

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

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

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultanți științifici:

Iliciuc Ion,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar,
specialitatea 321.05 – neurologie clinică

Revenco Ninel,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar,
specialitatea 322.01 – pediatrie și
neonatologie

Autor:

Hadjiu Svetlana,
doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

Chișinău, 2016

© Hadjiu Svetlana, 2016

CUPRINS

ADNOTARE (în limbile română, rusă, engleză)	6
LISTA ABREVIERILOR	9
INTRODUCERE	10
1. PARTICULARITĂȚILE TULBURĂRIILOR REZIDUALE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ÎN FUNCȚIE DE ETIOLOGIE	24
1.1. Aspecte generale privind leziunile cerebrale perinatale	24
1.2. Factorii etiologici în dezvoltarea tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central	29
1.3. Aspecte fiziopatologice și patogenetice ale leziunilor cerebrale perinatale și ale tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central	33
1.4. Considerații clinico-evolutive ale tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central	50
1.5. Concluzii la capitolul 1	60
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	62
2.1. Caracteristica generală a studiului: grupul de cercetare, etapele și designul studiului	62
2.2. Metodele de evaluare a neurodezvoltării utilizate în studiu	71
2.3. Explorările imunoenzimatică utilizate în studiu (studiul factorilor neurotrofici)	75
2.4. Metodele imagistice de diagnostic la copii	78
2.5. Metodele de explorare electrofiziologică	80
2.6. Metodele de evaluare statistică pentru analizarea rezultatelor	80
2.7. Concluzii la capitolul 2	85
3. PROFILURILE ETIOLOGIC ȘI CLINIC EVOLUTIV AL LEZIUNILOR CEREbraLE PERINATALE HIPOXIC-ISCHEMICE	86
3.1. Aspecte sociodemografice și cauzale în grupul copiilor cu leziuni cerebrale perinatale în perioada de nou-născut (date retrospective)	86
3.2. Metode predictive de calcul al riscului de apariție a leziunilor cerebrale perinatale cu rol în formarea prognosticului tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central	99
3.3. Importanța evaluării neurologice a copiilor cu leziuni cerebrale perinatale	102
3.4. Aspecte clinice evolutive ale tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central	103
3.5. Dileme în abordarea diagnosticului la copilul cu leziuni cerebrale perinatale urmate de tulburări reziduale ale sistemului nervos central	123
3.6. Concluzii la capitolul 3	145

4. SPECIFICUL DATELOR IMAGISTICE ȘI ELECTROFIZIOLOGICE LA PACIENȚII CU LEZIUNI CEREBRALE PERINATALE ÎN PERIOADA DE RECUPERARE	148
4.1. Particularitățile evolutive neurosonografice ale leziunilor cerebrale perinatale	149
4.2. Suportul tablourilor imagistice prin tomografie computerizată cerebrală în abordarea leziunilor cerebrale perinatale	152
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	155
4.4. Profilul anomaliilor neurofiziologice la copiii cu leziuni cerebrale perinatale și tulburări reziduale ale sistemului nervos central	161
4.5. Contribuțiile examinărilor clinice în evaluarea diagnosticului leziunilor cerebrale perinatale și în predicția tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la sugari și la copii de vârstă mică	170
4.6. Concluzii la capitolul 4	176
5. FACTORII NEUROTROFICI ÎN PROCESELE DE NEURODEZVOLTARE ȘI ÎN PREDICȚIA TULBURĂRILOR REZIDUALE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL LA COPII	178
5.1. Specificul tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central în funcție de vârstă	178
5.2. Evaluarea concentrațiilor serice ale factorului neurotrofic obținut din creier (BDNF) la copiii cu leziuni cerebrale perinatale	186
5.3. Evaluarea concentrațiilor serice ale factorului neurotrofic ciliar (CNTF) la copiii cu leziuni cerebrale perinatale	188
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	190
5.5. Importanța factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF) în evoluția și prognosticul tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copiii cu leziuni cerebrale perinatale	198
5.6. Concluzii la capitolul 5	207
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	210
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	236
BIBLIOGRAFIE	242
ANEXE	259

Anexa 1. Chestionar pentru evaluarea performanțelor de neurodezvoltare ale copilului	259
Anexa 2. Scala standardizată Sarnat și Sarnat, completată de Volpe	270
Anexa 3. Testul Denver II	271
Anexa 4. Evaluare neurologică de la 0 la 6 ani (după Amiel-Tison și Gosselin)	273
Anexa 5. Măsurarea tonusului muscular (scala Ashworth modificată Bohannon)	282
Anexa 6. Intensitatea reflexului de întindere (scala Tardieu)	282
Anexa 7. Criteriile de apreciere a dezvoltării neuropsihice și motorii la copii (1 lună – 2 ani)	282
Anexa 8. Sistemul de Clasificare a Funcției Motorii Grosiere – Revizuit și Extins	284
Anexa 9. Sistemul de Clasificare a Funcției Motorii Fine (MACS)	284
Anexa 10. Testul de inteligență (IQ)	284
Anexa 11. Cauzele care determină evoluția patologică a sarcinii	284
Anexa 12. Simptome clinice întâlnite în perioada de nou-născut la copiii incluși în studiu	285
Anexa 13. Diagnoze evolutive confirmate pe parcursul perioadei de studiu	286
Anexa 14. Concentrațiile serice ale factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF) în lotul de studiu	287
Anexa 15. Figura A15.1	289
Anexa 16. Chestionar de evaluare a factorilor de risc în dezvoltarea tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copii (pentru medici de familie, pediatri, neuropediatri)	290
Anexa 17. Aspecte fiziopatologice evolutive ale tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copiii cu leziuni cerebrale perinatale	292
Anexa 18. Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice	293
Anexa 19. Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu tulburări reziduale	294
Anexa 20. Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu paralizie cerebrală	295
Anexa 21. Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu epilepsii structurale	296
Anexa 22. Acte de implementare a rezultatelor obținute (inovații și brevete de invenții)	297
Anexa 23. Acte de implementare a rezultatelor	307
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	318
CV AL AUTORULUI	319

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 principial 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

Хаджиу 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 соотношены 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 Тестемицану”, 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 – ecografia 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 – clasificarea 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

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Disfuncțiile SNC la copii cauzează TR și vizează aspectele etiologice, patogenetice, 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 PC în ultimii 6 ani – de la 58% până la 63,1% din ponderea patologieilor neuropsihice înregistrate. Însă, studii prospective și date despre incidența reală a TR pediatrie în urma LCP lipsesc. Unii autori susțin că leziunile HI din perioada perinatală sunt printre primele cauze de invaliditate și mortalitate infantilă cu consecințe asupra SNC [1, 2]. Se estimează că 1–3 din 1000 din n.n. la termen, cu hipoxie până la naștere și în cursul nașterii, ulterior vor dezvolta EN cu leziuni cerebrale [3]. Se constată că 20 din 1000 de n.n. la termen și aproape 60% din prematuri dezvoltă LCP HI [4]. EN sunt asociate cu aproximativ un sfert din decesele neonatale globale [5].

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

Numeroase studii sunt direcționate spre cercetarea factorilor de risc ai TR. Sunt enumerate unele cauze majore de deces neonatal și de 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], toate fiind exprimate prin EN. 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 consecințele hipoxiei variază de la deficite comportamentale ușoare până la afecțiuni severe, retard mental și/sau PC și 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]. Iar 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, precum 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]. Asfizia 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 cercetări 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 favorizează declanșarea unei serii de reacții celulare și biochimice marcate de SO [14]. La n.n. la termen cu EHIP, SO se manifestă printr-o cascadă progresivă excito-toxică, care se desfășoară în creier după anoxie [11]. Markerii SO testați în sângele din cordonul ombilical constituie un instrument util de identificare a 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]. În pofida cercetărilor

realizate în ultimele două decenii, se pare că intervențiile pentru prevenirea sau ameliorarea leziunilor creierului nu sunt cunoscute [33].

Examinările imagistice, capabile să detecteze ecodensități în structurile ventriculare sau periventriculare, sunt importante în aprecierea intensității gradului de severitate a 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 [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 mare măsură, 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 analiza 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, neuroimagistici, 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 principal 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 electroencefalografice 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 terapiei 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, avântând 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 causal 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 „Infinvent”, 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

invenție „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 (Categoria B), 18 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil (Categoria 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.

Sumarul compartimentelor 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.

Introducerea reflectă actualitatea și importanța problemei cercetate prin conturarea conceptelor ei principale, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și semnificația practică a lucrării, implementarea rezultatelor științifice; este reflectată aprobarea rezultatelor lucrării; este prezentat rezumatul tezei pe capitole.

Capitolul 1 cuprinde sinteza datelor din literatură referitor la prevalența EN HI și acțiunea complicațiilor ei asupra SNC. Se analizează viziunile conceptuale contemporane privind aspectele generale ale LCP HI și TR ale SNC. Sunt elucidați factorii de risc implicați în dezvoltarea TR ale SNC, suportul informațional din cercetările fundamentale privind efectele EN HI asupra SNC și interacțiunile acestora cu diverse laturi patogenetice și clinice ale LCP HI. Sunt relatate date despre mecanismele patogenetice care favorizează LCP HI și implicarea FN în diverse leziuni cerebrale. De asemenea, sunt analizați factorii care pot influența semnificativ evoluția LCP, aspectele clinice, complicațiile sale și rolul în formarea prognosticului TR ale SNC.

Capitolul 2 prezintă caracteristicile clinice ale contingentului de pacienți cu LCP HI, repartizați în grupuri în funcție de severitatea afectării SNC. Sunt descrise metodele de examinare clinică, biochimică și instrumentală utilizate în studiu, care au avut valoare în aprecierea severității afectării SNC, cu rol în stabilirea prognosticului pe termen lung. Este prezentată caracteristica clinică a grupurilor de pacienți cu LCP HI, analiza de ansamblu a factorilor de risc în dezvoltarea TR ale SNC. Sunt redate aspectele clinice, imagistice, electrofiziologice și imunologice evolutive, rolul lor în stabilirea prognosticului și în ameliorarea managementului TR ale SNC. Este prezentat schematic designul studiului, ce reflectă loturile evaluate, investigațiile efectuate și succesiunea etapelor cercetării. Sunt descrise metodele de cercetare, precum și complexul metodelor de procesare statistică a datelor obținute pentru aprecierea veridicității rezultatelor.

Capitolul 3 cuprinde expunerea cercetărilor proprii vizavi de particularitățile etiologice și clinico-evolutive ale LCP în funcție de severitate și de consecințele sale. Sunt analizați factorii predispozanți implicați în apariția EN HI. Prin analiza regresiei logistice s-au determinat variabilele cu maximă valoare în probabilitatea LCP. A fost efectuat follow-up-ul neurologic în cadrul unui

program individualizat, care a permis urmărirea consecutivității apariției simptomelor neurologice, evidențierea timpurie a simptomelor predictive pentru diagnosticarea handicapului neuropsihic și motor, evoluția diagnosticului sindromologic, confirmând necesitatea scorurilor utilizate în evaluarea copiilor cu probleme neurologice. S-au analizat diagnozele evolutive ale copilului pe etape de vârstă. Algoritmul de evaluare clinică a copiilor cu LCP a permis aprecierea TR majore, cum sunt PC și EP, și anunțarea riscului TR minore după vârsta de 3–5 ani. A fost studiat specificul manifestărilor clinice ale PC, care se conturează după vârsta de 3 ani, și EP structurale, care prevalează la vârsta de sugar, dar și specificul crizelor subtile, care pot asocia handicapul sever.

Capitolul 4 de asemenea conține expunerea cercetărilor proprii. Este apreciată valoarea de diagnostic a unor markeri de prejudiciu neuronal la copiii cu LCP HI și TR ale SNC, cum sunt aspectele imagistice evolutive (ETF, CT, RMN) și electrofiziologice (EEG). Sunt elucidate particularitățile modificărilor NSG în etapele timpurii ale leziunii, care presupun o corelație statistică cu gradul de afectare a SNC și cu rezultatele bolii. Examinarea CT cerebrală evocă necesitatea unui examen mai aprofundat, prin RMN cerebrală, care este esențială pentru vizualizarea structurilor creierului la copiii cu LCP de grad moderat și grad sever. A fost cercetată valoarea de diagnostic a RMN la pacienții cu LCP HI, cu scop de evaluare a diagnosticului, managementului terapeutic și prognosticului bolii. La fel, s-a estimat valoarea corelațiilor dintre modificările morfologice cerebrale și TR minore și cele majore. Au fost apreciate corelațiile variabilității traseelor EEG cu diverse forme de EP, precum și rolul traseelor la vârstele timpurii pentru predicția bolii. S-a elucidat rolul monitorizării video-EEG în depistarea crizelor obscure la copiii cu declin neuropsihic. A fost confirmată importanța investigațiilor imagistice și EEG pentru stabilirea diagnosticului diferențiat și evolutiv al LCP HI și TR ale SNC, ceea ce permite un management eficient și un prognostic adecvat al sechelelor neurologice.

În *capitolul 5* a fost apreciată valoarea unor biomarkeri neuronali vizavi de procesele de neurodezvoltare și de severitate a LCP. Au fost elucidate particularitățile modificărilor biochimice în etapele timpurii, care presupun apariția TR ale SNC. Au fost stabilită semnificația concentrațiilor serice de FN (BDNF și CNTF) pentru maturarea neuronală și a nivelurilor scăzute corelate cu gradul de severitate a leziunii. A fost determinată importanța lor în ameliorarea proceselor de maturizare neuronală. S-a stabilit rolul FN în sprijinul diagnosticului timpuriu și evolutiv al TR ale SNC, în menținerea proceselor de neurodezvoltare a copiilor, dar și în întreținerea proceselor de neurorecuperare. A fost apreciat rolul corelațiilor rezultatelor investigațiilor imagistice și EEG cu

concentrațiile serice ale FN (BDNF și CNTF), care sprijină mecanismele patogenetice ale LCP HI și TR ale SNC. S-a confirmat importanța FN în dezvoltarea tulburărilor motorii, cognitive și comportamentale ale copilului, riscului de PC și EP. S-a studiat implicarea FN în formarea prognosticului, în probabilitatea și predicția sechelelor neurologice. În baza studiului a fost elaborată o schemă de lucru privind patogenia LCP HI și TR ale SNC, care susține terapiile neuroprotectoare cu FN.

Ultimul compartiment este un capitol de sinteză, care vizează estimarea rezultatelor obținute în lucrare vizavi de factorii ce au impact asupra dezvoltării TR ale SNC, precum și mecanismele patogenetice și particularitățile clinico-paraclinice care permit depistarea timpurie a LCP HI și TR ale SNC. Sunt discutate cauzele care determină apariția LCP HI. Este apreciată semnificația markerilor prealabili cu rol în dezvoltarea patologiilor sechelare în contextul LCP la copii; este reflectată valoarea FN (BDNF și CNTF) în suportul proceselor de neurodezvoltare și neuroregenerare. Capitolul include algoritmul de conduită a copiilor cu LCP HI urmate de TR ale SNC, argumentarea viziunii continuumului TR ale SNC și a strategiilor neuroprotectoare în managementul terapeutic al LCP HI, criteriile de prognosticare și de prevenție propuse vizavi de TR ale SNC. Este expusă analiza TR ale SNC în baza următoarelor criterii: de maturizare, rezidual evolutiv, de neurodezvoltare, intensității dereglărilor, terapeutic, ce a permis elaborarea unei viziuni noi referitor la conceptul continuumului vizavi de aceste patologii.

Fiecare compartiment conține sinteza rezultatelor obținute pe baza analizei materialului propriu prin prisma cunoștințelor fundamentale incluse în aspectele clasice ale patogenezei și fiziopatologiei LCP HI și TR ale SNC, compararea rezultatelor proprii cu datele din literatura de specialitate.

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

1.1. Aspecte generale privind leziunile cerebrale perinatale

Volpe J.J. a menționat că patologia perinatală induce consecințe în SNC și determină tulburările neurologice, ocupând primele locuri în patologia cerebrală [48]. Mai mulți autori susțin că printre cauzele majore în dezvoltarea TR se clasifică EN cauzate de leziuni hipoxice, ischemice și traumatice din perioada perinatală. Toate acestea au un impact major asupra invalidității și mortalității infantile prin consecințele asupra SNC [16, 35]. Boog G. susține că, în ciuda unui management adecvat al EN HI, multe asfixii perinatale nu vor fi prevenite [16]. Mai multe studii demonstrează că EN continuă să fie o cauză importantă de mortalitate și morbiditate neonatală [1, 49]. EHIP este provocată de HI și face parte din subgrupul EN [49]. Astfel că prejudiciul HI este un eveniment devastator și una dintre cele mai frecvente cauze de deces neonatal și de handicap neurologic pe termen lung [1].

Incidența prejudiciului HI diferă de la un autor la altul. Conform unor studii estimative, incidența acesteia este de 1-4 cazuri la 1000 n.n. vii, în funcție de criteriile utilizate pentru a defini EHIP [15, 50]. Alți autori remarcă 1-3 [51] sau 2-5 cazuri la 1000 n.n. vii la termen în țările economic dezvoltate și o incidență mai mare în țările cu economie dezvoltată insuficient [52], dar și la n.n. prematur. În temeiul unui studiu realizat în Franța, s-a apreciat că 1,64 (95_{CI} 1,30-1,98) din 1000 n.n. vii la termen au cumulat criteriile de EN grad moderat și grad sever. Prevalența asfixiei în naștere a fost de 0,86 (95_{CI} 0,61-1,10) la 1000 născuți vii la termen [50]. Conform unor studii, între 15% și 20% [48], iar altor – între 20% și 50% [53] din n.n. cu EHIP mor în timpul perioadei neonatale. De asemenea, autorii relatează că EHIP rămâne o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în timpul perioadei neonatale și mai mult de 25% dintre supraviețuitori vor prezenta sechele neurologice pe termen lung, cum ar fi PC, întârziere mentală și EP [48, 50]. Parker L. și Kenner C., în studiul lor, menționează că 10-15% din 20-40% care supraviețuiesc prejudiciului creierului vor dezvolta PC, 40% vor fi afectați de orbire, surditate, autism, EP, întârziere de dezvoltare sau de alte complicații pe termen lung [15].

De cele mai multe ori, EN apar ca rezultat al evenimentelor prenatale sau al nașterii complicate. Numeroase studii argumentează o serie de factori etiologici care duc la afectarea sistemului nervos al fătului și n.n. [54]. Se consideră că 3 tipuri de factori sunt responsabili de EN, printre care: antepartum (toxemia gravidității, diabetul zaharat matern, afecțiunile obstetricale

specifice, cum ar fi: colul incompetent, placenta praevia, abruptio placentae, polihidramnios, sarcina multiplă), intrapartum (prezența anormală, travaliu prelungit) și ai nou-născutului (prematuritatea, sindromul de detresă respiratorie idiopatică, anomalii cardiopulmonare, boli infecțioase, boli hemolitice, convulsii, alcaloză ventilatorie) [19, 22, 55].

Complicațiile din partea SNC, cum ar fi leziunea HI, deseori sunt responsabile de declinul neurodezvoltării. Mai mulți autori consideră că lezarea HI se produce, în cea mai mare parte, antepartum sau intrapartum [39, 56]. 36% dintre decesele înregistrate la copiii sub cinci ani au loc în perioada neonatală și sunt provocate de nașterea prematură, asfixie la naștere și infecții. În unul dintre studiile privind AVCI, autorii au remarcat că acestea sunt unele dintre cele mai frecvente complicații ale hipoxiei și ischemiei în prima săptămână de viață [39]. Autorii unui ghid canadian privind problemele AVC consideră că, deși rezultatele neurodezvoltării sunt anormale, deseori cauza acestora rămâne neclară și trebuie căutată în perioada perinatală [56]. Nelson K.B. definește AVC-ul drept un eveniment vascular cerebral care apare în timpul vieții fetale sau neonatale timp de 28 de zile după naștere și are dovezi patologice sau radiologice de infarct arterial focal al creierului [57]. Autorul relatează că AVC este de 17 ori mai frecvent în perioada perinatală decât mai târziu, în copilărie. Incidența AVC variază în funcție de frecvența investigațiilor imagistice. Iar rata AVC perinatal, conform unui studiu de incidență, este de 1:5000 [58].

Există variații semnificative în special cu privire la frecvența complicațiilor neurologice și a sechelelor pe termen lung în funcție de durata lezării [48]. Potrivit unui studiu prospectiv efectuat de Lee J. et al. pe un eșantion de 40 de copii cu AVC, complicațiile în urma AVC perinatal variază în funcție de tipul accidentului. Unii copii pot avea un rezultat neurologic normal, pe când alții dezvoltă PC (58%), EP (39%), tulburări de limbaj (25%) și de comportament (22%). Uneori simptomele pot fi observate cu întârziere, numai după 28 de zile după naștere [59]. La n.n., spre deosebire de copilul mai mare sau adult, nu există semne clinice care permit un diagnostic prezumtiv de AVC perinatal, iar recunoașterea se bazează pe datele imagistice [56]. Autorii unui studiu au remarcat că printre copiii cu AVC perinatal constatările radiologice specifice și lipsa simptomelor la n.n. sunt asociate cu un risc crescut de PC [59], în special formele hemiparetice [39].

Într-un studiu recent, autorii afirmă că sugarii cu hipoxie se nasc adesea cu tulburări metabolice profunde sau acidemie mixtă, cu un pH scăzut (<7) din cordonul ombilical, scorul Apgar fiind mic (<3 puncte) la 0 și 5 minute după naștere. Uneori, în cazurile severe, în timp de la 12 la 36 de ore, episodul HI dezvoltă EN [60]. Un studiu de metaanaliză a vizat 51 de articole, cu un număr

total de 481753 copii care au îndeplinit criteriile de LCP HI. S-a apreciat asocierea dintre pH din cordonul ombilical la naștere și rezultatele neurologice pe termen lung [61]. Se relatează că evenimentul HI se asociază cu un prejudiciu al materiei cenușii profunde, al hipocampusului, al nucleelor geniculate laterale, putamenului, nucleilor talamici ventrolaterali și mezencefalului dorsal [60]. Spre deosebire de n.n. la termen, la prematuri modificările imagistice vor implica preferențial substanța albă (leucomalacie periventriculară) [62]. Astfel, EHIP sunt cauzate de scăderea concentrației de O_2 în sânge și dereglarea FSC, capabile să dezvolte un proces encefalopatic, exprimat clinic prin sindrom neurologic [14, 48]. Sindroamele EHIP includ manifestări neurologice timpurii (convulsii, hipotonie, dereglări de alimentare, tulburări de conștiență) și anomalii electroencefalografice, care durează 7–14 zile de viață [60].

Numeroase studii sunt axate pe manifestările clinice ale EN. Acestea cuprind următoarele aspecte: ritmul cardiac fetal, nivelurile gazelor din cordonul ombilical ($pH < 7,0$ sau un deficit de bază ≥ 12 mmol/L), scoruri Apgar scăzute, prezența meconiului lichid colorat, nevoia de sprijin respirator în primele minute de viață postnatală [12]. Scorul Apgar scăzut mai mult de 30 minute indică riscul leziunilor neurologice pe termen lung, însă nu este conceput ca și test de prognostic [63]. De asemenea, un test util pentru aprecierea gradului EHIP la n.n. este Scala Standardizată Sarnat, menită să aprecieze starea statusului mental, modificările reflexelor (de sugere, Moro) și tonusului muscular, starea de conștiență, funcția pupilelor, starea sistemului autonom (respirația și funcția cardiovasculară), prezența convulsiilor, anomaliile electroencefalografice, durata manifestărilor clinice. În coroborare cu datele imagistice, rezultatele diagnosticului vor avea o certitudine mai mare [12, 35]. Documentarea simptomelor neurologice în funcție de scorurile acumulate la naștere, evaluarea în timp a prognosticului sugarilor cu EHIP au permis explicarea rezultatelor obținute într-un studiu prospectiv de durată [27].

Diagnosticul de EN, care include EN HI și, în unele cazuri, asociate cu cele traumatiche (P10-P15) evoluează în timp. Până la vârsta de 28 de zile postnatal, diagnosticul se confirmă ca și EN în conformitate cu clasificarea existentă (care a suportat o actualizare), după care se modifică în funcție de sindroamele prezente. Perioada perinatală este definită în Clasificarea australiană a bolilor începând de la 20 săptămâni complete (140 zile) de gestație și sfârșind la 28 de zile complete după naștere. Perioada neonatală este definită ca 28 de zile complete după naștere (ziua 0, sfârșind exact cu a 27-a zi completă) [23].

EN HI sau EHIP este un sindrom ce reflectă un proces encefalopatic urmat de leziuni HI perinatale semnificative. Este reprezentată clinic în 3 grade:

Gradul I – de stare hiperalertă, hiperreflexie, dilatarea pupilelor, tahicardie fără mișcări involuntare;

Gradul II – de letargie, mioză, bradicardie, diminuarea reflexului (ex.: Moro), hipotonie și mișcări involuntare;

Gradul III – de stupoare, flaciditate, mișcări involuntare, reflexul Moro și reflexele bulbare absente [23].

Conform ultimei Clasificații, EHIP este gradată (clinic) în felul următor (tabelul 1.1).

Tabelul 1.1. Clasificarea EN după gradul de afectare [23]

Gradele EHIP	Codificări	Diagnoze
Gradul I	P91.6	Encefalopatie neonatală ischemică a nou-născutului
Gradul II	P91.6 P90	Encefalopatie neonatală ischemică a nou-născutului+ convulsiile nou-născutului
Gradul III	P91.6 P91.4 P90	Encefalopatie neonatală ischemică a nou-născutului+ depresia cerebrală neonatală+ convulsiile nou-născutului

Notă. 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.

Confirmarea diagnosticului de EN urmată de LCP se întemeiază pe un screening neurologic, care cuprinde anamneza, examenul clinic și cel paraclinic al n.n. Studiul realizat pe un lot de 120 de copii la vârsta ≥ 36 săptămâni de sarcină confirmă prezența acidemiei perinatale severe, asociate, de obicei, cu EHIP. Pentru confirmarea gradului de EHIP și a volumului procedurilor de resuscitare, studiile confirmă necesitatea aprecierii acidemiei și hiperoxemiei [64], monitorizarea cardiofetală, starea statusului acido-bazic fetal, scorul Apgar la 5, 10, 20 minute după naștere, prezența patologiei placentare [65, 66].

Apariția și dezvoltarea complicațiilor neurologice corelează cu durata prejudiciului, dar și cu rapiditatea și corectitudinea aprecierii manevrelor de resuscitare [64]. Studiile experimentale confirmă că durata asfixiei de 5 sau mai multe minute declanșează modificări intracerebrale ireversibile: necroză și distrucție neuronală [67]. Privarea de oxigen poate duce la tulburări de autoreglare cerebrovasculară, cu extinderea prejudiciului asupra materiei cenușii și celei albe [68].

Acestea sunt responsabile de sechelele neurologice tardive, cum ar fi PC, EP, tulburările de vorbire, de vedere și psihice [60]. Printre supraviețuitorii EHIP, 25% vor dezvolta sechele grave și permanente (PC, EP, retard mental, hiperactivitate etc.) [68].

Diagnosticul diferențiat al EN se face cu unele entități marcate prin codurile „P” care se întâlnesc la această vârstă. Astfel de coduri se utilizează până la vârsta de 1 lună (tabelul 1.2).

Tabelul 1.2. Diagnozele nou-născutului conform CIM (revizuirea a X-a, 1992) [69]

Codul bolii	Diagnostic	Vârsta până la care se face diagnosticul
P91.3	Iritabilitate cerebrală a n.n. (copil excitat)	Până la 1 lună
P94	Tulburări de tonus muscular	Până la 1 lună
P94.1	Hipertonie congenitală	Până la 1 lună
P94.2	Hipotonie congenitală (hipotonie flască)	Până la 1 lună
P94.8	Alte tulburări de tonus muscular la n.n.	Până la 1 lună
P94.8	Tulburare de tonus muscular la n.n., fără precizare	Până la 1 lună

Copilul suspectat pentru LCP trebuie evaluat imediat postnatal la infecțiile intrauterine, dereglările metabolice asociate, leziunile la nivel de organe [60]. În anul 2010, Asociația de Neonatologie din România a elaborat „Ghidul de urmărire a nou-născuților cu risc pentru sechele neurologice și de dezvoltare”, în care sunt date recomandări privitor la evaluarea n.n. Ghidul are ca scop formarea grupurilor de risc pentru urmărirea pe termen lung și depistarea timpurie a TR ale SNC. Examenelor paraclinice vizează: investigații biochimice (hipoglicemie, hipocalcemie, hiponatremie, hiperamoniemie), explorarea acido-bazică, markerii enzimatici (creatinfosfokinaza), puncția lombară, măsurarea presiunii intracraniene, măsurarea FSC, ecografie Doppler, EEG, potențiale evocate, ETF, CT și/sau RMN cerebrală [47].

Mai multe studii sunt direcționate asupra găsirii unui management optim pentru n.n. cu EN. Terapia EN include: *tratamentul profilactic* (prevenirea asfixiei intrauterine, recunoașterea factorilor de risc, monitorizarea fetală antepartum și intrapartum, reanimare promptă în sala de naștere) și *tratamentul suportiv* (ventilație adecvată, prevenirea hipoxemiei, hipercapniei, hiperamoniemiei, menținerea unei perfuzii optime, menținerea glicemiei în limite normale, controlul convulsiilor, evitarea supraîncărcării cu fluide) [21, 70].

Mai multe studii urmăresc elucidarea unor noi metode de tratament al EN. Terapiile experimentale includ: antagoniști ai radicalilor liberi, antagoniști ai aminoacizilor inhibitori, blocanți

ai canalelor de calciu, sulfat de magneziu, hipotermia la nivel cerebral, inhibitori de sinteză a oxidului nitric, transplantul de celule stem neuronale [15].

Gonzalez F.F. și Ferriero D.M. susțin că cele mai multe studii s-au concentrat asupra unor mecanisme singulare ale prejudiciului, cum sunt SO, inflamația și excitotoxicitatea. Mai multe dovezi recente sugerează că prejudiciul creierului are loc pe perioade lungi de timp. Astfel, terapiile combinate în aceste perioade pot fi importante pentru protecția creierului, făcând posibilă recuperarea [42].

1.2. Factorii etiologici în dezvoltarea tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central

Patologia reziduală a SNC constituie sechele sau „efecte târzii” ale unor boli ale SNC, sau o afecțiune curentă cauzată de o afecțiune anterioară. Conform clasificării actuale a maladiilor, diagnosticul de sindrom se va utiliza la copilul care a suportat o EN, dacă este disponibil un singur cod pentru descrierea elementelor unui sindrom. Atunci când sunt atribuite mai multe coduri pentru a reprezenta un sindrom, se alocă coduri numai pentru manifestările care sunt relevante [23].

Mai multe studii precizează că consecințele EN pot fi pe termen scurt, dar și pe termen lung sau la distanță, fiind relaționate cu starea n.n. la naștere: severitatea și durata hipoxiei și asfixiei, intensitatea traumei natale. Manifestările neurologice pe termen scurt sunt exprimate prin diverse sindroame, după cum urmează: tulburări de tonus muscular, sindrom de detresă neurologică, tulburări predominante de respirație etc. [48, 72, 73].

Nu există o limită de timp până la care poate fi folosit codul „sechele”. Afecțiunile reziduale (sechelare) se pot dezvolta timpuriu drept consecință a EN, cum sunt AVC, sau tardiv, cum sunt PC și EP. Rezultatele bolii pot fi considerate tardive dacă sunt specificate în diagnostic ca: *târziu* (efect al); *vechi*; *sechele de*; *datorită unei boli anterioare*; *ca urmare a unei boli anterioare*. După vârsta de 2 ani se alocă codurile pentru „sechele”. Codificarea sechelelor bolilor necesită 2 coduri: afecțiunea reziduală sau natura sechelelor (afecțiunea curentă) și cauza sechelelor (afecțiunea precedentă sau anterioară bolii curente). De ex.: Tulburări comportamentale (TC – F07.9); Sechelă a EHIP (Sechelă a complicațiilor sarcinii, nașterii și lăuziei – O94). Deoarece afecțiunea de bază nu mai este prezentă, codul pentru forma acută a celei boli nu este alocat [23].

Există coduri specifice pentru afecțiunile reziduale tardive ale SNC provocate de sarcină, naștere și lăuzie (O94); de ex.: Hemipareză pe dreapta (G81.9); Consecință a EHIP (O94). LCP apărute în urma EHIP, traumatismului obstetrical, infecțiilor intrauterine etc. vor marca retardul în

dezvoltarea neuropsihică și motorie și vor fi exprimate prin entități severe (întârziere mentală, tulburări de auz și de vedere până la orbire, PC, EP etc.) și minore (tulburări motorii ușoare, cognitive ușoare, comportamentale, de comunicare, de vorbire și limbaj, dificultăți de adaptare școlară și socială, balbism tonico-clonic, tulburări de ticuri etc.) [27, 72, 74, 75].

Monitorizarea funcției motorii, cognitive și comportamentale trebuie să fie efectuată la toți copiii care au suportat LCP. În plus, este necesară examinarea neuropsihologică sistematică, în special a copiilor cu EN formele moderată și ușoară [24].

Handicapul neurologic, printre care și PC, este cea mai comună cauză de morbiditate neurologică ca o consecință a EN, apărute ca urmare a LCP secundare suferinței fetale cronice sau acute. Printre cele mai devastatoare complicații ale EN a fost menționată PC [22].

Mai multe studii epidemiologice au identificat factorii sociodemografici, condițiile materne și complicațiile prenatale în EN. Raportul dintre factorii ante- și intrapartum este neclar din mai multe cauze (în funcție de definițiile utilizate, criteriile de includere în studiu de cohortă etc.). Datele de literatură sunt axate pe perioada antenatală ca fiind importantă în originea EN HI [10, 22].

Martinez-Biarge M. et al. au investigat factorii antepartum și intrapartum la 405 sugari (VG ≥ 35 săptămâni) cu dovezi de EN. Rezultatele studiului au arătat că EHIP se datorează mai multor factori, deseori asociați – 69,5%, însă factorii intrapartum par a fi mai frecvenți. Se menționează că factorii antepartum și intrapartum, printre care asfixia perinatală, sunt considerați ca factori de risc major pentru apariția tulburărilor cognitive și a altor probleme de dezvoltare. Autorii susțin că factorii antepartum nu sunt singurii responsabili de EN. Rezultatele studiului au indicat implicarea puternică a factorilor intrapartum în dezvoltarea patologiei [6].

Kurinczuk J.J. et al. menționează că factorii de risc potențiali pentru EN variază, sunt modificabili și includ bolile tiroidiene materne, îngrijirea prenatală, prezența infecțiilor și aspectele managementului nașterii [19].

Într-un studiu caz-control pe copii născuți la termen, autorii au identificat factori de risc prenatali, inclusiv: obezitatea, diabetul zaharat, disfuncțiile tiroidiene, operația de cezariană anterior, preeclampsia, restricția de creștere fetală, volumul anormal de lichid amniotic, ritmul cardiac fetal anormal etc., care au fost legați de apariția EN. Per ansamblu, 26% din cazurile de EN au prezentat factori de risc antepartum, 22% – intrapartum, iar 44% – combinația acestor factori de risc. În 7% de cazuri, factorii de risc nu au fost recunoscuți [55]. McIntyre S. et al. discută tulburările de coagulare (trombofilia dobândită), afecțiunile autoimune ale mamei și ale fătului, infecțiile specifice etc. Au

fost menționate prematuritatea, restricția creșterii fetale, modele anormale de ritm cardiac fetal, nevoia nașterii chirurgicale urgente, acidoza severă, nașterea unui copil mort ca dovadă de prognostic sever cu dezvoltarea EP, dizabilităților intelectuale, autismului și schizofreniei [18]. Alte studii remarcă asocierea complicațiilor obstetricale la copiii prematuri cu anomalii de neurodezvoltare ulterior, factor vulnerabil pentru dezvoltarea schizofreniei [76], la fel și rolul prematurității în indicii de morbiditate, precum retinopatia, displazia bronhopulmonară, enterocolita necrotizantă, hemoragia intraventriculară etc., responsabile de handicapul copilului [8].

Unul dintre autori menționează că monitorizarea ritmului cardiac fetal și frecvența crescută a operațiilor prin cezariană au favorizat scăderea ratei copiilor cu PC. Iar utilizarea tehnicilor avansate de RMN cerebrală în etapele timpurii și examinarea histologică a placentei sunt importante în diferențierea diferitor stări ale n.n. cu EN [10].

McIntyre S. et al. au examinat antecedentele PC și moartea perinatală la n.n. cu VG >35 de săptămâni. Asfixia la naștere s-a depistat la 34% dintre copiii născuți morți intrapartum. Un eveniment asfixiant la naștere, inflamația sau ambele cauze au fost găsite la 12,6% dintre copiii cu PC [77].

Cauzele responsabile de EN au fost cercetate pe un lot de 4165 n.n. cu VG $\geq$ 36 de săptămâni. Acestea sunt: condițiile materne anormale, precum hipertensiunea arterială (46%), și cele fetale anormale – VG mică (16%). Probleme în timpul nașterii au fost depistate numai în 8% cazuri. Cu mult mai rar au fost identificate chorioamnionitis, ruperea prelungită a membranei și hipotiroidismul matern. Indicatori privind asfixia acută au fost prezenți la 15%, iar factori de inflamație – la 24%. Uneori cauzele EN rămâneau neexplicate [78]. Anomaliile histologice placentare sunt raportate la 75% din copiii cu EN, cele mai frecvente leziuni placentare fiind vasculopatia trombotică, inflamația sau ambele. Acest test este disponibil pentru diferențierea dintre chorioamnionitis, leziunile inflamatorii, infecții și alte patologii [79]. Într-un studiu realizat pe un lot de 171 de copii care au suferit EN HI a fost cercetată placenta (56%). S-a găsit o corelație între patologia placentară (caracteristici micro- și macroscopice) și modificările imagistice cerebrale (la nivelul ventriculilor cerebrali, ganglionilor bazali și talamici), precum și modificări combinate. Imaturația placentară și hipoglicemia s-au asociat cu un risc crescut de anomalii imagistice la n.n. cu EN [80]. Un studiu recent arată că leziunile HI cerebrale fetale se dezvoltă rapid; chiar în ciuda unui management adecvat, multe asfixii intrapartum nu sunt prevenite. Se recomandă monitorizarea hipoxiei cerebrale în perioada antenatală, pentru a putea preveni complicațiile din partea SNC și a altor organe [16].

Rezultatele unor studii demonstrează că problemele obstetricale (rupturile uterine, desprinderea placentei, prolapsul de cordon, exsangvinarea fetală acută și colapsul matern) sunt o cauză de asfixie intrapartum și pot duce la sechele pe termen lung, ca PC și handicapul major. Riscuri mari prezintă livrarea instrumentală și operația cezariană de urgență [81].

Într-o revistă a literaturii realizată de Elbers J. et al. se citează că una dintre complicațiile HI și ale traumei natale sunt AVC neonatale, factori de risc pentru patologia sechelară. Însă, recunoașterea AVC neonatal poate fi deseori întârziată, din motivul lipsei semnelor clinice specifice și lipsei anomaliilor imagistice la etapa inițială [82].

Kitchener N. et al. susține că AVC neonatal apare de la 28 de săptămâni de gestație până în primele 7 zile postnatale, iar unii autori extind această perioadă de la 20 de săptămâni de gestație până în primele 28 de zile postnatale. Etiologiile AVC la copil diferă de cele la adult prin coexistența unor factori de risc multipli. AVCI afectează 0,2–7,9 la 100 000 copii, iar AVC hemoragic – 0,7-5,1 la 100 000 [83]. Potrivit altor estimări recente din Elveția, incidența AVCI în perioada unui studiu a fost de 13 (95_{CI} 11-17) la 100 000 de născuți vii [84]. Alte studii remarcă faptul că la n.n. la termen riscul de dezvoltare a AVCI este de ≥ 1 la 3500 [57]. Unii autori confirmă că majoritatea copiilor cu AVCI sunt n.n. la termen, care deseori dezvoltă sechele neuropsihice [85].

Așadar, EN este un predictor important de decese perinatale, influențând rezultatele neurologice anormale pe termen lung, în special PC. Se consideră că pentru mai mult de 70% din cazurile cu TR există dovezi de hipoxie [18].

Investigațiile recente susțin implicarea factorilor genetici și diferența dintre sexe la copiii cu relevanță crescută la inflamație, anomalii de coagulare, vulnerabilitate înaltă la hipoxie, iar factorii antepartum cresc susceptibilitatea fătului la hipoxia perinatală și LCP ulterioare [86].

Astfel, contribuția factorilor ante- și intrapartum implicați în LCP diferă de la autor la autor și necesită investigații suplimentare. Cercetarea antecedentelor care vizează bolile mamei, pierderi anterioare de sarcină, evoluția sarcinii, creșterea intrauterină a fătului, prezența infecțiilor materne, starea placentei, folosirea drogurilor de către mamă, bățile cordului la făt este o condiție importantă pentru prevenirea sechelelor neurologice [18, 55]. Pentru a elucida etiologiile LCP și rolul lor în dezvoltarea TR, studiile viitoare ar trebui să examineze cu atenție calendarul evenimentelor ante- și intrapartum implicate în EN. Astfel de studii ne vor ajuta să înțelegem mai bine patogeneza EN și strategiile de management eficiente pentru reducerea incidenței și consecințelor acesteia.

1.3. Aspecte fiziopatologice și patogenetice ale leziunilor cerebrale perinatale și tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central

EN poate să rezulte dintr-o varietate largă de condiții, însă uneori acestea nu pot fi elucidate. În ultimele două decenii au fost atestate progrese în cercetarea proceselor celulare și mecanismelor moleculare care stau la baza EN. Cu toate acestea, mecanismele fiziopatologice responsabile de evenimentele HI și traumatice din timpul sarcinii și nașterii, de cele mai multe ori, rămân necunoscute [87].

Într-un studiu recent, pe baza unei analize imunohistochimice a factorului de creștere endotelial vascular din creierul fetal, autorii au remarcat că hipoxia are o influență semnificativă asupra patogenezei LCP. Hipoxia induce angiogeneză și provoacă schimbări hipoxice microvasculare cerebrale la făt, astfel acesta este supus unei leziuni hipoxice severe. Materia albă periventriculară și zonele subcorticeale sunt sensibile la hipoxia creierului [88].

Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie (ACOG) și de Paralizie cerebrală a convocat un grup de lucru, care a studiat cele mai importante cauze și aspectele fiziopatologice ale EN și PC. Sunt menționate 10 antecedente, care includ: prolapsul de cordon, rupturile uterine, dezlipirea de placenta, placenta praevia, hipotensiunea arterială maternă, prezentare pelviană, distocia umărului etc. Au fost apreciate patru criterii importante în dezvoltarea PC: (1) dovezi de acidoză metabolică în sângele din cordonul ombilical arterial obținut la naștere ($\text{pH} < 7$ și deficitul de bază de 12 mmol/L sau mai mult); (2) debut timpuriu al EN severe sau moderate la n.n. ≥ 34 săptămâni de gestație; (3) spasticitatea sau dischineziile; (4) alte etiologii identificabile, cum ar fi traumele, tulburările de coagulare, infecțiile, sau cauze genetice [89]. Rolul scorului Apgar în aprecierea prognosticului EN este discutabil [90].

Există dovezi care sugerează că creierul imatur este mai vulnerabil la prejudiciul HI. Factorii care măresc riscul dezvoltării EN HI într-un creier imatur sunt prezența unui număr sporit de receptori ai aminoacizilor excitatori, cu funcția lor intensă, și vulnerabilitatea crescută la atacul unor specii reactive de oxigen și azot [68]. Kumar S. et al. disting mai mulți factori de risc asociați, uneori nerecunoscuți, cu o valoare predictivă pentru prognosticul EN HI: meconiul lichid și frecvența ritmului cardiac fetal [81], la fel și efectele hipotermiei terapeutice [90].

Un alt grup de autori, făcând un studiu asupra rolului hipotermiei terapeutice la n.n. cu EN HI, au conchis că oxigenarea are o importanță vitală în primele câteva minute de viață postnatală. Iar necesitatea suportului respirator este sugestivă pentru severitatea HI [91].

Kimberly A.A. et al., în lucrarea lor, au prezentat cele mai importante aspecte patogenetice ale EN HI. Astfel, lezarea cerebrală din EN HI este deseori rezultatul hipoxiei sau ischemiei, sau asocierii celor două. Scăderea fluxului de oxigen către creier și afectarea FSC avantajează creșterea ratei metabolismului anaerob. Se declanșează mecanisme fiziopatologice complexe, reprezentate de epuizarea resurselor energetice (insuficiența de energie primară și eșecul de energie secundară), care evoluează în timp [12]. În rezultatul hipoxiei, scade cantitatea produșilor fosfat-macroergici: adenzin trifosfat (ATP) și fosfocreatinei, se acumulează produșii metabolismului anaerob. Insuficiența de ATP duce la creșterea acidozei celulare [48]. Are loc acumularea lactatului asociat cu ioni de H^+ [68].

Un grup de autori consideră că lactatul seric la copiii cu EN reprezintă un biomarker important de lezare neuronală și de prognostic al neurodezvoltării la distanță. Lactatul a fost apreciat la 17 n.n. cu VG >35 de săptămâni, care prezentau evenimente acute de EN HI moderată și severă. Bilanțul neuropsihic a fost efectuat la 24 de luni vârstă corectată. Lactatul crescut în perioada acută a bolii a corelat cu un rezultat slab al Scalei Bayley (cu PC sau întârziere în neurodezvoltare) [21].

LCP apărute după o leziune HI reprezintă un proces evolutiv cu extindere într-o fază de reperfuzie [68]. Eșecul energetic cauzează perturbarea mecanismelor care mențin integritatea celulară, inclusiv pierderea homeostaziei ionice membranare, eliberarea neurotransmițătorilor excitatori, dereglarea osmolarității și inhibarea sintezei proteinelor [92]. Se consideră că dereglarea funcției mitocondriale este unul dintre cele mai importante mecanisme de necroză și apoptoză neuronală în urma unui prejudiciu HI. În cazul în care membranele mitocondriale își pierd integritatea, are loc perturbarea metabolismului Ca^{++} [93].

Conform opiniilor mai multor cercetători, prima fază a hipoxiei anticipează toate evenimentele dăunătoare ulterioare. Are loc dereglarea pompei de Na^+/K^+ , cu un aflux excesiv de ioni de sodiu în celulă și acumularea lor, precum și a Ca^{++} și a apei intracelular. Se dezvoltă edemul citotoxic, urmat de depolarizarea membranei [68]. Pierderea homeostaziei ionice membranare duce la perturbarea membranelor celulare, ce condiționează depolarizarea masivă a neuronilor. Ca rezultat, se eliberează neurotransmițătorii excitatori (în mod specific, glutamatul – mediator al morții neuronale după hipoxie), ceea ce crește excitabilitatea celulară. Glutamatul legat de receptorii săi condiționează afluxul de Ca^{++} și Na^+ intracelular. Acumularea Ca^{++} citozolic declanșează o serie de căi distructive prin activarea neuronilor, cu formarea oxidului nitric (ON), degradarea lipidelor celulare prin activarea fosfolipazei, distrugerea proteinelor celulare, prin activarea proteazei, și a ADN-ului

celular prin activarea nucleazelor, precum și dereglarea funcției mitocondriilor cu generarea de FRs, activarea endonucleazelor etc. [12]. Formarea FRs diminuează rolul sistemelor de apărare antioxidante [14]. În rezultatul acumulării FRs, al activării lipazelor, proteazelor și endonucleazelor, are loc eliberarea de acizi grași liberi, în special acidul arahidonic, care ulterior activează ciclooxigenaza și formarea prostaglandinelor. În plus, metabolizarea hipoxantinei favorizează formarea FRs de oxigen. Împreună, aceste procese vor duce la o creștere a FRs superoxid, care joacă un rol central în producția suplimentară de FRs și a altor compuși toxici [94]. Ca rezultat, se dezvoltă edemul cerebral, ischemia, leziunile microvasculare cu necroză și/sau apoptoză celulară. În cele din urmă are loc moartea acută a celulelor și necroza tisulară [12].

Un studiu recent, realizat pe modele de purcei cu hipoxie severă, relatează implicarea glutamatului și a altor produse toxice în prejudiciul de reoxigenare prin inițierea și propagarea unei cascade toxice. Se menționează inclusiv excitotoxicitatea glutamatului asupra tulburărilor neurologice posthipoxice. Autorii au confirmat în exclusivitate rolul acidozei metabolice și al aminoacizilor excitatori (glutamat, aspartat și alanin) în severitatea hipoxiei cerebrale [95]. De asemenea, cascada excitotoxică generată de Ca^{++} este susținută prin receptorii NMDA și AMPA, care dirijează permeabilitatea canalelor dependente de tensiune de Ca^{++} [60, 68]. Un alt studiu realizat pe 16 n.n. cu EN HI arată că afluxul de Ca^{++} lungește durata fazei timpurii indiferent de prognosticul neurologic [96].

Un grup de cercetători au realizat un studiu pe un lot de 100 n.n. (VG >36 de săptămâni), care au îndeplinit criteriile de EN HI și asfixie neonatală. Modelele de analiză multivariată discriminantă au arătat asociații de metaboliți multifactoriali (delimitează gravitatea asfixiei) atât cu asfixia, cât și cu EN HI. Autorii au determinat că profilul metabolismului uman în EN HI include o alterare a 29 de metaboliți din clasele glicerofosfolipidelor, aminoacizilor și acilcarnitinei [20].

Un al doilea val de deteriorare a celulelor nervoase are loc în timpul fazei de reperfuzie, cauzată de eliberarea postischemică de FRs, sinteza oxidului nitric (ON), reacții inflamatorii [97] și de un dezechilibru între sistemele neurotransmițătoare excitatoare și inhibitoare. Inflamația este un mecanism important în procesele HI, contribuie la dezvoltarea edemului cerebral și este susținut de infiltrarea cu neutrofile în țesutul cerebral în faza timpurie a prejudiciului (4–8 ore). De asemenea, aceasta continuă și în faza secundară, aducând prejudiciu creierului [98]. În consecință se produce eliberarea mediatorilor proinflamatori [94], care vor deteriora materia albă cerebrală și vor duce la formarea țesutului cicatricial [97, 98]. În cazul unei leziuni mai puțin severe, celulele nervoase se

pot recupera sau procesul evoluează spre apoptoză. Generarea proteinei proapoptotice (caspaza-3) persistă cel puțin 7 zile după hipoxie. Apoptoza produce conservarea generală a membranelor celulare. Faza apoptotică reprezintă o „fereastră de oportunitate” reversibilă, oferind posibilități pentru tratamentul EN HI [99].

Creierul imatur este predispus să răspundă la diferite leziuni după activarea cascadei apoptotice. Acesta este mai vulnerabil la SO decât creierul adult, deoarece posedă concentrații ridicate de acizi grași polinesaturați și concentrații scăzute de antioxidanți. În plus, creierul imatur este mai predispus la activarea mecanismelor de apoptoză după LCP [70]. Unii autori susțin că atât necroza, cât și apoptoza pot scădea funcționarea creierului [12].

Faza secundară a eșecului energetic în EN HI apare de la 6 până la 48 de ore după prejudiciul inițial. Mai mulți autori au remarcat că mecanismele exacte ale insuficienței energetice secundare rămân neclare. Se presupune că ar fi legate de SO, excitotoxicitate și inflamație [97, 98]. S-a determinat că SO reprezintă suportul de bază fiziopatologic al LCP ischemice și este definit prin excesul de FRs și nitrogen la nivel tisular. Într-un studiu experimental pe șobolani n.n. cu EN HI indusă, markerii biochimici ai SO (8-iso-ProstaglandinF2alfa și deoxinucleotidil transferaza din hipocampus și cortex), precum și caspaza mitocondrială, au corelat cu declinul cognitiv [99].

Supraproducția de FRs în timpul SO este deosebit de dăunătoare pentru creier, determină deteriorarea membranelor și necroză celulară. De asemenea, SO contribuie la concentrații ridicate de acizi grași nesaturați, producători de FRs de oxigen [12]. De asemenea, acumularea fierului liber are o acțiune pro-FRs și în formarea radicalului toxic de hidroxil IPNA (proteina nelegată de fier). IPNA predispune creierul la leziuni excesive în perioada imediat post-HI [94]. Într-un studiu experimental pe rozătoare s-a notificat că supraîncărcarea cu fier imediat după hipoxie este o cauză a pierderii de proteine și a degenerării celulelor endoteliale, precum și de perturbare a permeabilității barierei hematoencefalice (BHE) [100]. Consecințele acestui proces sunt începutul unei hemoragii în matricea germinală, cu răspândirea în continuare în sistemul ventricular [8, 101].

Acumularea de dovezi indică faptul că SO implică disfuncții mitocondriale, este implicat în patogeneza mai multor boli neurologice [101], precum hemoragia intraventriculară [102], ischemiile HI cerebrale [93] și EP [103] etc. Aceste constatări măresc posibilitatea unor căi terapeutice noi în tratarea bolilor SNC prin reglarea disfuncțiilor mitocondriale.

Studii clinice și experimentale au cercetat rezultatele acțiunii mecanismelor toxice și inflamatorii asupra FN și neurogenezei. Scăderea nivelului FN ar putea influența procesele de destrucție în LCP, iar producția și promovarea FN – procesele de neurorecuperare [94].

Conform unui studiu, în EN HI de gradul I are loc modificarea nivelului seric al FN. Autoarea a constatat creșterea nivelului seric al FN glial, dar și scăderea BDNF [104]. Astfel, mecanismele implicate în leziunile traumatice HI perinatale influențează și troficitatea neuronală.

Particularitățile fiziologice ale creierului n.n. fac ca răspunsul la orice lezare să fie unic. Gradul de deteriorare depinde de regiunea afectată, severitatea prejudiciului și stadiul de dezvoltare a n.n. Morbiditatea și mortalitatea n.n., mai ales ale prematurilor, sunt puternic corelate cu capacitatea insuficientă de a menține homeostaza și de a contracara efectele FRs. Cunoașterea mecanismelor fiziopatologice ale traumatismului perinatal le permite oamenilor de știință să dezvolte noi strategii terapeutice neuroprotectoare [14].

Factorii neurotrofici (BDNF și CNTF) și viziunile contemporane asupra neuroplasticității. În ultimele decade ale secolului trecut și în prezent, neuroștiința a revoluționat înțelegerea privitor la conceptul funcționalității structurilor cerebrale. Descoperirea FN a oferit o dimensiune în plus capacității de înțelegere a diferitelor procese de neurodezvoltare în condiții normale sau patologice [41]. S-a constatat că FN au un rol esențial în dezvoltarea, menținerea și maturizarea sistemului nervos, influențează proliferarea, diferențierea, migrarea și supraviețuirea celulară, creșterea axonilor și dendritelor, plasticitatea sinaptică și interacțiunea celulelor neuronale și gliale. De asemenea, au un rol hotărâtor în comportamentul complex, inclusiv în alimentare, anxietate, depresie și erudiție [105, 106]. Progresele evolutive ale creierului se atribuie „neuroplasticității” [107, 108]. Aceste procese sunt mult mai intensive la copii, în special la cei care au suportat leziuni cerebrale [41].

FN reprezintă un grup de proteine reglatoare ale țesutului nervos, numite *neurotrofine* (NT). Acestea au influență trofică asupra proceselor vitale ale neuronilor. Se sintetizează în celulele proprii (neuroni și glie) și funcționează în locul eliberării. Deosebit de intensiv induc arborizarea dendritelor și creșterea axonilor în direcția celulei-țintă. Germinarea sinaptică asigură „reintensificarea” curenților neuronalii existenți și formarea noilor legături polisinaptice. Acest proces condiționează plasticitatea țesutului neuronal și formează mecanismele care participă la restabilirea funcțiilor neurologice dereglate [109]. Contrar opiniilor mai multor autori precum că lezarea neuronilor la mamifere este un proces ireversibil, sporește numărul dovezilor în favoarea

regenerării conexiunilor interneuronale la adult în urma leziunilor provocate în anumite condiții experimentale.

Primele descoperiri în domeniul FN au fost făcute de Hamburger V. în 1934. Au fost descoperite niște particule cu efecte asupra unui număr redus de celule senzoriale și neuroni motorii din măduva spinării. În 1939, autorul a demonstrat că transplantarea unor astfel de celule induce creșterea numărului de neuroni senzoriali și motorii în măduva spinării [110]. Cercetările au urmat și în 1942, când Levi-Montalcini R. a propus ipoteza existenței unor semnale-țintă, care mențin supraviețuirea și diferențierea neuronilor. În 1949, Hamburger V. și Levi-Montalcini R., prin experimentele lor, au sprijinit ipoteza neurotrofică. Au urmat alte descoperiri: în 1954 – factorii care mențin creșterea prelungirilor neuronale, în 1960 – factorul de creștere (NGF) purificat, în 1969 a fost purificată omogenitatea NGF. Ulterior, în 1986, această descoperire a fost apreciată prin decernarea Premiului Nobel (Levi-Montalcini R. și Cohen S. au împărțit Premiul Nobel în Fiziologie și Medicină „Pentru descoperirea factorilor de creștere”) [111]. Unul dintre primele studii experimentale pe șoareci transgenici a determinat o expresie regizată de proteine (FN) ca reacție la leziune [112]. Toți acești factori sunt esențiali în procesele de dezvoltare și funcționare a sistemului nervos, precum și în regenerarea structurilor neuronale afectate – fenomen important pentru medicina practică [41]. Rezultatele cercetărilor pe animale și culturi de celule au demonstrat că FN au efecte importante, cu perspective de aplicare terapeutică în viitorul apropiat [41, 113, 114].

NT sunt secretate în spațiul extracelular. Sunt sintetizate de celulele-țintă în organismul în creștere (de ex., de axul muscular) și se difuzează către neuron. Apoi se conectează cu moleculele receptorilor de pe suprafața lui, ceea ce duce la creșterea activă a axonului. Ca urmare, axonul ajunge la celula-țintă și se leagă cu ea prin contact sinaptic [115].

Acțiunile biologice ale NT sunt mediate prin legarea lor cu două clase diferite de sisteme de receptori: receptori cu afinitate scăzută (p75NTR) și receptori cu afinitate înaltă din familia de receptori ai tirozinkinazei (Trk). După legarea de receptori, NT sunt transportate la soma celulei prin intermediul transportului axonal retrograd. Aici se inițiază multiple efecte de supraviețuire și promovare în cadrul nucleului [116].

Este cunoscut faptul că factorii de creștere sunt implicați nu numai în proliferarea, migrarea, diferențierea și supraviețuirea neuronilor în SNC uman, ci participă, de asemenea, în regenerarea neuronală și menținerea proceselor de neuroplasticitate la adulți, prin reglementarea activității sinaptice și sintezei neurotransmițătorilor [117].

Cele mai studiate printre FN sunt NT apropiate după structură: factorul de creștere a nervilor (NGF), FN derivat din creier (BDNF), neurotrofina-3 (NT-3), NT-6 și NT-4/5. Studiile din domeniul psihiatriei, bazate pe imagistica cerebrală și cercetările morfopatologice, au relevat reduceri ale volumului cortexului prefrontal și ale hipocampusului la subiecții depresivi. Aceste anomalii au corelat cu modificări ale nivelurilor NT (NGF, NT-3, NT-4/5, precum și BDNF) [118]. BDNF s-a dovedit a fi cel mai implicat în acest caz. Un alt studiu, realizat pe un lot de 28 de subiecți cu probleme psihiatrice, a determinat că neuronii nu pot exista în lipsa factorilor de creștere [115].

Devine tot mai evident faptul că aproape toți FN clasici, în condiții anumite, pot influența sprijinul trofic al unor grupuri determinate de neuroni, grație prezenței în sistemul nervos a receptorilor care le coordonează funcția [119, 120, 121]. Dezvoltarea sistemului nervos reprezintă un proces complex, în cadrul căruia are loc o comutare consecutivă a sensibilității unor populații determinate de neuroni către NT [122, 123]. Se sugerează că acest mecanism complicat este reglat la nivel de sinteză a NT (inducția semnalului) și la nivel de producție a receptorilor pentru NT (percepția acestui semnal de către neuroni) [109].

Despre rolul incomensurabil al FN în dezvoltarea și funcționarea SN relatează mai mulți autori. Varietatea funcțională a neuronilor se realizează cu ajutorul unui număr mic de NT prin interacțiunea lor complexă [109, 117]. Studiile experimentale pe culturi de neuroni au demonstrat că variatele tipuri de neuroni necesită NT sale codificate. În același timp, unii neuroni pot fi sensibili la câțiva FN, iar alții – la niciunul din cei cunoscuți [123].

Un studiu experimental a arătat o scădere a nivelului NT și CNTF în mediul de cultură în apoptoza celulară. Adăugarea exogenă a FN a împiedicat moartea celulelor prin apoptoză. Astfel, în lipsa unui suport trofic, cauzat de afectarea proteinelor în urma leziunilor cerebrale, are loc distrugerea neuronilor și decesul pacienților, FN, în schimb, previn aceste procese [124].

Sprijinul trofic constituie o componentă esențială pentru întreținerea supraviețuirii și viabilității neuronilor în multe patologii ale SNC. Cu toate acestea, este important să înțelegem mecanismele care stau la baza acestor procese, pentru a pune în valoare aspectele terapeutice de corecție și de recuperare în LCP.

BDNF (factorul neurotrofic obținut din creier) și rolul său în menținerea proceselor cerebrale. BDNF este o proteină, membru al familiei NT, care se secretă în spațiul extracelular [109]. Numeroase studii au abordat efectele BDNF în cercetări experimentale și umane. BDNF are o distribuție răspândită în SNC și în cel periferic [125].

Mureșanu D. menționează că BDNF este esențial pentru dezvoltarea normală a SNC. Gena umană a BDNF este localizată pe cromozomul 11, care constă din 13 exoni. Întregul cadru de transcriere a BDNF se găsește în ultimul exon și, datorită îmbinării selective, codează două variante ale proteinei BDNF. Forma lungă de BDNF (din 247 aminoacizi) constă dintr-o secvență 5'pro-BDNF separată proteolitic, pentru a forma proteina matură. Cea scurtă (din 153 aminoacizi) este lipsită de pro-regiunea 5'. Au fost rezumate efectele BDNF. Aceasta se sintetizează sub forma unui precursor cu o masă moleculară de 30 kDa, fiind influențată de activitatea bioelectrică cerebrală și eliberată sub forma sa matură de 14 kDa. Acest factor se leagă frecvent de trombocite. BDNF poate fi implicat în: (1) comutarea axono-dendritică, acționând ca un neurotransmițător; (2) bucla autocrină și interacțiunile paracrine ale celulelor învecinate; (3) comunicarea retrogradă de la dendrite spre terminațiile axonale [41].

Conform unor studii, BDNF, prin intermediul mai multor mecanisme, induce următoarele efecte asupra țesutului nervos: promovează neurogeneza, modifică structura și funcția SNC, este implicat în plasticitatea sinaptică, diferențierea neuronală și supraviețuirea neuronilor [108, 125, 126], menține sinaptogeneza și contribuie la dezvoltarea pre- și postnatală a creierului [109, 127], mediază potențarea de lungă durată și modelarea arborescenței dendritice [41].

În revizuirea lui Andero R. et al., autorii analizează un număr mare de studii genetice și epigenetice corelate cu BDNF și sistemul BDNF/TrkB, și rolul lor în reglementarea proceselor de plasticitate sinaptică implicate în procesul de învățare și memorie la ființele umane. Înțelegerea acestor procese, scriu autorii, ne va permite să abordăm tulburările legate de unele patologii [125].

Se consideră că BDNF este NT implicată în patogeneza mai multor tulburări neuropsihiatrice. S-au obținut date relevante privind diferențele nivelurilor scăzute ale BDNF în tulburarea de anxietate, comparativ cu grupurile de control [128]. Într-un studiu experimental pe șobolani, purcei și șoareci, au fost măsurate nivelurile BDNF în ser, plasmă și țesutul nervos. S-a observat că la purcei nivelurile BDNF măsurate prin metoda ELISA au fost comparabile cu valorile raportate anterior la om. A fost găsită o corelație semnificativă pozitivă între nivelurile BDNF în cortexul frontal și hipocampus la șoareci. Studiul susține că nivelurile BDNF în sânge și în plasmă reflectă nivelurile BDNF din țesuturile creierului [125].

Un alt studiu a cercetat influența polimorfismului BDNF asupra comportamentului și domeniilor cognitive la 38 de tineri dreptaci. Autorii sugerează efectuarea studiilor viitoare asupra rolului BDNF în formarea memoriei pe termen lung la subiecții sănătoși și la cei cu insuficiență de

plasticitate neuronală sau capacitate de învățare redusă, cauzată de leziuni cerebrale [129]. Un studiu recent, efectuat pe un eșantion de 116 subiecți, a confirmat că polimorfismul Val66met al BDNF influențează secreția BDNF din sinapsă (crucial pentru învățare și memorie). Iar indivizii cu o secreție mai mică de BDNF prezintă un risc de reducere a memoriei. Disponibilitatea creierului vizavi de secreția BDNF este influențată de polimorfismul genetic al acesteia și influențează mai mulți indici de memorie, indiferent de vârstă [130].

Un grup de autori susțin că injectarea BDNF în cortexul primar motor (pe modele animale) contribuie la recuperarea parțială a funcțiilor afectate. Se sugerează efectele BDNF ca strategii de reabilitare a funcțiilor motorii la ființele umane cu leziuni cerebrale [131].

Alți cercetători susțin că BDNF crește influxul de calciu prin intermediul traficului subunității receptorului NMDA. Deschiderea canalelor de calciu dependente de tensiune acumulează suficient calciu și provoacă eliberarea postsinaptică de BDNF, care sprijină potențialul de lungă durată [132].

Autorii unui studiu au constatat că lipsa proteinelor la șobolanii cu malnutriție micșorează nivelurile BDNF în țesutul cerebral, ceea ce scade performanțele cognitive. Concentrația BDNF în hipocampus a fost mai mare la puii de șobolan supuși unei diete bogate în proteine. S-a constatat că privarea de proteine în perioada perinatală, în special la începutul sarcinii, afectează în mod semnificativ procesele de învățare și capacitatea de memorie. Nivelurile BDNF în hipocampus au scăzut în malnutriția proteică la șobolani, influențând performanțele cognitive [133].

Brigadski T. et al. menționează că deficitul sintezei, transportului (anterograd și retrograd), exocitozei și endocitozei veziculelor BDNF rezultă în scăderea sau lipsa aprovizionării lui, urmată de perturbări în majoritatea funcțiilor creierului [109].

Studiul realizat pe un model de șobolani a constatat variate căi de semnalizare a neuronilor. S-a notat că integrin-linked kinase (ILK) este o proteină ce reglementează diferite procese de semnalizare interneuronală [134]. BDNF este principalul mediator al potențialului pe termen lung, care menține procesele cognitive, de memorie și de gândire [109]. Aceasta fiind scăzută, reduce semnificativ activitatea ILK. Iar reducerea activității neuronale și plasticității sinaptice scade expresia pro-BDNF [135]. Echilibrarea raportului BDNF/pro-BDNF, autorizat în activitatea hipocampică glutamatergică, are o importanță semnificativă în deficitele cognitive [134].

În una dintre revizuri, autorii au rezumat funcțiile neurotrofice și efectele electrofiziologice ale BDNF, directe și prin intermediul TrkB, asupra cortexului motor, cerebelului, ganglionilor bazali și măduvei spinării. Pe un model de șoareci s-a constatat că administrarea de BDNF exogen la mame

crește nivelurile acestei NT în creierul fetal, placenta având un rol important în aprovizionarea cu BDNF [136].

Un studiu realizat pe un lot de femei (96 din ele au născut prematur și 95 – la termen) a constatat că SO modifică nivelurile circulante ale BDNF și TrkB. Acestea au fost mai mici în sângele din cordonul ombilical, în comparație cu nivelurile plasmatice maternelor și placentare, în special la n.n. prematur. Nivelurile mici ale BDNF pot influența neurodezvoltarea în copilărie, dar și în viața adultă. Autorii propun pe viitor efectuarea studiilor care vor cerceta corelația dintre nivelurile BDNF la naștere și diverse tipuri de tulburări neurologice ale copilului [137].

Se constată exprimarea intensă a BDNF în cursul activității neuronilor, precum și creșterea concentrațiilor de BDNF în toate regiunile creierului odată cu dezvoltarea și avansarea în vârstă [41]. Au fost acumulate dovezi despre ritmul circadian al nivelurilor BDNF, creștere în primele 30 de zile postnatal până la atingerea vârstei de adult, valorile serice fiind corelate cu vârsta [138].

Numeroase rapoarte aduc dovezi clare despre implicarea BDNF în modularea glutamatergică și în ameliorarea transmisiei GABAergice. O revizuire în acest domeniu a sugerat că BDNF este important în formarea și maturarea funcțională a sistemelor neuromodulatoare. De asemenea, BDNF participă în modelarea rețelelor sinaptice, măbind sensibilitatea lor la modificările mediului [139]. Circuitele hiperexcitabile se dezvoltă ca urmare a activității excesive a BDNF și NMDA, susținute prin eliberarea neurotransmițătorilor în hipocamp, promotor al excitotoxicității. Reglementarea circuitelor hipocampului poate oferi beneficii în modularea hiperexcitabilității. Autorii sugerează aplicarea stimulilor de mediu (de ex., exercițiile fizice) pentru promovarea BDNF în hipocamp, având ca scop susținerea mecanismelor compensatorii [132].

Controlul crizelor epileptice este legat și de neuropeptida Y, implicată în modularea fiziologiei neuronale, inclusiv homeostaza calciului, eliberarea neurotransmițătorilor (inhibă eliberarea de glutamat), protejează neuronii de la moartea excitotoxică, modulează celulele stem-neuronale din zona subventriculară etc. [140]. Expresia neuropeptidei Y este susținută de BDNF, acesta fiind implicat și în mod indirect în epileptogeneză. Studiul realizat pe culturile creierului de șoarece a constatat o creștere a nivelului acesteia în fibrele nervoase și în cortexul cerebral, după administrarea BDNF [141]. Implicarea BDNF în promovarea neurogenezei și în reorganizarea sinaptică este un obiect de discuții largi. Un grup de autori au studiat nivelurile BDNF la pacienții cu EP. A fost argumentată implicarea acestei NT în transmisiunea sinaptică și potențarea pe termen lung [142].

Rezultatele unui studiu au demonstrat implicarea directă a BDNF în activitatea motoneuronilor (reglarea transmisiunii glicinergeice prin intermediul receptorilor postsinaptici TrkB și celulelor Renshaw). Autorii sugerează că BDNF joacă un rol important în integrarea informațiilor în măduva spinării și participă la ameliorarea sensibilității motoneuronilor [143].

BDNF poate fi apreciat în serul uman, al maimuțelor și șobolanilor, însă este nevoie de o metodă foarte sensibilă pentru aprecierea lui [144]. Valorile circulante ale BDNF corelează cu funcțiile cognitive, motorii și cu dispoziția [145].

Astfel, BDNF este neurotrofina cu cea mai largă răspândire în creier; ghidează diferențierea, poziționarea și maturarea motoneuronilor din SNC în fiecare etapă a procesului de dezvoltare; este implicat în orientarea și formarea axonilor, în transmisiunea sinaptică și potențarea de lungă durată; promovează regenerarea axonală și supraviețuirea motoneuronilor, asigură intersemnalarea dintre neuroni [146].

Expresia BDNF în leziunile cerebrale perinatale și în tulburările reziduale ale sistemului nervos central. Modificările sintezei BDNF în SNC apar în urma unor serii de evenimente sub influența atât a factorilor interni, cât și a celor externi. Deseori, acestea sunt legate de moartea celulară cauzată de hipoxie și ischemie, hipoglicemie, stres, PC, administrarea anumitor medicamente etc. S-a constatat că preparatul metilfenidat, administrat intraperitoneal la șobolanii tineri, a provocat deficite cognitive legate de memoria spațială și cea de lucru. Administrarea cronică a acestui preparat s-a asociat cu valori scăzute ale BDNF și crescute ale acetilcolinesterazei în cortexul prefrontal. Astfel, deficitul de memorie spațială s-a asociat cu scăderea BDNF [147].

Au fost obținute rezultate despre efectele de promovare, eliberare și reglare a conținutului celular al BDNF sub influența progesteronului. Acest mecanism conduce la activarea receptorilor TrkB situați pe suprafața celulelor adiacente și a căilor de semnalizare. Datele au confirmat efectele neuroprotectoare ale progesteronului, exprimate prin creșterea nivelurilor BDNF. Progesteronul oferă suport în programul de protecție a creierului împotriva LCP [148].

Studiul realizat pe modele de purcei prin imitarea condițiilor asociate cu mai mulți factori de risc a notat schimbări în efectele BDNF și TrkB. Au fost observate modificări mai mari în trunchiul cerebral la sugarii sensibilizați cu nicotină, predispuși la o lezare hipoxică [149].

Mai multe rapoarte au notat modificarea nivelurilor FN în serul sangvin în primii ani de viață, când procesele de neurogeneză sunt mai intense. Un studiu realizat pe 12 cazuri de preeclampsie a

estimat diferențe semnificative în expresia proteinei BDNF și CNTF în sângele periferic matern și în cel din cordonul ombilical, comparativ cu lotul de control [150].

Studiul realizat pe un lot de 106 n.n. la termen și prematuri a constatat niveluri materne scăzute ale BDNF în preeclampsie, în comparație cu femeile normotensive, și în nașterile premature, în comparație cu n.n. la termen. A fost sugerată implicarea BDNF în fiziopatologia preeclampsiei în angiogeneză. Totodată, studiul argumentează necesitatea urmăririi copiilor cu niveluri scăzute de BDNF pentru evaluarea rezultatelor de neurodezvoltare la distanță [151].

Este argumentat rolul BDNF în menținerea funcțiilor neuronilor și sinapselor la animale după ischemiile cerebrale [41]. Insuficiența asigurării trofice joacă un rol important în dezvoltarea proceselor ischemice și în afectarea țesutului cerebral. Într-un studiu realizat pe un lot de 38 de femei cu naștere prematură (VG <37 de săptămâni) și 37 de femei – la termen (VG ≥37 săptămâni), se argumentează implicarea FN (BDNF și NGF) în ischemiile cerebrale. S-au constatat niveluri scăzute ale ARNm BDNF și NGF în grupul n.n. prematur, comparativ cu grupul n.n. la termen. Aceste rezultate corelează cu un risc crescut pentru patologii vasculare, complicații în sarcină, tulburări de neurodezvoltare și predispoziția la mecanisme epigenetice patologice, implicate în modificările fetale programate. Autorii confirmă rolul micronutrimenților (acid folic, vitamina B12) și acizilor grași (omega 3) administrați în sarcină pentru ameliorarea funcțiilor creierului fetal [152].

Studiul realizat pe țesuturile colectate în primele 13 și următoarele 16–25 săptămâni de gestație, pe placenta patologică (în trimestrul 3 de gestație) de la mamele normotensive (făt mic pentru VG) a demonstrat că TrkB placentară și BDNF matern sunt slab reglementate în mediul patologic (preeclampsie și gemenii mici). Autorii au sugerat că și conectarea BDNF/TrkB ca răspuns la SO are efecte antiapoptotice și neuroprotectoare [117].

Suportul trofic, reacție de protecție naturală, este asigurat în primele minute ale ischemiilor cerebrale. Apoi sinteza BDNF și a altor NT este inhibată prin hiperglicemie și hipercapnie [41]. Eșecul suportului trofic din ischemiile cerebrale contribuie la modificarea homeostaziei intra- și extracelulare, în final se dezvoltă un dezechilibru al proteinelor, lipidelor etc. Lipsa NT duce la moartea celulelor din penumbra ischemică. Agresiunea autoimună din ischemiile cerebrale este direcționată împotriva propriilor NT și proteinelor structurale neurospecifice cu proprietăți trofice [107]. Mureșanu D. argumentează rolul celulelor lezate în eliberarea FN pentru a stimula neurogeneza [41]. Este remarcat impactul LCP asupra macromoleculelor din electrogeneza membranară, transportul ionic activ, transmisia sinaptică și funcția efectoare, cu rol în dereglarea

neuronilor. Ansamblurile de neuroni lezați pot crea zone de hiperexcitabilitate patologică, declanșează cascade biochimice patologice. Apar convulsii care duc la moartea neuronilor prin mecanisme de necroză și apoptoză. FN, împreună cu alte sisteme implicate, formează cascade noi de semnalizare, ce reglementează sinteza proteinelor. Procesele distructive pot fi conservate. Însă, în LCP majore, însoțite de deficit brut de energie, securitatea trofică și plasticitatea creierului devin insuficiente pentru a salva celulele distruse [132]. Mai multe studii sunt direcționate spre căutarea remediilor pentru a influența dezvoltarea cortexului la animalele cu LCP. Remediile incluse au influențat dezvoltarea creierului și recuperarea după lezare. Nivelul înalt al FN asigură regresul deficitului neurologic până la conservarea defectului morfologic care l-a provocat [107]. Aceste fenomene indică o adaptabilitate mare a funcțiilor cerebrale.

Mai multe studii experimentale pe șobolani și maimuțe au demonstrat rolul neuroprotector al BDNF în ischemiile cerebrale. De ex.: la 2 ore după ischemie se produce o creștere pronunțată a numărului celulelor imunoreactive la BDNF în girusul cingular și cortexul frontal în afara ariei lezate. Astfel că nivelurile BDNF cresc până la 133–213% în aceste regiuni și scad până la 40% după 24 de ore în striat, influențând astfel supraviețuirea neuronilor corticali și striati [41].

LCP sunt responsabile de dezvoltarea TR ale SNC. Printre acestea pot fi enumerate: EP, PC, TC, TLC, ADHD, autismul, schizofrenia etc. Numeroase studii au documentat implicarea BDNF în dezvoltarea tulburărilor cerebrale la adulți și copii. Monitorizarea concentrațiilor serice scăzute ale BDNF poate facilita diagnosticul neurologic și cel psihiatric [41].

Rezultatele privind implicarea BDNF în patogeneza ADHD sunt controversate. Conform datelor unui studiu efectuat pe un lot de 54 de adulți cu ADHD, concentrațiile serice ale BDNF au fost semnificativ mai mici la martorii bolnavi, comparativ cu cei sănătoși [126]. Un alt studiu realizat pe un lot de 45 de copii cu ADHD netratați și 45 subiecți sănătoși a constatat niveluri serice ale BDNF diferite de cele ale controalelor [153]. Iar un studiu recent pe un lot de copii chinezi (170 cu ADHD și 155 sănătoși, cu vârstă de 6–16 ani) a demonstrat polimorfismul funcțional al genei BDNF (Val66Met) și a sugerat implicarea BDNF în patogeneza acestei patologii [154].

Un studiu recent a notat rolul polimorfismului BDNF (Val66Met) și interacțiunea genă – mediu [155]. De asemenea, a fost relatată asocierea acestui polimorfism cu autismul [156]. Un alt studiu a constatat concentrații neonatale ale BDNF mai mari la copiii din spectrul autist și la cei cu retard mental fără autism, comparativ cu lotul de control [157]. Autorii altui studiu remarcă niveluri medii ale BDNF semnificativ mai mici la copii cu autism între 0 și 9 ani, comparativ cu adolescenții

sau adulții, ceea ce indică o creștere a BDNF întârziată odată cu dezvoltarea [138]. S-a sugerat că nivelul scăzut al BDNF la autiști cu vârsta de până la 10 ani poate duce la un deficit de neurogeneză [41]. Alte studii descriu efectele BDNF asupra flexibilității cognitive și comportamentale [158], care este un semn distinctiv al multor tulburări comportamentale și psihice.

Implicarea BDNF în reglarea transmisiei glicinerge joacă un rol important în recuperarea motoneuronilor prin intermediul receptorilor postsinaptici TrkB [143]. Datele experimentale privind rolul BDNF în funcțiile trofice și supraviețuirea neuronului motor argumentează potențialul de utilizare terapeutică a FN în leziunile neuronului motor și PC [146].

S-a constatat o creștere a ARNm BDNF și a nivelurilor BDNF în hipocamp și în neocortexul temporal la indivizii cu EP de lob temporal. A fost găsită o relație între EP parțială a copilăriei și gena BDNF [159]. Nivelurile BDNF sunt mult mai ridicate la martorii adulți, în comparație cu bolnavii de EP și crize neepileptice. Autorii propun utilizarea nivelurilor serice ale BDNF pentru a diferenția EP sau crizele neepileptice la pacienții adulți [142]. O revizuire amplă referitor la efectele BDNF în EP a fost făcută de Bidner D.K. și Scharfman H.E. [160]. Autorii remarcă implicarea BDNF în activitatea electrofiziologică și în modificările de comportament care stau la baza statusului epileptic. Alți autori au sugerat că BDNF reglează transmisiunile sinaptice ale neurotransmițătorilor excitatori și ale celor inhibitori (GABAA-receptor) în EP, în special posttraumatică, și inhibă mediatorii curenților postsinaptici [161]. Mai multe efecte ale BDNF au fost confirmate în studii experimentale pe modele animale. S-a demonstrat că infuzia de antiagenți și utilizarea de BDNF la șoarecii transgenici duc la supraexprimarea TrkB. Acest mecanism inhibă epileptogeneza. Contrariu acestor opinii, aplicarea directă a BDNF induce hiperexcitabilitatea *in vitro*, iar la șoarecii transgenici BDNF-ul în exces duce la convulsii spontane. Infuzia intrahipocampică de BDNF induce activitatea convulsivantă *in vivo* [160].

Astfel, BDNF este implicat în procesele de neurogeneză, supraviețuire neuronală și plasticitate sinaptică; întreține procesele de învățare, memorie și comportamentale; este implicat în mecanismele electrofiziologice. A fost demonstrat rolul BDNF/TrkB ca promotori exogeni de frică, în reglementarea învățării și memoriei, în medierea activității convulsivante și epileptogeneza. Utilizarea terapeutică a BDNF în bolile sistemului nervos este promițătoare [125].

CNTF (factorul neurotrofic ciliar) și efectele sale asupra sistemului nervos. CNTF reprezintă o citokină pleiotropă, structura căreia a fost studiată pe deplin. Impactul CNTF asupra structurilor nervoase a fost examinat în numeroase studii clinice și experimentale. Conform datelor

mai multor autori, CNTF aparține unei subfamilii mici a citokinelor și a fost mult timp recunoscut ca un neuroprotector puternic în molecula din retina vertebratelor. Posibilitățile de supraviețuire a fotoreceptorilor sub influența CNTF au fost demonstrate pe multiple modele animale. În plus, CNTF menține supraviețuirea celulelor ganglionare retiniene și promovează creșterea axonală în modele optice secționate. Au fost demonstrate efectele CNTF-ului de susținere a supraviețuirii celulelor nervoase în bolile degenerative. CNTF uman este utilizat pentru testări în studii clinice, pentru a trata retinita pigmentară și degenerescența maculară senilă [162, 163].

CNTF, asemeni unui receptor, are modalitățile sale de acțiune asupra multiplelor sisteme neuronale, mușchilor scheletici și de control asupra sistemului de semnalizare. Efectele CNTF sunt rezumate în tabelul 1.3 [75, 162].

Tabelul 1.3. Funcțiile pleiotropice ale CNTF [163]

Țesuturile	Efectele CNTF
Mușchii	Protejează mușchii împotriva leziunilor
Neuronii	Îmbunătățește supraviețuirea neuronală după leziuni
Progenitorii retinei	Promovează diferențierea celulelor bipolare și celulelor gliale
Progenitorii de oligodendrocite	Îmbunătățește oligodendrogeneza
Celule stem neuronale	Promovează proliferarea și diferențierea celulelor stem neuronale

CNTF aparține familiei de citokine hematopoietice, care cuprinde factorul inhibitor al leucemiei (LIF), interleukina-6 (IL-6), IL-11 și oncostatina. Este format din patru elice antiparalele, conectate prin două ecobucle încrucișate. Gena responsabilă de CNTF la ființele umane este localizată pe cromozomul 11q12. Receptorul CNTF (CNTFR) face parte din familia de citokine hematopoietice și a fost găsit inițial în țesutul nervos. CNTF și CNTFR solubil pot fi detectate în LCR și în ser. Ulterior CNTF a fost găsit în mușchii scheletici, glandele suprarenale, ficat și în alte țesuturi [41, 163]. Inițial, CNTF este activat de CNTFR. Receptorul factorului inhibitor al leucemiei (LIFR-beta) și gp130, de asemenea, sunt esențiali în activitatea CNTF [41].

Revizuirea mai multor studii experimentale pe șobolani la care a fost secționat complet tractul hipotalamo-hipofizar a oferit dovezi despre activitatea dependentă de CNTF în SNC în absența prejudiciului. Conform acestor date, majorarea CNTF/CNTFR α este legată de răspunsul germinar axonal specific și susține germinarea neuronală printr-un mecanism paracrin, dependent de astrocite. CNTF este cel mai eficient în susținerea supraviețuirii celulelor nervoase din ganglionul ciliar și în sinteza proteinelor în fază acută Fos-Jun [164].

Un studiu experimental, pe șobolani *in vivo*, de imagistică multimodală în combinație cu rezonanța magnetică cu spectroscopie de protoni demonstrează că CNTF remodelează metabolismul creierului și în absența disfuncțiilor neuronale. Expresia CNTF scade semnificativ nivelurile de metaboliți neuronali (N-acetil-aspartat, N-acetil-aspartil-glutamat și glutamat) [165].

