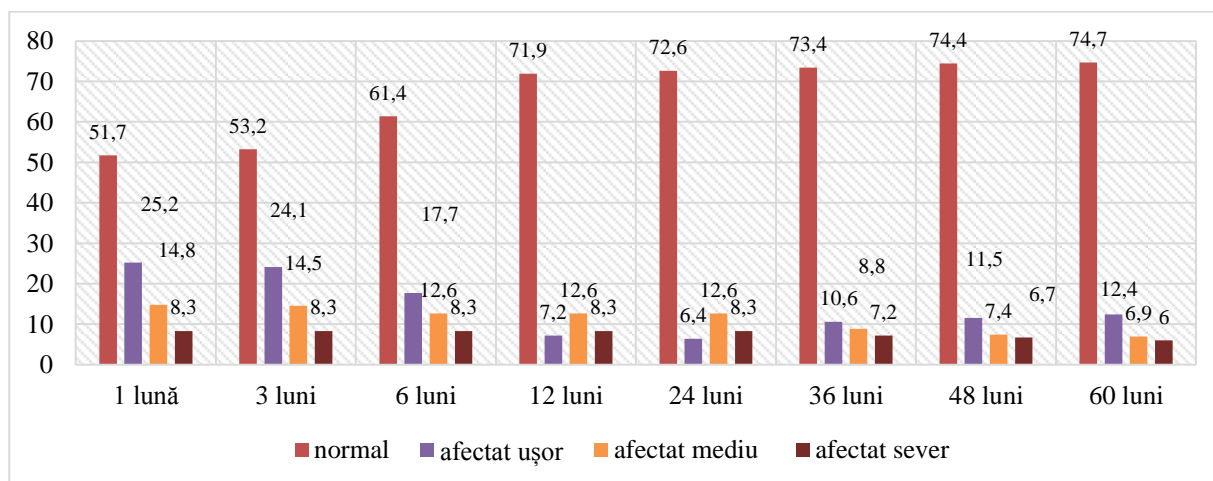


Fig. 3.6. Dinamica motricității grosiere la copiii din lotul de studiu (n=1370, %)

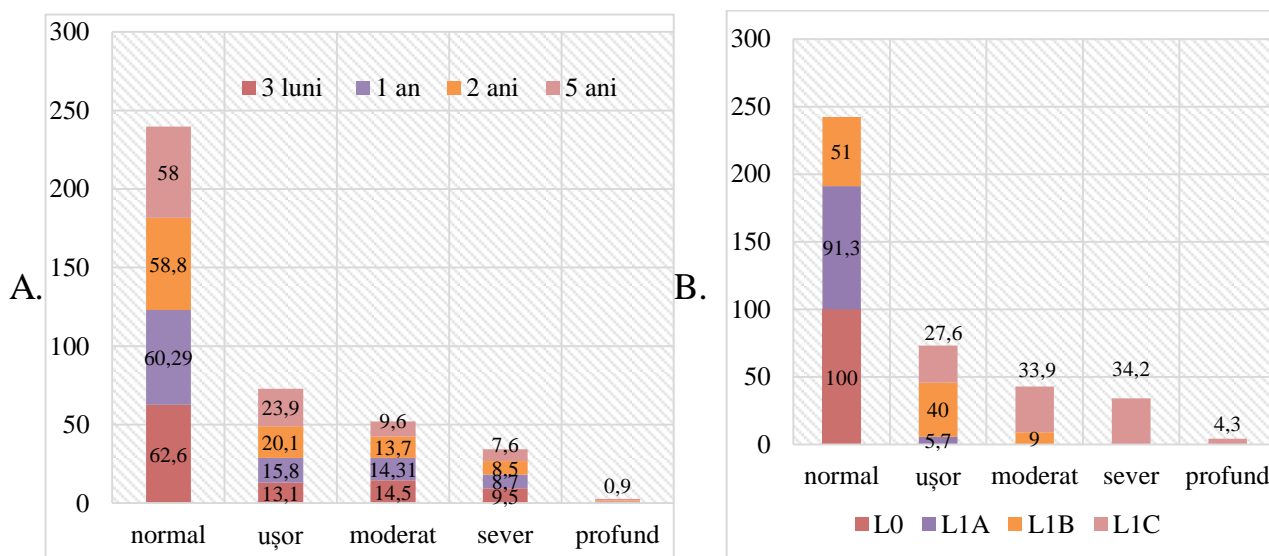


Fig. 3.7. (A) Funcțiile cognitive apreciate după Amiel-Tison și Gosselin în lotul general de studiu, odată cu creșterea. (B) Rata anomaliilor cognitive în funcție de loturile studiate, la vârsta de 5 ani (n=1370, %)

Examenul complex a permis aprecierea prezenței unor mișcări patologice: tremurăturile (semn de imaturitate cerebrală) au fost observate la 67 (4,9%; 95_{CI} 4,32-5,48) copii la vârsta de 1–3 luni, comparativ cu 5 (0,4%; 95_{CI} 0,24-0,56) copii la 2 ani; tresăririle: la 3 luni – la 97 (7,1%; 95_{CI} 6,41-7,79) copii, la 2 ani – la 8 (0,6%;

95_{CI} 0,39-0,81) copii. Alte mișcări, inclusiv convulsiile: la 3 luni – la 105 (7,7%; 95_{CI} 6,98-8,42), la 2 ani – la 259 (18,9%; 95_{CI} 17,84-19,96). La 5 ani, datorită maturizării SNC și controlului crizelor cu DrAE, mișcărilor patologice au regresat, fiind observate doar la 119 (8,7%; 95_{CI} 7,94-9,46) copii (din cei 241 cu EP).

De asemenea, la 3 luni au fost notate întârzieri în achiziționarea urmării obiectelor la 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-26,47) copii; la 2 ani – la 425 (31%; 95_{CI} 29,75-32,25); la 3–5 ani – la 351 (25,6%; 95_{CI} 24,42-26,78) copii. Au fost depistate tulburări ale performanțelor auditive la 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-27) copii la 3 luni, 176 (12,8%; 95_{CI} 11,9-13,7) – la 2 ani, 82 (6%; 95_{CI} 5,36-6,64) – la 3–5 ani, care s-au atestat în special în formele grave de PC. Comunicarea și vorbirea au fost dereglate la 531 (38,8%; 95_{CI} 37,48-40,12) copii la 2 ani. La 5 ani s-au înregistrat 420 (30,7%; 95_{CI} 29,45-31,95) copii cu afectarea acestor abilități: 272 (64,8%; 95_{CI} 62,47-67,13) printre cei cu PC, 79 (18,8%; 95_{CI} 16,89-20,71) – cu EP, 69 (16,4%; 95_{CI} 14,59-18,21) au prezentat TLC. Abilitățile comportamentale au fost afectate la 3 luni la 565 (41,2%; 95_{CI} 39,87-42,53) copii, exprimate prin hiperexcitabilitate și iritabilitate neuroreflectorie, la 5 ani – la 528 (38,5%; 95_{CI} 37,19-39,81) copii. Abilitățile de atenție au fost afectate la 2 ani – la 565 (41,2%; 95_{CI} 39,87-42,53) copii, și la 5 ani – la 501 (36,6%; 95_{CI} 35,3-37,9) copii.

Examenul neurologic s-a finalizat cu *Fișa de sinteză*, conform căreia am apreciat categoria neuropsihică a copilului: gradul dizabilităților motorii (prezența PC, forma acesteia), intelectuale, vizuale de origine centrală și auditive, al comunicării și al limbajului, al comportamentului și al atenției, prezența EP etc. Analiza grafică prin construirea curbelor ROC a permis aprecierea unei autenticități și disponibilități bune a testului (AUC=0,670-0,777). Valoarea principală a testului Denver II este faptul că oferă o impresie clinică organizată asupra dezvoltării generale a copilului și ne alertează cu privire la potențiale dificultăți de dezvoltare, pentru o evaluare mai profundată, iar examenul complex Amiel-Tison și Gosselin ne permite să efectuăm o evaluare clinică complexă și să apreciam diagnosticul evolutiv al LCP.

3.5. Dileme în abordarea diagnosticului la copilul cu leziuni cerebrale perinatale urmate de tulburări reziduale ale sistemului nervos central

Follow-up-ul neurologic a permis urmărirea consecutivității simptomelor neurologice și expresivității lor, evoluția bolii în funcție de vârstă și de gradul de afectare a SNC. Distribuția TM în funcție de vârstă poate fi observată în figura 3.8.

La vârsta de 1 an, rata copiilor cu TM s-a ameliorat cu 257 (18,8%; 95_{CI} 17,5-20,1) cazuri, comparativ cu 3 luni, la 2 ani – cu 267 (19,5%; 95_{CI} 18,43-20,57), la 5 ani – cu 296 (21,6%; 95_{CI} 20,49-22,71) cazuri. Din figura 3.9 urmărim ameliorarea performanțelor de neurodezvoltare, care se reflectă în diagnozele stabilite. În lipsa unei urmăriri cronologice și adecvate, diagnozele neurologice puteau să rămână neelucidate și netratate.

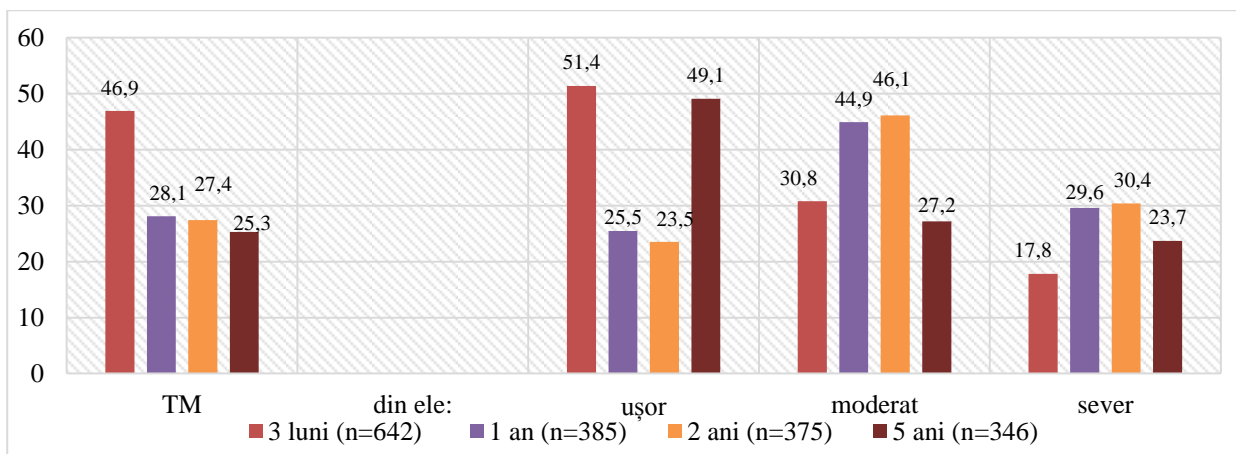
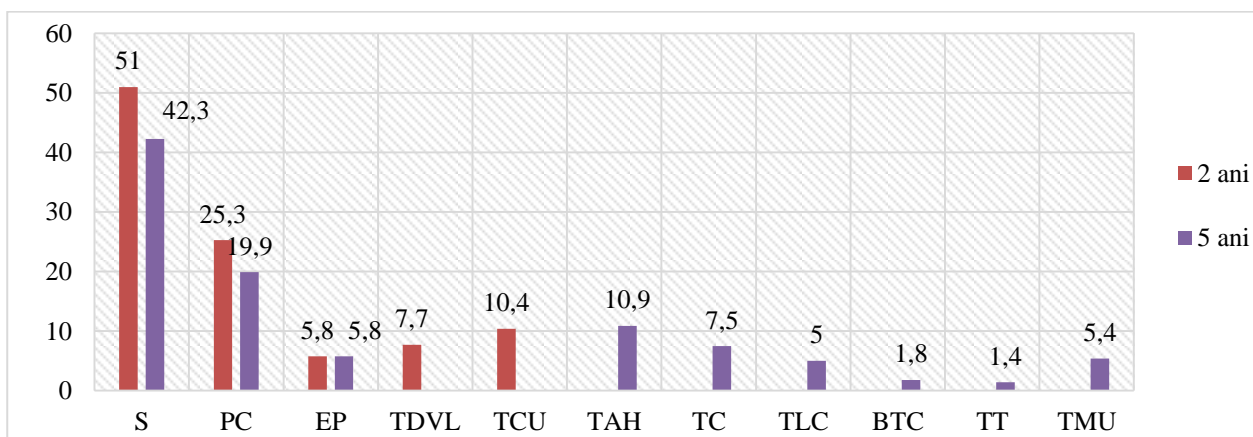


Fig. 3.8. Distribuția tulburărilor motorii (TM) în evoluția vârstei (n=1370, %)



Notă: S – sănătos, PC – paralizie cerebrală, EP – epilepsie, TDVL – tulburări de dezvoltare a vorbirii și limbajului, TCU – tulburări cognitive ușoare, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, TC – tulburări comportamentale, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, TMU – tulburări motorii ușoare.

Fig. 3.9. Diagnozele evolutive la vârsta de 5 ani comparativ cu 2 ani în lotul general de studiu (n=1370, %)

Așadar, supravegherea neurologică stă la baza identificării copiilor cu TR (minore și majore) ale SNC. Soluția unei evaluări corecte a copilului mic constă în urmărirea continuă a comportamentelor, în utilizarea protocoalelor de examinare, care deseori trebuie să fie individualizate și adaptate.

Dileme în abordarea diagnosticului de paralizie cerebrală la copil. Am apreciat simptomele neurologice sugestive pentru PC odată cu avansarea în vârstă, de asemenea, tulburările de motricitate etc. Scalele Tardieu (AUC=0,608; 95_{CI} 0,514-0,701) și Ashworth modificată Bohannon (AUC=0,548; 95_{CI} 0,500-0,597) ne-au permis să apreciem gradul spasticității.

Aprecierea gradului de afectare a funcției motorii grosiere a fost apreciată cu ajutorul Sistemului de Clasificare a Funcției Motorii Grosiere (GMFCS) (AUC=0,670; 95_{CI} 0,632-0,708). MACS (AUC=0,670; 95_{CI} 0,624-0,700) a permis aprecierea performanțelor motorii fine. Cu ajutorul acestor teste am apreciat formele și tipul PC (tabelele 3.4, 3.5).

Tabelul 3.4. Formele PC în conformitate cu GMFCS și MACS (3–5 ani) (abs., %)

Grade de severitate	L _{1B} (n=310)			L _{1C} (n=304)			Total (n=1370)		
	Ab s.	P±ES (%)	95 _{CI}	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}
Grad I	22	7,1	5,64-8,56	74	24,3	21,84-26,76	96	7,0	6,31-7,69
Grad II	3	1,0	0,44-1,56	91	29,9	27,27-32,53	94	6,9	6,22-7,58
Grad III	-	-	-	42	13,8	11,82-15,78	42	3,1	2,63-3,57
Grad IV	-	-	-	27	8,9	7,27-10,53	27	2,0	1,62-2,38
Grad V	-	-	-	13	4,3	3,14-5,46	13	0,9	0,64-1,15
Total PC	25	8,1	6,55-9,65	247	81,3	79,06-83,54	272	19,9	18,82-20,98

Tabelul 3.5. Distribuția PC după formele clinice la vârsta de 3–5 ani (abs., %)

Forme PC	L _{1B} (n=310)			L _{1C} (n=304)			Total (n=1370)		
	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}
Spastice	25	8,1	6,55-9,65	207	68,1	65,43-70,77	232	16,9	15,89-17,91
Atone	-	-	-	27	8,9	7,27-10,53	27	2,0	1,62-2,38
Mixte	-	-	-	13	4,3	3,14-5,46	13	0,9	0,64-1,16
Total	25	8,1	6,55-9,65	247	81,3	79,06-83,54	272	19,9	18,82-20,98

Comorbiditățile sunt comune printre copiii cu PC. Cele mai frecvente comorbidități întâlnite la copiii cu PC sunt EP – 162 (59,6%; 95_{CI} 56,62-62,58; $r_{xy}=0,68$) și întârzierea mentală – 262 (96,3%; 95_{CI} 95,16-97,44; $r_{xy}=0,74$) cazuri, deformarea piciorului – 164 (60,3%; 95_{CI} 57,33-63,27), simptome gastrointestinale – 198 (72,8%; 95_{CI} 70,1-75,5), deficit nutrițional – 167 (61,4%; 95_{CI} 58,45-64,35), constipații – 206 (75,7%; 95_{CI} 73,1-78,3), probleme vizuale – 227 (83,5%; 95_{CI} 81,25-85,75), probleme stomatologice – 203 (74,6%; 95_{CI} 71,96-77,24) cazuri etc.

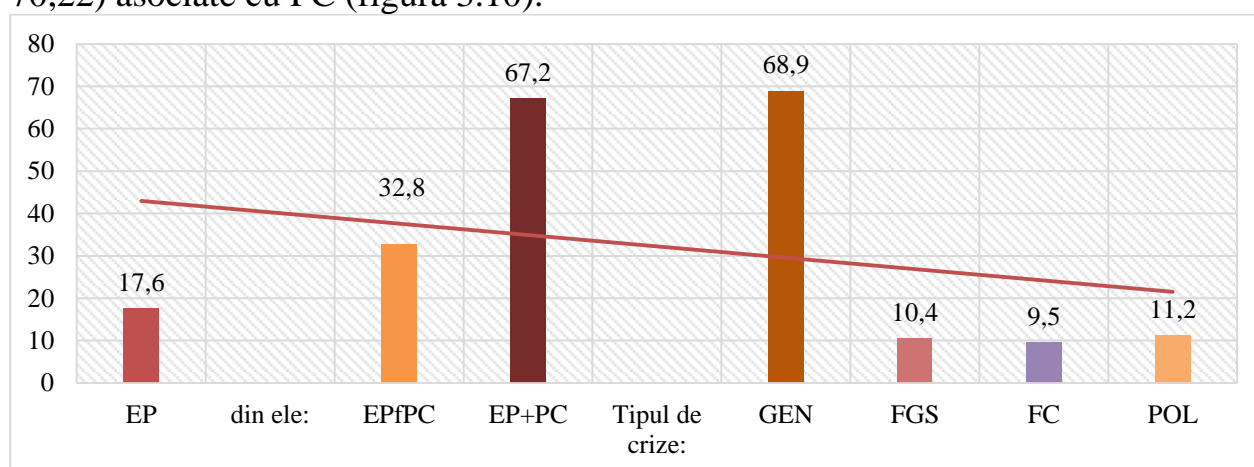
Totalul PC a reprezentat 272 copii, 19,9% (95_{CI} 18,82-20,98) din 1370 copii și 26,3% (95_{CI} 24,93-27,67) din 1036 copii cu LCP. Există multe PC care nu asociază EP, în pofida anomaliilor structurale diagnosticate imagistic. În astfel de cazuri este recomandată efectuarea EEG, pentru a exclude descărcările epileptice în timpul unor crize neobservabile.