Mai multe cercetări sunt direcționate asupra transplantului de celule neuronale stem/precursor (NSPCs), cu scop de recuperare funcțională a zonei lezate a SNC. S-a dovedit însă că supraviețuirea acestor celule este limitată. Unul dintre studii a prezentat un sistem controlat colagen-CNTF. S-a observat că adăugarea zilnică a formei solubile de CNTF la mediul prezent facilitează supraviețuirea NSPCs, migrarea, creșterea și proliferarea, reducând consumul de factori de creștere costisitori. Acest sistem poate fi folosit pentru a spori micromediul în zona lezată [166].

Un alt studiu a administrat peptida-6, un produs biologic activ bazat pe CNTF uman, unui lot de șobolani adulți. A fost observată îmbunătățirea neurogenezei hipocampice, plasticității neuronale și memoriei la șoarecii normali adulți. Autorii sugerează administrarea unor remedii similare în bolile neurodegenerative pentru salvarea motoneuronilor [105].

În studiul realizat pe șobolani masculi adulți au fost obținute rezultate pozitive referitor la rolul CNTF endogen în diferențierea spontană a celulelor progenitoare hipocampice. S-a sugerat administrarea CNTF pentru protecția împotriva leziunilor SNC în mai multe boli [162].

Mai multe studii au apreciat efectele CNTF endogen și exogen. S-a estimat că CNTF are efecte trofice și de întreținere a mai multor tipuri de neuroni periferici și centrali, asupra gliei și celulelor din afara sistemului nervos. Studiul pe șoareci a determinat prezența CNTF și a receptorului său CNTFR în mușchi. S-a constatat că CNTF exogen reduce aproximativ 50% din depresia sinaptică, produsă prin stimulare repetată a mușchilor [167].

Influența CNTF asupra axonilor a fost studiată pe nervul optic de broască după axotomie. S-a constatat că el joacă roluri importante în supraviețuirea și regenerarea neuronală și axonală. Aplicarea CNTF arată o alungire dublă a axonilor timp de trei săptămâni. În schimb, axonii regenerați au fost distribuiți preferențial la periferia nervului, distribuția globală fiind semnificativ afectată [168]. Cu toate acestea, este necesar să înțelegem mecanismele celulare și moleculare în normă și în patologie, pentru a putea interveni la timp în tratarea bolilor SNC.

CNTF ca marker de leziune neuronală în patologiiile sistemului nervos central. CNTF, descris ca factor neuroprotector, poate fi utilizat împotriva mai multor condiții patologice, inclusiv

în insuficiența metabolică. Însă rolul definitiv al CNTF în reducerea afecțiunilor SNC până în prezent nu este cunoscut [165].

Într-un alt studiu a fost estimată importanța CNTF în procesele de astrogeneză (93% din totalul celulelor în culturi). Autorii menționează legătura dintre CNTF și sistemul dopaminergic, dat fiind faptul că astrocitele care exprimă CNTF-ul sunt localizate aproape de terminațiile dopaminergice. Aceste date explică rolul CNTF în procesele de recuperare din SNC [163].

Autorii unui studiu susțin că înțelegerea mecanismelor de implicare a CNTF endogen în diferențierea spontană a celulelor progenitoare hipocampice adulte sugerează utilizarea lui în multe tulburări ale SNC. Astfel, CNTF sporește oligodendrogeniza în celulele neuronale progenitoare adulte, promovând celulele stem mezenchimale (MSCs). De asemenea, promovează diviziunea celulelor stem neuronale și susține neurogeneza prin ameliorarea supraviețuirii și autoreînnoirii celulare [162].

Se relatează că CNTF și receptorul său CNTFR au fost găsiți în sistemul nervos medular embrionar. Se cunoaște că celulele embrionare (NS_S) provin din celulele stem neuronale și precursorii lor. Prin intermediul efectelor sale asupra acestor celule, CNTF poate îmbunătăți creșterea și diferențierea NS_S (atât în mod autocrin, cât și paracrin). Autorii susțin că CNTF poate induce o creștere importantă a celulelor NS_S în apoptoză, influențând promovarea lor [167]. Aceste rezultate argumentează necesitatea administrării CNTF în patologii asociate cu apoptoză celulară.

Unele studii experimentale pe culturi musculare de șoareci raportează că CNTF inhibă diferențierea osteoblastelor, fiind exprimat abundent în mușchi. Autorii susțin că CNTF și receptorul său CNTFR stimulează osteoclastele și limitează activitatea osteoblastelor pe suprafața periostală și în măduva osoasă [169]. Aceste deducții îl fac indicat în patologii asociate cu tulburări de mio- și osteogeneză, pentru remodelarea formării musculoscheletice.

Unii autori susțin că CNTF reprezintă o perspectivă terapeutică în deficitul de neurogeneză. Studiul a fost realizat pe 32 de șoareci încrucișați heterozigoți nontransgenici, tratați cu cerebrolysin sau tetrapeptide CNTF. A fost examinată supraviețuirea celulelor proliferative. Remediile administrate au fost capabile să crească semnificativ numărul de neuroblastule și celule BrdU+ (bromodeoxyuridine – utilizat pentru a identifica celule proliferante în țesuturile vii și replicarea AND-ului, capabil să înlocuiască timidina în timpul replicării AND-ului; totodată, este un marker excelent al ciclului celular și proliferării) la nivel regional în zona subventriculară, bulbul olfactiv și hipocamp. Efectele de generare și supraviețuire a celulelor noi au fost mai mari în cazul

administrării peptidelor CNTF, însoțite de o creștere a factorului procesiv pentru ADN. S-a relevat potențialul terapeutic al peptidelor 6 și 6A în deficitul de neurogeneză [170].

Într-un studiu experimental, realizat pe un eșantion de 176 șoareci de sex masculin (cu stroke indus), a fost cercetată ischemia cerebrală focală. S-a observat expresia CNTF în zona subventriculară (SVZ), cea mai afectată în ischemie, ceea ce a sugerat îmbunătățirea semnificativă a neurogenezei. Expresia CNTF s-a asociat cu modificări ale numărului de celule bromodeoxyuridine și celor proliferative în zona subventriculară. Autorii au constatat implicarea CNTF în medierea ischemiei focale, stimularea farmacologică a CNTF endogen fiind o strategie terapeutică bună pentru tratamentul AVC [171].

În urma LCP are loc pierderea structurală și funcțională a mai multor grupe de neuroni. Diverse cercetări experimentale au ghidat efectele CNTF exogen asupra neuronului motor (NM). S-a constatat că CNTF promovează supraviețuirea NM în urma traumei și în modelele genetice ale bolii NM. Perturbarea necondiționată a genei receptorilor CNTFR α în modelele de șoareci duce la pierderea NM. În același timp, are loc semnalizarea CNTF endogen și a receptorilor săi. Concluziile studiului referitor la încercarea de a manipula receptorii CNTF vor contribui la promovarea supraviețuirii NM și la tratarea eficientă a bolilor asociate cu afectarea funcțiilor motorii [172]. Înțelegerea mecanismelor implicate în întreținerea funcțiilor NM va face posibilă administrarea CNTF exogen și a receptorilor săi în etape incipiente în tratamentul PC.

Autorii unui studiu menționează că creșterea sintezei CNTF la copiii de 5–10 ani cu PC și EP explică implicarea lui în menținerea funcțiilor vitale ale țesutului nervos și în diferențierea celulelor gliale, oferind un sprijin trofic în cazul neuronilor lezați [173]. Rezultatele studiilor analizate evocă necesitatea cercetărilor suplimentare pentru determinarea rolului FN în diverse TR, cum sunt TC, TLC, PC, EP etc.

1.4. Considerații clinico-evolutive ale tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central

Consecințele patologiei perinatale sunt determinate de dereglările neurologice, cel mai frecvent apărute din cauze HI și traumatice, ocupând primele locuri în patologia cerebrală [72]. Jensen A. menționează că dizabilitățile în copilărie, printre care și PC, apar frecvent la copiii care au suportat EN HI, la cei născuți prematur și cu greutate mică la naștere [174].

Autorii unui studiu realizat recent au urmărit până la vârsta de 2 ani 142 de supraviețuitori cu greutate foarte mică la naștere. Rezultatele neuropsihice în urma testărilor prin scale de dezvoltare

au fost corelate cu vârsta corectată. În 25,4% din cazuri a fost diagnosticat un handicap sever, care a corelat cu VG și hemoragiile intraventriculare. În 23,2% s-a confirmat handicapul minor [175].

Un alt studiu a prezentat date referitor la efectele familiale corelate cu dizabilitățile intelectuale. Au fost utilizate mai multe scale pentru evaluarea handicapului. S-au depistat tulburări funcționale (de inteligență) și organice (afective, psihotice și tulburări comportamentale). Aceste stări au creat probleme școlare și sociale [176].

Rezultatele unui studiu au constatat că copiii cu un istoric pozitiv de EN severă prezintă la 12 luni întârziere în neurodezvoltare, tulburări cognitive și intelectuale. În schimb, copiii care au suportat EN forme ușoare pot fi comparabili cu copiii sănătoși. Ei au un prognostic bun, cel puțin până în copilăria mijlocie. Copiii cu EN moderată formează un grup eterogen de subiecți mai puțin inteligenți decât copiii sănătoși și cei cu EN ușoară. Scorurile lor neuropsihologice se află în intervalul mediu. Se sugerează rate crescute de hiperactivitate și autism la copiii cu EN moderată sau severă. La vârsta școlară, ei vor prezenta dificultăți de citire, ortografie și matematică [24].

A fost estimată incidența disfuncțiilor neurologice la 53 de copii născuți la termen cu EN (scoruri mici Apgar – ≤ 5 puncte), scanați prin RMN cerebrală (supravegheați 5–6 ani). Au fost determinate: dificultăți motorii, insuficiență cognitivă și dezvoltare normală (47%). 80% din cei cu disfuncții minore au prezentat modificări ușoare sau moderate la nivelul ganglionilor bazali sau al materiei albe. 83% din copiii cu un rezultat neuropsihic normal au prezentat leziuni minore în materia albă [177].

Un studiu prospectiv de examinare a supraviețuitorilor cu EN HI sau traumatică a determinat deprecierea abilităților lingvistice la vârsta de 4 ani la copiii cu un prejudiciu al ventriculilor cerebrali fără deficite motorii [178].

26 de copii cu un istoric de AVC unilateral neonatal au fost urmăriți în evoluție. Aceștia au prezentat deficite specifice la vârsta preșcolară și cea școlară (deregări de vorbire și ale altor funcții cognitive) [179]. McLinden A. et al. menționează necesitatea cercetărilor suplimentare ale funcției cognitive la copii cu AVC neonatal nonhemoragic, pentru determinarea domeniului de învățare [180]. În baza unui studiu efectuat în Coreea pe un lot de 13 copii (7 la termen și 6 prematuri) diagnosticați cu AVC perinatal (pe baza constatărilor RMN cerebrale), au fost sistematizate manifestările clinice ale acestora în perioada acută: crizele convulsive – comune n.n. la termen; simptome clinice variate – la prematuri. Deseori s-a înregistrat un rezultat neuropsihic anormal [181]. Autorii recomandă continuarea follow-up-ului acestor copii până la vârsta școlară.

La 65 de copii care au suportat EN HI au fost urmărite rezultatele neurocognitive și comportamentale până la vârsta de 7 ani. La 15 din ei (6% din EN moderată, 42% – din cea severă), printre dizabilitățile majore s-a diagnosticat PC. Opt au avut insuficiență severă cognitivă (IQ <55 puncte). Printre copiii cu disfuncții neurologice minore s-au înregistrat scoruri cognitive mai mici în grupul cu EN severă sau moderată, prin diferența medie față de colegii de clasă. S-a sugerat un efect de doză-răspuns la hipoxie și o teorie de prag critic în asfîxie dincolo de care se produc LCP. Trecerea acestui prag va corela cu un spectru larg de deficite minore sau majore, deficitul cognitiv subtil fiind prezent deseori fără deprecierea neuromotorie [182].

Rezultate similare au fost menționate într-un alt studiu, care a recunoscut EN drept o cauză majoră de depreciere motorie de durată la n.n. la termen. Autorii notifică implicarea EN în dificultățile cognitive și comportamentale, în special la supraviețuitorii cu EN severă. Se accentuează dificultățile de pronosticare la copiii cu EN și subestimarea diagnosticului tulburărilor cognitive la supraviețuitorii cu EN moderată [183].

Conform unor date de literatură, patologiile sechelare ale SNC survin, de cele mai multe ori, în cursul ultimelor luni de sarcină, în momentul nașterii, uneori în perioada neonatală (primele 28 de zile de viață) [6]. Acestea pot fi consecutive suferințelor perinatale ale n.n., oricare ar fi cauza lor: infecțiile mamei sau ale fătului survenite în cursul sarcinii, hipoxia sau anoxia în cursul nașterii, malformațiile cerebrale etc.

Funcționarea comportamentală și prevalența diagnozelor psihiatrice au fost apreciate la 81 de copii cu vârsta de 9–10 ani care au suportat EN perinatală ușoară sau moderată. Ambele forme de EN au prezentat risc crescut de probleme comportamentale: rate ridicate de probleme sociale, anxietate și depresie, probleme de atenție etc. Autorii sugerează evaluarea neuropsihologică a copiilor care au suportat EN ușoară, precum și educația parentală și a cadrelor didactice, pentru a fi de ajutor în reabilitarea cognitivă și comportamentală ce rezultă din EN [184].

Tulburările cognitive rămân o problemă majoră pentru toți copiii cu EN. Pentru a descrie spectrul rezultatelor cognitive ale EN la copiii cu și fără PC, a fost efectuat un studiu de evaluare a dezvoltării neurologice și cognitive de la 5 la 7 ani. Scoruri de IQ subnormal au fost identificate la mai mult de un sfert de copii [185].

O altă problemă întâlnită frecvent la copiii cu EN sunt EP. Obiectivul unui studiu a fost de a determina factorii de risc predictorii pentru dezvoltarea EP postnatale. Au fost urmăriți 158 de sugari

care au prezentat convulsii postnatale. Convulsiile neonatale au fost asociate cu o incidență ridicată a EP, inclusiv sindroame epileptice cu evoluție catastrofală [186], în special după EN HI [37].

Sechelele neurologice pe termen lung sunt reprezentate de disfuncțiile neurologice minore sau majore. Nu există o limită de timp până la care poate fi folosit codul „sechele”. TR (sechelele) pot apărea devreme în procesul patologic (deficitele neurologice după infarct cerebral) sau mai târziu (EP și PC), ca urmare a EN HI sau traumatice. Rezultatul tardiv se specifică în diagnostice ca: *târziu* (efect al); *vechi*; *sechele de*; *datorită unei boli anterioare*; *ca urmare a unei boli anterioare* [23, 69]. Codificarea sechelelor bolilor necesită două coduri: afecțiunea reziduală sau natura sechelelor (afecțiunea curentă); cauza sechelei (afecțiunea precedentă) [23].

Sechelele la distanță pot fi „minore” (ușoare) ca tulburări: motorii (F82); cognitive (TCU–F06.7); comportamentale (TC–F07.9); de comunicare (TC); de vorbire și limbaj (TDVL–F80); de limbaj și comunicare (TLC–F90.1); de adaptare socială (F81.9); de atenție și hiperactivitate (TAH–F90); de ticuri (F95); balbism tonico-clonic (F98.5) etc.; și „majore” (severe): retard mental (F70–F79); tulburări de auz și de vedere până la orbire; paralizii cerebrale (PC–G80) cu sau fără retard psihomotor și verbal; epilepsii structurale (G40) [23, 69, 187].

Se sugerează necesitatea terapiilor cauzale, de comun cu determinarea definiției de tulburări cerebrale, care să aprecieze momentul intervenției, și definirea grupurilor de risc, pentru a preveni sechelele neurologice, în special PC [174]. Totodată, importanța elaborării strategiilor protectoare la copiii care au suportat LCP cu programe de urmărire pe termen lung, pentru a studia rezultatele asupra funcțiilor de neurodezvoltare și aplicarea terapiilor de recuperare a funcțiilor pierdute [24].

Tulburările motorii (F82) se întâlnesc în diverse patologii. Acestea pot fi atestate de la naștere sau apar după câteva săptămâni, se manifestă prin tulburări de tonus muscular și anomalii ale ROT și pot avea următoarele caracteristici: hipotonii de origine centrală (frecvente la n.n.), hipotonii de origine periferică (se întâlnesc mai rar la n.n.), hipertonii (se întâlnesc cu frecvență crescută). Traumatismele perinatale pot fi însoțite de hipotonii sau hipertonii musculare, precum și de anomalii ale ROT [188]. Acestea pot fi primele semne de PC sau de alte disfuncții motorii. În unele studii se sugerează aplicarea modelelor motorii anormale pentru diagnosticarea timpurie a PC [189].

Manifestările paroxistice (G40) constituie o problemă majoră atât pentru n.n., cât și pentru sugar. Convulsiile neonatale se întâlnesc la n.n. și deseori sunt reprezentate de crize generalizate. Cele mai frecvente crize focale în primele zile de viață, de obicei fără deficite focale sau encefalopatie, sunt consecința AVC neonatal [57].

Deficiențele cognitive (F06.7) în contextul LCP pot fi alocate numai când sunt documentate (se menționează gradul deficienței): tulburări cognitive, asociate sau nu cu tulburări de conduită și comportamentale, se întâlnesc singular, dar pot fi și parte componentă a PC și EP [190].

Tulburările de comunicare și de comportament, cu elemente de hiperexcitabilitate (F90), se întâlnesc cu o frecvență crescută la copii [24]. Aceste tulburări ridică probleme destul de dificile atunci când sunt severe. Se atestă deseori la copii cu PC [191]. Există dovezi de prevalență a deficitului de atenție și a tulburărilor de tip hiperactivitate crescută după LCP, care se asociază unui prejudiciu la vârstele preșcolară și școlară [24].

TDVL apar sub 25% la copiii cu LCP [59], fiind asociate cu leziuni în emisfera dreaptă sau stângă (în rate similare) [192]. RMN cerebrală sugerează spectrul ipsilezional corelat cu organizarea limbajului, iar cel contralezional – cu afectarea funcțiilor mixte expresive și receptive [28].

Retardul mental (F70-F79), sindrom frecvent întâlnit la vârsta de sugar și cea de copil mic, poate fi depistat în EP și PC. Poate fi izolat sau asociat altor simptome (tulburări emoționale, comportamentale, de vorbire și limbaj, de adaptare socială, stângăcie motorie, hipochinezie, mișcări stereotipe etc.), deseori interferează cu vârsta copilului [190]. Poate fi de intensitate variabilă și reprezintă una dintre comorbiditățile principale ale PC [191]. Se apreciază în baza testului de inteligență IQ [69].

Studiul prospectiv realizat pe un grup de copii cu LCP în urma unui AVC ischemic perinatal a prezentat următoarele rezultate: PC (58%), EP (39%), TDVL (25%), TC (22%). Au fost specificați predictorii radiologici pentru PC, care au inclus dimensiuni mari ale AVC, prejudicii în zona lui Broca, capsulă internă, zona Wernicke sau ganglionii bazali. S-a sugerat că constatările radiologice specifice AVC și lipsa simptomelor în perioada de n.n. sunt asociate unui risc crescut de PC [59].

Pe viitor sunt necesare studii de cohortă asupra EN, care vor furniza informații despre variabilele modulatorie posibile ale LCP, vor identifica modele cantitative și mecanismele lor asupra dezvoltării neurologice, de asemenea vor formula strategii de estimare pe termen lung a abilităților neuropsihice, pentru o mai bună înțelegere a rezultatelor funcțiilor cognitive și comportamentale [193].

Leziunile cerebrale perinatale versus paraliziile cerebrale: incidența, cauzele și considerațiile clinico-evolutive. PC reprezintă o tulburare cronică de postură și de mișcare, indusă pre-, intra- sau postnatal timpuriu, și constituie o cauză majoră a tulburărilor de mers, precum și a unui amplu spectru de incapacități motorii neevolutive și neereditare, consecutive unor leziuni la

nivelul centrilor motori [194]. PC afectează circa doi copii la 1000 de nașteri [9]. Conform altor studii, prevalența globală estimată a PC a rămas constantă în ultimii ani și este de 2,11 (95_{CI} 1,98-2,25) la 1000 născuți vii [195].

Cunoașterea etiologiei PC este necesară pentru prevenirea factorilor ce contribuie la dezvoltarea bolii [9]. Factorii pre-, peri- și neonatali pot duce la dezvoltarea PC la n.n. la termen [196]. Analiza a 23 de studii efectuate între 1986 și 2010 a apreciat proporția PC atribuită asfixierii în naștere. Asfixia în naștere, ca precursor al PC, a variat de la mai puțin de 3% la peste 50% în cele 23 de studii revizuite [17]. Boog G. menționează că, în ciuda unui management adecvat, multe asfixii intrapartum nu vor putea fi prevenite. În schimb, buna documentare a leziunilor cerebrale HI în timpul perioadei antenatale va contribui la prevenirea complicațiilor [16]. Cu toate acestea, pentru unii copii, cauza PC se află în perioada prenatală (malformații cerebrale, sindroame rare, infecții materno-fetale etc.), pentru alții – în perioada perinatală (boli infecțioase, prematuritate și infarct cerebral perinatal); în cele din urmă – în perioada postnatală. Uneori, cauza PC poate rămâne necunoscută (1 din 5 cazuri) [9].

Minciu I. denotă că examenele imagistice sunt indicate tuturor pacienților cu PC, pentru aprecierea etiologiei și înțelegerea patogenezei acesteia. Sunt specificate indicațiile pentru imagistică în PC: etiologia neclară, prezența hemiplegiei, formă ataxică sau hipotonă [197]. O altă analiză a 21 de articole (6297 copii cu PC) a identificat zece factori de risc în cazul n.n. la termen cu PC: anomalii placentare, defecte majore sau minore de naștere, greutate mică la naștere, aspirație de meconiu, cezariană instrumentală/de urgență, asfixie în naștere, convulsii neonatale, sindrom de detresă respiratorie, hipoglicemie și infecții neonatale. Autorul sugerează strategii de prevenire a PC pentru minim trei factori [198]. Teoriile genice ale PC sunt discutabile, deoarece nu există date statistice semnificative pentru polimorfismul genic al comparațiilor multiple din această boală [199].

PC rămâne cea mai frecventă cauză de handicap fizic la copii [74]. Este recunoscut termenul PC utilizat în general în țările europene și în alte țări, care reflectă o depreciere motorie într-o leziune fixă a creierului [9]. Boyd R.N. et al. au constatat că, în timp ce leziunea creierului este statică, manifestările fizice și problemele medicale din PC pot progresa, ducând la modele motorii modificate. Studiul de cohortă prospectiv, efectuat pe 240 de copii cu PC, a corelat diagnosticul de la 18 luni (vârsta corectată) cu cel de la 5 ani. Rezultatele au vizat funcția motorie brută, motor-grosieră, dezvoltarea musculoscheletică (deplasare de șold, spasticitate, contractură musculară), funcția membrelor superioare, dificultăți de comunicare, evaluare pediatrică, RMN cerebrală.

Autorii consideră că vârsta după 24 de luni este cea mai potrivită pentru vizualizarea structurală prin imagistică cerebrală, deoarece creierul atinge o mielinizare completă. La această vârstă se diferențiază clar hotarul dintre substanța cenușie și cea albă, important pentru depistarea LCP și a malformațiilor SNC [74]. Scopul unui studiu retrospectiv pe subiecți cu PC a cercetat corelațiile dintre formele clinice și comorbiditățile bolii. Au prevalat formele spastice de PC. EP s-au întâlnit frecvent în formele focale. Formele spastice cu tetraplegie și cele diskinetice bilaterale au corelat cu insuficiența funcțională severă. Comorbiditățile cele mai des întâlnite în PC au fost timpurii: retardul mental, EP, tulburările vizuale, urmate de microcefalie, tulburări de deglutiție, hipotrofie ponderală etc. [191]. Rezultate similare au fost obținute într-un alt studiu [194].

Robănescu L. ș.a. recomandă depistarea semnelor timpurii sugestive pentru PC, care pot fi observate imediat după naștere: dificultăți la supt și înghițit, plânset slab sau ascuțit, posturi anormale. Unele probleme legate de PC pot apărea sau devin mai evidente odată cu creșterea copilului, acestea includ: atrofie musculară la nivelul membrelor afectate, posturi susținute și anomalii de reflexe [189]. PC se diagnostichează în timpul primilor doi ani de viață, uneori se rezolvă în timpul copilăriei, mai ales atunci când insuficiența motorie este una ușoară.

Manifestările motorii reprezintă cele mai frecvente sechele ale EN. Deja la vârsta de 6 luni, un număr important de cazuri prezintă deficite neurologice, în alte cazuri tabloul clinic devine evident mai târziu – până la 1,5–2 ani în hemiplegii, la 4–5 ani în sindroamele diskinetice. Deficitele motorii în timpul dezvoltării sunt dinamice, reprezentând o integrare complexă (slăbiciuni, spasticitate, complicații ortopedice etc.), iar în copilărie se asociază deficite suplimentare cognitive și tulburări de comportament, precum și alte deficite [72].

Formele clinice ale PC sunt divizate în funcție de sindroamele neurologice dominante. Studiul retrospectiv pe protocoale de imagistică cerebrală (40 de cazuri) notifică existența unei asocieri între prejudiciul HI al SNC la naștere și apariția formelor diskinetice ale PC mai târziu. Substraturile anatomice afectate în forma diskinetică a PC sunt localizate profund (în nucleii subcorticali: putamen, nucleul caudat și globus pallidus). În schimb, în forma spastică – în materia albă în imediata apropiere a lobului paracentral. Se sugerează utilizarea analizelor multivariabile pentru identificarea predictorilor PC și diferențierea formelor diskinetice de cele spastice [200].

PC sunt definite atât din punctul de vedere al distribuției anatomice (diplegie, hemiplegie, tetraplegie), precum și al tablourilor neuropatologice presupuse ale leziunii. Investigațiile imagistice au ameliorat diagnosticul și predicția PC [201]. Massaro A.N. relatează că RMN cerebrală, efectuată

În perioada neonatală, trebuie să devină un instrument utilizat pe scară largă pentru a evalua dezvoltarea creierului și riscurile de apariție a PC. RMN neonatală poate evidenția un risc ridicat pentru deficite de neurodezvoltare ulterioară la sugarii născuți la termen [202]. Studiul realizat pe un lot de 19 n.n. la termen cu EN HI a utilizat RMN cerebrală prin difuzie ponderată (DWI) și RMN convențională (efectuată la a 3–7 zi după naștere) ca biomarkeri de predicție a rezultatelor neurodezvoltării la vârsta de 2 ani. A fost obținută o asocierie semnificativă între nivelul de lactat și scorurile DWI în nucleul lenticular, talamus, cortex, membrul posterior al capsulei interne și materia albă paracentrală, îmbunătățind astfel prognosticul PC la n.n. la termen cu EN HI. În cazul efectuării RMN din prima săptămână, au fost obținute rezultate slabe [203]. O analiză a literaturii bazată pe 259 de studii relevante (1306 n.n. la termen), care au utilizat mai multe teste de prognostic, a sugerat rolul important de evaluare electroencefalografică, potențiale evocate vizuale și DWI prin RMN [204]. Autorii recomandă efectuarea unor studii prospective pe cohorte mai mari de pacienți, pentru o evaluare clinico-neurologică optimă în acest grup de copii.

Autorii unui alt studiu au cercetat corelațiile clinico-radiologice, folosind RMN și CT cerebrală la copii cu forme variate de PC. Rezultatele estimate au prezentat consecutiv ventriculomegalie, infarct focal, leucomalacie periventriculară, atrofie corticală și subcorticală, leziuni ale ganglionilor bazali, tulburări de migrare și mielinizare corticală [205]. Se argumentează importanța examenelor imagistice la pacienții cu PC, favorizând aprecierea cauzelor și înțelegerea prognosticului la acești pacienți. Autorii unui studiu susțin că concluziile neuroimagistice corelează cu rezultatele neurologice din cadrul PC. Realizat pe un lot de 213 copii cu PC (vârsta medie – 44 luni), studiul a depistat următoarele modificări imagistice (87%): anomalii cerebrale, marcate de accident periventricular în materia albă, leziuni difuze în materia cenușie, malformații cerebrale și rezultate normale. Formele tetraplegice spastice de PC s-au asociat cu prejudicii în materia cenușie, cele hemiplegice – cu AVC, iar formele paraplegice și diskinetice – cu modificări nespecifice [206].

Terapiile de recuperare în PC sunt complexe și trebuie să înceapă cât mai rapid posibil. Acestea includ chineziterapie, terapii ocupaționale și complementare. Progresele actuale în domeniul nanotehnologiilor oferă noi oportunități pentru prevenirea și tratamentul LCP și PC [32]. Sunt experimentate terapiile cu celule stem neuronale [207], care oferă un potențial de înlocuire a celulelor lezate. Unii cercetători susțin conceptul neurologiei funcționale, sugerând rolul psihomotricității ca fiind implicată într-un continuum psihomotor, dependent de organizarea individuală (în normă sau în patologie) a acestei funcții [208]. În prezent există însă puține publicații

disponibile în acest domeniu. Autorii unei reviste a literaturii justifică beneficiile unui nou concept terapeutic în PC: terapiile celulare prin transplant de sânge autolog din cordonul ombilical [174]. Studiile experimentale pot fi relevante privitor la modurile de acțiune a unor astfel de terapii.

Până în prezent, nu există studii longitudinale prospective asupra copiilor cu PC, care ar cuprinde o cohortă de la naștere, cu scopul de a urmări dezvoltarea motorie timpurie brută și cea fină, folosind imagistica prin RMN, pentru a determina modelul anatomic și timpul probabil al leziunii cerebrale [74]. Totodată, în Republica Moldova nu există registre privind bolnavii cu PC.

Epilepsia copilului mic: cauzalitate, aspecte contemporane și perspective terapeutice. EP copilului este o condiție cronică de etiologii variate, care presupune existența unei predispoziții spontane la crize recurente. Diagnosticul EP este de maximă importanță, deoarece consecințele personale și sociale trebuie să se bazeze numai pe date solide [209, 210, 211].

Boyd R.N. menționează că EP sunt comune PC și apar la aproximativ 50% din acești copii. EP insuficient controlate cu DrAE sau dozele excesive ale acestei medicații pot complica evaluarea corectă a copilului. Autorul subliniază că este important să obținem date privitor la modelul fiecărui copil cu EP, inclusiv vârsta de debut, tipul, frecvența crizelor și medicația administrată [74].

În prezent, pentru confirmarea diagnosticului de EP se utilizează clasificările, conform cărora accesile convulsive la n.n. se codifică ca și „Convulsii neonatale” [23, 69]. Pe parcursul anilor, terminologia EP a fost revizuită. În prezent, la copiii după 1 lună, crizele apărute în urma afecțiunilor perinatale se clasifică ca EP structurale (simptomatice). Conceptul nou-introdus – *EP structurală* – confirmă existența unui substrat anatomic lezat, care predispune creierul la crize epileptice. Leziunile structurale includ tulburări dobândite (de ex., AVC), traumatisme și infecții, etc. [211].

EP, considerată o boală a creierului, este definită de oricare dintre următoarele condiții: (1) cel puțin două crize neprovocate (sau reflexe), care apar în peste 24 de ore; (2) o criză neprovocată (sau reflexă) și o probabilitate de alte crize de tip similar, cu risc de recurență generală (de cel puțin 60%), două crize neprovocate apărute în următorii 10 ani; (3) diagnosticul de sindrom epileptic [212].

Muhin K. et al. menționează că n.n. și sugarii deseori dezvoltă statusul epileptic, care are consecințe severe asupra neurodezvoltării. Iar la prezența unei leziuni unilaterale pot apărea spasme infantile și alte encefalopatii epileptice [213]. Unii copii dezvoltă accesuri obscure, ce rămân deseori

neobservate și duc la declin neuropsihic [214]. Crizele epileptice asociate PC pot cauza diverse complicații, care cuprind TC, TLC, TAH etc. [191].

Unul dintre studiile retrospective a fost realizat pe n.n. cu LCP cu VG ≥ 35 săptămâni. Copiii au fost scanați prin RMN la a 4-a, a 5-a zi după naștere și EEG între 3 și 6 luni. Jumătate dintre copiii diagnosticați cu EP (18%) au prezentat spasme infantile. Riscul EP postneonatale a fost asociat cu prejudiciul regiunilor subcorticale (ganglionii bazali, talamus $\pm$ trunchiul cerebral). Prejudiciul trunchiului cerebral a fost extrem de predictiv pentru spasmele infantile. Autorii argumentează necesitatea studiilor suplimentare: EEG standardizată și EEG de amplitudine integrată [37]. Într-un alt studiu, autorii notifică necesitatea RMN cerebrale și EEG, care ar putea sprijini rezultatele predictive pentru EHIP. Se sugerează prudență în cazul în care se discută prognosticul de EHIP ușoară sau moderată, bazată pe RMN și pe concluziile EEG timpurii (pot fi normale), evocând necesitatea investigațiilor pe termen lung, care vor contribui la certificarea diagnosticului [7].

Autorii mai multor studii argumentează că EEG este unicul test de apreciere a traseului patologic în EP cu crize și în stările nonconvulsive. Se sugerează monitorizarea continuă EEG la copiii cu LCP, pentru detectarea convulsiilor subclinice [214, 215]. Deseori este dificil a stabili un diagnostic corect, deoarece există multe alte condiții patologice, care pot cauza alterarea conștienței la copii. Anomaliile traseelor EEG trebuie să fie luate în calcul la orice copil cu alterări inexplicabile ale nivelului de conștiență, pentru a ameliora prognosticul bolii [215].

Autorii unui studiu menționează riscul EP printre copiii care au suportat AVCI perinatal. Ratele raportate variază de la 15% la 54%. La fel, în cadrul unei leziuni cerebrale unilaterale pot apărea spasme infantile și alte encefalopatii epileptice. Se sugerează monitorizarea intensă și înregistrarea în somn a traseelor EEG pentru depistarea convulsiilor și a EP în etape timpurii [39].

Tratamentul crizelor convulsive, dar în special al celor subclinice, este dificil. Rooij L.G.M. et al. au investigat modul de tratament al crizelor epileptice la n.n. la termen cu EN HI. Diagnosticul a fost confirmat prin înregistrările EEG și scanările RMN. S-a atestat reducerea duratei crizelor convulsive și subclinice sub influența DrAE [216].

Dezideratele principale în certificarea diagnosticului de EP sunt următoarele: acuratețe în evaluarea cazului, o anamneză convingătoare (descrierea accesului, filmarea crizelor), examenul clinic general și cel neurologic, înregistrările EEG (în caz de necesitate, video-EEG) și descrierea corectă a traseelor, explorări prin RMN cerebrale și neuropsihologice etc. [211, 213].

LCP (prejudiciu suportat timpuriu) plasează mulți copii pe o traiectorie de dezvoltare anormală, cu consecințe funcționale grave. Morbiditya neuropsihologică, inclusiv deficitul de limbaj, de atenție, comportamentale și alte disfuncții superioare ale creierului apar până la 60% din acești copii [39]. Există numeroase obstacole în calea studiului neuropsihologic la copiii cu LCP. Acestea includ următoarele aspecte: calendarul complex evolutiv în apariția deficitelor specifice, lipsa definițiilor consecințelor LCP, utilizarea incorectă a rezultatelor variabile și studii longitudinale pe eșantioane de dimensiuni modeste, cu utilizarea proiectelor de perspectivă [217].

Ricci D. et al. au studiat rezultatele influenței EN asupra neurodezvoltării la copiii născuți la termen. S-a constatat asocierea PC, EP, a tulburărilor cognitive și comportamentale. Se recomandă evaluarea timpurie a performanțelor cognitive prin aplicarea mai multor teste standardizate necesare în depistarea dizabilităților, având în vedere că există riscul tulburărilor cognitive, care se accentuează odată cu vârsta [217]. Autorii unui studiu menționează că copiii care au suportat AVC perinatal au un risc crescut pentru deficitul cognitiv în perioada școlară. Se recomandă un follow-up continuu al acestor copii și înregistrările EEG, chiar și la cei care nu au deficite aparente [179]. Riscurile pierderii abilităților cognitive sunt comune și printre copiii cu accese convulsive. Având în vedere impactul LCP asupra funcțiilor creierului, studiile de viitor sunt stringente necesare [39].

Sumarizând datele din literatura de specialitate, se conturează **scopul lucrării**, care constă în elucidarea unor laturi etiopatogenetice, optimizarea diagnosticului clinic, a prognosticului și a managementului terapeutic al TR ale SNC la copiii cu LCP HI. Acesta va fi realizat prin îndeplinirea următoarelor **obiective**: identificarea profilului cauzal și factorilor de risc în dezvoltarea TR ale SNC; structurarea și etapizarea diagnozelor sindromologice și cronologice ale LCP HI și TR ale SNC; estimarea FN (BDNF și CNTF) la copiii sănătoși și la cei cu LCP cu grad variat de severitate și determinarea existenței unei legături între FN (BDNF și CNTF) și manifestările clinico-paraclinice evolutive ale LCP și TR ale SNC; elaborarea algoritmului de conduită și optimizarea managementului terapeutic al TR ale SNC; identificarea variabilelor implicate în dezvoltarea EN HI și elaborarea unor modele analitice, în vederea prognozierii eventualelor LCP și TR ale SNC la copii.

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. TR, în special PC, EP și întârzierea mentală, reprezintă cauze majore de morbiditate neurologică printre copiii cu LCP HI și ocupă primele locuri printre handicapurile neuropsihice. Studiile analizate au confirmat rolul major al factorilor de risc și al diagnosticului timpuriu al tulburărilor reziduale, vizând polimorfismul și durata manifestărilor clinice definitorii ale bolii.

2. Studiile științifice contemporane argumentează faptul că encefalopatiile neonatale sunt o cauză primară de dezvoltare a sechelelor neurologice pe termen lung, etiologia cărora este controversată. Având în vedere indicii crescuți ai incidenței encefalopatiilor neonatale în țările dezvoltate, dar și mai mari în țările insuficient dezvoltate economic (datele exacte nu sunt cunoscute), este clară necesitatea studiilor prospective de cauzalitate și incidență pe cohorte mari de copii.

3. Cercetările științifice reflectă aspectele patogenetice complexe ale leziunilor cerebrale urmate de tulburări reziduale ale SNC. Este argumentată corelația sechelelor neurologice cu severitatea encefalopatiei neonatale, datorată stresului oxidativ, reacțiilor inflamatorii, șocului excitotoxic și gradului de distrugere a scheletului celular (proteine, acizi grași nesaturați etc.). Studiul impactului factorilor neurotrofici în patogeneza leziunilor cerebrale perinatale și a consecințelor lor este o direcție de perspectivă, cu valoare teoretică și clinică relevantă.

4. Studiile clinice și cele experimentale au documentat influența BDNF și CNTF asupra funcțiilor multiple ale creierului. Se argumentează importanța lor în evoluția unor maladii neurodegenerative ale SNC; de asemenea, se sugerează corelația cu rezultatele neurodezvoltării și cu unele tulburări neuropsihice la copil. Unele date sporadice atestă implicarea factorilor neurotrofici în patogeneza epilepsiilor, presupunând rolul acestora în generarea crizelor, însă datele sunt controversate.

5. Este elucidat rolul BDNF și CNTF în leziunile hipoxic-ischemice perinatale în condiții experimentale și clinice. Se sugerează ajustarea terapiei neuroprotectoare cu scop profilactic și curativ. Cu toate acestea, există puține studii clinice referitor la impactul acestor factori în astfel de patologii la copil. Nu este clar rolul lor în remedierea mecanismelor fiziopatologice, de stabilire a diagnosticului și a prognosticului leziunilor hipoxic-ischemice perinatale și consecințelor lor, precum și perspectivele de implicare terapeutică ale acestor substanțe.

6. O temă de discuție importantă o reprezintă determinarea și înlăturarea cauzelor care provoacă encefalopatiile neonatale hipoxic-ischemice. Identificarea markerilor de prognostic al tulburărilor reziduale ale SNC rămâne o problemă actuală. Analiza matematică individualizată a factorilor de risc potențial în dezvoltarea leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice va permite pronosticarea tulburărilor reziduale ale SNC, reprezentând o direcție de viitor pentru cercetători.

7. În literatura de specialitate este insuficient investigată relația dintre gradul leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice și cota-parte a tulburărilor reziduale minore și a celor majore. Nu există o clasificare complexă a tulburărilor reziduale ale SNC. Până în prezent, în Republica Moldova nu există studii prospective și statistici reale referitor la ponderea persoanelor cu astfel de tulburări printre copiii care au suportat leziuni cerebrale provocate de hipoxia-ischemică, fapt pentru care studiul prezent se consideră actual, de importanță științifică și clinică evidentă.

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 leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice, care prezentau un risc crescut de dezvoltare a tulburărilor reziduale 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. Numărul necesar de unități de cercetare a fost determinat în baza formulei respective de calcul al numărului de unități de cercetare (2.1):

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2, \quad (2.1)$$

unde: d – distanța sau toleranța – cât de aproape de proporția care ne interesează dorim să fie valoarea estimată ($d=0,01$); $1 - P$ – nivelul de încredere – că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95% de veridicitate a rezultatelor obținute, $Z\alpha=1,96$; P – conform datelor bibliografice, 2–5 (în medie 3,7%) la 1000 n.n. vii la termen în țările dezvoltate și cu mult mai mulți în țările economic insuficient dezvoltate și n.n. prematur (8,8%) vor realiza EN HI cu LCP. EHIP reprezintă o cauză importantă de morbiditate neonatală, mai mult de 25% dintre supraviețuitori vor prezenta sechele neurologice pe termen lung [48, 50]. Se demonstrează că 10–15% dintre supraviețuitori vor dezvolta PC, 40% vor fi afectați de orbire, surditate, autism, EP, întârziere în dezvoltare sau alte complicații pe termen lung [15].

Introducând datele în formulă, am obținut următoarele rezultate:

$$n = 0,037 \times 0,963 (1,96/0,01)^2 = 1369$$

Inițial în studiul de bază au fost incluși 1487 de copii, inclusiv copii „practic sănătoși”. După selectare (11 – anomalii de dezvoltare a creierului, 5 – viciu cardiac congenital, 53 – infecții intrauterine cu citomegalovirus și herpes simplex tipurile I și II, 5 – erori înnăscute de metabolism, 2 – sindroame genetice și cromozomiale, 41 – au refuzat să participe) în studiu au rămas 1370 de copii, care au fost supuși examinărilor clinice și pataclinice, iar rezultatele obținute au fost prelucrate statistic.

Așadar, lotul general de cercetare după selectare a inclus 1370 de copii. După aplicarea testelor s-a obținut: copii cu EN de gradul I (L_{1A}) – 422, gradul II (L_{1B}) – 310, gradul III (L_{1C}) – 304 și copii „practic sănătoși” – 334 (L_0).

Cercetarea științifică a fost realizată consecutiv în câteva etape.

În etapa I au fost selectate grupuri de lucru prin interviul părinților și aparținătorilor (studiu retrospectiv). Au fost colectate date despre starea sănătății părinților până la sarcină și a mamei în timpul sarcinii, date despre evoluția sarcinii și a travaliului, totodată au fost colectate date din fișele medicale ale lăuziei și ale copilului în perioada de n.n. Toate datele au fost incluse în chestionare.

În etapa a II-a 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 (*vezi anexa 1*): testul Denver II, urmat de screeningul neurologic Amiel-Tison și Gosselin. În funcție de rezultatele testelor, copiii au fost divizați în două loturi: L_1 (grupul de cercetare) – 1036 copii cu LCP HI și L_0 (grupul de control) – 334 de copii „practic sănătoși”. Copiii din grupul L_1 de cercetare au fost repartizați în funcție de severitatea gradului LCP HI: I – L_{1A} (422 copii), II – L_{1B} (310 copii) și III – L_{1C} (304 copii). Pentru aprecierea diagnosticului evolutiv al LCP HI și TR ale SNC, toate cele patru loturi au fost urmărite repetat la 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 de luni.

În etapa a III-a au fost efectuate examene suplimentare în toate cele patru loturi de cercetare.

În etapa a IV-a a fost realizată prelucrarea statistică a datelor din chestionarele completate.

În etapa a V-a a fost efectuată analiza comparativă și au fost obținute unele rezultate, fiind formulate concluzii și recomandări practice.

Cercetarea a fost concepută și realizată consecutiv în *două studii*.

Studiul I a cuprins mai multe domenii: studiul retrospectiv, care a relevat analiza diagnozelor anamnestice (*vezi anexa 1*); studiul prospectiv – analiza clinico-paraclinică de cohortă observațională evolutivă a copiilor cu LCP și a celor „practic sănătoși”. În cadrul studiului retrospectiv au fost colectate date despre starea de sănătate a părinților până la conceperea sarcinii, date despre evoluția sarcinii (analiza fișelor medicale ale lăuziei), date din fișele medicale despre starea de sănătate a copilului în perioada neonatală: analiza extraselor medicale, care au vizat scorul Apgar scăzut la 1, 5, 10, 20 minute după naștere (nu este un indicator obiectiv de prezență a asfixiei, trebuie excluse alte condiții): 5–7 puncte – grad I, 4–6 puncte – grad II, 0–3 puncte – grad III [63], gradul de afectare a SNC apreciat după Scala standardizată Sarnat și Sarnat [35] (*vezi anexa 2*) și volumul tratamentului suportiv în secția de terapie intensivă (ventilație adecvată, prevenirea hipoxemiei și hipercapniei, hiperamoniemiei, menținerea unei perfuzii optime, menținerea glicemiei în limite normale, controlul convulsiilor, evitarea supraîncărcării cu fluide, reducerea hipertensiunii intracraniene) [48, 218].

Criterii 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 (vezi tabelul 1.1) 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.

Criterii 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.

Definiția entităților clinice studiate. EN reprezintă o varietate de entități clinice, care au în comun o scădere a oxigenului destinat creierului, legată de hipoperfuzia cerebrală, și se definește prin leziuni neurologice apărute la n.n. ca urmare a hipoxiei și ischemiei cerebrale secundare suferinței fetale cronice sau acute [48]. Este un sindrom clinic definit de afectarea neurologică majoră în primele zile ale vieții la un n.n. la termen, manifestată prin dificultatea de a iniția și a-și menține respirația, depresia tonusului muscular și a reflexelor, nivel redus de conștiență și, frecvent, convulsii [219]. Clasificarea EN în conformitate cu gradul de severitate este expusă în ICD-10-AM, 2002 [23] (vezi tabelul 1.1).

EN sunt severe prin complicațiile lor. Leziunea HI se produce, în cea mai mare parte, antepartum sau intrapartum [39, 56]. AVCI este una dintre cele mai frecvente complicații timpurii, deseori responsabilă de dereglarea dezvoltării neurologice [39], iar PC deseori sunt responsabile de declinul psihomotor [220].

TR ale SNC, în special PC, constituie sechele sau „efecte târzii” ale unei boli a SNC. „TR minore” includ dereglările funcționale ale creierului, exprimate prin TC, TDVL, TAH, TCU, TMU, TLC etc. „TR majore” includ tulburările organice cerebrale, exprimate prin EP, PC și retard mental.

Studiul I de tip prospectiv, nerandomizat, analitic caz-control a inclus 1036 de copii care au suportat în perioada perinatală EN de gradele I, II sau III ($75,6 \pm 1,16\%$), selectați din secțiile de psihoneurologie ale IMSP IMC, IMSP SCM nr. 1 și ambulatoriu, distribuiți în grupuri în felul următor: L_{1A} (grad I/ușor) – 422 (30,8%; 95_{CI} 29,55-32,05) copii, L_{1B} (grad II/moderat) – 310 (22,6%; 95_{CI} 21,48-23,73), L_{1C} (grad III/sever) – 304 (22,2%; 95_{CI} 21,08-23,32) copii. Lotul de control (L_0) a inclus 334 (24,4%; 95_{CI} 23,24-25,56) copii „practic sănătoși”. Vârsta medie de supraveghere a fost de 60 (48 ± 12) luni. Au fost cercetate particularitățile clinico-paraclinice evolutive și de prognostic neurologic pentru TR ale SNC în comparație cu copiii „practic sănătoși” și s-a încercat a se interveni cu măsuri profilactice, în vederea micșorării numărului de complicații ale LCP. Designul studiului I este redat în figurile 2.1, 2.3.

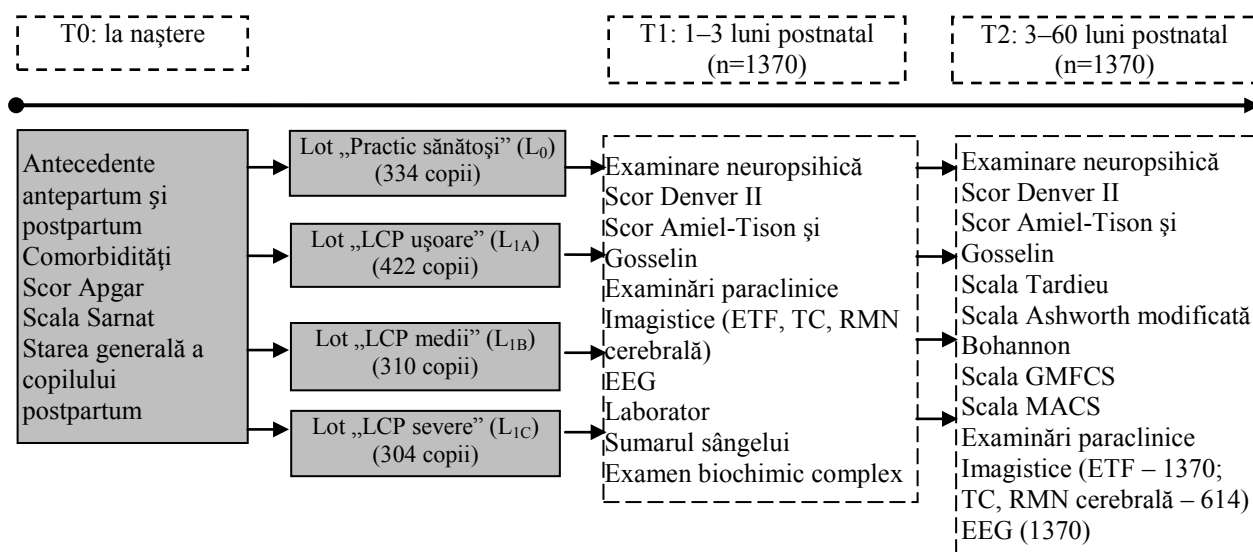


Fig. 2.1. Designul studiului transversal (I)

Studiul II (clinico-imunoenzimatic) de tip prospectiv, nerandomizat, de cohortă a fost realizat la Clinica de Neuropediatrică a Departamentului „Pediatrie” al USMF „Nicolae Testemițanu”, în perioada 2005–2010. Studiul a inclus cercetarea concentrațiilor serice ale BDNF și CNTF (markeri neuronal) la vârsta de 1–3 și respectiv 12 luni. Pentru îndeplinirea acestui obiectiv, din lotul general de studiu am selectat 143 de copii, din ei 18 nu au îndeplinit criteriile de includere, 11 au refuzat să participe, 6 au prezentat alte motive. În studiu au rămas 108 copii: L_0 – 27, L_{1A} – 28, L_{1B} – 27, L_{1C} –

26. Trei dintre ei au fost excluși după alocare, 2 nu s-au prezentat, 3 au fost excluși din alte cauze. 100 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 luni au fost urmăriți continuu, fiind supravegheați până la 60 (48 ± 12) luni.

Au fost apreciate corelația dintre valorile serice ale FN (BDNF și CNTF) și performanțele neuropsihice ale copiilor „practic sănătoși” și ale celor cu LCP. Cercetarea FN a fost posibilă grație USMF „Nicolae Testemițanu” și unui proiect individual, oferit de Compania „SRL HOME OF ARM”, planificat pentru aproximativ 100 de copii, având în vedere costul și dificultățile metodologice (se utilizează excepțional cu scop științific) ale metodei. Designul studiului este redat în figurile 2.2, 2.3.

Părinții copiilor incluși în studiu au fost informați despre efectuarea cercetărilor și s-a obținut acordul informat al acestora. Efectuarea examinărilor a fost coordonată cu șefii de clinici, șefii secțiilor de neurologie și cu neuropediatrii. Am colaborat cu Laboratorul clinic și de diagnostic al AMT Centru, astfel încât să avem garanția fidelității culegerii de date.

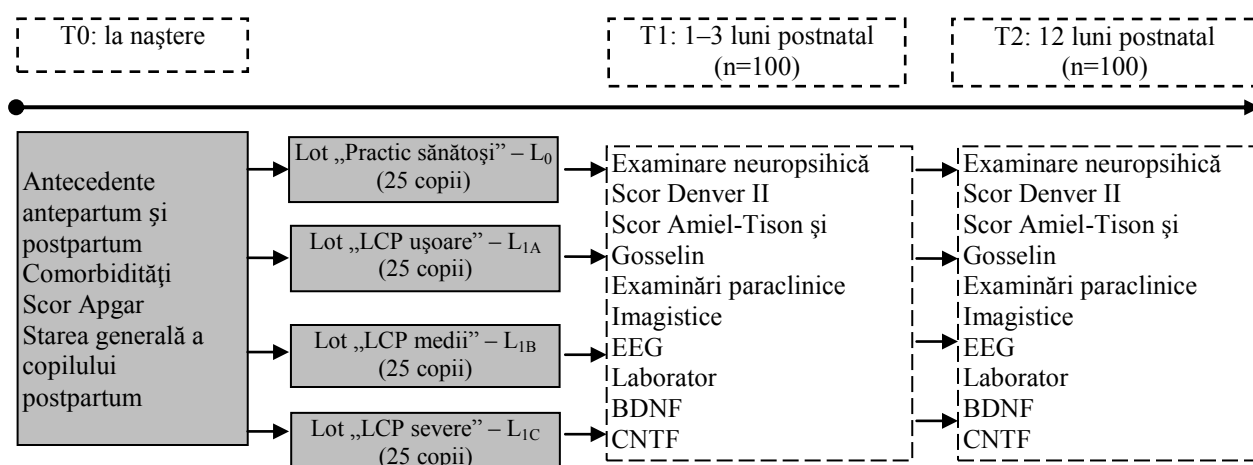


Fig. 2.2. Designul studiului II (clinic controlat)

Studiul I a inclus 1370 ($100 \pm 00,0$) copii, din ei 1036 (75,6%; 95_{CI} 74,44-76,76) copii care au suportat EN cu cele 3 grade de severitate. Inițial a fost efectuată analiza antecedentelor perinatale, pentru selectarea cohorței de copii cu LCP. În funcție de gradul de severitate a EN (date retrospective), subiecții din cohortă au fost repartizați în 3 grupuri și grupul „practic sănătoși” (tabelul 2.1). A fost efectuată examinarea neurologică și somatică a copiilor. Schema managerială a fost aleasă la prima examinare, pe baza analizei diagnozelor etiologice, observațiilor clinice, a

evaluărilor neuropsihologice complexe și a examenelor paraclinice. Vârsta copiilor supravegheați a fost cuprinsă între 1–3 și 60 (48 ± 12) luni.

Tabelul 2.1. Repartiția copiilor în loturile de studiu în funcție de gradul de severitate a LCP (abs., %)

Starea copiilor la vârsta de nou-născut (date retrospective)							
L ₀ (n=334)		L _{1A} (n=422)		L _{1B} (n=310)		L _{1C} (n=304)	
Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)	Abs.	P $\pm$ ES (%)
334	24,4 $\pm$ 1,16	422	30,8 $\pm$ 1,25	310	22,6 $\pm$ 1,13	304	22,2 $\pm$ 1,12
95 _{CI}	22,13-26,67	95 _{CI}	28,35-33,25	95 _{CI}	20,39-24,21	95 _{CI}	20,01-24,39

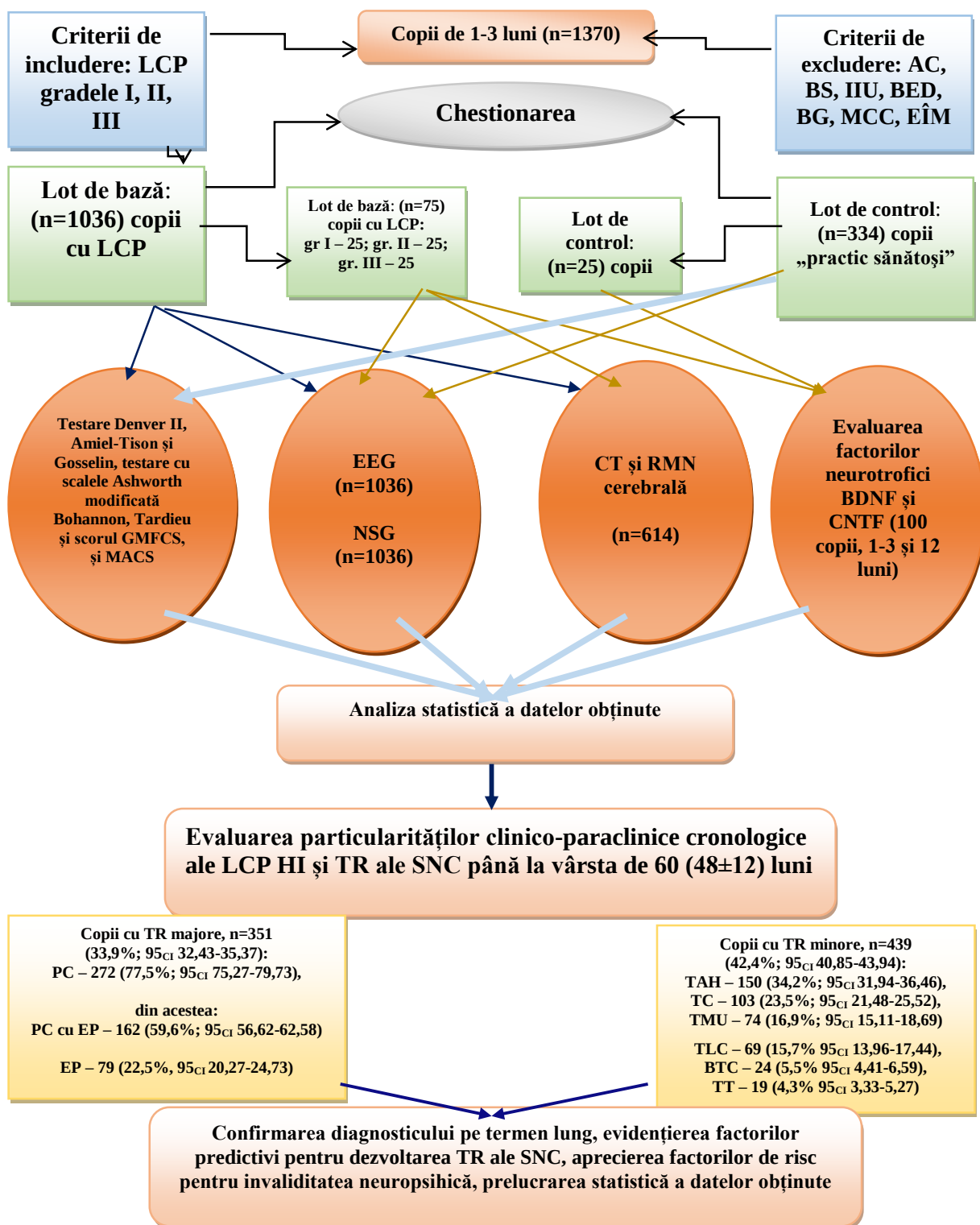
În numărul total al copiilor incluși în studiul de cohortă au prevalat băieții – 824 ($60,1 \pm 1,32\%$), fetele fiind 546 ($39,9 \pm 1,32\%$), fără diferență semnificativă statistic între grupuri ($\chi^2=2,89$, $gl=3$, $p>0,05$). Conform locului de trai, au prevalat copiii din localitățile urbane – 786 ($57,4 \pm 1,34\%$), iar 584 ($42,6 \pm 1,34\%$) copii au fost din zona rurală, la fel ca și în cazul repartizării pe sexe, fără o diferență statistic concludentă între grupuri ($\chi^2=7,41$, $gl=3$, $p>0,05$).

Colectarea anamnezei este o etapă deosebit de valoroasă și importantă în aprecierea maturității neurologice și stabilirea diagnosticului neurologic la copil. În baza chestionarului (vezi anexa 1) au fost investigate minuțios antecedentele personale normale și cele patologice ale copilului, antecedentele familiale, condițiile de mediu în care s-a dezvoltat acesta. S-a constatat vârsta mamei copilului căreia a suportat LCP. Au fost apreciați factorii de risc care au influențat fătul în diferite perioade ale sarcinii: anterior sarcinii, în cursul acesteia, în cursul nașterii.

Astfel, au fost studiați factorii ante- și perinatali, care joacă un rol dominant în etiologia patologiilor neurologice la copil. Printre aceștia menționăm antecedentele familiale (afecțiunile genetice familiale, consangvinitate, avorturi spontane, condiții socioeconomice și etnice precare, influența factorilor chimici și fizici antenatal, obiceiuri alimentare, starea de sănătate a părinților, boli cronice ale părinților).

Printre factorii externi care influențează evoluția sarcinii au fost examinați: regimul de viață suprasolicitant, activitatea fizică redusă, căzături și traumatisme, alimentația incorectă.

A fost cercetată proveniența sarcinii – starea de sănătate a părinților și noxe patologice până la sarcină, starea de sănătate a mamei în perioada de sarcină, care au uneori implicare neurologică (de ex.: bolile mamei, toxemia gravidică, anemia, hipertensiunea arterială etc.).



Notă: LCP – leziuni cerebrale perinatale, AC – afecțiuni cromozomiale, BS – boli de sistem, IIU – infecții intrauterine, BED – boli ereditare degenerative, BG – boli genetice, MCC – malformații cerebrale congenitale, EOM – erori onnăscute de metabolism, TR – tulburări reziduale, SNC – sistem nervos central, LCP – leziuni cerebrale perinatale, GMFCS – sistemul de clasificare a funcției motorii grosiere, MACS – sistemul de clasificare a funcției manuale, EEG – electroencefalografie, NSG – neurosonografie, CT – tomografie computerizată, RMN – rezonanță magnetică nucleară, BDNF – factor neurotrofic obținut din creier, CNTF – factor ciliar neurotrofic, PC – paralizie cerebrală, EP – epilepsie, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, TC – tulburări comportamentale, TMU – tulburări motorii ușoare, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri.

Fig. 2.3. Designul general al studiului

De asemenea, au fost cercetate suferințele fătului din timpul perioadei gestaționale: mișcările necorespunzătoare termenului sarcinii și etapei de dezvoltare a fătului, suferințele hipoxice și prezența hipoxiei intrauterine cronice din timpul perioadei gestaționale, malpozițiile fetale, sarcină gemelară, ruperea prematură a membranelor, patologiiile cordonului ombilical etc.

Analiza istoricului medical a inclus cercetarea patologiei travaliului și expulziei și anamneza obstetricală nefavorabilă redată de: insuficiența forțelor de contracție, procidența de cordon, extracția dificilă, intervenții laborioase în timpul travaliului etc.; de asemenea, modul de desfășurare a expulziei, evoluția travaliului, dismaturitatea, prematuritatea, nașterea prin cezariană.

Studiul antecedentelor postnatale a cuprins anamneza obstetricală nefavorabilă în vederea suferinței anoxice sau traumatice cu diferit grad de intensitate: prezența asfixiei postnatale și TN, starea copilului imediat după naștere, valoarea scorului Apgar la 1, 5, 10, 20 min. după naștere, evaluarea după naștere conform Scalei Sarnat și Sarnat.

Au prezentat o importanță deosebită parametrii antropometricei (greutatea corporală și dimensiunile perimetrului cranian) ai n.n., care au fost înregistrați din fișele de ambulatoriu, prezența semnelor sugestive pentru o afecțiune neurologică, datele explorărilor ETF și EEG la naștere. Pentru monitorizare au fost selectați copiii cu antecedente perinatale, cu risc crescut pentru dezvoltarea patologiei neurologice: copiii care au supraviețuit EN formă ușoară, moderată sau severă și complicațiile acestora.

În abordarea LCP HI și TR ale SNC au fost urmărite următoarele aspecte: gradul de afectare a SNC la naștere, evoluția manifestărilor neurologice pe parcursul perioadei neonatale (date retrospective), evoluția manifestărilor clinice pe parcursul primilor 3–5 ani de viață (manifestările paroxistice, performanțele motorii, cognitive și comportamentale: comunicarea, memoria, inteligența, adaptabilitatea socială). De asemenea, au fost apreciate: (1) hărțile EEG; (2) dereglările imunoenzimatice ale BDNF și CNTF (apreciate la vârstele de 3 și de 12 luni); (3) tulburările imagistice CT și RMN cerebrale.

Pacienții cu LCP au fost evaluați pentru diagnozele neurologice tranzitorii până la vârsta de 2 ani, apoi au fost clasificați în una dintre categoriile TR ale SNC, conform *CIM-10* [69]. Părinții și aparținătorii au fost instruiți referitor la stilul de viață al copiilor, regimul alimentar, tratamentele medicamentoase, necesitatea încadrării în echipe multidisciplinare de recuperare pe termen lung (psihoterapie, chineziterapie, fizioterapie, ludoterapie, ergoterapie, hipoterapie etc.) și medicația de durată în PC și EP. Pentru asigurarea continuității în evaluarea pacienților, a fost eliberat un bilet de

trimitere informativ pentru medicul de familie și neurologul de circumscripție, cu recomandatii de supraveghere, reinternare în secțiile de neurologie, investigațiile și terapiile recomandate.

Urmărirea pacienților s-a efectuat repetat: o dată în 3 luni – până la vârsta de 1 an; o dată în 6 luni – până la vârsta de 3 ani și o dată în an – până la vârsta de 5 ani (în funcție de diagnozele stabilite). Toate datele au fost incluse într-un chestionar (*vezi anexa 1*): anchetarea, cu introducerea datelor despre testările Denver II [221], examenul screening Amiel-Tison și Gosselin [222], scala Ashworth modificată Bohannon (măsurarea tonusului muscular), scala Tardieu (intensitatea reflexului de întindere) [189, 223], evaluarea reflexelor sugestive pentru PC [189], Sistemul de Clasificare a Funcției Motorii Grosiere – Revizuit și Extins (GMFCS – E & R) [71], nivelurile MACS (Manual Ability Classification System) [224] și testul de inteligență – IQ, care au permis evaluarea corectă a diagnosticului și prognosticul la distanță [69].

Pentru aprecierea modificărilor funcționale și structurale la nivel cerebral au fost utilizate examene suplimentare: ETF, CT și RMN cerebrale, EEG. Investigațiile au fost efectuate în condiții de staționar sau de ambulatoriu. ETF a fost efectuată la toți pacienții la vârstele de 3, 6 și 12 luni, iar EEG – la 3, 12, 24, 36 luni (la copiii cu crize epileptice – o dată la 3 sau 6 luni), iar după vârsta de 3 ani, EEG a fost efectuată în funcție de necesitate (la copiii cu EP), de 2 sau 4 ori pe an. CT sau RMN cerebrale a fost efectuată la 614 copii cu LCP de gradele II–III. Rezultatele investigațiilor suplimentare au permis aprecierea modificărilor paroxistice sau a prezenței leziunilor structurale ale componentelor cerebrale, precum și aprecierea prognosticului bolii.

Din totalul cohortei evaluate (1370 copii), 671 (49,5%; 95_{CI} 48,15-50,85) subiecți s-au prezentat cu următoarele diagnoze (confirmate între 12 și 24 luni): PC – 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-26,47) cazuri, dintre ele: grad I – 59 (17,1%; 95_{CI} 15,08-19,12), grad II – 173 (50%; 95_{CI} 47,31-52,69), grad III – 114 (32,9%; 95_{CI} 30,37-35,43) cazuri; EP – 79 (5,8%; 95_{CI} 5,17-6,43) cazuri; TR minore: TDVL – 106 (7,7%; 95_{CI} 6,98-8,42), TCU – 140 (10,2%; 95_{CI} 9,38-11,02) cazuri. Din totalul PC, 180 (52%; 95_{CI} 49,31-54,69) cazuri au prezentat EP (*vezi anexa 13*).

La vârsta de 5 ani, la 790 (57,7%; 95_{CI} 56,37-59,03) copii au fost stabilite următoarele diagnoze: TC – 103 (7,5%; 95_{CI} 6,79-8,21) cazuri, TAH – 150 (10,9%; 95_{CI} 10,06-11,74), TLC – 69 (5%; 95_{CI} 4,41-5,59), balbism tonico-clonic – 24 (1,8%; 95_{CI} 1,45-2,15), tulburări de ticuri – 19 (1,4%; 95_{CI} 1,08-1,72), TMU – 74 (5,4%; 95_{CI} 4,79-6,01), EP – 79 (5,8%; 95_{CI} 5,17-6,43), PC – 272 (19,9%; 95_{CI} 18,82-20,98) cazuri, din ele: grad ușor – 96 (35,3%; 95_{CI} 32,4-38,2), mediu – 94 (34,6%; 95_{CI} 31,72-37,48), sever – 82 (30,1%; 95_{CI} 27,32-32,88) cazuri. PC cu EP a fost

diagnosticată la 162 (59,6%; 95_{CI} 56,62-62,58) subiecți din totalul celor cu PC, dintre ele, controlată cu DrAE – 135 (83,3%; 95_{CI} 80,37-86,23), farmacorezistentă – 27 (16,7%; 95_{CI} 13,77-19,63) (vezi anexa 13). Au fost definite următoarele aspecte finale ale studiului: (1) însănătoșirea pacientului; (2) dezvoltarea sechelelor neurologice la distanță (TR), printre care s-au înregistrat următoarele dereglări: TMU, TC, TAH, TLC, balbism tonico-clonic, tulburări de ticuri, EP, PC.

Studiul II (clinico-imunoenzimatic prospectiv) a fost realizat pe un lot de 100 de 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 2.3). 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 ($p < 0,001$).

În general, studiul a fost desemnat pentru evaluarea clinico-neurologică a copiilor care au suportat EN, urmate de LCP, aprecierea simptomelor sugestive pentru TR ale SNC, selectarea metodelor de explorare imunologică, funcțională, imagistică și prelucrarea statistică a rezultatelor obținute. Sinteza rezultatelor clinico-paraclinice a permis evaluarea diagnosticului în funcție de vârstă, elucidarea prognosticului bolii, evidențierea factorilor predictivi pentru LCP, aprecierea factorilor de risc pentru invaliditatea neuropsihică și susținerea terapiilor neuroprotectoare.

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 opt compartimente;
3. Datele fișelor de observație a lăuziei, sarcinii și travaliului;
4. Datele fișelor de ambulatoriu.

Unii indicatori ai incidenței TR ale SNC (în special ai PC) în Republica Moldova, pe anii 2006–2013 au fost oferiți de Centrul Național de Management în Sănătate. A fost efectuată o analiză a acestor indici, comparativ cu datele studiului, și a fost schițat prognosticul TR ale SNC pe viitor.

Examenul clinic a inclus anchetarea părinților sau aparținătorilor în conformitate cu chestionarul elaborat (*vezi anexa 1*), care a fost structurat și supus unei analize de fidelitate înainte de a fi transmis spre aplicare efectivă. Ca metode principale de lucru au fost utilizate observația și studierea documentelor oficiale, iar ca instrumente de lucru am folosit chestionarul și interviul. Acestea au permis elucidarea cauzelor și a factorilor de risc pentru dezvoltarea LCP, suspectarea patologiei neurologice și includerea copiilor în grupuri de urmărire pe un termen de 60 (48 ± 12) luni, monitorizarea copiilor cu probleme ale SNC, etapizarea diagnosticului și intervențiilor terapeutice, aprecierea riscurilor pentru sechele neurologice și invaliditate neuropsihică.

În chestionar au fost evaluați următorii itemi:

I. Caracteristicile sociodemografice ale familiei: 1. Structura familiei; 2. Starea material-socială a familiei; 3. Vârsta părinților; 4. Starea de sănătate a părinților; 5. Ocupația acestora; 6. Antecedente ante-, peri-, neo- și postnatale ale subiecților investigați.

II. Scorul Denver II (evaluarea performanțelor motorii, cognitive, de vorbire și limbaj, de adaptare socială, psihoemoționale) (*vezi anexa 3*).

III. Screeningul neurologic după Amiel-Tison și Gosselin (*vezi anexa 4*), examenul motricității provocate și spontane, măsurarea tonusului muscular după Ashworth, scala modificată de Bohannon (*vezi anexa 5*), intensitatea reflexului de întindere (scala Tardieu) (*vezi anexa 6*), evaluarea reflexelor sugestive pentru PC, evaluarea performanțelor neuropsihice (*vezi anexa 7*), GMFCS – E & R (*vezi anexa 8*), MACS (*vezi anexa 9*), Testul de inteligență – IQ (*vezi anexa 10*).

IV. Evaluarea prin NSG, EEG, CT și RMN cerebrale.

V. Evaluarea FN cu aprecierea concentrațiilor serice ale BDNF și CNTF prin metoda de analiză imunoenzimatică ELISA.

VI. Evaluarea diagnozelor confirmate.

Chestionarele au fost expuse unei sinteze calitative și cantitative. Toți parametrii și rezultatele au fost codificate, pentru a fi supuse prelucrării statistice.

Testul de dezvoltare Denver (Denver Developmental Screening Test: DDST) a fost elaborat de Frankenburg și colab. în 1975, pentru a putea aprecia rapid abaterile de la dezvoltarea normală a copiilor cuprinși între 0 și 6 ani. Proba Denver urmărește evidențierea achizițiilor de dezvoltare și a

fost introdusă și experimentată în România în 1993–1994 [221]. Originea ideilor testării se regăsește în tabelele de dezvoltare Gessel. O versiune adusă la zi este Denver II, care conține mai multe teste de limbaj, noi scoruri în funcție de vârstă, noi categorii de interpretare a testelor și un scor de evaluare a comportamentului. Acest test este util pentru identificarea unor posibile anormalități la copiii aparent normali și asimptomatici din punct de vedere neurologic și ne permite obiectivizarea suspiciunilor și confirmarea problemelor neurologice. Copiii din grupul de risc pentru probleme de dezvoltare vor fi monitorizați, în special acei care au prezentat dificultăți perinatale. Testul în varianta Denver II permite compararea performanțelor unui copil la o varietate de sarcini cu ale altor copii de aceeași vârstă și constă din 125 de sarcini (itemi), aranjate pe formularul de testare în patru secțiuni, care au drept scop evaluarea copilului după următoarele criterii:

1. Profesional-social (PS): comunicare, adaptare față de adulți, interacțiunea cu alte persoane și capacitatea de a avea grijă de propriile nevoi (25 itemi);
2. Motor fin-adaptiv (motricitate fină) (MFA): adaptabilitate, coordonare ochi-mână, manipularea obiectelor mici și rezolvarea de probleme (29 itemi);
3. Limbaj (L): testarea auzului, înțelegerea și folosirea limbajului (39 itemi);
4. Motor-grosier (motricitate generală) (GM): statul în șezut, mersul, săritul și, în general, mișcările ample, globale, care implică mușchii mari ai corpului (32 itemi).

De asemenea, testul include cinci itemi de „comportament în timpul testării”, care studiază comportarea copilului, cu ajutorul cărora se evaluează comportamentul global al acestuia. Cu ajutorul acestui test, copiii sunt clasificați în „normali”, „interpretabili” (suspecți) și „anormali”.

Efectuarea testului (vezi anexa 3). Pe grafic se trage o linie verticală corespunzător vârstei cronologice a copilului. Dacă copilul a fost prematur, se vor scădea lunile de prematuritate din vârsta cronologică, calculându-se vârsta corectată. Se vor efectua sarcinile testului care corespund liniei de vârstă. Testul poate fi făcut de părinte sau de medic. Observăm cum se simte copilul în timpul testului. Rezultatele testelor se vor nota. Scorul pentru fiecare item este notat pe bară, lângă linia de marcaj. Vom utiliza următoarele scoruri: *P (pass)* pentru promovare (dacă copilul a realizat cu succes itemul sau persoana care are grijă de copil a relatat că acesta îl poate realiza); *F (fail)* pentru nepromovare; *NO (no opportunity)* – copilul nu a realizat itemul din mai multe motive; *R (refuse)* – copilul refuză să abordeze itemul respectiv. În funcție de rezultatele obținute, testul a fost interpretat în felul următor: test *normal* (fără întârzierea abilităților și maxim o atenționare); test *suspect* (două sau mai multe atenționări și/sau una sau mai multe întârzieri); test *netestabil* (refuz

pentru unul sau mai mulți itemi, recomandându-se testarea repetată peste 1–2 săptămâni). Testul Denver II s-a efectuat la vârsta de 1–3 luni și a permis formarea grupurilor de risc pentru probleme neurologice. Pentru a facilita calculele matematice, testul a fost punctat în felul următor: „0” – rezultat normal; „1” – suspect; „2” – anormal ușor; „3” – moderat; „4” – anormal sever; „5” – instabil. Copiii suspecți pentru probleme de dezvoltare au fost distribuiți în grupuri de risc, pentru o evaluare mai aprofundată.

Examenul neurologic după Amiel-Tison și Gosselin (vezi anexa 4) este unul complex, care include patru capitole: date generale despre copil, examinarea complexă de la 1 la 9 luni, de la 10 la 24 luni, la copiii mai mari de 24 luni și până la 6 ani. Evaluarea neurologică după Amiel-Tison și Gosselin ne permite să apreciem performanțele neuropsihice și motorii ale copilului. Examenul este recomandabil pentru toți copiii, în cazul unui rezultat „suspect” sau „anormal” după testarea Denver II sau după alte testări neurologice. Copiii suspecti sau anormali se includ în grupul de urmărire a neurodezvoltării pentru următorii 3–5 ani (program individualizat). Examenul se finalizează cu „Fișa de sinteză”, conform căreia vom aprecia gradul disfuncțiilor neuropsihice și motorii: funcția motorie (prezența PC, forma ei), prezența EP, funcția intelectuală, funcția vizuală de origine centrală, funcția auditivă, comunicarea, comportamentul/atenția, creșterea somatică, funcția respiratorie, funcția digestivă, funcția vizuală, condițiile sociofamiliale etc. Efectuarea examenului-screening Amiel-Tison și Gosselin pe măsura creșterii a permis aprecierea performanțelor dezvoltării neurologice și confirmarea diagnozelor evolutive. Datele obținute au fost codificate pentru a ușura calculele matematice: „0” indică un rezultat tipic în limitele normalului, „1” – un rezultat ușor anormal, „1+” – un rezultat patologic moderat, „2” – un rezultat clar patologic (sever), „X” permite culegerea de date atunci când rezultatul normal sau anormal al unei observații nu poate fi definit cu certitudine.

Măsurarea tonusului muscular (scala Ashworth modificată Bohannon) a permis aprecierea creșterii tonusului muscular (hipertonus) de diferite grade și punctarea lui: tonus normal (0); creștere ușoară (1); creștere discretă (1+); creștere marcată a tonusului muscular, articulația putând fi mobilizată cu ușurință (2); creștere importantă a tonusului muscular, provocând dificultăți mobilizării pasive (3); articulația respectivă este fixată în flexiune sau în extensie, în abducție sau adducție, mobilizarea pasivă imposibilă (4) (vezi anexa 5).

Evaluarea intensității reflexului de întindere (scala Tardieu) în felul următor: fără rezistență pe parcursul mișcării pasive (0); creștere discretă a rezistenței (1); oprire bruscă a mișcării pasive la

un anumit unghi, urmată de relaxare (2); clonus epuizabil (3); clonus ineuizabil (4) a permis aprecierea gradului de spasticitate și suspectarea PC (vezi anexa 6).

Reflexele complexe de postură [75, 225] sunt importante la vârsta de n.n. și furnizează date de suferință cerebrală, atunci când nu se declanșează sau are posturi susținute. Pentru monitorizarea dezvoltării neuropsihice și motorii, a fost elaborat un test din 9 parametri – reflexele de dezvoltare morfofuncțională a SNC, următoarele reflexe: de extensie a membrelor superioare; călcâiului; de susținere verticală; de extensie suprapubiană; de extensie încrucișat; Galant; Moro; de prehensiune a mâinii; tonic cervical; de agățare plantar. De asemenea, au fost evaluate achizițiile motorii: menținerea capului, rotirea de pe burtă pe spate, rotirea de pe spate pe burtă, șezutul cu suport, șezutul fără suport, târâtul în toate sensurile, mersul. Dezvoltarea motorie conform vârstei cronologice a fost notată în funcție de numărul de puncte acumulate: 4 – dezvoltare normală, 3 – întârzierea dezvoltării cu 2 luni; 2 – cu 3 luni; 1 – cu 4 luni și mai mult (vezi anexa 7).

Utilizarea **Sistemului de Clasificare a Funcției Motorii Grosiere** (revizuit și extins), propus de Palisano et al. în 1997, revizuit în 2007, permite aprecierea gradului de dizabilitate motorie la copiii cu PC (vezi anexa 8) [71]. Acest sistem ajută la evaluarea prezenței, amplitudinii și forței mișcărilor active, preferențial a mersului. În gradul I, mișcările active se realizează fără restricții importante, în comparație cu pacienții cu gradul V, care sunt complet imobilizați.

Titlurile principale pentru fiecare grad cuprind: (1) gradul I – merge fără restricții; (2) gradul II – merge cu restricții; (3) gradul III – merge cu ajutorul dispozitivelor manuale de deplasare; (4) gradul IV – autodeplasare cu restricții; poate utiliza dispozitive cu propulsie electrică; (5) gradul V – transportat în scaun cu roțile.

Manual Ability Classification System (MACS), descris de Eliasson în 2006 [224], ajută la evaluarea modului în care copiii cu PC își utilizează membrele superioare, pentru a manipula diverse obiecte în activități cotidiene. Gradul I caracterizează pacienții cu abilități manuale bune, pe când gradul V – pacienții care nu au nicio capacitate de a manipula obiectele (vezi anexa 9).

Testul de inteligență (coeficientul IQ) se utilizează pentru aprecierea gradului de inteligență (vezi anexa 10) [69].

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

Folosind metoda imunoenzimatică, au fost apreciate concentrațiile serice ale BDNF și CNTF (markeri ai țesutului cerebral) la copiii „practic sănătoși” și la cei cu LCP la 1–3 luni și la 12 luni.

Analiza imunoenzimatică s-a efectuat la analizatorul imunologic *STAT FAX-303* (SUA-2005). Astfel de examinări se utilizează exclusiv cu scop de cercetare.

În diagnosticarea diferitor stări corelate cu lezarea structurilor cerebrale se utilizează diverse metode (neurovizualizare, examenul electrofiziologic), însă în ultimii ani se acordă tot mai multă atenție diagnosticului de laborator, incluzând aprecierea proteinelor neurospecifice (PNS), moleculelor biologice active specifice țesutului cerebral, care îndeplinesc funcții specifice SNC. Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurate ale țesutului nervos, ceea ce permite diagnosticarea timpurie a multor patologii.

Neurotrofinele (NT) fac parte dintr-o familie numeroasă de factori de creștere. Fiind proteine secretorii, se elimină în circuitul sangvin, sau pot elimina niște semnale de supraviețuire, de diferențiere sau de creștere a unor celule speciale. Ele preîntâmpină inițierea apoptozei în neuroni. De asemenea, induc diferențierea celulelor-precursoră și formarea neuronilor. Sunt indispensabile în funcționarea sistemului nervos, în regenerarea structurilor neuronale lezate. Familia NT include: factorul de creștere neuronal (NGF), FN derivat din creier (BDNF), NT3, NT4/5. Rolul trofic (menținere, supraviețuire) și cel plastic (susținerea creșterii neuronului) ale NT stau la baza tratamentului multor boli ale SNC și ale sistemului nervos periferic [41, 226].

Factorul neurotrofic obținut din creier (BDNF) face parte din familia NT și contribuie la dezvoltarea pre- și postnatală a creierului. A fost descris inițial ca și FN, cu efecte de promovare asupra supraviețuirii neuronilor senzitivi din ganglionii spinali, purificat primar din creierul purceilor. Este abundent în creierul adult și asigură supraviețuirea neuronală, menține anumite activități neuronale, modulează eliberarea neurotransmițătorilor, participă la plasticitatea neuronală și mediază activitatea sinaptică de lungă durată, acționează asupra tuturor claselor de neuroni senzitivi, promovează diferențierea motoneuronilor și salvează aceste celule de la moartea naturală programată și de la moartea indusă prin axotomie la animalele n.n. [41]. Este proteină bazică cu punct izoelectric 9–10. Se aseamănă după structură cu NGF în proporție de 55% (forma lungă – 247 aminoacizi; forma scurtă – 153 aminoacizi). Sinteza BDNF este influențată de activitatea bioelectrică cerebrală. BDNF este selectat în funcție de tipul de secreție și poate fi transportat anterograd, retrograd, autocrin și paracrin. Receptorii catalitici TrkB sunt prezenți atât pe membranele presinaptice, cât și pe cele postsinaptice [41, 122]. Repartizarea BDNF este puternic corelată cu cea a ARNm. Nivelurile sangvine ale BDNF reflectă concentrația sa în țesutul cerebral în întreaga specie. S-a observat o creștere a nivelurilor ARNm BDNF și ale proteinei BDNF în urma

leziunilor cerebrale, ceea ce presupune implicarea BDNF în neurogeneză sau în protecția neuronilor postlezional [125, 138].

Factorul neurotrofic ciliar (CNTF) este o citokină pleiotropă, care face parte din familia neurokinelor (citokine hematopoietice). Greutatea moleculară a CNTF este de aproximativ 24 kDa. CNTF își îndeplinește funcția biologică și cu ajutorul receptorilor CNTFR, receptorul factorului inhibitor al leucemiei (LIFR-beta) și gp130 [41, 163]. Primul pas în semnalarea CNTF este obligatoriu dat de CNTFR, apoi urmează gp130 și în cele din urmă recrutarea LIFR. CNTF menține supraviețuirea celulelor nervoase în bolile degenerative și promovează creșterea axonală [162, 163]. Nivelurile sanguine ale CNTF reflectă concentrația în țesutul cerebral.

Pentru realizarea obiectivelor propuse, am utilizat teste imunofermentative pentru aprecierea cantitativă a concentrațiilor serice ale BDNF și CNTF. De la pacient (vârsta 1 și 3 și respectiv 12 luni) au fost colectate 2–3 ml de sânge venos, care se centrifughează, se separă plasma și serul, apoi se păstrează la o temperatură constantă de -20°C . Nu se permite recongelarea probelor. Astfel se măsoară nivelul seric al BDNF și CNTF.

Chitul Sandwich ELISA Kit ChemiKine™ BDNF (CHEMICON INTERNATIONAL a Serologicals Company, Cat. No. CYT306. For research use only, not for use in diagnostic procedures. USA&Canada) este un test de analiză imunoenzimatică ce măsoară nivelurile BDNF la om și la șobolan prin metoda de analiză imunofermentativă (ELISA). Testul se bazează pe conjugarea BDNF cu anticorpii specifici. Cu ajutorul sistemului de testare ChemiKine BDNF, anticorpii policlonali de iepure generați împotriva BDNF-ului uman sunt imobilizați pe microplănușe și sunt folosiți pentru a capta BDNF din eșantion. Alți anticorpi BDNF specifici monoclonali de șoarece, fiind conjugați cu biotina, detectează BDNF-ul capturat. După adăugarea enzimei streptavidin, a soluției-substrat și soluției-stop se determină cantitatea BDNF. O curbă standardizată demonstrează o legătură directă între densitatea optică (DO) și concentrația BDNF: adică, cu cât mai mare este DO, cu atât mai înaltă este concentrația BDNF în eșantion. ChemiKine BDNF Sandwich ELISA Kit (Cat. No. CYT306) a fost elaborat pentru măsurarea cantității de BDNF în culturi de celule, țesuturi omogene și în fluidul biologic (ser, plasmă) la om și la șobolan. Utilizarea duplicatelor de eșantion și a standardelor este recomandată. Un rezultat poate fi obținut cu aproximație prin analiza regresiei liniare. Unele date care au valori extreme pot fi eliminate din analiză, pentru obținerea unor rezultate consecvente. Măsurările se fac în ng/mL sau pg/mL.

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.

Principiile de testare a CNTF. Chitul Quantikine (R&D System) Human CNTF se utilizează pentru aprecierea CNTF uman în straturile superioare ale culturilor celulare, ser și plasmă. Se folosește tehnica de imuno-analiză cantitativă de tip sandwich enzime. Anticorpul monoclonal specific pentru identificarea CNTF este fixat pe o microplanșetă. Standardele și probele sunt pipetate în godeuri și orice CNTF prezent este conjugat de anticorpul imobilizat. După spălare și înlăturarea substanțelor nelegate, se adaugă un anticorp policlonal cu enzimă specifică conjugată pentru fixarea CNTF. După spălare, pentru a elimina orice reactiv anticorp-enzimă nelegat, o soluție de substrat este adăugată în godeuri, colorându-se în funcție de volumul CNTF legat în etapa inițială. Se măsoară intensitatea colorării, care este direct proporțională cu concentrația CNTF. Testul prezintă o metodă imunoenzimatică calorimetrică în determinarea cantitativă a concentrației CNTF în ser, utilizându-se în scopuri de cercetare. Măsurările se fac în ng/mL sau pg/mL.

Calcularea rezultatelor. Pentru a determina concentrația CNTF pentru fiecare eșantion, mai întâi de toate se va determina valoarea de absorbție pe axa Y și se va extinde o linie orizontală pe curba standardizată. La punctul de intersecție se va trasa o linie verticală spre axa X și se vor citi concentrațiile CNTF corespunzătoare.

Valorile medii de referință ale CNTF apreciate la copiii sănătoși au fost următoarele: la 1–3 luni – $8,1 \pm 0,08$ 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

Ecografia transfontanelară (ETF) permite vizualizarea structurilor creierului și a ventriculilor cerebrali la copilul cu fontanela anterioară deschisă (până la 12–18 luni), pe secțiuni coronare și sagitale ale creierului. Se determină indicele ventricular (IV), mărimea ventriculului lateral (VL) și ventriculului trei (V3). ETF permite aprecierea dimensiunilor scizurii interemisferice vizavi de linia mediană, dimensiunea ventriculilor cerebrali, dilatarea spațiilor pericerebrale, anomalii ale structurilor creierului, diverse malformații cerebrale. Edemul cerebral și ischemia cerebrală nu au o reflectare ecografică perfect definită. Este un instrument de elecție pentru

diagnosticarea hemoragiilor intracraniene. Fiind o investigație de rutină, a fost efectuată la toți copiii din grupul studiat la 3, 6 și 12 luni (conform calendarului individual). Investigația a fost efectuată la ecograful *ALOKA 630*, folosind transductori liniari cu frecvența de 5Hz. Modificări patologice sugestive au fost depistate la 614 copii ($44,81 \pm 2,5\%$) din grupurile II și III de studiu. Pentru ameliorarea calculelor matematice rezultatele au fost punctate (vezi anexa 1).

Tomografia computerizată (CT) craniană se utilizează cu scop de evidențiere a modificărilor structurale la nivelul creierului. Se bazează pe determinarea cantitativă a absorbției radiațiilor Roentgen, care sunt capabile să străbată țesutul creierului în straturi mici, permițând evidențierea modificărilor anatomice ale țesutului cerebral. Radiațiile X sunt parțial absorbite de structurile pe care le traversează, în funcție de densitatea lor. Scanarea creierului se realizează prin secțiuni consecutive (cel mai frecvent, cu grosimea de 2–5 mm în plan axial), din unghiuri multiple [227]. După străbaterea creierului, intensitatea fasciculului este determinată de o altă componentă a aparatului. Obținem o imagine unică reconstruită pe ecranul unui computer. Studiul imagistic al creierului se realizează prin secțiuni axiale, sagitale, coronale (frontale) și uneori prin secțiuni atipice, adaptate regiunii suspectate sau în funcție de diverse forme ale craniului. Metoda a fost aplicată pentru depistarea modificărilor structurilor cerebrale, cu folosirea mai multor utilaje de la diferite centre medicale. Examenul a fost efectuat la 614 copii (44,81%). Pentru ameliorarea calculelor matematice, rezultatele au fost punctate (vezi anexa 1).

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) se bazează pe proprietățile corpului uman de a emite unde electromagnetice în momentul plasării sale sub influența unui câmp magnetic extern (nucleul H^+ , excitat de radiofrecvența radiațiilor transmise). La aplicarea unei unde de radiofrecvență asupra țesutului cerebral, protonii din corpul uman se ordonează energetic câmpului magnetic extern, apoi se excită și trec într-o stare de energie înaltă. După relaxarea protonilor, are loc emisia de unde radio caracteristice unui anumit tip de țesut. În mod normal, sunt măsurate două constante de relaxare țesut specifice: T1 (timpul de relaxare longitudinală, măsoară timpul necesar „magnetizării”) oferă informații anatomice și T2 (timpul de relaxare transversală, măsoară durata de menținere a „magnetizării” de către o substanță) oferă detalii de diagnostic și densitate protonică. Metoda permite o diferențiere netă între substanța albă și cea cenușie (conține o cantitate mai mare de H^+) [227]. RMN este o metodă de elecție și oferă informații care nu pot fi obținute cu ajutorul altor investigații. La pacienții din studiu a fost posibilă vizualizarea: mielinizării incomplete, dilatării ventriculilor cerebrali de variat grad, atrofiei hipocampice, atrofiei corticale, atrofiei

subcorticele, chisturilor gliopendimale minore sau majore, chisturilor atrofici intracerebrale, cavităților porencefalice, encefalomalaciei multichistice etc. În multe cazuri, anomaliile imagistice s-au asociat. Ca și în cazul CT, examenul a fost efectuat la același număr de copii. Pentru ameliorarea calculelor matematice, rezultatele au fost punctate (vezi anexa 1).

2.5. Metodele de explorare electrofiziologică

Electroencefalografia (EEG) se utilizează pe larg în afecțiunile neurologice ale copilului. Activitatea electrică se înregistrează prin plasarea electrozilor pe suprafața scalpului. Sumarul potențialelor excitator și inhibitor postsinaptic din dendritele neuronilor piramidali se exprimă printr-o descărcare electrică înregistrată sub forma unui grafic. EEG este indicată în stare de veghe, în perioada de adormire și în somn. La copii, traseele EEG pot înregistra o varietate de aspecte în funcție de vârsta copilului, de gradul de maturizare a SNC și de tipul crizelor [227, severitatea 228]. Deseori se obțin artefacte care complică interpretarea rezultatelor și necesită exigență din partea medicului. Somnul indus medicamentos creează unele dezavantaje: (1) există unele anomalii (întârziere în maturizare) recunoscute doar în stare de veghe; (2) medicamentul induce o activitate crescută beta cu amplitudine înaltă, care mimează vârfurile; (3) descărcările de vârfuri sunt vizibile frecvent la adormire sau în timpul somnului superficial; (4) în somn crește mai mult activitatea lentă, care este variabilă ca frecvență și amplitudine [229]. La copiii din studiu am determinat următoarele aspecte patologice: activitate hipovoltaică (sub 50 μ v), predominant 4–5 Hz, descărcări paroxistice nespecifice, descărcări paroxistice specifice: descărcări de vârfuri (focale, generalizate), vârf-undă rapide sau lente, unde ascuțite, polivârfuri, polivârfuri-undă etc. Excesul de unde ascuțite sau spike-uri de frecvență înaltă atestă prezența unei activități iritative la copiii cu tulburări de conduită. Hărțile EEG dominate de unde lente de activitate medie, preponderent theta de frecvență crescută, relevă semne de imaturitate cerebrală, comună copiilor cu TR minore. Traseele dominate de vârfuri grupate periodic, generalizate semnifică prezența pragului convulsivant scăzut, iar cele dominate de vârf-undă lentă și spike-undă lentă denotă activitate epileptiformă, comune copiilor cu TR majore. EEG a fost efectuată la toți pacienții din studiu la 3 și la 12 luni. La copiii cu probleme neurologice a fost efectuată suplimentar la 6, 24, 36... luni. Pentru ameliorarea calculelor matematice, rezultatele au fost punctate (vezi anexa 1).

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 este indicatorul cel mai utilizat pentru caracterizarea tendinței centrale. Media aritmetică calculată pentru o colectivitate statistică este acea valoare care s-ar fi obținut dacă toți factorii ar fi exercitat o influență constantă asupra tuturor unităților înregistrate. Media aritmetică simplă exprimă un nivel mediu, anihilând abaterile individuale, netipice. Ea este cuprinsă între valoarea cea mai mare și valoarea cea mai mică.

Dispersia este media pătratelor abaterilor de la media aritmetică. Măsura dispersiei se referă la „împrăștierea” valorilor dintr-un șir de date.

Eroarea-standard (ES) arată cât de precis se aproximează media calculată din valorile unei serii, media populației din care a fost extras lotul pe care s-au făcut măsurătorile.

Frecvența relativă a unui grup reprezintă ponderea unităților statistice în volumul total al colectivității, care au valoarea caracteristicii cuprinsă între limita inferioară și cea superioară a grupului respectiv. Se determină ca raport între frecvența absolută a grupului și volumul eșantionului (eventual înmulțit cu 100) și se exprimă în coeficienți sau în procente. Suma frecvențelor relative este 1 sau 100, după cum sunt exprimate (în coeficienți sau în procente).

Coeficientul de corelație (Pearson) este o măsură a asocierii liniare dintre două variabile, cu alte cuvinte, a gradului în care reprezentarea bivariată sub forma unei diagrame de împrăștiere se apropie de o dreaptă. Coeficientul de corelație ia valori între -1 și +1, inclusiv, cu semnificația de asociere pozitivă/negativă după semnul coeficientului și de lipsă de asociere pentru $r_{xy} = 0$.

Testul Student este utilizat în analiza statistică pentru compararea mediei unei caracteristici la două populații. Caracteristica studiată trebuie să fie una cantitativă, măsurabilă. Testul **t** al lui Student reprezintă, de fapt, o familie de teste statistice, care pot fi aplicate în diferite situații practice. Astfel: se poate testa dacă o medie a unei serii de valori obținute prin măsurări pe un lot de pacienți este compatibilă cu o medie teoretică dată sau știută dinainte; se pot compara cu ajutorul acestui test mediile a două loturi diferite, atunci când se știe că dispersiile sunt diferite; se pot compara mediile a două loturi diferite, atunci când se știe că dispersiile sunt egale; se pot compara mediile obținute prin măsurări pe așa-numitele „loturi-pereche”.

Testul χ^2 (chi pătrat) al lui Pearson este utilizat pentru a măsura potrivirea dintre date categoriale și un model multinominal care prognozează frecvența relativă a rezultatelor din fiecare categorie posibilă. Dacă modelul este corect, numărul de rezultate ar trebui să fie, cu mici abateri, valoarea așteptată anterioară.

Testul ANOVA este o metodă care apreciază în același timp mediile mai multor loturi. În practică, acesta este cazul când cele 3 sau mai multe loturi sunt supuse unor examene speciale, urmărindu-se variabilitatea rezultatelor în evoluție în fiecare lot aparte. Testul ANOVA face compararea celor trei medii dintr-odată. Dacă nu se găsesc diferențe semnificative, metoda folosită nu poate fi considerată ca fiind eficace. Dacă însă se găsesc diferențe semnificative, este nevoie ca studiul statistic să fie continuat prin aplicarea unor teste de comparare a două loturi.

Testul Mann-Whitney, „U” este echivalentul **nonparametric** al testului **t** neîmperecheat, folosit pentru compararea **variabilelor ordinale** (de exemplu, compararea clasei insuficienței respiratorii la pacienți care primesc și la cei care nu primesc un tratament).

Regresia logistică (tabelul 2.2) modelează relația dintre o mulțime de variabile independente X_i (categoriale, continue) și o variabilă dependentă dihotomică (nominală, binară) Y . O astfel de variabilă dependentă apare, de regulă, atunci când reprezintă apartenența la două clase, categorii – prezență/absență, da/nu etc. Ecuația de regresie obținută, de un tip diferit de celelalte regresii discutate, oferă informații despre: importanța variabilelor în diferențierea claselor; clasificarea unei observații într-o clasă. Regresia logistică permite determinarea prognosticului, care se referă la rezultatele posibile ale unei boli și la frecvențele cu care acestea sunt așteptate să apară.

Sensibilitatea este probabilitatea de a avea testul pozitiv, atunci când ești bolnav, sau proporția celor cu test pozitiv printre bolnavi (bolnavii cu test pozitiv/toți bolnavii). Sensibilitatea unui test este puterea acestuia de a descoperi boala; cu cât testul este mai sensibil, riscul este mai mic să scape bolnavi nedescoperiți ($1-S_n$ = proporția FN, adică cu cât sensibilitatea este mai mare, cu atât avem mai puțini fals-negativi).

Specificitatea este probabilitatea de a avea testul negativ, atunci când ești sănătos, sau proporția celor cu test negativ, printre sănătoși (sănătoșii cu test negativ/toți sănătoșii). Un test specific este foarte util pentru a pune diagnosticul de boală, când acesta este pozitiv, pentru că specificitatea este invers proporțională cu rata fals-pozitivelor ($1-S_p$ = proporția FP).

Curba ROC (Receiver operator characteristics) este un mijloc de a exprima relația dintre sensibilitatea și specificitatea unui test de diagnostic. Aceasta permite descrierea preciziei testului și se poate folosi pentru a compara în mod practic 2 teste diferite pentru diagnosticarea aceleiași boli. Curba ROC se construiește luându-se în considerare procentul de cazuri real pozitive (sensibilitate) pe abscisă și procentul de rezultate fals-pozitive (specificitate) pe ordonată. Valorile se eșalonează pe axe de la o probabilitate de 0 până la o probabilitate de 1. Un test cu o bună putere

discriminatorie va ocupa partea stângă superioară a graficului: astfel, mărind progresiv sensibilitatea, nu există nicio pierdere de specificitate, atâta timp cât sensibilitatea nu a atins niveluri maxime. Un test mai puțin performant are o curbă ROC care cade mai aproape de diagonala graficului, mergând din partea stângă inferioară spre partea superioară dreaptă a graficului. Precizia globală a testului poate fi descrisă prin suprafața de sub curba ROC; cu cât mai mare este această suprafață, cu atât mai bun este testul.

Descrierea regresiei logistice

Rezultatele regresiei logistice modelează relația dintre o mulțime de variabile independente și o variabilă dependentă dihotomică, care sunt expuse în tabelul 2.2.

Tabelul 2.2. Descrierea regresiei logistice

Variabila	Coeficientul (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			

Rezultatul analizei regresiei logistice este calcularea coeficienților $b_1, b_2...$ din ecuația pentru calcularea valorii y (2.2.):

$$y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_iX_i, \quad (2.2)$$

unde $X_1...X_i$ – variabile de prognostic independente. Valoarea y din ecuația regresiei este logaritmul natural al raportului șanselor pentru evenimentul studiat.

Probabilitatea evenimentului pentru fiecare subiect al studiului poate fi calculată prin următoarea formulă (2.3):

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y}, \text{ unde } e - \text{constantă matematică} = 2,72, \quad (2.3).$$

Exemplu: La copilul cu prezența tuturor variabilelor pozitive de prognostic obținem următoarea ecuație:

$$Y = -2,346 + (1,633 \times 1) + (0,997 \times 1) + (1,377 \times 1) + (2,15 \times 1) + (2,121 \times 1) = 5,932$$

$$P = \frac{2,72^{5,932}}{1 + 2,72^{5,932}} = 0,997$$

Probabilitatea dezvoltării TR (PC și EP) la acest copil este egală cu 0,997 sau 99,7%.

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 asfisia la naștere – de 0,978 (97,8%).

Putem oferi ca exemplu un caz în care la copil au fost prezente doar primele 4 criterii, iar asfisia nu. În acest caz obținem următoarea ecuație:

$$Y = -2,346 + (1,633 \times 1) + (0,997 \times 1) + (1,377 \times 1) + (2,15 \times 1) + (2,121 \times 0) = 3,811$$

$$P = \frac{2,72^{3,811}}{1 + 2,72^{3,811}} = 0,978$$

Probabilitatea dezvoltării TR majore (PC și EP) la acest copil este egală cu 0,978 sau 97,8%.

Dacă a avut doar HIC și evoluție patologică a sarcinii, obținem următoarea ecuație:

$$Y = -2,346 + (1,633 \times 1) + (0,997 \times 0) + (1,377 \times 1) + (2,15 \times 0) + (2,121 \times 0) = 0,664$$

$$P = \frac{2,72^{0,664}}{1 + 2,72^{0,664}} = 0,660$$

Probabilitatea dezvoltării TR (PC și EP) la acest copil este egală cu 0,660 sau 66,0%.

Astfel, în funcție de prezența variabilelor, putem calcula riscul dezvoltării TR la copil.

Analiza de corelație a permis stabilirea legăturii dintre două caracteristici. Coeficientul de corelație poate fi cuprins între minus unu (-1), zero și plus unu (+1). Când valoarea coeficientului de corelație se apropie de (+1), înseamnă că între cele două fenomene ce se corelează există o legătură foarte puternică. Semnul (+) al coeficientului de corelație denotă că legătura de dependență dintre fenomene este directă. Deci, ambele fenomene evoluează în același sens. Când valoarea coeficientului de corelație se apropie de (-1), înseamnă că între cele două fenomene există o legătură foarte puternică, dar inversă, în sens opus: crește un fenomen, și scade cel cu care se corelează.

Interpretarea coeficientului de corelație: între ± 1 denotă o corelație foarte puternică între fenomene; între $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$ – o corelație puternică; între $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$ – o corelație medie; între $\pm 0,29$ și $\pm 0,0$ – o corelație slabă; iar corelația 0 denotă că legătura dintre fenomene în mod practic o considerăm inexistentă.

Pentru analiza rezultatelor studiului caz-control au fost calculați următorii indicatori: raportul probabilității (RP, engl. OR), semnificația statistică a rezultatelor pentru 95,0% s-a determinat prin mărimea intervalului de încredere (95_{CI}).

Unele rezultate ale cercetării au fost prezentate prin intermediul diferitor tipuri de tabele, grafice și diagrame.

2.7. Concluzii la capitolul 2

1. Cu scopul de realizare a obiectivelor cercetării, a fost efectuat studiul de tip retrospectiv și prospectiv, nerandomizat, de cohortă caz-control. În studiu au fost incluși 1036 de copii cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice, cu vârsta de 1–3 luni, distribuiți în loturi în funcție de gradul de afectare a SNC în perioada perinatală: 422 – gradul I, 310 – gradul II, 304 – gradul III. Lotul de control a inclus 334 de copii „practic sănătoși” de aceeași vârstă. Termenul de urmărire a reprezentat în medie 60 (48±12) luni.

2. Pentru aprecierea particularităților etiologice ale sechelelor neurologice, în cadrul studiului retrospectiv a fost utilizată metoda anamnestică, care a inclus colectarea datelor despre starea sociodemografică și materială a familiei, starea de sănătate a părinților până la conceperea copilului și a mamei în timpul sarcinii, date despre evoluția sarcinii și a travaliului, starea copilului în perioada de nou-născut, simptomele/sindroamele neurologice prezente până la momentul adresării.

3. Pentru elucidarea particularităților clinico-evolutive ale leziunilor cerebrale perinatale și tulburărilor reziduale ale SNC, a fost efectuat studiul clinic observațional, care a inclus metode de testare neuropsihologică, metode neurofiziologice și imagistice.

4. Pentru elucidarea particularităților patogenetice ale leziunilor cerebrale perinatale, într-un lot de 100 de copii selectați din lotul de bază (25 – gradul I, 25 – gradul II, 25 – gradul III și 25 – „practic sănătoși”), au fost efectuate investigații specifice (evaluarea concentrațiilor serice ale factorului neurotrofic derivat din creier și factorului neurotrofic ciliar) la vârstele de 1–3 și 12 luni.

5. Luând în considerație obiectivele proiectate și centrate pe realizarea sarcinilor propuse pentru ameliorarea rezultatelor cercetării, au fost aplicate instrumente moderne de prelucrare statistică a datelor obținute. Metoda regresiei logistice a oferit informații referitor la prezența variabilelor care pot gestiona riscul pentru dezvoltarea maladiei. Această metodă permite elaborarea modelelor predictive, prognozarea bolii, a rezultatelor posibile ale unei boli cu consecințele sale, precum și frecvenței cu care se pot dezvolta bolile.

3. PROFILURILE ETIOLOGIC ȘI CLINIC EVOLUTIV AL LEZIUNILOR CEREBRALE PERINATALE HIPOXIC-ISCHEMICE

În Republica Moldova nu există statistici care reflectă frecvența și cauzalitatea TR induse de EN HI, traumatice și a consecințelor acesteia. De asemenea, nu sunt structurate simptomele clinice și sindroamele neurologice sugestive pentru o suferință neurologică, în special la sugari și copii de vârstă mică; nu există o clasificare a TR la copiii care au suportat LCP HI; nu există algoritme de conduită și un registru al TR minore și majore, în special al PC și EP.

Scopul acestui compartiment este elucidarea cauzelor LCP HI, studierea particularităților sociodemografice, comorbide, clinice (caracteristica simptomelor neurologice specifice suferinței neurologice a sugarului care a suportat EN), evoluția diagnosticului și pronosticul TR ale SNC la sugarii cu LCP, în comparație cu subiecții născuți „practic sănătoși”.

În studiu au fost incluși 1036 de copii cu LCP HI. Din datele de anamneză (datele colectate de la părinți, aparținători și rude, referitoare la starea de sănătate a părinților până la conceperea copilului, a mamei în timpul sarcinii, starea fătului în timpul sarcinii, evoluția travaliului și starea copilului în perioada neonatală) și din informația conținută în fișele medicale de ambulatoriu s-a constatat că 422 (L_{1A}) copii au suportat la naștere gradul I de afectare a SNC, 310 (L_{1B}) – gradul II și 304 (L_{1C}) – gradul III. Lotul-martor a fost reprezentat de 334 (L_0) copii născuți „practic sănătoși”, grupul desemnat al copiilor care au suferit diverse LCP HI și TR ale SNC rămânând același – 1036 subiecți, reprezentând 75,6% (95_{CI} 74,44-76,76) din cohorta studiată. Copiii au fost distribuiți în grupuri în funcție de criteriul prezenței suferințelor perinatale și gradul de afectare a SNC. Astfel, numărul total de copii a cuprins 1370 subiecți, repartizați în felul următor: L_0 – 334 (24,4%; 95_{CI} 23,24-25,56), L_{1A} – 422 (30,8%; 95_{CI} 29,55-32,05), L_{1B} – 310 (22,6%; 95_{CI} 21,47-23,73), L_{1C} – 304 (22,2%; 95_{CI} 21,08-23,32). Loturile de pacienți au fost omogene după structură și vârstă. Toți copiii au fost înrolați în studiu la vârsta de 1–3 luni și au fost urmăriți până la 60 (48 ± 12) luni. Distribuirea după gradul de severitate a LCP a permis evaluarea și evidențierea particularităților demografice, clinico-evolutive și predictive ale TR ale SNC la etape timpurii.

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

Interogarea părinților și datele din fișele de ambulatoriu au oferit informații importante privind anamneza în cazurile copiilor supravegheați. Toate datele au fost înregistrate în anchete speciale

(vezi anexa 1). S-a efectuat examenul clinic, care a evidențiat anomalii ale statusului neurologic la copiii cu LCP. Diagnosticul a fost confirmat pe baza examenelor paraclinice. Rezultatele obținute în cadrul investigațiilor clinico-paraclinice au constituit criteriul de apreciere a TR ale SNC.

Evaluarea mediului de reședință (rural, urban) nu a fost un scop al studiului dat, deoarece importanța acestuia nu este relevantă. Grupurile analizate au fost repartizate în felul următor: din localitățile urbane au fost incluși 786 (57,4%; 95_{CI} 56,06-58,74) copii, iar din cele rurale – 584 (42,6%; 95_{CI} 41,26-43,94). Nu se observă o diferență între grupuri ($\chi^2=7,41$, $gl=3$, $p>0,05$). Repartiția după sexe a pus în evidență proporția mai mare a băieților – 824 (60,1%; 95_{CI} 58,78-61,42), comparativ cu fetițele – 546 (39,9%; 95_{CI} 38,58-41,22), fără diferență semnificativă statistic între grupuri ($\chi^2=2,89$, $gl=3$, $p>0,05$).

Numărul de copii în familie influențează particularitățile evoluției sarcinii și aspectele îngrijirii copilului. Urmărind anamneza, s-au relevat următoarele aspecte. După numărul de copii în familie, s-a stabilit că în cele cu afectarea SNC preponderent sunt mai puțin de 3 copii. Cea mai mare pondere a familiilor cu un singur copil a revenit L₀ – 188 (56,3%; 95_{CI} 53,59-59,01) cazuri, și numai în L_{1C} o familie era cu 4 copii (figura 3.1) și 5 (1,6%; 95_{CI} 0,87-2,33) familii – cu 3 copii. Diferența semnificativă statistic între loturi a fost la nivelul $\chi^2=24,9$, $gl=9$, $p<0,01$. Prin urmare, se poate rezuma că în familiile cu mai puțini copii, starea de sănătate a acestora este mai bună.

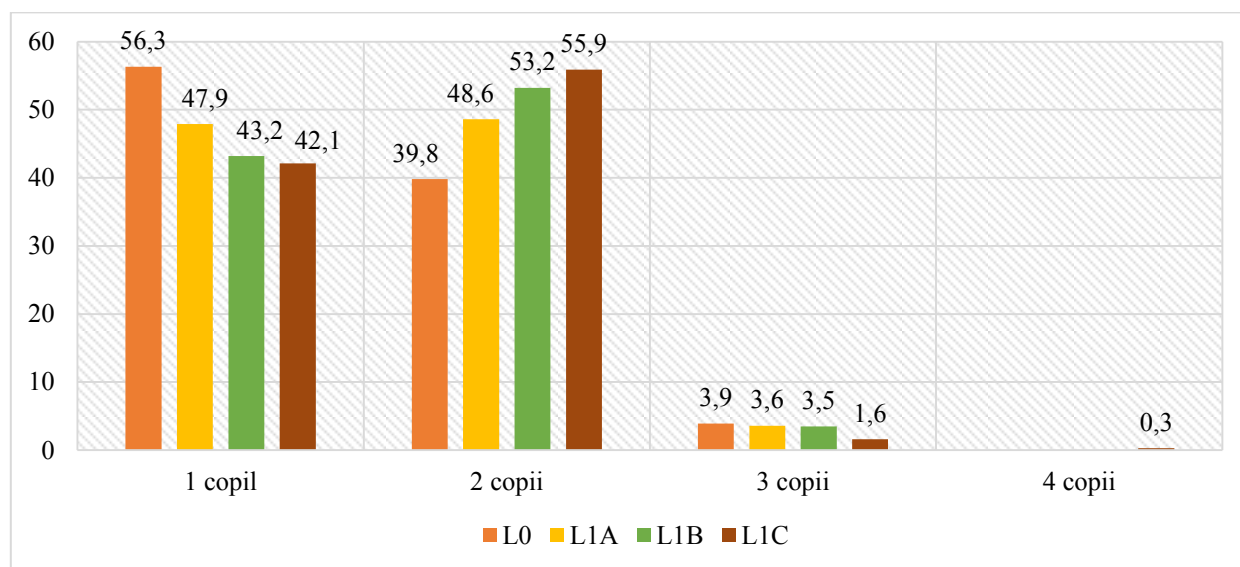


Fig. 3.1. Repartizarea persoanelor incluse în studiu în funcție de numărul de copii în familie (%)

Prezența în familie a copiilor născuți bolnavi (cu o patologie genetică, cromozomială sau neurodegenerativă) poate majora riscul îmbolnăvirii viitorilor descendenți. În studiul nostru aceste

date sunt ne semnificative – 10 (0,7%; 95_{CI} 0,47-0,93) cazuri, fără o diferență semnificativă statistic între loturi ($p>0,05$). Același tablou îl putem observa și cu privire la prezența maladiilor incurabile în familie (printre care și PC) – 12 (0,9%; 95_{CI} 0,65-1,15) cazuri. Deși mai mult de jumătate din aceste cazuri fac parte din L_{1C}, diferență semnificativă statistic între grupuri nu există ($\chi^2=6,62$, $gl=3$, $p>0,05$).

Factorul de vârstă a mamei este una dintre condițiile care influențează starea de sănătate a copilului. Conform datelor unor studii, copiii născuți de la mame foarte tinere (14–18 ani) sau cu vârsta de peste 40 de ani prezintă un risc major de dezvoltare a problemelor neurologice. Vârsta medie a mamelor, copiii cărora au fost incluși în studiu, a fost de 24,7 (95_{CI} 24,63-24,77) ani (minimum – 19 ani, maximum – 37 ani), iar a taților – de 26,9 (95_{CI} 26,82-26,98) (minimum – până la 19 ani, maximum – 38 ani). Diferența statistic autentică între loturi lipsește ($p>0,05$). Mame tinere (până la 19 ani) s-au înregistrat în L_{1B} – 23 (7,4%; 95_{CI} 5,91-8,89) cazuri; în L_{1C} – 49 (16,1%; 95_{CI} 13,99-18,21) cazuri; mame de 37 ani: în L_{1B} – 18 (5,8%; 95_{CI} 4,47-7,13) cazuri și în L_{1C} – 34 (11,2%; 95_{CI} 9,39-13,01) cazuri.

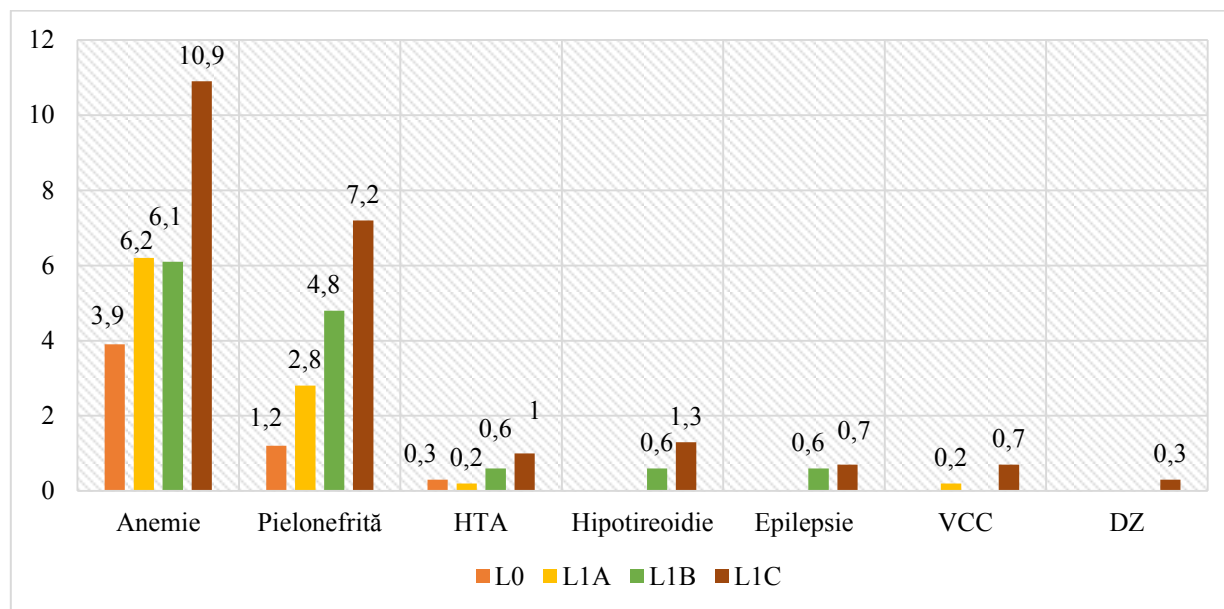
Starea socioeconomică familială de asemenea influențează sănătatea copilului. Conform datelor studiului nostru, starea materială a familiei care putea avea influențe asupra sarcinii și dezvoltării ulterioare a copilului a fost în majoritatea (1166 – 85,1%; 95_{CI} 84,14-86,06) cazurilor satisfăcătoare – 650 (47,4%; 95_{CI} 46,05-48,75), bună – 340 (24,8%; 95_{CI} 23,63-25,97) și foarte bună – 176 (12,8%; 95_{CI} 11,9-13,7). O stare materială nesatisfăcătoare a fost menționată în 204 (14,9%; 95_{CI} 13,94-15,86) cazuri. După starea materială a familiei se poate observa că în L₀ ponderea stării nesatisfăcătoare este cea mai mică – 3 (0,9%; 95_{CI} 0,4-1,4) cazuri, în L_{1A} – 14 (3,3%; 95_{CI} 2,43-4,17), în L_{1B} – 58 (18,7%; 95_{CI} 16,49-20,91) și în L_{1C} – 129 (42,4%; 95_{CI} 39,57-45,23) cazuri ($\chi^2=18,4$, $gl=9$, $p<0,05$). Astfel, putem afirma că condițiile materiale ale familiei au un rol semnificativ în dezvoltarea maladiilor neurologice.

Tabelul 3.1. Repartizarea părinților în funcție de ocupație și lotul de studiu (abs., %)

Ocupația	L _{1A} (n=422)		L _{1B} (n=310)		L _{1C} (n=304)		L ₀ (n=334)		Total (n=1370)	
	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%
Bugetar	73	17,3±1,8	48	15,5±2,05	32	10,5±1,76	66	19,8±2,18	219	16,0±0,99
Businessman	30	7,1±1,25	30	9,7±1,68	16	5,3±1,28	50	15,0±1,95	126	9,2±0,78
Funcționar	44	10,4±1,5	40	12,9±1,9	31	10,2±1,74	39	11,7±1,76	154	11,2±0,9
Muncitor	195	41,5±2,4	125	40,3±2,8	114	37,5±2,8	171	51,2±2,7	605	44,2±1,3
Șomer	45	21,3±1,9	58	18,7±2,21	104	34,2±2,72	3	0,9±0,52	210	15,3±0,9
Gastarbeiter	10	2,4±0,74	9	2,9±1,0	7	2,3±0,86	5	1,5±0,66	31	2,3±0,4

Noxele profesionale pot influența starea de sănătate a copilului. Profesiunea părinților, nocivitățile la serviciu, în special în cazul mamei, au impact major asupra stării de sănătate a copilului. Aproape jumătate din părinții copiilor incluși în studiu profesiază în calitate de muncitori – 605 (44,2%; 95_{CI} 42,86-45,54) cazuri, fără diferență semnificativă statistic în ceea ce privește profesiunile deținute ($\chi^2=14,2$, $gl=15$, $p>0,05$). Observăm o concordanță între ponderea părinților care nu lucrează – 210 (15,3%; 95_{CI} 14,33-16,27) – și a celor care au menționat o stare materială nesatisfăcătoare a familiei – 204 (14,9%; 95_{CI} 13,94-15,86) (tabelul 3.1).

Pentru sănătatea viitorilor copii are o mare importanță starea de sănătate a părinților până la conceperea fătului, îndeosebi cea a mamei. Astfel, s-au autoapreciat drept sănătoase 1249 (91,2%; 95_{CI} 90,43-91,97) femei, cea mai mare pondere fiind printre mamele copiilor din L₀ – 317 (94,9%; 95_{CI} 93,7-96,1), iar cea mai mică printre mamele copiilor din L_{1C} – 258 (84,9%; 95_{CI} 82,84-86,96) femei ($\chi^2=22,0$, $gl=3$, $p<0,001$). Astfel, 46 (15,1%; 95_{CI} 13,04-17,16) mame ale copiilor din L_{1C} se considerau bolnave înainte de sarcină.



Notă: HTA – hipertensiune arterială, VCC – viciu cardiac congenital, DZ – diabet zaharat.

Fig. 3.2. Ratele maladiilor suportate de mame până la conceperea fătului în loturile de studiu (%)

Cel mai frecvent întâlnită problemă de sănătate a mamelor s-a dovedit a fi anemia, de care au suferit 91 (6,6%; 95_{CI} 5,9-7,3) femei, urmată de pielonefrită – 53 (3,9%; 95_{CI} 3,4-4,4) femei, alte maladii (inclusiv EP) s-au întâlnit foarte rar, până la un procent cazuri (figura 3.2). Astfel, se poate remarca că mamele copiilor din L_{1C} au suportat cele mai multe patologii. Tații copiilor incluși în

studiu au fost sănătoși, excepție – un caz din L_{1C} și unul din L₀, tablou nesustținut, însă de o autenticitate statistică (0,1%; 95_{CI} 0-0,2; $p>0,05$).

Afecțiuni genetice în familie a menționat doar o familie din cele incluse în studiu, copilul căroră a fost încadrat în L_{1C} (0,07%; 95_{CI} 0-0,14; $p>0,05$). Niciunul dintre subiecții maturi – părinți ai copiilor bolnavi – nu a relatat consangvinitate în familie.

Până la nașterea copilului, 76 (5,5%; 95_{CI} 4,88-6,12) mame au avut întreruperi de sarcină (avorturi). 62 (81,58%; 95_{CI} 77,15-86,05) dintre ele, care reprezentau copiii din L_{1C}, au menționat că procedura li s-a propus din cauze medicale, iar 14 (18,42%; 95_{CI} 13,95-22,87) au efectuat procedura din propria dorință.

Factorii toxici și fizici antenatali joacă un rol negativ în dezvoltarea fătului și în sănătatea ulterioară a copilului. La factori toxici s-au atribuit și deprinderile dăunătoare (alcoolismul, tabagismul, utilizarea drogurilor). S-a stabilit că mai mult de un sfert din părinți fumează – 397 (29,0%; 95_{CI} 27,8-30,2) cazuri, 24 (1,8%; 95_{CI} 1,4-2,2) părinți suferă de alcoolism, iar 17 (1,2%; 95_{CI} 0,9-1,5) utilizează droguri. Acțiunilor chimicalelor au fost supuse 6 (0,4%; 95_{CI} 0,2-0,6) persoane, radiațiilor – 2 (0,1%; 95_{CI} 0-0,2) persoane.

Analizând acțiunea factorilor nocivi în loturile de studiu, am stabilit o diferență semnificativă statistic doar referitor la răspândirea tabagismului între grupuri, cel mai puțin afectați fiind părinții copiilor sănătoși – 49 (14,7%; 95_{CI} 12,8-16,6) cazuri, iar cel mai mult afectați fiind părinții copiilor din L_{1C} – 128 (42,1%; 95_{CI} 39,3-44,9) cazuri ($\chi^2=61,7$, $gl=3$, $p<0,001$). Astfel, se confirmă influența nocivă a tabagismului asupra sistemului nervos al copilului.

Odată cu survenirea sarcinii, a fost pusă întrebarea cu privire la starea de sănătate a viitoarelor mame în această perioadă, îndeosebi după concepere (în timpul sarcinii). S-a constatat că mai puțin de jumătate din viitoarele mame – 624 (45,5%; 95_{CI} 44,2-46,8) – nu au prezentat niciun caz de îmbolnăvire în timpul sarcinii. Printre maladiile mai frecvent suportate au fost menționate anemiile – 533 (38,9%; 95_{CI} 37,58-40,22) cazuri și pielonefritele – 216 (15,8%; 95_{CI} 14,8-16,8) cazuri, urmând: hipertensiunea arterială, hipotiroidia, diabetul zaharat, epilepsiile, viciile cardiace congenitale etc. Analiza stării de sănătate a mamelor copiilor din loturile de studiu în perioada gravidității demonstrează unele diferențe cu privire la maladiile suportate (tabelul 3.2).

Mamele cu copiii sănătoși au menționat cele mai puține cazuri de îmbolnăvire în timpul sarcinii. Cu excepția diabetului zaharat și a viciilor cardiace congenitale, toate maladiile prezintă diferențe statistic semnificative între loturile de studiu. Este de menționat că în 6 (0,4%; 95_{CI} 0,2-

0,6) cazuri la femei s-au dezvoltat concomitent câte 3 maladii și în 112 (8,2%; 95_{CI} 7,5-8,9) cazuri – câte 2 maladii.

Cele mai multe probleme de sănătate în timpul sarcinii le-au avut mamele din L_{1C} – 228 (75,0%; 95_{CI} 72,52-77,48), după care au urmat mamele din L_{1B} – 197 (63,5%; 95_{CI} 60,77-66,23), apoi cele din L_{1A} – 246 (58,3%; 95_{CI} 55,9-60,7) cazuri. Mamele din L₀ au fost practic sănătoase, 51 (15,3%; 95_{CI} 13,3-17,3) au prezentat anemie de gradul I, iar 25 (7,5%; 95_{CI} 6,1-8,9) – pielonefrită (tabelul 3.2).

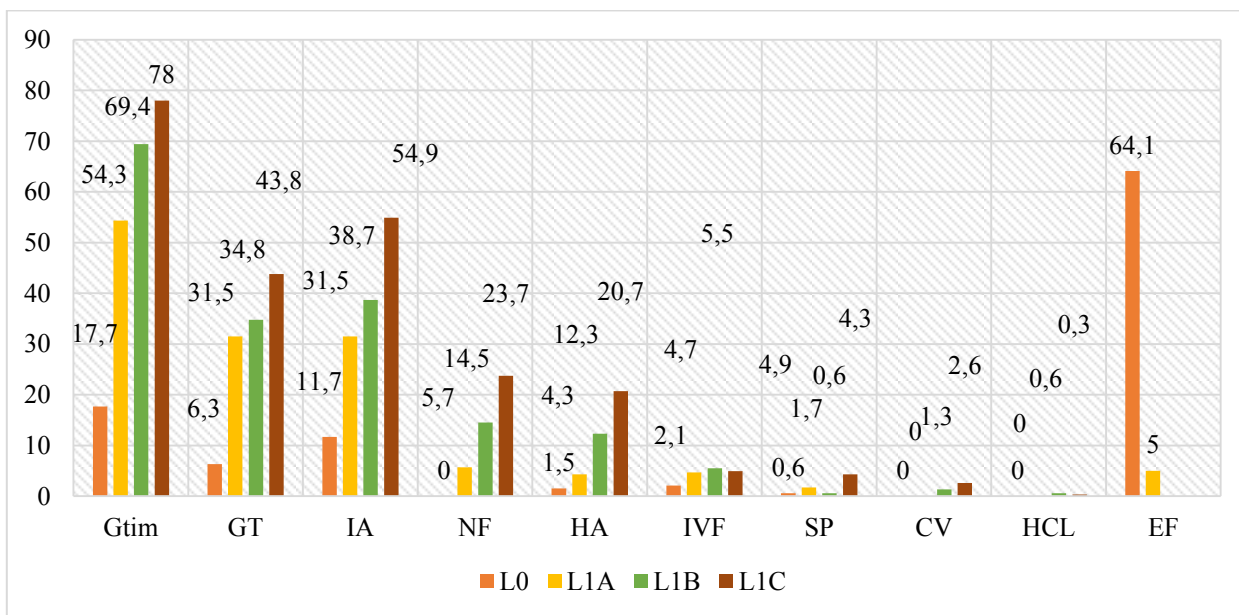
Tabelul 3.2. Boli asociate în timpul sarcinii la mamele copiilor din loturile studiate (abs., %)

Boli asociate	L _{1A} (n=422)		L _{1B} (n=310)		L _{1C} (n=304)		L ₀ (n=334)		χ^2 , gl=3
	Abs.	P $\pm$ ES,%	Abs.	P $\pm$ ES,%	Abs.	P $\pm$ ES,%	Abs.	P $\pm$ ES,%	
Sănătoase	176	41,7 $\pm$ 2,4	113	36,5 $\pm$ 2,7	76	25,0 $\pm$ 2,5	259	77,5 $\pm$ 2,3	$\chi^2=202,0$; $p<0,001$
Anemie	174	41,2 $\pm$ 2,4	139	44,8 $\pm$ 2,8	169	55,6 $\pm$ 2,8	51	15,3 $\pm$ 2,0	$\chi^2=82,6$; $p<0,001$
Pielonefrită	65	15,4 $\pm$ 1,8	47	15,2 $\pm$ 2,0	79	26,0 $\pm$ 2,5	25	7,5 $\pm$ 1,4	$\chi^2=41,3$; $p<0,001$
Hipertensiune arterială	14	3,3 $\pm$ 0,9	24	7,7 $\pm$ 1,5	24	7,9 $\pm$ 1,5	6	1,8 $\pm$ 0,7	$\chi^2=20,1$; $p<0,001$
Hipotiroidie	10	2,4 $\pm$ 0,7	8	2,6 $\pm$ 0,9	16	5,3 $\pm$ 1,3	-	-	$\chi^2=18,3$; $p<0,001$
Diabet zaharat	4	0,9 $\pm$ 0,5	1	0,3 $\pm$ 0,3	3	1,0 $\pm$ 0,6	1	0,3 $\pm$ 0,3	$\chi^2=2,24$; $p>0,05$
Convulsii	-	-	3	1,0 $\pm$ 0,6	5	1,6 $\pm$ 0,7	-	-	$\chi^2=11,1$; $p<0,05$
Viciu cardiac	-	-	1	0,3 $\pm$ 0,3	2	0,7 $\pm$ 0,5	-	-	$\chi^2=7,02$; $p>0,05$

Evoluția sarcinii este unul dintre factorii determinanți pentru sănătatea viitorului copil. Sarcina a avut o evoluție fiziologică la 235 (17,2%; 95_{CI} 16,2-18,2) femei, majoritatea fiind mame ale copiilor din L₀ – 214 (15,6%; 95_{CI} 14,62-16,58). Cea mai frecventă problemă care a cauzat o evoluție patologică a sarcinii a fost gestoza timpurie – 740 (54%; 95_{CI} 52,65-55,35) cazuri, urmată de iminența de avort – 459 (33,5%; 95_{CI} 32,22-34,78) cazuri și gestoza tardivă – 333 (24,3%; 95_{CI} 23,14-25,46) cazuri (figura 3.3).

Frecvența evoluției patologice a sarcinii a fost mai mare în L_{1B} și L_{1C}. Gestoza timpurie s-a întâlnit la 237 (78,0%; 95_{CI} 75,6-80,4) mame din L_{1C} și la 215 (69,4%; 95_{CI} 66,8-72) mame din L_{1B}, iar gestoza tardivă – la 133 (43,8%; 95_{CI} 40,95-46,65) mame din L_{1C} și 108 (34,8%; 95_{CI} 32,09-37,51) mame din L_{1B}. Iminența de avort a fost o problemă întâlnită cu o frecvență crescută la mamele copiilor din L_{1C} – 167 (54,9%; 95_{CI} 52-57,8) și L_{1B} – 120 (38,7%; 95_{CI} 35,9-41,5). 133

(31,5%; 95_{CI} 29,2-33,8) cazuri s-au întâlnit printre mamele copiilor din L_{1A} (figura 3.3). Totodată, 141 (10,3%; 95_{CI} 9,48-11,12) nefropatii au fost comune: în L_{1C} – 72 (23,7%; 95_{CI} 21,3-26,1) cazuri, L_{1B} – 45 (14,5%; 95_{CI} 12,5-16,5) și L_{1A} – 24 (5,7%; 95_{CI} 4,57-6,83) cazuri. Hipertensiunea arterială – 124 (9,1%; 95_{CI} 8,32-9,88) s-a întâlnit în L_{1A} – 18 (4,3%; 95_{CI} 3,3-5,3) cazuri, L_{1B} – 38 (12,3; 95_{CI} 10,4-14,2), L_{1C} – 63 (20,7%; 95_{CI} 18,4-23) cazuri. Celelalte probleme s-au întâlnit într-un număr minor, în special în L_{1C} și L_{1B}.



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

Fig. 3.3. Frecvența problemelor care au determinat evoluția patologică a sarcinii la mamele copiilor incluși în studiu (n=1370, %)

Deoarece eșantionul de studiu este format din patru loturi, este important să evaluăm cauzele ce au determinat sarcina patologică în fiecare subgrup. Astfel, am observat diferențe statistic semnificative între grupuri la următorii factori cu rol determinant în evoluția patologică a sarcinii: gestoza timpurie, iminența de avort, gestoza tardivă, nefropatia, hipertensiunea arterială, supraponderabilitatea, convulsiile etc. (Tabelul A11.1, vezi Anexa 11).

În cadrul analizei curente subliniem că media de cauze ce au influențat patologic sarcina este de $1,4 \pm 0,03$ cauze cu valoare maximă – 6 factori. Structura numărului de cauze este redată schematic în figura 3.4. Rata cauzelor nocive care au influențat sarcina a avut o frecvență mai mare la copiii din L_{1C} (2, 3 și mai multe cauze).

Printre factorii externi care influențează evoluția sarcinii pot fi nominalizați: regimul de viață suprasolicitant, activitatea fizică redusă, căzături și traumatisme, alimentația incorectă. Aceste cauze pot fi evitate, iar acțiunea lor poate fi diminuată.

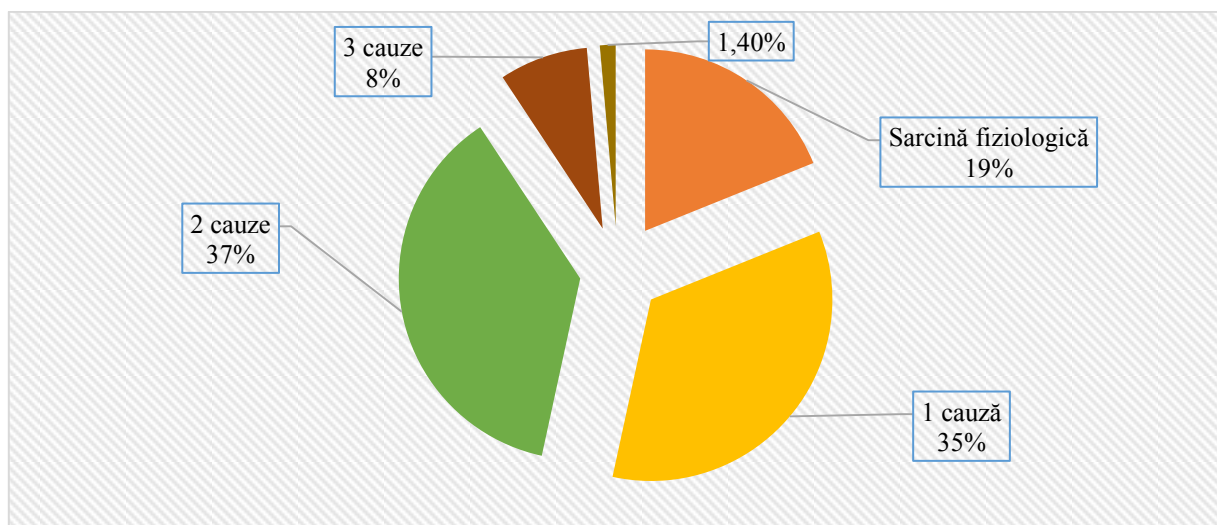


Fig. 3.4. Structura numărului de cauze care au influențat evoluția patologică a sarcinii la mamele copiilor incluși în studiu (%)

Alimentația incorectă, care a fost menționată de 244 (17,8%; 95_{CI} 16,8-18,8) femei, cu cea mai mare pondere la mamele copiilor din L_{1A} – 93 (22%; 95_{CI} 20-24) cazuri și cea mai mică la mamele din L₀ – 36 (10,8%; 95_{CI} 9-12,5) cazuri ($\chi^2=16,8$, gl=3, $p<0,001$), la fel s-a întâlnit frecvent. Un regim de viață suprasolicitant în timpul sarcinii au avut 193 (14,1%; 95_{CI} 13,2-15) femei. Cea mai mare pondere a acestui factor agravant s-a înregistrat la mamele din L_{1A} – 76 (18%; 95_{CI} 16,1-19,9) cazuri, iar cea mai mică – la cele din L₀ – 31 (9,3%; 95_{CI} 7,7-10,9) cazuri ($\chi^2=11,9$, gl=3, $p<0,01$). O activitate fizică redusă, care poate duce la supraponderabilitate și la alte cauze care agravează evoluția sarcinii, a fost prezentă la 81 (5,9%; 95_{CI} 5,3-6,5) femei, cu cea mai mare pondere la mamele din L_{1C} – 29 (9,5%; 95_{CI} 7,8-11,2) cazuri și cea mai mică la cele din L₀ – 9 (2,7%; 95_{CI} 1,8-3,6) cazuri ($\chi^2=15,2$, gl=3, $p<0,01$). Traumatisme în timpul sarcinii au suferit 22 (1,6%; 95_{CI} 1,3-1,9) femei. Cea mai mică pondere a traumatismelor s-a înregistrat printre mamele din L₀ – 2 (0,6%; 95_{CI} 0,2-1,0) cazuri, iar cea mai mare pondere – printre mamele din L_{1C} – 12 (3,9%; 95_{CI} 2,8-5,0) cazuri ($\chi^2=14,6$, gl=3, $p<0,01$).

Prin urmare, cel mai favorabil a evoluat sarcina la mamele copiilor sănătoși, ceea ce confirmă faptul că tipul de evoluție a sarcinii și noxele influențează gradul de afectare ulterioară a sănătății copilului.

Analiza antecedentelor fetale demonstrează că mișcări necorespunzătoare termenului sarcinii și etapei de dezvoltare a fătului s-au înregistrat în 157 (11,5%; 95_{CI} 10,6-12,4) cazuri. Dintre acestea, 76 (5,5%; 95_{CI} 4,9-6,1) cazuri de mișcări excesive și 81 (5,9%; 95_{CI} 5,3-6,5) de mișcări întârziate sau lente. Mișcările lente semnifică o suferință intrauterină cronică, iar mișcările excesive – prezența unei activități paroxismice. La acest compartiment, rezultatele cele mai bune de asemenea au fost înregistrate în lotul de copii sănătoși, cu o diferență semnificativă statistic ($\chi^2=122$, $gl=3$, $p<0,001$) (tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Tipul mișcărilor fetușilor în loturile de studiu (abs., %)

Tipul mișcărilor	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, %
MÎ	4	0,9±0,5	3	1,0±0,6	6	2,0±0,8	3	0,9±0,5
ML	9	2,1±0,7	17	5,5±1,3	35	11,5±1,8	4	1,2±0,6
ME	11	2,6±0,8	22	7,1±1,5	42	13,8±2,0	1	0,3±0,3
MN	398	94,3±1,1	268	86,5±1,9	221	72,7±2,6	326	97,6±0,8

Notă: MÎ – mișcări întârziate, ML – mișcări lente, ME – mișcări excesive, MN – mișcări normale

Hipoxie intrauterină au suferit 982 (71,7%; 95_{CI} 70,48-72,92) copii, cu o diferență considerabilă și statistic autenticată între copiii care au dezvoltat ulterior LCP – 974 (71,1%; 95_{CI} 69,88-72,32) cazuri și cei sănătoși – 8 (2,4%; 95_{CI} 1,56-3,24) cazuri ($p<0,001$). Următoarea problemă antenatală după frecvență a fost ruperea prematură a membranelor, care s-a produs în 270 (19,7%; 95_{CI} 18,6-20,8) sarcini, cu prevalare la mamele copiilor ulterior bolnavi – 256 (24,7%; 95_{CI} 23,36-26,04) cazuri, pe când la cei sănătoși acest accident antenatal s-a înregistrat numai în 14 (4,2%; 95_{CI} 3,1-5,3) cazuri ($p<0,001$). Patologiile placentei în special au exprimat suferința hipoxică intrauterină. Diferite patologii ale cordonului ombilical (procidența sau circularea, cordon scurt etc.) au raportat 234 (17,1%; 95_{CI} 16,08-18,12) mame, dintre care majoritatea mame ale copiilor bolnavi – 217 (20,9%; 95_{CI} 19,6-22,2) cazuri, 17 (5,1%; 95_{CI} 3,9-6,3) cazuri fiind înregistrate la mamele copiilor sănătoși ($p<0,001$) (tabelul 3.4).

Intervențiile laborioase în timpul travaliului pot provoca unele probleme de sănătate la copii. A fost necesar a interveni în timpul travaliului în 35 (2,6%; 95_{CI} 2,17-3,03) cazuri, majoritatea la copiii care au prezentat mai târziu tulburări neurologice – 34 (3,3%; 95_{CI} 2,75-3,85) cazuri și doar într-un singur caz la un copil sănătos ($p<0,001$).

Deși într-un număr mic, malpozițiile fetale, de asemenea, s-au întâlnit mai frecvent la copiii cu tulburări neurologice – 32 (3,1%; 95_{CI} 2,56-3,64) cazuri, față de cei sănătoși, fiind înregistrate doar 2 (0,6%; 95_{CI} 0,2-1) cazuri ($p<0,001$).

Sarcina gemelară, care poate duce la unele probleme de sănătate din cauza hipoxiei sau a altor curențe, a fost înregistrată în 25 (1,8%; 95_{CI} 1,44-2,16) cazuri, cu preponderență la copiii care ulterior s-au îmbolnăvit – 24 (2,3%; 95_{CI} 1,8-2,8) cazuri ($p<0,001$) (tabelul 3.4). Datele cu privire la antecedentele perinatale privind fătul sunt redată în tabelul A11.1.

Tabelul 3.4. 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 timpul travaliului, MF – malpoziții fetale, SG – sarcină gemelară.

Nu mai puțin importante sunt afecțiunile postnatale. Asfixie postnatală de diferit grad au suportat 535 (39,1%; 95_{CI} 37,78-40,42) n.n., ponderea acestui factor agravant fiind mai mare printre copiii care au dezvoltat ulterior tulburări neurologice – 533 (51,4%; 95_{CI} 49,85-52,95) cazuri. Numai 2 (0,6%; 95_{CI} 0,18-1,02) cazuri au fost în L₀ și este important de menționat că asfixia a fost de gradul I. Diferența semnificativă statistic între grupuri – la nivelul $p<0,001$ (tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Prezența asfixiei postnatale la nou-născuți în loturile de studiu (abs., %)

Factorul agravant	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, %
AS gr. I	100	23,7±2,1	121	39,0±2,77	64	21,1±2,34	2	0,6±0,42
AS gr. II	1	0,2±0,2	61	19,7±2,26	119	39,1±2,8	-	-
AS gr. III	-	-	-	-	67	22,0±2,38	-	-
FAP	321	76,1±2,1	128	41,3±2,8	54	17,8±2,2	332	99,4±0,42

Notă: gr. – grad, AS gr. I – asfixie gr. I, AS gr. II – asfixie gr. II, AS gr. III – asfixie gr. III, FAP – fără asfixie perinatală.

În scopul depistării unei relații între gradul de asfixie la naștere și gradul tulburărilor neurologice ulterioare, a fost efectuată analiza de corelație. A fost stabilită o corelație directă

puternică ($r_{xy}=0,714$). Astfel, se poate afirma că gravitatea asfixiei postnatale condiționează direct gravitatea tulburărilor neurologice.

Traumatism perinatal asociat au suportat 235 (17,2%; 95_{CI} 16,18-18,22) nou-născuți (date retrospective), cea mai mare pondere fiind în L_{1C} – 172 (56,6%; 95_{CI} 53,76-59,44) cazuri, tot ei fiind traumatizați cel mai grav (date colectate din extrasele de boală). Diferența semnificativă statistic între loturi – la nivelul $p<0,001$ (tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Prezența TPA asociat cu HI la n.n. în loturile de studiu (abs., %)

Factorul agravant	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, %
TPA	17	4,0±0,96	46	14,8±2,02	172	56,6±2,84	-	-
FTP	405	96,0±1,0	264	85,2±2,0	132	43,4±2,8	334	98,2±0,7

Notă: TPA – traumatism perinatal asociat, FTP – fără traumatism perinatal.

Asocierea traumatismului perinatal la copiii cu HI semnifică faptul că n.n. cu astfel de probleme sunt mai vulnerabili la procesul nașterii; de asemenea, leziunile netraumatice pot fi eronat interpretate ca fiind traumatice, de fapt, acești copii pot prezenta AVCI în urma leziunilor HI.

Starea copilului imediat după naștere, ce reflectă tangențial și impactul antecedentelor prenatale și postnatale descrise mai sus, a fost apreciată conform scorului Apgar, fiind evaluată condiția fizică a n.n. Un copil care obține nota 7 sau mai mult la 1 minut după naștere este considerat a avea o stare de sănătate bună în general, iar valoarea scorului mai mică de nota 3 ne vorbește despre starea critică a copilului. Vom menționa însă că acest scor nu poate prezice starea de sănătate pe termen lung, comportamentul și starea lui intelectuală.

Tabelul 3.7. Valoarea scorului Apgar al n.n. apreciat la 1 și 5 minute după naștere (abs., %)

Starea copilului	Scorul Apgar la 1 minut			Scorul Apgar la 5 minute			Testul Wilcoxon
	M±ES	Min	Max	M±ES	Min	Max	
Gradul I	6,7±0,03	5	7	7,9±0,02	5	9	$z=17,504$ $p<0,001$
Gradul II	4,4±0,04	4	6	6,1±0,03	4	8	$z=15,137$ $p<0,001$
Gradul III	2,4±0,04	1	4	4,5±0,05	2	6	$z=14,913$ $p<0,001$
Sănătos	7,7±0,04	7	9	8,6±0,04	7	10	$z=15,358$ $p<0,001$
Total	5,4±0,06	1	9	6,9±0,05	2	10	$z=31,506$ $p<0,001$

Astfel, la 1 minut după naștere, scorul mediu Apgar integral a constituit 5,4±0,1 puncte, cu valoarea minimă 1 și maximă 9 puncte. Cea mai mică medie a scorului Apgar a fost înregistrată în

L_{1C} – 2,4 (95_{CI} 2,36-2,44) puncte, iar cea mai mare în L_0 – 7,7 (95_{CI} 7,66-8,36) puncte. Peste 5 minute după naștere, valoarea medie a scorului Apgar a crescut comparativ cu perioada imediată după naștere, media eșantionului fiind de 6,9 (95_{CI} 6,85-6,95) puncte, cu valori cuprinse între 2 și 10 puncte. Ca și în cazul datelor înregistrate la 1 minut, cel mai mic scor mediu peste 5 minute a fost înregistrat în L_{1C} – 4,5 (95_{CI} 4,45-4,55) puncte, iar cel mai înalt în L_0 – 8,6 (95_{CI} 8,56-8,64) puncte (tabelul 3.7).

Au fost înregistrați parametrii antropometrici la naștere: greutatea și perimetrul cranian. Greutatea medie a copiilor incluși în studiu a fost de 3381,5 (95_{CI} 3368,8-3394,2) grame, copiii din L_{1C} având cea mai mică medie de grup – 3300,4 (95_{CI} 3264,7-3336,1) grame. Perimetrul cranian mediu la copiii luați în studiu a fost de 33,7 (95_{CI} 33,68-33,72) cm, cu cea mai mică valoare medie la copiii din L_{1C} – 33,4 (95_{CI} 33,32-33,48) cm. Diferența semnificativă statistic între loturi pentru ambii parametri antropometrici – la nivelul $p < 0,001$ (tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Parametrii antropometrici la naștere ai copiilor incluși în studiu (abs., %)

Indicii	L_{1A} (n=422)	L_{1B} (n=310)	L_{1C} (n=304)	L_0 (n=334)	P
Greutatea corporală la naștere (grame)	3374,6±18,3	3517,1±28,7	3300,4±35,7	3335,2±17,1	F=16,432; $p < 0,001$
Perimetrul cranian la naștere (cm)	33,8±0,03	33,8±0,04	33,4±0,08	33,8±0,03	F=17,280; $p < 0,001$

Greutatea ponderală a copiilor din L_0 și L_{1A} a variat între 3000 și 4200 grame, doar 17 (4%; 95_{CI} 3,04-4,96) copii din L_{1A} s-au născut cu greutatea ponderală între 4200 și 5800 grame. 19 (6,1%; 95_{CI} 4,74-7,76) copii din L_{1B} s-au născut cu masa corporală între 4200 și 6000 grame, greutatea mare fiind motivul afectării copiilor în timpul nașterii. De asemenea, 27 (8,7%; 95_{CI} 7,1-10,3) copii din L_{1B} s-au născut cu VG 37–38 săptămâni, cu masa corporală între 2600 și 2900 grame. 18 (5,8%; 95_{CI} 4,47-7,13) copii din aceștia s-au născut cu asfixie și hemoragie intracerebrală de grad ușor – 13 (4,2%; 95_{CI} 3,06-5,34) și moderat – 5 (1,6%; 95_{CI} 0,88-2,32) (tabelul 3.8).

Făcând analiza copiilor din L_{1C} , observăm următoarele rezultate: 120 (39,5%; 95_{CI} 36,7-42,3) s-au născut cu greutatea corporală între 2500 și 2900 grame. Restul copiilor – 179 (58,9%; 95_{CI} 56,08-61,72) – s-au născut cu VG >38 săptămâni, cu 3000-4200 grame. Un număr mic de copii – 5 (1,6%; 95_{CI} 0,87-2,33) – s-au născut cu greutatea corporală >4200 grame, la VG >40 săptămâni.

Din tabelul de mai jos observăm că copii născuți cu VG 37–38 săptămâni s-au determinat în special în L_{1C} , iar cei cu supratermen (VG >40 săptămâni) – în L_{1A} și L_{1B} (tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. 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

Suferința antenatală și perinatală provoacă tulburări structurale sau funcționale ale sistemului nervos (determinate de o serie de leziuni ce acționează în viața intrauterină). Hipoxia, asfixia și trauma natală, precum și nașterea în perioada critică (VG 37–38 și >40 săptămâni), joacă un rol considerabil în apariția patologiei obstetrice. Patologia prenatală sensibilizează sistemul nervos al copilului, afectând răspunsul n.n. la stresul nașterii și adaptarea la viața extrauterină. De asemenea, factorii prenatali pot influența puternic aspectul clinic și prognosticul bolilor perinatale și postnatale. Patologiile determinate din perioada perinatală sunt EN HI, traumatismul obstetrical și complicațiile sale. Îndată după naștere și în perioada de n.n. (primele de 28 zile după naștere), mulți copii pot fi suspectați pentru afectarea SNC prin prezența la ei a unor semne neurologice de alertă.

Simptomele clinice apărute la naștere care pot sugera prezența unei suferințe neurologice sunt următoarele: inapetență, dereglări de sucțiune, tulburări de respirație și cardiovasculare, modificarea colorației tegumentelor, tulburări de tonus muscular, iritabilitate cerebrală, strabism convergent, nistagmus, convulsii neonatale, dereglări de conștiență etc. Aceste semne servesc drept criteriu pentru aprecierea intensității gradului de suferință a SNC și evocă necesitatea înrolării copilului în grupe de urmărire pentru probleme neurologice. Simptomele ce reflectă detresă respiratorie, suferință cardiovasculară etc. la fel pot fi sugestive pentru suferința SNC și apar în următoarele zile după naștere (date retrospective) (Tabelul A12.1, *vezi anexa 12*).

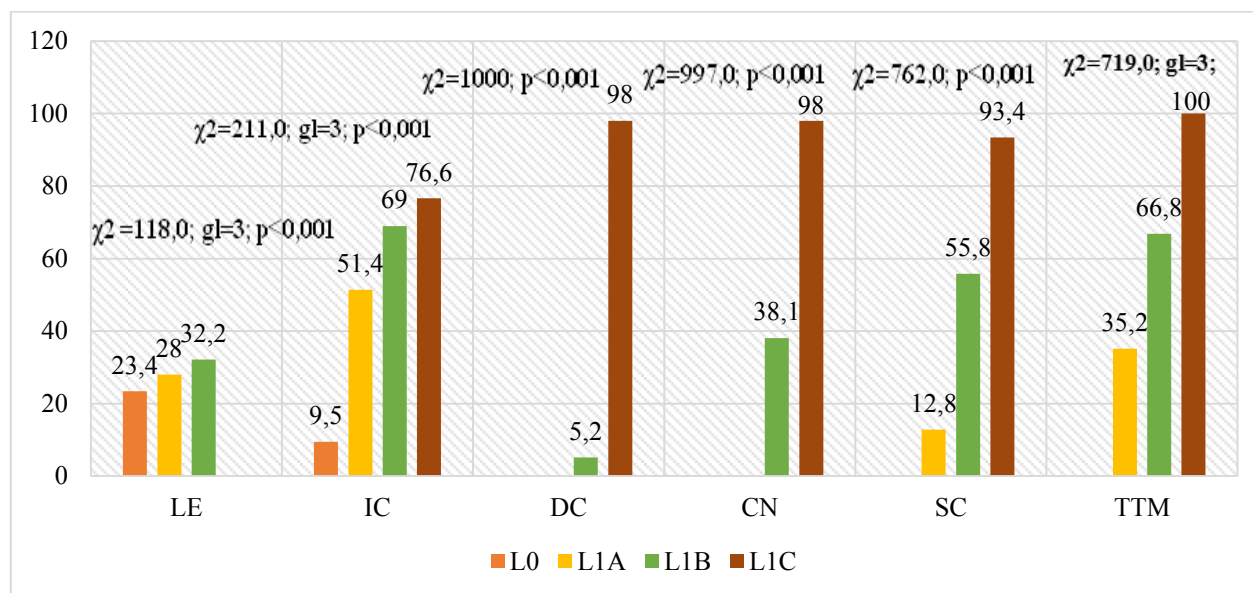
Deseori, patologia neurologică rămâne incertă, pe prim-plan situându-se simptomele de suferință generale, cele mai frecvente manifestări neurologice în această perioadă fiind tulburările de tonus muscular și dereglările de conștiență. În aceste condiții este important să se valorifice etiologia unor astfel de manifestări, totodată este important să se stabilească diagnosticul. Pentru n.n., diagnozele perinatale sunt marcate prin codurile „P” (*vezi anexa 1*). În general, vor exprima stări psihoemoționale modificate, dereglări ale tonusului muscular, convulsii. Aceste diagnoze sunt tranzitorii și exprimă imaturitatea sistemului nervos al n.n., se abordează până la vârsta de 1 lună

(excepțional, mai mult timp), după care vor evolua spre alte diagnoze, în funcție de maturația structurilor creierului și modificarea semiologiei neurologice. Copiii suspecți vor fi evaluați conform unor teste speciale, în cazul nostru – Denver II, apoi vor fi 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

Printre scopurile lucrării au fost: evidențierea manifestărilor clinice primare evocatoare de leziuni cerebrale (în funcție de anamneza perinatală), depistarea semnelor clinice curente, evaluarea diagnosticului și formarea prognosticului TR ale SNC. Au fost cercetați 1370 de pacienți repartizați în felul următor: L_0 – 334 copii „practic sănătoși”, L_{1A} – 422 copii cu LCP de gradul I, L_{1B} – 310 copii cu LCP de gradul II, L_{1C} – 304 copii cu LCP de gradul III. Toți au fost urmăriți de la 1–3 până la 60 (48 ± 12) luni. Nu au fost depistate diferențe semnificative între loturi referitor la repartitia conform vârstei.

Prezența sindroamelor sugestive pentru o afecțiune neurologică a fost importantă pentru suspectarea LCP și categorisirea copiilor în grupuri de urmărire. Simptomele cele mai frecvente în acest sens s-au întâlnit în L_{1C} și sunt expuse în figura 3.5.



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

Fig. 3.5. Sindroamele clinice întâlnite în perioada de n.n., sugestive pentru dezvoltarea TR (%)

Colectarea anamnezei a permis evidențierea factorilor cauzali responsabili de LCP și a riscurilor TR la distanță. Analizând datele de anamneză, s-a constatat că mai mult de jumătate dintre copiii eșantionului general de studiu – 746 (54,5%; 95_{CI} 52,95-55,85) – au provenit din sarcini cu anamneză perinatală nefavorabilă. Au fost apreciați factorii de risc care au survenit anterior sarcinii – 205 (15%; 95_{CI} 14,04-15,96) cazuri, în cursul sarcinii – 973 (71%; 95_{CI} 69,77-72,23) cazuri și în timpul travaliului – 397 (29%; 95_{CI} 27,77-30,23) cazuri (figura 3.6).

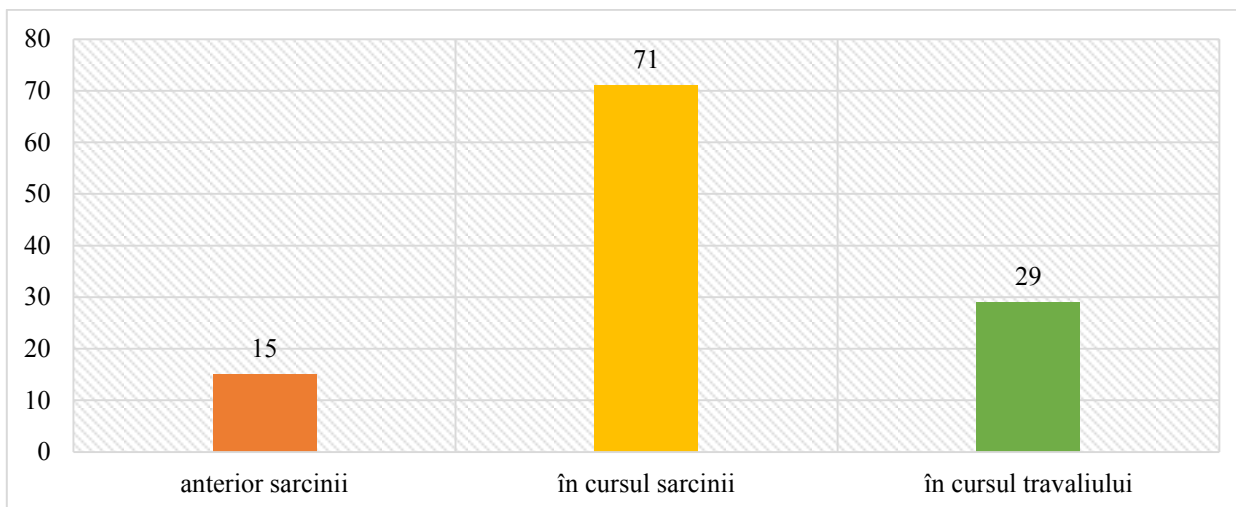
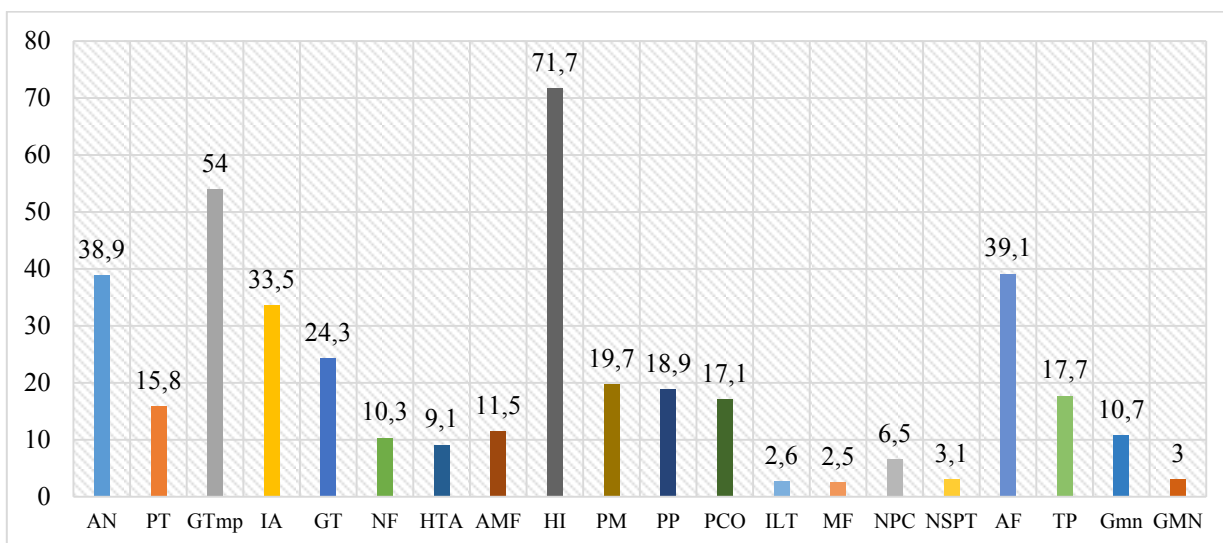


Fig. 3.6. Factori de risc pentru complicații ale SNC în funcție de timp de influență (%)



Notă: AN – anemie în sarcină, PT – pielonefrită, GTmp – gestoză timpurie, IA – iminență de avort, GT – gestoză tardivă, NF – nefropatie, HTA – hipertensiune arterială, AMF – anomalii de mișcare a fătului, HI – hipoxie intrauterină, PM – patologia membranelor (timpurie sau prelungită), PP – patologiile placentei, PCO – patologia cordonului ombilical, ILT – intervenții laborioase în travaliu, MF – malpoziție fetală, SGM – sarcină gemelară, NPC – naștere în perioada critică (37–38 săptămâni), NSPT – naștere la supratermen, AF – asfixie, TP – traumatism perinatal, Gmn – greutate mica la naștere, GMN – greutate mare la naștere.

Fig. 3.7. Factorii nocivi care influențează sănătatea cerebrală a copilului (n=1370, %)

Printre cele mai frecvente probleme întâlnite în sarcină au fost gestoza timpurie – 740 (54%; 95_{CI} 52,65-55,35) cazuri, gestoza tardivă – 333 (24,3%; 95_{CI} 23,1-25,5), anemiile la mamă – 530 (39,4%; 95_{CI} 38,1-40,7) cazuri și pielonefritele – 212 (15,8%; 95_{CI} 14,8-16,8) cazuri. Printre patologiile care au influențat fătul menționăm următoarele: HI – 982 (71,7%; 95_{CI} 70,48-72,92), iminența de avort – 459 (33,5%; 95_{CI} 34,22-34,78), asfixia perinatală – 535 (41,2%; 95_{CI} 39,9-42,5) etc. (figura 3.7).

Dacă am suma factorii care pot provoca traumatismul perinatal – anomalii de rupere a membranelor, intervenții laborioase în travaliu, sarcini gemelare, nașterea în perioada critică (37–38 și >40 săptămâni), greutate mare la naștere), am observa o prezență importantă a lor de 36,7%.

Formula matematică pentru calcularea regresiei logistice – o metodă de apreciere a elementelor care influențează dezvoltarea bolii – ne-a permis să stabilim factorii de risc și variabilele ce au influențat dezvoltarea LCP și să calculăm riscul evoluției acestora spre TR ale SNC, la fel și prognosticul lor. Aceștia sunt: HI ($p < 0,000$), patologiile cordonului ombilical (procidența, circulara etc., $p < 0,006$), evoluția patologică a sarcinii (gestoza timpurie și cea tardivă, iminența de avort, toxemia gravidică etc., $p < 0,004$), patologii ale placentei (placenta praevia, placenta abruptio, polihidramnios) și de rupere a membranelor (timpurie sau prelungită, $p < 0,000$) și asfixia la naștere ($p < 0,003$). Probabilitatea dezvoltării TR (PC și EP) la copiii care întrunesc toate aceste criterii este egală cu 0,997 sau 99,7%. Deci, 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. 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). Estimările rezultatelor vor fi expuse în continuare, însă prezența evenimentelor ante- și intrapartum cu siguranță are contribuție semnificativă în dezvoltarea TR minore și majore.

Formula pentru calcule matematice ale regresiei logistice expusă în capitolul 2 și descrierea variabilelor cu rol în apariția LCP (vezi tabelul 2.2) 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.

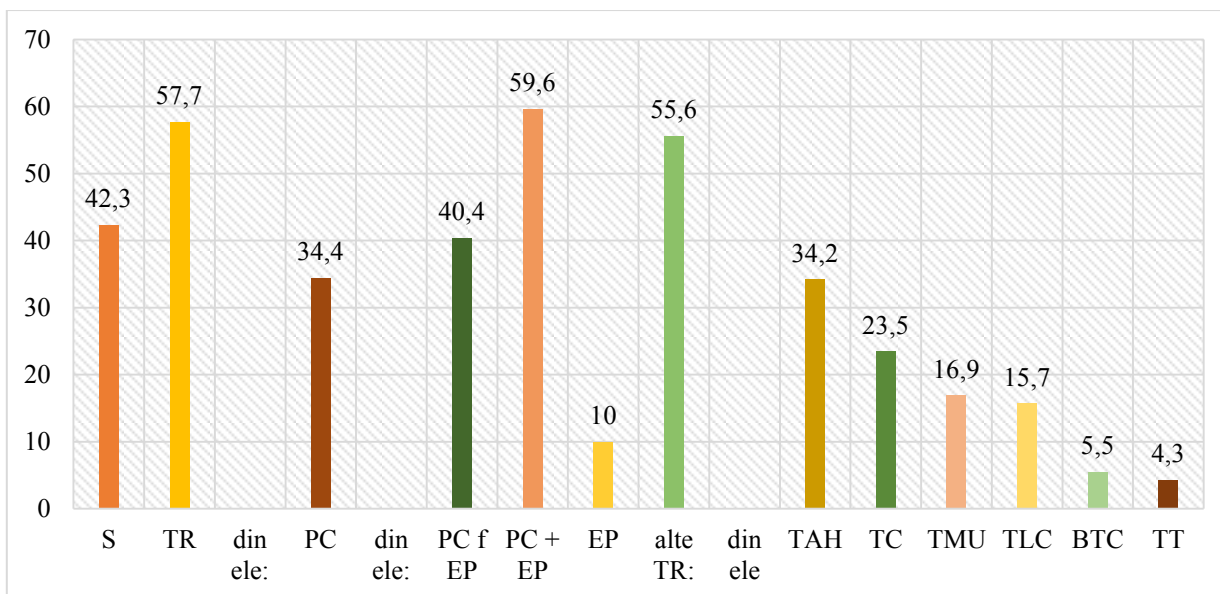
3.3. Importanța evaluării neurologice a copiilor cu leziuni cerebrale perinatale

Agresiunile perinatale HI și traumatice pot influența performanțele de neurodezvoltare, în special la vârstele de sugar și de copil mic. Acestea implică mai multe compartimente legate de tulburările neurotrofice, cu consecințe asupra abilităților psihoverbale și motorii (încetiniri și tulburări de dezvoltare a structurilor responsabile de funcțiile motorii, cognitive, intelectuale, de vorbire și limbaj) [131]. Incertitudinea diagnosticului neurologic la vârstele mici este cauzată de particularitățile de dezvoltare a sistemului nervos la copil, în special de imaturitatea cerebrală [42, 75, 230]. Simptomele timpurii de afectare a SNC merită o atenție deosebită, deoarece acestea ajută la evaluarea diagnozei și administrarea terapiilor neuroprotectoare [75, 230]. Evidențierea timpurie a semnelor predictive de afectare a SNC stă la baza diagnosticării handicapului psihomotor. Examenul neurologic la vârstele mici se efectuează ținând cont de imaturitatea sistemului nervos. De ex., la vârsta de sugar, unele simptome clinice considerate drept patologice (de ex., tonusul muscular crescut), la n.n. vor fi apreciate ca fiind normale [75]. În lipsa unor simptome neurologice conturate la vârsta de sugar, apar îndoieli, însă incertitudinile sunt mai mari în caz de apariție a unor manifestări clinice la vârsta de 3–5 ani, cum sunt, de ex., TAH, TC, TLC etc.

Pentru elucidarea problemelor din acest domeniu nedefinit, cu scop de evaluare a diagnozelor a fost utilizată CIM-10 [69] (*vezi anexa 1*), care este pusă în valoare în studiul prezent. În studiu este argumentată relația dintre LCP și diagnosticul TR, în special PC și EP. Sunt specificate clar și argumentate simptomele care sugerează astfel de tulburări. Diagnozele clinice au corelat cu gradul de severitate a LCP (Tabelul A13.1, *vezi anexa 13*).