Epilepsia structurală și paralizia cerebrală: interferențe clinice. EP este una dintre entitățile care se dezvoltă la copiii cu LCP, dar și la cei cu PC. Poate asocia deseori retard mental și frecvent debutează la vârstele mici. Prezența EP a fost studiată la toți copiii cu LCP – 1036 (75,6%; 95_{CI} 74,44-76,76). EP simptomatice, redenumite structurale, s-au înregistrat la copiii din L_{1B} și L_{1C}. La 2 ani au fost depistate 259 (25%; 95_{CI} 23,65-26,35) cazuri printre LCP. Printre acestea s-au notat 211 (81,47%; 95_{CI} 79,06-83,88) forme generalizate, 48 (18,5±2,41%; 95_{CI} 16,09-20,91) – focale. 34 (2,5%; 95_{CI} 2,08-2,92) copii au prezentat crize subtile (tabelul 3.6). Crizele neonatale au precedat EP în 89 (34,4%; 95_{CI} 31,45-37,35) cazuri. Vârsta de vârf în dezvoltarea crizelor a revenit perioadei de 3–6 luni (34,4%), urmată de 6–9 luni (20,5%), 1–3 luni (18,9%), 9–12 luni (16,6%), după 12 luni (9,7%).

Tabelul 3.6. Frecvența EP întâlnite la copiii studiați, la vârsta de 2 ani (abs., %)

Forma EP	L _{1B} (n=310) Abs.	P±ES (%)	L _{1C} (n=304) Abs.	P±ES (%)	Total EP (n=259) Abs.	P±ES (%)
Generalizată	63	20,3±2,29	148	48,7±2,87	193	74,5±2,71
Focală	21	6,8±1,43	27	8,9±1,63	48	18,5±2,41
Total EP	84	27,1±2,52	175	57,6±2,83	259	100±0,00
Copii cu LCP	1036	8,1±0,85	1036	16,9±1,16	(din 1036)	25,0±1,35
Lot studiu	1370	6,1±0,65	1370	12,8±0,90	(din 1370)	18,9±1,06
Crize subtile	-	-	34	11,2±1,81	34	2,5±1,98

După vârsta de 2 ani, o parte din EP – 18 (6,9%; 95_{CI} 5,32-8,48) – s-au rezolvat, astfel că la 3–5 ani au rămas în evidență 241 (17,6%; 95_{CI} 16,57-18,63) copii cu EP, dintre care 79 (32,8%; 95_{CI} 29,78-35,82) cazuri pure, iar 162 (67,2%; 95_{CI} 64,18-70,22) asociate cu PC (figura 3.10).



Notă: EPfPC – epilepsie fără PC, EP+PC – epilepsie cu PC, GEN – generalizate, FGS – focale generalizate secundar, FC – focale complexe, POL – polimorfe.

Fig. 3.10. Frecvența și formele EP la 3–5 ani (n=1370, %)

34 (11,2%; 95_{CI} 9,39-13,01) copii din L_{1C} au manifestat crize subtile, după înregistrările EEG confirmate drept epileptice. Astfel de crize pot fi depistate ocazional la pacienții cu PC. Ele pot asocia handicapul sever, dar uneori pot deveni ele însele responsabile de handicapul în creștere. Înregistrările video-EEG au notat descărcări epileptice, indicând prezența crizelor.

Screeningul standardizat, împreună cu follow-up-ul neurologic în cadrul unui program individualizat, sunt recomandate tuturor copiilor care au suportat LCP HI începând din maternitate. Acestea permit urmărirea consecutivității apariției simptomelor neurologice, a evoluției diagnosticului sindromologic, sunt esențiale în stabilirea diagnosticului nosologic; totodată, permit depistarea copiilor cu risc crescut pentru morbiditate sechelară, oferind posibilitatea inițierii unei terapii de recuperare la etape timpurii.

4. SPECIFICUL DATELOR IMAGISTICE ȘI ELECTROFIZIOLOGICE LA PACIENȚII CU LEZIUNI CEREBRALE PERINATALE ÎN PERIOADA DE RECUPERARE

4.1. Particularitățile evolutive neurosonografice ale leziunilor cerebrale perinatale

ETF a fost efectuată la toți copiii din studiu (cu LCP) la 1, 3, 6 și 12 luni, selectându-se cei cu fontanela anterioară deschisă. În L_0 nu au fost depistate modificări NSG. Modificările neurosonografice de la vârsta de 1–3 luni au corelat cu gradul de severitate a LCP HI în L_{1A} ($r_{xy}=-0,24$, $p<0,001$), L_{1B} ($r_{xy}=-0,53$, $p<0,001$) și L_{1C} ($r_{xy}=-0,78$, $p<0,001$) și au sugerat necesitatea CT și RMN cerebrale la subiecții din L_{1B} și L_{1C} .

4.2. Suportul tablourilor imagistice prin tomografie computerizată cerebrală în abordarea leziunilor cerebrale perinatale

Examinările CT s-au efectuat la 614 (44,8%; 95_{CI} 43,46-46,14) copii, preferențial din L_{1B} și L_{1C} . Modificările imagistice pe CT cerebrală depistate în L_{1B} , cum sunt atrofia frontală de grad moderat, atrofia corticală, chisturile gliependimale, au relaționat cu PC și EP ($r_{xy}=-0,58$), iar cele exprimate prin dilatarea ventriculilor cerebrali, dilatarea spațiilor subarahnoidiene – cu TDM, tulburările cognitive, comportamentale, de vorbire și limbaj ($r_{xy}=-0,29$). O corelație negativă medie s-a obținut cu tulburările motorii spontane ($r_{xy}=-0,38$, $p<0,01$), motricității pasive ($r_{xy}=-0,36$, $p<0,01$) și posturile patologice ($r_{xy}=-0,34$, $p<0,01$).

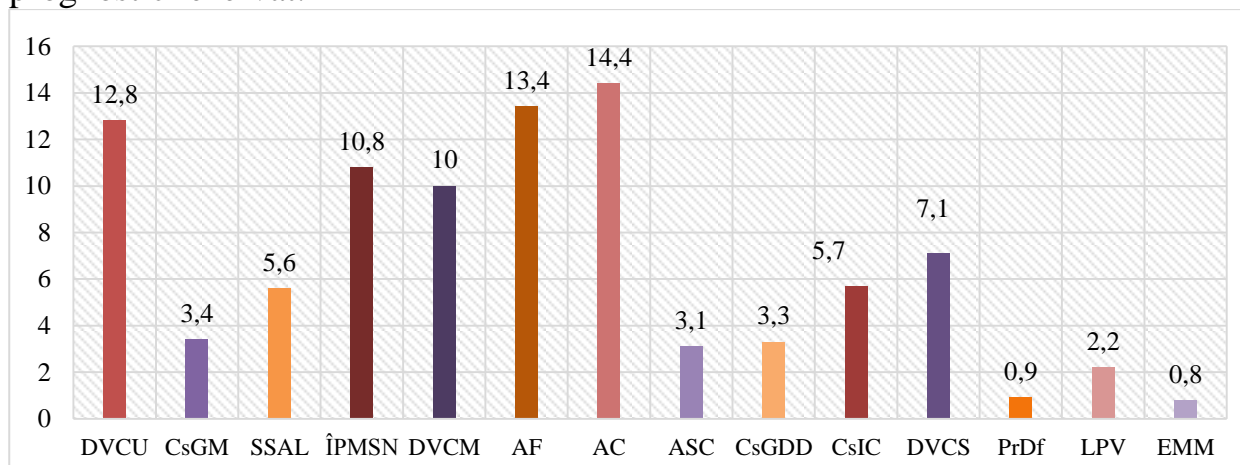
Iar la copiii din L_{1C} , multiplele modificări ale structurilor cerebrale, puse în evidență prin CT cerebrală, au corelat puternic cu tulburările activității motorii spontane ($r_{xy}=-0,72$, $p<0,001$), motricității ($r_{xy}=-0,74$, $p<0,01$) și posturile patologice ($r_{xy}=-0,72$, $p<0,01$). Anomaliile structurale depistate prin CT cerebrală au sugerat un prognostic rezervat, totodată evocând necesitatea unui examen mai aprofundat, prin RMN cerebrală.

4.3. Modele imagistice prin rezonanța magnetică nucleară cerebrală, predictive pentru diagnosticarea, prognozarea și optimizarea managementului terapeutic al tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copiii cu leziuni cerebrale perinatale

RMN stă la baza identificării modificărilor structurale ale creierului la copiii care au suportat LCP [48]. Rezultatele RMN din L_{1B} și L_{1C} pot fi urmărite în figura 4.1.

Modificările sistemului ventricular, exprimate prin dilatarea ventriculilor de grad ușor, precum și focarele gliotice minore și dilatarea neînsemnată a spațiului subarahnoidian, întârzierea în mielinizarea structurilor cerebrale au relaționat cu TR minore (TDVL, TCU, TC, TLC, TMU, TAH ($r_{xy}=-0,24$, $p>0,05$)). O ventriculo-dilatație de grad ușor a fost diagnosticată la unii copii cu BTC și TT ($r_{xy}=-0,22$, $p>0,05$). Am obținut o corelație puternică între modificările depistate pe tablourile imagistice prin RMN cerebrală și manifestările neurologice din PC și EP, exprimate prin tulburări de motricitate ($r_{xy}=-0,74$, $p<0,05$) și declin neuropsihic ($r_{xy}=-0,78$, $p<0,01$). Am obținut corelații medii ($r_{xy}=-0,53$, $p<0,05$) între anomaliile RMN și

unele forme de EP controlate medicamentos, ceea ce denotă o evoluție relativ pozitivă a bolii, iar corelația cu EP farmacorezistente ($r_{xy}=-0,72, p<0,05$) reflectă un prognostic rezervat.



Notă: DVC – dilatarea ventriculilor cerebrali (U – ușoară, M – medie, S – severă), CsGM – chisturi gliotice minore, SSAL – spațiul subarahnoidian lărgit, ÎPMSN – întârzierea proceselor de mielinizare a structurilor nervoase, AF – atrofie frontală, AC – atrofie corticală, ASC – atrofie subcorticală, CsGDD – chisturi gliotice de diferite dimensiuni, CsIC – chisturi intracerebrale unilaterale, PrDf – poncefalie difuză, LPV – leucomalacie periventriculară, EMM – encefalomalacie multichistică.

Fig. 4.1. Tipurile modificărilor structurale cerebrale, depistate prin examenul RMN în LCP, corelații cu diagnozele clinice finale (calculare din $n=1036$, %)

Astfel, tehnicile imagistice permit înțelegerea mai completă a acestor tulburări și evocă posibilitatea administrării terapiilor preventive neuroprotectoare în etape timpurii.

4.4. Profilul anomaliilor neurofiziologice la copiii cu leziuni cerebrale perinatale și tulburări reziduale ale sistemului nervos central

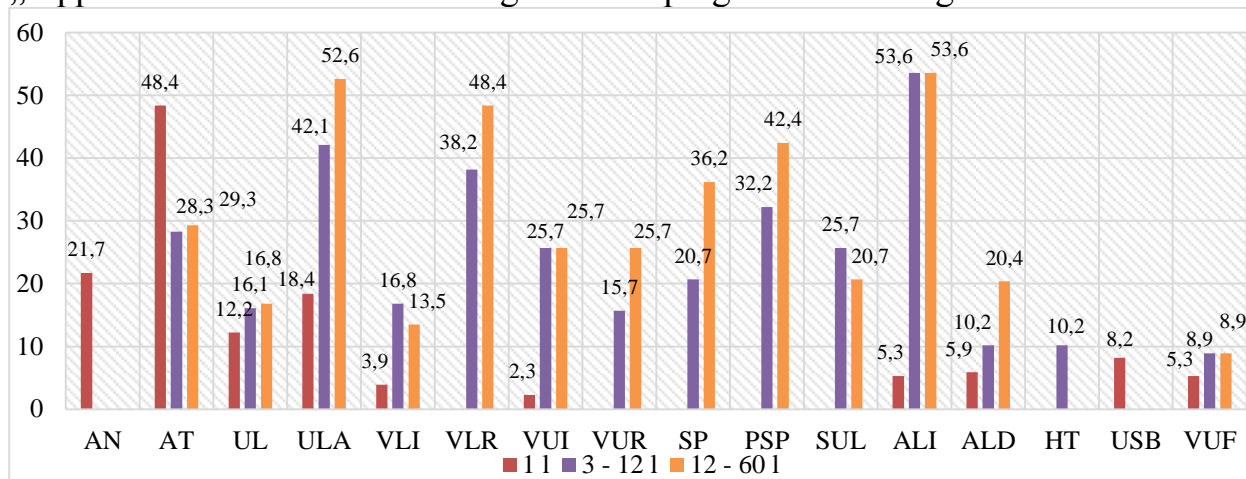
EEG a fost efectuată la toți pacienții cu EP în perioada intercritică, iar la o parte din ei (36%), la care diagnosticul era neconcludent, în perioada critică. În funcție de specificul vârstei, EEG s-a înregistrat în perioada de somn fiziologic sau indus medicamentos. În L_0 ($n=334, 100\pm 0,0\%$) modificări EEG n-au fost înregistrate la nicio vârstă.

Modificările bioelectrice nespecifice sub formă de activitate iritativă (exces de unde ascuțite sau spike-uri de frecvență înaltă) și semne de imaturitate bioelectrică cerebrală (unde lente, preponderent unde theta deformată și intricată cu delta) s-au întâlnit la 267 (63,3%; $95_{CI} 60,95-65,65$) copii din L_{1A} (între 24 și 60 luni), diagnosticați mai târziu cu TR minore.

Patternurile epileptiforme întâlnite în L_{1B} au fost exprimate prin activitate în focar – 21 (3,22%; $95_{CI} 2,23-4,21; t=1,1008; p>0,05$) cazuri; traseele dominate de vârf-undă lentă și spike-undă lentă, ce denotă activitate epileptiformă comună copiilor cu TR majore. În acest grup între 3 și 24 de luni, de asemenea s-au întâlnit anomalii EEG, exprimate prin activitate lentă izolată – 89 (28,7%; $95_{CI} 26,13-31,27; t=6,4798; p<0,001$), activitate lentă difuză și trasee dominate de vârfuri grupate periodic generalizate – 8 (2,6%; $95_{CI} 1,7-3,5; t=0,8688; p>0,05$), care denotă o frecvență redusă a activității bioelectrice cerebrale și semnifică prezența pragului convulsivant scăzut, cu un risc crescut de dezvoltare în viitor a EP și regresului psihomotor ($r_{xy}=-0,42$).

Variabilitatea traseelor electroencefalografice întâlnite în L_{1C} poate fi urmărită în

evoluția vârstei (figura 4.2). În acest grup de copii până la vârsta de 1 lună au fost înregistrate următoarele anomalii EEG (date retrospective): unde de tip „suppression burst” – 4 (1,3%; 95_{CI} 0,65-1,95; $p > 0,05$) cazuri, vârfuri și unde ascuțite pozitive – 13 (4,3%; 95_{CI} 3,14-5,46; $p > 0,05$), vârfuri și unde ascuțite focale și persistente în toate fazele de somn – 9 (3%; 95_{CI} 2,03-3,97; $p > 0,05$), vârfuri focale sau multifocale în timpul fazei de amplitudine redusă a somnului discontinuu – 14 (4,6%; 95_{CI} 3,4-5,8; $p > 0,05$) cazuri, ceea ce denotă un risc crescut de EP în acest lot. Prezența traseelor de tip „suppression burst” intermitent sugerează un prognostic neurologic nefavorabil.



Notă: AN – aspect normal, AT – aplatarea traseului, UL – unde lente, ULA – unde lente ascuțite, VLI – vârfuri (lente) izolate, VLR – vârfuri (lente) regrupate, VUI – vârf-unde izolate, VUR – vârf-undă regrupată, SP – spike-uri, PSP – polispike-uri, SUL – spike-undă lentă, ALI – activitate lentă izolată, ALD – activitate lentă difuză, HT – hipsaritmie tipică, USB – unde tip „suppression burst”, VUF – vârf-undă focală, l – lună.

Fig. 4.2. Aspecte EEG la copiii din L_{1C} în evoluția vârstei (n=304, %)

Din datele expuse în figura 4.2 observăm că patternurile EEG, înregistrate interictal la copiii din L_{1C}, în special în EG generalizate, au fost exprimate prin modificări variabile, însumând aproximativ 9–11 tipuri de trasee ($r_{xy} = -0,72$). În această ordine de idei, am observat prezența descărcărilor generalizate (complexe vârf-undă lentă) la debutul crizelor, astfel încât: crizele tonice s-au asociat cu activitate paroxistică rapidă, cele tonico-clonice – cu unde lente ascuțite, vârfuri (lente) regrupate și spike-uri, cele atone – cu polispike-uri și polivârfuri, cele mioclonice – cu polispike-uri, undă lentă și spike-undă lentă. Traseele hipsaritmice au însoțit EEG interictal la copiii cu sindromul West, fiind reprezentate de hipsaritmia tipică și cea modificată. Prezența unei activități epileptice specifice pe traseele EEG la copiii fără accese a fost de valoare pentru evaluarea performanțelor neuropsihice și diagnosticarea crizelor subtile.

34 (2,5%; 95_{CI} 2,08-2,92) copii din toți cei examinați și 3,3% (95_{CI} 2,75-5,85) din cei cu leziuni cerebrale, care au suportat convulsii în perioada neonatală, au prezentat accese subtile. Modificările EEG în acest grup s-au caracterizat prin următoarele trasee: descărcări epileptiforme periodice generalizate – 21 (61,8%; 95_{CI} 53,47-70,13) copii; descărcări epileptiforme periodice lateralizate – 9 (26,5%; 95_{CI} 18,93-34,07) copii, status epileptic electric în timpul somnului lent (ESES) au prezentat 4 (11,8%; 95_{CI} 6,27-17,33) copii. Aceste trasee au corelat statistic semnificativ cu prezența EP ($r_{xy} = 0,42$). Astfel, înregistrările EEG sunt esențiale la copiii cu crize motorii și cu crize subtile, deoarece facilitează diagnosticul și permit prevenirea declinului neuropsihic la copilul cu LCP HI.