În acest aspect, toate etapele de dezvoltare neuropsihică parcurse de sugar și copilul mic, cu particularitățile fiecăreia din ele, au importanță din punctul de vedere al aprecierii dezvoltării neuropsihice. Simptomele clinice, în ordinea în care s-au dezvoltat, au constituit elementele-cheie în consecutivitatea și procesul de stabilire a diagnosticului, uneori deosebit de dificil de realizat. Monitorizarea detaliată a dezvoltării motorii, a performanțelor cognitive, a comportamentului social-adaptiv, a limbajului este un factor esențial în diagnosticul bolilor neurologice [75].

Din totalul cohorței studiate (1370 copii), la vârsta de 3–5 ani sănătoși au fost 580 (42,3%; 95_{CI} 40,97-43,63), cu TR ale SNC – 790 (57,7%; 95_{CI} 56,37-59,03) copii, inclusiv cu PC și EP (figura 3.8).



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

Fig. 3.8. Diagnozele clinice confirmate la vârsta de 3-5 ani în cohorta totală de pacienți (n=1370, %)

Din multiplele scheme de examinare a copilului mic a fost selectat testul Denver II (vezi anexa 3) și examenul-screening după Amiel-Tison și Gosselin (vezi anexa 4), care permit, în baza punctajului acumulat pe itemii de vârstă și achizițiile progresive, să fie apreciate nivelurile de dezvoltare neuropsihică și motorie a copiilor.

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. Toți copiii au fost urmăriți în evoluție. Testul Denver II a oferit o viziune clinică asupra dezvoltării generale a copilului și ne-a alertat cu privire la dificultățile de dezvoltare.

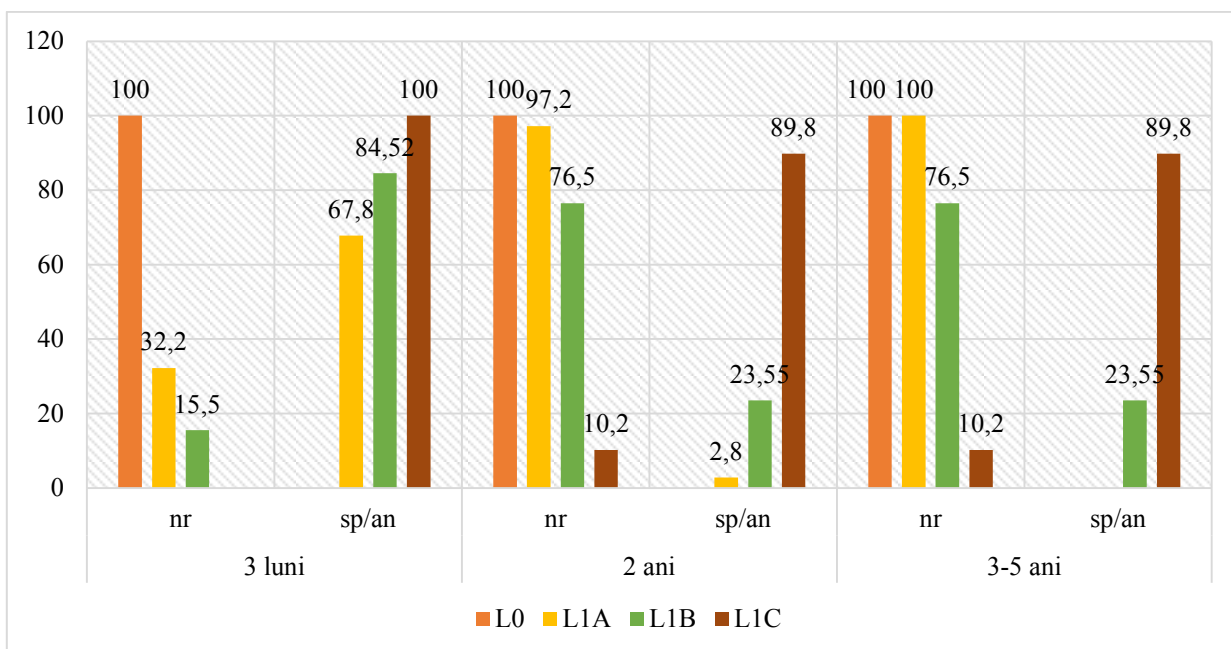
În urma efectuării screeningului Denver II asupra motricității grosiere la copiii cu vârsta de 1 lună, au fost obținute următoarele rezultate: 934 (68,2%; 95_{CI} 66,94-69,46) copii s-au clasat la categoria „normal”, iar 436 (31,8%; 95_{CI} 30,54-33,06) – la categoria „anormal”. La 3 luni: „normal” – 518 (37,8%; 95_{CI} 36,49-39,11) copii, „anormal” – 852 (62,2%; 95_{CI} 60,89-63,51). În conformitate cu indicii motricității grosiere la vârsta de 3 luni, în L_{IA} au fost înregistrate la categoriile „normal” 136 (32,2%; 95_{CI} 30,92-34,48), „suspect” – 141 (33,4%; 95_{CI} 31,1-35,7), afectat „ușor” – 145

(34,4%; 95_{CI} 32,09-36,71) cazuri. În comparație, la 2 ani s-a observat o dinamică pozitivă a rezultatelor, după cum urmează: „normal” – 410 (97,2%; 95_{CI} 96,39-98,01), „suspect” – 12 (2,8%; 95_{CI} 1,99-3,01) cazuri. Rata copiilor din L_{1A} la 3 luni a constituit, la categoriile „suspect” și „anormal” 286 (67,8%; 95_{CI} 65,52-70,08), la 2 ani – 12 (2,8%; 95_{CI} 2,03-3,65) cazuri, iar la 5 ani – 0 cazuri. În L_{1B}, la 3 luni în categoria „normal” s-au distribuit 48 (15,5%; 95_{CI} 13,45-17,55), „suspect” – 82 (26,5%; 95_{CI} 23,99-29,01), „ușor” – 107 (34,5%; 95_{CI} 31,8-37,2), „moderat” – 70 (22,6%; 95_{CI} 20,23-24,97), „sever” – 3 (0,97%; 95_{CI} 0,41-1,53) copii. La 2 ani s-a observat ameliorarea funcției motorii în felul următor: „normal” – 237 (76,5%; 95_{CI} 74,09-78,91), „ușor” – 51 (16,5%; 95_{CI} 14,39-18,61), „moderat” – 22 (7,1%; 95_{CI} 5,64-8,56) cazuri. La vârsta de 2 ani, în L_{1B} indicii motricității s-au ameliorat, în comparație cu 3 luni, cu 107 (34,52%; 95_{CI} 31,82-37,22) cazuri, iar la 5 ani s-au distribuit în felul următor: „normal” – 237 (76,5%; 95_{CI} 74,09-78,91), „anormal” – 73 (23,5%; 95_{CI} 21,09-25,91) cazuri. În L_{1C}, la 3 luni au fost notați următorii indici: în categoria „ușor” s-au inclus 21 (6,9%; 95_{CI} 5,4-8,35), „moderat” – 161 (52,9%; 95_{CI} 50,04-55,76), „sever” – 122 (40,1%; 95_{CI} 37,29-42,91) cazuri. În comparație cu vârsta de 2 ani, unde în categoria „normal” s-au clasat 31 (10,2%; 95_{CI} 8,46-11,94), „ușor” – 14 (4,6%; 95_{CI} 3,4-5,8), „moderat” – 145 (47,7%; 95_{CI} 44,84-50,56) și „sever” – 114 (37,5%; 95_{CI} 34,72-40,28) subiecți. Cu 3 (1%; 95_{CI} 0,43-1,57) cazuri s-a ameliorat motricitatea în L_{1C} în categoria „sever”, cu 8 (2,6%; 95_{CI} 1,68-3,52) – în „moderat” și cu 31 (10,2%; 95_{CI} 8,46-11,94) – în „normal”. La 3–5 ani, în L_{1C} în categoria „normal” se clasau 31 (10,2%; 95_{CI} 8,46-11,94), în „anormal” – 273 (89,8%; 95_{CI} 88,06-91,54) cazuri. Analizând datele obținute, observăm o dinamică pozitivă a indicilor apreciați la 2 și la 3–5 ani, comparativ cu 3 luni, în toate loturile studiate, dar mai puternică în L_{1A} și L_{1B} (figura 3.9).

Analizând indicii motricității grosiere la copiii care au suportat LCP, am observat ameliorarea indicilor în grupul general de studiu în categoria „normal” de la 518 cazuri (37,8%; 95_{CI} 36,49-39,11) la 1–3 luni până la 1024 (74,7%; 95_{CI} 73,53-75,87) la 3–5 ani. Rata copiilor cu probleme motorii a constituit 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-26,47) cazuri între vârstele de 3–5 ani, în comparație cu 852 (62,2%; 95_{CI} 60,89-63,51) cazuri la vârsta de 3 luni (figura 3.10). Astfel, la copiii cu LCP, odată cu vârsta are loc ameliorarea proceselor de neuroregenerare, exprimată prin îmbunătățirea funcțiilor motorii.

Funcția motorie fin-adaptivă (motricitatea fină) a fost apreciată prin determinarea adaptabilității, coordonării ochi-mână, manipularea obiectelor mici și rezolvarea unor probleme. Analizând evoluția motricității fine în funcție de vârstă, se poate observa o corelație puternică între

gradul de afectare a SNC și vârstă și o evoluție pozitivă a acestor performanțe: odată cu creșterea copiilor, numărul copiilor din categoria „normal” cu vârsta de 3–5 ani s-a mărit cu 503 (36,7%; 95_{CI} 35,4-38) cazuri față de cei cu vârsta de 1–3 luni (figura 3.11).



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

Fig. 3.9. Dinamica motricității grosiere odată cu creșterea copilului (testul Denver II) (n=1370, %)

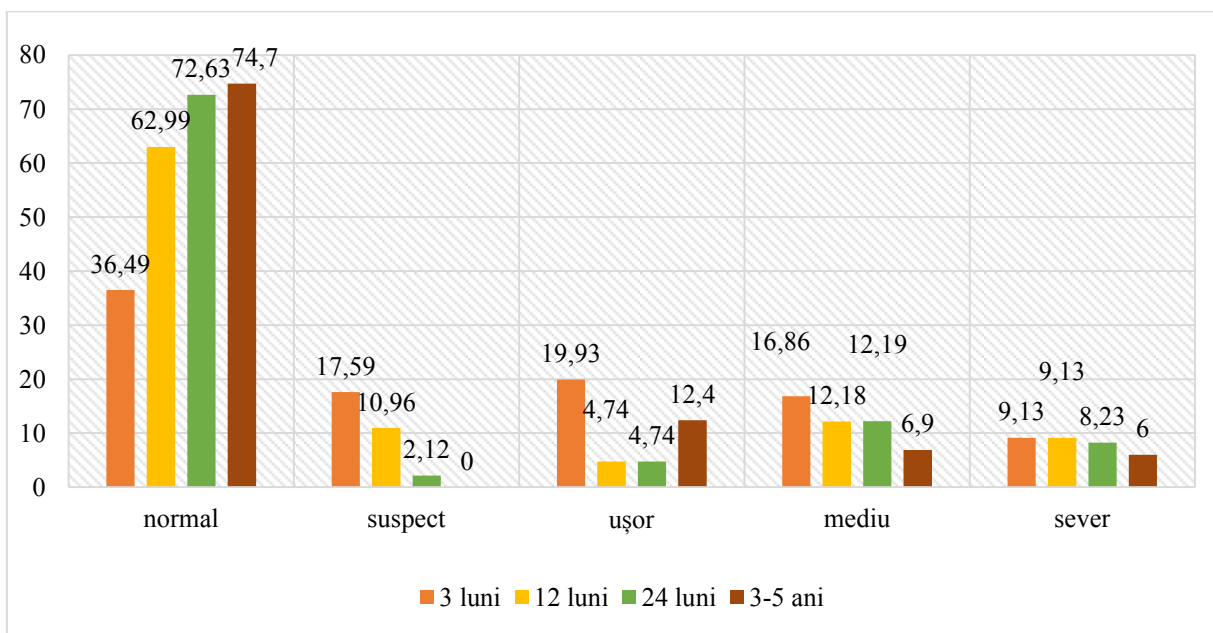


Fig. 3.10. Dinamica motricității grosiere în funcție de gradul de afectare (testul Denver II) (n=1370, %)

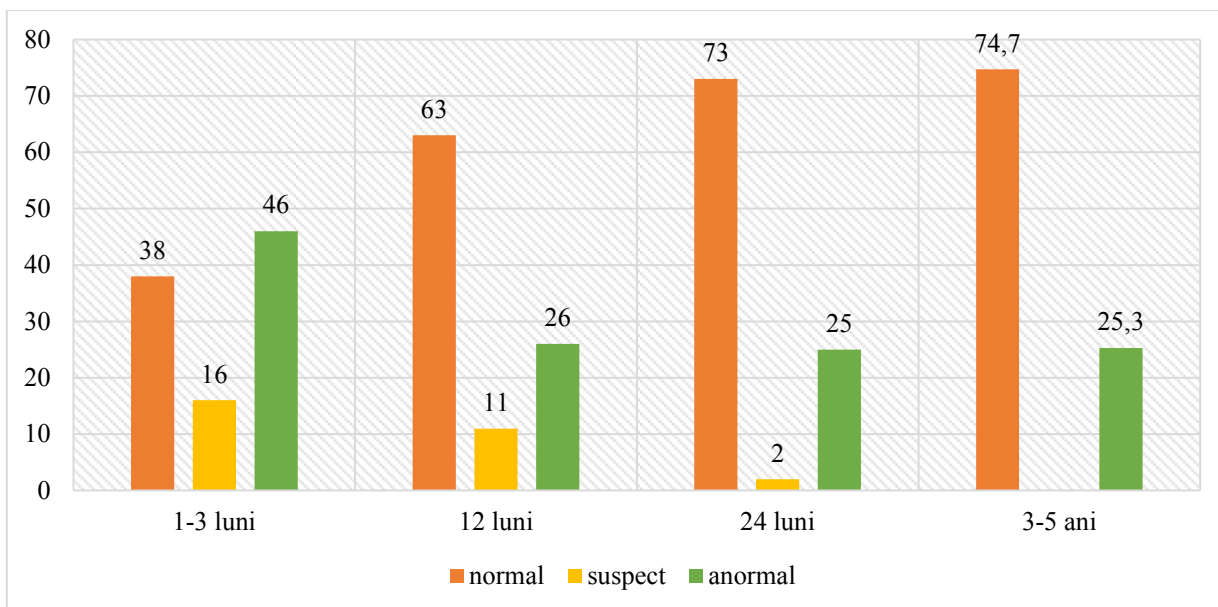


Fig. 3.11. Dinamica motricității fine în raport cu vârsta, conform Denver II (n=1370, %)

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 ($r_{xy}=0,74$).

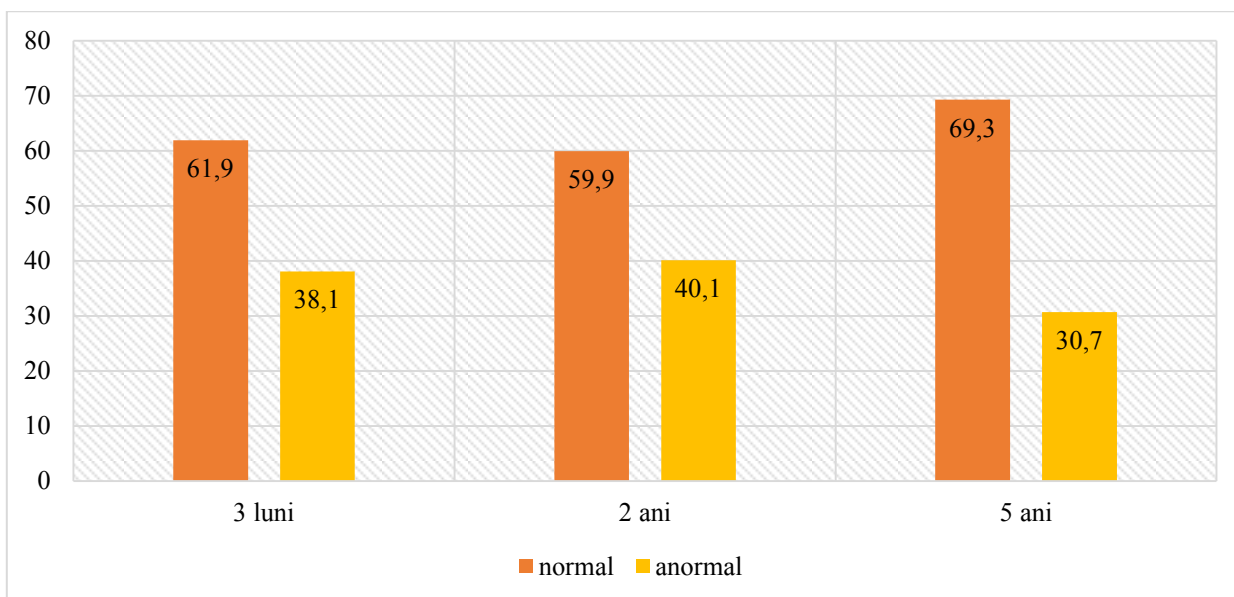


Fig. 3.12. Dinamica limbajului, conform Denver II, la copiii incluși în studiu (n=1370, %)

Au fost supuse analizei vorbirea și limbajul, care încep să se dezvolte de la vârsta de 3 luni (sunt dezvoltate mai mult interacțiunile nonverbale, apoi se dezvoltă și alte abilități, mai puternic în jurul vârstei de 1 an – articularea primelor cuvinte), iar la 2–3 ani se dezvoltă rapid. În figura 3.12. sunt expuse datele care demonstrează dinamica achiziționării vorbirii și a limbajului, în special la copiii care au suportat LCP de gradul II (L_{IB}) și de gradul III (L_{IC}). Referitor la L_{IB} la vârsta de 3 luni, rezultatele obținute au fost următoarele: la categoria „suspect” s-au încadrat 20 (6,5%; 95_{CI} 5,1-7,9) cazuri, „ușor” – 71 (22,9%; 95_{CI} 20,51-25,29), „moderat” – 58 (18,7%; 95_{CI} 16,49-20,91) și la categoria „sever” – 3 (0,97%; 95_{CI} 0,41-1,53) cazuri, în comparație cu vârsta de 2 ani: la „suspect” s-au atribuit 25 (8,1%; 95_{CI} 6,55-9,65) cazuri, la „ușor” – 106 (34,2%; 95_{CI} 31,51-36,89), „moderat” – 40 (12,9%; 95_{CI} 11-14,8) și la „sever” – 3 (0,97%; 95_{CI} 0,41-1,53) cazuri. În L_{IC} la 1–3 luni distribuția a fost următoarea: la categoria „ușor” – 30 (9,9%; 95_{CI} 8,19-11,61) cazuri, „moderat” – 147 (48,4%; 95_{CI} 45,53-51,27), „sever” – 127 (41,8%; 95_{CI} 38,97-44,63), în comparație cu vârsta de 2 ani: „ușor” – 75 (24,7%; 95_{CI} 22,23-27,17) cazuri, „moderat” – 113 (37,2%; 95_{CI} 34,43-39,97), „sever” – 116 (38,2%; 95_{CI} 35,41-40,99).

Din datele testării se poate observa o dinamică pozitivă la vârsta de 2 ani, în special la copiii din L_{IB} și L_{IC} , și ameliorarea indicilor spre „ușor”. La copiii din L_0 și cei din L_{IA} indicii au fost stabil „normali”. În dinamică s-a observat o evoluție ușor negativă în L_{IA} la 2 ani (categoria „ușor”) – 72 (17,1%; 95_{CI} 15,27-18,93) cazuri, comparativ cu 3 luni – 66 (15,6%; 95_{CI} 13,89-17,37) cazuri, din cauza „sărăciei clinice” – nerecunoașterea simptomelor la vârstă fragedă. La vârsta de 5 ani, 420 (30,7%; 95_{CI} 29,45-31,95) copii din cei 1370 prezentau dificultăți de vorbire. Din aceștia, 272 (64,8%; 95_{CI} 62,47-67,13) erau diagnosticați cu PC și 79 (18,8%; 95_{CI} 16,89-20,71) – cu EP. Acești copii prezentau un grad variat de tulburări mintale. 69 (16,4%; 95_{CI} 14,59-18,21) au fost diagnosticați cu TLC. Rata copiilor cu un limbaj normal a crescut cu 93 (6,8%; 95_{CI} 6,12-7,48) cazuri la 3–5 ani, pe contul copiilor din cele 3 loturi. În concluzie, gradul de afectare a vorbirii și limbajului este strâns corelat cu gradul de afectare a SNC. Cu cât mai sever a fost gradul severității LCP, cu atât mai mult au suferit abilitățile vorbirii și limbajului (figura 3.12).

În continuare au fost testate performanțele cognitive. Analiza evolutivă a funcțiilor cognitive a arătat prezența indicilor scăzuți în L_{IB} și L_{IC} la vârsta de 1–3 luni, distribuția fiind următoarea: în L_{IB} la categoria „suspect” – 63 (20,3%; 95_{CI} 18,01-22,59) cazuri clasate, „ușor” – 78 (25,2%; 95_{CI} 22,74-27,66), „moderat” – 40 (12,9%; 95_{CI} 11-14,8) și la „sever” – 3 (0,97%; 95_{CI} 0,41-1,53); în L_{IC} la categoria „ușor” – 30 (9,9%; 95_{CI} 8,19-11,61) cazuri, „moderat” – 147 (48,4%; 95_{CI} 45,53-51,27)

și „sever” – 127 (41,8%; 95_{CI} 38,97-44,63). La 3–5 ani s-a urmărit ameliorarea indicilor caracteristici ai funcției cognitive în felul următor: în L_{1B} „suspect” – 25 (8,1%; 95_{CI} 6,55-9,65), „ușor” – 141 (45,5%; 95_{CI} 42,67-48,33), „moderat” – 40 (12,9%; 95_{CI} 11-14,8), „sever” – 3 (0,97%; 95_{CI} 0,41-1,53); iar în L_{1C}: „ușor” – 87 (28,6%; 95_{CI} 26,01-31,19) cazuri, „moderat” – 103 (33,9%; 95_{CI} 31,19-36,61) și „sever” – 114 (37,5%; 95_{CI} 34,72-40,28). Din datele obținute s-a observat ameliorarea abilităților cognitive în L_{1A} la vârsta de 2 ani cu 30 (7,1%; 95_{CI} 5,85-8,35) cazuri, cu evoluție spre grad ușor – cu 55 (13%; 95_{CI} 11,36-14,64) cazuri. În L_{1B}, dinamica spre „ușor” – cu 63 (20,3%; 95_{CI} 18,01-22,59) cazuri, iar în L_{1C} – cu 59 (19,4%; 95_{CI} 17,13-21,6) și scăderea indicilor în categoria „moderat” cu 43 (14,1%; 95_{CI} 12,1-16,1) cazuri.

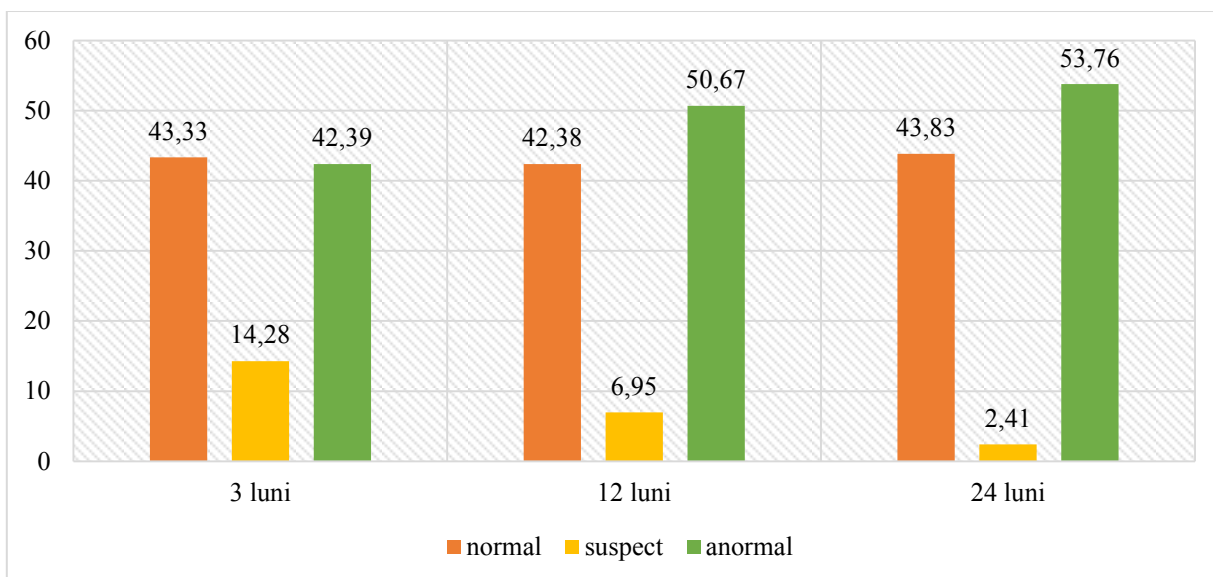


Fig. 3.13. Abilitățile cognitive în raport cu vârsta la copiii cu LCP (n=1036, %)

Urmărind rezultatele analizei indicilor domeniului cognitiv la copiii care au suportat LCP, observăm că în categoria „ușor” indicii au crescut cu 175 (16,9%; 95_{CI} 15,74-18,06) cazuri din contul copiilor de la categoria „suspect” și „moderat”. În compartimentul „moderat” la vârsta de 2 ani au scăzut față de vârsta de 3 luni cu 58 (5,6%; 95_{CI} 4,89-6,31) cazuri, iar „sever” – cu 13 (1,3%; 95_{CI} 0,95-1,65) cazuri. Deci, în general, starea mintală a copiilor cu LCP s-a ameliorat. Se poate conchide că, odată cu creșterea, funcțiile cognitive se maturizează și simptomele afectate devin mai clar conturate, ceea ce permite aprecierea mai promptă a dizabilităților. Prin aceasta se poate explica creșterea indicilor la 2 ani în categoria „ușor”, dar totodată și scăderea lor în compartimentele „moderat” și „sever”. Evoluția indicatorilor cognitivi poate fi urmărită în figura 3.13.

Evaluarea comportamentului personal social constituie un alt domeniu important, pe baza căruia se construiește relația persoanelor în familie și în societate. Este important să apreciem de timpuriu manifestările clinice, pentru găsirea unor modalități potrivite de corecție a lor.

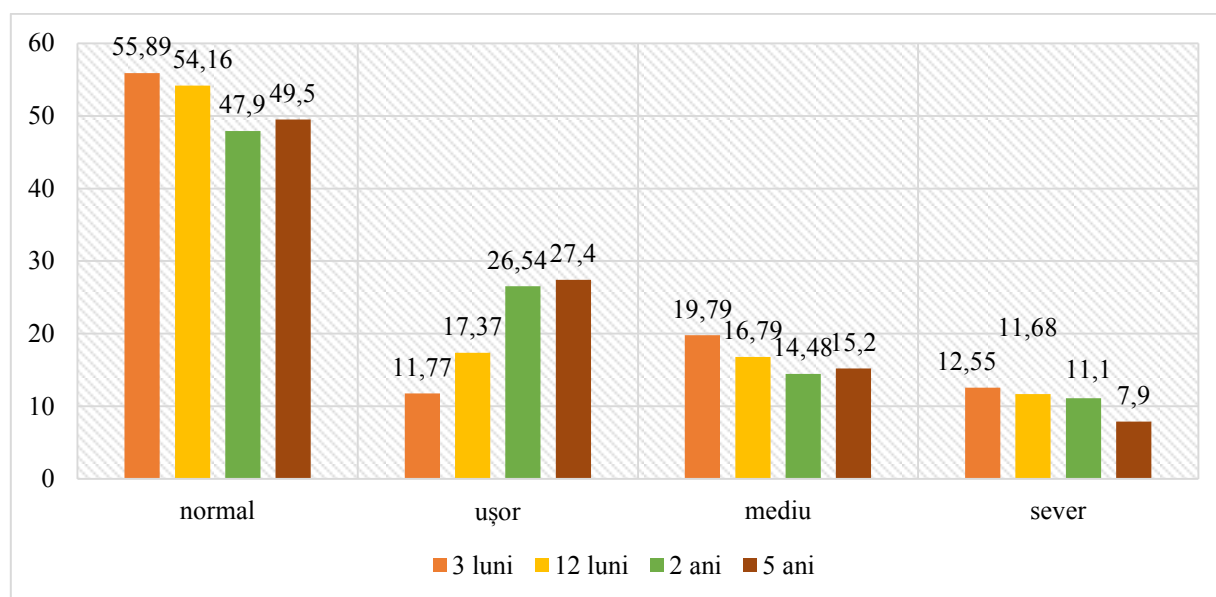


Fig. 3.14. Dinamica comportamentului personal social la copiii studiați cu probleme neurologice, în funcție de gradul de afectare a SNC (n=1036, %)

În figura 3.14. urmărim evoluția comportamentului personal social în raport cu vârsta și gradul de afectare a SNC la copiii incluși în studiu. Copiii din L_0 nu au prezentat probleme de acest gen. În L_0 s-a suspectat dezadaptare socială la 10 (2,9%; 95_{CI} 1,99-3,81) copii cu vârsta de 3 luni, însă, după reevaluare repetată, la aceștia s-a atestat un comportament social „normal”. Rata celor cu un comportament social „normal” din L_{1A} a scăzut cu 19 (4,5%; 95_{CI} 3,49-5,51) cazuri la vârsta de 3 ani, în comparație cu vârsta de 3 luni, crescând însă numărul celor din categoria „ușor”. Observăm indicii majorați de afectare a acestor abilități la vârsta de 3 luni în L_{1B} , afectat mediu – 58 (18,7%; 95_{CI} 16,49-20,91) cazuri și L_{1C} – 147 (48,4%; 95_{CI} 45,53-51,27), iar afectat sever, în L_{1C} – 127 (41,8%; 95_{CI} 38,97-44,63) cazuri. La 2 ani, indicii comportamentului s-au aranjat în felul următor: afectat mediu în L_{1B} – 42 (13,5%; 95_{CI} 11,56-15,44) cazuri și în L_{1C} – 108 (35,5%; 95_{CI} 32,76-38,24), iar sever în L_{1C} – 112 (36,8%; 95_{CI} 34,03-39,57) cazuri.

Observăm că indicii comportamentului personal social s-au ameliorat odată cu creșterea copiilor. Din numărul total de copii cu probleme neurologice (n=1036), grad „ușor” au demonstrat 122 (11,8%; 95_{CI} 10,8-12,8) pacienți la 3 luni, în comparație cu 275 (26,5%; 95_{CI} 25,13-27,87) la 2

ani; „moderat” – 205 (19,8%; 95_{CI} 18,56-21,04) cazuri la 3 luni în comparație cu 150 (14,5%; 95_{CI} 13,41-15,59) cazuri la 2 ani; „sever” – 130 (12,5%; 95_{CI} 11,47-13,53) cazuri la 3 luni, în comparație cu 115 (11,1%; 95_{CI} 10,12-12,08) la 2 ani.

Se poate deduce că ameliorarea indicilor comportamentului personal social a avut loc din contul copiilor din grupul „moderat” – 31 (3%; 95_{CI} 2,47-3,53) cazuri, iar în cel „sever” ameliorarea a fost cu doar 15 (1,4%; 95_{CI} 1,03-1,77) cazuri. Este de menționat că în grupul „ușor” s-a majorat numărul de cazuri din contul celor din grupurile „moderat” și „sever”. La vârsta de 5 ani urmărim o îmbunătățire semnificativă a indicilor comportamentului social în grupul „sever” cu 33 (3,2%; 95_{CI} 2,65-3,75), „moderat” – 7 (0,72±0,25%; 95_{CI} 0,47-0,97) și „ușor” – 26 (2,5%; 95_{CI} 1,82-3,18) cazuri, datorită maturizării structurilor nervoase.

Analiza matematică de apreciere a autenticității metodei ne-a permis să stabilim relația dintre sensibilitatea și specificitatea testului Denver II pentru performanțele studiate. În acest mod am apreciat precizia testului, care ne ajută în confirmarea diagnosticului. Din figura 3.15. (A și B) observăm că curbele ocupă partea stângă superioară a graficului, ceea ce denotă că testul are o bună putere discriminatorie. S-a determinat că, la vârsta de 3 luni (figura 3.15, A), disponibilitatea testului pentru funcția motorie fină a constituit 0,802, pentru cea motorie grosieră – 0,802, de vorbire și limbaj – 0,758, performanțe cognitive – 0,754, adaptare socială – 0,740. Iar la vârsta de 2 ani (figura 3.15, B): funcția motorie fină – 0,691, motorie grosieră – 0,691, vorbire și limbaj – 0,705, performanțe cognitive – 0,742, adaptare socială – 0,722, remarcând o precizie globală a testului.

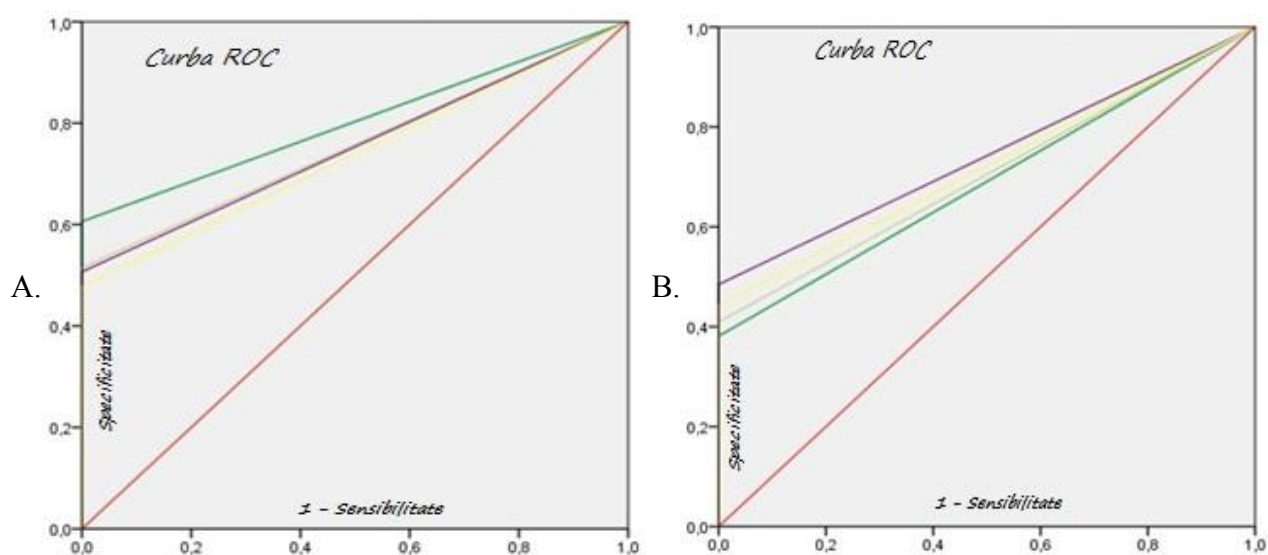


Fig. 3.15. Curba ROC (A – 3 luni, B – 24 luni), pentru testul Denver II

În așa mod au fost evaluate toate performanțele ce caracterizează funcțiile SNC. După cum se poate observa, 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 aprofundată, iar examenul complex Amiel-Tison și Gosselin ne permite să efectuăm o evaluare clinică complexă și să apreciem diagnosticul evolutiv al LCP.

Abordarea leziunilor cerebrale perinatale în complexitatea examenului neurologic. După suspectarea problemelor de neurodezvoltare, a fost inițiată o evaluare-screening după Amiel-Tison și Gosselin (vezi anexa 4) la toți copiii înrolați în studiu (1370), din ei în $L_0 - 334$, $L_{1A} - 422$, $L_{1B} - 310$, $L_{1C} - 304$. Perioada de evaluare a inclus vârsta de la 1–3 luni până la 3–5 ani. În studiul nostru, copiii au fost incluși după vârsta de 1 lună. Fiecare copil a urmat un program individual cu un șir de teste standardizate, care ne-a permis să apreciem nivelul său de dezvoltare motorie, cognitivă și comportamentală.

Depistarea unor disfuncții cu severitate crescută a constituit un risc major și a subliniat necesitatea investigării suplimentare a copilului. Evaluarea clinico-neurologică s-a efectuat prin observația motricității spontane, evaluarea clinică a aptitudinilor motrice înnăscute și mobilizarea pasivă a membrelor, precum și prin evaluarea funcțiilor intelectuale, de limbaj, a performanțelor cognitive, comportamentale, de comunicare și atenție, a funcțiilor vizuale de origine centrală, prezența EP și PC. La debut au fost apreciate mai multe simptome care sugerau întârzierea performanțelor de neurodezvoltare (tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Semnele sugestive pentru probleme neurologice suspectate la sugarul de 3 luni (în timpul observației) (abs., %)

Simptome neurologice	Total copii (n=1370)	P±ES (%)	95 _{CI}
Creșterea în exces a perimetrului cranian	42	3,1±0,47	2,18-4,02
Perimetru cranian mic	88	6,4±0,66	5,11-7,69
Lipsa zâmbetului de socializare	290	21,2±1,10	19,05-23,35
Ținerea întârziată a capului	346	25,3±1,17	21,46-29,14
Persistența reflexelor primitive	346	25,3±1,17	21,46-29,14
Lipsa ambidextriei	287	20,9±1,10	18,75-23,05
Anomalii ale tonusului muscular	698	50,9±1,35	48,26-53,54
Întârzierea performanțelor vizuale	346	25,3±1,17	21,46-29,14
Întârzierea performanțelor auditive	346	25,3±1,17	21,46-29,14
Întârziere în dezvoltarea cognitivă	587	42,8±1,34	40,18-45,42
Tulburare în dezvoltarea vorbirii și limbajului	592	43,2±1,34	40,58-45,82
Întârziere în dezvoltarea aptitudinilor sociale	467	34,1,1±1,28	31,59-36,61
Tulburări ale comportamentului	565	41,2±1,33	38,59-43,81

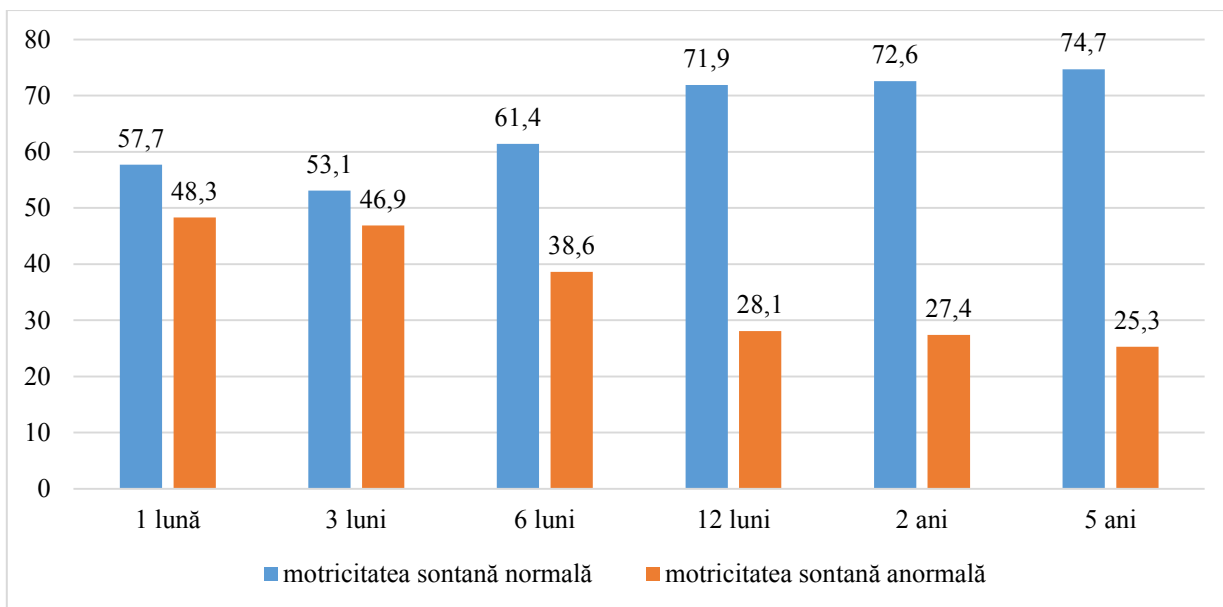


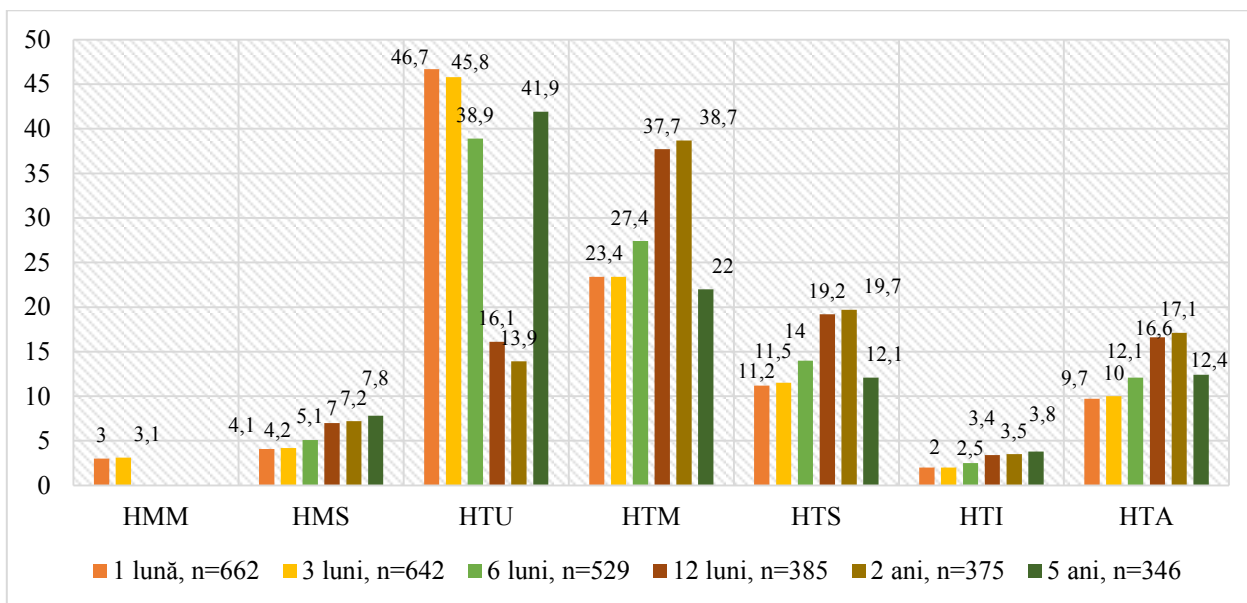
Fig. 3.16. Motricitatea spontană cu evoluția în vârstă (n=1370, %)

Am urmărit durata posturilor, stabilitatea sau instabilitatea lor, simetria sau asimetria membrelor superioare și inferioare, calitatea menținerii antigravitaționale a membrelor, sincronizarea și armonia mișcărilor coapselor, gambelor și picioarelor. Vizavi de motricitate, am apreciat prezența aspectului normal al tonusului muscular în următoarele grupe de vârstă: la 3 luni – 728 (53,1%; 95_{CI} 51,75-54,45), la 2 ani – 995 (72,6%; 95_{CI} 71,4-73,8), la 5 ani – 1024 (74,7%; 95_{CI} 73,53-75,87) copii. Tonus anormal: la 3 luni – 642 (46,9%; 95_{CI} 45,55-48,25), la 2 ani – 375 (27,4%; 95_{CI} 26,2-28,6) și la 5 ani – 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-26,47) copii (figura 3.16).

Am înregistrat următoarele anomalii ale tonusului muscular: hipotonie musculară de grad mediu la 3 luni – 20 (1,5%; 95_{CI} 1,18-1,82) cazuri și de grad sever la 3 luni – 27 (2%; 95_{CI} 1,62-2,38) și la 2 ani – 27 (2%; 95_{CI} 1,62-2,38) cazuri; hipertonie musculară, forma ușoară: la 3 luni – 294 (21,5%; 95_{CI} 20,39-22,61) și la 2 ani – 52 (3,8%; 95_{CI} 3,28-4,32) cazuri; medie: la 3 luni – 150 (10,9%; 95_{CI} 10,06-11,74), la 2 ani – 145 (10,6%; 95_{CI} 9,77-11,43) și la 5 ani – 76 (5,5%; 95_{CI} 4,88-6,12) cazuri; severă: la 3 luni – 74 (5,4%; 95_{CI} 4,79-6,01), la 2 ani – 74 (5,4%; 95_{CI} 4,79-6,01), și la 5 ani – 42 (3,1%; 95_{CI} 2,63-3,57) cazuri; importantă: la 3 luni – 13 (0,9%; 95_{CI} 0,64-1,16) și la 2 ani – 13 (0,9%; 95_{CI} 0,64-1,16) cazuri; asimetrică de hemicorp: la 3 luni – 64 (4,7%; 95_{CI} 4,13-5,27), la 2 ani – 64 (4,7%; 95_{CI} 4,13-5,27) și la 5 ani – 43 (3,1%; 95_{CI} 2,63-3,57) cazuri (figura 3.17).

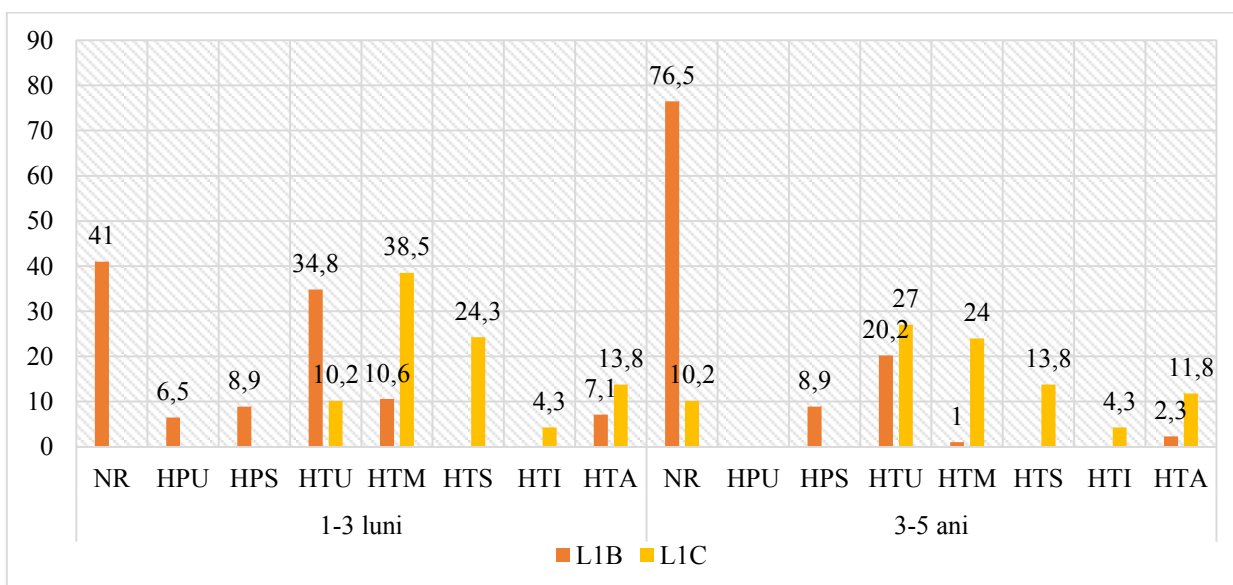
Posturile ne ajută să apreciem vârsta gestațională a copilului. Rigiditatea posturilor (din decubit dorsal), care atestă prezența unei patologii, a fost depistată la 319 (23,3%; 95_{CI} 22,16-24,44) copii, de asemenea și anomalii ventrale ale posturii – la 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-26,47). Strângerea

puternică a degetelor în pumn, cu acoperirea policelui de celelalte degete, dar fără deschiderea spontană a pumnului a fost depistată la 181 (13,2%; 95_{CI} 12,29-14,11) copii, ceea ce notifică atingerea tractului corticospinal și este un element important și precursor al spasticității.



Notă: HMM – hipotonie medie, HMS – hipotonie severă, HTU – hipertonie ușoară, HTM – hipertonie medie, HTS – hipertonie severă, HTI – hipertonie importantă, HTA – hipertonie asimetrică.

Fig. 3.17. Starea tonusului muscular, posturile copilului în funcție de vârstă, aprecieri vizavi de motricitatea activă și cea pasivă anormală (n=1370, %)



Notă: NR – normal, HPU – hipotonie ușoară, HPS – hipotonie severă, HTU – hipertonie ușoară, HTM – hipertonie moderată, HTS – hipertonie severă; HTI – hipertonie importantă, HTA – hipertonie asimetrică de hemicorp.

Fig. 3.18. Starea tonusului muscular în L_{1B} (n=310, %) și L_{1C} (n=304, %)

Am obținut date importante în urma cercetării tonusului muscular la copiii din toate grupurile. În L_0 motricitatea provocată s-a dezvoltat corespunzător vârstei la toți copiii ($n=334$) (100%; 95_{CI} 100-100). În L_{1A} s-a determinat tonus muscular crescut la vârsta de 3 luni la 155 (36,7%; 95_{CI} 34,35-39,05) și la vârsta de 6 luni – la 85 (20,1%; 95_{CI} 18,15-22,05) copii, la 12 luni – la 14 (3,3%; 95_{CI} 2,43-4,17), iar la 2 ani tonusul muscular s-a normalizat la toți copiii.

La 1 an, 129 (41,6%; 95_{CI} 38,8-44,4) copii din L_{1B} au prezentat tonus muscular modificat, dintre care: hipertonie ușoară – 79 (61,2%; 95_{CI} 56,91-65,49), moderată – 28 (21,7%; 95_{CI} 18,07-25,33), asimetrică – 22 (17,1%; 95_{CI} 13,79-20,41) copii. La 3–5 ani – 73 (24%; 95_{CI} 21,55-26,45) copii, dintre care: hipertonie ușoară – 63 (86,3%; 95_{CI} 82,28-90,32), moderată – 3 (4,1%; 95_{CI} 1,78-6,42), asimetrică – 7 (9,6%; 95_{CI} 6,15-13,05) copii, în comparație cu 1–3 luni: modificări de tonus muscular – la 203 (65,5%; 95_{CI} 62,8-68,2) copii, exprimate prin: hipotonie musculară la 20 (6,5%; 95_{CI} 5,1-7,9), hipertonie ușoară – 123 (39,7%; 95_{CI} 36,92-42,48), hipertonie moderată – 38 (12,3%; 95_{CI} 10,44-14,16), hipertonie asimetrică – 22 (7,1%; 95_{CI} 5,64-8,56) copii (figura 3.18).

În L_{1C} , la 1 lună, tonusul muscular era afectat la majoritatea pacienților. Astfel, hipotonie severă au prezentat 27 (8,9%; 95_{CI} 7,27-10,53) copii, care s-a menținut și la vârsta de 5 ani (PC atonă). La marea majoritate a copiilor din L_{1C} , la 1 lună a fost prezent tonusul muscular majorat – 277 (91,1%; 95_{CI} 89,47-92,73). La 1 an, în acest lot s-a depistat tonus muscular normal la 12 (3,9%; 95_{CI} 2,78-5,02) copii, majorat – la 265 (87,2%; 95_{CI} 85,28-89,12) copii, dintre care: hipertonus ușor – 19 (7,2%; 95_{CI} 5,62-8,78), moderat – 117 (44,2%; 95_{CI} 41,15-47,25), sever – 74 (27,9%; 95_{CI} 25,14-30,66), important – 13 (4,9%; 95_{CI} 3,57-6,23), asimetric – 42 (15,8%; 95_{CI} 13,56-18,04) copii. La 5 ani, tonusul muscular s-a ameliorat, astfel că în lotul normal s-au clasat 31 (10,2%; 95_{CI} 8,46-11,94) copii, hipertonie au prezentat 246 (80,9%; 95_{CI} 78,65-83,15) copii, dintre aceștia: hipertonie ușoară – 82 (33,3%; 95_{CI} 30,29-36,31), moderată – 73 (29,7%; 95_{CI} 26,79-32,61), severă – 42 (17,1%; 95_{CI} 14,7-19,5), importantă – 13 (5,3%; 95_{CI} 3,87-6,73), asimetrică – 36 (14,6%; 95_{CI} 12,35-16,85) copii. Și în L_{1B} s-a observat ameliorarea tonusului muscular cu evoluție din „moderat” în „ușor”, iar în L_{1C} – din „sever” în „moderat” și din „moderat” în „ușor”. La 3–5 ani în L_{1C} 31 (10,2%; 95_{CI} 8,46-11,94) copii au prezentat tonus muscular normal, iar în L_{1B} – 237 (76,5%; 95_{CI} 74,09-78,91) copii. Din cei 1370 copii, tonus muscular anormal au prezentat 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-26,47) copii, 272 (19,9%; 95_{CI} 18,82-20,98) dintre care au realizat PC, iar 74 (5,4%; 95_{CI} 4,79-6,01) – TMU (figura 3.18).

Examenul ROT (monosinaptice) a apreciat următoarele aspecte patologice la 3 luni: reflexe asimetrice – 64 (4,7%; 95_{CI} 4,13-5,27) cazuri, exagerate – 595 (43,4%; 95_{CI} 42,06-44,74) și

diminuate – 47 (3,4%; 95_{CI} 2,91-3,89) cazuri. La vârsta de 5 ani, ROT s-au ameliorat în felul următor: asimetrice – 43 (3,1%; 95_{CI} 2,63-3,57) cazuri, exagerate – 319 (23,3%; 95_{CI} 22,16-24,44), diminuate – 27 (2%; 95_{CI} 1,62-2,38) cazuri. Clonusul epuizabil s-a notat la 42 (3,1%; 95_{CI} 2,63-3,57) subiecți, iar cel ineputabil – la 13 (0,9%; 95_{CI} 0,64-1,16) subiecți, ceea ce semnifică suferința gravă a tractului corticospinal.

Pentru monitorizarea dezvoltării neuropsihice și motorii, a fost elaborat un test din 9 parametri, care a cuprins reflexele de dezvoltare morfofuncțională a SNC și achizițiile motorii (vezi anexa 7). Având în vedere prezența reflexelor primitive, care trebuiau să dispară în evoluție, și întârzierea abilităților motorii încă de la vârsta de 3 luni, s-au suspectat probleme neurologice. Problemele depistate au fost evaluate, astfel că la vârsta de 1 an s-au suspectat unele forme de PC, care s-au confirmat la 2 ani. A fost analizat punctajul acumulat conform testului. La vârsta de 1 an, 4 puncte au acumulat 1024 (74,8%; 95_{CI} 73,63-75,97) copii (test normal), 3 puncte – 59 (4,3%; 95_{CI} 3,75-4,85) copii (test ușor anormal), 2 puncte – 173 (12,6%; 95_{CI} 11,7-13,5) copii (test anormal) și 1 punct – 114 (8,3%; 95_{CI} 7,55-9,05) copii (test puternic anormal) (figura 3.19). Majoritatea copiilor notați cu „1” și „2” puncte s-au regăsit în L_{1C}.

Analiza datelor vizavi de comportamentul motor grosier și fin, apreciate prin screeningul Amiel-Tison și Gosselin, a scos în evidență indici anormali. În figura 3.20. observăm o evoluție pozitivă în timp a parametrilor motricității cu 296 (21,6%; 95_{CI} 20,49-22,71) cazuri la vârsta de 5 ani, în comparație cu 3 luni.

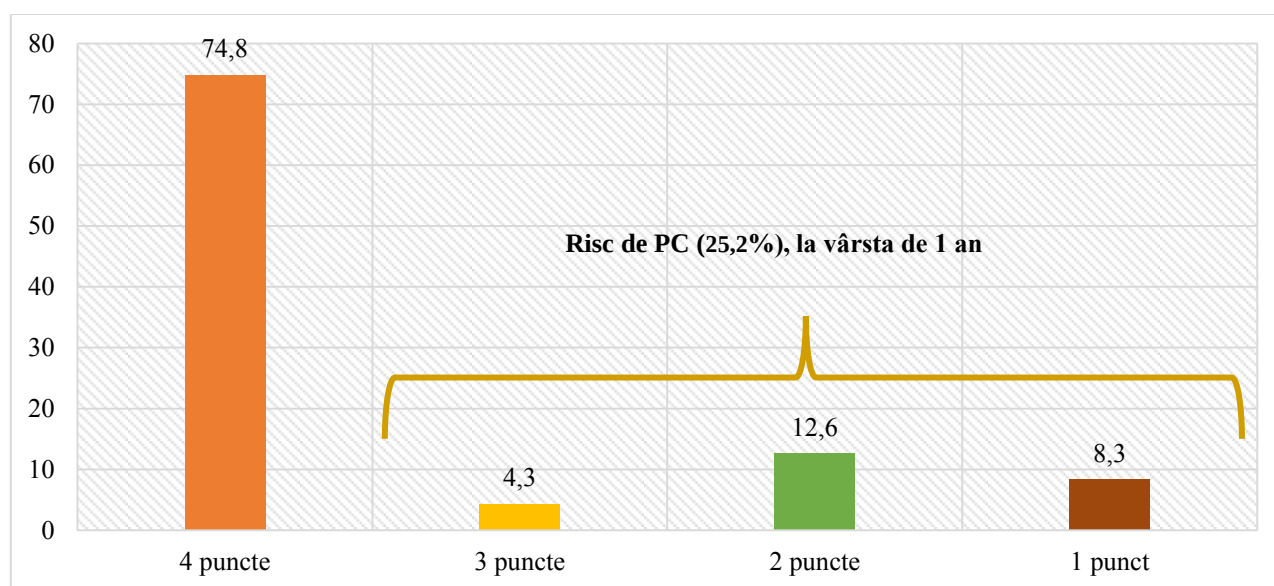


Fig. 3.19. Risc de dezvoltare a PC în funcție de reflexele de dezvoltare și performanțele motorii (n=1370, %)

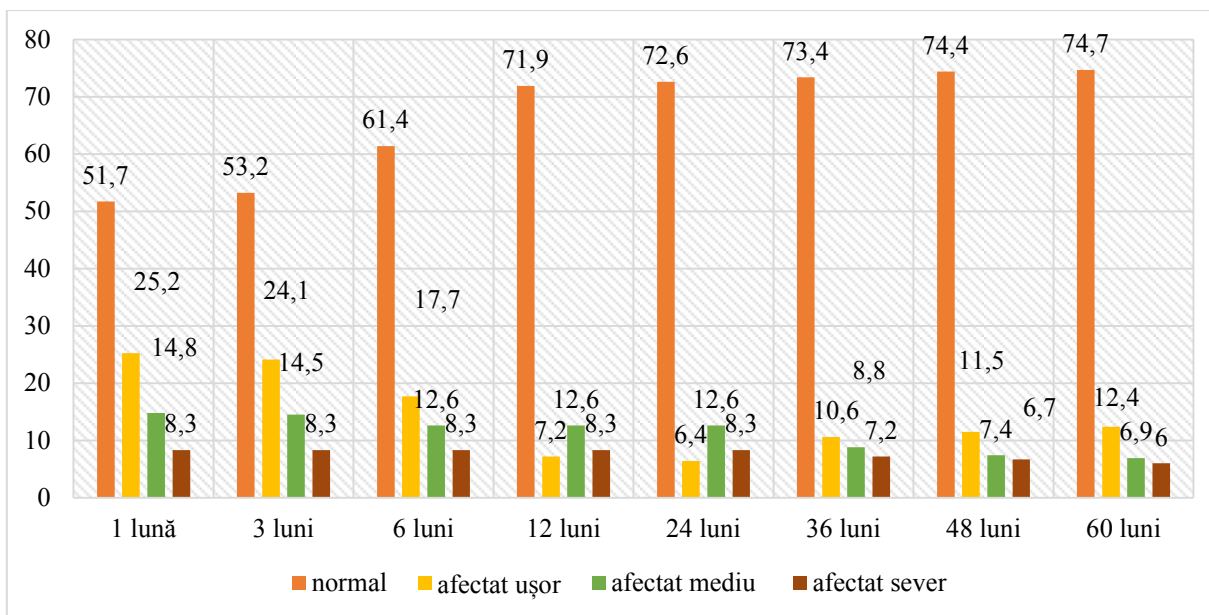


Fig. 3.20. Dinamica motricității grosiere la copiii din lotul de studiu (n=1370, %)

La vârsta de 3 luni s-au înregistrat următoarele tulburări motorii: „ușor” – 330 (24,1%; 95_{CI} 22,94-25,26), „moderat” – 198 (14,5%; 95_{CI} 13,55-15,45), „sever” – 114 (8,3%; 95_{CI} 7,55-9,05). La vârsta de 12 luni, aceste tulburări au evoluat în felul următor: „ușor” – 98 (7,2%; 95_{CI} 6,5-7,9) cazuri, „moderat” – 173 (12,6%; 95_{CI} 11,7-13,5), „sever” – 114 (8,3%; 95_{CI} 7,55-9,05). 39 (2,8%; 95_{CI} 2,35-3,25) copii din grupul „ușor” au prezentat inabilitate motorie și ROT exagerate. La 2 ani, toți acești copii erau diagnosticați cu dezvoltare motorie normală. La 3–5 ani, 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-26,47) copii au prezentat tulburări motorii, dintre ei: 170 (12,4%; 95_{CI} 11,51-13,29) – ușoare, 94 (6,9%; 95_{CI} 6,22-7,58) – moderate, 82 (6%; 95_{CI} 5,36-6,64) – severe (figura 3.20). Rata copiilor cu afectarea motricității grosiere s-a distribuit maximal în L_{1C}: 3 luni – 100%, 5 ani – 273 (89,8%; 95_{CI} 88,6-91,54) copii. S-a estimat o corelație puternică între testările Denver II și Amiel-Tison și Gosselin ($r_{xy}=0,876$), ceea ce confirmă eficiența ambelor scoruri în aprecierea abilităților motorii la copiii sănătoși și la cei cu probleme neurologice.

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 maturizării SNC, indicii ce caracterizează ambele domenii aproape că s-au egalat (figura 3.21).

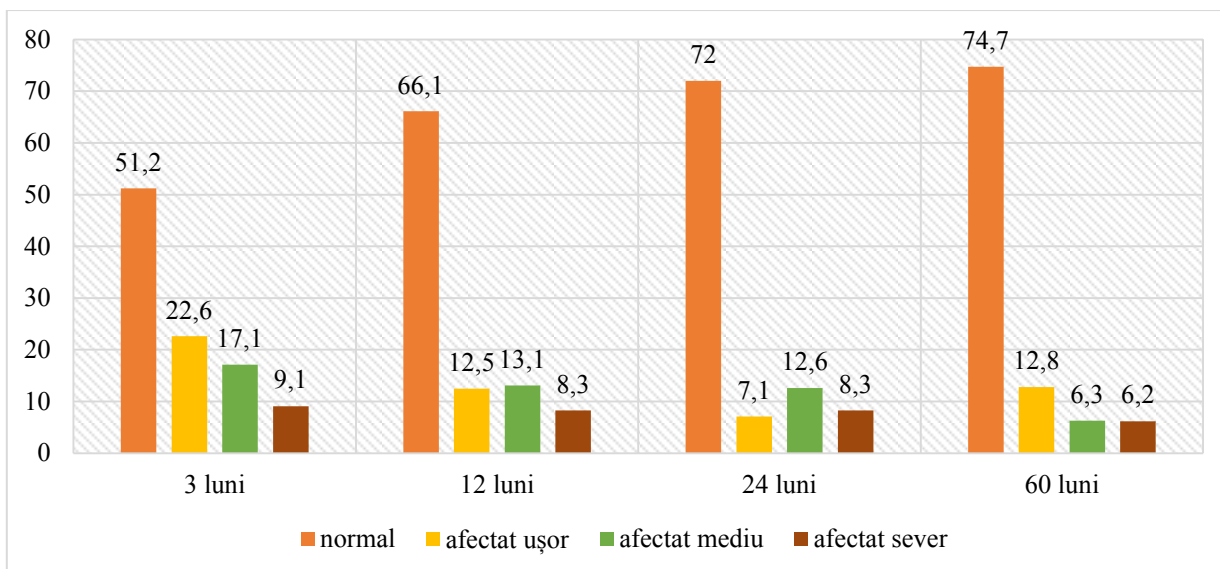


Fig. 3.21. Dinamica motricității fine la copiii din lotul de studiu (n=1370, %)

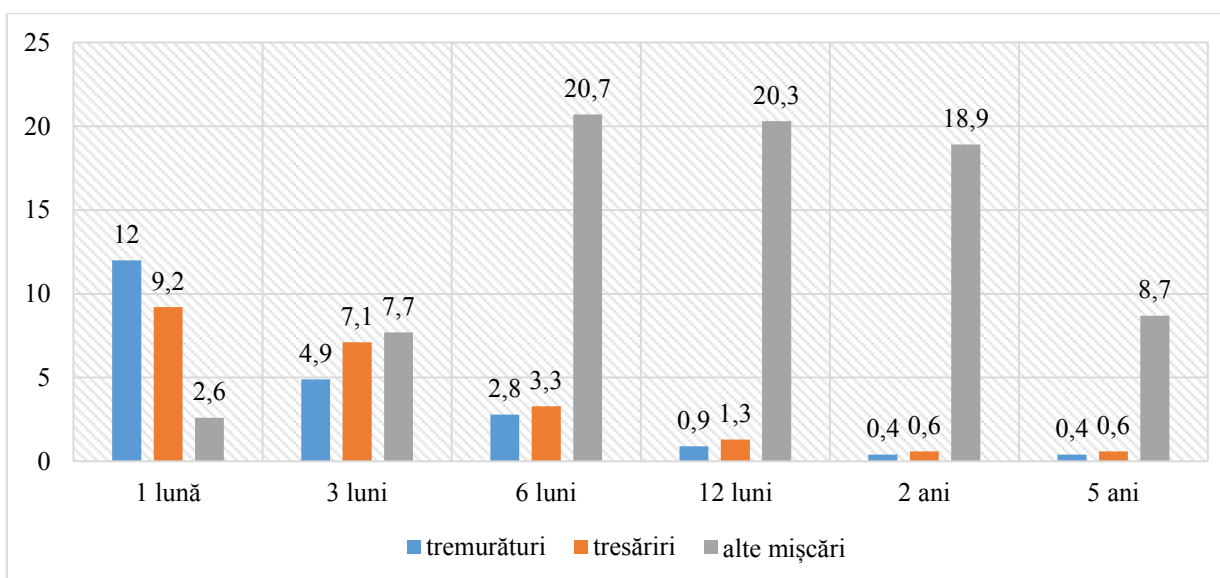


Fig. 3.22. Frecvența mișcărilor patologice apreciate la copil odată cu creșterea (n=1370, %)

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 convulsii: 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 (figura 3.22).

Datele prezentate în figura 3.23 ne permit să desemnăm dinamica performanțelor cognitive și intelectuale în funcție de vârstă. La 3 luni s-au observat indici crescuți în compartimentele „moderat” – 203 (14,8%; 95_{CI} 13,84-15,76) și „sever” – 130 (9,5%; 95_{CI} 8,81-10,29), care la 2 ani au avut o tendință de scădere ușoară (cu <3,1% în „moderat” și cu <1% în „sever”). La 2 ani, în compartimentul „moderat” s-au clasat 160 (11,7%; 95_{CI} 10,83-12,57) copii, în „sever” – 117 (8,54%; 95_{CI} 7,78-9,3), în afectat „profund” – 13 (0,9%; 95_{CI} 0,64-1,16). A crescut rata copiilor în grupurile „ușor” cu 96 (7%; 95_{CI} 6,31-7,69) cazuri pe contul celor din grupul „sever” și „moderat”.

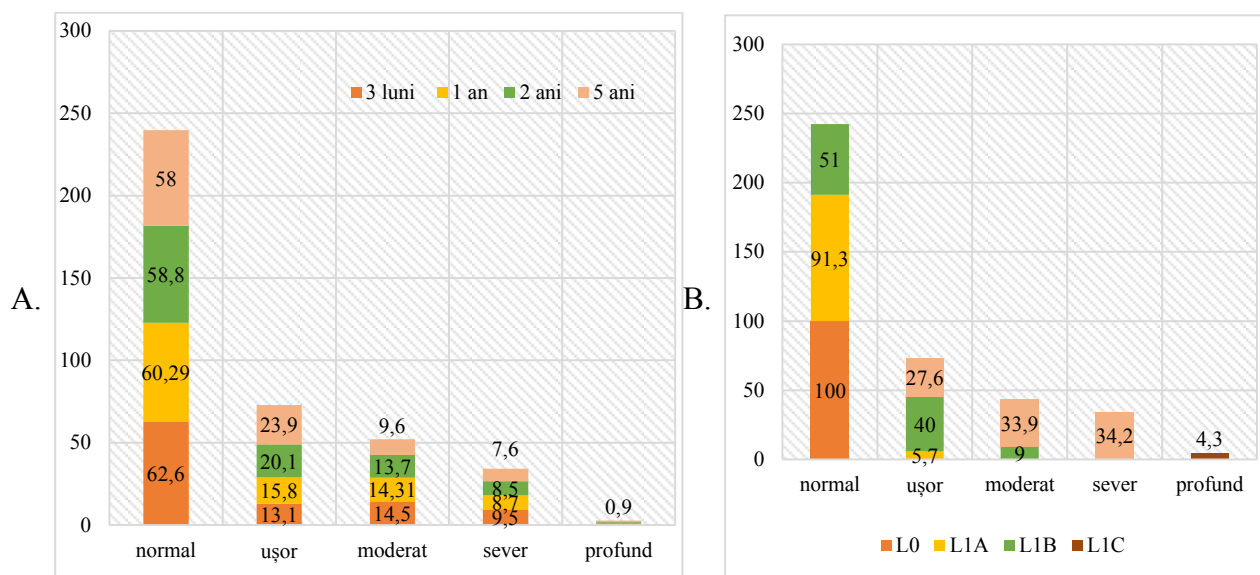


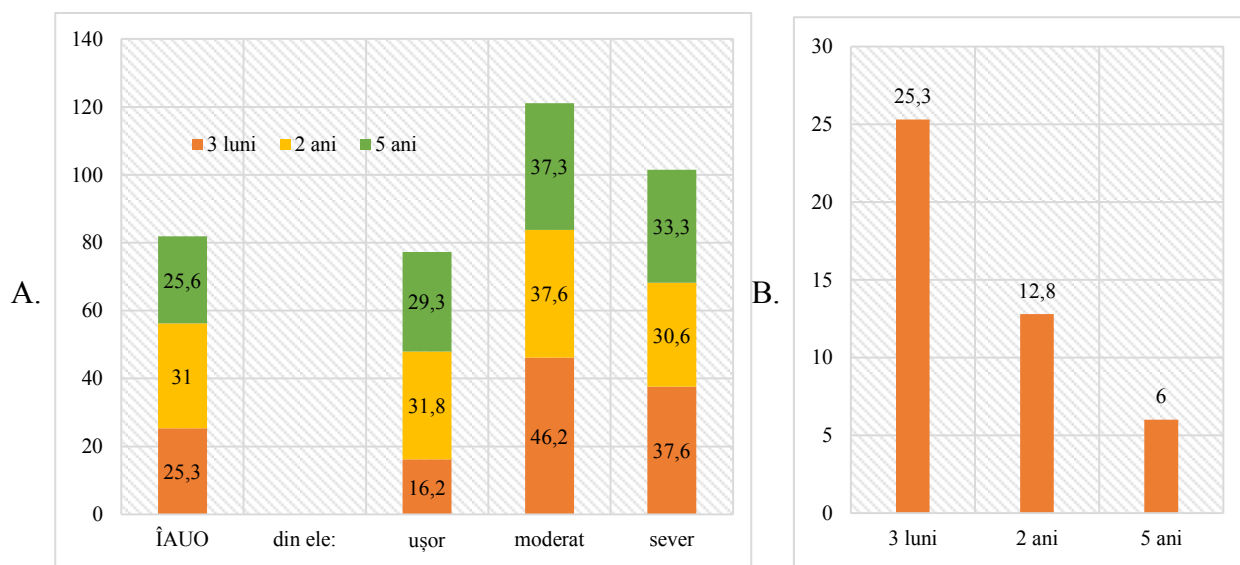
Fig. 3.23. (A) Funcțiile cognitive apreciate după Amiel-Tison și Gosselin în lotul general de studiu, odată cu creșterea. (B) Rata anomaliilor cognitive în funcție de loturile studiate, la vârsta de 5 ani (n=1370, %)

La vârsta de 2 ani, majoritatea copiilor cu tulburări cognitive se regăseau printre cei 346 de copii cu PC și 79 cu EP, iar 140 – printre TR minore (TCU). La 3–5 ani, 575 (42%; 95_{CI} 40,67-43,33) copii prezentau tulburări cognitive de diferit grad de severitate, dintre care 272 printre cei cu PC, 79 – cu EP, 224 – printre TAH, TLC, TC și TMU. În categoria „ușor” s-au clasat 327 (23,9%; 95_{CI} 22,75-25,05) copii din toate cele 3 grupuri: L_{1A} – 119 (8,7%; 95_{CI} 7,94-9,46), L_{1B} – 124 (9,1%; 95_{CI} 8,32-9,88), L_{1C} – 84 (6,1%; 95_{CI} 5,45-6,75). În categoria „moderat” – 131 copii: L_{1B} – 28 (2%; 95_{CI} 1,62-2,38) și L_{1C} – 103 (7,5%; 95_{CI} 6,79-8,21). Subiecții din categoria afectat „sever” și „profund” – 117 (8,5%; 95_{CI} 7,74-9,26) copii au făcut parte din L_{1C} (figura 3.23, B).

Alte performanțe studiate au inclus funcțiile senzoriale. La 3 luni au fost notate suspexții de întârziere în achiziționarea urmăririi 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. Distribuția dizabilităților vizuale după vârstă și grad este expusă în figura 3.24, A. Majoritatea copiilor cu afectarea funcțiilor vizuale s-au regăsit în L_{1B} – 73 (20,8%; 95_{CI} 18,63-22,97) și L_{1C} – 278 (79,2%; 95_{CI} 77,03-81,37). 11 (1,5%; 95_{CI} 1,17-1,83) copii din L_{1C} au prezentat atrofie de nerv optic, 39 (12,8%; 95_{CI} 10,88-14,72) – cecitate corticală. Nistagmusul a fost depistat la 41 (3%; 95_{CI} 2,54-3,46) copii cu LCP, iar strabismul convergent – la 171 (16,5%; 95_{CI} 15,35-17,65) copii la 3 luni și la 76 (7,3%; 95_{CI} 6,49-8,11) copii la 3–5 ani. Semnul „apus de soare” s-a întâlnit la 15 (1,1%; 95_{CI} 0,82-1,38) copii la 3 luni, iar semnul Graefe – la 24 (2,3%; 95_{CI} 1,83-2,77).

Funcțiile auditive contribuie la dezvoltarea cognitivă și este parte componentă a ei. În grupul de studiu 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 (figura 3.24, B), care s-au atestat în special în formele grave de PC. Scăderea numărului de cazuri la 5 ani a avut loc din contul ameliorării maturizării cerebrale la această vârstă. Indicii performanțelor auditive s-au normalizat cu 19,3% la 3–5 ani din contul compartimentelor „ușor” și „moderat”.



Notă: ÎAUO – întârzierea achiziționării urmăririi obiectelor.

Fig. 3.24. Frecvența dereglărilor funcției vizuale (A) și auditive (B) (n=1370, %)

Limbajul este o formă de comunicare și a fost apreciat odată cu comunicarea. Scopul studiului a fost de a depista de timpuriu defectele prezente, pentru găsirea unor modalități potrivite de corecție a lor. Această funcție a fost afectată în diverse forme la copiii cu PC și la o parte din cei cu EP. La

106 (7,9%; 95_{CI} 7,16-8,64) copii: din L_{1A} – 78 (5,7%; 95_{CI} 5,07-6,33) și L_{1B} – 28 (2%; 95_{CI} 1,62-2,38) la 2 ani s-a manifestat prin întârzierea achiziționării limbajului. La 5 ani, 69 (5%; 95_{CI} 4,41-5,59) copii prezentau TLC, excepție făcând cei cu PC (tulburări mintale). Indicii privind limbajul și comunicarea sunt expuși în figura 3.25.

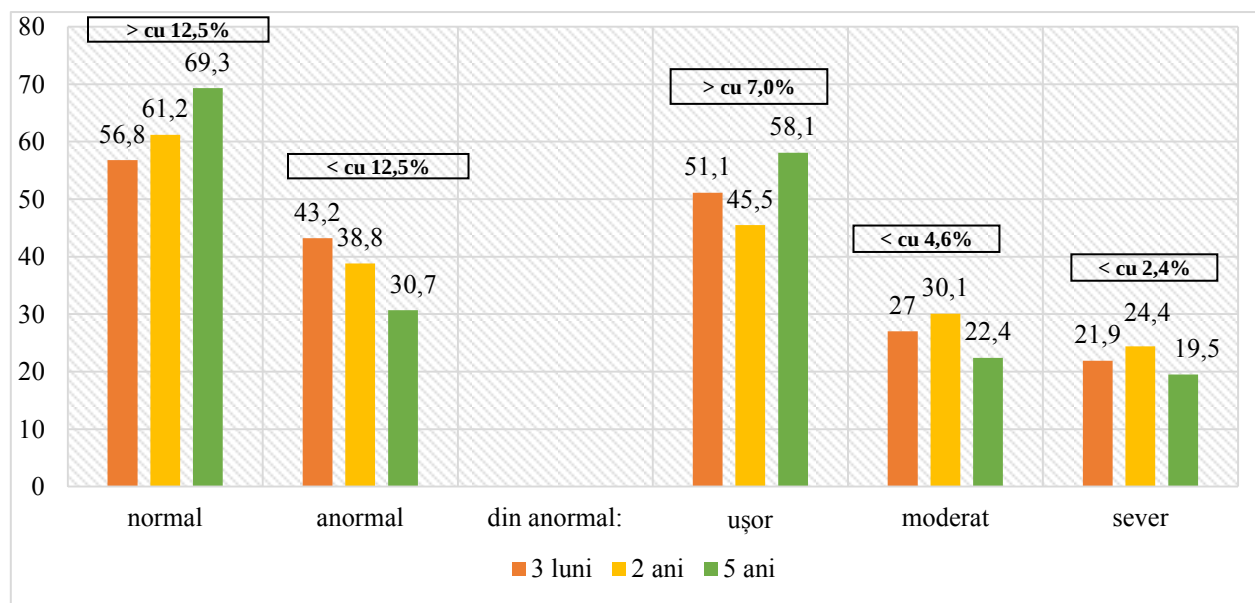


Fig. 3.25. Performanțele de limbaj și de comunicare la copiii din lotul de studiu odată cu avansarea în vârstă (n=1370, %)

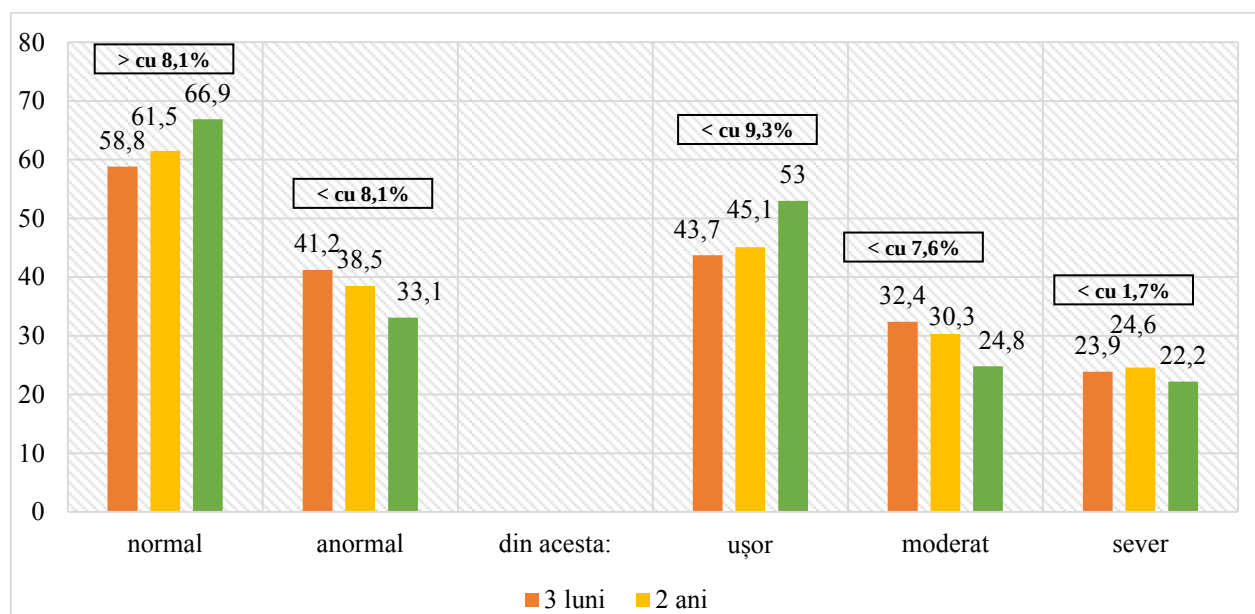


Fig. 3.26. Tulburările comportamentale în lotul studiat în evoluția vârstei (n=1370, %)

Comunicarea și vorbirea au fost dereglate la 592 (43,2%; 95_{CI} 41,86-44,54) copii de 3 luni, ameliorându-se la 2 ani cu 61 (4,5%; 95_{CI} 3,94-5,06) cazuri, constituind 531 (38,8%; 95_{CI} 37,48-40,12) cazuri. 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. Dintre toți 420 de copii, 82 (19,5%; 95_{CI} 17,57-21,43) au prezentat tulburări grave, 94 (22,4%; 95_{CI} 20,37-24,43) – moderate, 244 (58,1%; 95_{CI} 55,69-60,51) – ușoare (figura 3.25). Observăm că aceste abilități s-au normalizat cu 12,5% la 2–5 ani, în comparație cu 3 luni, din contul compartimentelor „moderat” (cu 7%) și „sever” (cu 2,4%).

Evaluarea abilităților comportamentale a remarcat o dinamică pozitivă (figura 3.26) la subiecții din grupurile „sever” și „moderat” în relație cu vârsta. Astfel, la 3 luni s-au înregistrat 565 (41,2%; 95_{CI} 39,87-42,53) copii cu hiperexcitabilitate și iritabilitate neuroreflectorie, printre care cu grad: „ușor” – 247 (43,7%; 95_{CI} 41,61-45,79), „moderat” – 183 (32,4%; 95_{CI} 30,43-34,37), „sever” – 135 (23,9%; 95_{CI} 22,11-25,69); la 2 ani – 528 (38,5%; 95_{CI} 37,19-39,81) copii cu grad: „ușor” – 238 (45,1%; 95_{CI} 42,93-47,27), „moderat” – 160 (30,3%; 95_{CI} 28,3-32,3), „sever” – 130 (24,6%; 95_{CI} 22,73-26,47). La 5 ani – 528 (38,5%; 95_{CI} 37,19-39,81) copii cu grad: „ușor” – 280 (53%; 95_{CI} 50,83-55,17), „moderat” – 131 (24,8%; 95_{CI} 22,92-26,68), „sever” – 117 (22,2%; 95_{CI} 20,39-24,01). Grație ameliorării maturizării cerebrale, la vârsta de 3–5 ani, în grupul „anormal”, numărul subiecților a scăzut cu 111 (8,1%; 95_{CI} 6,21-9,99), în cel „ușor” a crescut cu 127 (9,3%; 95_{CI} 8,52-10,08), în „moderat” a scăzut cu 104 (7,6%; 95_{CI} 6,88-8,32), iar în „sever” – cu 23 (1,75%; 95_{CI} 1,35-2,05) copii, comparativ cu vârsta de 3 luni.

Abilitățile de atenție au fost afectate la 3 luni la 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-26,47) copii, dintre care cu grad: „ușor” – 56 (16,2%; 95_{CI} 14,22-18,18) copii, „moderat” – 160 (46,2%; 95_{CI} 43,52-48,88), „sever” – 130 (37,6%; 95_{CI} 35-40,2) copii. La 2 ani – la 565 (41,2%; 95_{CI} 39,87-42,53) copii, dintre ei cu grad: „ușor” – 275 (48,7%; 95_{CI} 46,6-50,8), „moderat” – 160 (28,3%; 95_{CI} 26,4-30,2), „sever” – 130 (23%; 95_{CI} 21,23-24,77). La 5 ani – la 501 (36,6%; 95_{CI} 35,3-37,9) copii, dintre ei cu grad: „ușor” – 253 (50,5%; 95_{CI} 48,27-52,73), „moderat” – 131 (26,1%; 95_{CI} 24,14-28,06), „sever” – 117 (23,4; 95_{CI} 21,51-25,59) (figura 3.27).

În figura 3.27 putem urmări ameliorarea atenției la 5 ani, comparativ cu 3 luni, din contul scăderii indicilor în compartimentul „ușor” cu 34,3% (la copiii din L_{1B} și L_{1C}), în „moderat” – cu 20%, în „sever” – cu 14,2% (deși în categoria „anormal” indicii au crescut la 5 ani cu 11,3%, direct proporțional cu scăderea lor în compartimentul „normal”, în comparație cu 3 luni). Acești indici

sugerează ameliorarea proceselor de maturizare cerebrală odată cu vârsta și intrarea în funcție a unor noi sectoare ale creierului, care până la acea vârstă nu erau funcționale din punct de vedere clinic.