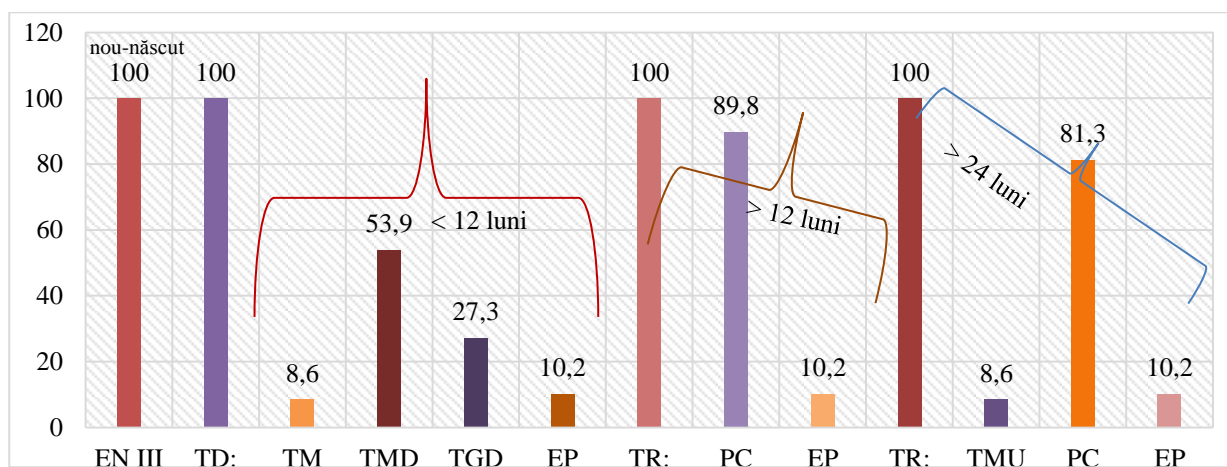
4.5. Contribuțiile examinărilor clinice în evaluarea diagnosticului leziunilor cerebrale perinatale și în predicția tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la sugari și copii de vârstă mică

Tehnicile moderne de investigare, în special RMN cerebrală și EEG, au permis în multe cazuri stabilirea corectă a diagnosticului.

Copiii din L_{1A} care prezentau dereglări de tonus muscular au fost diagnosticați până la vârsta de 1 an cu TM, după care o parte din ei (între 1 și 2 ani) au fost clasificați cu TDVL – 78 (18,5%; 95_{CI} 16,61-20,39) și TCU – 77 (18,2%; 95_{CI} 16,32-20,08) cazuri. La vârsta de 3–5 ani în acest lot s-au stabilit următoarele TR minore: TC – 86 (20,4%; 95_{CI} 18,44-22,36) cazuri, TAH – 119 (28,2%; 95_{CI} 26,01-30,39), TLC – 51 (12,1%; 95_{CI} 10,51-13,69), BTC – 11 (2,6%; 95_{CI} 1,82-3,38) cazuri. S-a stabilit o corelație slabă cu modificările NSG, înregistrate la vârsta de n.n. în L_{1A} ($r_{xy}=-0,24, p>0,05$), cu modificările nespecifice ale traseelor EEG ($r_{xy}=-0,22, p>0,05$), înregistrate între 3 și 48 de luni.

În L_{1B} diagnozele au evoluat în felul următor: până la 3 luni TD – 203 (65,5%; 95_{CI} 62,8-68,2) copii, la 1 an TD – 129 (41,6%; 95_{CI} 38,8-44,4) copii, printre care s-au confirmat următoarele diagnoze: TDM – 101 (78,3%; 95_{CI} 74,67-81,93) cazuri, TMDP – 28 (21,7%; 95_{CI} 18,7-25,33) cazuri. 73 (23,5%; 95_{CI} 21,09-25,91) copii din L_{1B} au prezentat în continuare tulburări motorii. Urmărind rezultatele imagistice, observăm modificări structurale ale țesutului cerebral la 180 (58,1%; 95_{CI} 55,3-60,9) copii ($r_{xy}=-0,59, p<0,05$) din acest lot. În această ordine de idei, în cazurile enumerate observăm o corelație între tablourile clinice, modificările imagistice ($r_{xy}=-0,58, p<0,01$) și hărțile EEG ($r_{xy}=-0,65, p<0,05$). O mare parte dintre copiii L_{1B} au prezentat TR minore și TR majore.

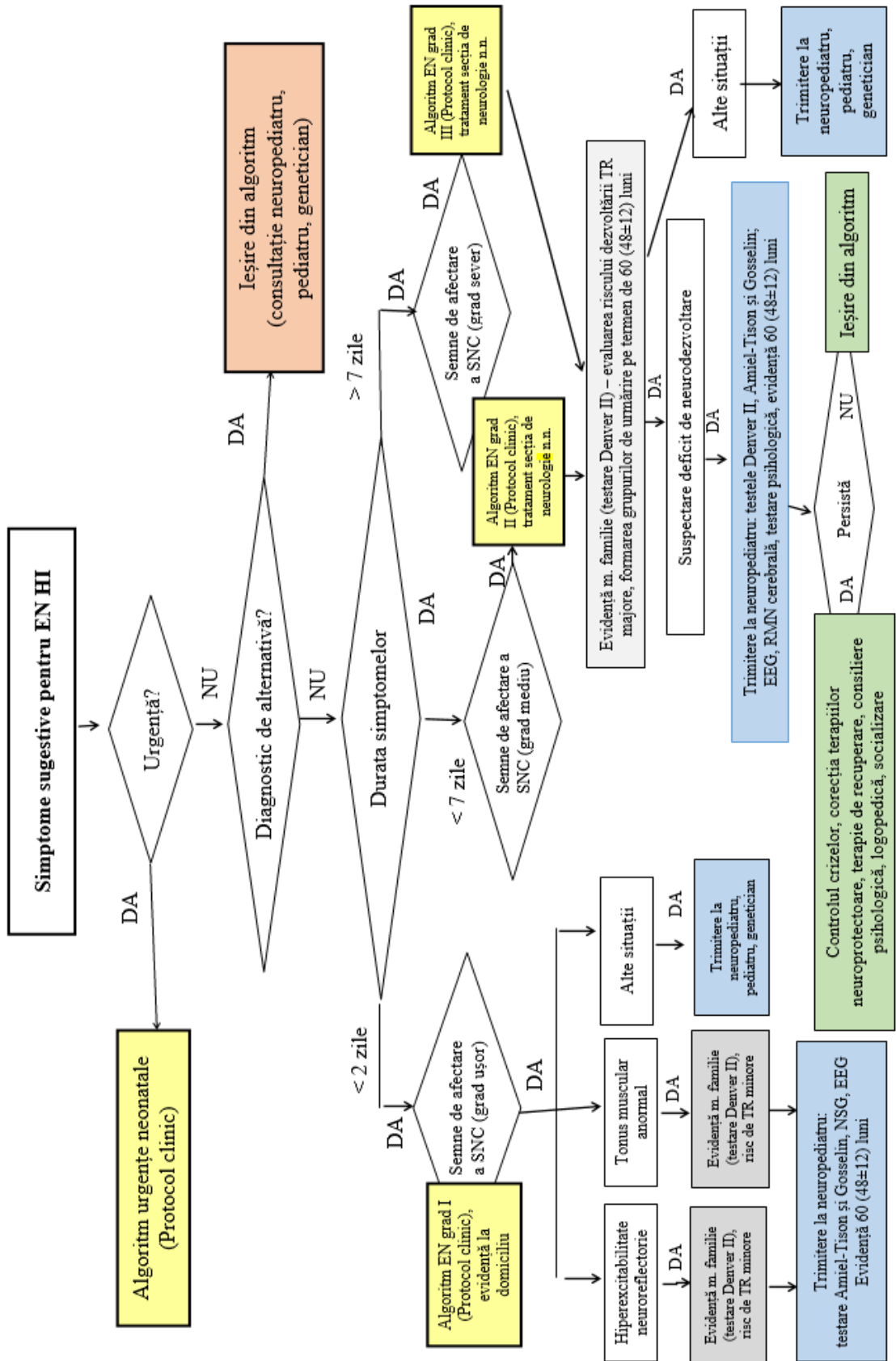
Aproape toți copiii din grupul L_{1C} au dezvoltat în consecință TR, care deja la vârsta de 1–3 luni prezentau semne clinice sugestive pentru astfel de patologii. S-a observat că marea majoritate a copiilor din acest grup au prezentat îndată după naștere modificări NSG, care la vârstele mai mari au fost confirmate prin examene imagistice. Aspectele evolutive ale diagnosticului clinic în L_{1C} pot fi observate în figura 4.3. În acest grup de copii s-a stabilit o corelație puternică între manifestările clinice și datele imagistice ($r_{xy}=-0,74$), precum și cu traseele EEG ($r_{xy}=-0,854$).



Notă: EN III – encefalopatie neonatală grad sever, TD – tulburări de dezvoltare, TM – tulburări motorii, TMD – tulburări mixte de dezvoltare, TGD – tulburări globale de dezvoltare, EP – epilepsie, TR – tulburări reziduale, PC – paralizie cerebrală, TMU – tulburări motorii ușoare.

Fig. 4.3. Evoluția diagnosticului neurologic în L_{1C}, tangențe cu examenele suplimentare (n=304, %)

Fig 4.4. Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice



În funcție de etiologie și gradul de afectare a SNC, o parte dintre copii pot evolua spre însănătoșire, ceilalți pot rămâne cu TR: motorii, cognitive, psihologice, comportamentale etc. Deși dereglările propriu-zise nu sunt progresive, expresia lor clinică poate să se schimbe peste un anumit timp, atunci când creierul se va maturiza. Diagnozele evolutive, legate de starea de maturizare a SNC, ne permit să confirmăm unele diagnoze reziduale după vârsta de 2 ani și să stabilim cu precizie diagnozele clinice numai după vârsta de 3–5 ani.

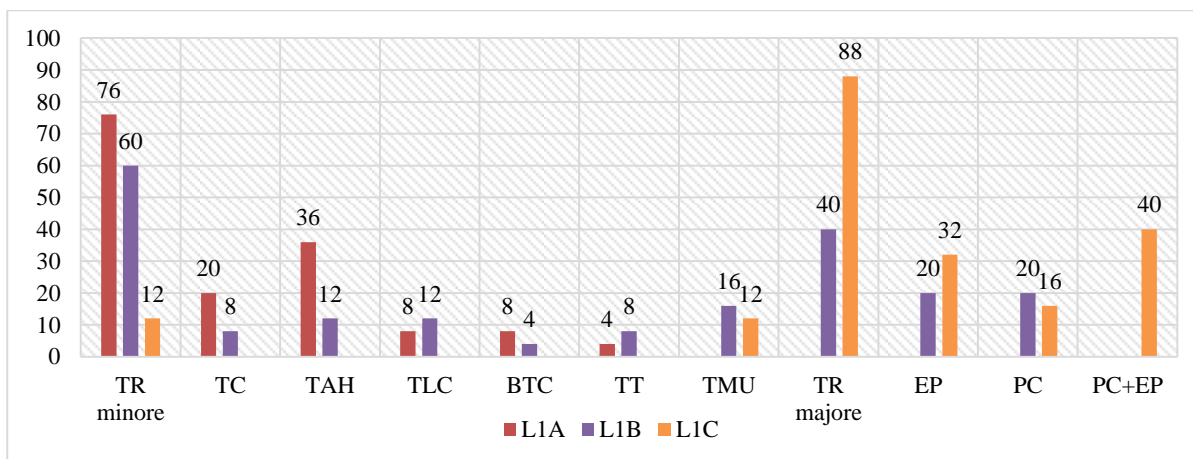
Investigațiile suplimentare (ETF, CT axială și RMN cerebrală, EEG), efectuate în termene rezonabile, de comun cu examinările clinice, sunt modificabile din punctul de vedere al tablourilor prezentate în funcție de vârstă, orientează spre un diagnostic etiologic corect, facilitează stabilirea diagnosticului diferențiat și evolutiv al LCP hipoxic-ischemic și al TR ale SNC, asigurând un management eficient, un algoritm de diagnostic și conduită al LCP și un prognostic adecvat al LCP HI (figura 4.4).

5. FACTORII NEUROTROFICI ÎN PROCESELE DE NEURODEZVOLTARE ȘI ÎN PREDICȚIA TULBURĂRILOR REZIDUALE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL LA COPIL

Aprecierea contribuției FN în LCP, prin determinarea nivelului seric al BDNF și CNTF, a constituit unul dintre obiectivele principale ale studiului prezentat în continuare. BDNF și CNTF s-au apreciat la 100 copii în dinamica creșterii (la 1–3 și la 12 luni) la analizatorul imunologic STAT FAX-303, operând prin metoda de analiză imunoenzimatică ELISA. Loturile studiate au fost similare după număr și vârstă.

5.1. Specificul tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central în funcție de vârstă

Examinările clinice prin testarea Denver II și Amiel-Tison și Gosselin au avantajat diagnozele evolutive: tulburări reziduale minore (37%) și majore (32%). Rezultatele investigațiilor clinice în grupul studiat sunt reprezentate de *aspectele EEG*: unde ascuțite sau spike (13%), unde lente, preponderent unde theta deformată și intricată cu delta (27%), vârfuri grupate, periodic generalizate (13%), vârf-undă lentă, spike-undă lentă (19%) și *RMN cerebrală*: semne de mielinizare incompletă (32%), dilatarea ventriculilor cerebrali, grad ușor (7%), mediu (10%), sever (5%), atrofie corticală (21%), atrofie frontală (9%), atrofie subcorticală (3%), chisturi gliodependimale (14%), chisturi atrofile intracerebrale (5%), cavități porencefalice (3%), porencefalie difuză (2%), encefalomalacie multichistică (1%). În funcție de anamnezele colectate și simptomele clinice în perioada de n.n. a fost calculat riscul relativ (RR) al probabilității dezvoltării TR în cele 3 loturi cu LCP în comparație cu L_0 . S-au obținut următoarele rezultate: L_{1A} – RR=1,2–1,6 (risc redus); L_{1B} – RR=1,7–2,5 (risc moderat); în L_{1C} – RR \geq 2,5 (risc mare). Diagnozele stabilite în grupul de studiu în funcție de gradul de severitate a LCP sunt redate în figura 5.1.



Notă: TR – tulburări reziduale, TC – tulburări comportamentale, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, TMU – tulburări motorii ușoare, EP – epilepsie, PC – paralizie cerebrală, PC+EP – paralizie cerebrală cu epilepsie.

Fig. 5.1. Distribuția pacienților în funcție de diagnosticul stabilit (n=25 copii în fiecare grup, %)

În urma studiului manifestărilor clinice am stabilit o relație între diagnozele clinice și severitatea LCP HI: cu cât mai grave sunt acestea, cu atât mai sever este diagnosticul. Criteriul Mann-Whitney a confirmat această relație, precizând semnificația cazului ($mY=0,002^1$).

5.2. Evaluarea concentrațiilor serice ale factorului neurotrofic obținut din creier (BDNF) la copiii cu leziuni cerebrale perinatale

Concomitent cu testările neuropsihologice, atât la copiii cu LCP, cât și la cei sănătoși, au fost apreciate nivelurile BDNF [49, 50]. Rezultatele obținute s-au caracterizat printr-o variație statistic semnificativă a concentrațiilor BDNF în funcție de vârstă și de severitatea LCP.

Concentrațiile serice medii ale BDNF la vârsta de 1–3 luni și la cea de 12 luni sunt prezentate mai jos. Analiza comparată a nivelurilor BDNF a scos în evidență diferențe statistic semnificative de 99,9% ($r_{xy} = 0,947$, $p < 0,001$) pentru nivelurile apreciate la 1–3 luni, comparativ cu valorile obținute la 12 luni în L_0 . În L_{1A} , la 12 luni, nivelurile BDNF au crescut cu 3,8% comparativ cu 1–3 luni ($r_{xy}=0,921$) (figura 5.2, 5.3). În L_{1B} – cu 8,4% la 12 luni comparativ cu 1–3 luni ($t=13,3464$, $r_{xy}=0,899$, $p < 0,001$), fiind cu 114,9 (11,3%) pg/mL mai mici decât cele apreciate în L_0 . Iar la copiii din L_{1C} , concentrațiile circulante ale BDNF au crescut cu 22,8% la 1 an, comparativ cu 1–3 luni ($t=9,7560$, $r_{xy}=0,887$, $p < 0,001$), fiind cu 353,6 (34,63%) pg/mL mai scăzute decât cele apreciate în L_0 . Variațiile mai mari ale valorilor BDNF în L_{1B} și L_{1C} probabil că semnifică implicarea activă a BDNF în procesele de neurodezvoltare. Valorile cele mai mari ale BDNF au fost apreciate în L_0 , iar cele mai scăzute – la copiii cu LCP severe (L_{1C}).

Nivelurile BDNF au corelat statistic indirect puternic cu gradul de severitate a LCP ($r_{xy}=-0,918$, $p < 0,001$) la vârsta de 3 luni: cu cât mai scăzute erau concentrațiile serice ale BDNF, cu atât mai sever era gradul de afectare. S-a stabilit o corelație directă puternică ($r_{xy}=0,927$) odată cu creșterea: cu cât mai mare era vârsta, cu atât mai mari erau valorile BDNF.