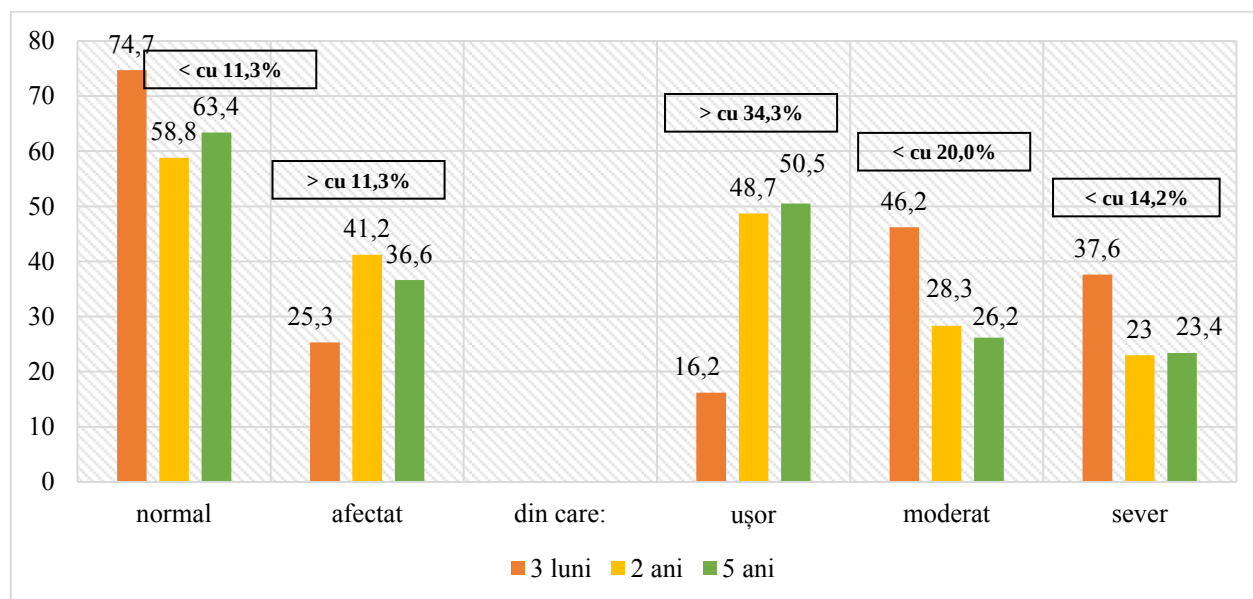


Fig. 3.27. Tulburări de atenție în lotul studiat, înregistrate odată cu creșterea (n=1370, %)

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, gradul comunicării și al limbajului, comportamentului și atenției, prezența EP etc.

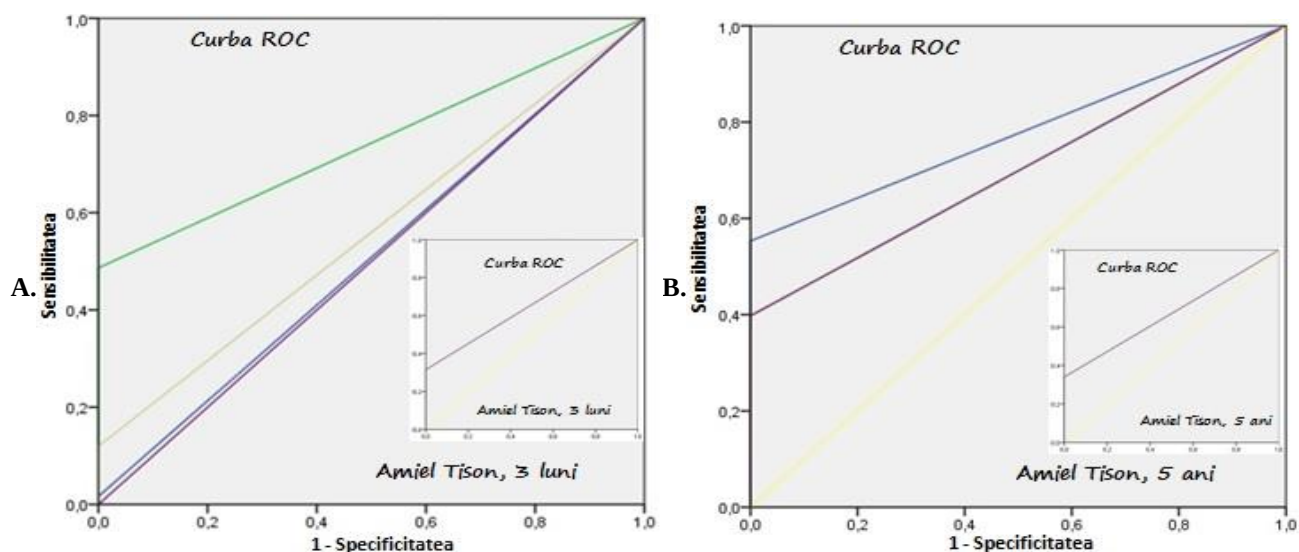


Fig. 3.28. Curbele ROC la 3 luni (A) și la 5 ani (B) pentru screeningul Amiel-Tison și Gosselin

Prin construirea curbelor ROC am apreciat autenticitatea testului pentru variate funcții de neurodezvoltare (motorie fină, grosieră, de vorbire și limbaj, comportamentală, de adaptare socială etc). Curbele ocupă partea stângă superioară a graficului, la vârsta de 3 luni (figura 3.28, A) și la 5 ani ($AUC=0,670-0,777$) (figura 3.28, B), ceea ce relevă o bună putere discriminatorie pentru rezultatele examenului.

Metoda de screening după Amiel-Tison și Gosselin a oferit informații ample despre starea de sănătate neuropsihică a copiilor. Este un instrument util pentru diagnosticarea problemelor neurologice la sugar și la copilul mic în toate unitățile pediatrice. Evaluarea în dinamică a pacienților ne-a permis să apreciem gradul de dizabilitate, prezența EP și a PC.

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

Având ca scop depistarea timpurie a sechelelor cu afectarea SNC (TR) în supravegherea LCP HI cu diferit grad de severitate, au fost evaluați 1036 de copii cu LCP, repartizați în grupuri în funcție de severitatea leziunii: L_{1A} – 422 copii (gradul I), L_{1B} – 310 copii (gradul II), L_{1C} – 304 (gradul III). L_0 (lot-martor) a cuprins 334 de copii „practic sănătoși”.

Impactul lezional al sistemului nervos la naștere se corelează cu severitatea complicațiilor neurologice. Relația dintre complicațiile timpurii și cele tardive ale LCP HI este discutată în multe studii. Însă, datele despre abordarea diagnosticului acestor suferințe în perioada de recuperare sunt controversate. Cu siguranță, după un traumatism perinatal copilul nu poate fi sănătos. Leziunile cerebrale determină dereglări metabolice sau structurale la nivel cerebral. Într-un creier imatur, astfel de modificări nu sunt întotdeauna exprimate din punct de vedere clinic. Din aceste motive există incertitudini în diagnosticul timpuriu, în special celui al TR minore, iar deseori și al PC. Leziunile structurale evoluează cel mai des în PC și EP, iar cele funcționale – în EP și TR minore. O bună parte din copiii cu LCP (frecvent formele medii și ușoare) rămân fără supraveghere specializată până la vârsta de 3 luni (când copilul este consultat primar de către neuropediatru). Astfel, patologia neurologică se pierde. Starea copilului poate fi mult timp compensată, iar sub acțiunea unor factori provocatori, cum sunt infecțiile virale, pneumoniile sau alte cauze, se decompensează, manifestându-se prin convulsii sau alte simptome neurologice. Ideal ar fi ca

neuropediatrul să consulte toți copiii cu LCP la externarea din maternitate, apoi la vârsta de 1 lună și 2 luni (înainte de prima vaccinare).

Diagnosticul neurologic al copilului mic este compromis din cauza imaturității sistemului nervos. După vârsta de 1 lună, când începe perioada de recuperare timpurie, diagnosticul clinic trebuie să cuprindă sindroamele neurologice. Diagnozele sindromologice ale copilului sunt tranzitorii și se exprimă prin tulburări de tonus muscular și de postură, anomalii ale reflexelor, tulburări comportamentale și de conduită etc. Utilizând sindroamele clinice, vom putea să etapizăm diagnosticul și să apreciem managementul corect, adaptat individual. Cu scop de încadrare a copilului mic în grupuri de risc pentru probleme neurologice, vom utiliza diagnozele tranzitorii până la vârsta de 2 ani.

Follow-up-ul neurologic a permis urmărirea consecutivității simptomelor neurologice și expresivității lor, evoluția bolii, dependentă de vârstă și de gradul de afectare a SNC. Ca diagnoze tranzitorii vom utiliza compartimentul TD (sindroame complexe de etiologii variate, printre care și LCP, care se manifestă clinic prin dereglări motorii, cognitive, de socializare, de vorbire și limbaj, în unele cazuri nedetectabile imagistic, care au un caracter static și relaționează cu vârsta. În funcție de vârstă, etiologie și gradul de afectare a SNC, o parte dintre copii pot evolua cu însănătoșire, alții cu TR (motorii, cognitive, psihologice, comportamentale etc.), printre care, PC și EP. Noțiunea de TD se referă la un ritm mai lent de dobândire a achizițiilor. De ex., în studiul nostru întârzierea achiziționării limbajului a avut loc pe fundal de LCP HI.

Diagnosticul TD a fost utilizat la sugarul și copilul mic care n-a achiziționat performanțele de neurodezvoltare corespunzător vârstei biologice. Ne-am propus să evaluăm diagnozele copilului cu leziuni cerebrale pornind de la gândul că unele din ele se pot rezolva în perioada copilăriei fragede, altele evoluează în TR (diagnosticul se confirmă doar după vârsta de 2 ani). Dar și această vârstă nu este ultima în evoluția diagnosticului, deoarece pe toată perioada copilăriei pot să apară simptome clinice ca rezonanță a LCP HI.

TM au fost diagnosticate în funcție de modificările motorii, în conformitate cu testul Denver II și examenul complex Amiel-Tison și Gosselin. La 3 luni s-au înregistrat următoarele grade de TM: „ușor” – 330 (24,1%; 95_{CI} 22,94-25,26), „moderat” – 198 (14,5%; 95_{CI} 13,55-15,45), „sever” – 114 (8,3%; 95_{CI} 7,55-9,05). La 5 ani, acest diagnostic a evoluat cu ameliorare în felul următor: „ușor” – 170 (12,4%; 95_{CI} 11,51-13,29), „moderat” – 94 (6,9%; 95_{CI} 6,22-7,58), „sever” – 82 (6%; 95_{CI} 5,35-6,64). Din cauza imaturității SNC, sindroamele neurologice la vârsta de 2 ani nu erau consumate,

375 copii prezentau TM, dintre care 114 (8,3%; 95_{CI} 7,55-9,05) – dereglări motorii severe (PC formele grave), 173 (12,6%; 95_{CI} 11,7-13,5) – moderate (PC formele medii), 88 (6,4%; 95_{CI} 5,74-7,06) – ușoare. 29 copii cu grad „ușor”, diagnosticați cu TM, la 2 ani nu au îndeplinit criteriile PC. Ei prezentau simptome de inabilitate motorie și ROT exagerate. După reevaluarea de la 5 ani, la aceștia s-a observat ameliorarea performanțelor motorii. În grupul cu grad „ușor” s-au clasat 170 (12,4%; 95_{CI} 11,51-13,29) copii, din care 96 (56,5%; 95_{CI} 52,7-60,3) au îndeplinit criteriile pentru PC forme ușoare (din cei clasificați anterior la această categorie și din categoria „moderat”), restul 74 (43,5%; 95_{CI} 39,7-47,3) au rămas cu diagnosticul TM (figura 3.29).

Toți copiii au beneficiat de terapie de recuperare și psihoterapie. Astfel, la vârsta de 1 an, rata copiilor cu TM s-a ameliorat cu 257 (18,8%; 95_{CI} 17,5-19,85) cazuri, comparativ cu vârsta la 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.

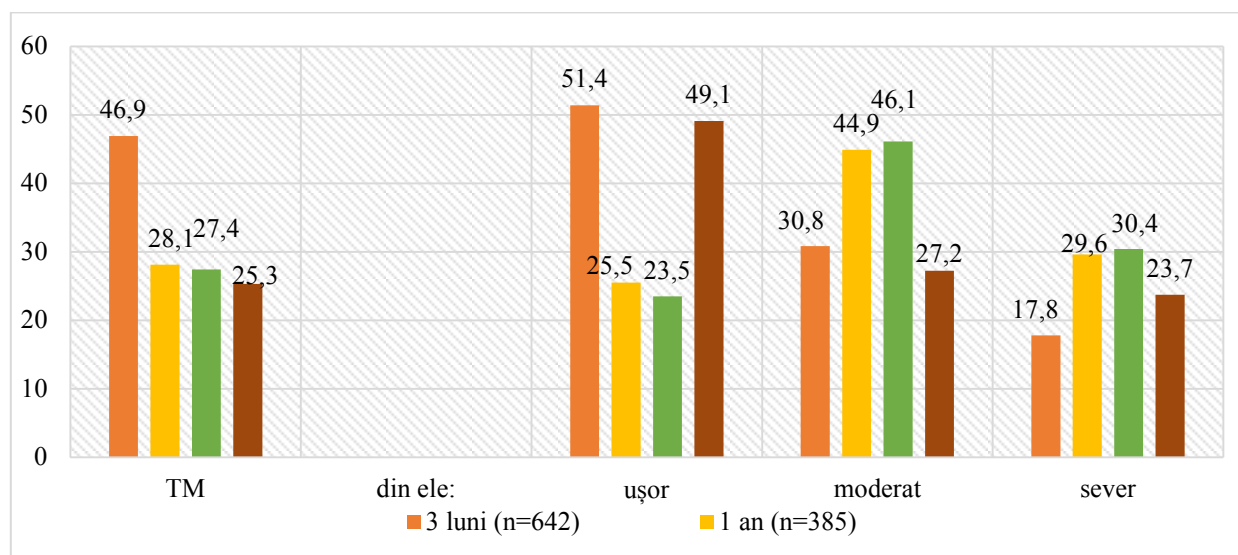
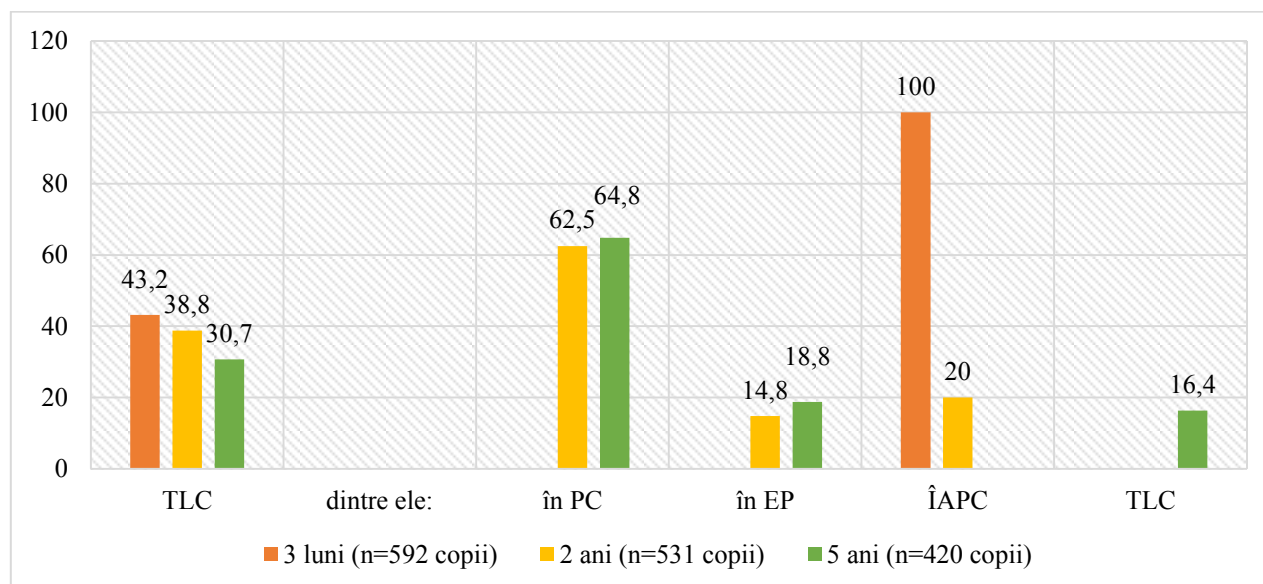


Fig. 3.29. Distribuția tulburărilor motorii (TM) în evoluția vârstei (n=1370, %)

Copiii cu TM asociate cu alte simptome au fost diagnosticați cu TMD. Întârzieri în achiziționarea performanțelor cognitive, intelectuale și de limbaj au prezentat: la 3 luni – 592 (43,2%; 95_{CI} 41,86-44,45) copii, la 2 ani – 531 (38,8%; 95_{CI} 37,48-40,12), la 5 ani – 420 (30,7%; 95_{CI} 29,45-31,95) copii. La 3 luni, diagnozele s-au distribuit în felul următor: TMD – 346 (58,4%; 95_{CI} 56,37-60,43), tulburări în achiziționarea funcțiilor cognitive – 246 (41,6%; 95_{CI} 39,5-43,63) copii. La 2 ani: TDVL – 106 (20%; 95_{CI} 18,27-21,73), TDVL asociate cu PC – 346 (62,2%; 95_{CI} 60,13-64,9) și cu EP – 79 (14,8%; 95_{CI} 13,26-16,34). La 3–5 ani: TLC – 69 (16,4%; 95_{CI} 14,59-

18,21), TLC asociate cu PC – 272 (64,8%; 95_{CI} 62,47-67,13) și cu EP – 79 (18,8%; 95_{CI} 16,89-20,71) (figura 3.30).

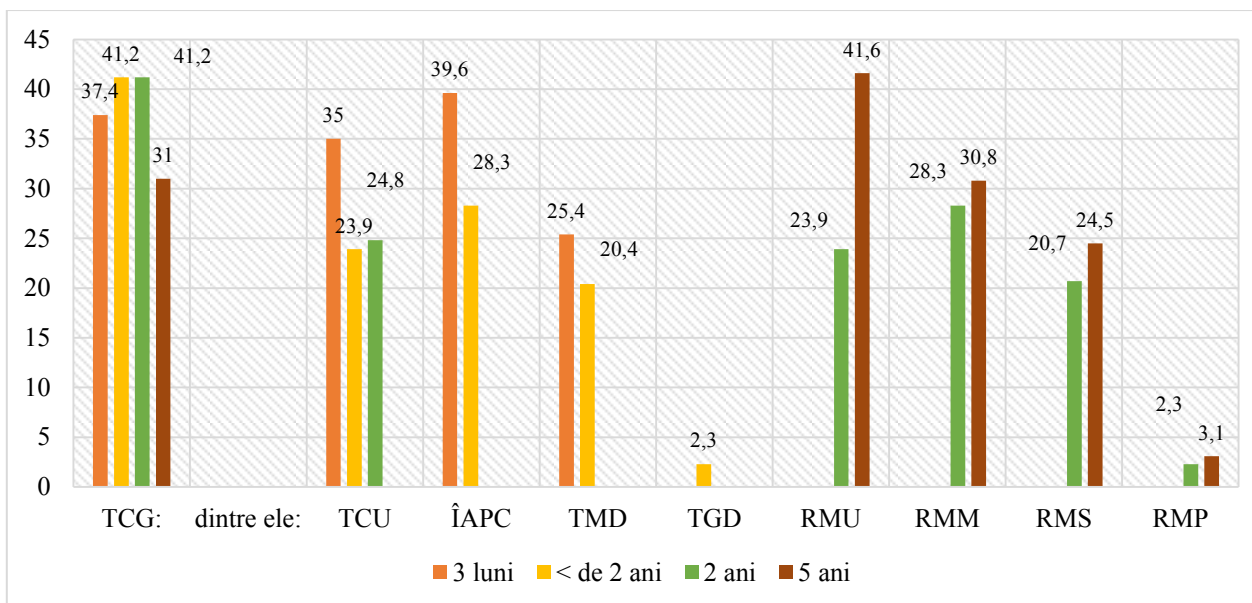


Notă: TLC – tulburări de limbaj și comunicare, PC – paralizie cerebrală, EP – epilepsie, ÎAPC – întârzierea achiziționării performanțelor cognitive.

Fig. 3.30. Repartiția copiilor vizavi de tulburările de limbaj și comunicare în funcție de vârstă (%)

Majoritatea copiilor cu TMD s-au înregistrat în L_{1C}: la 3 luni – 130 (9,5%; 95_{CI} 8,71-10,29) subiecți, în comparație cu 2 ani – 117 (8,5%; 95_{CI} 7,74-9,26) cazuri; în L_{1B}: la 3 luni – 203 (14,8%; 95_{CI} 13,84-15,76) cazuri și la 2 ani – 178 (13%; 95_{CI} 12,09-13,91). Mai târziu majoritatea copiilor cu TMD se regăseau printre cei 346 copii cu PC. Însă, pe lângă toate, între vârsta de 12–36 luni au fost depistate întârzieri în achiziționarea vorbirii și limbajului la 106 (7,7%; 95_{CI} 6,98-8,42) copii: în L_{1A} – 78 (73,6%; 95_{CI} 69,32-77,88) și în L_{1B} – 28 (26,4%; 95_{CI} 22,12-30,68).

Din punctul de vedere al dezvoltării cognitive, până la 2 ani se confirmau diagnozele: TCU, întârzieri mentale (ÎM), ÎAPC (întârzierea achiziționării performanțelor cognitive), TMD. ÎM se exprimau prin tulburări cognitive, ÎAPC asociau dereglări cognitive și de vorbire și limbaj, TMD – întârzieri cognitive, de vorbire și limbaj și motorii, TGD – întârzieri cognitive, de vorbire și limbaj, de comunicare și motorii. Până la vârsta de 2 ani, diagnozele s-au distribuit în felul următor: ÎM de variate grade – 425 (31%; 95_{CI} 29,75-32,25), TCU – 140 copii (10,2%; 95_{CI} 9,38-11,02). TCU au fost rezolvate până la vârsta de 2 ani. O parte din acești copii au prezentat mai târziu TAH. ÎM erau comune copiilor cu PC și EP (figura 3.31).



Notă: TCG – tulburări cognitive în general, TCU – tulburări cognitive ușoare, ÎAPC – întârzierea achiziționării performanțelor cognitive, TMD – tulburări mixte de dezvoltare, TGD – tulburări globale de dezvoltare, RMU – retard mental ușor, RMM – retard mental moderat, RMS – retard mental sever, RMP – retard mental profund.

Fig. 3.31. Diagnozele relaționate cu tulburările cognitive în funcție de vârstă (n=1370, %)

La 3–5 ani, o parte din copiii cu leziuni cerebrale (în special din L_{1A} și L_{1B}) au dezvoltat TR minore, printre care: TAH, TC, TLC, balbism tonico-clonic, tulburări de ticuri.

TAH au inclus copiii cu tulburări de concentrație și dificultăți de control al atenției, impulsivitate comportamentală, neliniște, agitație, dificultăți de relaționare, memorie scurtă, comportament dezordonat, care au fost depistate la 150 (10,9%; 95_{CI} 10,06-11,74) copii: L_{1A} – 119 (79,3%; 95_{CI} 75,99-82,61), L_{1B} – 31 (20,7%; 95_{CI} 17,39-24,01) (figura 3.32).

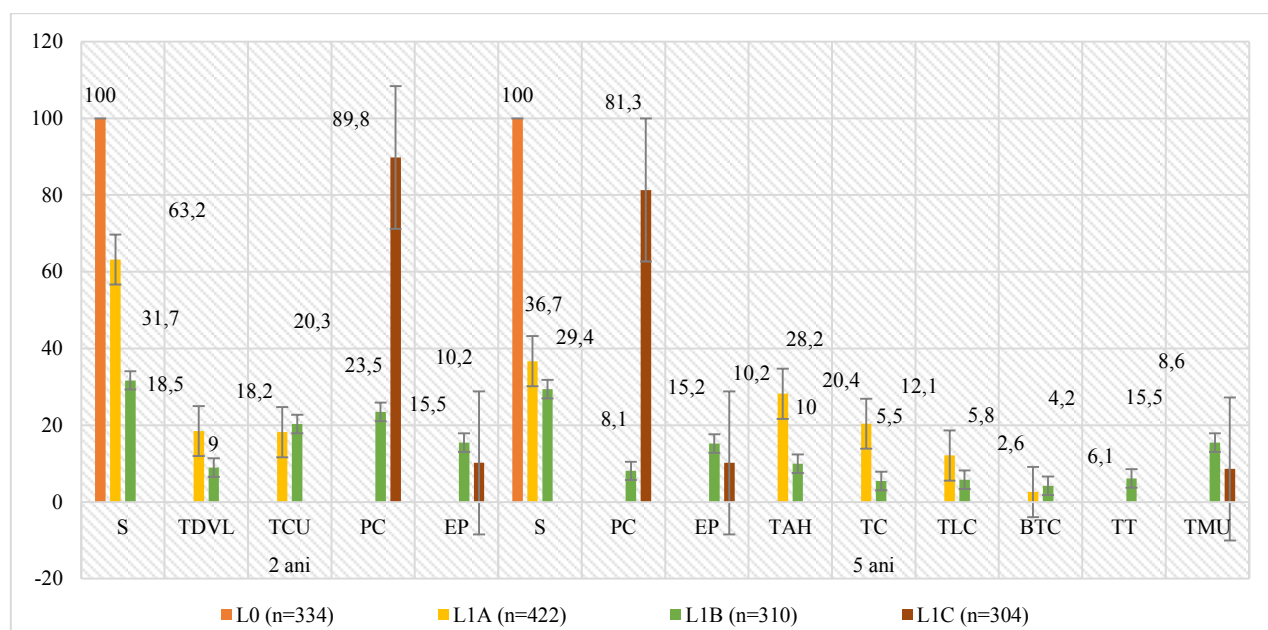
TC s-au manifestat prin iritabilitate, conflictualitate, refuzul îndeplinirii regulilor stabilite de adulți, predispoziție de a face gafe în care îi acuză pe cei din jur, de a fi susceptibili, disprețuitori și răzbunători. S-au diagnosticat la 103 (7,5%; 95_{CI} 6,79-8,21) copii: în L_{1A} – 86 (83,5%; 95_{CI} 79,84-87,16), în L_{1B} – 17 (16,5%; 95_{CI} 12,84-20,16).

Balbismul tonico-clonic s-a înregistrat la 24 (1,8%; 95_{CI} 1,45-2,15) copii: L_{1A} – 11 (45,8%; 95_{CI} 35,63-55,97), L_{1B} – 13 (54,2%; 95_{CI} 44,03-64,37). S-a caracterizat prin tulburarea de fluentă și ritm al vorbirii, cu blocarea primei silabe (forma tonică) – la 4 (16,7%; 95_{CI} 9,09-24,31) subiecți, repetarea silabelor – la 11 (45,8%; 95_{CI} 35,65-55,97), blocarea primei silabe și repetarea celorlalte silabe (forma mixtă tonico-clonică) – la 9 (37,5%; 95_{CI} 27,62-47,38) subiecți.

Limbajul și comunicarea reprezintă forma cea mai înaltă de calitate a „sănătății mintale”. La vârsta de 3–5 ani, TLC au prezentat 69 (5%; 95_{CI} 4,41-5,59) subiecți: L_{1A} – 51 (73,9%; 95_{CI} 68,61-79,19), L_{1B} – 18 (26,1%; 95_{CI} 20,81-31,99), cu excepția PC și EP.

Tulburări de ticuri, definite prin mișcări sau vocalizări spontane, prompte, intermitente, recidivante, adesea controlate voluntar și care reproduc un act motor sau vocal normal, s-au întâlnit la 19 (1,4%; 95_{CI} 1,08-1,72) copii, toți din L_{1B}. Din ei 5 (26,3%; 95_{CI} 16,2-36,4) copii au prezentat ticuri simple tranzitorii, 14 (73,7%; 95_{CI} 63,6-83,8) – ticuri cronice.

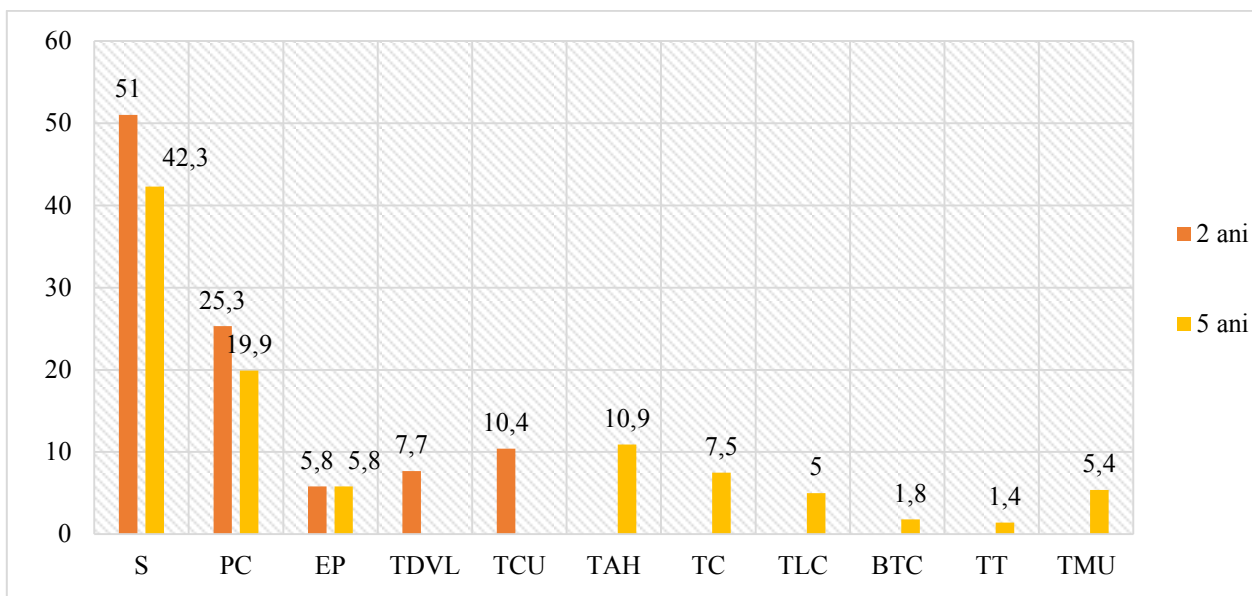
TE și fobiile s-au asociat cu alte TR la copiii studiați în 147 (10,7%; 95_{CI} 9,86-11,54) cazuri. Fobiile se caracterizau prin neliniște, protest prin plâns și țipăt, somn neliniștit, teamă etc. Acestea au caracterizat componentul autistic, întâlnit printre copiii cu PC și EP.



Notă: S – sănătos, TDVL – tulburări de dezvoltare a vorbirii și limbajului, TCU – tulburări cognitive ușoare, PC – paralizie cerebrală, EP – epilepsie, 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. 3.32. Diagnozele stabilite la vârstele de 2 și 3–5 ani în funcție de lotul de studiu și vârstă (%)

PC s-au diagnosticat la 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-26,47) copii la vârsta de 2 ani, în comorbiditate cu EP – la 180 (52%; 95_{CI} 49,31-54,69). La 3–5 ani, o parte (74 cazuri) din PC forme ușoare s-au rezolvat, altele s-au ameliorat din punct de vedere motor și reclasat în PC „ușor” și „moderat”. La 3–5 ani au rămas cu PC 272 (19,9%; 95_{CI} 18,82-20,98) copii. EP fără PC s-a diagnosticat la 79 (5,8%; 95_{CI} 5,17-6,43) copii.



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

Urmărind datele din figura 3.33, observăm ameliorarea performanțelor neuropsihice, care se reflectă în diagnozele stabilite. Odată cu vârsta, are loc mielinizarea fibrelor nervoase și intrarea în rol a unor zone nefuncționale până la vârsta de 3–5 ani, ceea ce permite modificarea indicilor morbidității. În lipsa unei urmăriri cronologice și adecvate, diagnozele neurologice puteau să rămână neidentificate și netratate.

Așadar, supravegherea neurologică stă la baza identificării copiilor cu TR (minore și majore) ale SNC. S-a constatat că disfuncțiile neurologice de grad ușor sau cele tranzitorii (din categoria „suspect”) deseori vor regresa în timp, spre deosebire de dereglările neurologice severe, care prezintă un potențial major pentru apariția sechelelor neuropsihice grave, în special PC și EP. 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. Testările Denver II și Amiel-Tison și Gosselin, precum și o serie de examinări suplimentare, ne sunt de folos în etapizarea sindroamelor și diagnozelor neurologice. Identificarea timpurie a copiilor cu TR ale SNC oferă cele mai bune oportunități pentru indicarea tratamentului de prevenire a dizabilităților motorii, cognitive și sociale. Asistența terapeutică psihologică și specializată a copiilor cu

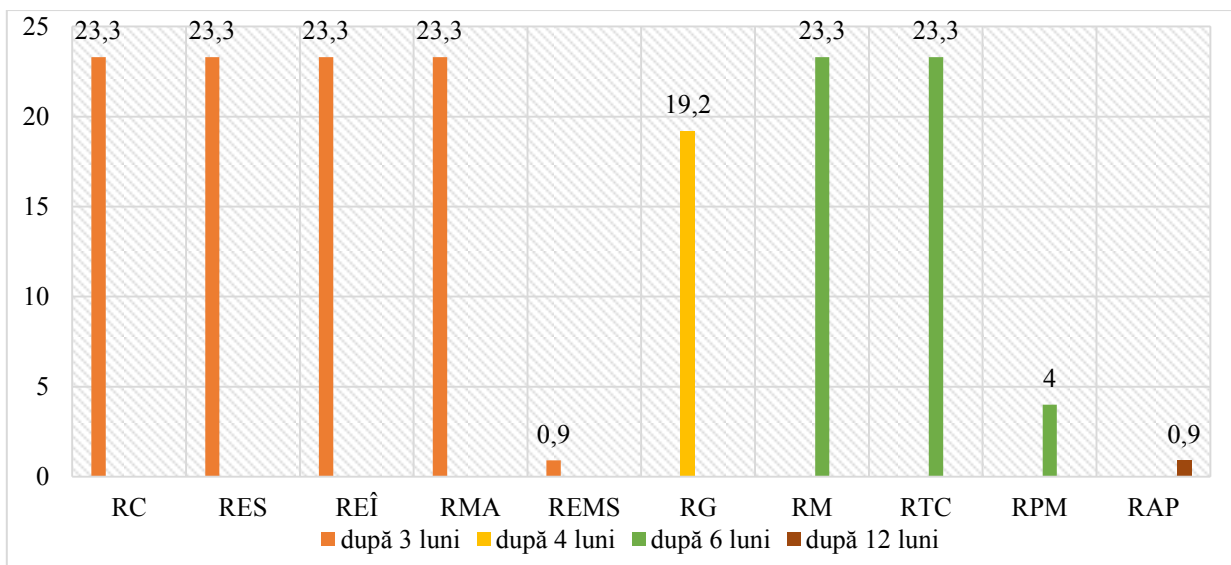
dizabilități de motricitate și vorbire, încadrarea socială și dezvoltarea emoțională pot ajuta copiii cu TR să evolueze cu succes.

Dileme în abordarea diagnosticului de paralizie cerebrală la copil. Unele dintre obiectivele lucrării au fost aprecierea simptomelor de alertă, studiul aspectelor clinice și de diagnostic, al comorbidităților și diagnosticului timpuriu al PC. Studiul s-a axat pe analiza cauzalității (studiu retrospectiv) și simptomelor neurologice sugestive pentru PC (studiu prospectiv). În studiu au fost cuprinși 1036 pacienți care au suportat LCP HI cu variate grade de severitate: L_{1A} (gradul I) – 422 copii, L_{1B} (gradul II) – 310, L_{1C} (gradul III) – 304 copii. Din această cohortă am selectat copiii cu risc de dezvoltare a PC. Lotul-martor (L₀) a inclus 334 micuți „practic sănătoși”. Perioada de urmărire a copiilor a fost cuprinsă între 1–3 și 60 (48±12) luni. După selectarea pacienților, au fost formate grupuri de copii care asociau criteriile PC (afectarea mișcării, posturilor, funcțiilor motorii, cu deficit motor permanent, de variat grad de severitate, dar neprogresiv).

Au fost apreciate cele mai frecvente cauze care duc la apariția TR ale SNC (în special PC) (figura A15.1, vezi anexa 15), printre ele menționăm: (I) noxe din partea mamei până la și (II) în timpul sarcinii, (III) evoluția patologică a sarcinii, (IV) suprapunerea mai multor cauze în timpul sarcinii, (V) evenimente patologice fetale, (VI) simptome ale nou-născutului, (VII) simptome sugestive pentru TR ale SNC, la vârsta de 3 luni. Probabilitatea TR ale SNC este mare când se asociază mai multe condiții patologice.

S-au efectuat examinări neurologice odată cu creșterea copilului. Am apreciat simptomele neurologice sugestive pentru PC, precum și tulburările de motricitate, persistența reflexelor primitive etc. (figura 3.34). Dispariția acestor reflexe odată cu înaintarea în vârsta cronologică sugerează maturizarea SNC, însă întârzierea acestui proces reflectă afectarea SNC.

Dispariția întârziată a reflexelor primitive constituie un simptom important sugestiv pentru PC. Am observat persistența unor reflexe la 319 (23,3%; 95_{CI} 22,16-24,44) copii cercetați. Dispariția întârziată a 6 reflexe primitive (cu 1–2 luni) sugerează PC spastică (ușoară), 7 – moderată, 8 – severă, 8–10 – importantă. Diagnosticul pozitiv al PC poate fi suspectat în caz de perturbare a 3–4 reflexe primitive. Totodată, pentru formele spastice grave sunt sugestive: extensia exagerată a axului corpului, policele adus și pumnul relativ închis – 55 (4%; 95_{CI} 3,47-4,53) cazuri, extensia mâinii – 94 (6,9%; 95_{CI} 6,22-7,58). Spasticitatea a fost apreciată la 319 (23,3%; 95_{CI} 22,16-24,44) copii, hipotonia – la 27 (2%; 95_{CI} 1,62-2,38), hemipareza – la 64 (4,7%; 95_{CI} 4,13-5,27) copii.

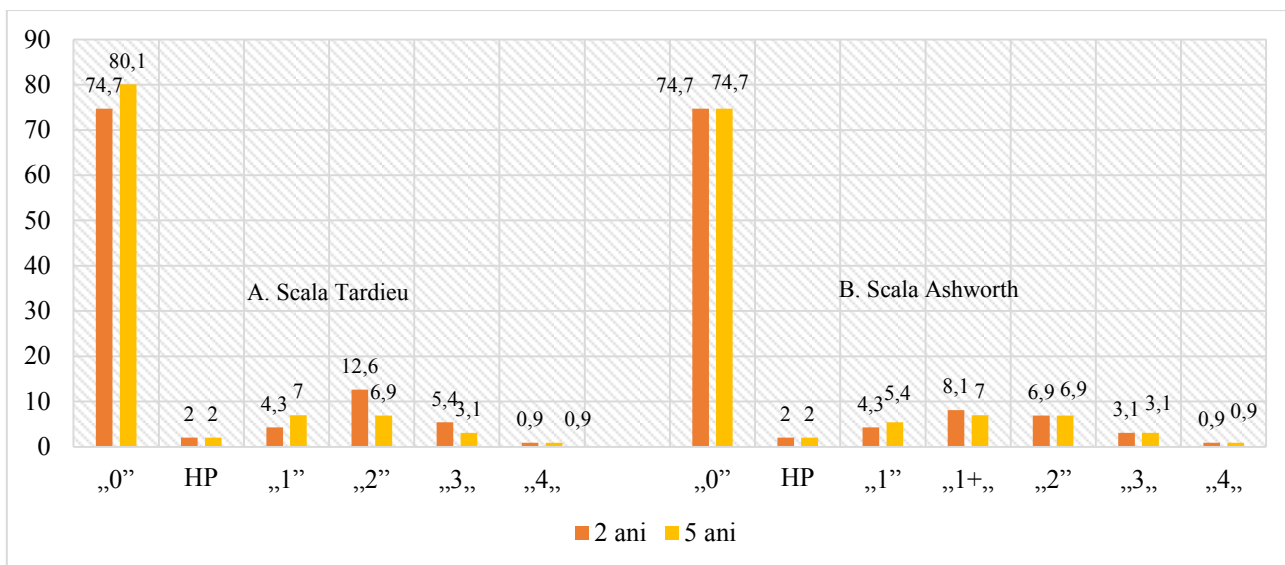


Notă: RC – reflexul călcâiului, RES – reflexul de extensie suprapubian, REÎ – reflexul de extensie încrucișat, RMA – reflexul de mers automat, REMS – reflexul de extensie a membrilor superioare, RG – reflexul Galant, RM – reflexul Moro, RTC – reflexe tonice cervicale, RPM – reflexul de prehensiune a mâinii, RAP – reflexul de agățare plantar.

Fig. 3.34. Dispariția reflexelor primitive la copiii suspecți pentru PC (n=1370, %)

Pentru măsurarea gradului spasticității, copiii au fost supuși unor testări speciale. Scalele Tardieu și Ashworth modificată de Bohannon ne-au permis să apreciem gradul spasticității. Intensitatea reflexului de întindere (scala Tardieu) (vezi anexa 6) a permis suspectarea PC spastice la 319 (23,3%; 95_{CI} 22,16-24,44) copii, dintre care cu risc de dezvoltare a formelor severe – 42 (3,1%; 95_{CI} 2,63-3,57) și importante – 13 (0,9%; 95_{CI} 0,64-1,16). La 5 ani, manifestările clinice s-au conturat, iar hipertonusul s-a distribuit în favoarea următoarelor forme de PC: ușoare – 96 (7%; 95_{CI} 6,31-7,69), medii – 94 (6,9%; 95_{CI} 6,22-7,58), severe – 42 (3,1%; 95_{CI} 2,63-3,57), foarte grave – 13 (0,9%; 95_{CI} 0,64-1,16). 27 (2%; 95_{CI} 1,62-2,38) cazuri au constituit PC hipotonă. 74 (6,4%; 95_{CI} 5,64-7,16) copii au prezentat TMU (figura 3.35, A).

Scala Ashworth modificată Bohannon – MAS (test pentru măsurarea tonusului muscular) s-a aplicat la nivelul mușchilor spastici (vezi Anexa 5). Rezultatele analizei indicilor obținuți au sugerat prezența hipertonusului la 319 (23,3%; 95_{CI} 22,16-24,44) copii cu diferit grad: ușor – 59 (4,3%; 95_{CI} 3,75-4,85) cazuri, discret – 111 (8,1%; 95_{CI} 7,36-8,84), moderat – 94 (6,9%; 95_{CI} 6,22-7,58), sever – 42 (3,1%; 95_{CI} 2,63-3,57), important – 13 (0,9%; 95_{CI} 0,64-1,16), sugerând un risc major de dezvoltare a PC (figura 3.35, B).



Notă: HP – hipotonie, (0) fără rezistență pe parcursul mișcării pasive, (1) creștere discretă a rezistenței, (2) oprire bruscă a mișcării pasive la un anumit unghi, urmată de relaxare, (3) clonus epuizabil, (4) clonus ineptizabil (vezi anexa 6).

Fig. 3.35. (A) Rezultatele conform scalei Tardieu la vârsta de 2 și de 5 ani (n=1370, %)

Notă: (0) tonus normal, (1) creștere ușoară, (1+) creștere discretă, (2) creștere marcată, articulația putând fi mobilizată cu ușurință, (3) creștere importantă provocând dificultăți mobilizării pasive, (4) articulația respectivă este fixată în flexie sau extensie, abducție sau adducție, mobilizarea pasivă imposibilă (vezi anexa 5).

(B) Rezultatele conform scalei Ashworth modificate Bohannon, la 2 și la 5 ani (n=1370, %)

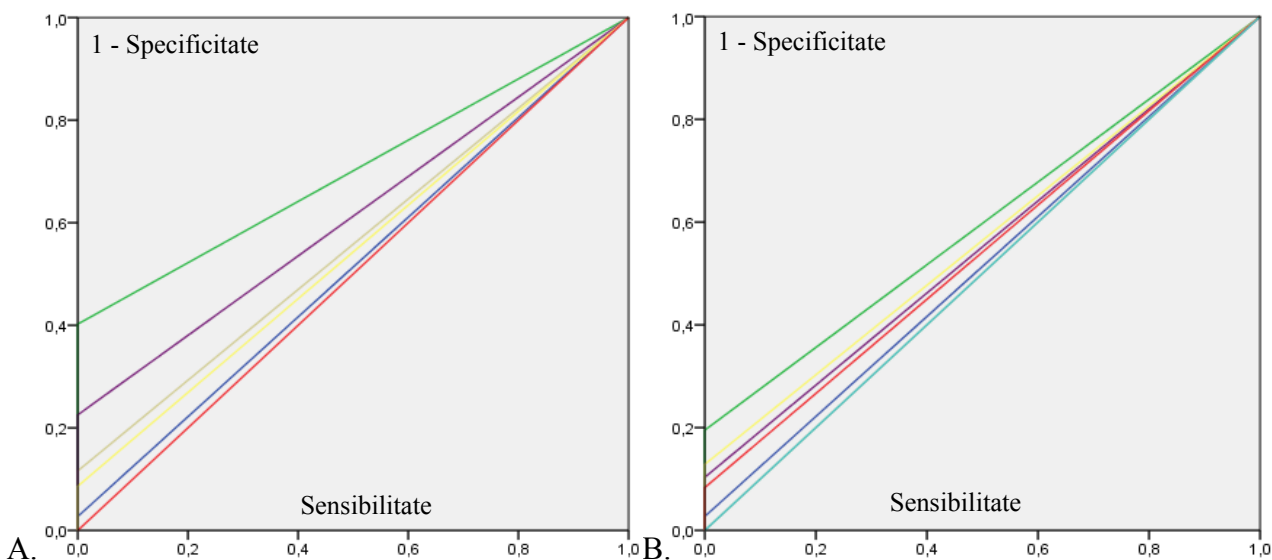


Fig. 3.36. Curbele ROC pentru scalele Tardieu (A), Ashworth modificată Bohannon (B)

Am apreciat validitatea scalelor Tardieu și Ashworth modificată Bohannon – MAS prin analiza matematică (curbe ROC) de evaluare a autenticității metodei, ceea ce ne-a permis să stabilim relația dintre specificitatea și sensibilitatea testului pentru performanțele studiate. Observăm că în

figura 3.36 (A și B) curbele ocupă partea stângă superioară a graficului, ceea ce denotă că testul are o bună putere discriminatorie. Astfel, am determinat o disponibilitate bună a scalelor Tardieu ($AUC=0,608$; 95_{CI} 0,514-0,701) (figura 3.36, A) și Ashworth modificate Bohannon ($AUC=0,548$; 95_{CI} 0,500-0,597) (figura 3.36, B), ceea ce înseamnă o precizie globală a acestor teste.

PC a fost clasificată în conformitate cu *CIM 10* [69] în funcție de gradul de severitate (ușor, mediu, sever), forma clinică (spastică, atonă, mixtă), tipul de implicare a membrilor (uni- și bilateral). În subtipurile PC spastice s-au distribuit formele spastice bilaterale și unilaterale (hemiparetică).

Pentru aprecierea gradului de afectare a funcției motorii a fost utilizat Sistemul de Clasificare a Funcției Motorii Grosiere (Gross Motor Function Classification System – GMFCS) (vezi anexa 8). Divizarea acestui sistem în 5 grade este bazată pe diferențele clinic semnificative dintre deprinderile motorii însușite. Cele 5 grade de posesie a funcțiilor motorii se deosebesc prin nivelul de insuficiență funcțională și necesitatea tehnologiilor de susținere, inclusiv a dispozitivelor de susținere a funcției motorii.

GMFCS ne-a permis să evaluăm fiecare pacient pentru prezența, amplitudinea și forța mișcărilor active, cel mai important fiind mersul. Au fost apreciate gradele deficitului motor. În gradul I am inclus copiii cu infirmitate neuromotorie cu limitări funcționale mai ușoare decât cele tipice asociate PC, precum și copiii tradițional diagnosticați cu „disfuncții cerebrale minime”, PC forma „ușoară”, sau „TM”. Menționăm că, la copiii mai mici de 2 ani, diferențele dintre gradul I și gradul II nu sunt într-atât de evidente ca între alte grade. La vârsta de 5 ani, 272 copii îndeplineau criteriile de includere în diagnosticul PC. MACS (vezi anexa 9) a permis aprecierea abilităților motorii ale membrilor superioare.

Printr-o analiză matematică cu construirea curbelor ROC a fost calculată relația dintre sensibilitatea și specificitatea scalelor GMFCS ($AUC=0,670$; 95_{CI} 0,632-0,708) și MACS ($AUC=0,670$; 95_{CI} 0,624-0,700) (figura 3.37, A, B). A fost apreciată o bună putere discriminatorie a ambelor metode (curbele ocupă partea stângă superioară a graficului) pentru evaluarea funcției motorii grosiere și celei fine, ceea ce remarcă o precizie globală a acestor teste.

Cu ajutorul testelor am apreciat formele disfuncțiilor motorii. Copiii cu gradul I al PC prezentau mers fără restricții, având dificultăți la îndeplinirea mișcărilor grosiere. 59 (4,3%; 95_{CI} 3,75-4,85) copii au început să meargă de sine stătător între 18 luni și 2 ani, fără utilizarea dispozitivelor de susținere. La 5 ani, acești copii și alți 15 (1,1%; 95_{CI} 0,82-1,38) din grupul celor cu

gradul II PC (confirmați la 2 ani cu PC II) prezentau doar neîndemânare motorie, din care motiv au fost reclasificați la categoria TMU. La vârsta de 5 ani, 96 (35,3%; 95_{CI} 32,3-38,2) copii, din cei care la 2 ani făceau parte din gradul II al PC, s-au clasificat în gradul I al PC.

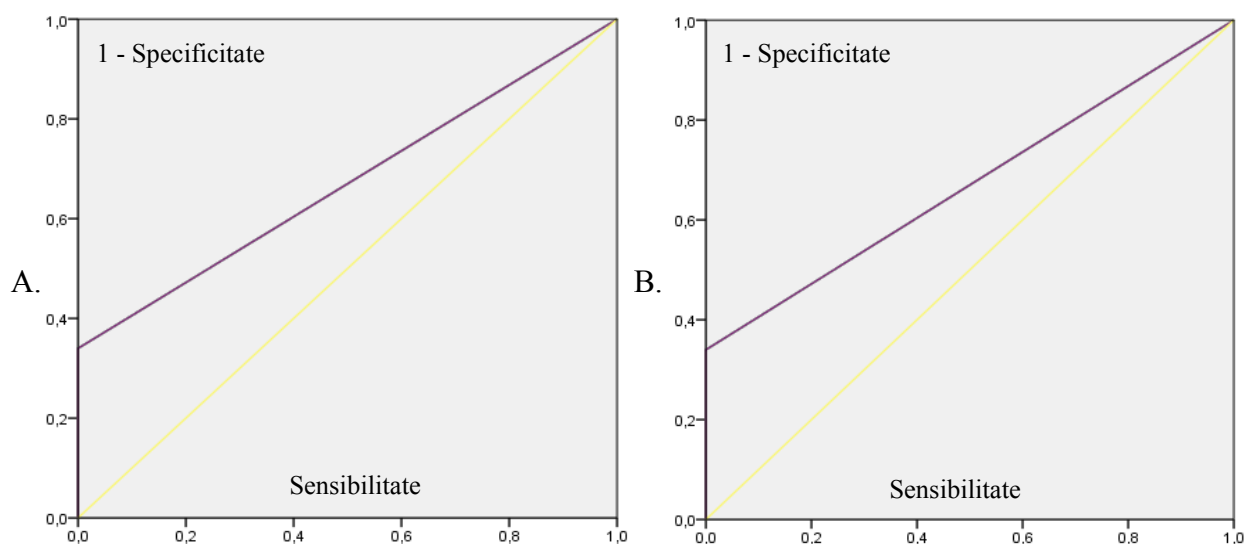


Fig. 3.37. Curbele ROC pentru scalele GMFCS (A) și MACS (B)

La vârsta de 2 ani, 173 (5,8%; 95_{CI} 5,17-6,43) copii au fost distribuiți în gradul II PC. Aceștia se deplasau fără dispozitive de asistență, folosindu-le doar în afara casei. La 4–5 ani, la 15 copii din acest grup s-au ameliorat abilitățile motorii și ei au trecut în categoria celor cu TMU, iar alți 96 s-au reclassat în PC de grad ușor. 62 copii din cei 173 au rămas în acest grup, ca și alți 32 din PC de gradul III, care după retestare au fost clasați în categoria PC II, aceasta întrucât 94 copii.

La 2 ani, 74 (21,4%; 95_{CI} 19,2-23,6) copii din cei 346 cu PC se deplasau în afara casei și în locurile publice cu dispozitive de asistență (PC gradul III). 32 (43,2%; 95_{CI} 37,74-48,96) dintre ei, la 4–5 ani, au înșușit abilitățile motorii și au fost clasați la PC de gradul II. 42 (56,8%; 95_{CI} 51,04-62,56) copii în timpul deplasării aveau nevoie de transport (PC de gradul III).

27 (7,8%; 95_{CI} 6,36-9,24) copii cu deplasare limitată au fost clasați la PC gradul IV. Până la 2 ani, ei dețineau controlul asupra capului, dar pentru a ședeau necesitau suport al trunchiului. După 4 ani, ei erau capabili să șadă pe scaun, dar necesitau un scaun special pentru asigurarea controlului trunchiului și facilitarea mișcărilor mâinilor. La 5 ani, acești 27 copii au rămas în același grup.

PC gradul V a fost diagnosticată la 13 (3,8%; 95_{CI} 2,78-4,82) subiecți, care nu se deplasau de sine stătător, chiar la utilizarea remediilor de asistență (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Formele PC în conformitate cu GMFCS și MACS (3–5 ani) (abs., %)

Gradul de severitate	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}
Gradul I	22	7,1	5,64-8,56	74	24,3	21,84-26,76	96	7,0	6,31-7,69
Gradul II	3	1,0	0,44-1,56	91	29,9	27,27-32,53	94	6,9	6,22-7,58
Gradul III	-	-	-	42	13,8	11,82-15,78	42	3,1	2,63-3,57
Gradul IV	-	-	-	27	8,9	7,27-10,53	27	2,0	1,62-2,38
Gradul 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

În conformitate cu testările efectuate la vârsta de 2 ani, cei 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-26,47) copii cu PC s-au clasat în felul următor, în funcție de grad: I – 59 (17,1%; 95_{CI} 15,08-19,12), II – 173 (50%; 95_{CI} 47,31-52,69), III – 74 (21,4%; 95_{CI} 19,2-23,6), IV – 27 (7,8%; 95_{CI} 6,36-9,24) și V – 13 (3,8%; 95_{CI} 2,78-4,82). O parte (74) din copiii cu PC de gradele I și II între 2 și 4 ani au obținut abilitățile de a se deplasa de sine stătător cu ușurință, prezentând inabilitate motorie, de aceea la 5 ani au fost clasati la categoria TMU. Astfel că, la 5 ani, distribuția PC era conform tabelului 3.14, 96 copii din PC II au fost reclasați în PC I, 62 din acest grup și 32 din PC III s-au distribuit în PC II. La 27 copii cu PC IV și 13 cu PC V nu s-a constatat o ameliorare.

PC s-au întâlnit printre copiii din L_{1B} – 25 (8,1%; 95_{CI} 6,55-9,65) și L_{1C} – 247 (81,3%; 95_{CI} 78,96-83,54). Formele severe ale bolii au prevalat la copiii din L_{1C}, iar formele ușoare și moderate – la cei din L_{1B} și L_{1C}. 82 (6%; 95_{CI} 5,36-6,64) cazuri din numărul total de copii observați au prezentat forme severe, din contul celor din L_{1C}. Totalul PC a cuprins 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 HI.

Tabelul 3.12. 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

Formele spastice pure au reprezentat 232 (85,3%; 95_{CI} 83,15-87,45) cazuri din toate cele 272 PC. Au fost comune în ambele loturi: L_{1B} – 25 (10,8%; 95_{CI} 8,76-12,84), L_{1C} – 207 (76,1%; 95_{CI} 73,51-78,69), în comparație cu formele atone – 27 (9,9%; 95_{CI} 8,09-11,71) și mixte – 13 (4,8%; 95_{CI} 3,51-6,09) (tabelul 3.12).

Sindroamele diskinetice s-au întâlnit la 13 (4,8%; 95_{CI} 3,51-6,09) pacienți cu PC mixte, în asociere cu spasticitate și atetoză.

Formele hemiplegice, 43 (15,3%; 95_{CI} 13,09-17,51) cazuri dintre PC întâlnite, s-au caracterizat prin afectare motorie pe hemicorpul drept la 21 copii (48,8%; 95_{CI} 41,18-56,42), iar în 22 (51,2%; 95_{CI} 43,58-58,82) cazuri – pe cel stâng. La 5 ani, 25 (58,1%; 95_{CI} 50,58-65,62) copii și-au recuperat mersul, iar 18 (41,9%; 95_{CI} 34,38-49,42) – parțial, însă afectarea membrilor superioare persista într-un grad variabil. *Diplegia spastică* (afectarea celor patru extremități, predominant la membrele inferioare) a fost comună la 94 (34,6%; 95_{CI} 31,72-37,48) copii. Deseori, această formă putea fi confundată cu tetraplegia spastică. *Tetraplegia spastică* (afectarea spastică a celor patru extremități, cu grad comun de afectare), cea mai frecventă formă de PC întâlnită printre copiii studiați, s-a diagnosticat la 95 (34,9%; 95_{CI} 32,01-37,79) micuți (tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Distribuția formelor spastice ale PC (5 ani) (abs., %)

Forme PC	L _{1B} (n=310)			L _{1C} (n=304)			Total PC (n=232)		
	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}
PCHS	7	2,3	1,46-3,14	36	11,8	9,95-13,65	43	18,5	15,95-21,05
PCTS	13	4,2	3,06-5,34	82	27,0	24,45-29,55	95	40,9	37,67-44,13
PCDS	5	1,6	0,88-2,32	89	29,3	26,69-31,91	94	40,5	37,28-43,72
Total	25	8,1	6,55-9,65	247	81,3	79,06-83,54	232	100±0,00	

Notă: PCHS – PC hemiplegie spastică, PCTS – tetraplegie spastică, PCDS – diplegie spastică.

S-a estimat că, în funcție de formă și gradul de severitate a PC, predomină formele spastice – 232 (85,3%; 95_{CI} 83,15-87,45) cazuri și gradul ușor de severitate – 96 (35,3%; 95_{CI} 32,4-38,2), comparativ cu cel moderat – 94 (34,6%; 95_{CI} 31,72-37,48), iar formele severe constituie 82 (30,1%; 95_{CI} 27,32-32,88) cazuri.

Comorbiditățile sunt comune printre copiii cu PC. Una dintre cele mai frecvente comorbidități întâlnite este EP – la 180 (52%; 95_{CI} 49,31-54,69) copii până la vârsta de 2 ani și 162 (59,6%; 95_{CI} 56,62-62,58) – la 5 ani. Cele mai grave forme de retard mintal au corelat cu PC asociată cu EP. La

vârsta de 5 ani, retardul mintal s-a întâlnit printre copiii cu PC în următoarea proporție: întârziere mintală ușoară – 86 (29,8%; 95_{CI} 27,03-32,57) cazuri, întârziere mintală medie – 94 (34,6%; 95_{CI} 31,72-37,48), severă – 82 (30,1%; 95_{CI} 27,32-32,88); deficiență intelectuală profundă – 13 (4,8%; 95_{CI} 3,51-6,06) cazuri. Retardul mintal a corelat cu handicapul motor ($r_{xy}=0,74$) (tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. Comorbidități întâlnite printre pacienții cu PC (5 ani) (abs., %)

Nr. crt.	Comorbiditate	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}
1	Epilepsie	162	59,6	56,62-62,58
2	Întârziere mintală ușoară	86	29,8	27,03-32,57
3	Întârziere mintală medie	94	34,6	31,72-37,48
4	Întârziere mintală severă	82	30,1	27,32-32,88
5	Deficiență intelectuală profundă	13	4,8	3,51-6,06
6	Deformații ale piciorului	164	60,3	57,33-6,27
7	Patologii ale coloanei vertebrale	112	46,0	42,98-49,02
8	Coxa valga	67	24,6	21,99-27,21
9	Subluxații de șold	97	35,7	32,8-45,6
10	Anomalii de poziție ale genunchilor	52	19,1	16,72-21,48
11	Fracturi spontane de oase	26	9,6	7,82-11,38
12	Simptome gastrointestinale	198	72,8	70,1-75,5
13	Tulburări de masticăție	118	43,3	40,39-46,41
14	Reflux gastroesofagian	172	63,2	60,28-66,12
15	Deficit nutrițional	167	61,4	58,45-64,35
16	Constipații	206	75,7	73,1-78,3
17	Sialoree	143	52,6	49,57-55,63
18	Spasme intestinale	176	64,7	61,8-67,6
19	Probleme vizuale	227	83,5	81,25-85,75
20	Atrofia nervului optic	11	4,04	6,08-9,32
21	Cecitate corticală	39	14,3	12,18-16,42
22	Nistagmus	41	15,1	12,93-17,27
23	Strabism convergent	76	27,9	25,1-30,62
24	Semnul „apus de soare”	15	5,5	4,12-6,88
25	Semnul Graefe	24	8,8	7,08-10,52
26	Tulburări auditive	82	30,1	27,32-32,88
27	Probleme stomatologice	203	74,6	71,96-77,24
28	Probleme respiratorii	148	54,4	51,38-57,42
29	Probleme ale tractului urinar	112	41,2	38,22-44,18
30	Anemii de diferit grad	126	46,3	43,28-49,32

Alte probleme de sănătate întâlnite la copiii cu PC au fost următoarele: patologii ortopedice – 248 (91,2%; 95_{CI} 89,48-92,92) copii cu: deformații ale piciorului, patologii ale coloanei vertebrale, coxa valga, subluxații de șold, anomalii de poziție ale genunchilor, diverse fracturi spontane de oase; simptome gastrointestinale: tulburări de masticăție, reflux gastroesofagian, deficit nutrițional, constipații, sialoree, spasme intestinale; probleme vizuale: întârzierea urmăririi obiectelor asociată

cu retard mintal, atrofia nervului optic, cecitate corticală, nistagmus, strabism convergent. La unii copii s-au întâlnit câte două manifestări oftalmologice. Alte tulburări: auditive, în special „surditate corticală”, probleme stomatologice, respiratorii, ale tractului urinar, anemii de diferit grad. Aceste dizabilități au fost comune în special printre formele severe ale PC. În formele spastice ale PC a fost observată poziția forțată a membrilor superioare – 92 (33,8%; 95_{CI} 30,93-36,67) cazuri, policele cortical – 132 (48,5%; 95_{CI} 45,47-51,53), mâna strânsă în pumn – 44 (16,2%; 95_{CI} 13,97-18,43), extensia forțată a mâinii – 65 (23,9%; 95_{CI} 21,31-26,49) cazuri.

Așadar, PC este o maladie frecventă gravă, cu semiologie polimorfă, care asociază mai multe comorbidități și se dezvoltă pe un teren structural predispozant din perioada perinatală (LCP). Anomaliile structurale conduc la dezvoltarea handicapului neuropsihomotor. O parte din copiii cu PC dezvoltă EP. Dar 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 ascunse sau neobservabile.

Epilepsia structurală și paralizia cerebrală: interferențe clinice. EP este una dintre entitățile care se dezvoltă la copiii cu leziuni cerebrale, dar și la cei cu PC [213, 231]. Poate asocia deseori retard mintal și frecvent debutează la o vârstă mică.

Unul din obiectivele lucrării a fost cercetarea tipurilor de crize epileptice în LCP HI, a frecvenței lor, a asocierii cu PC și retardul mintal, a evoluției clinice a EP la sugar și la copilul mic. Prezența EP a fost cercetată la toți cei 1370 copii incluși în studiu, din ei 1036 (75,6%; 95_{CI} 74,44-76,76) cu LCP, distribuiți în 3 grupuri, în funcție de severitatea leziunii cerebrale.

Tabelul 3.15. Frecvența EP întâlnite la copiii studiați, la vârsta de 2 ani (abs., %)

Forma EP	L_{IB} (n=310) Abs.	P±ES (%)	L_{IC} (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

EP simptomatice, redenumite *structurale* (conform clasificării contemporane) [211, 212], s-au înregistrat în L_{IB} și L_{IC}. La 2 ani – 259 (25%; 95_{CI} 23,65-26,35) cazuri la copiii cu LCP și 18,9%

(95_{CI} 17,84-19,96) la cei din lotul general de studiu. 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 sau obscure. EP au prezentat 84 (27,1%; 95_{CI} 24,58-29,62) cazuri din L_{IB}, din ele: generalizate – 63 (24,3%; 95_{CI} 21,63-26,97), focale – 21 (8,1%; 95_{CI} 6,4-9,8). Numărul cazurilor cu EP în L_{IC} a fost mult mai mare: 175 (57,6%; 95_{CI} 54,77-60,43) cazuri: generalizate – 148 (57,1%; 95_{CI} 54,03-60,17), focale – 27 (10,4%; 95_{CI} 8,5-12,3) (tabelul 3.15).

EP înregistrate la cei 259 de copii au reflectat localizarea focarului patologic intracerebral. În ordinea frecvenței acceselor epileptice au dominat crizele tonico-clonice generalizate – 46 (17,8%; 95_{CI} 15,43-20,17), urmate de cele tonice – 40 (15,4%; 95_{CI} 13,15-17,65), spasmele infantile – 34 (13,1%; 95_{CI} 11-15,2), crizele mioclonice – 33 (12,7%; 95_{CI} 10,63-14,77), accesele clonice – 31 (12%; 95_{CI} 9,98-14,02), accesele polimorfe – 27 (10,4%; 95_{CI} 8,5-12,3), crizele secundar generalizate tonico-clonice – 25 (9,7%; 95_{CI} 7,87-11,53) și cele parțiale complexe – 23 (8,9%; 95_{CI} 7,13-10,67), ultimele două reclassificate în crize focale.

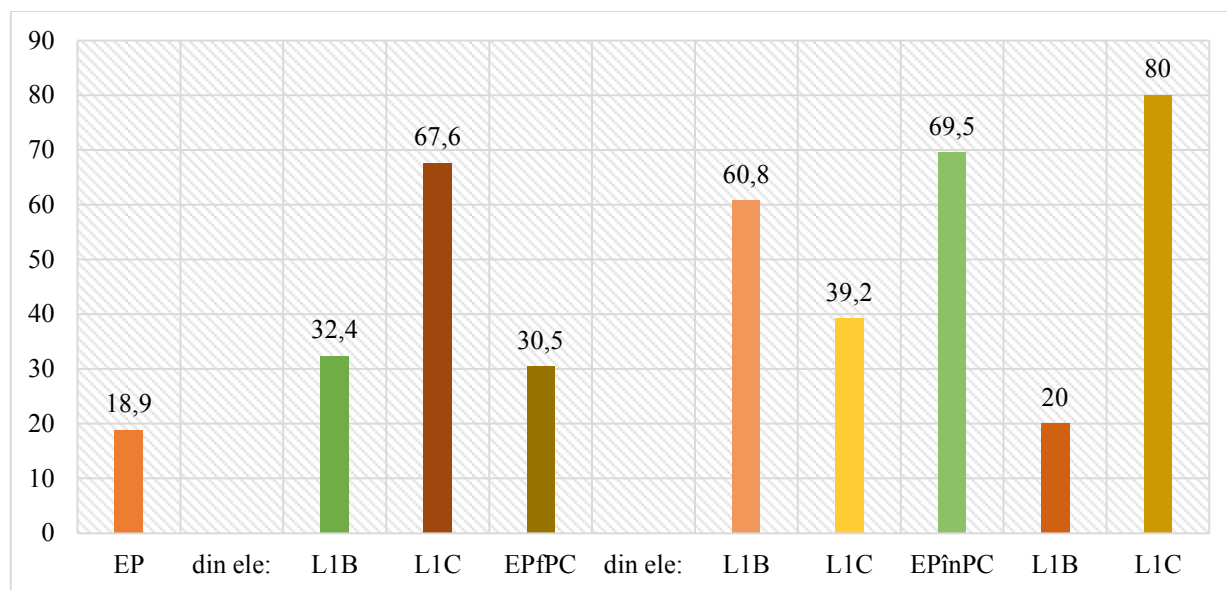
Tabelul 3.16. Crizele motorii distribuite în funcție de gradul de afectare a SNC (abs., %)

Tipul acceselor	L _{IB} (n=310)		L _{IC} (n=304)		Total (I – n=1036) (II – n=1370)		
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%), I, II	
Clonice	20	6,5±1,40	11	3,6±1,07	31	3,0±0,53	2,3±0,40
Tonice	11	3,5±1,05	29	9,5±1,68	40	3,9±0,60	2,9±0,45
Tonico-clonice	15	4,8±1,22	31	10,2±1,74	46	4,4±0,64	3,4±0,49
Mioclone	14	4,5±1,18	19	6,3±1,39	33	3,2±0,55	2,4±0,41
Polimorfe	-		27	8,9±1,63	27	2,6±0,49	2,0±0,38
Spasme infantile	3	1,0±0,56	31	10,2±1,74	34	3,3±0,55	2,5±0,42
Focale	21	6,8±1,43	27	8,9±1,63	48	4,6±0,65	3,5±0,50
Total:	84	27,1±2,52	175	57,6±2,83	259	25,0±1,35	18,9±1,06

Printre EP au prevalat formele generalizate – 211 (81,5%; 95_{CI} 79,09-83,91), comparativ cu cele focale – 48 (18,5%; 95_{CI} 16,09-20,91). Rata EP a fost mai mică (cu 30%) printre copiii din L_{IB} – 84 (32,4%; 95_{CI} 29,49-35,31) cazuri, comparativ cu L_{IC} – 175 (67,6%; 95_{CI} 64,69-70,51). În L_{IB} au prevalat formele ușoare, crizele generalizate – 63 (75%; 95_{CI} 70,28-79,72), comparativ cu cele focale – 21 (25%; 95_{CI} 20,28-29,72), controlate medicamentos cu DrAE. În L_{IC} s-au notat crize generalizate tonice 29 (16,6%; 95_{CI} 13,79-19,41), tonico-clonice 31 (17,7%; 95_{CI} 14,81-20,59),

spasmele infantile 31 (17,7%; 95_{CI} 14,81-20,59) și polimorfe 27 (15,4%; 95_{CI} 12,67-18,13). Rata crizelor generalizate în L_{IC} a constituit 148 (84,6%; 95_{CI} 81,87-87,33) cazuri, comparativ cu cele focale – 27 (15,4%; 95_{CI} 12,67-18,13) (tabelul 3.16). Cota-parte a EP – 259 (18,9%; 95_{CI} 17,84-19,96) și PC – 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-26,47) cazuri a constituit 425 (31%; 95_{CI} 29,75-32,25) cazuri din lotul general de studiu (n=1370) și 41% (95_{CI} 39,47-42,53) din numărul celor cu LCP HI.

Cele mai frecvente crize întâlnite printre EP, și anume cele generalizate, au respectat topografia lezională cerebrală și au caracterizat vârsta la care au apărut (imaturitate cerebrală și tendința de generalizare a focarului epileptic la vârstele mici). Nu excludem faptul că în unele cazuri debutul focal anterior generalizării nu s-a dezvoltat sau a rămas neobservat.



Notă: EP – epilepsie, EPfPC – epilepsie fără PC, EP în PC – epilepsie în cadrul paraliziei cerebrale.

Fig. 3.38. Rata EP fără PC și EP cu PC la copiii studiați (n=1370, %)

EP s-au dezvoltat în special la copiii cu LCP de grad mediu și grad sever și în PC. La 2 ani, rata EP fără PC a reprezentat 79 (5,8%; 95_{CI} 5,17-6,43) cazuri: L_{IB} – 48 (60,8%; 95_{CI} 55,31-66,29), L_{IC} – 31 (39,2%; 95_{CI} 33,71-44,69). EP cu PC – 180 (13,1%; 95_{CI} 12,19-14,01): în L_{IB} – 36 (20%; 95_{CI} 17,02-22,98), asociate cu retard mintal moderat – 33 (91,7%; 95_{CI} 87,09-96,31) și sever – 3 (8,3%; 95_{CI} 3,69-12,91) și în L_{IC} – 144 (80%; 95_{CI} 77,02-82,98), asociate cu retard mintal moderat – 61 (42,4%; 95_{CI} 38,28-46,52), sever – 70 (48,6%; 95_{CI} 44,43-52,77) și profund – 13 (9%; 95_{CI} 6,61-11,39). În L_{IC}, EP și PC s-au dezvoltat la majoritatea copiilor: EP – 31 (10,2%; 95_{CI} 8,46-11,94), PC – 129 (42,4%; 95_{CI} 39,57-45,23), PC cu EP – 144 (47,4%; 95_{CI} 44,54-50,26) cazuri (figura 3.38).

Din cele 180 EP cu PC, 115 (63,9%; 95_{CI} 60,32-67,48) cazuri cu crize generalizate s-au întâlnit printre PC tetraplegice și diplegice, printre care 34 (18,9%; 95_{CI} 15,98-21,82) – sindrom West; 25 (13,9%; 95_{CI} 11,32-16,48) crize focale – printre hemiplegiile spastice, 13 (7,2%; 95_{CI} 5,27-9,13) crize focale – printre tetraplegii și hemiplegii, 13 (7,2%; 95_{CI} 5,27-9,13) crize polimorfe – printre PC mixte și 14 (7,8%; 95_{CI} 5,8-9,8) – în PC atone. Astfel, crizele generalizate au fost comune pentru PC de formă tetraplegică și diplegică, iar crizele focale – printre PC hemiplegice. Spasmele infantile au fost diagnosticate la vârsta de sugar, în majoritatea cazurilor la copiii cu tetraplegie spastică.

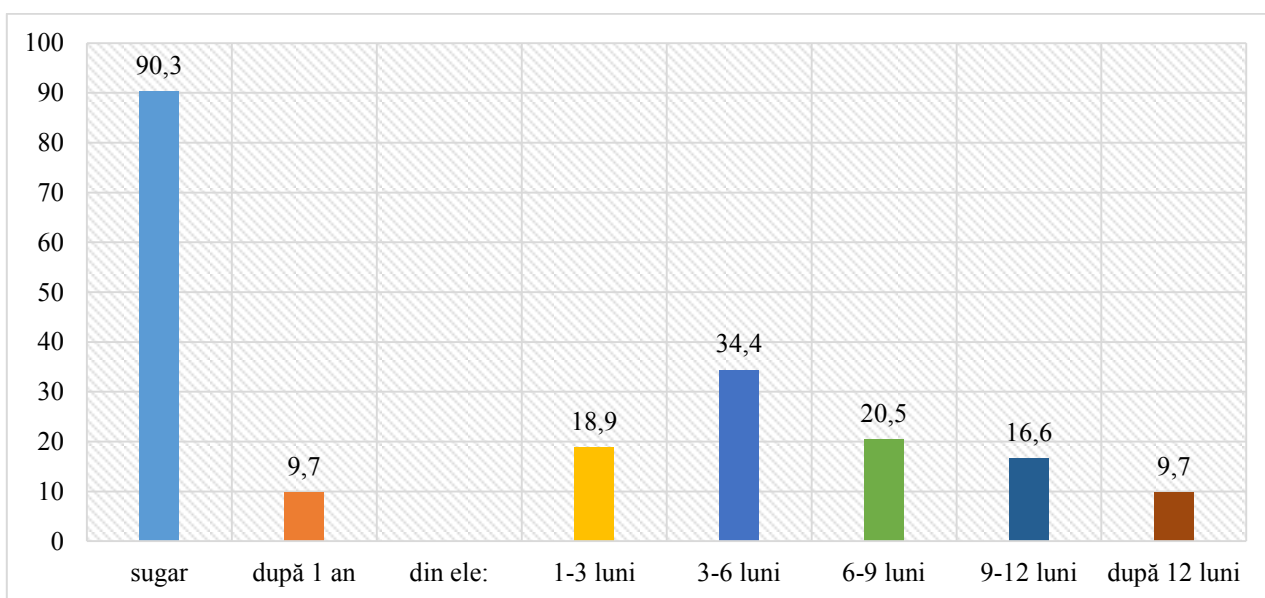
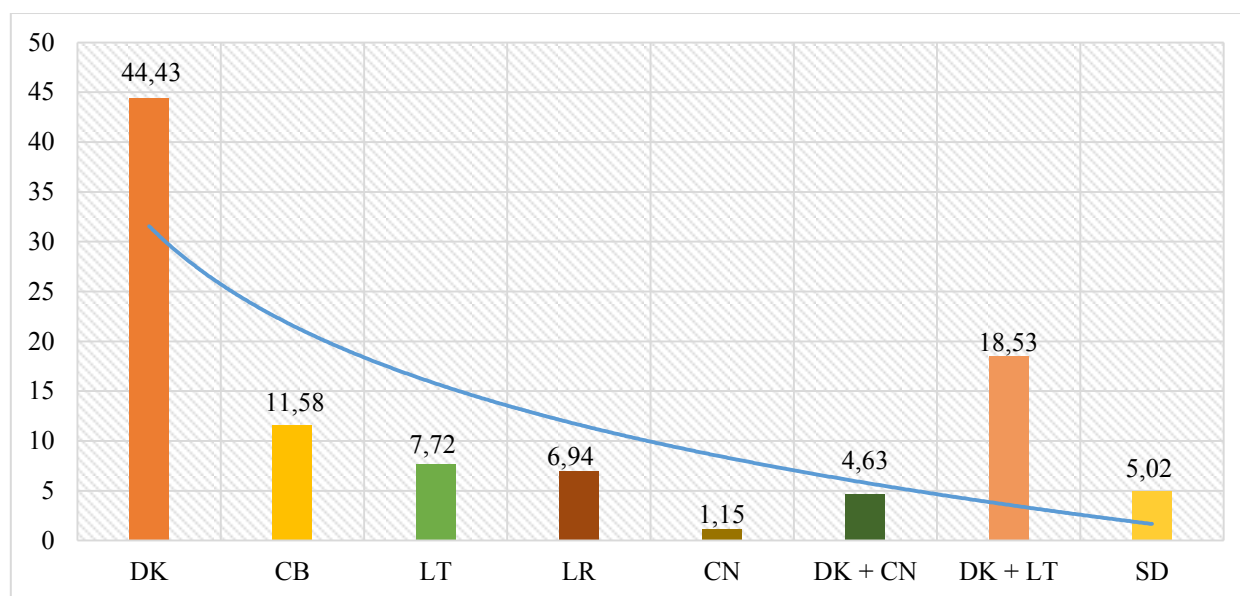


Fig. 3.39. Vârsta de debut a epilepsiilor (n=259, %)

Boala epileptică se poate observa la orice vârstă, dar cea mai vulnerabilă este vârsta de sugar, care are particularitățile sale predispozante pentru dezvoltarea crizelor (pragul convulsivant scăzut și excesul de excitație). În perioada de n.n., crizele epileptice pot preceda EP, se declanșează, apoi dispar, pentru a reapare la o vârstă mai mare. În studiu, crizele neonatale au precedat EP în 89 (34,4%; 95_{CI} 31,45-37,35) cazuri. EP au debutat în 234 (90,3%; 95_{CI} 88,47-92,13) cazuri la vârsta de sugar: între 1 și 3 luni – 49 (18,9%; 95_{CI} 16,47-21,33), 3 și 6 luni – 89 (34,4%; 95_{CI} 31,45-37,35), 6 și 9 luni – 53 (20,5%; 95_{CI} 17,99-23,01), 9 și 12 luni – 43 (16,6%; 95_{CI} 14,29-18,91) cazuri. 25 (9,7%; 95_{CI} 7,87-11,53) cazuri au debutat după vârsta de 1 an (figura 3.39). Vârsta de vârf pentru dezvoltarea crizelor este cea de 3–6 luni, când SNC se află în proces de mielinizare activă, aceasta

considerându-se cea mai vulnerabilă vârstă pentru dezvoltarea unor astfel de patologii. Cu cât mai timpuriu debutează crizele, cu atât mai mare este riscul de dezvoltare a retardului mental.

Este dificil de apreciat formele EP la copiii de vârstă mică, deoarece atât EP, cât și PC asociază retard mental. Acesta s-a întâlnit în toate cazurile EP sub diverse forme: „ușor” – 79 (30,5%; 95_{CI} 27,64-33,36), „moderat” – 94 (36,3% 95_{CI} 33,31-39,29), „sever” – 73 (28,2%; 95_{CI} 25,4-31), „profund” – 13 (5,0±1,36%; 95_{CI} 3,64-6,36) cazuri. Dificultatea diagnosticului la copiii cu retard mental este deseori cauzată de vizualizarea și descrierea incorectă a evenimentelor epileptice de către aparținători, copiii lor fiind deseori în stare de continuă „obnubilare” mentală (crize obscure). Unicul și cel mai sigur test de apreciere a EP este examenul EEG [216, 228].



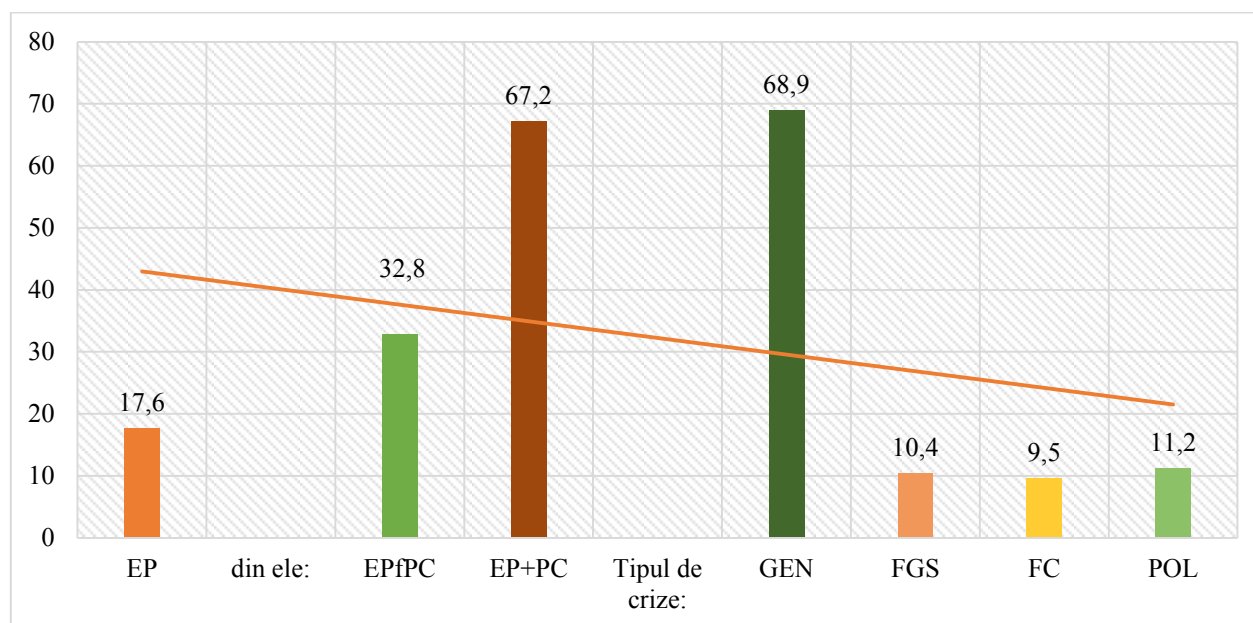
Notă: DK – depakină, CB – carbamazepină, LT – lamotrigină, LR – leviteracetam, CN – clonazepam, DK+CN – depakină + clonazepam, DK+LT – depakină + lamotrigină, SD – Synacthen Depot.

Fig. 3.40. Terapiile cu droguri antiepileptice la copiii cu diverse forme de EP (n=259, %)

Majoritatea crizelor epileptice au fost controlate cu DrAE: valproat de sodiu (depakină) au primit 115 (44,43%) copii cu crize generalizate, carbamazepină – 30 (11,58%) cu crize parțiale complexe, lamotrigină sau topiramatul – 20 (7,72%) cu crize generalizate, leviteracetam – 18 (6,94%) cu crize parțiale complexe cu generalizare secundară, clonazepam – 3 (1,15%) copii cu crize generalizate, depakină cu clonazepam – 12 (4,63%), depakină cu lamotrigină – 48 (18,53%), Synacthen Depot – 13 (5,02%) copii (figura 3.40). Cel mai indicat preparat a fost depakina la copiii cu crize generalizate și combinația de preparate depakină + lamotrigină.

Totuși, 61 (23,6%; 95_{CI} 20,95-26,25) din cazurile de EP au fost greu de controlat cu droguri antiepileptice, din care motiv au fost asociate 2 preparate, iar în caz de ineficiență a fost administrat Synacthen Depot. Farmacorezistență s-a manifestat în 27 (10,4%; 95_{CI} 8,5-12,3) cazuri, în special în formele asociate cu PC severă.