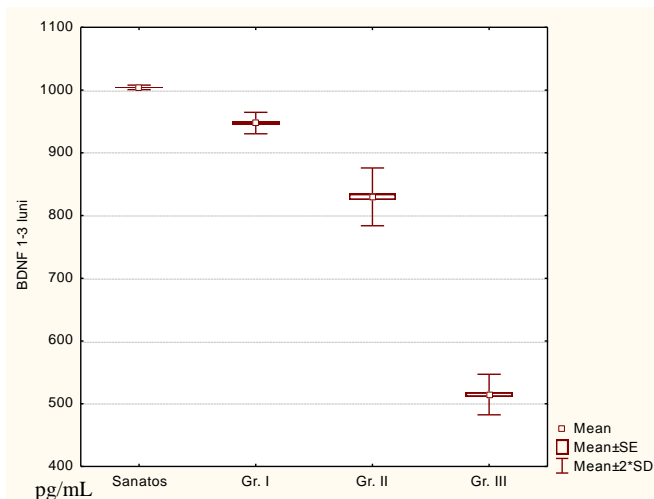


Fig. 5.2. Concentrațiile serice ale BDNF la 1-3 luni, în funcție de gradul de severitate a LCP HI la 1-3 luni (gr. I – L_{1A} , gr. II – L_{1B} , gr. III – L_{1C})

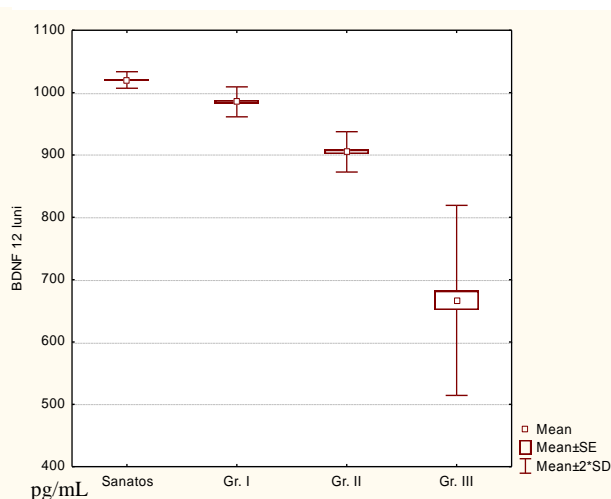


Fig. 5.3. Concentrațiile serice ale BDNF la 12 luni, în funcție de gradul de severitate a LCP HI la 1-3 luni (gr. I – L_{1A} , gr. II – L_{1B} , gr. III – L_{1C})

5.3. Evaluarea concentrațiilor serice ale factorului neurotrofic ciliar (CNTF) la copiii cu leziuni cerebrale perinatale

Nivelurile serice ale CNTF au fost apreciate la același grup de copii ca și în cazul BDNF. Probele au fost colectate la vârstele de 3 și de 12 luni. Analiza comparată a nivelurilor CNTF a scos în evidență diferențe statistic semnificative de 99,9% ($r_{xy}=0,911$, $p<0,001$) pentru nivelurile apreciate la 1-3 luni, comparativ cu cele obținute la 12 luni. Nivelurile CNTF au crescut cu 15,6% la 12 luni în comparație cu vârsta de 1-3 luni, ceea ce supoazează implicarea CNTF în procesele de neurodezvoltare în perioada de creștere. Nivelurile serice medii ale CNTF în L_{1A} erau mai scăzute comparativ cu cele în L_0 , iar la 12 luni au crescut cu 7,5% comparativ cu 1-3 luni ($r_{xy}=0,889$, $p<0,001$), fiind mai scăzute comparativ cu L_0 . În L_{1B} valorile CNTF au crescut cu 15,5% la 12 luni,

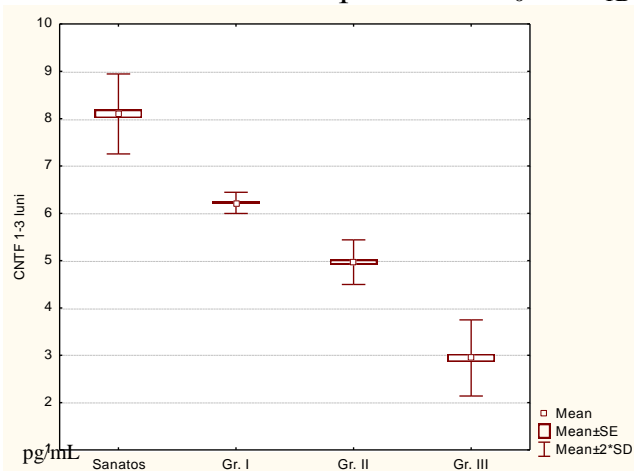


Fig. 5.4. Concentrațiile serice ale CNTF la 1-3 luni, în funcție de gradul de severitate a LCP la vârsta de 1-3 luni (gr. I – L_{1A} , gr. II – L_{1B} , gr. III – L_{1C}).

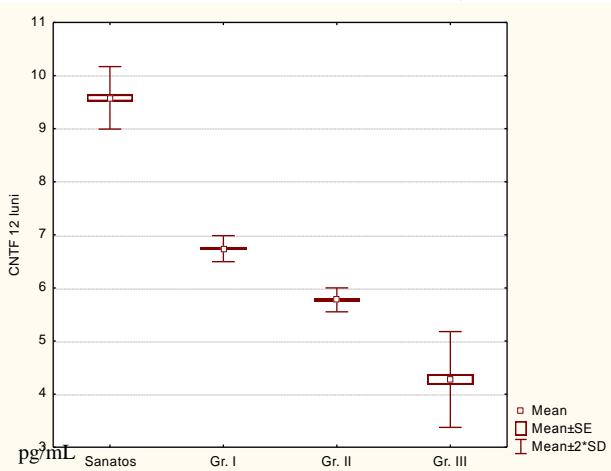


Fig. 5.5. Concentrațiile serice ale CNTF la 12 luni, în funcție de gradul de severitate a LCP la de 1-3 luni (gr. I – L_{1A} , gr. II – L_{1B} , gr. III – L_{1C}).

comparativ cu 1–3 luni ($t=16,7126$, $r_{xy}=0,882$, $p<0,001$), fiind cu 3,8 pg/mL (39,5%) mai mici decât cele apreciate în L_0 . Niveluri joase ale CNTF au fost depistate la copiii din L_{1C} ($t=11,6264$, $r_{xy}=0,911$, $p<0,001$), crescând cu 32,5% la 12 luni, comparativ cu 1–3 luni ($p<0,001$), dar fiind mai scăzute (cu 55,2%) decât cele apreciate în L_0 . Variațiile mai mari ale valorilor CNTF în L_{1B} și L_{1C} (figurile 5.4, 5.5) semnifică implicarea lui activă în procesele de maturare ale țesutului nervos, de asemenea sugerează rolul lui de marker al lezării neuronale.

Nivelurile serice ale CNTF au corelat statistic indirect puternic cu gradul de severitate a LCP ($r_{xy}=-0,921$, $p<0,001$) la vârsta de 3 luni: cu cât mai sever era gradul de afectare a SNC, cu atât mai scăzute erau concentrațiile serice ale CNTF. De asemenea, s-a stabilit o corelație directă puternică ($r_{xy}=0,857$) în evoluția creșterii, la 12 luni în comparație cu 1-3 luni. Totodată, am determinat o corelație directă puternică între BDNF și CNTF la vârsta de 3 luni ($r_{xy}=0,939$) și la 12 luni ($r_{xy}=0,844$). Concentrațiile circulante scăzute ale FN la copiii cu LCP justifică încetinirea proceselor de maturare la acest grup de copii [51].

5.4. Corelațiile concentrațiilor serice ale BDNF și CNTF cu avansarea în vârstă a copilului și cu gradul de severitate a leziunilor cerebrale perinatale: semnificație clinică

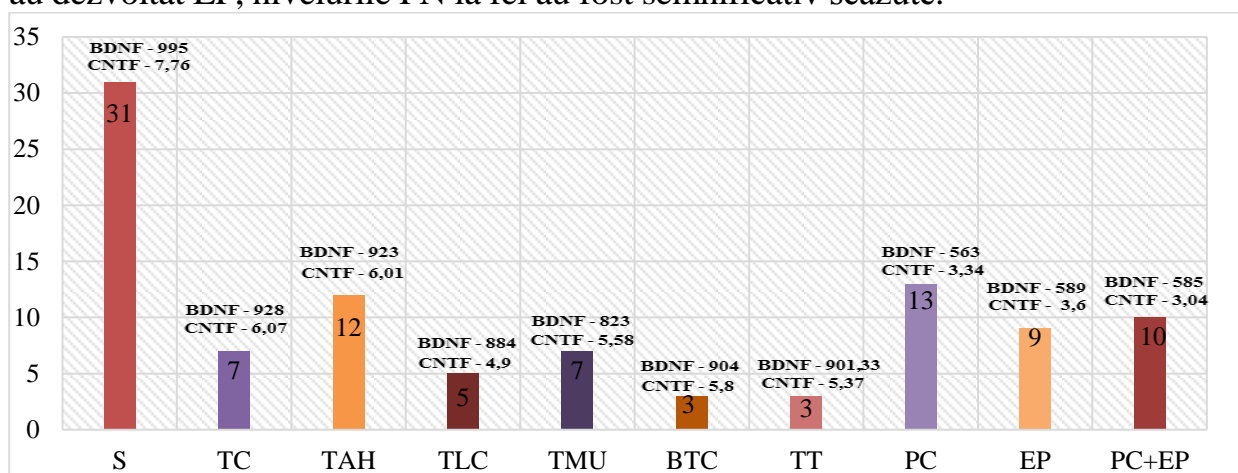
Ne-am propus să studiem impactul FN (BDNF și CNTF) asupra proceselor de neurodezvoltare la copiii „practic sănătoși” și la cei cu probleme neurologice, de asemenea să apreciem rolul lor în predicția unor TR ale SNC. Nivelurile reduse ale BDNF la copiii de 3 luni – 945,8 (95_{CI} 933,8-957,3; RR=1,2, $p<0,001$) pg/mL și cele ale CNTF – 6,17 (95_{CI} 6,04-6,3; RR=1,4, $p<0,001$) pg/mL denotă prezența unui risc minor de probleme neurologice. Astfel, la vârsta de 3–5 ani, la 19 copii din L_{1A} , care la 1–3 luni au prezentat niveluri serice scăzute ale BDNF și CNTF, au fost confirmate TR minore, ceea ce explică aceste rezultate (tabelul 5.1). Copiii din grupul L_{1B} au dezvoltat două tipuri de sindroame: TR minore și TR majore, în funcție de nivelurile serice ale FN. S-a observat (la 1–3 luni) că valorile scăzute ale BDNF mai jos de 825 pg/mL și ale CNTF mai jos de 4,9 pg/mL prezintă un risc crescut de dezvoltare a TR majore: EP și PC. La 3 luni, valorile scăzute ale BDNF (RR=1,9, $r_{xy}=-0,946$, $p<0,001$) și CNTF (RR=2,2, $r_{xy}=-0,948$, $p<0,001$) au sugerat un risc moderat de dezvoltare a unor probleme neurologice. Majoritatea copiilor din L_{1C} au prezentat sechele neurologice severe deja la vârsta de 12 luni. Riscul TR majore la copiii cu valori scăzute semnificativ ale FN la 3 luni a fost mare: BDNF (RR=2,9, $r_{xy}=-0,902$, $p<0,001$) și CNTF (RR=3,8, $r_{xy}=-0,956$, $p<0,001$).

Tabelul 5.1. Tulburările reziduale în funcție de concentrațiile serice ale BDNF și CNTF la 1–3 luni (abs., %)

Tipul sindromului	Concentrații serice ale FN							
	BDNF pg/mL				CNTF pg/mL			
	Nivel seric	95 _{CI}	p	RR	Nivelul seric	95 _{CI}	p	RR
TR minore:								
L_{1A}	945,8	933,8-957,3	$p<0,001$	1,2	6,17	6,04-6,3	$p<0,001$	1,4
L_{1B}	842,2	821,7-862,7	$p<0,001$	1,9	5,12	4,62-5,62	$p<0,001$	2,2
L_{1C}	530,7	529,7-531,7	$p<0,001$	>2,5	3,4	3,2-3,6	$p<0,001$	>2,5
TR majore:								
L_{1B}	806,7	780,7-832,7	$p<0,001$	2,1	4,74	4,54-4,94	$p<0,001$	2,3
L_{1C}	512,5	487,5-537,5	$p<0,001$	2,9	2,74	2,24-3,24	$p<0,001$	3,8

Corelația statistică directă puternică dintre valorile BDNF și CNTF la vârsta de 3 luni ($r_{xy}=0,939$) și la 12 luni ($r_{xy}=0,844$) confirmă implicarea ambilor FN în procesele de neurodezvoltare la copilul sănătos și la cel cu probleme neurologice și îi valorifică și ca biomarkeri importanți ai maturației țesutului nervos, dar și ca biomarkeri de leziune neuronală. **Importanța factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF) în evoluția și prognosticul tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copiii cu leziuni cerebrale perinatale**

Făcând analiza nivelurilor serice ale FN la 1–3 luni, s-a observat un risc de dezvoltare a sechelelor neurologice la copiii cu niveluri scăzute ale BDNF și CNTF. Am stabilit o corelație negativă puternică între valorile serice ale FN: cu cât mai joase sunt nivelurile BDNF ($r_{xy}=0,902$) și CNTF ($r_{xy}=-0,856$), cu atât mai sever este diagnosticul și mai afectată este neurodezvoltarea. Astfel, copiii care au dezvoltat PC au valorile cele mai scăzute de BDNF și CNTF, precum și cei cu PC și EP (figura 5.6). La bolnavii care au dezvoltat EP, nivelurile FN la fel au fost semnificativ scăzute.

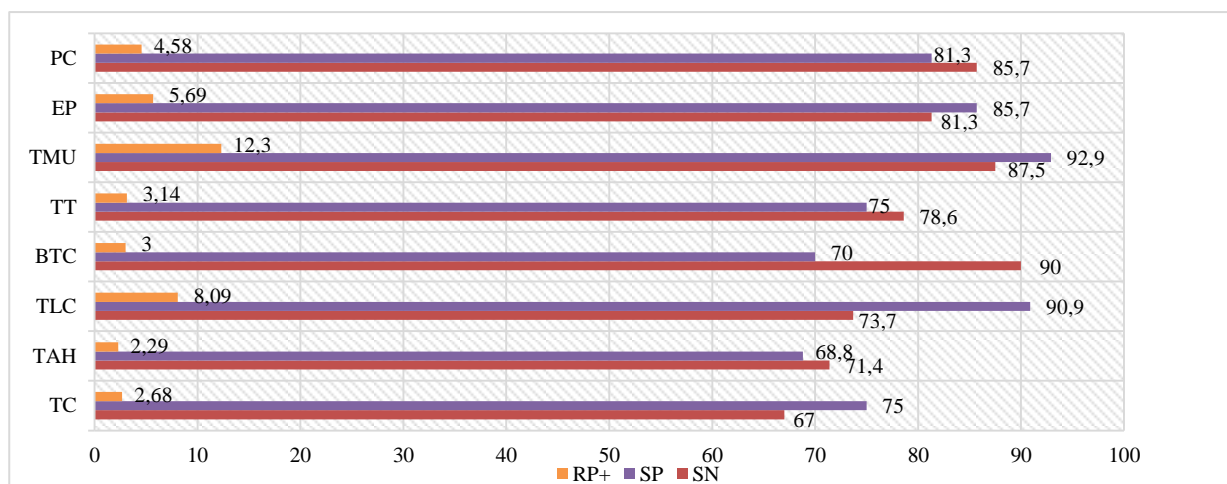


Notă: S – sănătos, TC – tulburări comportamentale, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, TMU – tulburări motorii ușoare, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, PC – paralizie cerebrală, EP – epilepsie, PC+EP – paralizie cerebrală cu epilepsie.

Fig. 5.6. Valorile BDNF și CNTF, în pg/mL, la vârsta de 3 luni, în funcție de tipul TR la distanță (n=100, %)

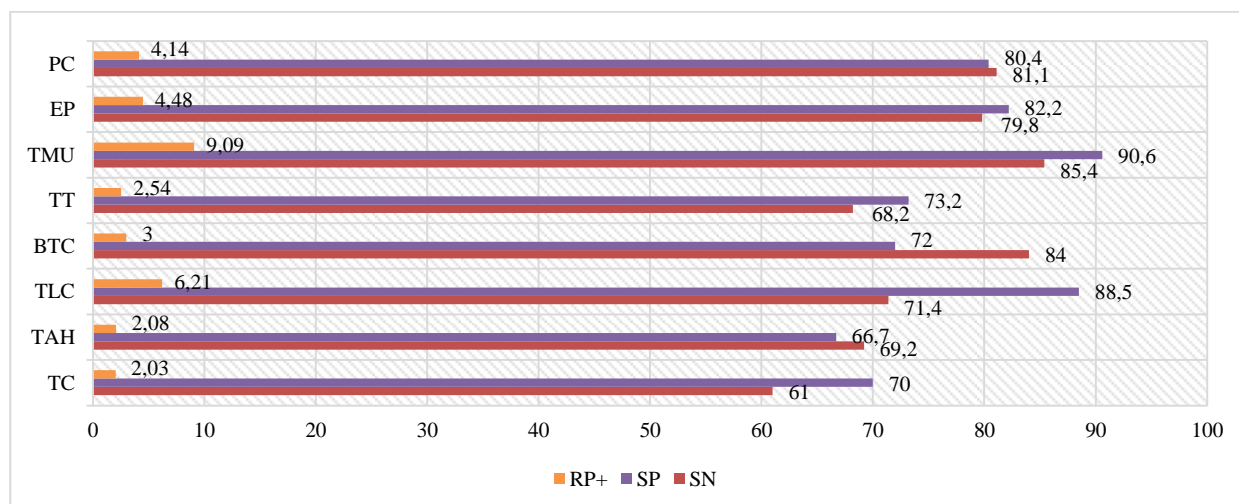
S-a calculat disponibilitatea testului cu BDNF (AUC=0,863) și CNTF (AUC=0,849), de asemenea, raportul de probabilitate (RP+) pentru ameliorarea diagnosticării TR majore și minore în cazul aplicării acestor teste. Calculele efectuate au stabilit relații variate dintre concentrațiile serice ale BDNF și CNTF și gradul tulburărilor neuropsihice la copiii cu LCP. Rezultatele obținute sunt semnificative pentru toate TR ale SNC diagnosticate (figurile 5.7 și 5.8).

Am calculat rata procentuală de creștere a valorilor BDNF și CNTF în funcție de vârstă și diagnozele stabilite după vârsta de 2 ani. Creșterea BDNF cu 25% la vârsta de 12 luni comparativ cu 3 luni la pacienții cu EP explică rolul intrinsec al acestui FN în procesele de neurodezvoltare, pe de o parte, iar pe de alta, implicarea sa în procesele de epileptogeneză. Totodată, creșterea sa în valori relative la copiii cu TM (inclusiv PC) notifică importanța mare a BDNF în menținerea proceselor de neurorecuperare. Majorarea nivelurilor de CNTF de la 22,4 la 29,9% odată cu vârsta la copiii cu TM (inclusiv PC și EP) explică rolul acestui FN în procesele de remediere a dezvoltării fizice și a funcției sistemului muscular.



Notă: TC – tulburări comportamentale, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, TMU – tulburări motorii ușoare, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, PC – paralizie cerebrală, EP – epilepsie.

Fig. 5.7. Rata persoanelor cu boală cu rezultat pozitiv la testul cu BDNF (SN – sensibilitate), rata persoanelor fără boală cu rezultat pozitiv la test (SP – specificitate), raportul de probabilitate pozitiv (RP+) (n=100, %)



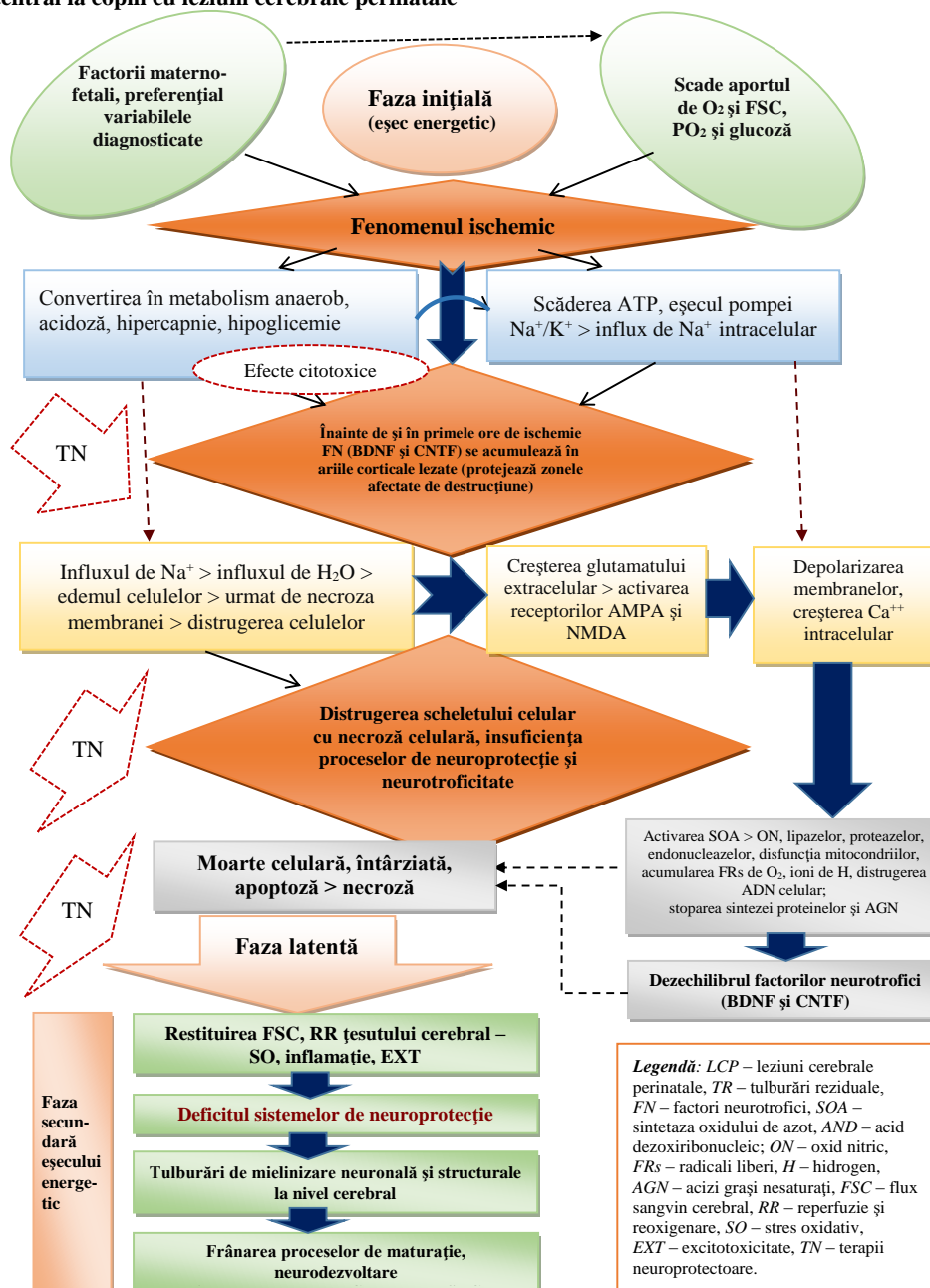
Notă: TC – tulburări comportamentale, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, TMU – tulburări motorii ușoare, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, PC – paralizie cerebrală, EP – epilepsie.

Fig. 5.8. Rata persoanelor cu boală cu rezultat pozitiv la testul cu CNTF (SN – sensibilitate), rata persoanelor fără boală cu rezultat pozitiv la test (SP – specificitate), raportul de probabilitate pozitiv (RP+) (n=100, %)

Imaginile RMN cerebrale și valorile FN au permis înțelegerea unor laturi patogenetice ale LCP HI. S-au observat corelații puternice între valorile scăzute ale FN (BDNF și CNTF), modificările imagistice (tulburările structurale ale creierului) și diagnozele severe, precum PC ($r_{xy}=-0,72$, $p<0,001$) și EP ($r_{xy}=-0,59$, $p<0,01$). Valorile ușor scăzute ale FN ($r_{xy}=-0,27$, $p<0,01$) și CNTF ($r_{xy}=-0,29$, $p<0,01$) (RP+=1,2–1,6) au relaționat cu tulburările structurale minore (dilatarea ventriculilor cerebrali, mielinizare incompletă și chisturi glioependimale de dimensiuni mici).

Valorile moderat scăzute ale BDNF ($r_{xy}=-0,31$) și CNTF ($r_{xy}=-0,34$) ($RP+=1,7-2,5$) – cu anomalii imagistice sub formă de atrofii corticale, subcorticale și frontale, dilatare ventriculară medie, chisturi gliependimale, responsabile de EP și PC ($r_{xy}=-0,38$, $p<0,05$). Iar valorile FN: BDNF – 478 pg/mL ($r_{xy}=-0,68$, $p<0,05$) și CNTF – 2,2 pg/mL ($r_{xy}=-0,71$, $p<0,01$) ($RP+=2,5-3,5$) au corelat cu tablourile imagistice severe și risc major de PC ($r_{xy}=-0,72$, $p<0,001$) și EP ($r_{xy}=-0,59$, $p<0,01$) severă.

Fig. 5.9. Aspecte fiziopatologice evolutive ale tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copiii cu leziuni cerebrale perinatale



Au fost determinate corelații între concentrațiile serice ale FN la 1–3 luni, modificările EEG și riscul EP: BDNF – 587,35 (95_{CI} 543,6-613,1) pg/mL ($r_{xy}=-0,78$, $p<0,01$) și CNTF – 3,45 (95_{CI} 3,16-3,74) pg/mL ($r_{xy}=-0,74$, $p<0,01$). EP de forme ușoare (rezolvate): BDNF – 801,4 (95_{CI} 799,08-803,72) pg/mL ($r_{xy}=-0,24$, $p>0,05$), CNTF – 4,68 (95_{CI} 4,48-4,88) pg/mL ($r_{xy}=-0,22$, $p>0,05$) indică o evoluție favorabilă a bolii. EP de forme medii: BDNF – 524,67 (95_{CI} 518,89-530,45) pg/mL ($r_{xy}=-0,32$, $p<0,05$), CNTF – 3,13 (95_{CI} 2,89-3,37) pg/mL ($r_{xy}=-0,39$, $p<0,05$), indică necesitatea controlului

medicamentos cu droguri antiepileptice. EP de forme severe: BDNF – 485,6 (95_{CI} 479,52-491,68) pg/mL ($r_{xy}=-0,72$, $p<0,01$), CNTF – 2,28 (95_{CI} 2-2,56) pg/mL ($r_{xy}=-0,74$, $p<0,01$) sugerează dezvoltarea farmacorezistenței și evoluție spre encefalopatii epileptice. Analiza matematică prin construirea curbei ROC în baza modelului elaborat a certificat eficiența predictivă bună a scorului creat pentru testul cu BDNF (AUC=0,863; 95_{CI} 0,845-0,882; $p<0,009$) și CNTF (AUC=0,849; 95_{CI} 0,830-0,868; $p<0,014$).

În baza rezultatelor obținute a fost propuse aspectele fiziopatologice evolutive ale TR ale SNC la copiii cu LCP (figura 5.9).

Concentrațiile serice scăzute ale FN (BDNF și CNTF), de comun cu modificările electroencefalografice și neuroimagistice, au o valoare predictivă importantă pentru dezvoltarea TR minore și majore. Analiza matematico-grafică este importantă în determinarea prognosticului pe termen lung și a duratei tratamentului copiilor cu LCP HI.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Au fost apreciați factorii de risc prealabili cu rol în dezvoltarea TR ale SNC la sugari și copii de vârstă mică, asociați cu LCP, în confruntare cu datele din literatură. S-a apreciat ponderea și importanța BDNF și CNTF în dezvoltarea TR ale SNC la sugari și copii de vârstă mică cu LCP, rolul lor în suportul neurotrofic și neuroprotector la acest grup de copii. Rezultatele obținute au fost confruntate cu datele din literatura de specialitate grație cărora s-au adus argumente despre rolul FN (BDNF și CNTF) în procesele de neurodezvoltare și neuroregenerare la copiii sănătoși, dar și la cei cu LCP. Rezumând efectele, conchidem că acești factori ar putea reprezenta o strategie terapeutică valoroasă în tratarea tulburărilor neurologice, aspect susținut de mai mulți autori [50, 51]. Studiile de perspectivă asupra FN ai creierului pot oferi un potențial major de înțelegere a proceselor patologice care au loc în cadrul LCP HI, informații despre dimensiunile acestor leziuni; de asemenea, pot sugera idei despre intervenția terapeutică în diferite cazuri. A fost propusă schema patogenetică a LCP HI. Pentru ameliorarea diagnosticului pacienților cu LCP și confirmarea timpurie a diagnosticului TR ale SNC, evaluarea clinică, neuropsihologică, electrofuncțională și imagistică, dispanserizare și tratament sunt propuse algoritme de diagnostic și conduită terapeutică a pacienților cu LCP, TR minore, PC, EP. Înțelegerea mecanismelor care au loc în creierul copilului cu LCP HI ne va permite promovarea și susținerea noilor strategii terapeutice neuroprotectoare, care avantajează tratamentul copiilor cu risc de TR ale SNC, iar bilanțul cauzelor și al stării de sănătate a copilului cu LCP HI va permite aprecierea prognosticului și optimizarea direcțiilor terapeutice preconizate. Având în vedere scopul și obiectivele propuse, am realizat diagnosticul complex al TR ale SNC la copiii cu LCP HI. Aceasta ne-a permis să evidențiem variantele clinice, să monitorizăm starea pacientului în dinamică, să realizăm un tratament complex individualizat.

În baza datelor acumulate și a analizei datelor din literatură, am elaborat o viziune nouă referitor la conceptul continuumului TR ale SNC la copiii cu LCP HI (figura 1).

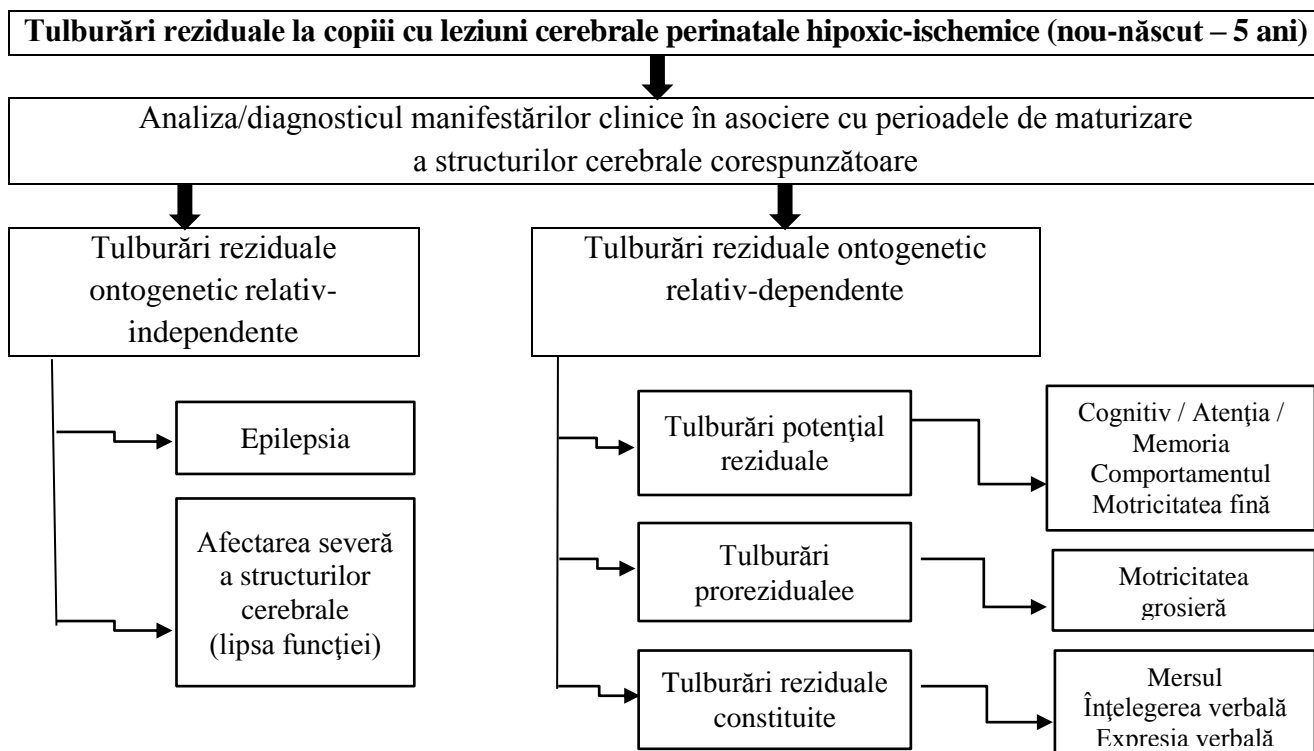


Fig. 1. Algoritmul de analiză a manifestărilor clinice reziduale în viziunea principiului continuității la copiii cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice

Experiența noastră acumulată referitor la diagnosticul și tratamentul TR ale SNC confirmă datele existente privind perioadele de maturizare. Astfel că termenul în jurul vârstei de 4-5 ani este o perioadă-cheie sau de reper (se consolidează unele funcții ale SNC), deoarece la această vârstă se poate manifesta un spectru larg de dereglări. Având în vedere aceste constatări, în studiul nostru copiii au fost monitorizați și investigați de la naștere și până la vârsta de 5 ani.

Privind optimizarea diagnosticului TR ale SNC, viziunea elaborată aprofundează și lărgeste conceptul continuumului perioadelor de neurodezvoltare a copilului și al dereglărilor corespunzătoare. Analiza TR conform principiului ontogenetic în baza unor criterii (de maturizare, rezidual evolutiv, de neurodezvoltare, a intensității dereglărilor, terapeutic), a permis realizarea unei clasificări noi, conform căreia TR ontogenetic relativ-independente includ: epilepsia și afectarea severă a structurilor cerebrale (lipsa funcției), iar TR ontogenetic relativ-dependente includ: tulburările potențial reziduale (atenția, memoria, comportamentul, motricitatea fină), tulburările proreziduale (motricitatea grosieră), tulburările reziduale constituite (mersul, înțelegerea verbală și expresia verbală).

Aplicarea conceptului a demonstrat o ameliorare/optimizare a procesului de diagnostic, a monitorizării în dinamică, a realizării unui tratament racordat nu numai la structura și intensitatea dereglărilor prezente, dar și la perioadele de maturizare a structurilor/centrelor respective.

Aplicarea în practică a conceptului ne-a permis să optimizăm programele individualizate de reabilitare la distanță, să obținem rezultate benefice mai promițătoare, în comparație cu tratamentul realizat obișnuit. Implementarea conceptului a sporit eficiența profilaxiei dereglărilor comorbide care deseori se asociază LCP HI.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII GENERALE:

1. Tulburările reziduale secundare leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice reprezintă o cauză majoră de morbiditate pediatrică, întâlnindu-se cu următoarea frecvență: tulburări reziduale – 76,3%, din acestea preponderent minore – 55,6% și majore – 44,4%. Este deosebit de important faptul că leziunile cerebrale de grad ușor induc tulburări reziduale minore (63,3%), cele de grad mediu – tulburări minore (47,1%) și majore (23,5%), pe când cele severe – rareori minore (8,6%), în majoritatea cazurilor acestea fiind majore (91,4%), cum sunt paralizii cerebrale și epilepsiile. Datele studiului sunt în concordanță cu cercetările actuale, care confirmă dezvoltarea deficiențelor neurologice la aproximativ 20–40% dintre copiii care supraviețuiesc unui prejudiciu adus creierului, iar afecțiunile severe induc tulburări neurologice în majoritatea cazurilor.

2. Factorii etiologici implicați în tulburările reziduale sunt variabili. Cel mai des se întâlnește o asociere între factorii prenatali și intranatali (57,4%), izolat prenatali (24%) și intranatali (18,6%), în comparație cu datele unor studii, prevalează factorii asociați (44%), urmați de cei antepartum (26%) și intrapartum (22%). Media de cauze ce influențează sarcina este de $1,4 \pm 0,03$, cu valoare maximă de 6 factori. Din toate variabilele cu efecte nocive asupra sarcinii, prin analiza matematică prin regresie logistică au fost selectate cele cu predicție pentru leziunile cerebrale: (1) hipoxia intrauterină, (2) patologiile cordonului ombilical, (3) evoluția patologică a sarcinii, (4) patologiile placentei și ale membranelor, (5) asfixia perinatală. Aceste date permit calcularea în mod individual a probabilității leziunilor cerebrale perinatale și a riscului tulburărilor reziduale, facilitând terapiile preventive.