După vârsta de 2 ani, o parte din EP – 18 (6,9%; 95_{CI} 5,32-8,48) – au fost rezolvate, astfel că la 4–5 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. Au fost scoși de sub supraveghere copiii cu EP generalizată asociată cu PC forme ușoare (fără modificări EEG timp de 2 ani). Cei mai mulți copii au prezentat crize generalizate tonico-clonice – 166 (68,9%; 95_{CI} 65,92-71,88), urmate de cele polimorfe – 27 (11,2%; 95_{CI} 9,17-13,23), tonico-clonice generalizate secundar – 25 (10,4%; 95_{CI} 8,44-12,36), focale complexe – 23 (9,5%; 95_{CI} 7,61-11,39) (figura 3.41).

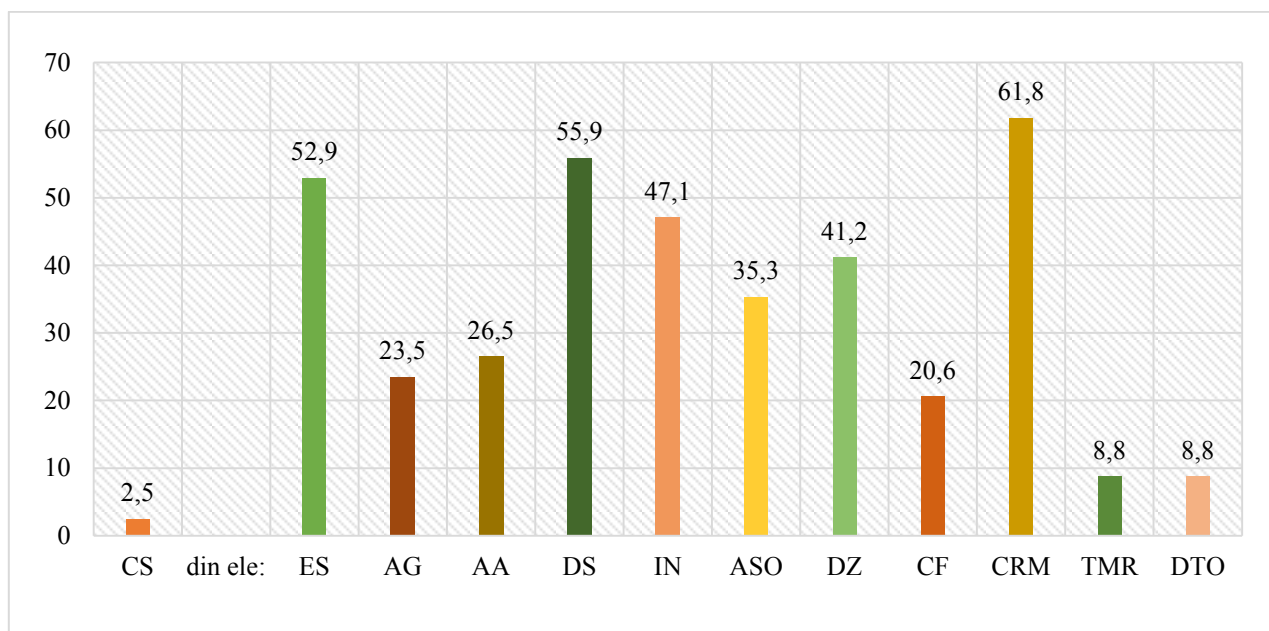


Notă: EPfPC – epilepsie fără PC, EP+PC – epilepsie cu PC, GEN – generalizate, FGS – focale generalizate secundar, FC – focale complexe, POL – polimorfe.

Fig. 3.41. Frecvența și formele EP la 3–5 ani (n=1370, %)

O parte din pacienții supravegheați au manifestat crize subtile sau oculte, conform înregistrărilor EEG, confirmate drept epileptice. Astfel de crize pot fi depistate ocazional la bolnavii cu PC. Ele pot asocia handicapul sever, dar uneori pot deveni ele însele responsabile de handicapul în creștere. Crizele subtile reprezintă o problemă clinică majoră în neurologia pediatrică, cu un risc înalt de morbiditate. Acestea sunt dificil de diagnosticat, deoarece nu se manifestă prin crize motorii,

însă se exprimă clinic prin status mintal alterat și tulburări comportamentale [228, 232]. Această stare este greu de diagnosticat la copii, deoarece schimbările de comportament și de conștiință nu pot fi la fel de ușor recunoscute ca la pacienții adulți. Crizele subtile s-au înregistrat la 34 (11,2%; 95_{CI} 9,39-13,01) copii din L_{1C}, 2,5% (95_{CI} 0,08-2,92) din grupul general de studiu. S-au caracterizat prin modificări EEG, însă fără manifestări motorii evidente. La 5 (14,7%; 95_{CI} 8,63-20,77) subiecți s-au manifestat ca o stare mintală provizoriu alterată, la 3 (8,8%; 95_{CI} 3,94-13,66) – cu tresăriri musculare ritmice, la 3 (8,8%; 95_{CI} 3,94-13,66) – cu deviații oculare tonice. La 19 (55,9%; 95_{CI} 47,38-64,42) copii, crizele subtile au fost înregistrate la vârsta de 9–12 luni. S-a observat o prevalență a băieților – 20 (58,8%; 95_{CI} 50,36-67,24) cazuri. O parte din copii aveau o stare de conștiință confuză – 14 (41,2%; 95_{CI} 32,76-49,64) cazuri. 16 (47,1%; 95_{CI} 38,54-55,66) copii au dezvoltat crize subtile după convulsii scurte precedente. În 12 (35,3%; 95_{CI} 27,1-43,5) cazuri cu EP preexistentă și diferite tipuri de convulsii s-a constatat dezvoltarea statusului epileptic neconvulsivant. Tipurile crizelor oculte, întâlnite la copiii cu PC, sunt prezentate în figura 3.42.



Notă: CS – crize subtile, ES – exces de somn, AG – agresivitate, AA – accese ambulatorii, DS – dezorientare în spațiu, IN – inert (nu răspunde când este chemat), ASO – aparent surd și orb, DZ – dezechilibrat, CF – căderi frecvente, CRM – control redus asupra mișcărilor, TMR – tresăriri musculare ritmice, DTO – deviații tonice oculare.

Fig. 3.42. Tipul crizelor subtile la copii cu PC (n=34, %)

Înregistrările video-EEG au notat descărcări epileptice, indicând prezența crizelor. Astfel de crize sunt responsabile de deficiențele cognitive, în special când debutează timpuriu și nu sunt

recunoscute. Copiii cu astfel de crize au beneficiat de terapie cu droguri antiepileptice: depakină (20,6%; 95_{CI} 13,67-27,53) și clonazepam (79,4%; 95_{CI} 72,47-86,33).

3.6. Concluzii la capitolul 3

1. Factorii predispozanți pentru leziunile cerebrale perinatale hipoxic-ischemice sunt: familiile cu mulți copii, vârsta critică a mamei, starea materială nesatisfăcătoare a familiei, noxele profesionale ale părinților, starea sănătății părinților până la conceperea fătului, tabagismul, starea sănătății mamei în timpul sarcinii, maladii asociate în timpul sarcinii (câte 3–2 maladii).

2. Variabilele determinante în dezvoltarea leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice sunt reprezentate de evoluția patologică a sarcinii (frecvent în grupul cu leziuni cerebrale moderate și severe) cum sunt: gestoza timpurie, urmată de iminența de avort, gestoza tardivă, nefropatia, hipertensiunea arterială, preeclampsia, infecțiile virale frecvente, obezitatea, convulsiile etc., cu media de cauze ce a influențat patologic sarcina de $1,4 \pm 0,03$, cu valoare maximă de 6 factori, precum și alți factori de influență: alimentația incorectă, regimul de viață suprasolicitant în timpul sarcinii, activitatea fizică redusă, traumatismele în timpul sarcinii.

3. Conform calculului prin regresie logistică, variabilele cu risc major în probabilitatea leziunilor cerebrale, care agresează sistemul nervos al copilului și măresc riscul dezvoltării tulburărilor reziduale, sunt: (1) hipoxia intrauterină ($p < 0,000$), (2) patologiiile cordonului ombilical ($p < 0,006$), (3) evoluția patologică a sarcinii ($p < 0,004$), (4) patologiiile placentei și ale membranelor ($p < 0,000$), (5) asfixia perinatală ($p < 0,003$). Analiza discriminantă „pas cu pas” include parametrii menționați, permite calcularea din perioada de nou-născut a probabilității leziunilor cerebrale în mod individual și favorizează prognosticul tulburărilor reziduale și terapiile preventive. De exemplu: asocierea celor 5 variabile a fost determinată în 8,8% cazuri dintre cele cu leziuni cerebrale perinatale, cu o probabilitate (RP+) mare de dezvoltare a tulburărilor reziduale (RP+=99,7%). Asocierea variabilelor în număr și componență diferită racordează rezultate diverse individualizate.

4. Prezența următoarelor simptome în perioada de nou-născut: tulburări de respirație și cardiovasculare, colorația palidă și cianotică a tegumentelor, dereglări vegetative, tulburări de tonus muscular (hipertonie, hipotonie sau distonie musculară), labilitate emoțională, iritabilitate cerebrală, strabism convergent, nistagmus, convulsii neonatale și dereglări de conștiință, sunt predictive pentru o leziune cerebrală. Asocierea simptomelor menționate la nou-născut cu datele anamnestice pozitive sugerează riscul în evoluție al tulburărilor reziduale.

5. Screeningul standardizat, împreună cu follow-up-ul neurologic în cadrul unui program individualizat, sunt recomandate tuturor copiilor care au suportat leziuni cerebrale hipoxic-ischemice 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. Corelația puternică ($r_{xy}=0,876$) dintre scorurile Denver II și Amiel-Tison și Gosselin confirmă eficiența lor în evaluarea copiilor cu probleme neurologice.

6. Abordarea complexă a problemelor cu care se confruntă copilul mic, bazată pe evaluarea simptomelor clinice în funcție de maturația cronologică, permite suspectarea și evidențierea timpurie a semnelor clinice predictive de afectare a SNC și stă la baza diagnosticării handicapului psihomotor. Subestimarea simptomelor neurologice și nerecunoașterea lor la vârstele mici ridică dificultăți majore de diagnostic. Identificarea timpurie a copiilor cu tulburări reziduale oferă oportunități pentru indicarea tratamentului de prevenire a dizabilităților motorii, cognitive și sociale.

7. Incertitudinea diagnosticului leziunilor cerebrale la vârstele mici este influențată de particularitățile de dezvoltare ale sistemului nervos. Diagnozele evolutive între vârsta de 1 lună și 2 ani sunt tranzitorii, exprimate prin diagnoze sindromologice: tulburări de dezvoltare (motorie, psihologică, mixte, globale) și sindrom epileptic. Utilizarea diagnozelor sindromologice la vârstele mici favorizează etapizarea diagnosticului și aplicarea unui management corect adaptat individual.

8. Supravegherea neurologică stă la baza identificării copiilor cu tulburări reziduale. Sindroamele neurologice evolutive sunt predictive pentru tulburările reziduale majore (44,4%), cum sunt paralizia cerebrală și epilepsia, însă pot fi neconcludente pentru tulburările reziduale minore (55,6%), datorită maturizării unor funcții cerebrale la vârstele mai mari. Leziunile cerebrale de grad ușor și grad mediu la vârsta de 3–5 ani anunță riscul următoarelor disfuncții: comportamentale, de limbaj și comunicare, de atenție, motorii, balbism tonico-clonic, tulburări de ticuri.

9. Paralizia cerebrală este o maladie frecventă, cu semiologie polimorfă, corelează cu gradul de severitate a leziunilor cerebrale ($r_{xy}=0,76$), are evoluție statică și asociază mai multe comorbidități, printre care și epilepsia (59,6%). Poate să se dezvolte pe un teren structural predispozant din perioada perinatală. În cazul leziunilor cerebrale hipoxic-ischemice prevalează formele spastice pure (85,3%), comune copiilor cu grad moderat (10,8%) și grad sever (76,1%). Testele utilizate în diagnosticarea paraliziei cerebrale (scala Tardieu, scala Ashworth modificată

Bohannon, GMFCS și MACS) permit precizarea gradului și a formei de dizabilitate motorie, în special gradul spasticității.

10. Epilepsiile structurale se întâlnesc frecvent printre copiii cu leziuni cerebrale perinatale (23,3%) de grad moderat (21,3%) și grad sever (57,6%), sunt comune copiilor cu paralizie cerebrală și condiționează declinul neuropsihic. Epilepsiile generalizate prevalează ca frecvență (80,1%), comparativ cu cele focale (19,9%). Vârsta de sugar, caracterizată prin particularitățile sale (prag convulsivant scăzut și exces de excitație), corespunde debutului epilepsiilor structurale (97,1%).

11. Crizele subtile (3,3%), înregistrate, în majoritatea cazurilor, între 9 și 12 luni, cu o prevalență a băieților (58,8%), reprezintă o problemă clinică majoră, cu risc înalt de morbiditate, sunt dificil de diagnosticat, sunt confirmate drept epileptice în baza înregistrărilor EEG, pot fi descoperite ocazional la pacienții cu paralizie cerebrală, pot asocia handicapul sever și necesită să fie observate și tratate. Identificarea timpurie a copiilor cu tulburări reziduale oferă oportunități la indicarea tratamentului de prevenire a dizabilităților motorii, cognitive și sociale.

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

Deseori, la vârsta de sugar și copil mic apar unele simptome neurologice, cum ar fi: dereglările comportamentale, iritabilitatea, convulsiile, tulburările de tonus muscular, tulburările cognitive etc., care necesită investigații suplimentare. În acest sens, principalele direcții de cercetare din lume sunt orientate spre interpretarea mecanismelor fiziopatologice, cu precădere la nivel celular, precum și asupra stabilirii timpurii și complexității diagnosticului TR și managementului terapeutic optim. Dintre acestea, investigațiile neuroimagistice, alături de alte investigații, au cunoscut, în special în ultimii 10 ani, o dezvoltare impresionantă [21].

Una dintre problemele primordiale ale medicinei contemporane în domeniul pediatriei și neuropediatriei a fost și rămâne diagnosticarea timpurie a TD ale SNC care evoluează în TR. Descoperirile biomedicale au condus la schimbări semnificative în înțelegerea, diagnosticarea și tratarea persoanelor cu astfel de sindroame. Continuă să fie identificați factorii de risc responsabili pentru astfel de tulburări. Identificarea în timp util a copiilor cu TD oferă cele mai bune oportunități pentru a indica tratamentul de prevenire a dizabilităților motorii, cognitive și sociale. Asistența terapeutică, psihologică și specializată a copiilor cu dizabilități neuropsihice, încadrarea socială și dezvoltarea cognitivă pot ajuta pacienții cu TR să evolueze cu succes.

Mesajul dominant este reprezentat de semiologia neurologică – principala componentă în evaluarea copiilor cu TR, precum și de urmărirea copiilor, aprecierea severității și prognosticului bolii. Corectitudinea diagnosticului este posibilă prin efectuarea examinărilor suplimentare prin CT și RMN cerebrale (ca examene de rutină), cu ajutorul cărora diagnosticul leziunilor cerebrale este complex și rapid, oferind informații ample despre localizarea, dimensiunile și aspectul leziunii.

Obiectivul principal al studiului prezent a fost aprecierea topografiei și dimensiunilor leziunii și corelația acesteia cu severitatea tabloului neurologic și nivelul FN.

Au fost investigați 1370 de copii care au fost urmăriți de la vârsta de 1–3 luni până la cea de 3–5 ani. Aceștia au fost supravegheați cu periodicitatea de 3 luni până la vârsta de 1 an și la fiecare 6 luni – până la 3–5 ani. Eșantionul de studiu a cuprins 1036 de sugari (copii care au suportat LCP HI), distribuiți în funcție de gradul de afectare a sistemului nervos în perioada de n.n. (date retrospective) în felul următor: L_{1A} – 422 copii (grad I), L_{1B} – 310 (grad II), L_{1C} – 304 copii (grad III). L_0 a fost reprezentat de 334 copii „practic sănătoși”. Copiii din eșantionul L_{1B} și L_{1C} prezentau

riscuri crescute pentru dezvoltarea TD și TR. În evoluție, la unii copii din loturile studiate au fost apreciate diverse sechele neurologice.

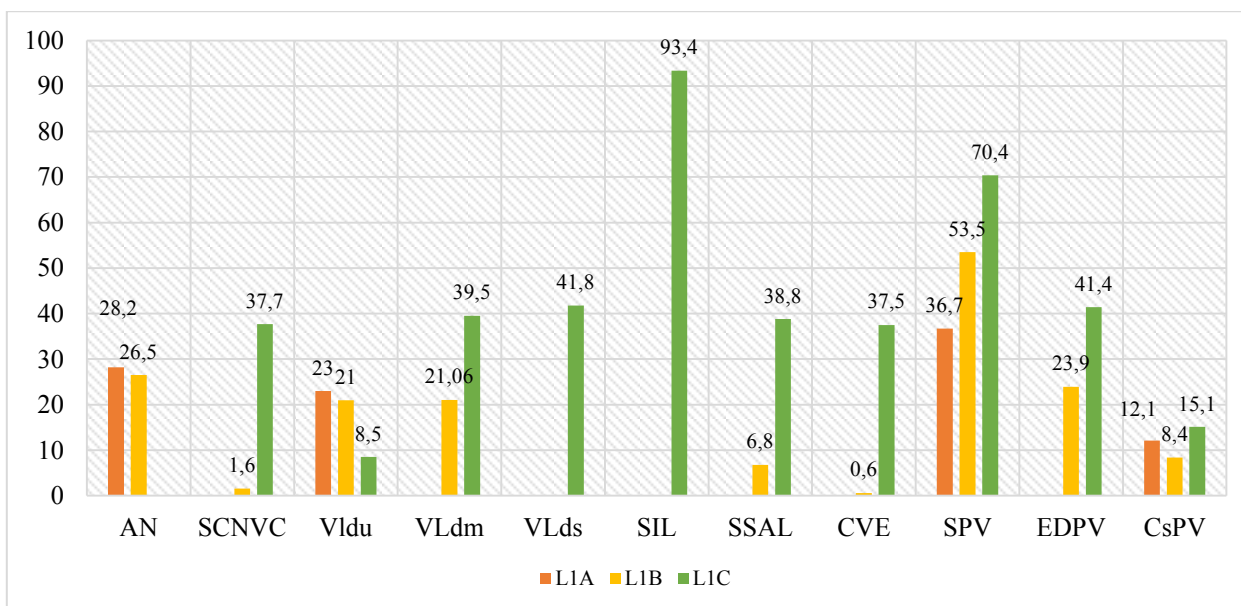
4.1. Particularitățile evolutive neurosonografice ale leziunilor cerebrale perinatale

ETF, metodă de examinare a anatomiei intracraniene cu ajutorul ultrasunetelor, este o investigație valoroasă și neinvazivă, care poate fi efectuată în etape timpurii, îndată după naștere. Este efectuată cu o rezoluție specială și necesită obligatoriu prezența fontanelei anterioare – „fereastra” ecografică a creierului, care în mod normal este deschisă până la vârsta de 14–16 luni. Uneori se mai folosesc fontanelele posterioară și mastoidă (posterolaterală), prima disponibilă până la 3 luni. Această metodă a permis depistarea anomaliilor țesutului creierului, dar și ale sistemului ventricular cerebral. ETF a fost indicată la copiii cu LCP, deoarece are un rol important în evaluarea modificărilor structurale ale țesutului cerebral, dar și în aprecierea necesității altor investigații. ETF are o valoare prognostică bună, corelată cu modificările obținute la examenul prin CT cerebrală.

Avantajele metodei sunt următoarele: lipsa efectelor nocive asupra pacientului; examinarea în timp real, fără o pregătire prealabilă specială; posibilitatea repetării oricât de des este necesar; rezoluție foarte bună pentru pacientul pediatric; accesibilitate mare și costuri relativ reduse (comparativ cu CT sau RMN).

ETF a fost efectuată la toți copiii din studiu cu leziuni cerebrale la 1, 3, 6 și 12 luni, selectându-se doar copiii cu fontanela anterioară deschisă. În L_0 nu au fost depistate modificări NSG. În L_{1A} modificările NSG (1–3 luni) au fost: stază periventriculară de grad ușor – 155 (36,7%; 95_{CI} 34,35-39,05), pseudochisturi periventriculare singulare (de dimensiunile 2–3 mm) – 51 (12,1%; 95_{CI} 10,51-13,69), dilatarea ventriculilor cerebrali de grad ușor – 97 (23%; 95_{CI} 20,95-25,05) cazuri. În L_{1B} au fost vizualizate tablouri NSG normale la vârsta de 1–3 luni în 82 (26,5%; 95_{CI} 23,99-29,01; $p<0,001$) cazuri; la 6–12 luni – în 229 (73,9%; 95_{CI} 71,41-76,39; $p<0,001$) cazuri. Tablourile NSG patologice la 1 lună au fost dominate de următoarele aspecte: dilatarea ventriculilor de grad ușor – 65 (21%; 95_{CI} 18,69-23,31; $p<0,05$) și moderat – 67 (21,06%; 95_{CI} 18,75-23,37; $p<0,001$) cazuri, stază periventriculară de grad ușor – 121 (39%; 95_{CI} 36,23-41,77; $p<0,001$) și moderat – 45 (14,5%; 95_{CI} 12,5-16,5; $p<0,001$) cazuri, ecodensități periventriculare cu evoluție spre chisturi – 74 (23,9%; 95_{CI} 21,48-26,32; $p<0,001$) cazuri (figura 4.1). În L_{1C} la 1–3 luni: dificultăți de vizualizare a substanței cerebrale – 114 (37,5%; 95_{CI} 34,72-40,28; $p<0,001$) cazuri, dilatare de diferit grad a ventriculilor cerebrali – 273 (89,8%; 95_{CI} 88,06-91,54; $p<0,001$), lărgirea fisurii interemisferice –

125 (41,1%; 95_{CI} 38,28-43,92; $p<0,001$), lărgirea moderată sau severă a spațiilor pericerebrale – 284 (93,4%; 95_{CI} 91,98-94,82; $p<0,001$), cavități ventriculare estompate – 114 (37,5%; 95_{CI} 34,72-40,28; $p<0,001$), stază și edem periventricular – 214 (70,4%; 95_{CI} 67,78-73,02; $p<0,001$), ecodensități periventriculare cu evoluție spre chisturi – 125 (41,1%; 95_{CI} 38,28-43,92; $p<0,001$), chisturi periventriculare – 46 (15,1%; 95_{CI} 13,04-17,16; $p<0,001$), hemoragie intracerebrală – 6 (2%; 95_{CI} 1,2-2,8; $p<0,05$), chisturi intracerebrale – 12 (3,9%; 95_{CI} 2,78-5,02; $p<0,001$), plexuri coroide ecodense – 138 (45,4%; 95_{CI} 42,54-48,4; $p<0,001$) cazuri. Totodată, s-au depistat ecodensități ale substanței albe periventriculare: medii – 80 (26,3%; 95_{CI} 23,77-28,83; $p<0,01$) și sporite – 46 (15,1%; 95_{CI} 13,04-17,16; $p<0,001$) cazuri, care reflectau prezența ischemiilor cerebrale în involuție.

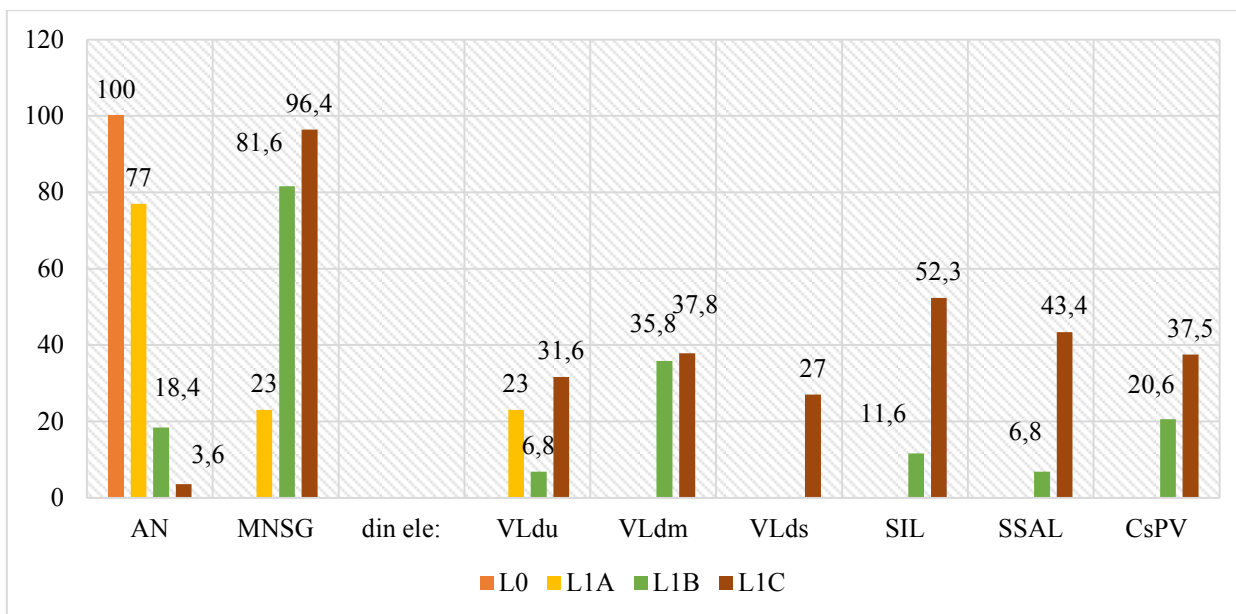


Notă: AN – aspect normal, SCNVC – substanța cerebrală nu se vizualizează clar, VLd – ventriculi laterali dilatați (u – ușor, m – moderat, s – sever), SIL – spațiul interemisferic lărgit, SSAL – spațiul subarahnoidian lărgit, CVE – cavitățile ventriculare estompate, SPV – stază periventriculară, EDPV – ecodensități periventriculare, CsPV – chisturi periventriculare.

Fig. 4.1. Aspecte NSG la copiii cu LCP HI (1–3 luni, L_{1A}=422, L_{1B}=310, L_{1C}=304, %)

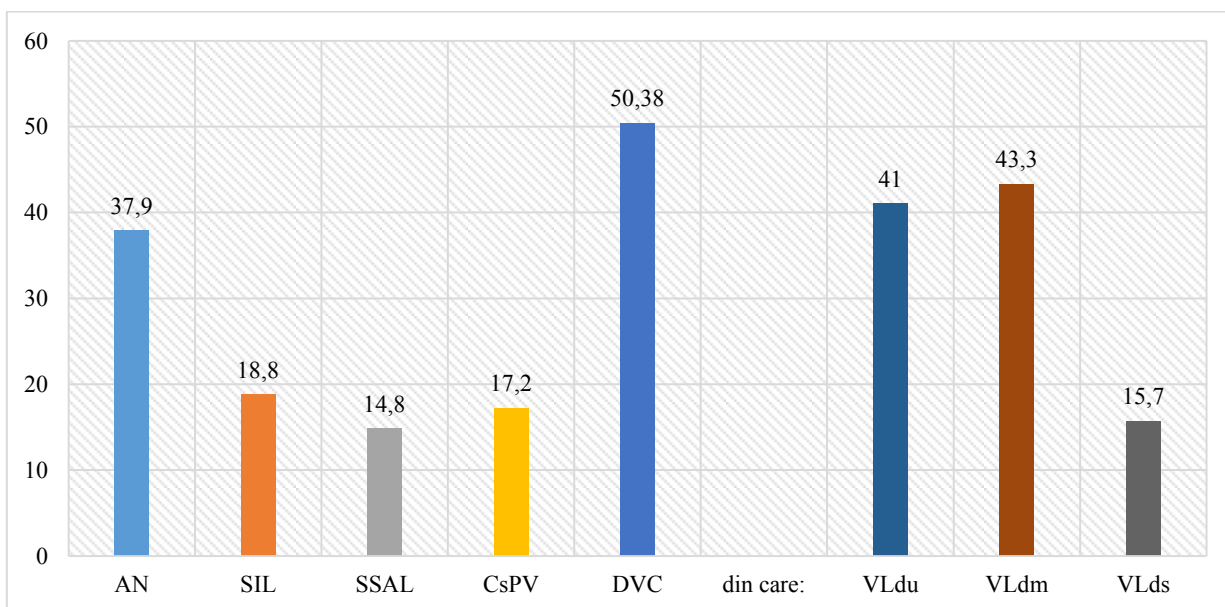
Aspecte NSG în L_{1A} la 12 luni: aspect normal – 325 (77%; 95_{CI} 74,95-79,05; $p<0,001$) copii, dilatarea ventriculilor laterali de grad ușor – 97 (23%; 95_{CI} 20,95-25,05); în L_{1B}: dilatarea ventriculilor cerebrali de diverse grade: ușor – 21 (6,8%; 95_{CI} 5,37-8,23; $p<0,001$) cazuri, mediu – 111 (35,8%; 95_{CI} 33,08-38,52; $p<0,05$), lărgirea spațiului interemisferic – 36 (11,6%; 95_{CI} 9,78-

13,42; $p<0,001$) cazuri, lărgirea spațiului subarahnoidian – 21 (6,8%; 95_{CI} 5,37-8,23; $p<0,001$), formațiuni chistice periventriculare – 64 (20,6%; 95_{CI} 18,3-22,9; $p<0,001$) cazuri (figura 4.2).



Notă: AN – aspect normal, MNSG – modificări neurosonografice, VLd – ventriculi laterali dilatați (u – ușor, m – moderat, s – sever), SIL – spațiul interemisferic lărgit, SSAL – spațiul subarahnoidian lărgit, CsPV – chisturi periventriculare.

Fig. 4.2. Aspecte NSG la copiii din L_{1A}, L_{1B}, L_{1C}, la 12 luni (L_{1A}=422, L_{1B}=310, L_{1C}=304, %)



Notă: AN – aspect normal, SIL – spațiul interemisferic lărgit, SSAL – spațiul subarahnoidian lărgit, CsPV – chisturi periventriculare, DVC – dilatarea ventriculilor cerebrali, VLd – ventriculi laterali dilatați (u – ușor, m – moderat, s – sever).

Fig. 4.3. Aspecte NSG la copiii cu LCP la vârsta de 12 luni (n=1036, %)

Aspectele NSG în L_{1C} la 12 luni s-au ameliorat la 11 (3,6%; 95_{CI} 2,53-4,67; $p>0,05$) copii, iar ceilalți 293 (96,38%; 95_{CI} 93,76-99; $p<0,001$) au rămas cu modificări sub formă de: dilatare a ventriculilor cerebrali de variat grad de severitate – 293 (96,4%; 95_{CI} 95,33-97,47; $p<0,05$) cazuri: ușor – 96 (31,6%; 95_{CI} 28,93-34,27; $p<0,05$), mediu – 115 (37,8%; 95_{CI} 35,02-40,58; $p<0,05$), sever – 82 (27%; 95_{CI} 24,45-29,55; $p<0,05$) cazuri, lărgirea spațiului interemisferic – 159 (52,3%; 95_{CI} 49,44-55,16; $p<0,05$), lărgirea spațiului subarahnoidian – 132 (43,4%; 95_{CI} 40,56-46,24; $p<0,001$), formațiuni chistice periventriculare – 114 ($37,5\pm 2,78\%$; 95_{CI} 34,72-40,28; $p<0,001$) cazuri (figura 4.3). Între majoritatea grupurilor s-a apreciat o diferență statistic semnificativă ($p<0,001$).

Astfel, LCP HI s-au exprimat prin modificări NSG (la 1–3 luni): stază periventriculară, semne indirecte de hemoragie peri- și intraventriculară (în majoritatea cazurilor, leziunile periventriculare ischemice au dezvoltat hemoragii secundare), dilatarea spațiilor pericerebrale, interemisferice și ventriculare, atrofie cerebrală și evoluție spre cavități și formațiuni chistice. După mai multe luni, modificările neurosonografice s-au rezolvat și au evoluat spre formațiuni chistice, atrofie cerebrală, exprimată prin lărgirea ventriculilor și a spațiilor interemisferice (figurile 4.2, 4.3). ETF a pus în evidență prezența leziunilor HI și hemoragice, suferința sistemului ventricular și periventricular, dar nu a permis vizualizarea suficientă a structurilor cerebrale adânci.

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} ($r_{xy}=-0,78$, $p<0,001$).

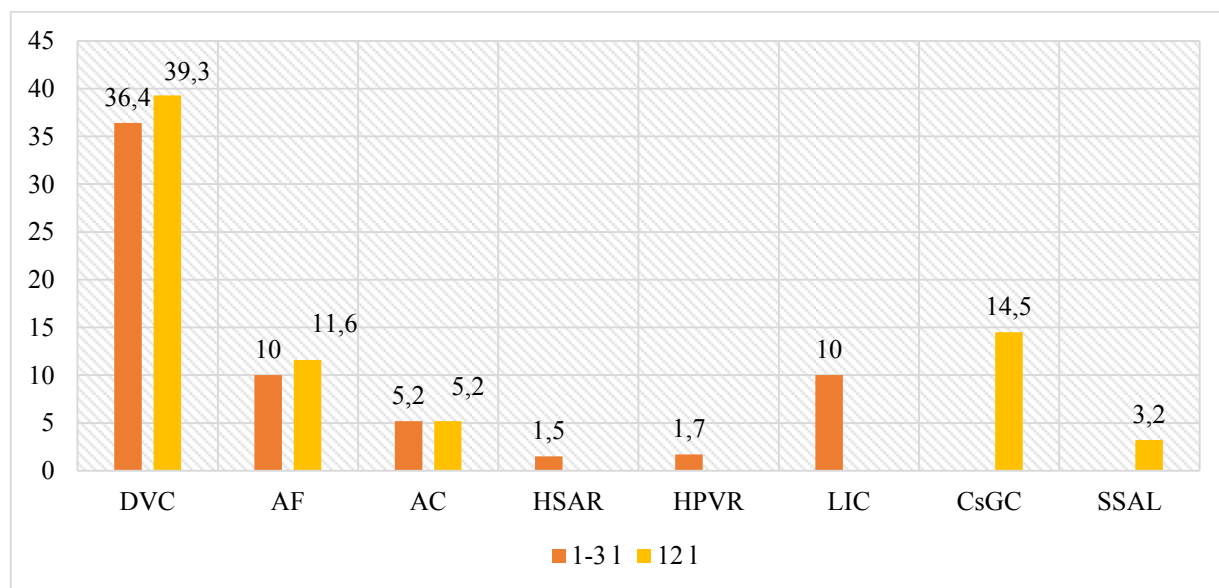
Tablourile neurosonografice (în L_{1B} și L_{1C}) au fost caracterizate prin lărgirea ventriculilor cerebrali, a spațiilor interemisferic și subarahnoidian și prin formațiuni chistice intracerebrale. Cei mai afectați au fost copiii din L_{1C} , la care cu o frecvență crescută s-au observat modificări NSG la vârsta de 12 luni. Anomaliile NSG au sugerat necesitatea efectuării 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

Cu ajutorul CT pot fi vizualizate hemoragiile acute intracerebrale, calcifierile, modificările chistice și necrotice. CT permite diagnosticul în stadiul acut al bolii, cuantificarea hipodensităților (fiind martor al unei ischemii), localizarea precisă a focarului HI sau traumatic, prognosticul în sensul dezvoltării în viitor a sechelelor neurologice (dilatația ventriculilor, leucomalacia periventriculară, prezența formațiunilor chistice intracerebrale). În comparație cu RMN, CT are

unele dezavantaje determinate de insuficiența rezoluției de contrast a substanței albe cerebrale și a fosei posterioare.

Examinările CT s-au efectuat la 614 (44,8%; 95_{CI} 43,46-46,14) copii, în regim obișnuit, grosimea inciziei fiind de 2 mm. Au fost selectați preferențial copiii din L_{1B} și L_{1C}, care prezentau risc de dezvoltare a PC și EP. S-a utilizat tomograful SOMATOM ARTX al Firmei „Siemens”, în procedură uzuală. Au fost respectate cerințele securității radioactive. Cu ajutorul CT au fost diagnosticate anomaliile structurilor cerebrale la copiii cu leziuni ale creierului. În L_{1B}, la 1–3 luni majoritatea tablourilor imagistice au prezentat semnificație statistică: dilatarea ventriculilor cerebrali de grad ușor sau moderat – 113 (36,5%; 95_{CI} 33,77-39,23; $p<0,001$) copii, atrofie frontală – 31 (10%; 95_{CI} 8,3-11,7; $p<0,05$), atrofie corticală – 16 (5,2%; 95_{CI} 3,94-6,46; $p>0,05$), hemoragie subarahnoidiană în rezoluție – 5 (1,6%; 95_{CI} 0,88-2,32; $p>0,05$), hemoragie periventriculară în rezoluție – 6 (1,9%; 95_{CI} 1,12-2,68; $p>0,05$), leziuni ischemice cerebrale – 31 (10%; 95_{CI} 8,3-11,7; $p<0,05$) copii (figura 4.4).



Notă: DVC – dilatarea ventriculilor cerebrali, AF – atrofie frontală, AC – atrofie corticală, HSAR – hemoragie subarahnoidiană în rezoluție, HPVR – hemoragie periventriculară în rezoluție, LIC – leziuni ischemice cerebrale, CsGC – chisturi gliotice cerebrale, SSAL – spațiul subarahnoidian lărgit.

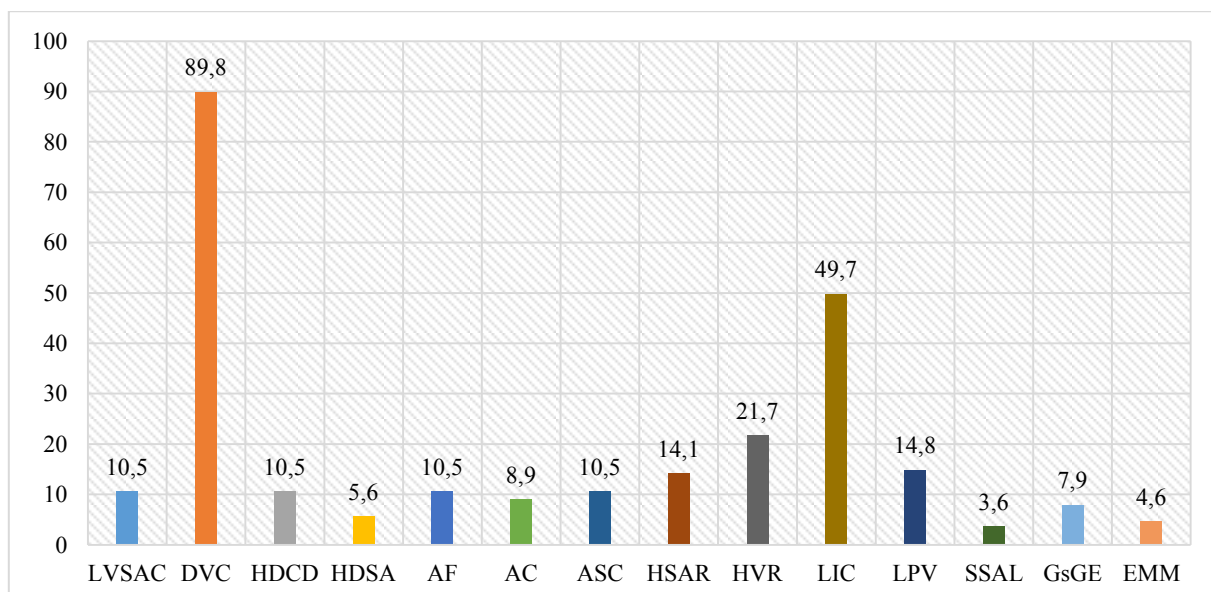
Fig. 4.4. Tablouri imagistice evolutive prin CT cerebrală în L_{1B} la 1–3 și 12 luni (n=310, %)

La 12 luni, anomaliile vizualizate pe tablourile CT cerebrală de asemenea, în majoritatea cazurilor, au avut semnificație statistică. Sunt enumerate următoarele modificări ale țesutului cerebral: dilatarea ventriculilor cerebrali de grad ușor sau moderat – 122 (39,4%; 95_{CI} 36,63-42,17; $p<0,001$) copii, atrofie frontală de grad ușor, moderat sau sever – 36 (11,6%; 95_{CI} 9,78-13,42;

$p<0,05$), atrofie corticală de variate grade de severitate – 16 (5,2%; 95_{CI} 3,94-6,46; $p>0,05$), chisturi glioependimale – 45 (14,5%; 95_{CI} 12,5-16,5; $p<0,05$), dilatarea spațiilor subarahnoidiene – 10 (3,2%; 95_{CI} 2,2-4,2; $p>0,05$) copii (figura 4.4).

Modificările imagistice pe CT cerebrală depistate în L_{1B}, cum sunt atrofia frontală de grad moderat, atrofia corticală, chisturile glioependimale, 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 ($r_{xy}=-0,29$).

Anamneza și manifestările clinice, împreună cu datele de pe CT cerebrală, au pus în evidență anomaliile structurale ale țesutului cerebral la vârste mici, semnalând necesitatea urmăririi în dinamică a acestor copii și importanța examenului prin RMN cerebrală.



Notă: LVSAC – lipsa diferențierii dintre substanța albă și cea cenușie, DVC – dilatarea ventriculilor cerebrali, HDCD – hipodensități corticale difuze, HDSA – hipodensități ale substanței albe, AF – atrofia frontală, AC – atrofia corticală, ASC – atrofia subcorticală, HSAR – hemoragie subarahnoidiană în rezoluție, HVR – hemoragie ventriculară în rezoluție, LIC – leziuni ischemice cerebrale, LPV – leucomalacie periventriculară, SSAL – spațiul subarahnoidian lărgit, CsGE – chisturi glioependimale, EMM – encefalomalacie multichistică.

Fig. 4.5. Modificările CT cerebrale în L_{1C} la 1–3 luni (n=304, %)

Tablourile imagistice prin CT cerebrală, efectuate la copiii din L_{1C} (1–3 luni), au scos în evidență următoarele modificări ale structurilor cerebrale: lipsa diferențierii dintre substanța albă și cea cenușie – 32 (10,5%; 95_{CI} 8,74-12,26; $p>0,05$) cazuri, dilatarea ventriculilor cerebrali – 273 (89,8%; 95_{CI} 88,06-91,54; $p<0,001$), hipodensități corticale difuze, predominant în regiunea frontală – 32 (10,5%; 95_{CI} 8,74-12,26; $p>0,05$), hipodensități ale substanței albe în regiunile occipitală și

frontală – 17 (5,6%; 95_{CI} 4,28-6,92; $p>0,05$), atrofie frontală – 32 (10,5%; 95_{CI} 8,74-12,26; $p>0,05$), atrofie corticală – 27 (8,9%; 95_{CI} 7,27-10,53; $p>0,05$), atrofie subcorticală – 32 (10,5%; 95_{CI} 8,74-12,26; $p>0,05$), hemoragie subarahnoidiană în rezoluție – 43 (14,1%; 95_{CI} 12,1-16,1; $p<0,05$), hemoragie periventriculară în rezoluție – 66 (21,7%; 95_{CI} 19,34-24,06; $p<0,001$), leziuni ischemice cerebrale – 151 (49,7%; 95_{CI} 46,83-52,57; $p<0,001$), leucomalacie periventriculară – 45 (14,8%; 95_{CI} 12,76-16,84; $p<0,001$), dilatarea spațiilor subarahnoidiene – 11 (3,6%; 95_{CI} 2,53-4,67; $p>0,05$), chisturi gliependimale – 24 (7,9%; 95_{CI} 6,35-9,45; $p>0,05$), encefalomalacie multichistică – 14 (4,6%; 95_{CI} 3,4-5,8; $p>0,05$) cazuri (figura 4.5).

Modificările CT cerebrale depistate la copiii cu grad sever al leziunilor cerebrale au corelat invers puternic cu activitatea motorie spontană ($r_{xy}=-0,72$, $p<0,001$), motricitatea ($r_{xy}=-0,74$, $p<0,01$) și posturile patologice ($r_{xy}=-0,72$, $p<0,01$). La copiii cu grad mediu s-a depistat o corelație inversă medie cu activitatea motorie spontană ($r_{xy}=-0,38$, $p<0,01$), motricitatea pasivă ($r_{xy}=-0,36$, $p<0,01$) și posturile patologice ($r_{xy}=-0,34$, $p<0,01$). Gradul de severitate a LCP corelează cu gradul de afectare a structurilor cerebrale depistate pe tablourile CT cerebrale: L_{1B} ($r_{xy}=-0,36$, $p<0,01$) și L_{1C} ($r_{xy}=-0,72$, $p<0,01$).

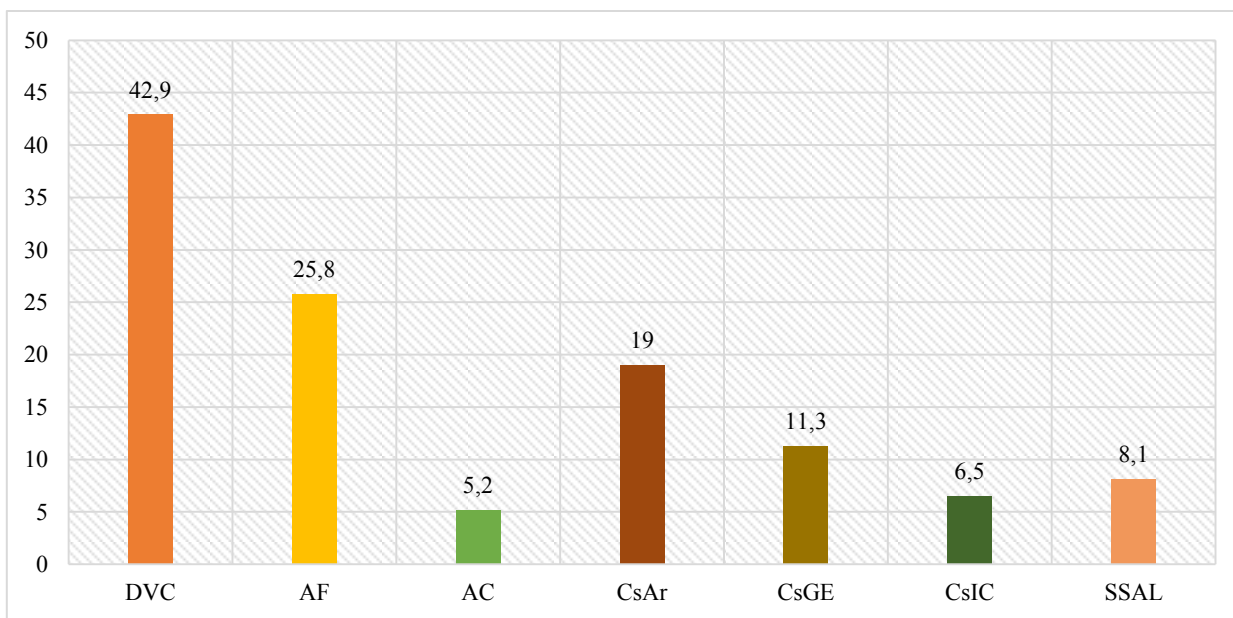
Anomaliile structurale depistate prin examenul CT cerebrală au sugerat un prognostic rezervat, totodată evocând necesitatea unui examen mai aprofundat, prin RMN cerebrală.

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

Asfixia la naștere este o problemă majoră în medicina perinatală și deseori este asociată cu rate înalte ale mortalității și cu dizabilități neurologice și mentale. Circa 15–20% din copiii asfixiați, care dezvoltă EN HI, de fapt mor în perioada neonatală, iar 25% din supraviețuitori vor prezenta deficit neuropsihologic permanent. Thayyil S. et al. relatează că estimarea precisă a rezultatelor neurodezvoltării în EN este importantă pentru managementul clinic și evaluarea terapiilor neuroprotectoare, iar RMN rămâne un marker important de apreciere a rezultatelor neuropsihice nefavorabile după vârsta de 1 lună. Tablourile neuroimagistice ale copiilor născuți la termen cu EN HI, deseori corelează cu severitatea clinică a leziunii [233]. Depistarea timpurie a handicapului de viitor este importantă în cazul selectării copiilor pentru intervenții în timp util, care pot fi posibile în viitorul apropiat [204].

RMN cerebrală furnizează informații utile pentru aprecierea gradului de suferință cerebrală în LCP HI, de asemenea presupune suspectarea TR majore (PC și EP) și poate fi un instrument valoros în prognosticul handicapului neuropsihic. Această metodă permite aprecierea cu exactitate a topografiei și a gradului de extindere a leziunii. Totodată, pune în evidență dereglările de maturizare a țesutului nervos și gradul de severitate a modificărilor. În acest mod, RMN vizualizează rezultatele ischemiei și dezvoltarea anormală a țesutului cerebral. Însă, până la luarea deciziei privind utilizarea RMN, este important să se analizeze subiectul din punct de vedere clinic și prin alte tehnici de examinare.

La copilul cu leziuni cerebrale, aprecierea prezenței modificărilor structurale ale țesutului cerebral (la vârstele mici) și urmărirea lor în evoluție facilitează diagnosticul bolii și prognosticul la distanță. Totodată, RMN cerebrală este importantă pentru diagnosticul diferențiat cu unele patologii, precum malformațiile cerebrale, tulburările metabolice sau neurodegenerative. RMN permite vizualizarea diferențiată a cortexului și a substanței albe, a gradului de mielinizare în funcție de vârstă, modificările acestor structuri fiind utile în aprecierea riscului de dezvoltare a TR ale SNC.

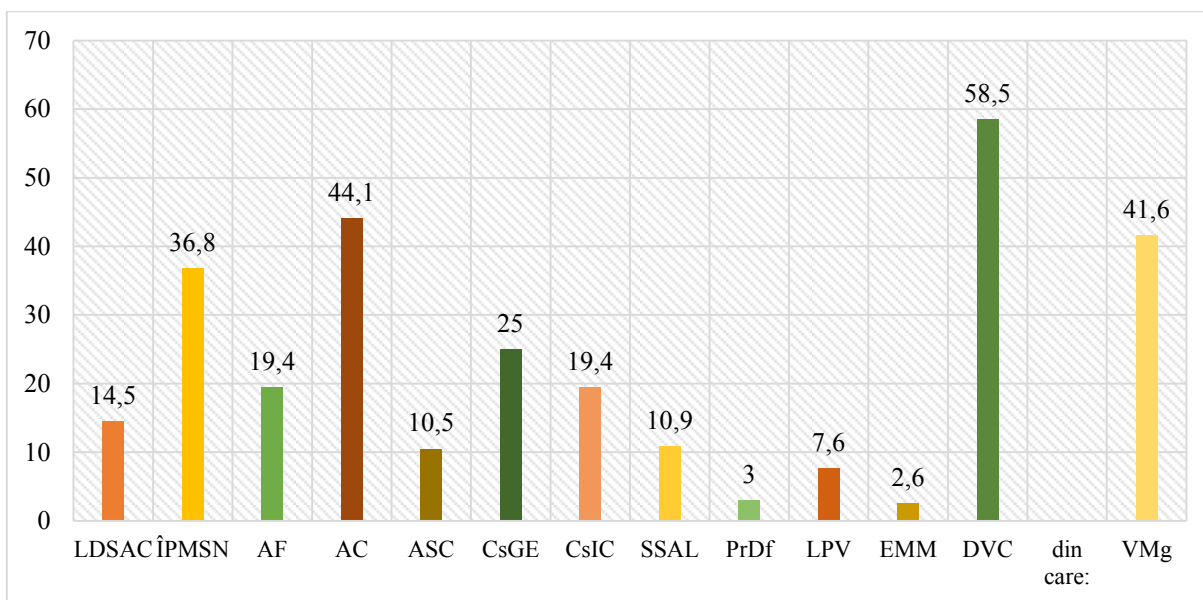


Notă: DVC – dilatarea ventriculilor cerebrali, AF – atrofie frontală, AC – atrofie corticală, CsAr – chisturi arahnoidiene, CsGE – chisturi gliopendimale, CsIC – chisturi intracerebrale, SSAL – spațiul subarahnoidian lărgit.

Fig. 4.6. Frecvența modificărilor structurale cerebrale depistate prin examenul RMN în L_{1B} (n=310, %)

RMN a fost efectuată între 1 și 3 ani la copiii din L_{1B} și L_{1C}. Astfel, 130 (41,9%; 95_{CI} 39,1-44,7; $p < 0,001$) copii din L_{1B} au prezentat tablouri imagistice normale. La ceilalți 180 (58,1%; 95_{CI}

55,3-60,9; $p < 0,001$) au fost depistate următoarele modificări structurale ale creierului: dilatația ventriculilor cerebrali de grad ușor sau moderat – 133 (42,9%; 95_{CI} 40,09-45,71; $p < 0,001$) cazuri, atrofie frontală de grad ușor sau moderat – 80 (25,8%; 95_{CI} 23,31-28,29; $p < 0,01$), atrofie corticală de grad ușor sau moderat – 16 (5,2%; 95_{CI} 3,94-6,46; $p > 0,05$), chisturi arahnoidiene minore – 59 (19%; 95_{CI} 16,77-21,23; $p < 0,05$), chisturi glioependimale de dimensiuni mici – 35 (11,3%; 95_{CI} 9,5-13,1; $p < 0,05$), chist intracerebral – 20 (6,5%; 95_{CI} 5,1-7,9; $p > 0,05$), dilatarea spațiilor subarahnoidiene – 25 (8,1%; 95_{CI} 6,55-9,65; $p > 0,05$) cazuri (figura 4.6). Uneori, prezența unor astfel de modificări nu a avut expresie clinică la vârsta de sugar. În astfel de cazuri, tulburările neuropsihice s-au declanșat la vârsta de 3–5 ani, când are loc mielinizarea completă a structurilor creierului și defectele prezente devin funcționale din punct de vedere clinic. În alte cazuri, manifestările clinice erau prezente de la vârsta de 1–3 luni.



Notă: LDSAC – lipsa diferențierii dintre substanța albă și cea cenușie, ÎPMSN – întârzierea proceselor de mielinizare a structurilor nervoase, AF – atrofie frontală, AC – atrofie corticală, ASC – atrofie subcorticală, CsGE – chisturi glioependimale, CsIC – chisturi intracerebrale, SSAL – spațiul subarahnoidian lărgit, PrDf – porencefalie difuză, LPV – leucomalacie periventriculară, EMM – encefalomalacie multichistică, DVC – dilatarea ventriculilor cerebrali, VMg – ventriculomegalie.

Fig. 4.7. Modificări structurale cerebrale depistate în L_{1C} prin examenul RMN (n=304, %)

L_{1C} a fost unul mai afectat. În acest grup, rezultatele imagistice au fost dominate de următoarele tablouri: lipsa diferențierii dintre substanța albă și cea cenușie – 44 (14,5%; 95_{CI} 12,48-16,52; $p < 0,01$) cazuri, întârzierea proceselor de mielinizare a structurilor nervoase – 112 (36,8%; 95_{CI} 34,04-39,57; $p < 0,001$), dilatarea ventriculilor cerebrali – 178 (58,6%; 95_{CI} 55,77-61,43;

$p < 0,001$) cazuri, dintre care ventriculomegalie – 74 (41,6%; 95_{CI} 37,91-46,95; $p < 0,01$), atrofie frontală – 59 (19,4%; 95_{CI} 17,13-21,67; $p < 0,05$), atrofie corticală – 134 (44,1%; 95_{CI} 41,25-49,68; $p < 0,001$) și subcorticală – 32 (10,5%; 95_{CI} 8,74-12,26; $p > 0,05$) cazuri; chisturi gliopendimale de diferite localizări și dimensiuni – 76 (25%; 95_{CI} 22,52-27,48; $p < 0,05$), chist intracerebral – 59 (19,4%; 95_{CI} 17,13-21,67; $p < 0,05$), dilatarea spațiilor subarahnoidiene – 33 (10,9%; 95_{CI} 9,12-12,68; $p > 0,05$), porencefalie difuză – 9 (3%; 95_{CI} 2,03-3,97; $p > 0,05$), leucomalacie periventriculară – 23 (7,6%; 95_{CI} 6,08-9,12; $p > 0,05$), encefalomalacie multichistică – 8 (2,6%; 95_{CI} 1,68-3,52; $p > 0,05$) cazuri (figura 4.7). În majoritatea cazurilor, diferențele statistice au avut valoare semnificativă. Tablourile imagistice depistate în acest grup de pacienți au subsemnat modificările structurale ale țesutului cerebral s-au corelat cu manifestările clinice ale TR ale SNC.

Examenul imagistic a permis aprecierea gradului de maturizare cerebrală și depistarea leziunilor sechelare, tablourile acestora relaționând cu manifestările clinice. Modificările structurale cerebrale multiple, după cum urmează: întârziere în procesele de mielinizare a structurilor nervoase, dilatarea ventriculilor cerebrali, ventriculomegalia, reducerea grosimii substanței albe periventriculare, focare de glioză cu diverse localizări și de dimensiuni variate, leziuni corticale asociate, conturul neregulat al ventriculilor cerebrali (ventriculi laterali în „aripi de fluture”), atrofiile corticale, frontale și subcorticale, formațiuni chistice, porencefalii dobândite, leucomalacie periventriculară, leziuni parasagitale, encefalomalacie multichistică etc., frecvent s-au asociat cu PC și EP. PC severă a fost dominată de leziuni asociate ale structurilor cerebrale. Tablourile neuropatologice au variat în funcție de VG și tipul leziunii, prezentând-se prin mai multe modele.

La 94 (9,1%; 95_{CI} 8,21-9,99) copii din cei 1036 cu leziuni cerebrale născuți la termen, cu VG 37–38 săptămâni, s-au întâlnit leucomalaciile periventriculare cu substrat anatomic localizat în arterele corioidale ventriculofuge și în ramurile penetrante ventriculopede ale arterelor cerebrale anterioară, posterioară și medie, cu implicarea preponderent a substanței albe: dilatare ventriculară de diverse dimensiuni (până la ventriculomegalii), reducerea grosimii substanței albe periventricular, contur neregulat al ventriculilor cerebrali, focare de glioză, cavități multiple responsabile de diplegia spastică și retardul intelectual.

Unul dintre modelele lezionale întâlnite la copiii născuți la termen au fost modificările imagistice dominate de leziuni cerebrale bilaterale sau asimetrice (chisturi intracerebrale), descrise anterior. Sechelele neurologice au fost reprezentate de PC spastice simetrice și dizabilități intelectuale și de învățare la 46 (4,4%; 95_{CI} 3,76-5,04) copii din cei 1036 cu LCP HI.

Un alt model lezional s-a întâlnit la copiii născuți la termen, fiind condiționat de procesele hipoxice cu implicarea atât a neuronilor din straturile corticale profunde, cât și a celor localizați în adâncimea șanțurilor, cu modificări la nivel de trunchi cerebral, diencefal (nucleii talamici, hipotalamus și corpii geniculați laterali), nucleii bazali, scoarța cerebrală, cerebel, cu evoluție spre necroze și calcifieri. Astfel de modificări au fost corelate cu retardul mintal, EP, PC de tip tetraplegie spastică – 49 (4,7%; 95_{CI} 4,04-5,36) copii din cei 1036 cu leziuni cerebrale, hemiplegie – 43 (4,2%; 95_{CI} 3,58-4,82), ataxie – 27 (2,6%; 95_{CI} 2,11-3,09), iar formele ușoare de leziuni cerebrale (atrofie corticală ușoară, dilatare ventriculară grad ușor, focare de glioză și calcifieri minore) au relaționat cu tulburările de atenție, comportamentale etc.

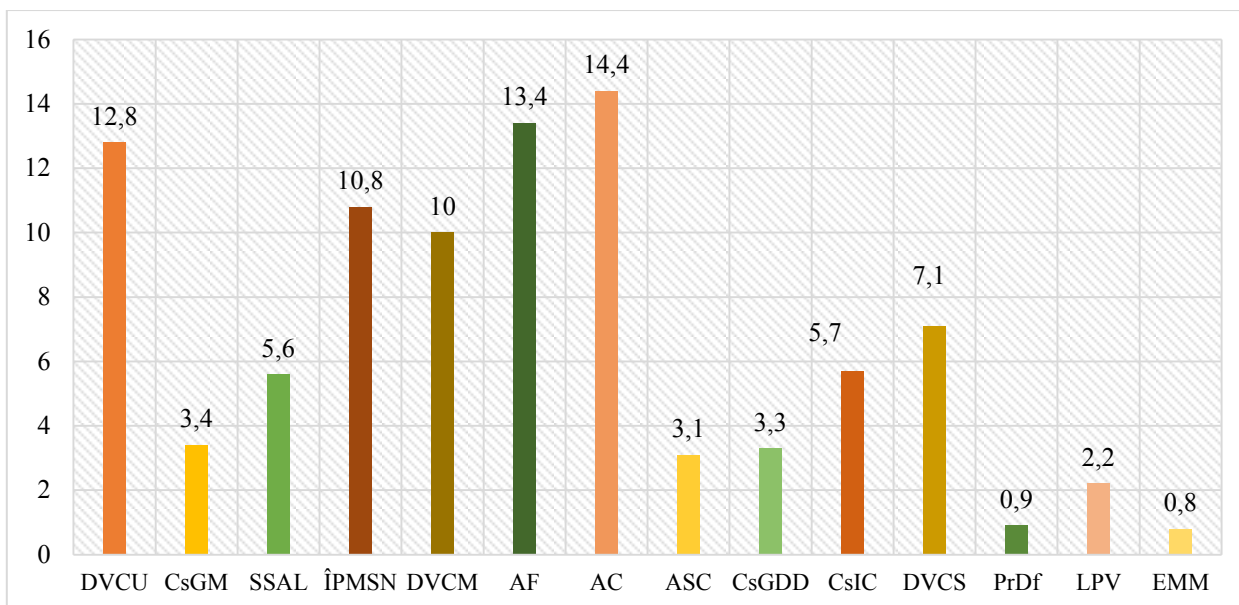
La 13 (1,3%; 95_{CI} 0,95-1,65) copii s-au întâlnit PC asociate cu tremor (la vârstele mici), dischinezii extrapiramidale și rigiditate (la 12–16 luni de viață), în special în formele mixte, argumentul fiind implicarea în procesul patologic a ganglionilor bazali și a talamusului. Sechelele neurologice tardive au relaționat cu retardul intelectual.

În rândul celor 27 (2,6%; 95_{CI} 2,11-3,09) copii din cei 1036 cu leziuni cerebrale, care prezentau convulsii polimorfe, s-au depistat următoarele anomalii imagistice: atrofii corticale, frontale și subcorticale, ventriculomegalii, cavități porencefalice, dilatarea spațiilor subarahnoidiene.

Accesele focale, întâlnite la 48 (4,6%; 95_{CI} 3,95-5,25) copii din cei 1036 cu leziuni cerebrale, s-au asociat cu următoarele modificări structurale: atrofii corticale, ventriculomegalii, chisturi intracerebrale și cavități porencefalice unilaterale.

Examenul imagistic efectuat prin tehnici moderne este important și trebuie să devină unul de rutină la toți copiii cu LCP HI (în special, la vârsta de n.n. și sugar), în vederea depistării modificărilor țesutului cerebral, ceea ce permite aprecierea etiologiei și a prognosticului PC și EP și, de asemenea, sugerează proveniența acceselor epileptice și favorizează încadrarea EP, conform clasificării moderne, în EP structurală. În rândul copiilor cu TR majore, în special PC și EP cu accese focale, generalizate și polimorfe, în majoritatea cazurilor au fost găsite modificări structurale la nivelul țesutului cerebral (figura 4.8).

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 ventriculodilatație de grad ușor a fost diagnosticată la unii copii cu balbism tonico-clonic și tulburări de ticuri ($r_{xy}=-0,22$, $p>0,05$).



Notă: DVC – dilatarea ventriculilor cerebrale (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 – porencefalie difuză, LPV – leucomalacie periventriculară, EMM – encefalomalacie multichistică.

Fig. 4.8. Tipurile modificărilor structurale cerebrale, depistate prin examenul RMN în LCP, corelații cu diagnozele clinice finale (calculare din n=1036, %)

După efectuarea RMN cerebrale am reușit să clasificăm PC și EP în următoarele forme clinice: PC hemiparetică – 43 (4,2%; 95_{CI} 3,58-4,82) copii, PC tetrapareză spastică – 95 (9,2%; 95_{CI} 8,3-10,1), PC diplegică – 94 (9,1%; 95_{CI} 8,21-9,99), PC forme diskinetice (distonice) – 27 (2,6%; 95_{CI} 2,11-3,09), PC forme mixte – 13 (1,3%; 95_{CI} 0,95-1,65), EP structurală (simptomatică) – 241 (23,3%; 95_{CI} 21,99-24,61), dintre care fără PC – 79 (32,8%; 95_{CI} 29,78-35,82) copii.

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.

Utilizarea RMN cerebrală la copiii cu LCP HI a permis depistarea anomaliilor structurale minore (dilatarea ușoară a ventriculilor cerebrale, focare minore de glioza cerebrală, dilatarea spațiilor subarahnoidiene, dereglări de mielinizare a structurilor cerebrale) la copiii care în evoluție, la vârsta de 3–5 ani, au dezvoltat TR minore. Astfel, tehnicile imagistice permit înțelegerea mai

completă a acestor tulburări și evocă posibilitatea administrării terapiilor preventive neuroprotectoare în etape timpurii.

RMN cerebrală la sugar și la copilul mic a devenit un instrument utilizat pe scară largă de către clinicieni și cercetători, cu scopul de evaluare a proceselor de dezvoltare a creierului. RMN cu rezoluție înaltă poate facilita studiul detaliat al structurilor cerebrale din punct de vedere morfologic, ceea ce permite depistarea modificărilor morfologice apărute la copiii cu LCP HI. Aceste rezultate vor fi corelate cu modificările RMN timpurii și rezultatele neurodezvoltării la distanță. Imagistica prin RMN cerebrală este superioară altor investigații (ETF și CT) și este indicată copiilor care au suportat LCP de gradele II și III. Stabilirea etiologiei PC și EP este importantă alături de istoricul bolii și examenul clinic. Efectuarea investigațiilor imagistice permite clasificarea corectă a consecințelor LCP HI în funcție de *CIM-10*, dar și excluderea altor maladii (de ex., neurodegenerative), care pot avea un tablou clinic asemănător cu PC. Examenul clinic complex, împreună cu RMN cerebrală, permite aprecierea severității leziunii țesutului cerebral și evaluarea prognosticului bolii.

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

EEG, metodă de investigație indicată în diverse patologii ale SNC, facilitează aprecierea modificărilor bioelectrice cerebrale și elucidarea mecanismelor neurofiziologice ale EP. EEG reprezintă examenul de elecție obligatoriu în diagnosticul EP sau la copilul suspectat pentru crize epileptice, care permite diferențierea crizelor epileptice de cele neepileptice, totodată are valoare prognostică [7]. EEG este o metodă complexă, ce reflectă activitatea electrică a creierului în diversele sale regiuni (cortex, structurile subcorticeale și troncular). Traseul EEG este exprimat prin elemente grafice fiziologice sau patologice, deoarece cortexul cerebral este o zonă de proiecție a fenomenelor electrice [234]. Într-un studiu recent se arată importanța variabilității clinico-electroencefalografice și se insistă asupra importanței diagnosticării timpurii a copiilor cu EP și encefalopatii epileptice [229].

În studiul nostru, EEG a fost efectuată cu scopul de precizare a diagnosticului clinic și pentru aprecierea topografiei focarului epileptic. Video-EEG a fost utilizată la copiii cu dificultăți de diagnostic cu privire la prezența EP. Metoda EEG a facilitat stabilirea diagnosticului de EP și a tipului de criză epileptică, a ameliorat încadrarea într-un sindrom anumit, a permis selectarea

medicației specifice, precum și evaluarea și controlul eficienței terapeutice a DrAE. De asemenea, a determinat timpul necesar de continuare și de întrerupere a terapiei antiepileptice.

Luând în considerație faptul că modificările intercritice electroencefalografice se întâlnesc la 10–15% din populația generală [232], EEG s-a efectuat la toți pacienții cu EP în perioada intercritică, iar la o parte dintre 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. Confirmarea diagnosticului a impus necesitatea studiului repetat prin examenul EEG a pacienților cu LCP HI. Au fost găsite modificări bioelectrice cerebrale la copiii cu TR minore sau majore.

În L_0 ($n=334$, $100\pm0,00\%$), modificări EEG n-au fost înregistrate la nicio vârstă.

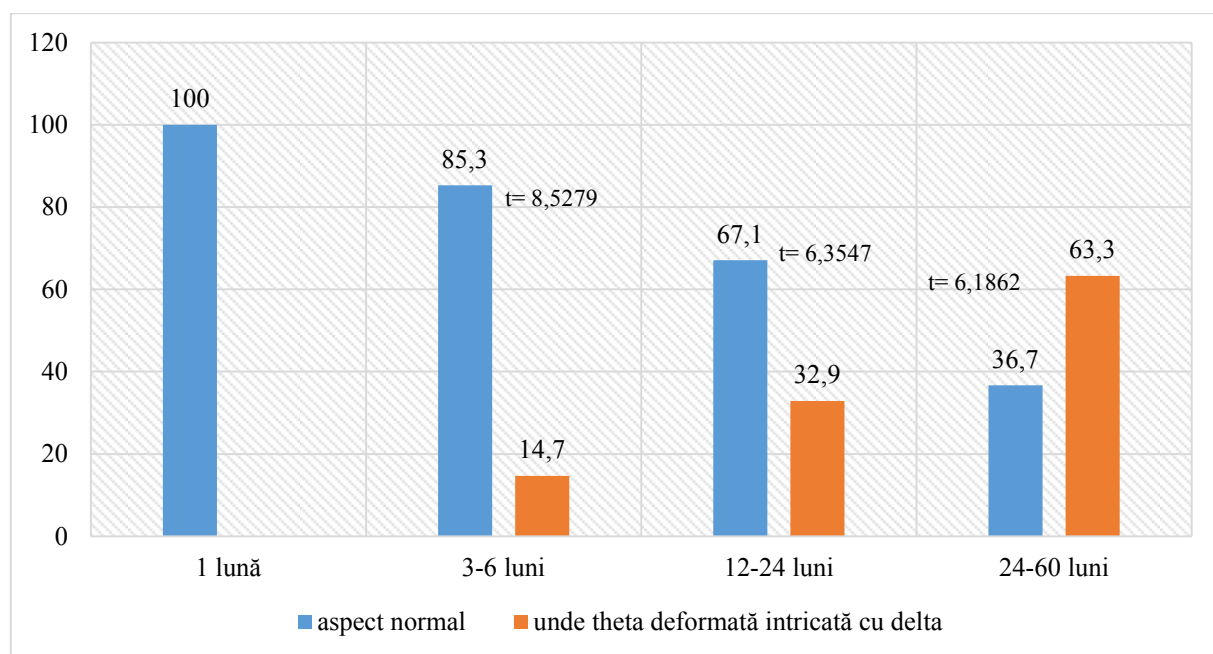
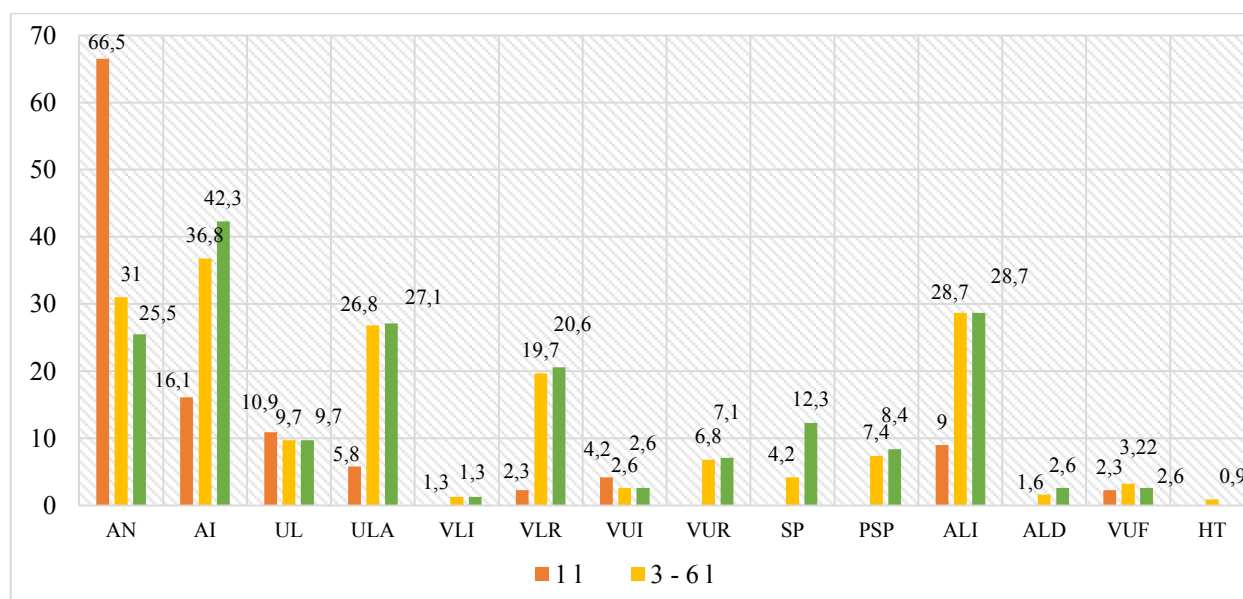


Fig. 4.9. Aspectele EEG la copiii din L_{1A} odată cu vârsta ($n=422$, %)

La 422 ($100\pm0,00\%$) copii din L_{1A} cu vârsta de 1–3 luni, manifestările EEG au fost exprimate prin activitate bioelectrică normală. La vârsta cuprinsă între 3 și 6 luni, pe traseele EEG ale 62 (14,7%; 95_{CI} 12,98-16,42; $t=8,5279$; $p<0,001$) copii au fost înregistrate modificări bioelectrice 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). La 12–24 luni, 139 (32,9%; 95_{CI} 30,61-35,19; $t=6,3547$; $p<0,001$) copii au

prezentat modificări bioelectrice exprimate prin semne de iritație și imaturitate cerebrală. Aceste semne reprezintă o modificare EEG nespecifică, care nu determină diagnosticul de EP ($r_{xy}=-0,22$). Astfel de manifestări s-au întâlnit la 267 (63,3%; 95_{CI} 60,95-65,65) copii din L_{1A} (între 24 și 60 luni), diagnosticați cu TR minore, cum ar fi: TAH – 119 (44,6%; 95_{CI} 41,56-47,64), TLC – 51 (19,1%; 95_{CI} 16,69-21,51), TC – 86 (32,2%; 95_{CI} 29,34-35,06), balbism tonico-clonic – 11 (4,1%; 95_{CI} 2,88-5,32) (figura 4.9).

Modificările EEG de tip epileptic (vârfuri grupate, periodic generalizate, vârf-undă lentă și spike-undă lentă) s-au întâlnit la 259 (25%; 95_{CI} 23,65-26,35) din cei 1036 de copii cu vârsta de 3–24 luni, care au suportat LCP HI. Între 24 și 60 de luni, la o parte din copii (n=18) s-a stabilit remisiunea clinico-electrică a EP. Au rămas în evidență 241 (17,6%; 95_{CI} 16,57-18,63) copii din totalul celor incluși în studiu (n=1370) și 23,3% (95_{CI} 21,99-25,29) din cei cu leziuni cerebrale (n=1036). În grupul cu EP (n=241) au prevalat formele generalizate – 193 (80,1%; 95_{CI} 77,53-82,67), în comparație cu cele focale – 48 (19,9%; 95_{CI} 17,33-22,47) cazuri. La 84 (27,1%; 95_{CI} 24,58-29,62) copii din L_{1B}, EP structurale s-au manifestat cu crize generalizate clonice și tonico-clonice. 3 (1%; 95_{CI} 0,44-1,56) copii cu trasee EEG de tip hipsaritmie tipică au fost diagnosticați cu sindromul West.



Notă: AN – aspect normal, AI – activitate iritativă, UL – unde lente, ULA – unde lente ascuțite, VLI – vârfuri (lente) izolate, VLR – vârfuri (lente) regrupate, VUI – vârf-unde izolate, VUR – vârf-unde regrupate, SP – spike-uri, PSP – polispike-uri, ALI – activitate lentă izolată, ALD – activitate lentă difuză, VUF – vârf-unde focale, HT – hipsaritmie tipică.

Fig. 4.10. Aspectul evolutiv al EEG la copiii din L_{1B} (n=310, %)

Cele mai frecvente patternuri epileptiforme întâlnite în L_{1B} au fost următoarele: unde lente, unde lente ascuțite, vârfuri (lente) regrupate. Alte patternuri, cum sunt spike-urile, polispike-urile, spike-unda lentă și hipsaritmia tipică, s-au întâlnit mai rar (figura 4.10). Activitatea epileptiformă focală de asemenea s-a întâlnit mai rar – la 21 (3,22%; 95_{CI} 2,23-4,21; $t=1,1008$; $p>0,05$) copii. Traseele dominate de vârf-undă lentă și spike-undă lentă 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 prezența regresului psihomotor ($r_{xy}=-0,42$). Astfel de copii trebuie să fie evaluați în dinamică prin probe clinico-neuropsihologice și examene EEG.

Astfel, în L_{1B} au prevalat EP generalizate în 63 (20,3%; 95_{CI} 18,01-22,59; $p<0,001$) cazuri, cele focale s-au întâlnit doar la 21 (6,8%; 95_{CI} 5,37-7,73; $p<0,01$) copii ($r_{xy}=-0,34$). La majoritatea copiilor, activitatea epileptiformă s-a conturat la vârsta între 3 și 12 luni, în perioada de mielinizare intensă a structurilor cerebrale. Patternuri epileptiforme au fost înregistrate în perioada intercritică la 74 (23,9%; 95_{CI} 21,48-26,32) copii și doar la 10 (3,2%; 95_{CI} 2,21-4,19) – în perioada acceselor.

La sugar, ca și la copilul mic, înregistrarea EEG a fost efectuată în timpul somnului fiziologic, uneori somnul era indus medicamentos. În unele cazuri, la vârsta de 1–3 luni, pe traseele EEG s-au înregistrat vârfuri și unde ascuțite în perioada intercritică, neavând vreo semnificație pentru EP, din motivul lipsei manifestărilor paroxistice. Activitatea bioelectrică cerebrală la vârstele mici (1–3 luni), în marea majoritate a cazurilor, s-a exprimat prin următoarele trasee: activitate iritativă – 50 (16,1%; 95_{CI} 14,01-18,19; $t=6,0108$; $p<0,001$) cazuri: unde lente – 34 (11%; 95_{CI} 9,23-12,77; $t=0,4916$; $p>0,05$), unde lente ascuțite – 18 (5,8%; 95_{CI} 4,47-7,13; $t=7,3829$; $p<0,001$) și activitate lentă izolată – 28 (9%; 95_{CI} 7,37-10,63; $t=6,4798$; $p<0,001$) cazuri.

La copiii de 3–6 luni, traseele EEG au prezentat următoarele anomalii: activitate iritativă – 114 (36,8%; 95_{CI} 34,06-39,54; $t=6,0108$; $p<0,001$) cazuri: unde lente ascuțite – 83 (26,8%; 95_{CI} 24,29-29,31; $t=7,3829$; $p<0,001$) cazuri, vârfuri (lente) regrupate – 61 (19,7%; 95_{CI} 17,44-21,96; $t=7,2077$; $p<0,001$) și activitate lentă izolată – 89 (28,7%; 95_{CI} 26,13-31,27; $t=6,4798$; $p<0,001$) cazuri.

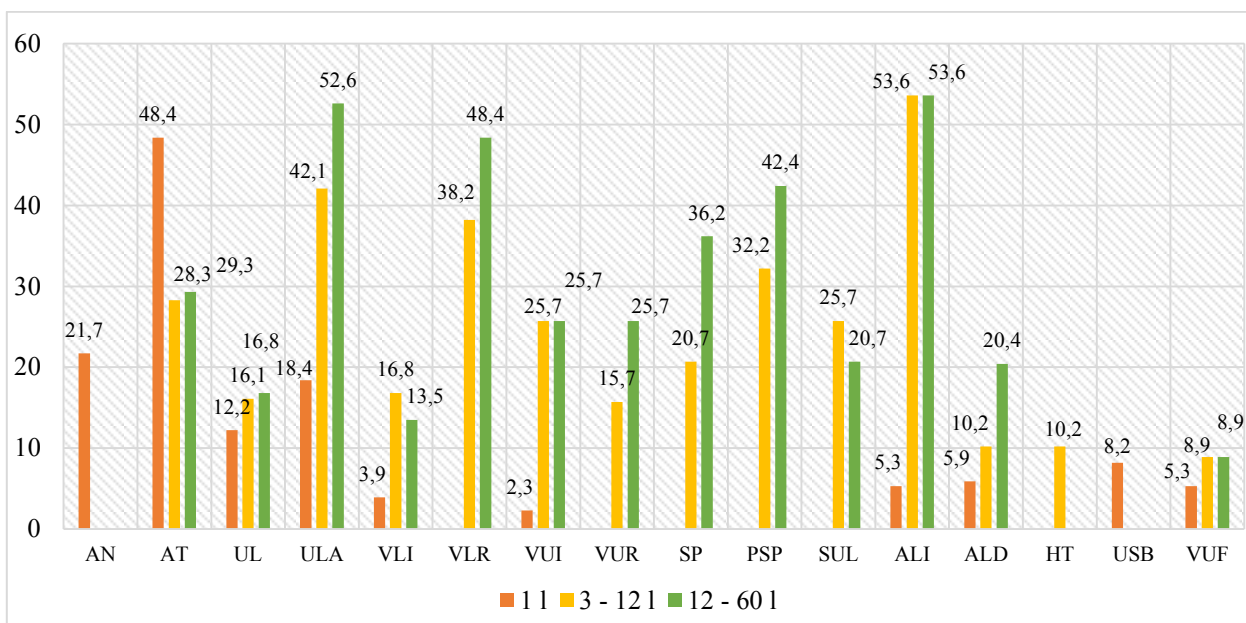
Traseele EEG ale copiilor cu EP cu vârsta între 12 și 24 de luni erau marcate de activitate epileptică bine conturată. La această vârstă au prevalat următoarele patternuri: unde lente ascuțite – 84 (27,1%; 95_{CI} 24,58-29,62; $t=0,0842$; $p>0,05$) cazuri, vârfuri (lente) regrupate – 64 (20,6%; 95_{CI} 18,3-22,9; $t=7,2077$; $p<0,001$), spike-uri – 38 (12,3%; 95_{CI} 10,44-14,16; $t=3,7058$; $p<0,001$), activitate lentă izolată – 89 (28,7%; 95_{CI} 26,13-31,27; $p>0,05$) și hipsaritmie tipică – 3 (1%; 95_{CI} 0,44-1,56; $p>0,05$) cazuri. La pacienții cu EP focală, uneori au fost înregistrate unde lente ascuțite, iar la unii bolnavi fără crize epileptice motorii – activitate lentă izolată.

La 66 (21,3%; 95_{CI} 18,97-23,63) copii din acest grup la vârsta de 24–60 luni, pe traseele EEG s-a înregistrat activitate epileptiformă, iar la 146 (47,1%; 95_{CI} 44,26-49,94) copii – activitate iritativă. În 18 (21,4%; 95_{CI} 16,92-25,88) cazuri cu EP, modificările bioelectrice cerebrale s-au ameliorat cu ajutorul DrAE. În 146 (47,1%; 95_{CI} 44,26-49,94) cazuri cu TR minore, dintre care: TAH – 31 (10%; 95_{CI} 8,3-11,7), TMU – 48 (15,5%; 95_{CI} 13,45-17,55), TLC – 18 (5,8%; 95_{CI} 4,47-7,13), TC – 17 (5,5%; 95_{CI} 4,21-6,79), balbism tonico-clonic – 13 (4,2%; 95_{CI} 3,06-5,34), tulburări de ticuri – 19 (6,1%; 95_{CI} 4,74-7,46) cazuri, s-au atestat modificări bioelectrice cerebrale sub formă de activitate iritativă, activitate lentă izolată, unde lente, vârfuri (lente) izolate, vârf-unde izolate, unde theta deformată și intricată cu delta. Aceste tipuri de trasee nu reflectă o activitate epileptiformă, însă sunt anormale și indică prezența unei imaturități și hiperexcitabilități cerebrale.

În L_{IC}, la vârsta între 3 și 24 de luni, s-au înregistrat 175 (57,6%; 95_{CI} 54,77-60,43; $p<0,001$) cazuri de EP, pe când între 24 și 60 luni – 157 (51,6%; 95_{CI} 48,73-54,47; $p<0,001$) sau 11,5% (95_{CI} 9,64-13,36; $p<0,01$) cazuri din 1370 copii. 130 (42,8%; 95_{CI} 39,96-45,64; $p<0,01$) copii din acest grup au prezentat EP generalizate, restul 27 (8,9%; 95_{CI} 7,27-10,53; $p<0,01$) – EP focale (figura 4.11). La majoritatea copiilor din L_{IC}, patternurile epileptiforme au fost înregistrate în perioada intercritică – 98 (32,2%; 95_{CI} 29,52-34,88; $p<0,001$) cazuri, doar la 49 (16,1%; 95_{CI} 13,99-18,21; $p<0,01$) copii acestea au fost prezente în perioada acceselor. 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. La 1–3 luni s-au înregistrat trasee de amplitudine redusă (exprimă reducerea activității corticale) la 147 (48,4%; 95_{CI} 45,53-51,27; $p<0,001$) copii: unde lente – 37 (12,2%; 95_{CI} 10,32-14,08; $p<0,01$) cazuri, unde lente ascuțite – 56

(18,4%; 95_{CI} 16,18-20,62; $p<0,01$), activitate lentă izolată – 16 (5,3%; 95_{CI} 4,02-6,58), activitate lentă difuză – 18 (5,9%; 95_{CI} 4,55-7,25; $p>0,05$), activitate parțială tip „suppression burst” – 25 (8,2%; 95_{CI} 23,42-9,78; $p<0,001$) și vârf-undă focală – 16 (5,3%; 95_{CI} 4,02-6,58; $p<0,05$) cazuri. Prezența traseelor de tip „suppression burst” intermitent sugerează un prognostic neurologic nefavorabil.