3. O latură patogenetică comună leziunilor cerebrale hipoxic-ischemice este dezechilibrarea proceselor de neurodezvoltare, determinată deseori de scăderea nivelurilor factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF). Corelația inversă puternică dintre gradul de severitate a leziunii și nivelurile serice ale BDNF ($r_{xy} = -0,918$) și CNTF ($r_{xy} = -0,921$), la vârsta de 1–3 luni, argumentează rolul lor ca biomarkeri ai leziunii neuronale (cu cât mai sever este gradul de afectare a sistemului nervos central, cu atât mai scăzute sunt concentrațiile serice ale BDNF și CNTF), precum și valoarea lor predictivă în aprecierea severității sechelelor neurologice la distanță. Mai multe studii susțin că există un număr insuficient de instrumente pentru diagnosticarea precisă și predicția rezultatelor neurodezvoltării. În studiul nostru s-a sugerat importanța testelor cu BDNF și CNTF, care au mărit posibilitatea calculului probabilității și riscului apariției tulburărilor reziduale majore și minore de la vârstele mici. Valorile circulante scăzute ale BDNF și CNTF reflectă deficitul lor în creier și argumentează polimorfismul clinico-paraclinic al tulburărilor reziduale.

4. Creșterea concentrațiilor serice, în valori absolute, ale BDNF ($r_{xy}=0,927$) și CNTF ($r_{xy}=0,857$) la copiii „practic sănătoși” și la cei cu leziuni cerebrale perinatale odată cu vârsta (la 12 luni comparativ cu 3 luni) notifică implicarea lor în procesele de maturare și neurodezvoltare (markeri ai neurodezvoltării), pe când concentrațiile scăzute ale factorilor neurotrofici exprimă întârzierea acestor procese și riscul apariției tulburărilor

reziduale. Creșterea semnificativă a nivelurilor de BDNF (cu 25%) la bolnavii cu epilepsie argumentează implicarea lui în procesele de epileptogeneză și a celor autoimune din farmacorezistență, iar a celor de CNTF (cu 29,9%) la copiii cu probleme motorii – rolul lui în menținerea proceselor de neuroregenerare. Corelațiile pozitive directe ale BDNF și CNTF în funcție de vârstă, la 3 luni ($r_{xy}=0,939$) și la 12 luni ($r_{xy}=0,844$), sugerează implicarea activă a ambilor factori în mecanismele de neurodezvoltare.

5. Diagnozele sindromologice ale leziunilor cerebrale perinatale la sugar sunt tranzitorii (tulburări de dezvoltare motorie, mixte, globale etc.), evoluează odată cu vârsta și corelează cu disfuncțiile neuropsihice în perioada de recuperare ($r_{xy}=0,763$). Utilizarea testelor de dezvoltare cu validitate mare, cum sunt Denver II, Amiel-Tison, și a testelor de diagnostic (scala Tardieu, scala Ashworth modificată Bohannon, GMFCS și MACS) a permis aprecierea diagnosticului evolutiv conform *CIM-10*, precum și determinarea riscului relativ al tulburărilor reziduale în funcție de gradul leziunilor cerebrale: grad ușor – risc redus, grad moderat – risc mediu, grad sever – risc major, ameliorând aprecierea prognosticului acestor patologii.

6. Rezultatele imagistice ale copiilor cu leziuni cerebrale perinatale de grad ușor revelează legături slabe cu tulburările reziduale minore ($r_{xy}=-0,24$), ceea ce denotă o evoluție favorabilă a bolii. Pe când modificările tablourilor imagistice în formele moderate ale leziunilor cerebrale demonstrează corelații medii cu tulburările reziduale ($r_{xy}=-0,53$), sugerând un risc moderat de sechele neurologice la distanță ($RR=1,9$), iar rezultatele obținute în formele severe corelează puternic cu tulburările de motricitate ($r_{xy}=-0,74$) și retardul neuropsihic ($r_{xy}=-0,78$), evocând un prognostic rezervat ($RR \geq 2,5$). O corelație medie s-a stabilit între anomaliile imagistice și unele forme de epilepsie controlată medicamentos ($r_{xy}=-0,53$), fapt ce denotă o evoluție relativ bună a bolii, iar cu epilepsiile farmacorezistente – corelații puternice ($r_{xy}=-0,72$), sugerând un prognostic rezervat și evoluție spre encefalopatii epileptice.

7. Diversitatea și variabilitatea traseelor electroencefalografice (EEG) este oportună în diagnosticarea epilepsiilor în etapele timpurii. Activitatea lentă izolată și lentă difuză, cu aplatizarea traseelor EEG la termene incipiente ale leziunilor cerebrale, denotă un risc mediu de dezvoltare în viitor a epilepsiilor și a regresului psihomotor ($r_{xy}=-0,42$). Patternurile epileptiforme specifice notifică un risc mediu de epilepsie la copiii cu grad moderat ($r_{xy}=-0,34$) și un risc major ($r_{xy}=-0,72$) cu prognostic rezervat la cei cu grad sever al leziunilor cerebrale. Modificările nespecifice EEG (preponderent unde de tip theta deformată și intricată cu delta) semnifică imaturitate bioelectrică cerebrală și corelează slab cu tulburările reziduale minore ($r_{xy}=-0,22$), evocând un prognostic favorabil. Descărcările epileptiforme periodice generalizate și lateralizate, statusul epileptic electric în timpul somnului lent la copiii cu regres neuropsihic sugerează prezența crizelor subtile, corelate cu debutul epilepsiei, și riscul deficitelor neuropsihice ($r_{xy}=0,42$).

8. Legăturile indirecte dintre diversitatea anomaliilor imagistice și variabilitatea valorilor circulante ale BDNF și CNTF reflectă dimensiunile modificărilor structurale ale creierului și gradul potențial de severitate a tulburărilor reziduale la copiii cu leziuni cerebrale. Stabilirea corelațiilor indirecte între anomaliile traseelor EEG și concentrațiile factorilor neurotrofici la 1–3 luni a permis aprecierea gradului de implicare a lor în evoluția epilepsiilor: posibilitatea controlului

medicamentos al epilepsiei sau dezvoltarea farmacorezistenței și evoluția spre encefalopatii epileptice. Astfel că gradul tulburărilor funcționale și structurale cerebrale în mare parte depinde de expresia BDNF și CNTF, pe când anomaliile structurale ale țesutului cerebral, modificările hărților EEG și concentrațiile circulante ale BDNF și CNTF participă la formarea prognosticului la distanță.

9. Algoritmul de diagnostic și de conduită terapeutică a leziunilor cerebrale perinatale prevede aplicarea unui complex de metode de evaluare clinică, neuroimagică, neurofuncțională și teste neuroimune; reflectă implicarea nemijlocită a mecanismelor patogenetice timpurii și ale celor care se includ simultan în evoluția tulburărilor reziduale; are valoare preventivă, de diagnostic timpuriu și evolutiv și de monitorizare a tratamentului.

10. Optimizarea diagnosticului și tratamentului tulburărilor reziduale se poate realiza în baza aplicării concomitente a anumitor criterii (de maturizare, rezidual-evolutiv, de neurodezvoltare, al intensității dereglărilor, al eficienței terapeutice), aprecierea cărora în diferite perioade de dezvoltare permite evidențierea spectrului de dereglări în aspect ontogenetic (tulburări reziduale ontogenetic relativ-dependente și ontogenetic relativ-independente). Această viziune elaborată de noi aprofundează și lărgeste conceptul continuumului perioadelor de neurodezvoltare a copilului și al dereglărilor corespunzătoare.

11. În cercetarea actuală, problema științifică soluționată a permis dezvoltarea continuumului tulburărilor reziduale la copiii cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice, elucidarea diagnosticului etiopatogenetic și a particularităților clinico-paraclinice cronologice ale acestor dereglări, ceea ce a facilitat diagnosticarea timpurie a dereglărilor neurologice. Evaluarea variabilelor cauzale ale leziunilor cerebrale ne-a orientat spre elaborarea modelelor matematice privind prognosticul tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central. Studiul factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF) a permis înțelegerea unor aspecte patogenetice ale leziunilor cerebrale perinatale, fundamentând potențialul strategiilor neuroprotectoare de viitor.

RECOMANDĂRI PRACTICE

I. La nivel național:

1. Elaborarea Protocoalelor clinice în domeniul leziunilor cerebrale perinatale și tulburărilor reziduale ale SNC.

2. Elaborarea Registrului Național de Stat pentru paralizile cerebrale și epilepsii la copil.

3. Susținerea proiectelor științifice în domeniul problemelor neurologice ale copilului, legate de patologia perinatală, problemele de neurodezvoltare și neuroprotecție.

4. Dotarea cu instrumentele necesare pentru diagnostic și evaluare terapeutică a tulburărilor reziduale ale SNC.

II. Pentru asistența medicală primară (medici de familie, pediatri și neurologi-pediatri în medicina primară):

5. În vederea profilaxiei tulburărilor reziduale ale SNC, consecință a leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice, se recomandă evidențierea factorilor de risc predictivi în dezvoltarea encefalopatiilor neonatale, în perioadele de până la concepere, ante-, intra- și postnatală, prin utilizarea chestionarelor specifice (Chestionar de evaluare a factorilor de risc în dezvoltarea tulburărilor reziduale

ale sistemului nervos central la copii); de asemenea, ameliorarea acestora prin măsuri terapeutice și tratamentul profilactic al sarcinilor patologice.

III. Pentru medici-neonatologi:

6. În cazul prezenței la nou-născut a simptomelor neurologice de alertă sugestive pentru afectarea perinatală a SNC, se recomandă consultația neurologului și testarea copilului pentru aprecierea riscului dezvoltării leziunilor cerebrale.

7. În perioada de nou-născut, copilul care a suportat leziuni cerebrale perinatale necesită să fie supravegheat de către specialiști conform unui program individual, prin utilizarea algoritmilor specifice (Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice).

IV. Pentru neurologi-pediatri:

8. Copiii care au suportat leziuni cerebrale perinatale trebuie să fie evaluați în cadrul unui program follow-up prin utilizarea unor instrumente accesibile (testul Denver II și Evaluarea Neurologică de la 0 la 6 ani după Amiel-Tison și Gosselin) în vederea determinării periodice a nivelului de neurodezvoltare a copilului.

9. În cazul unor teste suspecte sau anormale, copiii sunt înrolați în grupuri de urmărire pe termen lung, pentru evaluarea diagnosticului (monitorizare clinică, electroencefalografică și imagistică) și a tratamentului (Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice).

10. Diagnozele neurologice la sugari și la copii de vârstă mică trebuie să fie adaptate la Clasificarea Internațională a Bolilor *CIM-10*, exprimând tulburările de dezvoltare (motorie, cognitivă, mixtă, globală, sindrom epileptic) până la vârsta de 2 ani. După vârsta de 2 ani, grație maturăției SNC, simptomatologia neurologică se conturează în favoarea tulburărilor reziduale. În astfel de cazuri, copiii vor fi supravegheați conform algoritmilor propuse (Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu tulburări reziduale minore; Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu paralizie cerebrală; Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu epilepsii structurale).

11. Clasificarea elaborată a tulburărilor reziduale în cadrul continuumului perioadelor de neurodezvoltare a copilului permite optimizarea procesului de diagnostic și terapeutic, cu sporirea esențială a efectelor neurorecuperării. În procesul aprecierii eficienței tratamentului în diferite perioade de dezvoltare neurologică, se recomandă aplicarea indicelui beta (β), ce reflectă dereglările pre- și posttratament, în raport cu indicii corespunzători la persoanele sănătoase.

12. Se recomandă administrarea terapiei neuroprotectoare (1) în etape timpurii, pentru a grăbi procesele de maturăție a creierului și profilaxia leziunilor cerebrale perinatale până la apariția lor; (2) la nou-născuții care au suportat leziuni neuronale, cu scop de contracarare a leziunilor cerebrale și ameliorare a proceselor de neuroregenerare; și (3) în perioadele de recuperare timpurie și tardivă, pentru menținerea neurodezvoltării și proceselor de neurorecuperare. În studiul nostru sunt trasate direcțiile viitoare ale cercetărilor în acest domeniu.

13. Proiectarea studiilor clinice și experimentale de cohortă, în special pe nou-născuți cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice, este necesară pentru a verifica ipoteza neuroprotecției și a înțelege mai bine mecanismele implicate în plasticitatea creierului la copiii cu diverse leziuni ale sistemului nervos central.

Implementarea în clinică a rezultatelor științifice privind mecanismele de neurodezvoltare va permite obținerea unei eficiențe sporite în studiul patogenezei, în diagnosticul și în tratamentul tulburărilor reziduale cu preparate neuroprotectoare.

Lucrările științifice care derivă din acest studiu sunt:

1. Profilul epidemiologic și evaluarea factorilor de risc ai AVC la nou-născut și la copilul de vârstă fragedă.

2. Optimizarea managementului de diagnostic al AVC la nou-născut și la copilul de vârstă fragedă.

3. Optimizarea managementului terapeutic al encefalopatiilor neonatale la nou-născut și a metodelor de predicție a tulburărilor reziduale din partea sistemului nervos central.

BIBLIOGRAFIE

1. Huang B.Y., Castillo M. Hypoxic-Ischemic Brain Injury: Imaging Findings from Birth to Adulthood. In: *RadioGraphics*, 2008, vol. 28, nr. 2, p. 417–439.
2. Iliciuc I. *Neuropediatrie*. Chișinău: Tipografia Centrală, ed. II, 2007, 568 p.
3. Rocha-Ferreira E, Hristova M. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. *Neural Plast.*, 2016, vol. 2016:4901014. doi: 10.1155/2016/4901014.
4. Borlongan C.V., Weiss M.D. Baby STEPS, a giant leap for cell therapy in neonatal brain injury. In: *Pediatr. Res.*, 2011, vol. 70, nr. 1, p. 3–9.
5. Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. In: *Lancet*, 2015, vol. 385, nr. 9966, p. 430–440.
6. Martinez-Biarge M., Diez-Sebastian J., Wusthoff C.J. et al. Ante partum and Intra partum Factors Preceding Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: *AAPJ Pediatrics*, 2013, vol. 132, nr. 4, p. 952–959.
7. Nanavati T., Seemaladinne N., Regier M. et al. Can We Predict Functional Outcome in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy by the Combination of Neuroimaging and Electroencephalography? In: *Pediatr. Neonatal.*, 2015, vol. 56, nr. 5, p. 307-316.
8. Perrone S., Tataranno M.L., Negro S. et al. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. In: *Early Hum. Dev.*, 2010, vol. 86, nr. 4, p. 241–244.
9. Racinet C., Cans C. Quelles sont les autres causes que l'asphyxie périnatale pour expliquer les infirmités motrices d'origine cérébrale? In: *41^{es} Journées nationales de la Société Française de Médecine Périnatale*. Springer-Verlag France, 2011, p. 223-230.
10. Boog G. Cerebral palsy and perinatal asphyxia (I-diagnosis). In: *Gynecol. Obstet. Fertil*, 2010, vol. 38, nr. 4, p. 261-277.
11. Johnston M.V., Fatemi A., Wilson M.A., Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. In: *Lancet neurol.*, 2011, vol. 10, nr. 4, p. 372-382.
12. Kimberly A.A., Brandon D.H. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. In: *Newborn Infant Nurs. Rev.*, 2011, vol. 11, nr. 3, p. 125–133.
13. Tataranno M.L., Perrone S., Buonocore G. Plasma Biomarkers of Oxidative Stress in Neonatal Brain Injury. In: *Clin. Perinatol.*, 2015, vol. 42, nr. 3, p. 529-539.
14. Vasiljevic B., Maglajlic-Djukic S., Gojnic M. et al. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. In: *Pediatr. Int.*, 2011, vol. 53, nr. 4, p. 454-462.

15. Parker L., Kenner C. Neuroprotective Strategies for Hypoxic Ischemic Encephalopathy. In: *Newborn & Infant Nursing Reviews*, 2012, vol. 12, nr. 1, p. 8-11.
16. Boog G. Cerebral palsy and perinatal asphyxia (II – Medico-legal implications and prevention). In: *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2011, vol. 39, nr. 3, p. 146–173.
17. Ellenberg J.H., Nelson K.B. The association of cerebral palsy with birth asphyxia: a definitional quagmire. In: *Dev. Med. and child neurology*, 2013, vol. 55, nr. 3, p. 210–216.
18. McIntyre S., Badawi N., Blair E., Nelson K.B. Does etiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy influence the outcome of treatment? In: *Dev. Med. & Child Neur.*, 2015, vol. 57, nr. 3, p. 2-7.
19. Kurinczuk J.J., White-Koning M., Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. In: *Early Human Dev.*, 2010, vol. 86, nr. 6, p. 329–338.
20. Walsh B.H., Broadhurst D.I., Mandal R. et al. The Metabolic Profile of Umbilical Cord Blood in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. In: *PLoS One*, 2012, vol. 7, nr. 12, p. 505-520.
21. Chiang M.C., Lien R., Chu S.M. et al. Serum Lactate, Brain Magnetic Resonance Imaging and Outcome of Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy after Therapeutic Hypothermia. In: *Pediatrics & Neonatology*, 2016, vol. 57, nr. 1, p. 35-40.
22. Apertei Loredana. <http://www.romedic.ro/encefalopatia-hipoxic-ischemica-perinatale-ehip>.
23. ACHI. Clasificarea statistică a bolilor și a problemelor de sănătate înrudite, revizia a zecea, modificările australiene (ICD-10-AM). Clasificarea Australiană a Intervențiilor de Sănătate (ACHI), 1 iulie 2010.
24. van Handel M., Swaab H., de Vries L.S., Jongmans M.J. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following: a review. In: *Eur. J. Ped.*, 2007, vol. 166, nr. 7, p. 645-654.
25. McGuire W. Perinatal asphyxia. In: *BMJ Clin. Evid.*, 2007, nr. 2007, p. 0320.
26. Perlman J.M. Intra partum asphyxia and cerebral palsy: is there a link? In: *Clin. Perinatol.*, 2006, vol. 33, nr. 2, p. 335-353.
27. De Vries L.S., Cowan F.M. Evolving understanding of hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. In: *Semin. Pediatr. Neurol.*, 2009, vol. 16, nr. 4, p. 216–225.
28. McIntyre S., Taitz D., Keogh J. et al. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. In: *Dev. Med. & Child Neurol.*, 2013, vol. 55, nr. 6, p. 499-508.
29. McAdams R.M., Juul S.E. Cerebral palsy: prevalence, predictability, and parental counseling. In: *Neo Reviews*. 2011, vol. 12, nr. 10, p. 564–574.
30. Saether R., Helbostad J.L., Adde L. et al. The relationship between trunk control in sitting and during gait in children and adolescents with cerebral palsy. In: *Dev. Med. & Child Neurology*, 2015, vol. 57, nr. 4, p. 344-350.
31. Wu Y.W., Day S.M., Strauss D.J. et al. Prognosis for ambulation in cerebral palsy: a population-based study. In: *Pediatrics*, 2004, vol. 114, nr. 5, p. 1264-1271.
32. Balakrishnan B., Nance E., Johnston M.V. et al. Nanomedicine in cerebral palsy. In: *Int. J. Nanomedicine*, 2013, vol. 8, p. 4183–4195.
33. Spitzer A.R., White R.D. Clinics in Perinatology. Neuroprotection in the Newborn. Preface. In: *Clin. Perinatol.*, 2008, vol. 35, nr. 4, p. xi-xii.
34. Li A.M., Chau V., Poskitt K.J. et al. White matter injury in term newborns with neonatal encephalopathy. In: *Pediatr. Res.*, 2009, vol. 65, nr. 1, p. 85–89.