Între 3 și 6 luni (în L_{1C}), pe traseele EEG s-au înregistrat următoarele anomalii bioelectrice: unde lente – 49 (16,1%; 95_{CI} 13,99-18,21; $p<0,05$) cazuri, unde lente ascuțite – 128 (42,1%; 95_{CI} 39,27-44,93; $p<0,001$), vârfuri (lente) regrupate – 116 (38,2%; 95_{CI} 36,41-40,99; $p<0,001$), vârf-unde izolate – 78 (25,7%; 95_{CI} 23,2-28,2; $p<0,001$), vârf-unde regrupate – 47 (15,5%; 95_{CI} 13,43-17,57; $p<0,001$), spike-uri – 63 (20,7%; 95_{CI} 18,38-23,02; $p<0,001$), polispikes-uri – 63 (20,7%; 95_{CI} 18,38-23,02; $p<0,001$), spike-undă lentă – 78 (25,7%; 95_{CI} 23,2-28,2; $p<0,001$), activitate lentă difuză – 89 (29,3%; 95_{CI} 26,69-31,91; $p<0,001$), hipsaritmie – 31 (10,2%; 95_{CI} 8,46-11,94; $p<0,001$) și vârf-unde focale – 27 (8,9%; 95_{CI} 7,27-10,53; $p<0,001$) cazuri.



Notă: AN – aspect normal, AT – aplatizarea 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 – polispikes-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. 4.11. Aspecte EEG la copiii din L_{1C} în evoluția vârstei (n=304, %)

La vârsta între 12 și 60 de luni (L_{1C}), aspectele EEG au fost dominate de următoarele tipuri de trasee: unde lente ascuțite – 160 (52,6%; 95_{CI} 49,74-55,46; $p<0,05$) cazuri, vârfuri (lente) regrupate

– 147 (48,4%; 95_{CI} 45,53-51,27; $p < 0,05$), vârfuri-unde regrupate – 78 (25,7%; 95_{CI} 23,2-28,2; $p < 0,01$), spike-uri – 110 (36,2%; 95_{CI} 33,44-38,96; $p < 0,001$), polispikes-uri – 76 (25%; 95_{CI} 22,52-27,48; $p < 0,01$), spike-undă lentă – 63 (20,7%; 95_{CI} 18,38-23,02; $p < 0,001$), activitate lentă izolată – 163 (53,6%; 95_{CI} 50,74-56,46; $p > 0,05$), activitate lentă difuză – 62 (20,4%; 95_{CI} 18,09-22,71; $p < 0,001$) și vârf-unde focale – 27 (8,9%; 95_{CI} 7,27-10,53; $p < 0,001$) cazuri.

Din datele expuse în figura 4.11 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 polispikes-uri și polivârfuri, cele mioclonice – cu polispikes-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. Astfel, traseele EEG denotă prezența unor modificări variabile la copiii care au suportat LCP HI. Prezența unei activități epileptice specifice pe traseele EEG la copiii fără acces a fost de valoare pentru evaluarea performanțelor neuropsihice și diagnosticarea crizelor subtile.

La 48 (19,9%; 95_{CI} 17,33-22,47) copii din cei 241 cu crize epileptice, între 24 și 60 luni, au fost înregistrate patternuri EEG sub formă de descărcări epileptiforme focale, specifice EP focale. Descărcări generalizate au fost înregistrate la 193 (80,1%; 95_{CI} 77,53-82,67) copii. În majoritatea cazurilor, anomaliiile bioelectrice cerebrale au fost însoțite de manifestări motorii.

Accese focale s-au depistat la 23 (9,5%; 95_{CI} 7,61-11,39) copii și s-au asociat cu următoarele modificări bioelectrice cerebrale (intercritic): vârf-undă ascuțită, undă lentă cu localizare preferențial temporal anterior, descărcări generalizate din focarul frontal. În perioada critică au fost prezente următoarele modificări: vârfuri, unde ascuțite, ritm lent, suprimarea traseului, unde lente ritmice, activitate rapidă (10–30 c/s). 25 (10,4%; 95_{CI} 8,44-12,36) copii la debutul EP au prezentat trasee EEG lateralizate, care au evoluat în activitate generalizată.

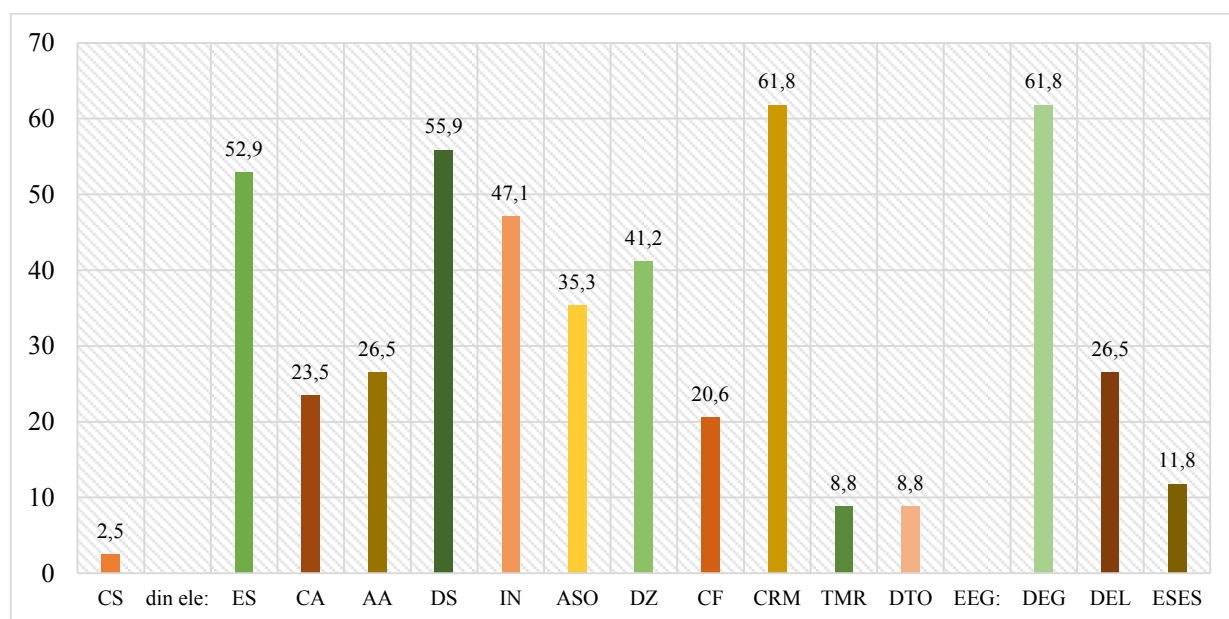
Accesele tonice au fost prezente la 40 (16,6%; 95_{CI} 14,2-19) copii, care intercritic s-au manifestat prin trasee de fond lente cu vârfuri multifocale, unde ascuțite și paroxisme de vârf-undă neregulate. În perioada critică, traseele EEG erau dominate de descărcări bilaterale, sincrone de vârfuri (10–25 c/s), marcate de voltaj mediu spre mare, predominant frontale, periodic aplatizare sau cu desincronizare a traseului, multiple vârfuri-undă, sau predominant activitate lentă.

Accesele clonice au fost prezente la 31 (12,9%; 95_{CI} 10,74-15,06) copii, cu trasee dominate de spike-uri și unde lente (intercritic). Deoarece crizele clonice sunt specifice sugarilor mici sau pot fi prezente la debutul EP, uneori acestea au rămas neobservate. După discuția cu părinții, am constatat prezența unor astfel de crize.

Accesele tonico-clonice s-au înregistrat la 46 (19,1%; 95_{CI} 16,57-21,63) copii, cu trasee EEG caracterizate prin prezența patternurilor (intercritic) unei EP generalizate. În perioada critică, traseele s-au caracterizat prin aspect electric particular, în funcție de faza tonică sau clonică.

Accesele mioclonice au fost depistate la 33 (13,7%; 95_{CI} 11,49-15,91), cele atone – la 16 (6,6%; 95_{CI} 5,0-8,2) copii. Traseele EEG s-au definit prin prezența descărcărilor generalizate vârf-undă, polivârf-undă sau polispikes-urilor atât în perioada critică, cât și în cea intercritică.

Accesele polimorfe s-au prezentat cu trasee EEG diverse, în funcție de tipul crizelor preexistente, și s-au întâlnit în 27 (11,2%; 95_{CI} 9,17-13,23) cazuri.



Notă: CS – crize subtile, ES – exces de somn, CA – crize de agresivitate, AA – accese ambulatorii, DS – dezorientare în spațiu, IN – inert (nu răspunde când este chemat), ASO – aparent surd și orb, DZ – dezechilibrat, CF – căderi frecvente, CRM – control redus asupra mișcărilor, TMR – tresăriri musculare ritmice, DTO – deviații tonice oculare, DEG – descărcări epileptice periodice generalizate, DEL – descărcări epileptice periodice lateralizate, ESES – status electric în timpul somnului lent.

Fig. 4.12. Variabilități clinico-electroencefalografice la copiii cu crize subtile (n=34, %)

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

caracterizate prin: exces de somn, crize de agresivitate, accese ambulatorii, dezorientare în spațiu, nu răspundeau când erau chemați, aparent păreau surzi și orbi, dezechilibrați, cu control redus asupra mișcărilor. Dezvoltarea cognitivă și a limbajului la acești copii era întârziată. Examenul EEG și video-EEG, efectuat la pacienții suspecți pentru crize subtile, a facilitat stabilirea diagnosticului. 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 (figura 4.12). Aceste trasee au corelat statistic semnificativ cu prezența EP ($r_{xy} = 0,42$).

ESES, exprimat printr-un pattern EEG cu activitate epileptiformă permanentă, continuă, difuză de vârf-undă lentă în faza somnului lent, înregistrat la 4 copii, a durat doar 2–3 luni. Acest tip de traseu s-a dezvoltat în absența crizelor motorii și s-a asociat cu regres de neurodezvoltare. Diagnosticul a fost confirmat în baza înregistrărilor video-EEG.

Crizele subtile reprezintă o problemă clinică majoră în neurologia pediatrică, cu risc înalt de morbiditate. Acestea sunt dificil de diagnosticat, deoarece nu se manifestă prin crize motorii, dar se exprimă clinic prin status mental alterat și tulburări comportamentale [67, 228]. La pacienții din studiu, crizele obscure s-au asociat cu modificări evidente pe traseele EEG. Manifestările clinice nu exprimau o activitate convulsivantă clară. 5 (14,7%; 95_{CI} 8,63-20,77) copii au manifestat o stare mintală provizoriu alterată, 3 (8,8%; 95_{CI} 3,94-13,66) – tresăriri musculare ritmice, alții 3 (8,8%; 95_{CI} 3,94-13,66) – deviații tonice oculare etc. Această stare este foarte dificil de diagnosticat la copii, deoarece schimbările de comportament și de conștiință nu pot fi la fel de ușor recunoscute ca la pacienții adulți. La 19 (55,9%; 95_{CI} 47,38-64,42) copii, crizele subtile s-au înregistrat între 9 și 12 luni. S-a observat o prevalență a băieților – 20 (58,8%; 95_{CI} 50,36-67,24) cazuri. La momentul stabilirii diagnosticului, o parte din copii aveau o stare de conștiință confuză – 14 (41,2%; 95_{CI} 32,76-49,64) cazuri. 16 (47,1%; 95_{CI} 38,54-55,66) copii au dezvoltat convulsii subtile în urma unor convulsii anterioare scurte. 5 (14,7%; 95_{CI} 8,63-20,77) copii, care au avut EP preexistentă cu diferite tipuri de accese, au dezvoltat în evoluție status epileptic în timpul somnului lent.

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

Unul dintre obiectivele majore ale studiului a fost confirmarea unui diagnostic de certitudine și evaluarea lui odată cu avansarea în vârstă a copiilor care au suportat LCP HI. Acest obiectiv a fost atins prin cercetarea a 1036 de copii care au prezentat leziuni cerebrale cu diverse grade de severitate: L_{1A} (n=422 copii), L_{1B} (n=310 copii) și L_{1C} (n=304 copii). Grupul de control (L_0) a fost format din 334 copii „practic sănătoși”. Toți copiii au fost urmăriți în evoluție până la 60 (48 ± 12) luni.

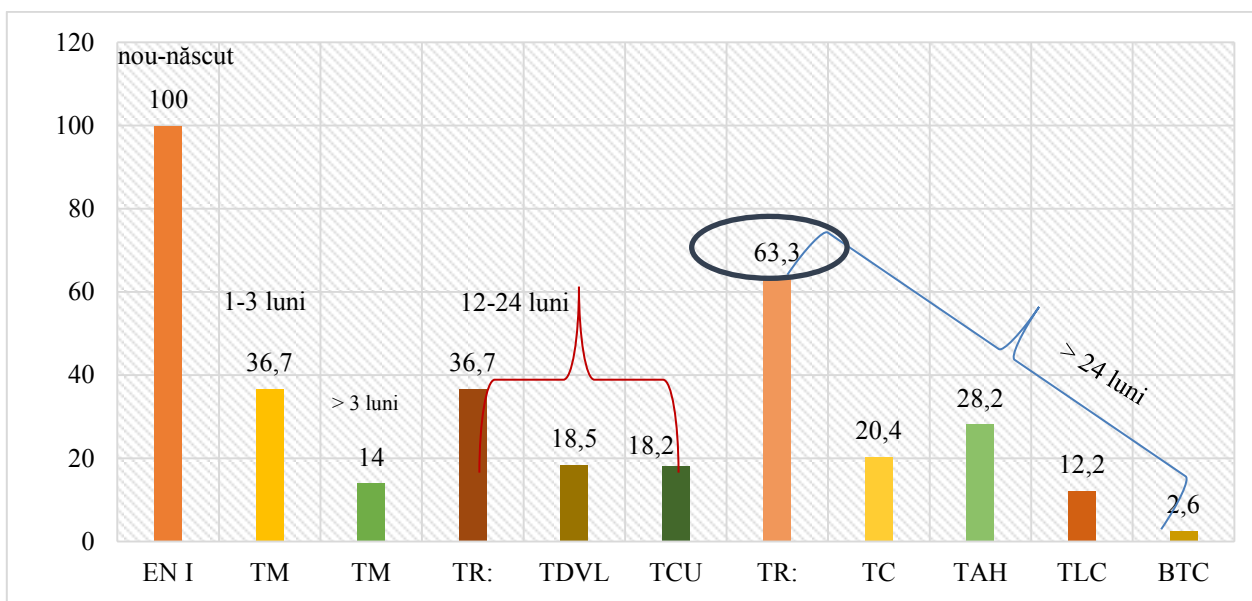
Patologiile reziduale ale SNC constituie sechele ale unei boli a SNC. „Tulburările reziduale minore” includ dereglările funcționale ale creierului, exprimate prin tulburări comportamentale, de vorbire și limbaj, de atenție, de adaptare socială etc., iar „tulburările reziduale majore” includ tulburările organice cerebrale, exprimate prin EP, PC și retard mental.

Stabilirea corectă a diagnosticului TR s-a întemeiat pe datele obținute din examenele clinice, electrofiziologice și neuroimagistice. Tehnicile moderne de investigare, în special RMN cerebrală și EEG, au permis stabilirea corectă a diagnosticului în multe cazuri. Acestea au facilitat, în unele situații dificile, confirmarea modificărilor structurale ale țesutului cerebral, iar în altele – detecția activității epileptiforme, ceea ce a confirmat prezența EP. Cazurile care nu s-au asociat cu modificări imagistice și electrice, dar s-au manifestat prin simptome neurologice, au fost testate clinic. În majoritatea cazurilor, am apelat la consultul psihologului și al logopedului.

Aprecierea gradului de severitate a afectării performanțelor psihomotorii la sugar este un proces complicat. TR se pot dezvolta la un copil în perioada perinatală (perioada inițială de dezvoltare a creierului), evoluând cu probleme nerelevante de sănătate, cum sunt, de exemplu, leziunile hipoxice, ischemice sau traumatice de grad ușor. Însă, la un copil cu leziuni cerebrale severe (deex.: afectarea zonelor responsabile de procesele de dezvoltare motorie, de limbaj, de coordonare etc.), manifestările clinice apar devreme. Astfel de leziuni pot să se manifeste clinic prin diverse simptome cu un grad variat de severitate, în funcție de vârstă și ariile corticale lezate. Cu regret, în unele cazuri, diagnozele etiologice rămân incerte, iar zonele lezate nu pot fi vizualizate prin examinările imagistice. Optica imagistică poate fi variată, deseori nesemnificativă, minoră sau normală, iar leziunile pot fi neobservabile (tablouri imagistice minore: asimetrie ventriculară

nesemnificativă, ventriculodilatație minoră sau moderată etc.). Pentru elucidarea aspectelor clinice nominalizate, se aplică diverse testări psihologice, care permit evidențierea unor astfel de probleme.

Copiii din L_0 nu au prezentat probleme neurologice pe parcursul perioadei de referință.



Notă: EN I – encefalopatie neonatală grad ușor, TM – tulburări motorii (1–3 luni și >3 luni), TR – tulburări reziduale, TDVL – tulburări de dezvoltare a vorbirii și limbajului, TCU – tulburări cognitive ușoare, TC – tulburări comportamentale, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, BTC – balbism tonico-clonic.

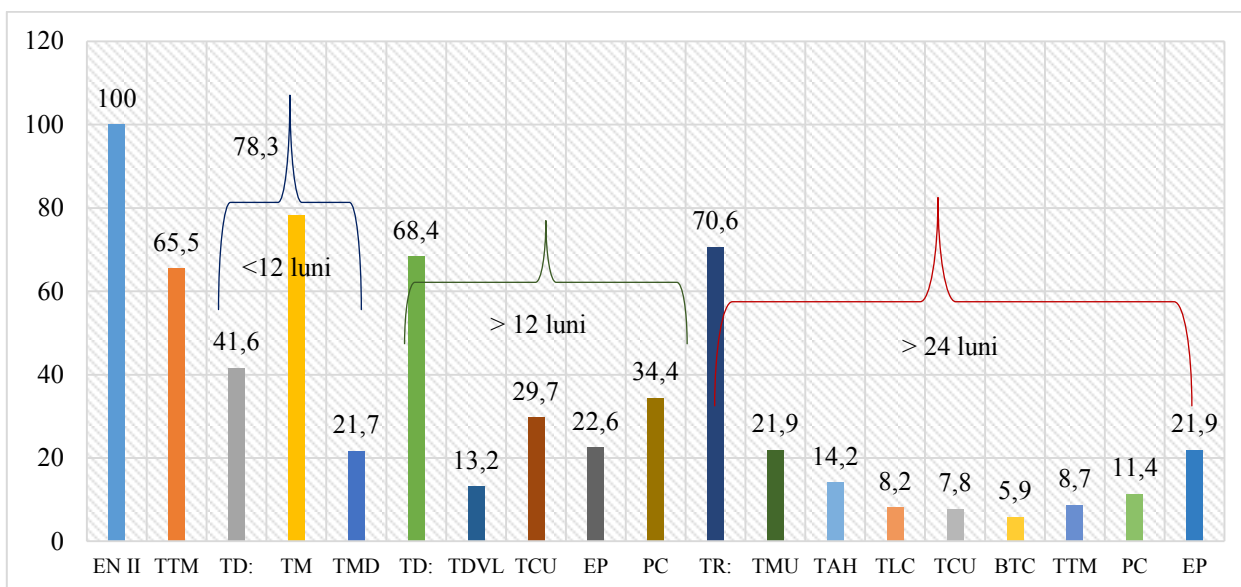
Fig. 4.13. Evoluția diagnosticului în L_{1A} , tangențe cu examenele suplimentare (n=422, %)

Am încercat să soluționăm dilema diagnozelor neurologice la copiii care au suportat leziuni cerebrale de grad ușor și să-i încadrăm în Clasificarea existentă a Bolilor (CIM-10). Copiii din L_{1A} care prezentau dereglări de tonus muscular au fost diagnosticați cu TM. Până la vârsta de 3 luni, acest diagnostic a fost confirmat la 155 (36,7%; 95_{CI} 34,35-39,05) copii, între 3 și 6 luni – la 85 (20,1%; 95_{CI} 18,15-22,05) copii, la 6–12 luni – la 14 (3,3%; 95_{CI} 2,43-4,17) copii (figura 4.13 și tabelul A13.1, vezi anexa 13).

După vârsta de 1 an, în acest grup nu se mai regăseau copii cu TM. Însă 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) copii (IQ=80-89). După vârsta de 3 ani s-au stabilit următoarele diagnoze: 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), balbism tonico-clonic – 11 (2,6%; 95_{CI} 1,82-3,38) cazuri. Astfel, la vârsta de 3–5 ani, 267 (63,3%; 95_{CI} 60,95-65,65) copii din L_{1A} prezentau probleme neurologice de tipul TR minore.

Diagnozele au prezentat o corelație slabă cu modificările NSG (stază periventriculară, pseudochisturi periventriculare de 2–3 mm, dilatare ușoară a ventriculilor laterali), înregistrate la vârsta de n.n. ($r_{xy}=-0,24$, $p>0,05$), și cu modificările nespecifice ale traseelor EEG ($r_{xy}=-0,22$, $p>0,05$), înregistrate între 3 și 48 de luni la cei 267 de copii. Testul de inteligență efectuat la 155 (36,7%; 95_{CI} 34,35-39,05) copii din L_{1A} a fost notat cu mai mult de 90 puncte (inteligență medie), iar la 205 (48,6±2,43%; 95_{CI} 46,17-51,03) respondenți au fost înregistrate valori sub 80–89±5 puncte (inteligență slabă).

212 (68,4%; 95_{CI} 65,76-71,04) copii din L_{1B}, la vârsta de 2 ani, au prezentat TR. La 5 ani, TR au fost depistate la 219 (70,6%; 95_{CI} 68,01-73,19) copii. 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: TM – 101 (78,3%; 95_{CI} 74,67-81,93) cazuri, TMD – 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 TM (figura 4.14, tabelul A13.1, vezi anexa 13).



Notă: EN II – encefalopatie neonatală grad mediu, TTM – tulburări de tonus muscular, TD – tulburări de dezvoltare, TM – tulburări motorii, TMD – tulburări mixte de dezvoltare, TR – tulburări reziduale, TDVL – tulburări de dezvoltare a vorbirii și limbajului, TCU – tulburări cognitive ușoare, EP – epilepsie, PC – paralizie cerebrală, 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. 4.14. Evoluția diagnosticului în L_{1B}, tangențe cu examinările suplimentare (n=310, %)

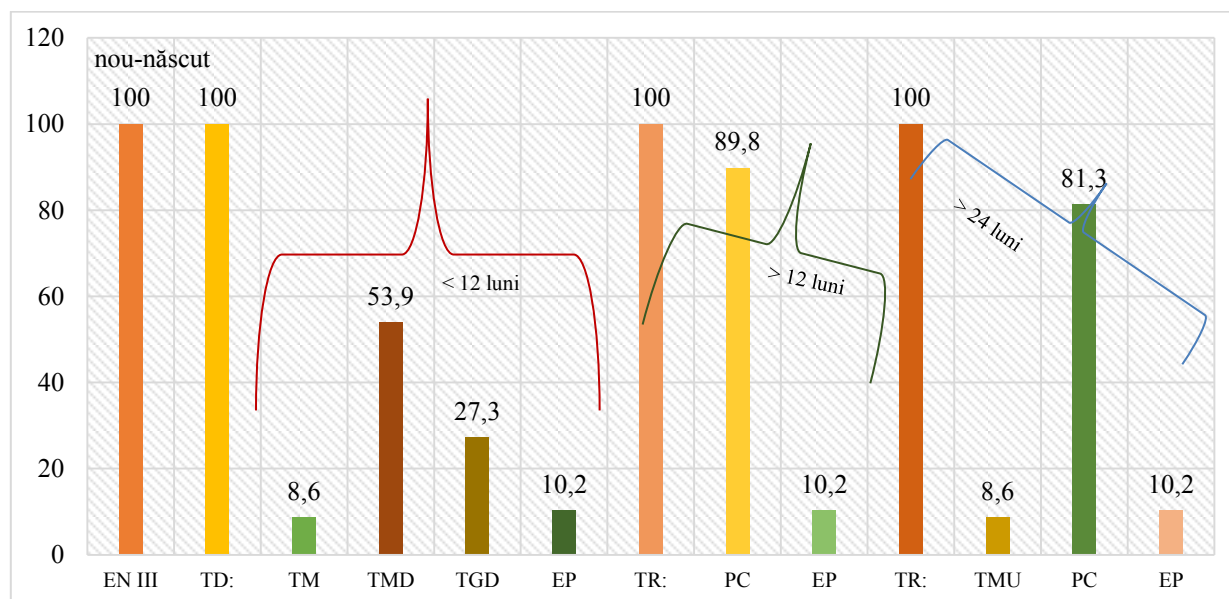
După vârsta de 2 ani, în L_{1B} au fost confirmați cu diagnosticul PC: 37 (50,7%; 95_{CI} 44,85-56,55) copii – PC pură, 36 (49,3; 95_{CI} 43,45-55,15) – PC asociată cu EP. De asemenea, în L_{1B} la

vârsta de 1–2 ani au fost confirmate următoarele diagnoze: TDVL – 28 (9%; 95_{CI} 7,37-10,63) și TCU – 63 (20,3%; 95_{CI} 18,01-22,59) cazuri. Diagnozele confirmate la 3–5 ani (219 cazuri) au fost următoarele: TMU – 48 (21,9%; 95_{CI} 19,1-24,7), TAH – 31 (14,2%; 95_{CI} 11,84-16,56), TLC – 18 (8,2%; 95_{CI} 6,34-10,06), TC – 17 (7,8%; 95_{CI} 5,99-9,61), balbism tonico-clonic – 13 (5,9%; 95_{CI} 4,3-7,5), tulburări de ticuri – 19 (8,7%; 95_{CI} 6,8-10,6), PC – 25 (11,4%; 95_{CI} 9,26-13,55), EP – 48 (21,9%; 95_{CI} 19,1-24,7) cazuri.

Urmărind NSG (date retrospective) copiilor din L_{1B}, observăm modificări patologice la 267 (86,1%; 95_{CI} 84,14-88,06) n.n. ($r_{xy}=-0,53$, $p<0,05$). În evoluția vârstei, manifestările imagistice s-au reorganizat și, după 1 an, au fost înregistrate modificări structurale ale țesutului cerebral doar la 180 (58,1%; 95_{CI} 55,3-60,9) copii ($r_{xy}=-0,59$, $p<0,05$). EP a fost confirmată la 66 (21,3%; 95_{CI} 18,97-23,63) copii între 2 și 5 ani. 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 din copiii din L_{1B} au prezentat TR minore și TR majore. Testul de inteligență s-a soldat cu următoarele rezultate: 91 (29,4%; 95_{CI} 26,81-31,99) copii au acumulat mai mult de 90 de puncte (inteligență medie), iar 219 (70,6%; 95_{CI} 68,01-73,19) respondenți au fost notați cu punctaj scăzut: 146 (47,1%; 95_{CI} 44,26-49,94) – cu 80–89±5 puncte (inteligență slabă), 73 (23,5%; 95_{CI} 21,09-25,91) – cu 70–79±5 puncte (inteligență la limită).

Una dintre sarcinile cercetării a fost de a urmări evoluția tabloului neurologic la copiii care au suportat leziuni cerebrale severe (L_{1C}). Am constatat că impactul evenimentelor HI și traumatice asupra dezvoltării TR severe este mare. Aproape toți copiii din grupul L_{1C}, care au fost expuși acestor evenimente, au dezvoltat în consecință TR. Acești copii, deja la vârsta de 1–3 luni, prezentau semne clinice de TD: tulburări motorii, psihologice, cognitive, comportamentale etc. S-a observat că aproape toți copiii acestui grup au prezentat, îndată după naștere (date retrospective), modificări NSG, care la vârstele mai mari au fost confirmate prin examene imagistice (CT și RMN cerebrală). Astfel, în acest grup, diagnozele au evoluat în felul următor: TM – 26 (8,6%; 95_{CI} 7-10,2), TMD – 164 (53,9%; 95_{CI} 51,04-56,76), TGD – 83 (27,3%; 95_{CI} 24,74-29,86), EP fără tulburări motorii – 31 (10,2%; 95_{CI} 8,46-11,94), EP asociată cu TM – 144 (47,4%; 95_{CI} 44,54-50,26) (până la 12 luni). Diagnozele confirmate la 2 ani au fost următoarele: EP – 31 (10,2%; 95_{CI} 8,46-11,94), PC – 273 (89,8%; 95_{CI} 88,6-91,54), iar după această vârstă – la 3–5 ani: TDM (TMU) – 26 (8,6%; 95_{CI} 7-10,2), PC – 247 (81,3%; 95_{CI} 79,06-83,54), EP – 31 (10,2%; 95_{CI} 8,46-11,94). 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 ($r_{xy}=-0,854$) (figura 4.15, tabelul A13.1, *vezi anexa 13*).



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. 4.15. Evoluția diagnosticului neurologic în L_{IC}, tangențe cu examenele suplimentare (n=304, %)

Testul de inteligență s-a soldat cu următoarele rezultate: 11 (3,6%; 95_{CI} 2,53-4,67) cazuri au fost apreciate cu 80–89±5 puncte (inteligență slabă), 18 (5,9%; 95_{CI} 4,55-7,25) – cu 70–79±5 puncte (inteligență la limită), 86 (28,3%; 95_{CI} 25,72-30,88) – cu 50–69±5 puncte (întârziere mintală ușoară), 94 (30,9%; 95_{CI} 28,25-33,55) – cu 35–49±5 puncte (întârziere mintală medie), 82 (27%; 95_{CI} 24,45-29,55) – cu 20–34±5 puncte (întârziere mintală severă) și 13 (4,3%; 95_{CI} 3,14-5,46) cazuri – cu 20±5 puncte (deficiență intelectuală profundă).

Astfel, unii copii care au suportat LCP HI au prezentat TD. Odată cu vârsta însă, o parte din ei vor fi diagnosticați cu TMU sau PC (în funcție de tablourile imagistice identificate), sau o altă tulburare confirmată prin testări speciale. În cazuri ideale, copilul se va maturiza și simptomele neurologice vor dispărea (aspect imagistic normal). De fiecare dată vom face diagnosticul diferențiat între tulburările de dezvoltare motorie și PC. Copiii care nu se vor încadra în diagnosticul PC (conform GMFCS sau MACS, *vezi anexele 8, 9*), dar vor prezenta și după vârsta de 2 ani neîndemânare motorie, vor rămâne în continuare cu diagnosticul tulburări motorii (TM).

Există un acord general prin care PC este considerată o afecțiune eterogenă în ceea ce privește etiologia, dar și în ceea ce privește tipurile și severitatea afecțiunii. Anumite clasificări sunt folosite cu acest scop. În general, numai după vârsta de 2 ani devine clar care este direcția prioritară a diagnosticului. Până la această vârstă, copiii cu dereglări motorii (neconfirmate etiologic) vor fi diagnosticați cu tulburări de dezvoltare motorie. Uneori, pe lângă tulburările de dezvoltare motorie, copiii cu TD (între 1 lună și 2 ani) prezintă și alte manifestări, cum ar fi: tulburări cognitive, tulburări de vorbire și limbaj, tulburări comportamentale, dereglări de adaptare socială etc. În astfel de cazuri se va confirma diagnosticul – TMD. Cu siguranță că, de fiecare dată, trebuie să efectuăm diagnosticul diferențiat cu tot șirul de boli care implică acest profil. Totodată, este necesar să testăm dezvoltarea afectivă și socială. Întârzierea tuturor abilităților copilului va îmbrăca diagnosticul – TGD. Astfel, TD totalizează dizabilitățile descrise anterior: motorii, cognitive, de limbaj etc. Tulburările invadatoare (globale) (TGD) de dezvoltare cuprind toate aspectele dezvoltării: motorie, cognitivă, socială, de limbaj, care au un grad pronunțat de afectare.

TD sunt sindroame complexe de etiologii variate, pot fi cauzate perinatal de diverse leziuni cerebrale (hipoxice, ischemice sau traumatiche etc.) și se manifestă clinic prin dereglări motorii, cognitive, de socializare, de vorbire și limbaj, care au caracter static și relaționează cu vârsta. 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, ale cititului, ale scrisului, ale calculului aritmetic, 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. După vârsta de 2 ani, manifestările clinice vor fi exprimate prin tulburări ale achiziționării unor performanțe ale neurodezvoltării. 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.

Supravegherea în dinamică a copilului oferă informații despre semnătura proprie codificată genetic a fiecărui individ, axată pe viteza de evoluție a performanțelor neuropsihice, care se reflectă în continuare asupra proceselor de neurodezvoltare și asupra diagnozelor evolutive. Această ipoteză ne sugerează că nu putem fixa date precise privind achiziționarea funcțiilor neuropsihice ale copilului sănătos și ale celui bolnav, ci doar putem ține la control situația (de ex.: absența mersului nu este considerată ca fiind patologică cel puțin până la vârsta de 18 luni). Copilul cu LCP HI va evolua din punctul de vedere al diagnosticului clinic, în funcție de: timpul apariției și durata

influenței factorului nociv, numărul de variabile patologice în perioada perinatală, gradul de severitate a leziunilor cerebrale, gradul de extindere a anomaliilor structurale ale țesutului cerebral, variabilitatea modificărilor EEG și capacitățile individuale de recuperare.

4.6. Concluzii la capitolul 4

1. Diagnosticarea timpurie a tulburărilor reziduale ale SNC la copiii care au suportat leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice cu grad variat de severitate rămâne una dintre problemele actuale ale neurologiei pediatrice și necesită efectuarea investigațiilor imagistice și electroencefalografice în timp util.

2. Modificările neurosonografice timpurii, exprimate prin stază periventriculară, pseudochisturi periventriculare minore singulare, dilatarea ventriculilor cerebrali de grad ușor, depistate la copiii cu leziuni cerebrale, corelează cu gradul de afectare a SNC ($r_{xy}=-0,24$, $p<0,001$), evocă o evoluție favorabilă a bolii și deseori pot evolua cu tulburări reziduale minore. Modificările severe: dilatarea ventriculilor cerebrali de grad moderat sau sever, lărgirea spațiului interemisferic, edemul periventricular, ecodensitățile periventriculare cu evoluție spre chisturi, chisturile periventriculare și intracerebrale, formațiunile gliotice intracerebrale etc., corelează cu gradele mediu ($r_{xy}=-0,53$) și sever ($r_{xy}=-0,78$) ale leziunilor cerebrale, deseori au evoluție nefavorabilă și sugerează riscul dezvoltării tulburărilor reziduale severe, cum sunt paralizia cerebrală și epilepsia.

3. Gradul de severitate a leziunilor cerebrale corelează cu gradul de afectare a structurilor cerebrale depistate pe tablourile de tomografie cerebrală: grad mediu ($r_{xy}=-0,36$, $p<0,01$) și grad sever ($r_{xy}=-0,72$, $p<0,01$). Modificările imagistice la copiii cu leziuni cerebrale medii (atrofia frontală de grad moderat, atrofia corticală, chisturile glioependimale) corelează mediu ($r_{xy}=-0,58$) cu tulburările reziduale majore, iar cele exprimate prin dilatarea ventriculilor cerebrali și dilatarea spațiilor subarahnoidiene corelează slab ($r_{xy}=-0,29$) cu tulburările reziduale minore, ceea ce sugerează o evoluție relativ favorabilă a bolii. Corelațiile puternice dintre modificările imagistice și activitatea motorie spontană ($r_{xy}=-0,72$, $p<0,001$), motricitatea ($r_{xy}=-0,74$, $p<0,01$) și posturile patologice ($r_{xy}=-0,72$, $p<0,01$) indică riscul tulburărilor reziduale majore. Anomaliile structurale depistate prin tomografie computerizată necesită un examen mai aprofundat al creierului.

4. Examinările de imagistică cerebrală prin rezonanța magnetică sunt esențiale pentru vizualizarea modificărilor morfologice ale creierului la copiii cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice, cu scop de evaluare a diagnosticului, managementului și prognosticului bolii. Corelațiile

slabe ($r_{xy}=-0,24$) dintre anomaliile sistemului ventricular (dilatarea ventriculilor de grad ușor), focarele gliotice minore, dilatarea neînsemnată a spațiului subarahnoidian și tulburările reziduale minore denotă o evoluție favorabilă a bolii; corelațiile puternice ($r_{xy}=-0,74$), dintre modificările structurilor cerebrale (dilatare ventriculară severă, leziuni corticale asociate, atrofii corticale și subcorticale, formațiuni chistice, porencefalie dobândită, leucomalacie periventriculară, encefalomalacie multichistică etc.), tulburările de motricitate ($r_{xy}=-0,74$) și declinul neuropsihic ($r_{xy}=-0,78$) demonstrează riscul invalidității neuropsihice severe. De asemenea, corelațiile cu epilepsiile farmacorezistente ($r_{xy}=-0,72$) exprimă un prognostic rezervat; corelațiile medii ($r_{xy} = -0,53$) dintre anomaliile imagistice și unele forme de epilepsie controlate medicamentos denotă o evoluție potențial favorabilă a bolii.

5. Profilul traseelor electroencefalografice, caracterizate printr-o variabilitate mare a patternurilor epileptiforme, este oportun la copilul cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice (grad moderat sau sever) pentru diagnosticarea epilepsiilor și a cauzelor declinului neuropsihic. Modificările nespecifice ale traseelor EEG corelează slab ($r_{xy}=-0,22$) cu tulburările reziduale minore și sugerează un prognostic favorabil. Activitatea lentă izolată și lentă difuză pe traseele EEG denotă o reducere a activității bioelectrice cerebrale și un risc crescut de dezvoltare în viitor a epilepsiilor și a regresului psihomotor ($r_{xy}=-0,42$). Anomaliile EEG soldate cu patternuri epileptiforme specifice notifică un risc mediu ($r_{xy} = -0,34$) pentru dezvoltarea epilepsiei la copiii cu grad moderat și un risc major ($r_{xy}=-0,72$), cu prognostic rezervat, la copiii cu grad sever al leziunilor cerebrale.

6. Crizele subtile reprezintă un risc înalt de morbiditate printre copii, sunt dificil de diagnosticat, evoluează fără crize motorii, se caracterizează prin polimorfism clinic și activitate critică evidentă pe traseele EEG (descărcări epileptiforme periodice generalizate, descărcări epileptiforme periodice lateralizate și status epileptic electric în timpul somnului lent), corelează mediu ($r_{xy}=-0,42$) cu epilepsiile și necesită monitorizare video-EEG pentru certitudinea diagnosticului și prevenția declinului cognitiv al copilului.

7. Investigațiile suplimentare (ecografia transfontanelară, tomografia computerizată axială și rezonanța magnetică nucleară cerebrală, electroencefalografia), 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 leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice și al tulburărilor reziduale ale SNC, asigurând un management eficient și un prognostic adecvat al sechelelor neurologice.

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

FN (BDNF și CNTF) se exprimă în cantități relativ mari în creierul în curs de dezvoltare și în cel adult [41]. Într-un studiu al literaturii se menționează că BDNF poate fi găsit în cantități mărite în LCR la copiii cu LCP HI, care au suferit asfixie și prezintă hipoxie ischemică a creierului, având un efect de contracarare a leziunilor neuronale, apărute din această cauză [219]. De asemenea, BDNF descrește la pacienții cu traumă craniocerebrală tardiv după lezare [235]. CNTF și BDNF se modifică în lezarea apoptotică cerebrală, participând în procesele de neuroprotecție [105, 149]. Livrarea de BDNF pe cale intravenoasă la debutul ischemiei cerebrale focale are acțiune de neuroprotecție și de contracarare a leziunii din penumbra ischemică [120].

Aprecierea contribuției FN (BDNF și CNTF) în leziunile cerebrale (perioada de dezvoltare a TR), prin determinarea nivelului seric al BDNF și CNTF, a constituit unul dintre obiectivele principale ale studiului nostru. BDNF și CNTF au fost apreciate la 100 de copii în dinamica vârstei la analizatorul imunologic *STAT FAX-303*, operând prin metoda de analiză imunoenzimatică ELISA.

Pentru determinarea nivelului seric al BDNF și CNTF la copiii cu leziuni cerebrale, cu scopul de apreciere a corelației dintre gradul de afectare a SNC și modificările evolutive ale simptomatologiei neurologice în funcție de vârstă, din lotul general de studiu am selectat 143 de copii, din ei 18 nu au îndeplinit criteriile de includere, 11 au refuzat să participe, 6 au prezentat alte motive. În studiu au rămas 108 copii: L_0 – 27, L_{1A} – 28, L_{1B} – 27, L_{1C} – 26. Trei din ei au fost excluși după alocare, 2 nu s-au prezentat, 3 au fost excluși pentru alte cauze. Astfel, 100 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 luni au fost urmăriți neîntrerupt, fiind supravegheați până la 60 (48 ± 12) luni. Loturile studiate au fost similare după număr și vârstă. Repartiția a fost efectuată în funcție de severitatea afectării SNC în perioada perinatală (date retrospective). 25 din ei au fost „practic sănătoși” (L_0), 75 au suportat LCP HI de diferite grade de severitate: I – 25 (L_{1A}), II – 25 (L_{1B}), III – 25 (L_{1C}).

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

Datele despre evoluția sarcinii, travaliului, scorul Apgar la naștere etc. au fost colectate de la aparținători și din fișele de ambulatoriu.

La toți copiii au fost colectate datele anamnezei, în special cele despre scorul Apgar la naștere, prezența hipoxiei intrauterine sau a asfixiei la naștere, date despre starea sănătății copilului în primele 28 de zile după naștere și alte anamneze individuale.

În scopul aprecierii performanțelor neuropsihice, datele au fost colectate conform chestionarului (vezi anexa 1), au fost aplicate testele Denver II (anexa 3), screeningul neurologic Amiel-Tison și Gosselin (anexa 4), criteriile de apreciere a dezvoltării neuropsihice și motorii la copii (1 lună – 2 ani) (anexa 7). Pentru determinarea severității și a formelor PC, au fost utilizate următoarele teste: scala Ashworth modificată Bohannon (anexa 5), scala Tardieu (anexa 6), GMFCS (anexa 8), MACS (anexa 9). ETF, EEG, CT și RMN cerebrală s-au efectuat în dinamica creșterii. Nivelurile serice ale BDNF și CNTF au fost apreciate la vârstele de 3 și de 12 luni.

Documentarea antecedentelor s-a efectuat pentru a asigura o încadrare corectă în diagnostic. Am determinat că 65 (86,7%; 95_{CI} 83,31-90,63) copii din cei cu LCP HI au provenit din sarcini cu anamneză obstetricală nefavorabilă, date statistice semnificative ($p < 0,001$) (tabelul 5.1), 21 (28%; 95_{CI} 23,82-32,18) din ei au suferit și intranatal, 11 (14,7%; 95_{CI} 10,61-18,79) au suportat hipoxie intrauterină asociată cu traumatism obstetrical ($p < 0,001$) (tabelul 5.2). 25 de copii din L₀ nu au prezentat antecedente perinatale agravante.

Observăm o corelație puternică directă ($r_{xy} = 0,72$) între anemia și gestoza timpurie ($r_{xy} = 0,81$), suportată de către mamă, și starea copilului la naștere. Celelalte noxe la fel au prezentat risc de dezvoltare a leziunilor cerebrale la copil, coeficientul de corelație fiind mediu. Toate noxele au prezentat semnificație statistic autentică ($p < 0,001$) (tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. Probleme de sănătate materne (n=100)

Parametri statistici	Patologiile mamei					
	Anemie	Pielonefrită	HA	GTim	GT	IA
Coeficient de corelație (r_{xy})	0,72	0,64	0,52	0,81	0,59	0,42
Eroarea (mr)	0,013	0,016	0,019	0,009	0,018	0,022
Criteriul t-Student (tr)	55,3846	40	27,3684	90	32,7778	19,0909
Semnificația statistică (p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Notă: HA – hipertensiune arterială, GTim – gestoza timpurie, GT – gestoza tardivă, IA – iminență de avort.

De asemenea, am constatat că patologia hipoxică fetală se poate impune ca factor provocator de suferință lezională HI. La copiii cu leziuni cerebrale s-au întâlnit următoarele patologii din acest domeniu: naștere în perioada critică (VG 37–38 săptămâni) – 7 (9,3%; 95_{CI} 5,94-12,66) cazuri, hipoxie cronică – 43 (57,3%; 95_{CI} 51,59-63,01), asfixie de gradele II și III – 50 (66,7%; 95_{CI} 61,26-72,14) cazuri.

Problemele de sănătate ale copilului au corelat direct cu o serie de suferințe ale fătului, cele mai puternic corelate fiind hipoxia intrauterină ($r_{xy}=0,85$), asfixia postnatală ($r_{xy}=0,74$), trauma natală ($r_{xy}=0,89$). O corelație directă medie s-a stabilit cu patologia membranelor (de ex.: ruperea prematură sau prelungită a pungii) – ($r_{xy}=0,48$) și patologiiile cordonului ombilical – ($r_{xy}=0,51$). Am determinat o diferență statistic semnificativă între toți parametrii ($p<0,001$) (tabelul 5.2).

Tabelul 5.2. Patologii fetale (n=100)

Parametri statistici	Probleme fetale				
	Hipoxie i/u	PM	PC	AP	TP
Coeficient de corelație (r_{xy})	0,85	0,48	0,51	0,74	0,89
Eroarea (mr)	0,008	0,021	0,02	0,012	0,006
Criteriul t-Student (tr)	106,25	22,8571	25,5	61,6667	148,3333
Semnificația statistică (p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Notă: i/u – intrauterin, PM – patologii ale membranelor (ruperea prematură sau prelungită a pungii), PC – patologia cordonului ombilical, AP – asfixie postnatală, TP – traumatisme perinatale.

Tabelul 5.3. Caracterizarea generală a loturilor de studiu (%)

Prezentarea generală a loturilor de studiu					
Parametri	L ₀	L _{1A}	L _{1B}	L _{1C}	P / r_{xy}
Vârsta de gestație, săptămâni	40 (95 _{CI} 39-41)	39 (95 _{CI} 38-40)	39 (95 _{CI} 37-41)	38 (95 _{CI} 36-40)	$p<0,001$
Masa corporală, kg	3,6 (95 _{CI} 2,95-4,25)	3,75 (95 _{CI} 2,9-4,6)	3,3 (95 _{CI} 2,78-3,82)	3,114 (95 _{CI} 2,4-3,828)	$p<0,05$
Scor Apgar la naștere, puncte	9 (95 _{CI} 8-10)	6 (95 _{CI} 5-7)	5 (95 _{CI} 4-6)	2 (95 _{CI} 0,5-3,5)	$p<0,001$ $r_{xy} = 0,74$
Hipoxie intrauterină, %	-	12 (95 _{CI} 5,5-17,5)	68 (95 _{CI} 58,67-77,33)	92 (95 _{CI} 86,57-97,43)	$p<0,001$ $r_{xy} = 0,85$
Asfixiere la naștere, %	-	32 (95 _{CI} 22,67-41,33)	48 (95 _{CI} 38,01-57,98)	68 (95 _{CI} 58,67-77,33)	$p<0,001$ $r_{xy} = 0,74$
Naștere în perioada critică (VG 37–38 săptămâni), %	-	-	-	9,3 (95 _{CI} 5,94-12,66)	$p>0,05$ $r_{xy} = 0,22$
Patologii ale placentei, %	-	12 (95 _{CI} 5,5-18,5)	24 (95 _{CI} 15,46-32,54)	44 (95 _{CI} 34,07-53,93)	$p<0,05$ $r_{xy} = 0,39$
Patologii ale membranelor (ruperea prematură sau prelungită a pungii), %	-	8 (95 _{CI} 2,57-13,43)	20 (95 _{CI} 12-28)	36 (95 _{CI} 26,4-45,6)	$p<0,001$ $r_{xy} = 0,48$
Patologii ale cordonului ombilical, %	4 (95 _{CI} 0,08-7,92)	8 (95 _{CI} 2,57-13,43)	12 (95 _{CI} 5,5-17,5)	20 (95 _{CI} 12-28)	$p<0,001$ $r_{xy} = 0,51$
Traumatisme perinatale		8 (95 _{CI} 2,57-13,43)	16 (95 _{CI} 8,67-23,33)	28 (95 _{CI} 19,02-36,98)	$p<0,001$ $r_{xy} = 0,89$

Antecedentele perinatale au fost apreciate în cadrul unui studiu retrospectiv al fișelor medicale și al datelor de la aparținători, care a vizat starea copilului la naștere (scorul Apgar, starea după Scala Sarnat) și volumul tratamentului de suport în secția de terapie intensivă.

Scorul Apgar scăzut la naștere (date retrospective) a permis aprecierea stării n.n. și suspectarea unei suferințe fetale în 53 (53%; 95_{CI} 48,01-57,99) cazuri. De asemenea, a fost autentificată o corelație puternică ($r_{xy} = 0,74$) și o diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$) între starea copilului la naștere și punctajul după scorul Apgar (tabelul 5.3).

Prezența leziunilor cerebrale a fost confirmată prin diagnozele înscrise în extrasele din fișele medicale. De asemenea, starea copiilor a fost determinată de un șir de noxe prezente la mamă și la făt (date retrospective) (tabelele 5.1; 5.2). Caracterizarea generală a loturilor de studiu este prezentată în tabelul 5.3.

Tabelul 5.4. Simptomele LCP HI în perioada acută la n.n. (date retrospective) (abs., %)

Simptome	LCP HI (n=75 copii)					
	L _{1A} (n=25)	P±ES (%)	L _{1B} (n=25)	P±ES (%)	L _{1C} (n=25)	P±ES (%)
Hiperexcitabilitate neuroreflectorie	+	96±3,92	43	-	-	-
Reflexe tranzitorii	Prezente	96±3,92	Deprimare	96±3,9	Inhibate	100±0,0
Reflexe osteotendinoase	Exagerate	96±3,92	Deprimare	94±4,7	Inhibate	100±0,0
Hipotonie	-	-	Exprimată	85±7,1	Difuză	89±6,3
Hipertonie	Ușoară	64±9,60	Moderată	15±7,1	Severă	11±6,3
Hiperactivitate simpatică	+	88±6,8	-	54±10,0	-	48±10,0
Letargie/stupoare	-	-	+	36±9,6	+	44±9,93
Convulsii	-	-	±	36±9,6	+	60±9,8
Comă	-	-	-	-	+	60±9,9
Tulburări neurovegetative	-	-	Mediu exprimate	44±9,93	Exprimate	100±0,0
Semne de afectare a trunchiului cerebral	-	-	Ușor și mediu exprimate	44±9,93	Exprimate	92±5,43
Durata manifestărilor clinice	Sub 2–4 ore	86±6,9	Sub 1 săptămână	79±8,1	Peste 1 săptămână	96±3,9

Simptomele neurologice la copiii din loturile de studiu s-au menținut pe parcursul primelor 2–4 săptămâni de viață, iar manifestările clinice s-au ameliorat treptat, în funcție de severitatea leziunii cerebrale (în formele grave, funcțiile cerebrale rămâneau sever afectate). În perioada de recuperare, copiii cu leziuni cerebrale de gradele II și III prezentau sindroame neurologice grave.

Simptomele întâlnite în prima lună de viață la copiii cu cele trei grade de severitate ale leziunilor cerebrale sunt expuse în tabelul 5.4. Durata manifestărilor clinice în L_{1A} a fost de câteva

ore după naștere, uneori manifestările clinice rămâneau neobservabile (au fost corelate colectând anamnezele din interviul cu părinții). În L_{1B} manifestările clinice au durat sub o săptămână, în L_{1C} mai mult de o săptămână. Copiii (aparținătorii) din L_0 nu au prezentat acuze.

Utilizând metodele de testare și de examinare descrise anterior, am monitorizat dezvoltarea neuropsihică și motorie (figura 5.1). Am stabilit că indicii privind neurodezvoltarea la sfârșitul perioadei de recuperare erau scăzuți la 69 (69%; 95_{CI} 64,38-73,62) copii din cei 100. La vârsta de 3 luni, semne de afectare de grad ușor au prezentat 34 (34%; 95_{CI} 29,26-38,74) copii, mediu – 21 (21%; 95_{CI} 16,93-25,07), sever – 14 (14%; 95_{CI} 10,53-17,47). O parte dintre acești copii au dezvoltat ulterior TR.

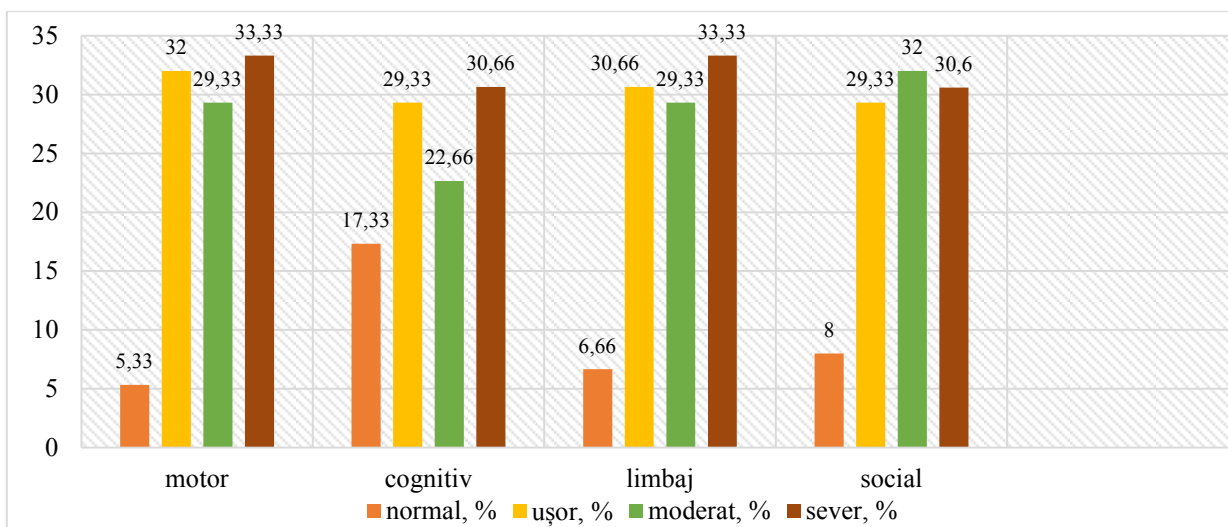


Fig. 5.1. Domeniile afectate la copiii din lotul de studiu (cu LCP HI), la vârsta de 1–3 luni (n=75, %)

A fost calculat riscul de dezvoltare a TR la vârsta de 3 luni în cele 3 loturi cu LCP HI, în comparație cu L_0 . S-au obținut următoarele rezultate: L_{1A} – riscuri minore: RR pentru funcțiile cognitive ($p<0,05$), motorii ($p<0,001$), de limbaj ($p<0,01$) și sociale ($p<0,01$) s-au regăsit printre coeficientul $RR=1,2-1,6$, ce corespunde unui risc redus de TR majore; în L_{1B} – $RR=1,7-2,5$ (denotă riscuri moderate pentru TR majore): motor – $RR=2,43$ (95_{CI} 1,868-3,167; $p<0,001$), cognitiv – $RR=1,55$ (95_{CI} 1,285-1,878; $p<0,01$) (risc minor), de limbaj – $RR=1,76$ (95_{CI} 1,405-2,206; $p<0,001$), social – $RR=1,71$ (95_{CI} 1,388-2,097; $p<0,01$). Riscuri mari ($RR\geq 2,5$) de TR majore au fost stabilite la copiii din L_{1C} : motor – $RR=2,49$ (95_{CI} 1,913-3,232; $p<0,001$), cognitiv – $RR=2,58$ (95_{CI} 1,335-3,935; $p<0,05$), de limbaj – $RR=2,53$ (95_{CI} 1,916-3,324; $p<0,01$), social – $RR=2,59$ (95_{CI} 1,441-3,162; $p<0,05$).

Tabelul 5.5. Rezultatele investigațiilor (%)

Prezentarea rezultatelor în loturile de studiu						
Scoruri		L ₀	L _{1A}	L _{1B}	L _{1C}	p
Denver II, puncte		0,3 (95 _{CI} 0-0,6)	1,8 (95 _{CI} 0,9-2,7)	2,9 (95 _{CI} 2,3-3,5)	4,3 (95 _{CI} 3,8-4,8)	$p<0,05$
Amiel-Tison și Gosselin, puncte		0,2 (95 _{CI} 0-0,4)	0,5 (95 _{CI} 0,2-0,8)	1,2 (95 _{CI} 0,8-1,6)	1,7 (95 _{CI} 1,4-2,0)	$p<0,05$
Tulburări reziduale minore, %		0	76 (95 _{CI} 67,46-84,54)	60 (95 _{CI} 50,2-69,8)	12 (95 _{CI} 5,5-18,5)	$p<0,01$ (mY=0,002 ¹)
Tulburări reziduale majore, %		0	0	40 (95 _{CI} 30,2-49,8)	88 (95 _{CI} 81,5-94,5)	$p<0,01$ (mY=0,002 ¹)
Parametri (concluzie) EEG, %	Aspect EEG normală	76 (95 _{CI} 67,46-84,54)	24 (95 _{CI} 15,46-32,54)	0	0	$p>0,05$
	Unde ascuțite sau spike	24 (95 _{CI} 15,46-32,54)	28 (95 _{CI} 19,02-36,98)	0	0	$p<0,05$
	Unde lente, preponderent unde theta deformate și intricate cu delta	0	48 (95 _{CI} 38,01-57,99)	60 (95 _{CI} 50,2-69,8)	12 (95 _{CI} 5,5-18,5)	$p<0,01$
	Vârfuri grupate, periodic generalizate	0	0	12 (95 _{CI} 5,5-18,5)	40 (95 _{CI} 30,2-49,8)	$p<0,05$
	Vârf-undă lentă, spike-undă lentă	0	0	28 (95 _{CI} 19,2-36,98)	48 (95 _{CI} 38,01-57,99)	$p<0,01$
Concluzie imagistică, %	Aspect normal		100	32 (95 _{CI} 22,67-41,33)	-	$p>0,05$
	Semne de mielinizare incompletă		-	68 (95 _{CI} 58,67-77,33)	60 (95 _{CI} 50,2-69,8)	$p<0,05$
	Dilatarea ventriculilor cerebrali, grad	ușor	-	-	28 (95 _{CI} 19,02-36,98)	$p>0,05$
		mediu	-	-	20 (95 _{CI} 12-28)	$p<0,05$
		sever	-	-	-	20 (95 _{CI} 12-28)
	Atrofie corticală		-	-	16 (95 _{CI} 8,67-23,33)	68 (95 _{CI} 58,67-77,33)
	Atrofie frontală		-	-	12 (95 _{CI} 5,5-18,5)	24 (95 _{CI} 15,46-32,54)
	Atrofie subcorticală		-	-	-	12 (95 _{CI} 5,5-18,5)
	Chisturi glio-ependimale		-	-	20 (95 _{CI} 12-28)	36 (95 _{CI} 26,4-45,6)
	Chisturi atrofice intracerebrale		-	-	-	20 (95 _{CI} 12-28)
	Cavități porencefalice		-	-	-	12 (95 _{CI} 5,5-18,5)
	Porencefalie difuză		-	-	-	8 (95 _{CI} 2,57-13,43)
	Encefalomalacie multichistică		-	-	-	4 (95 _{CI} 0,08-7,92)

În baza investigațiilor clinice, imagistice și electrofiziologice, a fost apreciat statusul psihoneurologic al copiilor supravegheați, au fost evaluate diagnozele sindromologice, a fost apreciat riscul de dezvoltare a TR minore și majore. În tabelul 5.5 sunt expuse rezultatele investigațiilor.

În baza evaluărilor clinice repetate, a examenului neurologic complex și investigațiilor suplimentare, după vârsta de 2 ani au fost apreciate diagnozele finale ale copiilor din lotul de studiu. Rata copiilor sănătoși, 31 (31%; 95_{CI} 26,38-35,62) cazuri, a fost reprezentată de următoarele grupuri: L₀ – 25 (80,6%; 95_{CI} 73,5-87,7) cazuri și L_{1A} – 6 (19,4%; 95_{CI} 12,3-26,5) cazuri. TR minore, 37 (37%; 95_{CI} 32,17-41,83) cazuri, au fost reprezentate de următoarele grupuri: L_{1A} – 19 (51,4%; 95_{CI} 43,18-59,62) cazuri, L_{1B} – 15 (40,5%; 95_{CI} 32,43-48,57), L_{1C} – 3 (8,1%; 95_{CI} 3,61-12,59) cazuri. TR majore: 32 (32%; 95_{CI} 27,34-36,66) cazuri, din L_{1B} – 10 (31,3%; 95_{CI} 23,1-39,49) cazuri și din L_{1C} – 22 (68,8%; 95_{CI} 60,61-76,99) cazuri (figura 5.2).

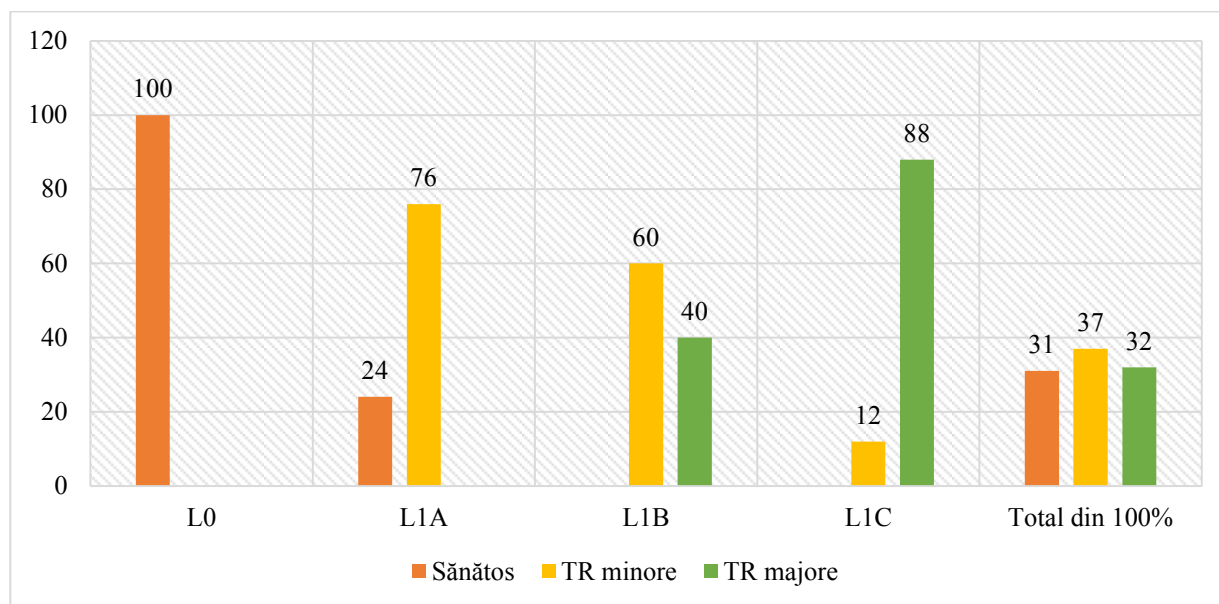
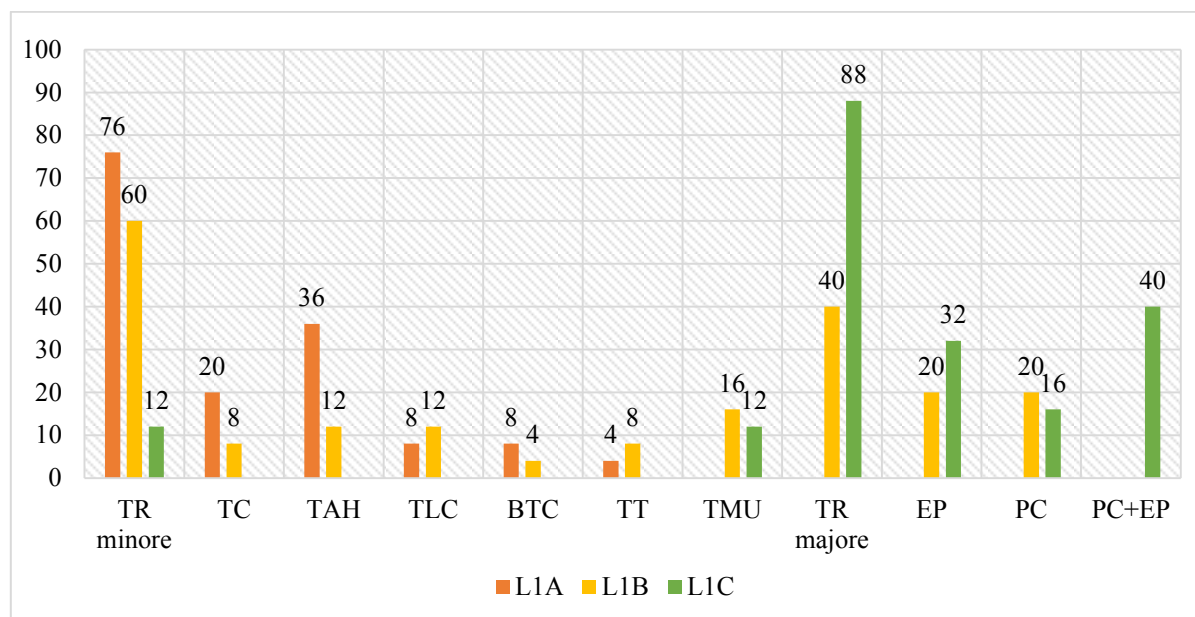


Fig. 5.2. Distribuția pacienților în funcție de grad și de tulburările neurologice diagnosticate (L₀ – 25, L_{1A} – 25, L_{1B} – 25, L_{1C} – 25) (n=100, %)

TR minore au fost reprezentate de: TC – 7 (18,9%; 95_{CI} 12,46-25,34) cazuri, TAH – 12 (32,4%; 95_{CI} 24,7-40,1), balbism tonico-clonic – 3 (8,1%; 95_{CI} 3,61-12,59), tulburări de ticuri – 3 (8,1%; 95_{CI} 3,61-12,59), TLC – 5 (13,5%; 95_{CI} 7,88-19,12), TMU – 7 (18,9%; 95_{CI} 12,46-25,34) cazuri. TR majore au cuprins: paralizie cerebrală – 13 (40,6%; 95_{CI} 31,92-49,28) cazuri, epilepsie simptomatică – 9 (28,1%; 95_{CI} 20,15-36,05) și PC cu EP – 10 (31,3%; 95_{CI} 23,11-39,49) cazuri. Diagnozele stabilite după vârsta de 2 ani au corelat cu severitatea EN diagnosticate la naștere: cu cât

mai sever a fost gradul de severitate al leziunilor cerebrale, cu atât mai grav a fost diagnosticul confirmat după vârsta de 2 ani ($r_{xy} = 0,74$, $mY=0,002^1$).

La copiii din L_{1A} au prevalat TR minore: TC – la 5 (20%; 95_{CI} 12-28) subiecți, TAH – 9 (36%; 95_{CI} 26,4-45,6), TLC – 2 (8%; 95_{CI} 2,57-13,43), balbism tonico-clonic – 2 (8%; 95_{CI} 2,57-13,43), tulburări de ticuri – 1 (4%; 95_{CI} 0,08-7,92) subiect. La cei din L_{1B} s-au întâlnit TR minore la 15 (60%; 95_{CI} 50,2-69,8) copii: TC – 2 (8%; 95_{CI} 2,57-13,43) cazuri, TAH – 3 (12%; 95_{CI} 5,5-18,5), TLC – 3 (12%; 95_{CI} 5,5-18,5), TMU – 4 (16%; 95_{CI} 8,67-23,33), balbism tonico-clonic – 1 (4%; 95_{CI} 0,08-7,92) caz, tulburări de ticuri – 2 (8%; 95_{CI} 2,57-13,43) cazuri; și TR majore – 10 (40%; 95_{CI} 30,2-49,8) cazuri: PC forme ușoare sau medii – 5 (20%; 95_{CI} 12-28) cazuri și EP controlate cu DrAE – 5 (20%; 95_{CI} 12-28) cazuri. La copiii din L_{1C} s-au depistat următoarele diagnoze: TMU – 3 (12%; 95_{CI} 5,5-18,5) cazuri, PC – 8 (32%; 95_{CI} 22,67-41,33) cazuri (forme moderate sau severe) și EP – 4 (16%; 95_{CI} 8,67-23,33) cazuri (forme farmacorezistente), PC cu EP – 10 (40%; 95_{CI} 30,2-49,8) cazuri (figura 5.3).



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. 5.3. 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

Realizând unul dintre obiectivele studiului, am determinat concentrația serică a BDNF la copiii „practic sănătoși” și la cei cu LCP HI, pentru a stabili implicarea acestuia în mecanismele de neurogeneză și neuroplastice, precum și corelația valorilor BDNF cu gradul de afectare a SNC, în funcție de etapa evolutivă a bolii și vârsta copilului.

Concomitent cu testările neuropsihologice, atât la copiii cu leziuni cerebrale, cât și la cei sănătoși, au fost apreciate nivelurile BDNF. În general, rezultatele obținute s-au caracterizat printr-o variație statistic semnificativă a concentrațiilor BDNF (vezi anexa 14).

Concentrațiile serice medii ale BDNF la vârsta de 1–3 luni și la cea de 12 luni sunt prezentate în tabelul 5.6.

La copiii din L₀, la 1–3 luni, valorile medii ale BDNF au constituit 1004,33 (95_{CI} 1002–1008) pg/mL (tabelul 5.6, figura 5.4) și la 12 luni – 1019,92 (95_{CI} 1012-1033) pg/mL ($t=11,6404$, $p<0,001$) (figura 5.5). 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. La 12 luni, nivelurile BDNF au crescut cu 1,53% în comparație cu 1–3 luni, ceea ce sugerează implicarea BDNF în procesele de maturizare și de dezvoltare a SNC în perioada de creștere. Sugerăm că, în perioada de dezvoltare a copilului sănătos, valorile serice ale BDNF cresc ușor din contul maturizării SNC. Este confirmat faptul că BDNF participă în aceste procese, dar este și responsabil de ele.

Tabelul 5.6. Concentrațiile serice medii ale BDNF (pg/mL) (ES)

Vârsta copilului	Grupurile de pacienți incluse în studiu							
	L ₀ (n=25)		L _{1A} (n=25)		L _{1B} (n=25)		L _{1C} (n=25)	
	Niveluri medii serice ale BDNF (pg/mL)							
1–3 luni	1004,33*	95 _{CI} 1003,64- 1004,69	946,92*	95 _{CI} 945,24- 948,6	829,25*	95 _{CI} 824,59- 833,91	514,68*	95 _{CI} 511,45- 517,91
12 luni	1019,92*	95 _{CI} 1018,63- 1020,98	984,83*	95 _{CI} 982,4- 987,26	905,0*	95 _{CI} 901,76- 908,24	666,76*	95 _{CI} 651,51- 682,01

Notă: * – $p<0,001$.

Nivelurile serice medii ale BDNF la copiii din L_{1A}, la 1–3 luni au fost de 946,92 (95_{CI} 930-960) pg/mL și la 12 luni – 984 (95_{CI} 968-999) pg/mL ($t=12,8326$, $p<0,001$) și erau mai scăzute,

comparativ cu L_0 (figurile 5.4, 5.5). La 12 luni, nivelurile BDNF în acest grup au crescut cu 3,8%, comparativ cu 1–3 luni ($r_{xy}=0,921$), fiind reduse cu 48 (5,7%) pg/mL la 1–3 luni și cu 35,1 (3,4%) pg/mL la 12 luni, comparativ cu L_0 . Concentrațiile serice ale BDNF în L_{1A} s-au majorat odată cu vârsta. În acest grup s-au înregistrat valori circulante mai mici (cu $\pm 3,8\%$) versus L_0 .

La copiii din L_{1B} , nivelurile medii ale BDNF la 1–3 luni – 829,25 (95_{CI} 798-866) pg/mL și cele de la 12 luni – 905 (95_{CI} 873-928) pg/mL erau mult mai scăzute, comparativ cu cele din L_0 (tabelul 5.6, figura 5.5). Valorile BDNF au crescut 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 . La 12 luni, în acest grup se înregistrau valori maxime ale BDNF în 72,2% din cazuri, medii – 24,8% cazuri și minime – 4% din cazuri.

La copiii din L_{1C} , concentrațiile circulante ale BDNF la 1–3 luni – 514,7 (95_{CI} 478-532) pg/mL și la 12 luni 666,8 (95_{CI} 540-769) pg/mL erau scăzute semnificativ, comparativ cu cele din L_0 (figurile 5.4, 5.5). Niveluri joase ale BDNF au fost depistate la copiii născuți în perioada critică (VG 37–38 săptămâni) – 497 (95_{CI} 489,22-504,78; $p<0,001$) pg/mL la 3 luni și 579 (95_{CI} 575,67-582,33; $p<0,001$) pg/mL la 12 luni. Valorile 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 mici decât cele apreciate în L_0 . Variațiile mai mari ale valorilor BDNF în L_{1B} și L_{1C} (figurile 5.4, 5.5) semnifică probabil intensitatea mai mare a proceselor implicate în metabolismul cerebral la copiii care au suportat leziuni cerebrale și implicarea activă a BDNF în procesele de neurodezvoltare.

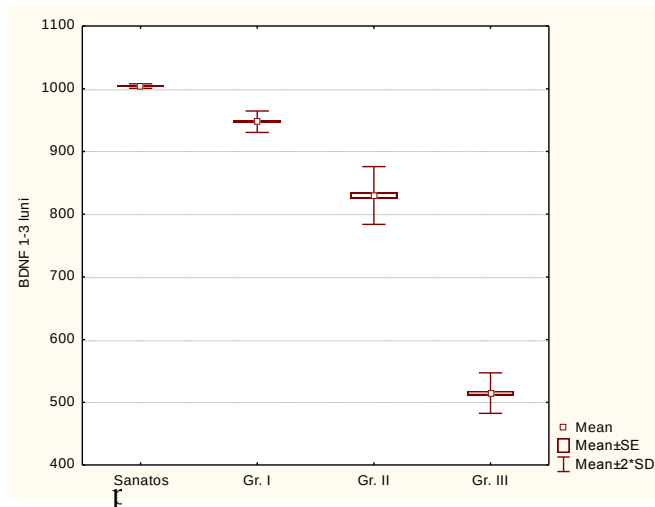


Fig. 5.4. Concentrațiile serice ale BDNF la 1–3 luni, în funcție de gradul de severitate a LCP HI la 1–3 luni (gr. I – L_{1A} , gr. II – L_{1B} , gr. III – L_{1C})

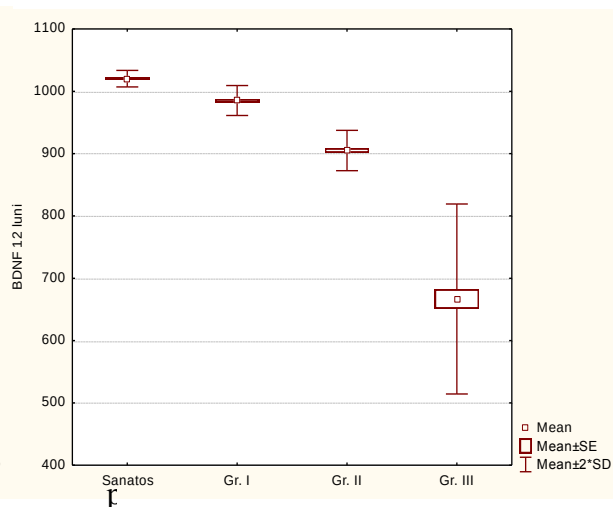


Fig. 5.5. Concentrațiile serice ale BDNF la 12 luni, în funcție de gradul de severitate a LCP HI la 1–3 luni (gr. I – L_{1A} , gr. II – L_{1B} , gr. III – L_{1C})

Astfel, valorile cele mai mari ale BDNF au fost apreciate în L_0 , iar cele mai scăzute – la copiii cu leziuni cerebrale 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.

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 luni și de 12 luni.

La copiii din L_0 , la 1–3 luni, valorile medii ale CNTF au constituit 8,1 (95_{CI} 7,4-8,6) pg/mL (tabelul 5.7, figura 5.6) și 9,6 (95_{CI} 9-10) pg/mL – la 12 luni ($t=15,0$, $p<0,001$) (figura 5.7). 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 presupune implicarea CNTF în procesele de neurodezvoltare în perioada de creștere. Sugerăm că, în perioada de dezvoltare a copilului sănătos, valorile serice ale CNTF se majorează pe contul maturizării SNC, acesta fiind responsabil de procesele de neurodezvoltare.

Tabelul 5.7. Concentrațiile serice medii ale CNTF (pg/mL) (ES)

Vârsta copilului	Grupurile de pacienți incluse în studiu							
	L ₀ (n=25)		L _{1A} (n=25)		L _{1B} (n=25)		L _{1C} (n=25)	
	Niveluri medii serice ale CNTF (pg/mL)							
1–3 luni	8,1*	95 _{CI} 8,02-8,18	6,2*	95 _{CI} 6,18-6,22	4,9*	95 _{CI} 4,85-4,95	2,9*	95 _{CI} 2,82-2,98
12 luni	9,6*	95 _{CI} 9,54-9,66	6,7*	95 _{CI} 6,68-6,72	5,8*	95 _{CI} 5,78-5,82	4,3*	95 _{CI} 4,21-4,39

Notă: * – $p<0,001$.

Nivelurile serice medii ale CNTF în L_{1A} , la 1–3 luni – 6,2 (95_{CI} 6-6,4) pg/mL și la 12 luni – 6,7 (95_{CI} 6,5-6,9) pg/mL ($t=17,6777$, $p<0,001$) erau mai scăzute, comparativ cu L_0 (tabelul 5.7, figurile 5.6, 5.7). La 12 luni, nivelurile CNTF în acest grup au crescut cu 7,5%, comparativ cu 1–3 luni ($r_{xy}=0,889$, $p<0,001$), fiind reduse cu 1,9 pg/mL (23,4%) la 1–3 luni și cu 2,9 pg/mL (30,2%) la 12 luni, comparativ cu L_0 . Concentrațiile serice ale CNTF în L_{1A} au crescut odată cu vârsta, dar s-au

înregistrat valori circulante mai mici (cu $\pm 30,2\%$), în comparație cu L_0 .

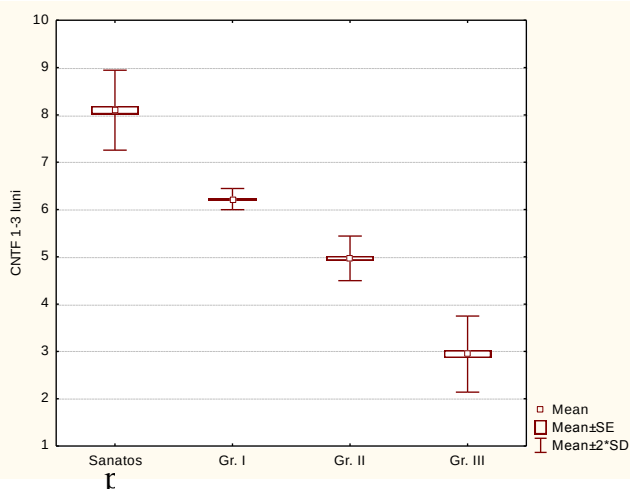


Fig. 5.6. Concentrațiile serice ale CNTF la 1-3 luni, în funcție de gradul de severitate a LCP la vârsta de 1-3 luni (gr. I – L_{1A} , gr. II – L_{1B} , gr. III – L_{1C}).

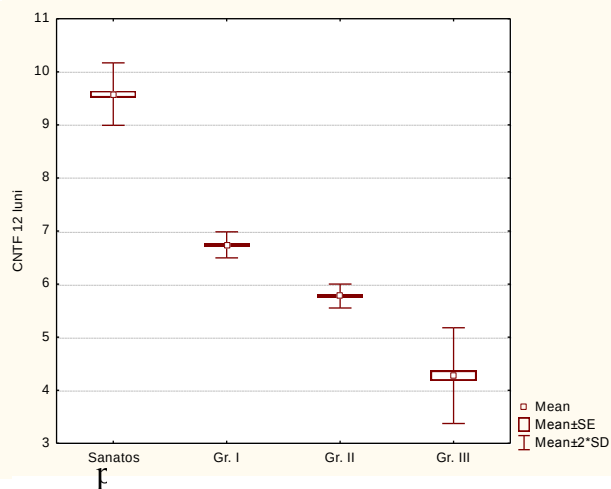


Fig. 5.7. Concentrațiile serice ale CNTF la 12 luni, în funcție de gradul de severitate a LCP la 1-3 luni (gr. I – L_{1A} , gr. II – L_{1B} , gr. III – L_{1C}).

În L_{1B} , nivelurile medii ale CNTF la 3 luni – 5 (95_{CI} 4,5-5,4) pg/mL și la 12 luni – 5,8 (95_{CI} 5,6-5,9) pg/mL erau mult mai scăzute, comparativ cu cele din L_0 (tabelul 5.7, figurile 5.6, 5.7). Valorile CNTF au crescut cu 15,5% la 12 luni, 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 . La 12 luni, în acest grup se înregistrău valori maxime în $32 \pm 4,7\%$ (95_{CI} 27,3-36,7), medii – în 48% (95_{CI} 43-53) și minime – în 20% (95_{CI} 16-24) cazuri.

În L_{1C} concentrațiile circulante ale CNTF aveau valori scăzute semnificativ, comparativ cu L_0 la 1-3 luni – 2,9 (95_{CI} 2,2-3,4) pg/mL și la 12 luni – 4,3 (95_{CI} 3,4-4,8) pg/mL ($t=11,6264$, $r_{xy}=0,911$, $p<0,001$) (tabelul 5.7, figurile 5.6, 5.7). Niveluri joase ale CNTF au fost depistate la copiii născuți în perioada critică: la 3 luni – 2,5 (95_{CI} 2,1-2,9; $p<0,001$) pg/mL și la 12 luni – 3,7 (95_{CI} 3,2-4,2; $p<0,001$) pg/mL. Valorile CNTF s-au majorat cu 32,5% la 12 luni, comparativ cu 1-3 luni ($p<0,001$), fiind cu 5,3 pg/mL (55,2%) mai scăzute decât cele apreciate în L_0 . Variațiile mai mari ale valorilor CNTF în L_{1B} și L_{1C} (figurile 5.6, 5.7) semnifică implicarea acestui FN în procesele de maturizare și regenerare a țesutului nervos, la fel sugerează rolul său de marker al proceselor lezionale ale țesutului cerebral. Concentrațiile circulante reduse la copiii născuți în perioada critică justifică încetinirea proceselor de maturizare la aceștia.

Astfel, valorile cele mai înalte ale CNTF au fost apreciate în L_0 , iar cele mai scăzute – la copiii cu leziuni cerebrale severe (L_{1C}). Nivelurile 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 ($r_{xy}=0,857$) odată cu creșterea copilului: cu cât mai mare era vârsta, cu atât mai mari erau valorile CNTF.

Totodată, am determinat o corelație directă puternică între BDNF și CNTF la vârsta de 3 luni ($r_{xy}=0,939$) și la 12 luni ($r_{xy}=0,844$). Creșterea nivelurilor BDNF a corelat cu majorarea nivelurilor CNTF, ceea ce confirmă implicarea ambilor FN în procesele de neurodezvoltare și de neuroregenerare.

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.

La copiii „practic sănătoși” (L_0) au fost prezente niveluri stabile ale BDNF și CNTF. Aceste valori au crescut ușor odată cu vârsta și odată cu maturizarea SNC – cu doar 15,59 (1,47%) pg/mL BDNF ($p<0,001$) și cu 1,5 (15,6%) pg/mL CNTF ($p<0,001$). Creșterea ușoară a FN odată cu vârsta presupune că, în perioada de dezvoltare a copilului sănătos, BDNF și CNTF sunt responsabili de procesele de neurogeneză, care presupune maturarea cerebrală și dezvoltarea normală a sistemului nervos. majorarea semnificativă a valorilor CNTF confirmă concluziile mai multor studii: că această citokină participă nu numai în procesele de dezvoltare neuropsihică, dar și în cele de dezvoltare fizică (sistemul muscular). Nivelurile BDNF și CNTF la copiii din L_{1A} au prezentat o diferență statistic concludentă pentru rezultatele comparate la 1–3 și la 12 luni de viață ($p<0,001$). La vârsta de 12 luni s-a observat o ameliorare a rezultatelor nivelurilor serice ale acestor FN, comparativ cu 1–3 luni: în L_{1A} BDNF a crescut cu 3,8% (figura 5.8) CNTF – cu 7,5% (figura 5.9). Însă la 12 luni, nivelurile BDNF erau mai scăzute în comparație cu L_0 cu 35,1 (3,4%) pg/mL, cele ale CNTF – cu 2,9 (30,2%) pg/mL. 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 5.8).

Tabelul 5.8. 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			
	Nivelul 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

Nivelurile serice ale BDNF și CNTF în L_{1A} la 12 luni cresc și se apropie de indicii copiilor din L₀. Pe lângă ameliorarea rezultatelor motorii, cognitive, de adaptare socială, de vorbire și limbaj, comportamentale, la acești copii s-a atestat o îmbunătățire rapidă a traseelor EEG (87%; 95_{CI} 83,6-87,4). La vârsta de 1 an, în acest grup de copii, simptomele neurologice au fost minore, exprimate prin întârzierea achiziționării vorbirii și limbajului și tulburări cognitive de grad ușor. Niciun copil n-a prezentat dereglări motorii. Sindroamele neurologice s-au ameliorat odată cu creșterea copiilor și, probabil, după administrarea în etape timpurii a preparatelor cu efecte neuroprotectoare.