35. Sarnat H.B., Sarnat M.S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. In: Arch. Neurol., 1976, vol. 33, nr. 10, p. 696-705.
36. Wilkinson D. MRI and with drawl of like support from newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. In: Pediatrics, 2010, vol. 126, nr. 2, p. 451-458.
37. Jung da E., Ritacco D.G., Nordli D.R., et al. Early Anatomical Injury Patterns Predict Epilepsy in Head Cooled Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy. In: Pediatr. Neurology, 2015, vol. 53, nr. 2, p. 135-140.
38. Friefeld S.J., Westmacott R., Macgregor D., Deveber G.A. Predictors of quality of life in pediatric survivors of arterial ischemic stroke and cerebral sin venous thrombosis. In: J. Child Neurol., 2011, vol. 26, nr. 9, p. 1186–1192.
39. Kirton A., deVeber G. Life after Perinatal Stroke. In: J. Stroke, 2013, vol. 44, nr. 11, p. 3265-3271.
40. Nudo R.J. Neural bases of recovery after brain injury. In: J. Commun Disord., 2011, vol. 44, nr. 5, p. 515–520.
41. Mureșanu D. Factorii neurotrofici. București: Libripress, 2002, p. 85-113, 131-151, 163-168, 223-299.
42. Gonzalez F.F., Ferriero D.M. Neuroprotection in the newborn infant. In: Clin. Perinatol., 2009, vol. 36, nr. 4, p. 859–880.
43. Shankaran S. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. In: Curr. Treat. Options Neurol., 2012, vol. 14, nr. 6, p. 608–619.
44. Ben Soussan T.D., Piervincenzi C., Venditti S. et al. Increased cerebella volume and BDNF level following quadrate motor training. In: Synapse, 2015, vol. 69, nr. 1, p. 1-6.
45. Wrann C.D., White J.P., Salogiannis J. et al. Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 Pathway. In: Cell Metabolism, 2013, vol. 18, nr. 5, p. 649–659.
46. Reyes-Izquierdo T., Argumedo R., Shu C. et al. Stimulatory Effect of Whole Coffee Fruit Concentrate Powder on Plasma Levels of Total and Exosomal Brain-Derived Neurotrophic Factor in Healthy Subjects: An Acute Within-Subject Clinical Study. In: J. Food and Nutrition Sciences, 2013, vol. 4, nr. 9, p. 984-990.
47. Asociația de Neonatologie din România. Urmărirea nou-născutului cu risc pentru sechele neurologice și de dezvoltare. Ghid 13/Revizia 13.12.2010, 2011.
48. van Laerhoven H., de Haan T.R., Offringa M. et al. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review. In: Pediatrics, 2013, vol. 131, nr. 1, p. 88-98.
49. Hadjiu S. Dezvoltarea neuropsihică și evaluarea neurologică a sugarului și copilului de vârstă mică. Chișinău: Tip. Sirius, 2014, 588 p.
50. Hadjiu S. The role of the neurotrophic factors in the neuropsihodevelopmental disorders in children. In: J. Romanian Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, 2012, vol. 12, nr. 4, p. 22-33.
51. Hadjiu E., Hadjiu S., Revenco N., Calcâi C., Iliciuc I. The role of ciliary neurotrophic factor (CNTF) in the treatment of specific developmental motor disorders in infant. In: Europ. J. Neurology, 2014, vol. 21 (Issue Supplement s1 PP3036), p. 557.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

• **Monografii monoautor:**

1. **Hadjiu S.** Dezvoltarea neuropsihică și evaluarea neurologică a sugarului și copilului de vârstă mică. Chișinău: Tipografia „Sirius”, 2014, 588 p.

• **Articole în reviste științifice din străinătate recunoscute:**

2. **Hadjiu S.** Rolul factorului neurotrofic (BDNF) în remedierea leziunilor hipoxico-ischemice perinatale. În: Revista de Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România, Artpress Timișoara, 2010, vol. 13, nr. 4, p. 25-48.
3. **Hadjiu S.** Clinical electro-encephalographic peculiarities of West syndrome in infants. In: J Romanian Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, Artpress Timișoara, 2011, vol. 14, nr. 3, p. 83-97.
4. **Hadjiu S.** The role of the neurotrophic factor BDNF in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. In: Int J of integrative and bio-regulatory medicine, „Physiological Regulating Medicine”, 2011, p. 13-21.
5. **Hadjiu S.** Rolul factorilor neurotrofici în tulburările neuro-psiho-developmentale la copii. În: Revista de Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România, Artpress Timișoara, 2012, vol. 15, nr. 4, p. 13-32.
6. **Hadjiu S,** Călcâi C, Bunduchi A, ș. a. Non-epileptic paroxysmal phenomens in children – diagnostic assessment. In: J Romanian Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, Artpress Timișoara, 2013, vol. 16, nr. 3, p. 46-60.
7. **Hadjiu S,** Prepelița E, Hadjiu E. Neurological manifestations in some hereditary metabolic diseases in children. J Romanian Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, 2013, vol. 16, nr. 1, p. 64-73.

• **Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, Categoria B:**

8. **Hadjiu S,** Iliciuc I, Călcâi C. Neurofiziologia în spasmele infantile. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, Chișinău, 2006, vol. 4, nr. 8, p. 121-125.
9. **Hadjiu S,** Padure G, Rusu L, Răilean M. Particularitățile clinice la sugari cu afectarea hipoxic-ischemică perinatală a sistemului nervos central. În: Curierul Medical, Chișinău, 2008, nr. 301, p. 57-61.
10. **Hadjiu S.** Prophylactic and therapeutic options for Cerebral Palsy in children with perinatal encephalopathy. În: Curierul Medical, Chișinău, 2008, vol. 5, nr. 305, p. 3-12.
11. **Hadjiu S.** Obștuni diagnostice ale crizelor nonepileptice la copii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, Chișinău, 2008, vol. 2, nr. 16, p. 164-171.
12. **Hadjiu S.** Tratamentul leziunilor hipoxico-ischemice perinatale cu preparatul factor neurotrofic derivat din creier. În: Curierul Medical, 2011, vol. 4, nr. 322, p. 26-34.
13. **Hadjiu S.** Considerații teoretice privind neurotroficitatea în ischemiile cerebrale perinatale și perspectivele de aplicabilitate a terapiei. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, Chișinău, 2011, vol. 29, nr. 1, p. 187-194.
14. **Hadjiu S.** Evaluarea clinică a copilului suspect de paralizie cerebrală. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, Chișinău, 2012, vol. 33, nr. 1, p. 420-428.
15. **Hadjiu S,** Rusu E, Jelihovschi A, Bucea R. Particularitățile clinice și paraclinice ale paraliziiilor cerebrale la copii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, Chișinău, 2012, vol. 33, nr. 1, p. 429-433.

• **Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, Categoria C:**

16. **Hadjiu S**, Miriuță G, Dugneanu N. Particularitățile de diagnostic și tratament în sindromul spastic la copii cu EHIP. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed IV, Chișinău, 2003, vol. 3, p. 556–564.
17. **Hadjiu S**, Armanu Z, Ilciuc I. Incidența dizabilității mintale și fizice la copii din județul Cahul RM. Infirmitatea motorie cerebrală, principii contemporane de tratament. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed IV, Chișinău, 2003, vol. 3, p. 564 – 570.
18. **Hadjiu S**, Ilciuc I, Călcîi C. Particularitățile electroencefalografice în sindromul West. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed VI, Chișinău, 2005, vol. 5, p. 386 – 391.
19. **Hadjiu S**. O metodă de tratament în complexul de recuperare al paraliziiilor cerebrale la copii de vârstă fragedă. În: Buletin de Perinatologie, Chișinău, 2005, nr. 2, p. 31 – 33.
20. **Hadjiu S**, Ilciuc I, Golovcenco C, ș.a. Particularități ale tratamentului de recuperare al paraliziiilor cerebrale la copii de vârstă fragedă. În: Buletin de Perinatologie, Chișinău, 2005, nr. 3, p. 54-57.
21. **Hadjiu S**, Ilciuc I, Olaru T, ș.a. Unele particularități de diagnostic ale paraliziei cerebrale la copii. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed IX, Chișinău, 2008, vol. 5, p. 237-243.
22. **Hadjiu S**. Rolul factorului neurotrofic (BDNF) în leziunile hipoxico ischemice perinatale. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed XI, Chișinău, 2010, vol. 5, p. 353-364.
23. **Hadjiu S**, Ilciuc I, Călcîi C, Ciobanu L. Sindromul West, aspecte clinico-electroencefalografice. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed XII, Chișinău, 2011, vol. 5, p. 310-318.
24. Ciobanu L, Ilciuc I, **Hadjiu S**, Călcîi C. Paralizia cerebrală, particularități de diagnostic precoce. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed XII, Chișinău, 2011, vol. 5, p. 303-310.
25. **Hadjiu S**, Railean A, Railean G, ș.a. Afectarea nucleilor bazali și starea psihoemoțională la copii. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed XII, 2011, vol. 5, p. 323-335.
26. **Hadjiu S**, David M, Călcîi C, Ciobanu L, Boboc A. Traumatismul cranio-cerebral la nou-născuți. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed XII 2011, vol. 5, p. 335-342.
27. **Hadjiu S**, Călcîi C, Guțu C, ș.a. Epilepsiile la copiii cu Paralizie Cerebrală. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed XIII, Chișinău, 2012, vol. 5, p. 364-368.
28. **Hadjiu S**, Bucea R, Jelihovschi A, ș.a. Aspecte evolutive clinico-imagistice ale encefalopatiilor hipoxic-ischemice perinatale. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed XIII, Chișinău, 2012, vol. 5, p. 369-378.
29. **Hadjiu S**, Bunduchi A, Bunduchi A, Călcîi C. Aspecte electro-clinice la pacienții cu epilepsie focală simptomatică cu fenomen de sincronizare bilaterală la EEG. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed XIII, Chișinău, 2012, vol. 5, p. 379-386.
30. Bunduchi A, **Hadjiu S**, Bunduchi A, ș.a. Status Epileptic Electric din timpul Somnului Lent (Electrical status epilepticus during sleep, ESES). În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed XIV, Chișinău, 2013, vol. 5, p. 223-228.
31. **Hadjiu S**. Evaluarea neurodevelopmentală în dinamica creșterii copilului suspectat pentru probleme neurologice. În: Buletin de Perinatologie, Chișinău, 2013, vol. 58, nr. 2 – vol. 59, nr. 3, p. 152-156.

32. Railean A, **Hadjiu S**, Călcîi C, ș.a. Aspecte imagistice în hemoragiile nou-născutului la termen și prematur. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed XIV, Chișinău, 2013, vol. 5, p. 346-354.
33. **Hadjiu S**. Evaluarea performanțelor neuro-developmentale la copii de vârstă mică. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed XIV-a, Chișinău, 2013, nr. 5, p. 309-319.

• **Articole în reviste științifice internaționale cotate SCOPUS:**

34. **Hadjiu S**. Particularități ale tratamentului paraliziiilor cerebrale la copii de vârstă fragedă. În: The Second International Congress of Complementary Therapies, Entomotherapy and Ionopasmotherapy. 2007, p. 407-410.

• **Materiale la forurile științifice naționale:**

35. **Hadjiu S**. Paralizia cerebrală infantilă: achiziții de diagnostic precoce și măsurile de prevenire. În: Materialele conferinței consacrate aniversării a 80 de ani de la nașterea academicianului D. Gherman. Actualități în neuroștiințe, AȘM. Chișinău, 2008, p. 121-133.

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

36. **Hadjiu S**, Iliciuc I, Călcîi C. EEG in children with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy (PHIE) who develop epileptic discharges. In: Europ J Neurology, 2007, nr. 14 (Suppl 1), p. 243.
37. Hadjiu A., **Hadjiu S**, Iliciuc I, Călcîi C, et al. Electroencephalographic diagnostic in children treatment with antiepileptic. In: Europ J Neurology 2008, p. 198.
38. **Hadjiu S**, Balan A, Bargan T, Iliciuc I. Topamax in treatment of child epilepsy. In: Europ J Neurology, 2008, p.198.
39. **Hadjiu S**, Hadjiu A. BDNF at children with perinatal hypoxia. In: Europ J Neurology 2009, p. 302.
40. **Hadjiu S**. Rolul factorului neurotrofic (BDNF) în remedierea leziunilor hipoxico-ischemice perinatale. În: Revista de Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România, Timișoara, 2010, nr. 13(Suplim 4), p. 50.
41. Hadjiu E, **Hadjiu S**, Hadjiu A, et al. Difeferentiated diagnosis of some non-epileptic seizures. In: Europ J Neurology, 2010, nr. 17(Suppl 3), p. 460.
42. **Hadjiu S**. EEG clinical particularities in West syndrome at toddlers. In: J Romanian Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, Artpress Timișoara, 2011, nr. 14(Suplim 3), p. 56.
43. Hadjiu E, Hadjiu A, **Hadjiu S**, et al. Neurotrophic factor BDNF in children with perinatal brain affectation. In: Europ J Neurology, 2011, nr. 18 (Suppl 2), p. 138.
44. Hadjiu E, Hadjiu A, **Hadjiu S**, et al. Comparative analysis of brain derived neurotrophic factors (BDNF) levels in children with different grade hypoxic-ischemic affectations of the central nervous system. In: Europ J Neurology, 2011, nr. 18(Suppl 2), p. 140.
45. **Hadjiu S**, Hadjiu A, Hadjiu E, Călcîi C. BDNF in children with motor disorders. In: Europ J Neurology, 2012, p. 213.
46. Hadjiu A, **Hadjiu S**, Hadjiu E, Călcîi C. Neurotrophic factors and disorders of residual psychological development of the child. In: Europ J Neurology, 2012, p. 212.
47. Bunduchi A, Bunduchi A, **Hadjiu S**. Non-invazive video-EEG monitoring in the diagnosis of focal epilepsy in children. In: Europ J Epilepsy, 2012, p. 259.

48. **Hadjiu S.** Implicația factorilor neurotrofici în tulburările de dezvoltare psihologică reziduală la copii. În: Revista Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România. Timișoara, 2012, vol. 14, nr 3(Suplim 3), p. 56.
49. **Hadjiu S,** Revenco N, Calcîi C, et al. Statusul epileptic non convulsiv la copii. În: Revista Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România. Timișoara, 2014, nr. 17(Suplim 3), p. 34.
50. Hadjiu E, **Hadjiu S,** Revenco N, et al. The role of ciliary neurotrophic factor (CNTF) in the treatment of specific developmental motor disorders in infant. In: Europ J Neurology, 2014, nr. 21(Issue Supplement s1 PP3036), p. 557.
51. Călcîi C, **Hadjiu S,** Iliciuc I, Revenco N. Aspecte clinice cauzale ale epilepsiilor la copii de vârstă mică. În: Volum de rezumate. Școala medicală pediatrică cu participare internațională, ed IV-a, Iași, 2015, p. 28.
52. **Hadjiu S,** Revenco N, Călcîi C, ș.a. Statusul epileptic non-convulsiv la copii: particularități clinice. În: Volum de rezumate. Școala medicală pediatrică cu participare internațională, ed IV-a, Iași, 2015, p. 35.
53. **Hadjiu S,** Călcîi C, Revenco N, Iliciuc I. Profile non-epileptic events în children. In: Special Issue: 31st International Epilepsy Congress Istanbul, 2015, vol. 56(Issue Supplim S1), p. 95-96.
54. Călcîi C, **Hadjiu S,** Iliciuc I, Revenco N. Risk factors for epilepsy in children in the Republic of Moldova. In: Special Issue: 31st International Epilepsy Congress Istanbul, 2015, vol. 56(Issue Supplim S1), p. 89.
55. **Hadjiu S,** Călcîi C, Revenco N, Iliciuc I. BDNF in children with epilepsy structure and motor disorders. In: Special Issue: 31st International Epilepsy Congress Istanbul, 2015, vol. 56(Issue Supplim S1), p. 85.

• **Teze la forurile științifice naționale cu participare internațională:**

56. **Hadjiu S,** Revenco N, Iliciuc I, et al. Neurotrophic factors (BDNF) and disorders of rezidual psychological development of the child. În: Buletin de Perinatologie, 2013, vol. 58, nr. 2 – vol. 59, nr. 3, p. 215, Categoria C.
57. **Hadjiu S.** Ciliary neurotrophic factor (CNTF) – predictor of neurologic sequelae in children. În: Volum de prezentări, postere, rezumate „Actualități în pediatrie”. Conferință națională cu participare internațională, MoldExpo. Chișinău, 2014, p. 24.
58. **Hadjiu S,** Revenco N, Calcîi C, Iliciuc I. Statusul epileptic la copil – aspecte contemporane. În: Volum de prezentări, postere, rezumate „Actualități în pediatrie”. Conferință națională cu participare internațională, MoldExpo. Chișinău, 2015, p. 38-39.
59. Calcîi C, **Hadjiu S,** Revenco N, Iliciuc I. Viziuni contemporane în clasificarea epilepsiilor. În: Volum de prezentări, postere, rezumate „Actualități în pediatrie”. Conferință națională cu participare internațională, MoldExpo. Chișinău, 2015, p. 11.
60. Copaceanu I., **Hadjiu S.** Profilul clinico-imagistic al malformațiilor cerebrale la copii. În: Volum de prezentări, postere, rezumate „Actualități în pediatrie”. Conferință națională cu participare internațională, MoldExpo. Chișinău, 2015, p. 16-17.
61. Sarateanu G, **Hadjiu S,** Sărăteanu I. Aspecte clinico-etologice ale epilepsiilor structurale la copii de vârstă mică. În: Volum de prezentări, postere, rezumate „Actualități în pediatrie”. Conferință națională cu participare internațională, MoldExpo. Chișinău, 2015, p. 68.
62. **Hadjiu S.** Rolul factorilor neurotrofici în patologia cerebrală. În: Volum de prezentări, postere, rezumate „Actualități în pediatrie”. Conferință națională cu participare internațională, MoldExpo. Chișinău, 2015, p. 36-37.

- **Brevete de invenții**

63. **Hadjiu S.** Metodă de tratament al encefalopatiei perinatale la copii de vârstă fragedă. Brevet de invenție MD, nr. 3312, data deposit: 2006.09.28.
64. **Hadjiu S.** Metodă de tratament al leziunilor organice ale sistemului nervos central la sugari. Brevet de invenție MD, nr. 3341, data deposit: 2006.10.27.
65. **Hadjiu S,** Olaru T, Iliciuc I. Metodă de pronosticare a evoluției dezvoltării sistemului nervos central la făt. Brevet de invenție MD, nr. 3883, data deponit: 2008.03.31.
66. **Hadjiu S.** Metodă de tratament al hiperchineziilor la copii. Brevet de invenție MD, nr. 3803, data deponit: 2008.03.31.
67. **Hadjiu S,** Spânu C. Metodă de tratament al tulburărilor neurologice la copiii cu leziuni hipoxic-ischemice perinatale. Brevet de invenție MD, nr. 104, data deponit: 2009.07.31.
68. **Hadjiu S,** Pădure G. Metodă de diagnostic al dereglărilor neuropsihomorii la sugari cu leziuni perinatale hipoxic-ischemice ale creierului. Brevet de invenție MD, nr. 102, data deponit: 2009.07.31.
69. **Hadjiu S.** Metodă de tratament al paraliziei cerebrale la copii. Brevet de invenție MD, nr. 3361, data deponit: 2009.10.27.

- **Lucrări științifico-metodice și didactice:**

70. Iliciuc I, **Hadjiu S,** Rotaru A. Neuropediatrie. În *Pediatrie*, sub red. Revenco N. Chișinău: Tipografia „Nova-Imprim”, 2014, p. 93-152.

- **Protocoale clinice:**

71. **Hadjiu S,** Iliciuc I, Călcâi C, Maximenco E. Paralizile cerebrale la copil. Protocol clinic național. Chișinău, 2009, 46 p.
72. Iliciuc I, **Hadjiu S,** Călcâi C, Maximenco E. Convulsiile neonatale. Protocol clinic național. Chișinău, 2009, 28 p.

ADNOTARE

Hadjiu Svetlana. Particularități de diagnostic și perspective terapeutice în cazul copiilor cu tulburări reziduale ale sistemului nervos central

Teză de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2016.

Structura tezei: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 297 de titluri, 241 pagini de text de bază, 34 de tabele, 86 de figuri, 23 de anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 72 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: sistem nervos central (SNC), encefalopatie neonatală (EN), leziuni cerebrale perinatale (LCP), hipoxic-ischemic (HI), tulburări reziduale (TR), factori neurotrofici (FN), factor neurotrofic obținut din creier (BDNF), factor neurotrofic ciliar (CNTF).

Domeniul de studiu: neurologie, pediatrie.

Scopul și obiectivele lucrării. Elucidarea unor laturi etiopatogenetice privind unele procese neuroimune și a particularităților clinico-paraclinice evolutive ale tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copiii cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice, cu scop de optimizare a diagnosticului clinic, prognosticului și managementului terapeutic.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost realizat un studiu complex, clinico-paraclinic, retrospectiv-prospectiv, caz-control al leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice, cu scopul depistării timpurii și evaluării în dinamică a TR ale SNC, prin prisma continuității neurodezvoltării în corelație cu manifestările clinice, neurofiziologice și neuroimagistice. În premieră a fost elaborată o clasificare a TR, care aprofundează și lărgeste conceptul continuumului perioadelor de neurodezvoltare a copilului și al dereglărilor reziduale corespunzătoare.

Rezultatele principale noi pentru știință și practică obținute constau în elaborarea unei viziuni integrale asupra leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice privind anamnezele, manifestările clinice evolutive, cele neurofiziologice, neuroimagistice și neuroimune; determinarea ponderii factorilor de risc implicați în declanșarea encefalopatiilor neonatale hipoxic-ischemice și analiza matematică individualizată în funcție de numărul de variabile prezente, pentru calculul probabilității apariției sechelelor neurologice. În premieră a fost realizat diagnosticul complex și clasificarea tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central prin prisma continuumului perioadelor de neurodezvoltare. Au fost sistematizate sindroamele neurologice și diagnosticul evolutiv la vârsta de sugar și de copil mic (până la 3–5 ani). Au fost abordate aspectele patogenetice ale leziunilor cerebrale prin prisma nivelurilor serice ale factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF), concentrațiile lor fiind corelate cu gradul de severitate a leziunii, cu nivelul dezvoltării motorii și neuropsihice a copilului, cu specificul modificărilor neurofiziologice și neuroimagistice. S-a conchis că, deficitul acestor factori stă la baza tulburărilor funcționale și structurale ale creierului și a polimorfismului clinic al tulburărilor sechelare minore și majore. Au fost implementate metodele de evaluare neuropsihică și cele de diagnostic timpuriu neinvaziv, ceea ce a permis precizarea simptomatologiei clinice timpurii și găsirea unor verigi patogenetice importante în formarea noilor viziuni privind optimizarea diagnosticului, prognosticului și managementului terapeutic al tulburărilor reziduale. Au fost identificați factorii predictivi pentru aprecierea prognosticului la distanță al leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice.

Semnificația teoretică constă în fundamentarea cunoștințelor vizavi de modificările și corelațiile statusului neuroimun, morfofuncțional și neurofiziopatologic al SNC la copiii cu LCP HI, care urmează cu TR, bazându-se pe conceptul continuumului neurodezvoltării, precum și în valoarea predictivă a anamnezelor, a variabilității modificărilor electrofiziologice și imagistice și a rolului factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF) ca biomarkeri ai neurodezvoltării și ai gradului de suferință a SNC, constituind un argument forte în favoarea diagnosticării timpurii și prognosticării TR și a strategiilor terapeutice neuroprotectoare de prevenire a handicapului neuropsihomotor.

Valoarea aplicativă a lucrării. Au fost structurate anamnezele, diagnozele sindromologice și evolutive ale LCP HI, generatoare de TR ale SNC la copii; a fost elaborată o clasificare a TR în cadrul continuumului perioadelor de neurodezvoltare a copilului, care permite optimizarea procesului de diagnostic și celui terapeutic, cu sporirea esențială a efectelor neurorecuperării; au fost elaborate chestionare, algoritme de conduită și recomandări practice privind aspectele etiopatogenetice, optimizarea diagnosticului evolutiv, a managementului și rentabilizarea terapiei neuroprotectoare.

Implementarea rezultatelor științifice a fost realizată în Clinica de Neurologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în Spitalul clinic municipal nr. 1 și în procesul didactic postuniversitar al medicilor-rezidenți – neurologi, neurologi-pediatri, pediatri și alte specialități la ciclurile conexe, la disciplina „Neurologie pediatrică”; al medicilor-neuropediatri, pediatri, medici de familie în procesul de educație continuă la Departamentul „Pediatrie” al USMF „Nicolae Testemițanu”. Au fost înregistrate 10 acte de implementare a rezultatelor.

РЕЗЮМЕ

Хаджигу Светлана. Особенности диагностических и терапевтических перспектив у детей с резидуальными расстройствами центральной нервной системы

Диссертация на соискание ученой степени доктора хабилитат медицинских наук. Кишинэу, 2016 г.

Структура. Работа изложена на 241 страницах, состоит из: введения, 5 глав, анализа полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографии (297 источников), 34 таблиц, 86 рисунков, 23 приложений. Результаты исследования опубликованы в 72 научных работах.

Ключевые слова: центральная нервная система (ЦНС), неонатальная энцефалопатия (НЭ), перинатальное поражение головного мозга (ППГМ), гипоксико-ишемический (ГИ), резидуальная патология (РП), нейротрофические факторы (НФ), церебральный мозговой фактор развития (BDNF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF).

Область исследования: неврология, педиатрия.

Цель и задачи исследования: анализ некоторых этиопатогенетических сторон ввиду изучения нейроиммунных процессов и клиничко-параклинических эволютивных особенностей у детей с РП ЦНС после ППГМ ГИ генеза, для оптимизации клинической диагностики, разработки методов прогнозирования и терапевтического менеджмента.

Научная новизна: было проведено комплексное эволютивное ретроспективно-проспективное, клиничко-параклиническое комплексное исследование ППГМ ГИ генеза с целью раннего выявления и наблюдения в динамике РП ЦНС путем определения корреляции клинических проявлений, нейрофизиологических, морфологических данных и нейроиммунологического статуса. Была разработана классификация РП, которая углубляет и расширяет понятие континуума периодов развития нервной системы детей и соответствующих резидуальных нарушений.

Научная проблема, решенная в диссертации, состоит в разработке интегрального видения ППГМ ГИ, ввиду анамнеза, эволюционных клинических проявлений, также: нейрофизиологических, нейровизуализационных и нейроиммунных особенностей; определение доли факторов риска, связанных с развитием НЭ ГИ и индивидуализированного математического анализа для расчета вероятности неврологических осложнений, в зависимости от числа присутствующих переменных. Впервые была проведена комплексная диагностика и классификация РП ЦНС путем континуума периодов нейроразвития. Были систематизированы неврологические синдромы и характер эволюционного диагноза у младенцев и малышей (до 3-5 лет). Были рассмотрены аспекты патогенеза ППГМ ГИ путем определения уровня в сыворотке крови НФ (BDNF и CNTF), их концентрации были соотнесены с тяжестью поражения, с уровнем моторного и нейропсихологического развития ребенка, со специфичностью нейрофизиологических и нейровизуализационных изменений. Сделан вывод, что дефицит этих факторов, лежит в основе функциональных и структурных нарушений мозга и полиморфизма клинических проявлений РП. Были внедрены в практику методы нейропсихологической оценки развития и неинвазивной ранней диагностики, что позволяет подтверждение ранних клинических симптомов и поиск некоторых патогенетических аспектов в формировании нового видения по улучшению диагностики, прогноза и терапевтического подхода к РП ЦНС. Были выявлены предиктивные факторы для оценки прогноза ППГМ ГИ.

Теоретическая значимость заключается в улучшении знаний относительно нарушений и корреляционных связей нейроиммунного, морфофункционального и нейрофизиопатологического статуса ЦНС у детей с ППГМ ГИ генеза, ответственных за РП ЦНС, на основе концепта непрерывности развития нервной системы, а также в прогностическом значении анамнестических, электрофизиологических и морфологических данных и роли НФ (BDNF и CNTF) как биомаркеров развития и степени поражения нервной системы, составляющих сильный аргумент в пользу ранней диагностики РП ЦНС и нейропротекторных терапевтических стратегий для предупреждения неврологической инвалидности.

Прикладное значение: были структурированы этиологические аспекты, неврологические синдромы и эволютивные диагнозы ППГМ, генерирующие РП ЦНС; разработанная классификация РП ЦНС, основанная на непрерывности процессов развития нервной системы, позволит оптимизировать диагностические и терапевтические аспекты с улучшением эффектов нейрореабилитации; также разработаны анкеты, алгоритмы поведения и практические рекомендации по вопросам этиопатогенетических аспектов, оптимизации эволютивной диагностики и рентабельности нейропротекторной терапии.

Результаты внедрены в клиническую деятельность неврологических отделений Института Матери и Ребенка, Клинической больницы № 1 и в дидактические программы Департамента Педиатрии ГУМФ „Николае Тестемидану”, в процесс обучения врачей резидентов - неврологов, нейропедиатров, педиатров, семейных врачей и циклы повышения квалификации врачей. Были разработаны 10 актов по введению результатов в медицинскую практику.

SUMMARY

Hadjiu Svetlana. Diagnostic particularities and therapeutic perspectives for children with residual disorders of central nervous system

Medical doctoral thesis, Chisinau 2016. **Structure of the thesis:** introduction, 5 chapters, synthesis results, general conclusions and practical recommendations, bibliography containing 297 titles, 241 pages of main text, 34 tables, 86 figures and 23 annexes. The obtained results are published in 72 scientific works.

Key words: Central Nervous System (CNS), neonatal encephalopathy (NE), perinatal cerebral injuries (PCI), hypoxic-ischemia (HI), residual disorders (RD), neurotrophic factors (NF), brain derived neurotrophic factor (BDNF), ciliary neurotrophic factor (CNTF).

Study domain: neurology, pediatrics.

Objectives: explanation of different etiopathogenic aspects concerning neuroimmune processes and evolutive clinical and paraclinical particularities, in order to optimize the clinical diagnosis, the prognosis and the management of residual disorders of the CNS in children with cerebral injuries secondary to perinatal hypoxic-ischemic trauma (PHIT).

Novelty and scientific originality: we conducted a retrospective-prospective witness-case study on PCI secondary to HI perinatal trauma in order to provide an early detection and the assessment of RD of CNS in the light of continuous neurodevelopment in correlation with clinical, neurophysiological and neuroimaging manifestations. We elaborated the first classification of RD that allows to deepen and enlarge the concept of a continuum of neurodevelopmental periods of the child and the corresponding RD.

Results: we elaborated a new integral vision of cerebral perinatal hypoxic ischemic injuries related to anamnesis, the evolutive clinical outcomes, as well as the neurophysiological, neuroimaging and neuroimmune ones; the assessment of rates of risks involved in triggering NE HI and the mathematical individualized analysis according to the number of variables in order to estimate the probability of neurological sequelae. We provided the first complex diagnosis and the classification of RD of the CNS using the continuum of neurodevelopmental periods. We systemized the neurological syndromes and the evolutive diagnosis in nurslings and infants (up to 3-5 years old). We studied the pathogenetic aspects of cerebral injuries through the seric levels of NF (BDNF and CNTF), their concentrations being correlated to the severity of the injury, to the degree of motor and neuropsychic development, to the severity of neurological syndrome and chronological diagnosis. There were also different levels of NF depending on the nature of neurophysiological and neuroimaging changes, as well as the type of residual disorders. We implemented noninvasive methods of neuropsychic assessment and early diagnosis, thus we were able to determine the early clinical symptomatology and to found pathogenetic links important to the creation of new perspectives concerning the optimization of diagnosis, prognosis and therapeutic management of RD. And finally, we identified the predictive factors of the cerebral perinatal hypoxic ischemic injuries.

Theoretical significance consists in improving fundamental knowledge concerning correlative links and changes of neuroimmune, morphofunctional and neurophysiological status of children with cerebral injuries secondary to PHIT, as well as the predictive value of anamnesis, electrophysiological, imaging and NF (BDNF and CNTF) changes for early diagnosis and prognosis of RD of the CNS, thus representing a strong argument in favor of neuroprotective therapeutic strategies for the prevention of neuropsychomotor handicap.

Applicative value: We structured anamnesis, syndromological and evolutive diagnosis of CI secondary to PHIT, generating RD of the CNS in children. We developed a classification of RD concerning the continuum of the child's neurodevelopment, that allows to optimize the diagnostic and therapeutic processes in order to enhance the neuroprotective effects. We developed questionnaires, behavioral algorithms and practical recommendations concerning etiopathogenic aspects and the optimization of evolutive diagnosis, management and effectiveness of neuroprotective therapies.

Scientific results were implemented in Neurologic Clinics of IMSP Institute of Mother and Son, in Municipal Clinic Hospital Nr.1 as well as during the postgraduate didactic process of medicine residents: neurologists, neuropediatricians, pediatricians and other specialties with allied cycles to the field of "Pediatric neurology"; the postgraduate training of neuropediatricians, pediatricians, general practitioners at Pediatrics Department of SUMP „Nicolae Testemițanu". Ten acts of implementation of our results were recorded.

LISTA ABREVIERILOR

ADHD – tulburări cu deficit de atenție și hiperactivitate
ADN – acid dizoxiribonucleic
AMPA – α -amino-3-hidroxi-5-methylisoazole-4-propionic
AVC – accident vascular cerebral
AVCI – accident vascular cerebral ischemic
BDNF – factor neurotrofic obținut din creier
CNTF – factor neurotrofic ciliar
CT – tomografie computerizată
DrAE – droguri antiepileptice
EEG – electroencefalografie
EHIP – encefalopatie hipoxic-ischemică perinatală
EN – encefalopatie neonatală
EP – epilepsie
ETF – ecografie transfontanelară
FN – factor neurotrofic
FRs – radicali liberi
FSC – flux sangvin cerebral
GMFCS – clasificarea funcției motorii grosiere
HI – hipoxic-ischemic
IQ – coeficient de inteligență
LCP – leziuni cerebrale perinatale
LPV – leucomalacie periventriculară
MACS – sistemul de clasificare a funcției motorii fine
n.n. – nou-născut
NMDA – N-metil-D-aspartat
NSG – neurosonografie
NT – neurotrofină
PC – paralizie cerebrală
RMN – rezonanță magnetică nucleară
ROT – reflexe osteotendinoase
SNC – sistem nervos central
SO – stres oxidativ
TAH – tulburări de atenție și hiperchinetice
TC – tulburări comportamentale
TCU – tulburări cognitive de grad ușor
TD – tulburări de dezvoltare
TDVL – tulburări de dezvoltare a vorbirii și limbajului
TGD – tulburări globale de dezvoltare
TLC – tulburări de limbaj și comunicare
TM – tulburări motorii
TMD – tulburări mixte de dezvoltare
TMU – tulburări motorii ușoare
TR – tulburări reziduale
VG – vârstă de gestație

HADJIU SVETLANA

**PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI PERSPECTIVE TERAPEUTICE ÎN CAZUL
COPILOR CU TULBURĂRI REZIDUALE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 09.06.2016
Hârtie ofset. Tipar ofset.
Coli de tipar 2,75

Formularul hârtiei 60x84 1/16
Tirajul 60 ex.
Comanda nr. 65

SRL „PRINT-CARO”
Chișinău, str. Astronom N. Donici, 14, tel. 0-22-85-33-86