Tabelul 5.9. Tulburări reziduale în funcție de concentrațiile serice ale BDNF și CNTF la 12 luni (abs., %)

Tipul sindromului	Concentrații serice ale FN							
	BDNF (pg/mL)				CNTF (pg/mL)			
	Nivelul seric	95 _{CI}	p	RR	Nivelul seric	95 _{CI}	p	RR
TR minore:								
L _{1A}	981,21	967,71-995,21	$p<0,001$	1,3	6,69	6,54-6,84	$p<0,001$	1,4
L _{1B}	916,4	901,9-930,9	$p<0,001$	2,1	5,85	5,8-5,9	$p<0,001$	2,4
L _{1C}	760,4	750,4-770,4	$p<0,001$	>2,5	4,77	4,72-4,82	$p<0,001$	>2,5
TR majore:								
L _{1B}	887,9	875,4-900,4	$p<0,001$	2,2	5,66	5,56-5,76	$p<0,001$	2,4
L _{1C}	654	553-755	$p<0,001$	>2,5	4,2	3,55-3,89	$p<0,001$	>2,5

Dereglările neurologice la copiii din L_{1A} cu niveluri scăzute de FN, la vârsta de 3 luni, erau de tip funcțional. O parte din cei cu niveluri scăzute ale BDNF și CNTF la vârsta de 1–3 luni, care au dezvoltat în dinamică (la 3–5 ani) TR minore (TC, TAH, TLC, balbism tonico-clonic, tulburări de ticuri), prezentau valori diminuate ale BDNF – 981,21 (95_{CI} 967,71-995,21) pg/mL și CNTF – 6,69 (95_{CI} 6,54-6,84) pg/mL (comparativ cu L₀) și la vârsta de 12 luni (tabelul 5.9). Astfel, concentrațiile

serice ale BDNF și CNTF la copiii din L_{1A}, la vârstele mici, reflectă conținutul scăzut în creier al acestor FN și presupune riscul dezvoltării TR minore în acest grup de pacienți, în perioadele preșcolară și școlară.

Rezultatele nivelurilor serice ale BDNF și CNTF la copiii din L_{1B}, la 12 luni s-au ameliorat, în comparație cu primele 1–3 luni de viață. Copiii cu niveluri scăzute ale BDNF la 1–3 luni au avut rezultate mai bune la vârsta de 12 luni ($p < 0,001$). La fel, CNTF a demonstrat diferențe statistic semnificative la 12 luni, în comparație cu 3 luni ($p < 0,001$). În funcție de concentrațiile FN la 1–3 luni, copiii din grupul L_{1B} au dezvoltat două tipuri de sindroame: TR minore, copiii cu niveluri ale BDNF – 842,2 (95_{CI} 821,7-862,7) pg/mL și CNTF – 5,12 (95_{CI} 4,62-5,62) pg/mL și TR majore, copiii cu niveluri ale BDNF – 806,7 (95_{CI} 780,7-832,7) pg/mL și CNTF – 4,74 (95_{CI} 4,54-9,94) pg/mL (tabelul 5.9). La vârsta de 12 luni, nivelurile FN în acest grup s-au distribuit în felul următor: TR minore: BDNF – 916,4 (95_{CI} 901,9-930,9), CNTF – 5,85 (95_{CI} 5,8-5,9) pg/mL, TR majore: BDNF – 887,9 (95_{CI} 875,4-900,4), CNTF – 5,66 (95_{CI} 5,56-5,76) pg/mL (tabelul 5.9). Astfel, copiii din L_{1B} au dezvoltat două tipuri de tulburări, în funcție de valorile FN înregistrate la vârstele de 1–3 și de 12 luni.

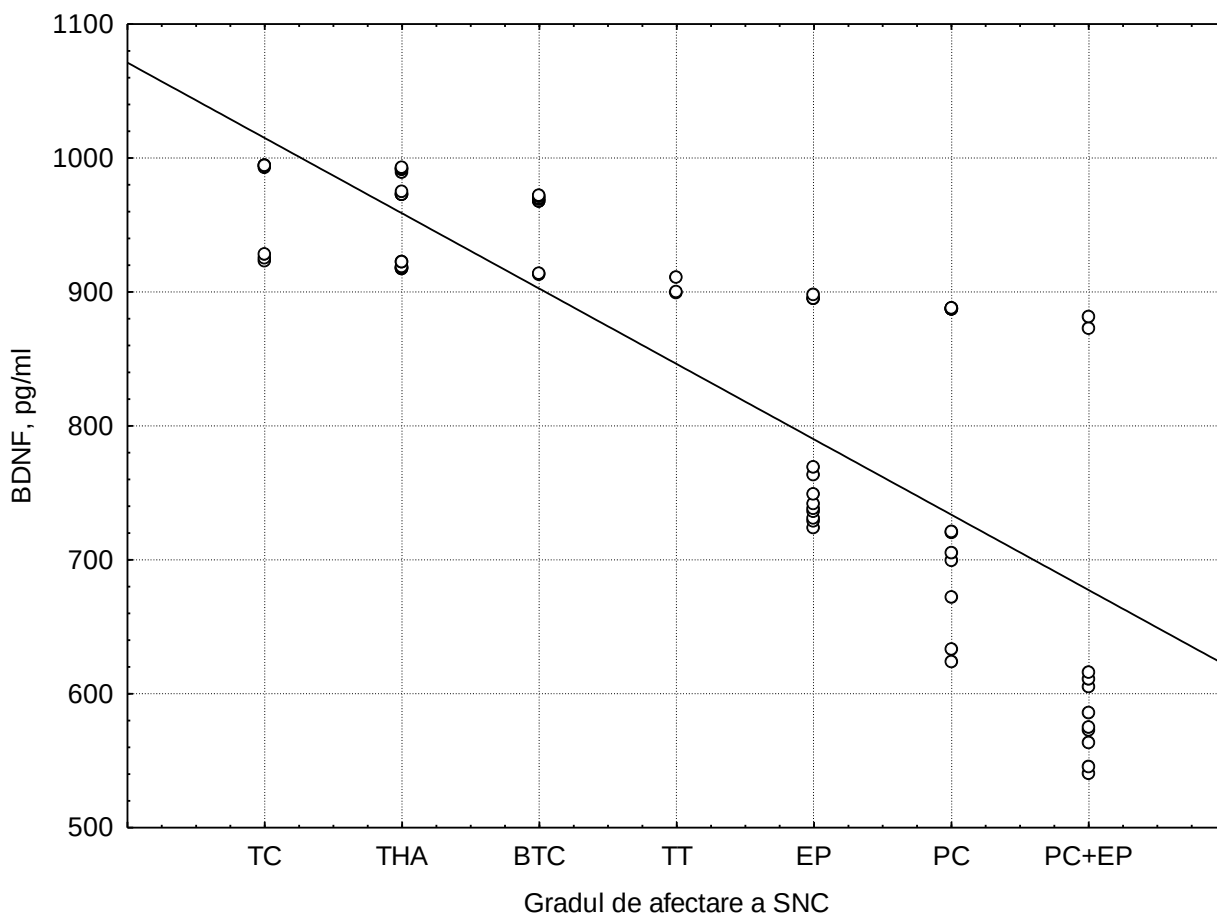
Prin calcule matematice am analizat nivelurile FN (BDNF, CNTF) la 12 luni, sugestive pentru diverse forme de TR minore (L_{1A}), precum TC: BDNF – 953 (95_{CI} 946,4-959,6) pg/mL, CNTF – 6,36 (95_{CI} 5,88-6,84) pg/mL, TAH: BDNF – 943 (95_{CI} 940,43-945,57) pg/mL, CNTF – 6,27 (95_{CI} 6,02-6,52) pg/mL, TLC: BDNF – 938 (95_{CI} 937-939) pg/mL, CNTF – 6,2 (95_{CI} 5,9-6,5) pg/mL, balbism tonico-clonic: BDNF – 937 (95_{CI} 935,5-938,5) pg/mL, CNTF – 6,15 (95_{CI} 6,1-6,2) pg/mL, tulburări de ticuri: BDNF – 938,5 (95_{CI} 937,5-939,5) pg/mL, CNTF – 6,1 (95_{CI} 5,1-7,1) pg/mL (figurile 5.8, 5.9). La acești copii s-a stabilit o diferență statistic semnificativă între nivelurile serice medii ale BDNF și CNTF ($p < 0,001$) la vârstele de 3 și 12 luni. Împărtășim opiniile mai multor cercetători, precum că BDNF și CNTF susțin maturizarea celulelor nervoase, protejează neuronii corticali de destrucție, de asemenea ameliorează neuroplasticitatea și abilitățile de neurodezvoltare. Copiii care au suportat leziuni cerebrale de grad ușor sau mediu au un suport neurotrofic scăzut, de aceea necesită corecție cu preparate neuroprotectoare, începând cu vârstele mici. Acești copii, la vârstele critice, pot dezvolta diverse sindroame neurologice de tip funcțional.

40% cazuri din L_{1B} au prezentat un risc crescut de regres în dezvoltarea neuropsihică și cea motorie, exprimat prin deficit motoriu și EP. Gradul de severitate al dizabilităților neuropsihice și motorii a fost apreciat în felul următor: ușor 6 (24%; 95_{CI} 15,46-32,54) cazuri și mediu – 4 (16%;

95_{CI} 8,67-23,33) cazuri. Comparând datele, observăm o variație statistic semnificativă între nivelurile medii ale BDNF și CNTF ($p < 0,001$) la copiii din acest lot. Totodată, în acest grup de pacienți s-a constatat o ameliorare rapidă a tablourilor NSG și EEG, ceea ce semnifică o evoluție favorabilă a neurodezvoltării. Sindroame neurologice de grad mediu s-au dezvoltat la copiii cu niveluri serice ale BDNF și CNTF semnificativ scăzute, la vârsta de 12 luni. În evoluție, anomaliile imagistice și EEG persistau în acest grup. S-a observat (la 1–3 luni) că valorile BDNF scăzute 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 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 apariție a unor probleme de sănătate neurologică în L_{1B}. În formele ușoare de PC: BDNF – 803 (95_{CI} 799-807) pg/mL, CNTF – 4,7 (95_{CI} 4,55-4,85) pg/mL, PC (cu EP) forme moderate: BDNF – 799 (96_{CI} 797-801) pg/mL, CNTF – 4,6 (95_{CI} 3,27-5,93) pg/mL, în EP: BDNF – 804 (95_{CI} 801-807) pg/mL, CNTF – 4,8 (95_{CI} 4,6-5) pg/mL (figurile 5.8, 5.9).

În L_{1C}, la 12 luni, nivelurile serice ale BDNF și CNTF au atins valori maxime (pentru acest lot) la 3 (12%; 95_{CI} 5,5-18,5) copii. 22 (88%; 95_{CI} 81,5-94,5) copii din acest lot au fost suspectați pentru risc major de dezvoltare a retardului neuropsihic și motor sever. Astfel de dizabilități s-au diagnosticat în 100% cazuri, 9 (36%; 95_{CI} 26,4-45,6) cazuri dintre acestea fiind grave. Majoritatea copiilor din L_{1C} au prezentat sechele neurologice severe deja la vârsta de 12 luni. 3 copii, având (la 1–3 luni) valorile BDNF – 530,7 (95_{CI} 529,7-531,7) pg/mL și CNTF – 3,4 (95_{CI} 3,2-3,6) pg/mL, și la 12 luni: BDNF – 760,4 (95_{CI} 750,4-770,4) pg/mL și CNTF – 4,77 (95_{CI} 4,72-4,82) pg/mL, au fost diagnosticați cu PC (la 2 ani). Starea lor a evoluat cu ameliorare și, la vârsta de 5 ani, au fost confirmați cu TMU. Niveluri foarte reduse ale BDNF și CNTF au fost depistate la copiii cu retard motoriu moderat sau sever. TR majore s-au dezvoltat la copiii cu valori ale FN scăzute semnificativ la 3 luni: BDNF – 512,5 (95_{CI} 487,5-537,5) pg/mL, CNTF – 2,74 (95_{CI} 2,24-3,24) pg/mL, și la 12 luni: BDNF – 654 (95_{CI} 553-755) pg/mL, CNTF – 4,2 (95_{CI} 3,55-3,89) pg/mL. În PC, la 1–3 luni: BDNF – 521,63 (95_{CI} 517,63-525,63) pg/mL, CNTF – 3,15 (95_{CI} 3,05-3,25) pg/mL, la 12 luni: BDNF – 700,4 (95_{CI} 652,4-748,4) pg/mL, CNTF – 4,5 (95_{CI} 4,4-4,6) pg/mL. La copiii cu PC (cu EP), la 1–3 luni: BDNF – 499,6 (95_{CI} 480,5-518,6) pg/mL, CNTF – 2,54 (95_{CI} 2,14-2,94) pg/mL, la 12 luni: BDNF – 583,8 (95_{CI} 541,8-625,8) pg/mL, CNTF – 3,84 (95_{CI} 3,34-4,34) pg/mL. La pacienții cu EP, la 1–3 luni: BDNF – 527,33 (95_{CI} 526,33-528,33) pg/mL, CNTF – 3,2 (95_{CI} 3-3,4) pg/mL, la 12 luni: BDNF – 736,75 (95_{CI} 731,25-742,25) pg/mL, CNTF – 4,68 (95_{CI} 4,63-4,73)

pg/mL. Astfel, nivelurile serice ale FN scăzute semnificativ la 3 luni au corelat cu sindroamele neurologice severe și TR majore la distanță: BDNF ($RR=2,9$, $r_{xy}=-0,902$, $p<0,001$) (figura 5.8) și CNTF ($RR=3,8$, $r_{xy}=-0,956$, $p<0,001$) (figura 5.9), ceea ce denotă prezența unui risc major de apariție a problemelor neurologice. Așadar, riscul de dezvoltare a consecințelor neurologice severe la copiii din L_{1C} constituie 100%.

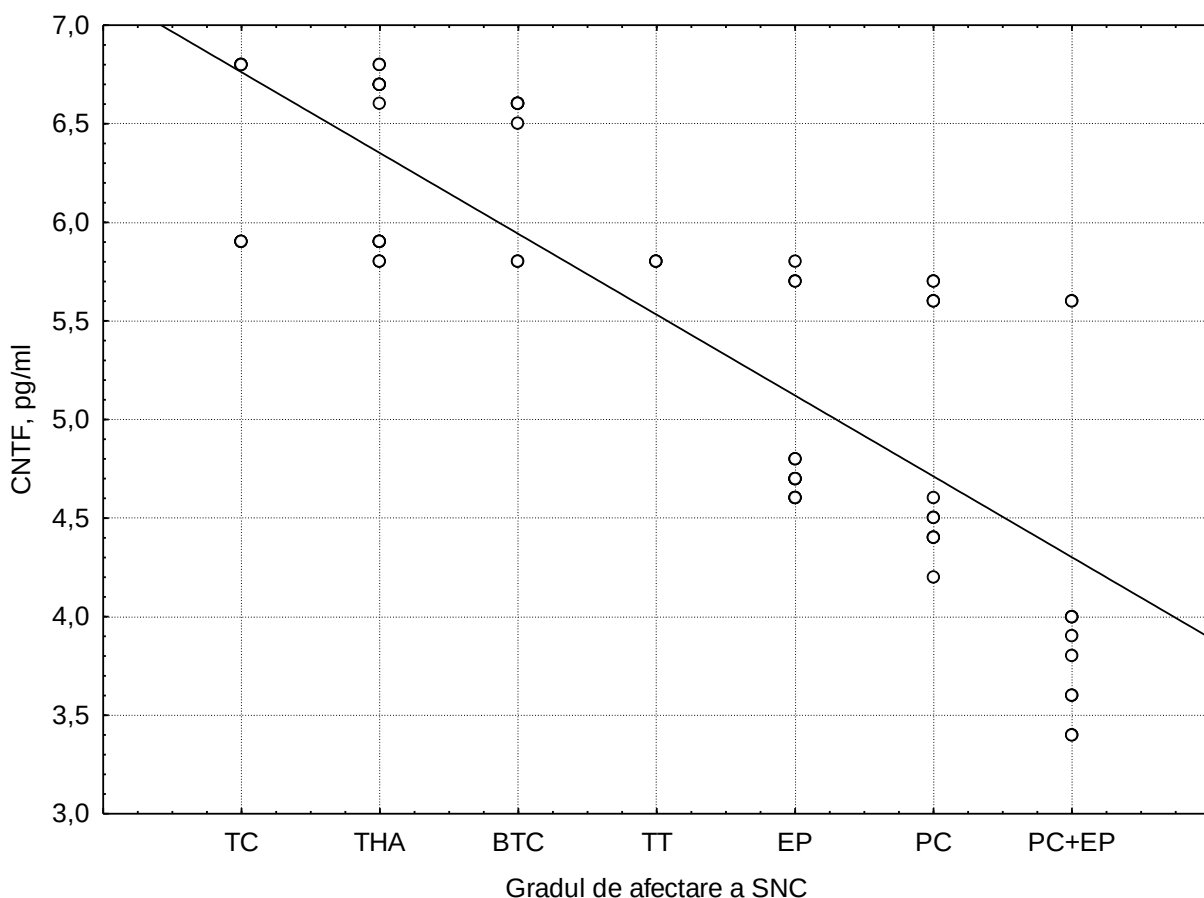


Notă: TC – tulburări comportamentale, THA – tulburări de atenție și hiperkinetice, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, EP – epilepsie, PC – paralizie cerebrală, PC+EP – paralizie cerebrală cu epilepsie.

Fig. 5.8. Niveluri serice ale BDNF în funcție de severitatea tulburărilor reziduale

La vârsta de 12 luni, nivelurile serice ale BDNF au avut o tendință de majorare, în comparație cu 1–3 luni ($p<0,001$). În expresie procentuală, la copiii din L_{1A} nivelurile BDNF au crescut cu 3,85%, L_{1B} – cu 8,37%, L_{1C} – cu 22,81% și la cei din L_0 – cu 1,47%. BDNF și CNTF corelează statistic indirect cu gradul de severitate al leziunii cerebrale (la 3 luni $r_{xy}=-0,923$, la 12 luni, $r_{xy}=-0,895$), ceea ce confirmă implicarea FN în procesele de neurodezvoltare. Valorile CNTF au crescut

mai mult la 12 luni, comparativ cu 1–3 luni: L_{1A} – cu 7,46%, L_{1B} – cu 15,52%, în L_{1C} – cu 32,56% și în L_0 – cu 15,63%, ceea ce argumentează implicarea sa în procesele de dezvoltare, care la copii sunt foarte intensive.



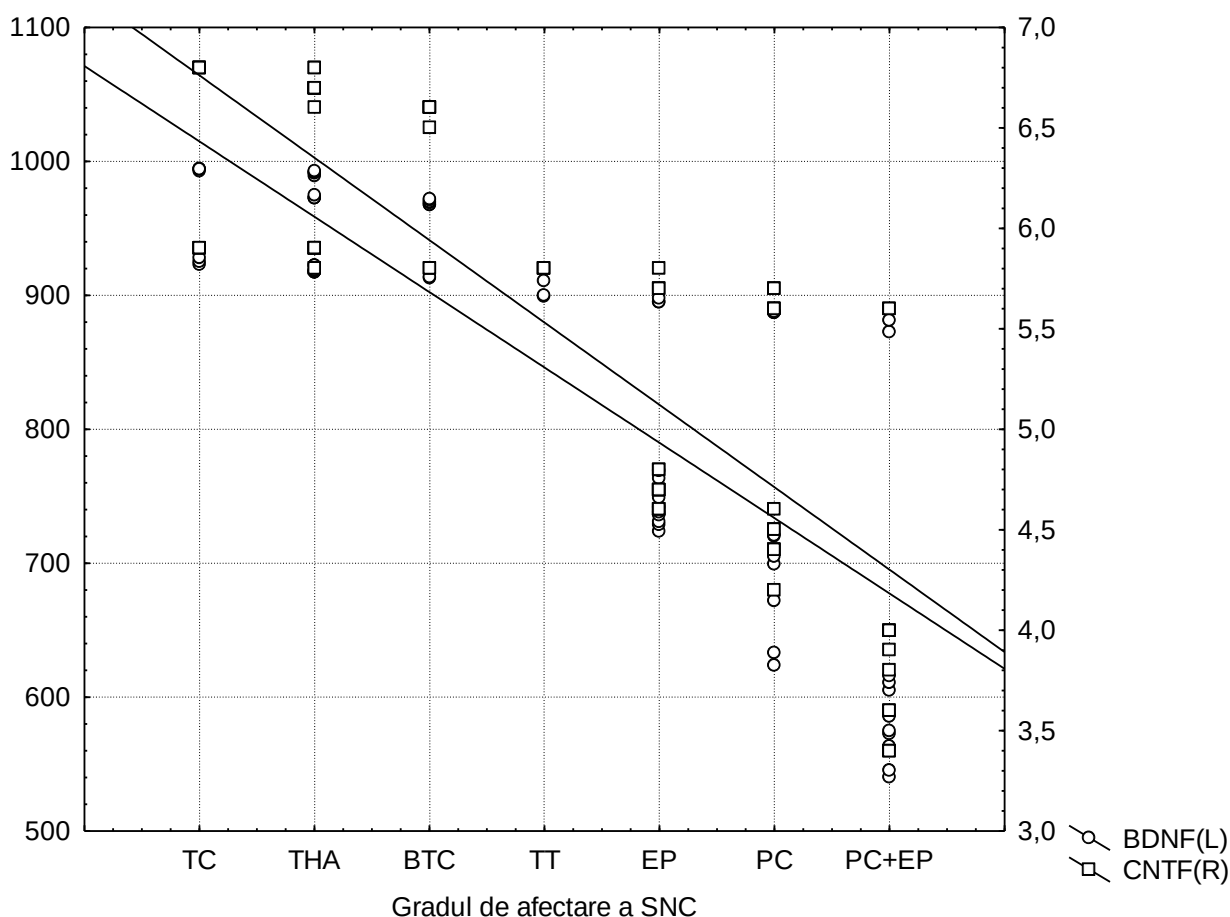
Notă: TC – tulburări comportamentale, THA – tulburări de atenție și hiperkinetice, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, EP – epilepsie, PC – paralizie cerebrală, PC + EP – paralizie cerebrală cu epilepsie.

Fig. 5.9. Niveluri serice ale CNTF în funcție de gradul de afectare a SNC și diagnoze stabilite la 60 (48±12) luni

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 maturizarea intensivă a structurilor nervoase și în procesele de neurodezvoltare la copilul sănătos și la cel cu probleme neurologice (figura 5.10). Majorarea semnificativă a concentrațiilor serice ale BDNF (până la 25,3%) și CNTF (până la 29%), la unii subiecți din L_{1B} și L_{1C} , la vârsta de 12 luni în comparație cu 3 luni, a sugerat implicarea lor în procesele autoimune din epileptogeneză la copiii cu epilepsie.

Nivelurile serice ale FN (BDNF și CNTF) la copiii cu LCP HI la 12 luni erau mai scăzute,

comparativ cu cele atestate la copiii sănătoși, după cum urmează, BDNF: L_{1A} – cu 35,1 (3,4%) pg/mL, L_{1B} – cu 114,9 (11,22%) pg/mL, L_{1C} – cu 353,6 (34,63%) pg/mL, CNTF: L_{1A} – cu 2,9 (30,2%) pg/mL, L_{1B} – cu 3,8 (39,5%) pg/mL, L_{1C} – cu 5,3 (55,2%) pg/mL. Rata procentuală a nivelurilor FN din grupurile cu leziuni cerebrale în comparație cu L_0 (100%), a constituit pentru BDNF: 96,55% (L_{1A}), 88,73% (L_{1B}), 65,37% (L_{1C}), pentru CNTF: 70% (L_{1A}), 60% (L_{1B}), 45% (L_{1C}). Observăm un procent mult mai mic al valorilor relative ale CNTF la copiii cu leziuni cerebrale, ceea ce denotă vulnerabilitatea înaltă a acestui FN în cazurile cu PC și EP.



Notă: TC – tulburări comportamentale, THA – tulburări de atenție și hiperkinetice, BTC – balism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, EP – epilepsie, PC – paralizie cerebrală, PC+EP – paralizie cerebrală cu epilepsie.

Fig. 5.10. Nivelurile serice ale BDNF și CNTF în funcție de gradul de afectare a SNC și diagnozele stabilite la 60 (48 ± 12) luni. Corelații pozitive între nivelurile BDNF și CNTF la 3 luni ($r_{xy} = 0,939$) și la 12 luni ($r_{xy} = 0,844$).

Valorile medii ale BDNF la 1–3 luni sunt scăzute direct proporțional față de gradul de severitate a LCP HI ($p < 0,001$), iar la 12 luni aceste valori cresc în felul următor: cu cât mai mare

este gradul de severitate, cu atât mai intens cresc valorile BDNF ($p < 0,001$), ceea ce semnifică implicarea activă a BDNF în procesele de neuroplasticitate și de neuroregenerare (figura 5.11).

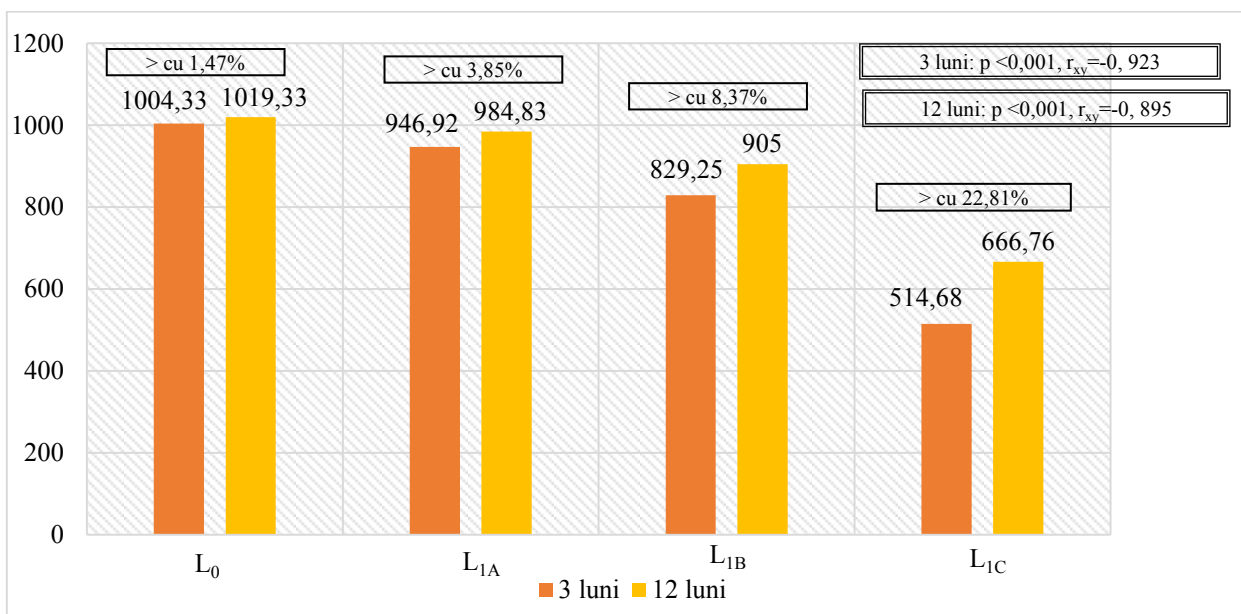


Fig. 5.11. Creșterea nivelurilor serice, în valori relative, ale BDNF (pg/mL) la 12 luni, comparativ cu 3 luni și în comparație cu L₀ (n=100, %)

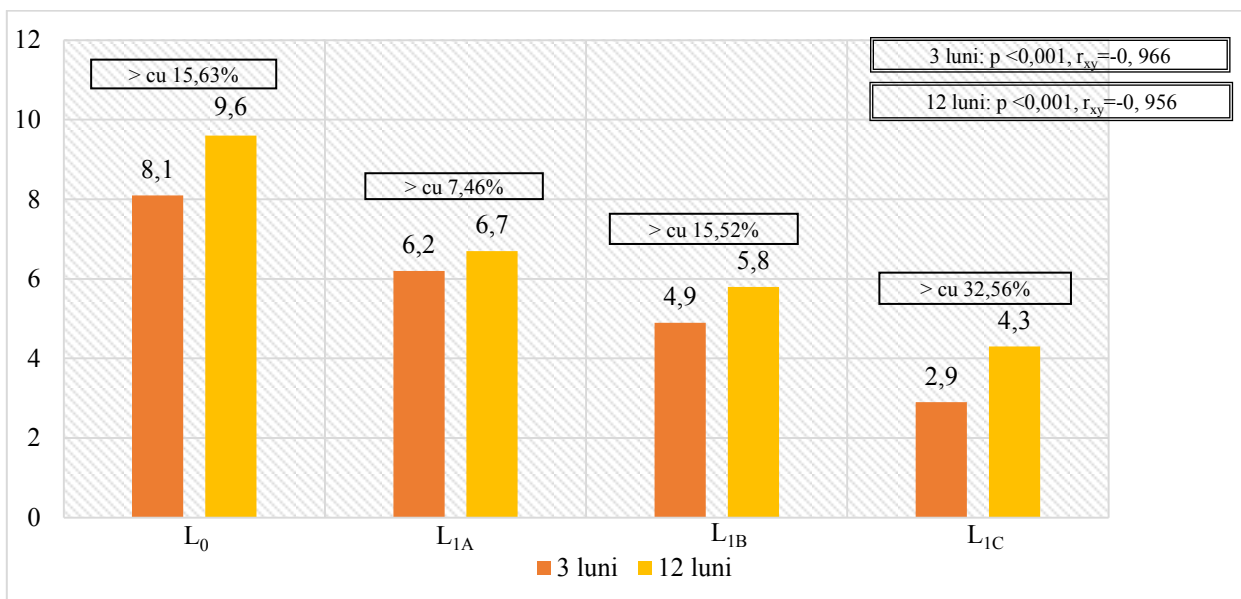


Fig. 5.12. Creșterea nivelurilor serice, în valori relative, ale CNTF (pg/mL) la 12 luni, comparativ cu 3 luni și în comparație cu L₀ (n=100, %)

Totodată, se remarcă o corelație puternică inversă între nivelurile CNTF la 1–3 luni ($r_{xy} = -0,966$, $p < 0,001$), și la 12 luni ($r_{xy} = -0,956$, $p < 0,001$). Cu cât mai mare este gradul de severitate a

LCP HI, cu atât mai intens cresc aceste valori. În valori procentuale vizavi de creșterea nivelurilor CNTF odată cu vârsta, acestea s-au dovedit a fi mai mari la copiii cu afecțiuni severe (figura 5.12).

Corelația statistică directă dintre valorile BDNF și CNTF (la 3 luni, $r_{xy}=0,939$ și la 12 luni, $r_{xy}=0,844$) arată că cu cât mai mari sunt nivelurile BDNF, cu atât mai mari sunt și cele CNTF, și invers, ceea ce îi valorifică pe ambii FN ca biomarkeri importanți ai maturizării țesutului nervos, dar și ca biomarkeri de leziune neuronală. A fost observată o variație mai mare a concentrațiilor FN la copiii cu grad sever al leziunilor cerebrale și în funcție de evoluția maladiei.

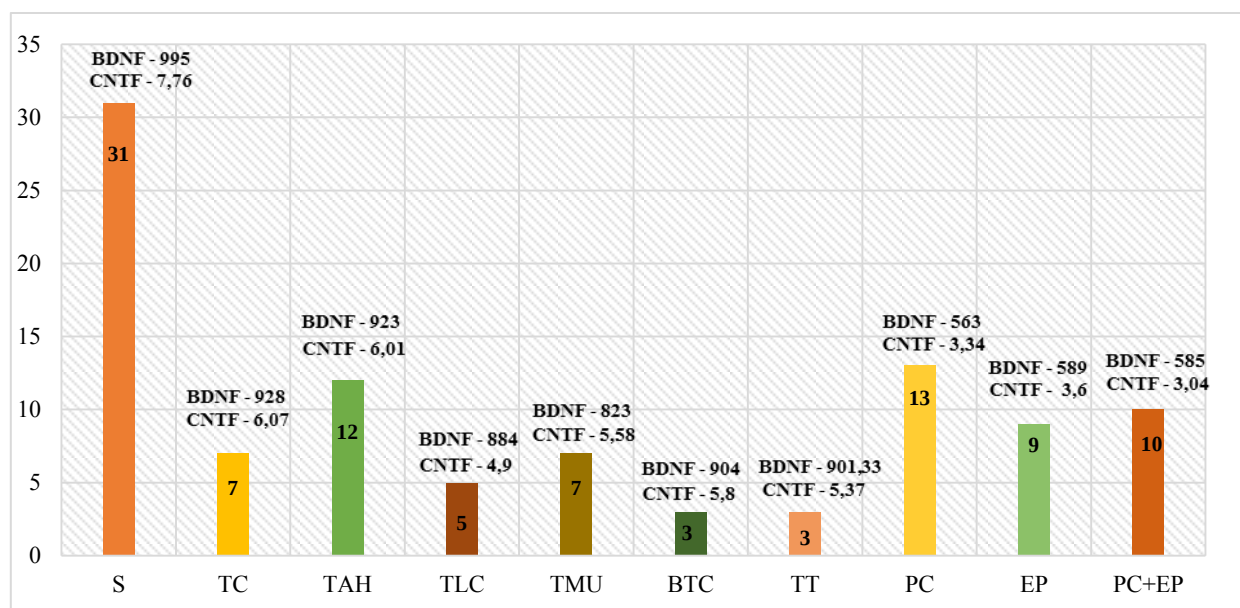
Din analiza datelor probatorii ale studiului efectuat se pot deduce următoarele: în L_{1A} , L_{1B} și L_{1C} , nivelurile serice ale BDNF și CNTF sunt scăzute (critic în L_{1C}), în comparație cu L_0 , și au o tendință de creștere odată cu vârsta în L_{1B} și L_{1C} , comparativ cu L_{1A} și L_0 . Valorile foarte scăzute ale acestor FN semnifică riscul de dezvoltare a formelor severe de EP și PC în L_{1B} și L_{1C} . Majorarea semnificativă a nivelurilor BDNF la copiii cu EP odată cu vârsta explică implicarea lui în procesele de epileptogeneză ($RP+=5,69$). Nivelurile circulante ale CNTF cresc mult mai intens la pacienții cu PC și EP severe. Aceste date confirmă implicarea BDNF și CNTF în procesele de neurodezvoltare și de reorganizare a neuronilor, în leziunile induse de LCP HI. CNTF participă de asemenea în procesele de reorganizare a sistemului muscular, dar și în procesele de dezvoltare fizică.

Rezultatele obținute demonstrează: cu cât mai sever este gradul tulburărilor neurologice, cu atât mai scăzute sunt nivelurile serice ale BDNF și CNTF, ceea ce îi califică drept predictor ai sechelelor neurologice la copiii cu LCP HI. BDNF și CNTF cresc intens la pacienții cu leziuni cerebrale odată cu vârsta și cu cât mai sever este gradul de afectare a sistemului nervos, cu atât mai mult se vor majora valorile FN. BDNF crește foarte intens la copiii cu EP, ceea ce sugerează implicarea sa în procesele de epileptogeneză, dar și în cele de contracarare a celulelor nervoase în această boală. Astfel, procesele de neuroregenerare sunt mai intense la persoanele cu probleme neurologice. BDNF și CNTF se pot califica drept predictor ai sechelelor neurologice la copii. În același timp, administrarea de BDNF și CNTF în perioada acută (neuroprotecție secundară) de suferință cerebrală HI și HT poate fi considerată drept una oportună și de perspectivă în prevenirea tulburărilor psihomotorii.

5.5. Importanța factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF) în evoluția și prognosticul tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copiii cu leziuni cerebrale perinatale

Făcând analiza FN, am observat că, la 1–3 luni, copiii cu niveluri serice scăzute ale FN – BDNF 747,2 (95_{CI} 724,7-769,25) pg/mL și CNTF 4,6 (95_{CI} 4,43-4,77) pg/mL – reprezintă risc de

dezvoltare a sechelelor neurologice majore. S-a stabilit o variație statistic semnificativă a nivelurilor BDNF și CNTF la copiii care mai târziu au avut sechele neurologice grave. De asemenea, s-a obținut o corelație puternică indirectă între nivelurile FN și gradul declinului neurologic la 3 luni ($r_{xy}=-0,918$) și la 12 luni ($r_{xy}=-0,927$), cu diferențe statistic semnificative de 99,9% ($p<0,001$). Totodată, s-a înregistrat o corelație medie între nivelurile FN la vârsta de 3 luni și TR minore ($r_{xy}=-0,34$, $p<0,001$), ceea ce sugerează o evoluție favorabilă a acestor patologii. Valorile FN au variat în funcție de tipul TR minore: BDNF 893,9 (95_{CI} 885-902,8) pg/mL și CNTF 5,7 (95_{CI} 4,7-6,7) pg/mL, astfel că la copiii cu TMU: BDNF 823,6 (95_{CI} 821,03-826,17) pg/mL, CNTF 4,9 (95_{CI} 4,87-4,93) pg/mL; tulburări de ticuri: BDNF 866,7 (95_{CI} 835,03-898,37) pg/mL, CNTF 5,4 (95_{CI} 5,03-5,77) pg/mL și TLC: BDNF 884,2 (95_{CI} 864-906,4) pg/mL, CNTF 5,6 (95_{CI} 5,35-5,85) pg/mL aceste valori erau mai scăzute, iar la cei cu TC: BDNF 923 (95_{CI} 904,49-941,51) pg/mL, CNTF 6,1 (95_{CI} 5,91-6,29) pg/mL; TAH: BDNF 923,2 (95_{CI} 912,52-933,68) pg/mL, CNTF 6 (95_{CI} 5,86-6,14) pg/mL; balbism tonico-clonic: BDNF 904 (95_{CI} 870,9-937,1) pg/mL, CNTF 5,8 (95_{CI} 5,45-6,15) pg/mL valorile circulante ale FN erau mai înalte (figura 5.13).

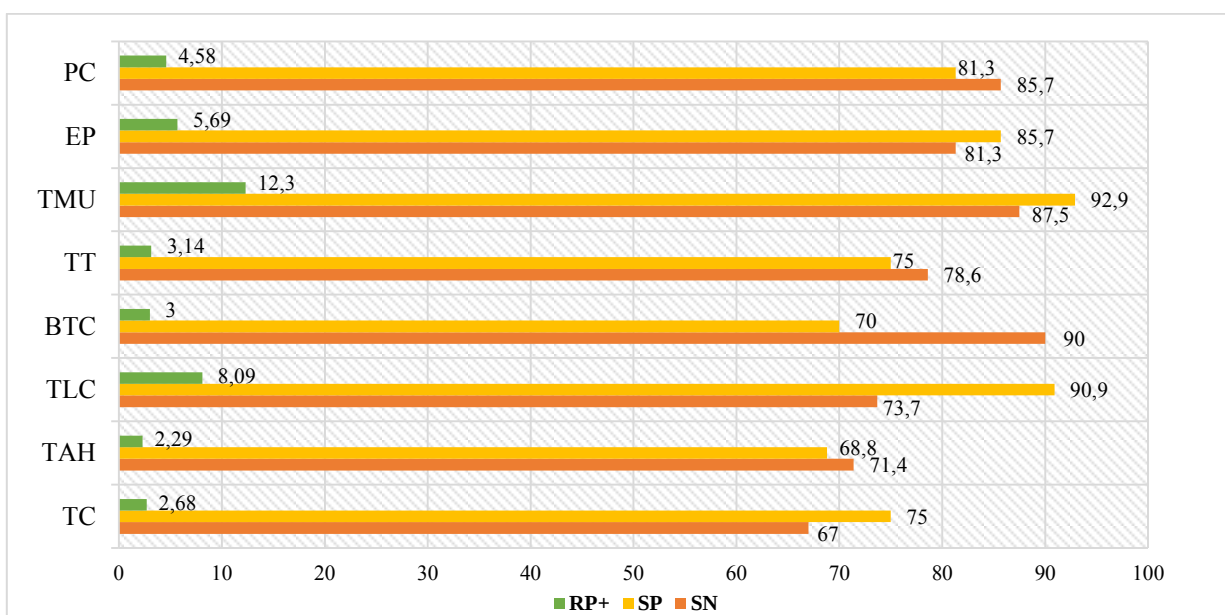


Notă: S – sănătos, TC – tulburări comportamentale, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, TMU – tulburări motorii ușoare, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, PC – paralizie cerebrală, EP – epilepsie, PC+EP – paralizie cerebrală cu epilepsie.

Fig. 5.13. Valorile BDNF și CNTF, în pg/mL la vârsta de 3 luni, în funcție de tipul TR la distanță (n=100, %)

Copiii din L_{1C} au dezvoltat sechele neurologice severe, cum sunt EP, PC și PC cu EP, corelate cu niveluri semnificativ scăzute ale FN ($p<0,001$). În figura 5.13 observăm variația nivelurilor

serice ale BDNF și CNTF la 3 luni în funcție de diagnosticul stabilit la 3–5 ani. Am determinat o corelație negativă puternică între valorile serice ale FN: cu cât mai joase sunt nivelurile BDNF și CNTF, cu atât mai sever este diagnosticul și mai afectate sunt funcțiile de neurodezvoltare. Astfel, copiii care au dezvoltat PC au valorile cele mai scăzute de BDNF – 563,3 (95_{CI} 533,78-592,82) pg/mL și CNTF – 3,3 (95_{CI} 3,13-3,47) pg/mL, precum și cei cu PC și EP: BDNF – 577,5 (95_{CI} 556,03-598,97) pg/mL și CNTF – 3,3 (95_{CI} 3,16-3,44) pg/mL (figura 5.13). La bolnavii care au dezvoltat EP, nivelurile FN la fel au fost semnificativ scăzute la vârsta de 3 luni: BDNF – 589,6 (95_{CI} 549,07-630,13) pg/mL și CNTF – 3,6 (95_{CI} 3,38-3,82) pg/mL. Corelațiile obținute între nivelurile circulante ale FN la 3 luni și TR majore la distanță sunt indirecte puternice: BDNF ($r_{xy}=0,902$), CNTF ($r_{xy}=-0,856$).



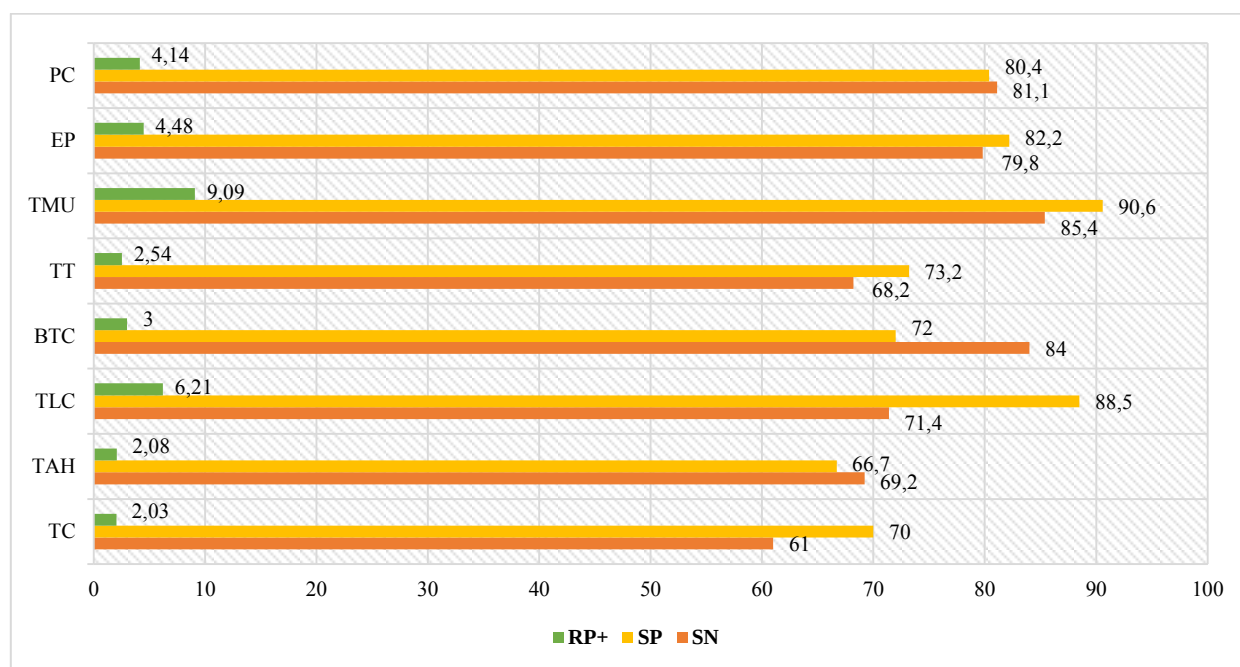
Notă: TC – tulburări comportamentale, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, TMU – tulburări motorii ușoare, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, PC – paralizie cerebrală, EP – epilepsie.

Fig. 5.14. 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, %)

A fost calculată rata persoanelor cu TR care au rezultat pozitiv la testul cu BDNF și CNTF (sensibilitatea testului) și rata persoanelor fără boală cu rezultat negativ la test, precum și raportul de probabilitate pozitiv (RP+) (de câte ori crește probabilitatea bolii în cazul aplicării testului). Din datele obținute se proiectează clar relația dintre concentrațiile serice ale BDNF și CNTF și gradul tulburărilor neuropsihice la copiii cu leziuni cerebrale. Rezultatele obținute sunt semnificative pentru toate TR diagnosticate. Observăm o ameliorare a probabilității diagnosticării TR majore și

minore în cazul aplicării testului cu BDNF (figura 5.14) și CNTF (figura 5.15).

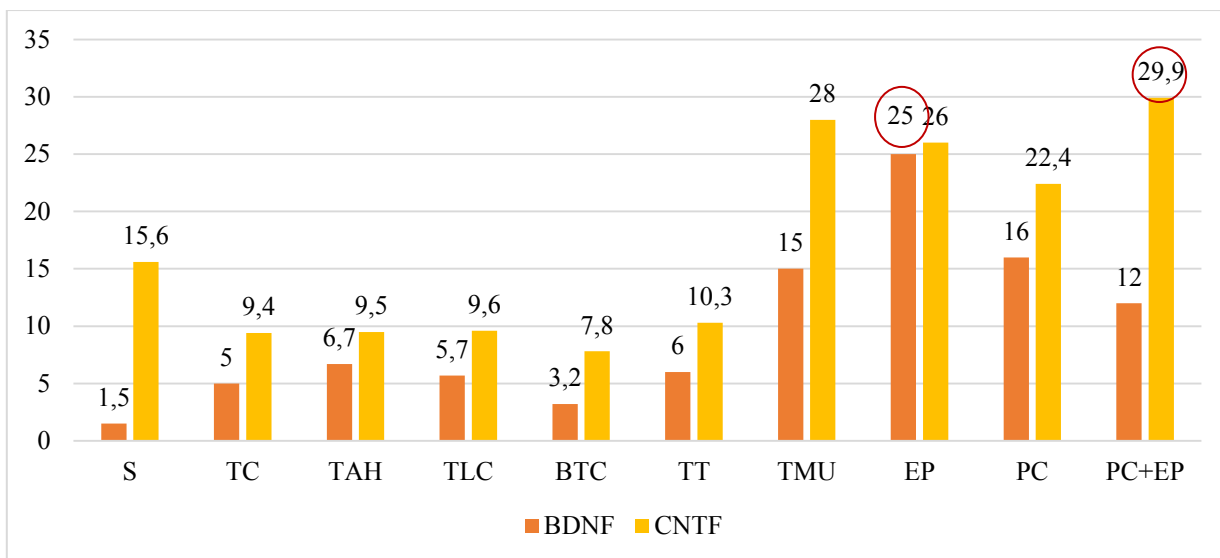
Pe baza calculelor statistice am determinat probabilitatea și riscul apariției TR ale SNC la copiii cu LCP HI. Rezultatele obținute pot fi comparate cu anomaliile traseelor EEG și tablourilor imagistice, pentru găsirea unor corelații între variate tulburări neuropsihice și cele motorii, cu scop de ameliorare a diagnosticului și a tratamentului la vârste mici.



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.

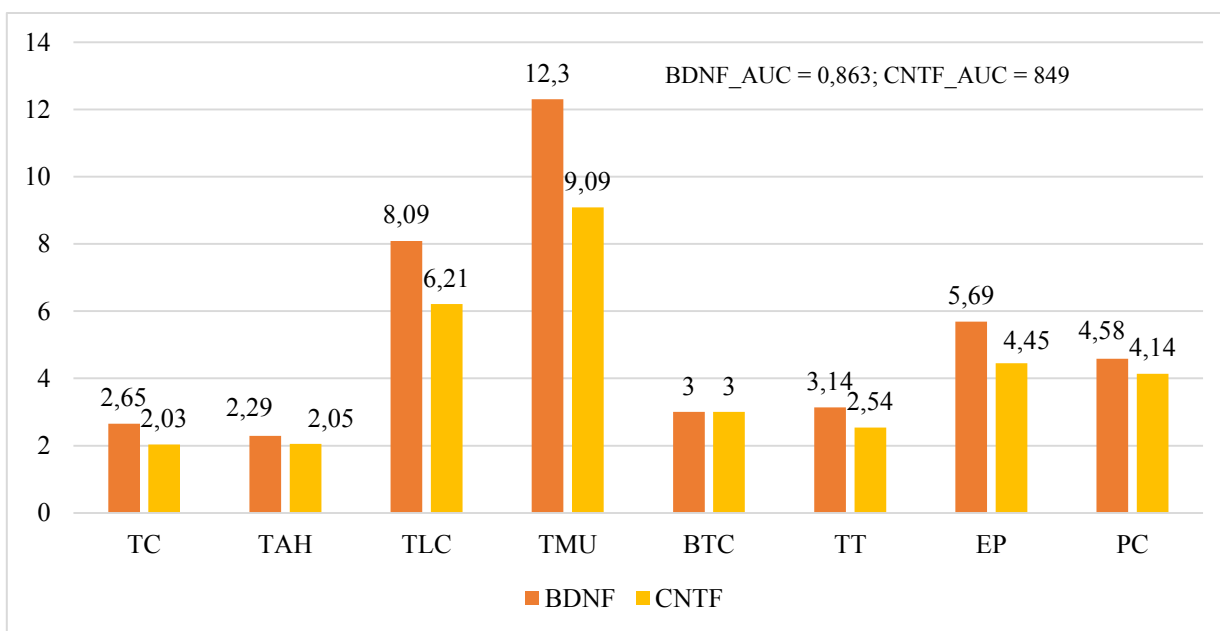
Fig. 5.15. Rata persoanelor cu boală cu rezultat pozitiv la testul cu CNTF (SN – sensibilitate), rata persoanelor fără boală cu rezultat pozitiv la test (SP – specificitate), raportul de probabilitate pozitiv (RP+) (n=100, %)

Am calculat rata procentuală de creștere a valorilor BDNF și CNTF în funcție de vârstă și diagnozele stabilite după vârsta de 2 ani (figura 5.16). 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 și în modelele epigenice de dezvoltare a epilepsiei. Totodată, creșterea sa în valori procentuale mari 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) de asemenea explică rolul intrinsec al acestui FN în procesele de neurodezvoltare și neurorecuperare, precum și implicarea sa în procesele de dezvoltare fizică și în menținerea funcției sistemului muscular.



Notă: S – sănătos, 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, PC – paralizie cerebrală, EP – epilepsie.

Fig. 5.16. Creșterea nivelurilor BDNF și CNTF, în valori relative, odată cu vârsta și în funcție de diagnozele stabilite (%)



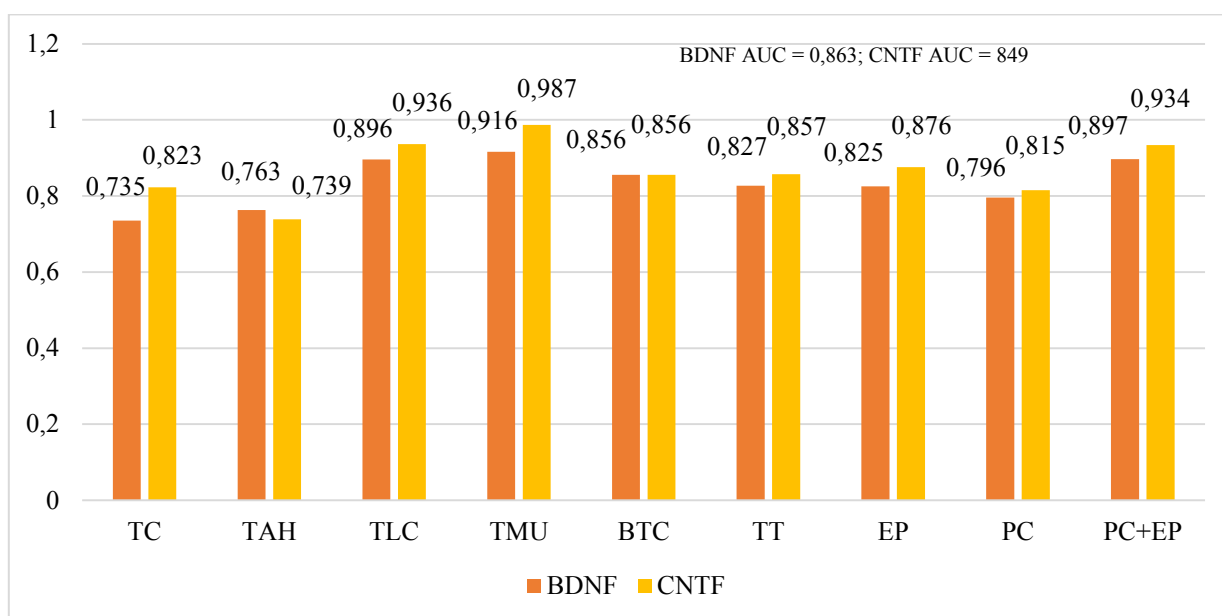
Notă: AUC – autenticitate, TC – tulburări comportamentale, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, TMU – tulburări motorii ușoare, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, PC – paralizie cerebrală, EP – epilepsie.

Fig. 5.17. Raportul de probabilitate pozitiv (RP+) pentru BDNF și CNTF

Aplicarea testelor cu BDNF și CNTF facilitează în mare măsură predicția bolii și depistarea pacienților cu TR ale SNC. Probabilitatea depistării problemelor neurologice se mărește de câteva

ori pentru fiecare entitate (figura 5.17), ceea ce presupune efectuarea corecțiilor cu terapii neuroprotectoare la toți pacienții suspecți pentru TR ale SNC. Se observă o autenticitate puternică a acestor teste.

Găsirea unei corelații între valorile circulante scăzute ale FN (BDNF și CNTF) și variate grade de severitate a LCP HI, TR minore și majore contribuie la înțelegerea mai bună a polimorfismului clinic al acestor tulburări, dar și a unor aspecte patogenetice și terapeutice. Astfel că gradul tulburărilor funcționale și structurale cerebrale în mare parte depinde de expresia BDNF și CNTF. Deficitul acestor factori conduce la dezvoltarea sechelelor neurologice, severitatea cărora depinde în mare parte de concentrațiile semnificativ scăzute ale BDNF și CNTF. Analiza corelației dintre nivelurile serice ale FN la 3 luni și variate forme de TR ale SNC a determinat indici puternici de corelație (figura 5.18).

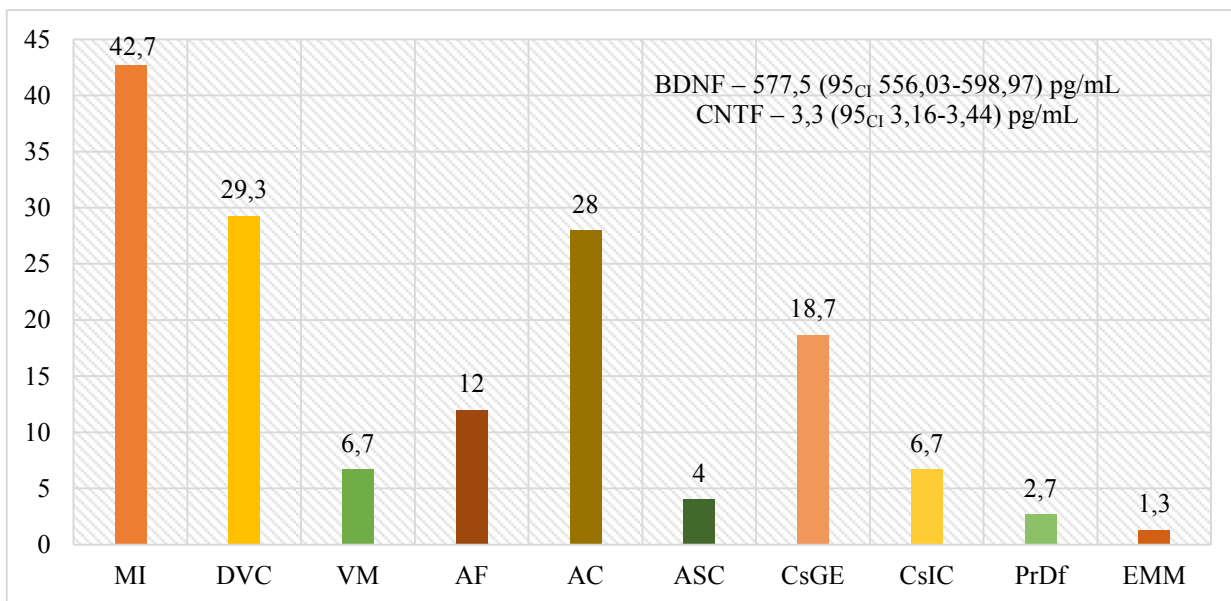


Notă: AUC – autenticitate, TC – tulburări comportamentale, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, TMU – tulburări motorii ușoare, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, PC – paralizie cerebrală, EP – epilepsie.

Fig. 5.18. Corelațiile dintre nivelurile serice ale BDNF și CNTF la 3 luni și TR la distanță

Astfel, concentrațiile înalte ale FN (BDNF și CNTF), apreciate la 3 luni în L_0 , constituie indici de normalitate. Însă nivelurile serice scăzute ale FN: BDNF <960 (până la 813) pg/mL și CNTF <6,4 (până la 4,8) pg/mL rezultă în TR minore (TC, TAH, TLC, TMU, balbism tonico-clonic, tulburări de ticuri), diagnosticate la vârsta de 3–5 ani. Nivelurile serice joase, BDNF <805 (până la 478) pg/mL și CNTF <4,8 (până la 2,2) pg/mL sugerează apariția PC și EP.

S-a observat o corelație puternică între valorile scăzute ale FN (BDNF și CNTF) și tulburările structurale ale creierului și diagnozele severe precum PC ($r_{xy}=-0,72$, $p<0,001$) și EP ($r_{xy}=-0,59$, $p<0,01$). Modificările imagistice exprimate prin anomalii structurale ale țesutului cerebral au corelat cu niveluri semnificativ scăzute ale BDNF (figura 5.19).



Notă: MI – mielinizare incompletă, DVC – dilatarea ventriculilor cerebrali, VM – ventriculomegalie, AF – atrofie frontală, AC – atrofie corticală, ASC – atrofie subcorticală, CsGE – chisturi gliopendimale, CsIC – chisturi intracerebrale, PrDf – porencefalie difuză, EMM – encefalomalacie multichistică.

Fig. 5.19. Modificările RMN cerebrale la vârsta de 1–3 ani în grupul copiilor cu LCP (%)

Imaginile RMN cerebrale și valorile FN au permis înțelegerea unor laturi patogenetice ale LCP HI. Valorile ușor scăzute ale FN: BDNF <805 pg/mL ($r_{xy}=-0,27$, $p<0,01$) și CNTF $<4,8$ pg/mL ($r_{xy}=-0,29$, $p<0,01$) ($RP+=1,2-1,6$) au relaționat cu tulburările structurale minore ale țesutului cerebral. S-a observat că astfel de valori ale FN (apreciate la 3 luni), asociate cu dilatarea ventriculilor cerebrali, mielinizare incompletă și chisturi gliopendimale de dimensiuni mici, prezintă un risc minor de dezvoltare a TR majore: EP și PC ($r_{xy}=-0,29$, $p<0,05$). Valorile moderat scăzute ale FN: BDNF – 577,5 (95_{CI} 556,03-598,97) pg/mL ($r_{xy}=-0,31$) și CNTF – 3,3 (95_{CI} 3,16-3,44) pg/mL ($r_{xy}=-0,34$) ($RP+=1,7-2,5$) au corelat cu anomalii imagistice sub formă de atrofii corticale, subcorticale și frontale, dilatare ventriculară medie, chisturi gliopendimale, responsabile de EP și PC, forme ușoare și moderate ($r_{xy}=-0,38$, $p<0,05$). 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. S-a

stabilit o relație între diagnozele clinice în funcție de modificările imagistice și valorile medii ale FN pentru fiecare grup de TR majore. De asemenea, la copiii cu TR minore, la 3 luni, valorile FN: BDNF $<1004,33$ (95_{CI} 1003,97-1004,69) pg/mL ($r_{xy}=-0,18$, $p>0,05$) și CNTF $<8,1$ (95_{CI} 8,02-8,18) pg/mL ($r_{xy}=-0,22$, $p>0,05$) ($RP+=1,2-1,6$) au corelat cu modificările imagistice minore, ceea ce semnifică o neurodezvoltare favorabilă a în acest grup de copii ($r_{xy}=-0,22$, $p>0,05$).

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, provocând tulburarea proceselor neurofiziologice.

Anomaliile structurale ale țesutului cerebral, modificările hărților EEG și concentrațiile circulante scăzute ale FN (BDNF și CNTF) corelează cu gradul de severitate a TR ale SNC și participă la formarea prognosticului la distanță.

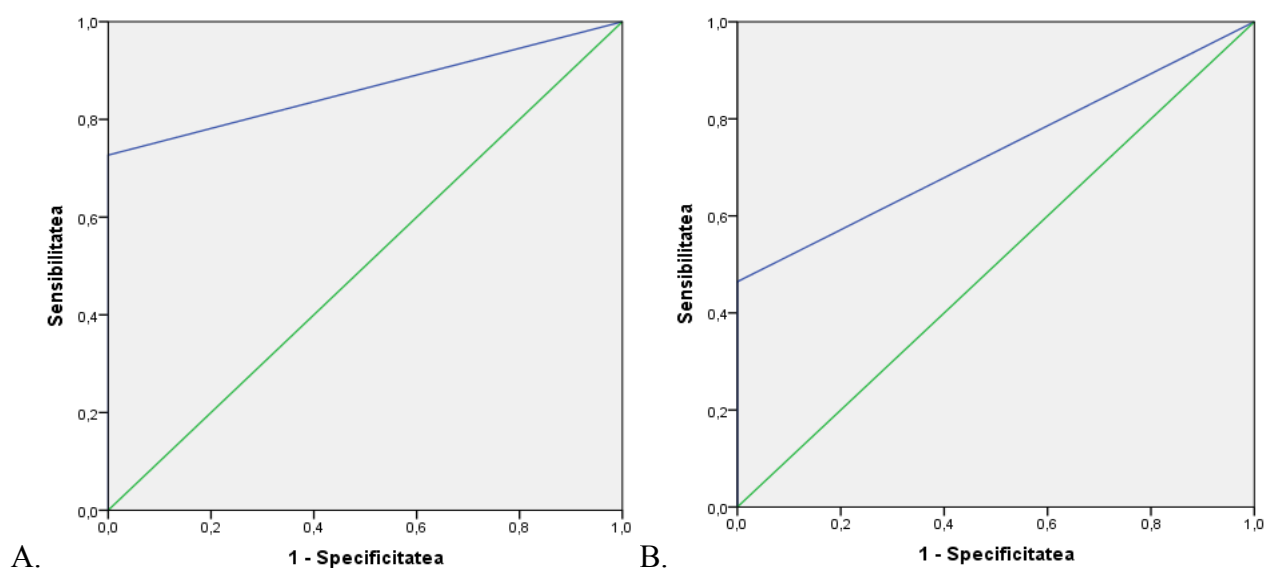


Fig. 5.20. Curba ROC pentru: (A) BDNF (1–3 luni); (B) BDNF (12 luni)

Interpretarea grafică a testului cu BDNF și CNTF, făcută pe baza unei analize matematice, a apreciat disponibilitatea și autenticitatea testelor pentru descoperirea bolii. Construirea curbei ROC în baza modelului elaborat a certificat eficiența predictivă bună a scorului creat pentru testul cu BDNF la 3 luni – $AUC=0,863$ (95_{CI} 0,845-0,882; $p<0,009$) (figura 5.20, A) și la 12 luni – $AUC=0,732$ (95_{CI} 0,706-0,758; $p<0,013$) (figura 5.20, B). Pentru CNTF (1–3 luni), eficiența predictivă, la fel, a fost bună – $AUC=0,849$ (95_{CI} 0,830-0,868; $p<0,014$) (figura 5.21, A) și la 12 luni – $AUC=0,705$ (95_{CI} 0,677-0,732; $p<0,013$) (figura 5.21, B).

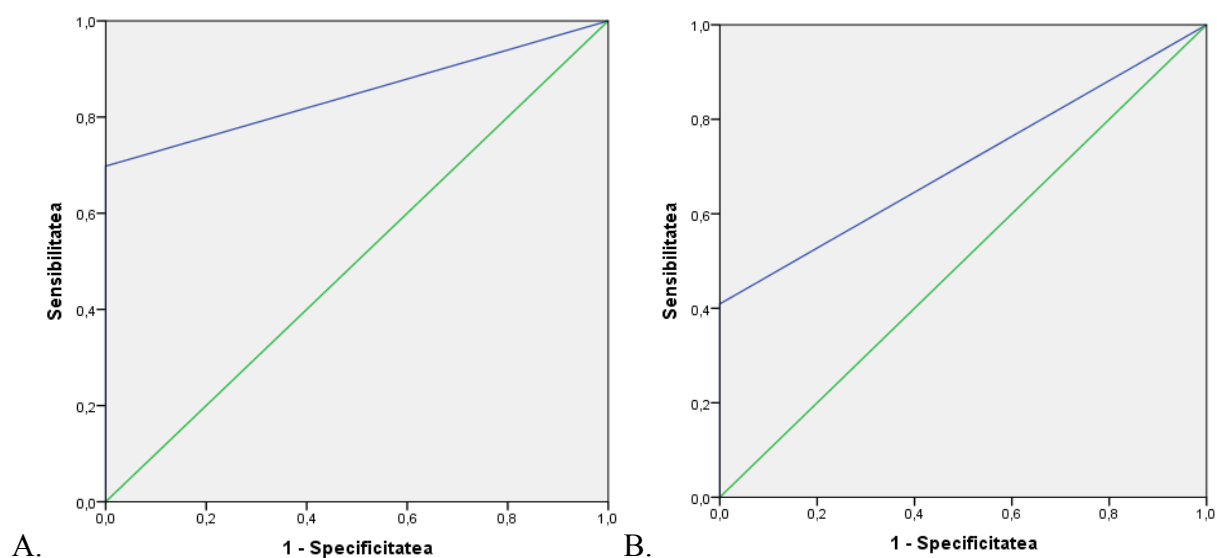
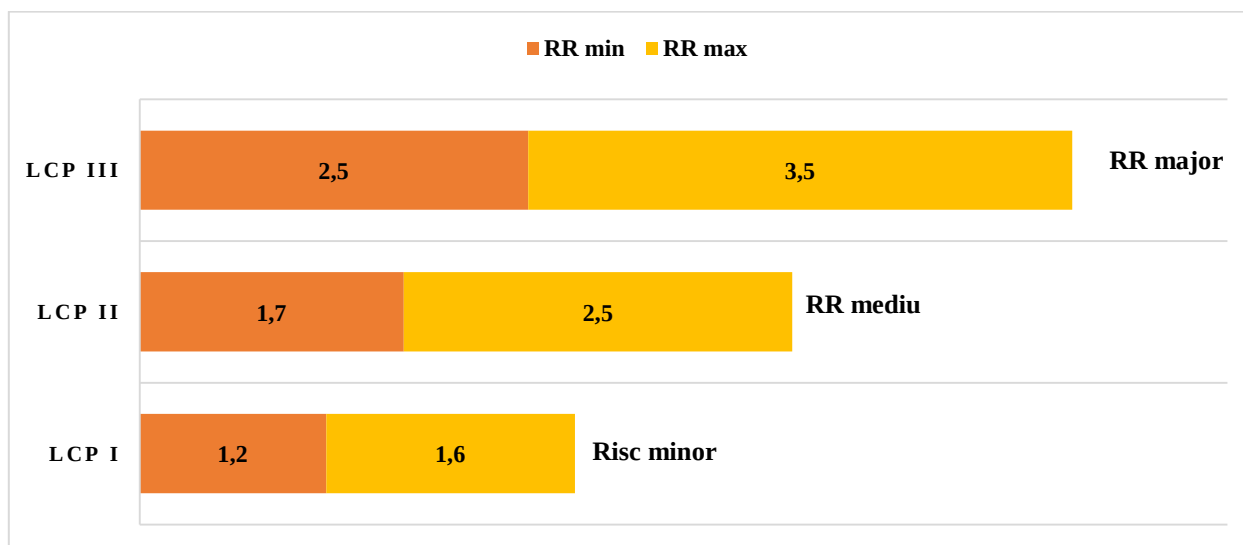


Fig. 5.21. Curba ROC pentru: (A) CNTF (1–3 luni); (B) CNTF (12 luni).



Notă: RR – risc relativ, LCP – leziuni cerebrale perinatale, min – minim, max – maxim.

Fig. 5.22. Risc de dezvoltare a tulburărilor reziduale.

Analiza matematică de evaluare a riscului relativ de prezență a dereglărilor neurologice prin estimarea mai multor parametri oferă posibilitatea depistării copiilor cu risc sporit de morbiditate pentru TR ale SNC (de la sechele neurologice minore până la severe), facilitând astfel selectarea metodei de evaluare a neurodezvoltării pe termen lung, dar și abordarea psihologică și terapeutică adecvată și justificată în vederea ameliorării prognosticului și încadrării sociale a subiecților din categoria LCP HI (figura 5.22).

Așadar, LCP HI se pot prezenta cu variate grade de severitate, care se manifestă prin anomalii neurofuncționale, structurale și biochimice (exprimate prin concentrații serice scăzute ale BDNF și CNTF), ceea ce determină evoluția bolii. Concentrațiile serice joase 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.

5.6. Concluzii la capitolul 5

1. Tulburările reziduale sunt generate de encefalopatiile neonatale hipoxic-ischemice, patologii care au la bază diagnoze etiologice variate din perioadele ante-, intra- și postnatală. Noxele materne, cum sunt: anemia ($r_{xy}=0,72$), pielonefrita ($r_{xy}=0,64$), gestoza timpurie ($r_{xy}=0,81$), gestoza tardivă ($r_{xy}=0,85$) etc. și cele fetale: hipoxia intrauterină ($r_{xy}=0,72$), asfixia ($r_{xy}=0,74$) și traumatismul perinatal ($r_{xy}=0,89$), patologiile cordonului ombilical ($r_{xy}=0,51$) etc., sunt frecvent corelate.

2. A fost atestată o legătură directă puternică între gradul de afectare a SNC la naștere și severitatea tulburărilor neuropsihice în perioada de recuperare ($r_{xy}=0,899$, $mY=0,05^1$, $p<0,001$). Riscul relativ (RR) al sechelelor neurologice poate fi prezentat prin următorii indici, în leziunile cerebrale de gradul: I – risc redus ($RR=1,28-1,61$); II – risc mediu ($RR=1,7-2,5$), III – risc major ($RR=>2,5$). S-au stabilit riscuri majore de dezvoltare a tulburărilor reziduale în grupul cu leziuni cerebrale severe.

3. Severitatea leziunilor cerebrale, generate de encefalopatiile neonatale hipoxic-ischemice, a corelat cu diagnozele stabilite după vârsta de 2 ani: cu cât mai grav a fost sindromul depistat la naștere, cu atât mai sever a fost diagnosticul confirmat în perioada de recuperare ($mY=0,002^1$).

4. S-a stabilit o corelație statistică inversă puternică între gradul de severitate a leziunilor cerebrale și nivelurile serice scăzute ale BDNF ($r_{xy}=-0,918$) și CNTF ($r_{xy}=-0,921$) la vârsta de 1–3

luni: cu cât mai sever este gradul de afectare al SNC, cu atât mai scăzute sunt concentrațiile serice ale BDNF și CNTF, ceea ce îi califică drept predictor ai gradului de severitate a leziunii neuronale.

5. Am determinat o corelație directă puternică a nivelurilor serice de BDNF ($r_{xy}=0,927$) și CNTF ($r_{xy}=0,857$) cu evoluția în vârstă (la copiii sănătoși și la cei cu leziuni cerebrale): cu cât vârsta este mai mare, cu atât valorile BDNF și CNTF cresc mai mult, ceea ce confirmă implicarea acestor factori neurotrofici în procesele de neurodezvoltare.

6. Corelația statistică directă dintre nivelurile serice ale BDNF și CNTF (la 3 luni, $r_{xy}=0,939$, și la 12 luni, $r_{xy}=0,844$) notifică valoarea lor ca biomarkeri importanți ai maturizării țesutului nervos, precum și ca biomarkeri ai leziunii neuronale.

7. Aplicarea testelor cu BDNF și CNTF ameliorează în mare măsură prognosticul bolii și mărește de câteva ori probabilitatea depistării pacienților cu sechele neurologice. S-a stabilit o corelație inversă puternică între valorile serice ale factorilor neurotrofici la 3 luni ($r_{xy}=-0,923$) și la 12 luni ($r_{xy}=-0,895$) și gradul de severitate a bolii, ceea ce presupune administrarea terapiei neuroprotectoare la majoritatea pacienților suspecți pentru tulburări reziduale.

8. Au fost estimate corelații puternice indirecte între nivelurile factorilor neurotrofici și tulburările reziduale minore și majore: BDNF $<960-813$ pg/mL și CNTF $<6,4-4,8$ pg/mL rezultă în TR minore, iar nivelurile serice BDNF $- <805-478$ pg/mL și CNTF $- <4,8-2,2$ pg/mL sugerează apariția paraliziei cerebrale ($r_{xy}=-0,72$) și epilepsiilor ($r_{xy}=-0,59$).

9. Valorile circulante scăzute ale BDNF și CNTF reflectă deficitul lor în creier și stau la baza tulburărilor funcționale și structurale ale creierului și a polimorfismului clinic al tulburărilor reziduale minore și majore. Deficitul acestor factori conduce la dezvoltarea sechelelor neurologice, severitatea cărora depinde, în mare parte, de concentrațiile semnificativ scăzute ale BDNF și CNTF.

10. S-au stabilit variate corelații indirecte între modificările imagistice ale creierului și nivelurile factorilor neurotrofici. Anomaliile structurale minore au corelat cu valori scăzute ale BDNF ($r_{xy}=-0,27$) și CNTF ($r_{xy}=-0,29$), fapt ce denotă o probabilitate mică de tulburări reziduale minore ($RP+=1,2-1,6$; $r_{xy}=-0,29$); atrofiile corticale, subcorticale și frontale, dilatarea medie a ventriculilor cerebrali și chisturile glioependimale au corelat mediu cu BDNF ($r_{xy}=-0,31$) și CNTF ($r_{xy}=-0,34$), ceea ce denotă o probabilitate medie de epilepsii și paralizie cerebrală ($RP+=1,7-2,5$; $r_{xy}=-0,38$); tablourile imagistice severe au corelat puternic cu BDNF ($r_{xy}=-0,68$) și CNTF ($r_{xy}=-0,71$), sugerând o probabilitate mare de paralizie cerebrală ($RP+=2,5-3,5$; $r_{xy}=-0,72$) și medie de epilepsie severă ($r_{xy}=-0,59$).

11. Au fost determinate variate corelații indirecte între tablourile EEG depistate în leziunile cerebrale și concentrațiile serice ale factorilor neurotrofici la 1–3 luni: în formele ușoare, BDNF ($r_{xy}=-0,24$) și CNTF ($r_{xy}=-0,22$) remarcă evoluție favorabilă a bolii; în formele medii, BDNF ($r_{xy}=-0,32$), CNTF ($r_{xy}=-0,39$) remarcă evoluție potențial favorabilă a bolii; în formele severe, BDNF ($r_{xy}=-0,72$), CNTF ($r_{xy}=-0,74$, $p<0,01$) indică afectarea proceselor bioelectrice cerebrale și sugerează dezvoltarea farmacorezistenței și evoluția spre encefalopatii epileptice.

12. Variabilitatea nivelurilor scăzute ale factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF), în funcție de gradul de severitate a leziunilor cerebrale, facilitează aprecierea riscului relativ (RR) al tulburărilor reziduale, grad/risc: I – redus (BDNF: RR=1,2, CNTF: RR=1,4); II – moderat (BDNF: RR=1,9, CNTF: RR=2,2); III – major (BDNF: RR=2,9; CNTF: RR=3,8) și formarea prognosticului lor.

13. Leziunile cerebrale hipoxic-ischemice se pot prezenta cu variate grade de severitate, care se manifestă prin anomalii neurofuncționale, structurale și funcționale (exprimate prin concentrații serice scăzute ale BDNF și CNTF), ceea ce determină evoluția bolii, au o valoare predictivă importantă pentru dezvoltarea tulburărilor reziduale minore și majore și pentru aprecierea duratei tratamentului copiilor cu astfel de patologii.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Apariția și dezvoltarea complicațiilor în urma hipoxiei depind de durata ei, dar și de rapiditatea și corectitudinea instituirii manevrelor de resuscitare. Complicațiile pot duce la deces sau TR pe termen lung [177]. Frecvent hipoxia este prezentă în timpul sarcinii sau apare înainte de naștere, deseori se suprapune cu asfixia travaliului, realizând ischemii cerebrale și hemoragii cerebrale netraumatice. Durata asfixiei în timp real mai mult de două minute declanșează modificări ireversibile intracerebrale: necroză și destrucții ale celulelor nervoase.

În studiul nostru, realizat pe un lot de 1036 de copii cu LCP HI, tulburări reziduale (minore sau majore) s-au dezvoltat în 76,3% (95_{CI} 74,98-77,62) cazuri, dintre care 34,4% (95_{CI} 32,71-36,09) au fost înregistrate PC, 10,4% (95_{CI} 9,31-11,49) dintre acestea fiind formele severe. În unul dintre studiile de cohortă, realizat pe un lot de n.n. la termen, se subliniază faptul că doar un număr mic din copiii cu leziuni cerebrale severe supraviețuiesc fără dizabilități [236].

Rolul unui număr mare de factori de risc în dezvoltarea EN HI a fost confirmat în studiul nostru, selectând cei mai importanți factori/variabile prin analiza regresiei logistice. Aceste date sunt relatate și într-un studiu efectuat pe un lot de sugari la termen, în care se menționează că EN pot fi cauzate de mai multe evenimente, Cu toate acestea, oricare ar fi factorul declanșator, în cele din urmă LCP HI apar din cauza afectării circulației sangvine cerebrale și insuficienței de livrare a oxigenului spre creier [237].

Insuficiența datelor vizavi de aspectele fiziopatologice ale EN HI, în special legate de evenimentele din perioada postanoxică, este redată în lucrare. Și datele din literatură confirmă acest fapt. Unii autori au remarcat că fiziopatologia LCP HI este puțin înțeleasă, în ciuda unei liste de posibili factori de risc, cei mai mulți dintre care nu exprimă dovada unui rol cauzal primar, iar efectele fiziopatologice ale leziunii HI sunt complexe și evoluează în timp [14, 68]. În prezent, sunt în curs de cercetare mecanismele patogenetice din creierul mamiferelor care au suportat prejudicii neuronale în urma EN HI [21].

Privitor la particularitățile clinice și evolutive ale LCP HI, de asemenea există incertitudini vizavi de certificarea diagnosticului la sugari și la copiii de vârstă mică. În studiul nostru am încercat să aruncăm lumină asupra acestui compartiment important. Unii autori, cum sunt Kimberly A.A. et al., menționează că semnele și simptomele EN HI se dezvoltă treptat ca rezultat al eșecului de energie primară și secundară din HI, iar modalitățile de tratament-țintă de ameliorare a efectelor acestui proces patologic la n.n. de multe ori rămân limitate [12].

Rezultatele neurodezvoltării la distanță deseori exprimă ineficiența și insuficiența terapiilor aplicate în perioada acută a bolii. În studiul nostru au fost abordate opiniile privitor la terapiile neuroprotectoare prin prisma analizei FN (BDNF și CNTF). Autorii unui studiu menționează importanța terapiilor neuroprotectoare, vizând evenimentele din perioada de n.n. care duc la afectarea hipocampului, condiționând deficitul de memorie pe parcursul vieții [238]. FN ai creierului pot oferi un potențial de înțelegere a proceselor patologice care au loc în LCP HI, de asemenea, pot sugera idei despre intervenția terapeutică în diferite cazuri. Deosebit de importante sunt rezultatele studiilor biomedicale experimentale pe animale, care susțin că FN au efecte terapeutice neuroprotectoare în numeroase condiții patologice [41, 150, 230].

Factorii de risc prealabili cu rol în dezvoltarea tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la sugari și copii de vârstă mică asociați cu leziuni cerebrale perinatale. Kurinczuk J.J. et al. menționează că factorii potențiali de risc al LCP HI sunt modificabili și includ bolile materne, îngrijirea prenatală, infecțiile materno-fetale și aspectele managementului în perioada de naștere [19].

Conform studiului realizat de noi, factorii care au influențat sarcina au fost multipli, iar printre cei cu rol semnificativ în dezvoltarea EN HI, care au acționat anterior sarcinii, au fost următorii (în special în L_{1B} și L_{1C}): starea socioeconomică nesatisfăcătoare ($p<0,05$) și tabagismul ($p<0,001$).

Factorii antepartum, care au un rol la fel de important în starea de sănătate a viitorului copil, au cuprins: starea sănătății mamei în timpul sarcinii, prezența anemiilor ($p<0,001$), pielonefritelor ($p<0,001$), hipertensiunea arterială ($p<0,001$), urmând: hipotiroidia ($p<0,001$), epilepsiile ($p<0,05$) etc., cele mai multe cazuri înregistrându-se în L_{1C} (75%) și L_{1B} (63,5%); precum și evoluția sarcinii: gestoza timpurie ($p<0,001$), iminența de avort ($p<0,001$), gestoza tardivă ($p<0,001$) etc.

În studiul realizat, din cei 1370 de copii cercetați, 1036 (75,6%) au prezentat EN HI, dintre care 76,3% au realizat TR cu variate grade de severitate. Printre copiii cu EN HI au prevalat cei cu grad ușor de afectare – 30,8%, însă s-au întâlnit și copii cu grad sever de afectare – 22,2%, care ulterior au dezvoltat TR severe – 27%.

Potrivit datelor lui Yang T. et al., în caz de hipoxie prelungită mai mult de 18 minute, s-a înregistrat mortalitate în 100% cazuri. Apoptoza influențată de durata hipoxiei s-a soldat cu pierderi neuronale și contracararea celulelor hipocampice, ulterior cu disfuncții cognitive la distanță [239], date confirmate și de alți autori [68]. Disfuncțiile cognitive s-au depistat în cazul PC, EP, dar și la unii copii din studiu cu LCP de grad moderat, ca entitate separată.

Mai multe studii epidemiologice au identificat factorii sociodemografici adverși, condițiile materne și complicațiile prenatale asociate cu EN, aceste date indicând perioada antenatală ca fiind originea EN HI [55, 240].

Influența factorilor de risc prenatali este menționată într-un studiu de cohortă al lui Locatelli A. et al., care notifică legătura lor cu apariția EN (inclusiv obezitatea, diabetul zaharat, disfuncțiile tiroidiene, operația prin cezariană anterior sarcinii, preeclampsia, restricția de creștere fetală, volumul anormal de lichid amniotic și ritmul cardiac fetal anormal) [55]. Iar Boog G. menționează rolul leziunilor HI cerebrale antenatale și necesitatea documentării lor [16].

Conform studiului nostru, cele mai frecvente cauze care au contribuit la declanșarea leziunilor cerebrale au fost hipoxia intrauterină ($p<0,001$), asfixia postnatală ($p<0,001$), traumatismul perinatal ($p<0,001$), urmat de ruperea prematură a membranelor ($p<0,001$), patologiiile cordonului ombilical ($p<0,001$), patologiiile placentei ($p<0,01$), nașterea la vârstă critică ($p<0,001$), intervențiile laborioase în timpul travaliului ($p<0,001$), malpozițiile fetale ($p<0,001$), gemelările ($p<0,001$) etc. Hipoxia intrauterină s-a întâlnit mai frecvent (71,7%), comparativ cu asfixia postnatală (39,1%).

Frecvența înaltă a hipoxiei perinatale este demonstrată și în alte studii, rămânând una dintre principalele cauze de deces și complicații neurologice pe termen lung, care variază de la deficite comportamentale ușoare la cele severe, retard mental și/sau PC [68]. De asemenea, mai mulți autori menționează contribuția asfixiei la severitatea gradului EN, asfixia fiind cauză majoră de deficit de neurodezvoltare la sugari, astfel evocând necesitatea RMN cerebrale și o examinare histologică extinsă a placentei în astfel de cazuri [10, 241].

VG are o contribuție nu mai puțin importantă în apariția handicapului neuropsihic. În studiul nostru s-au întâlnit copii cu VG=37–38 săptămâni (10,7%) și cu VG >40 săptămâni (3,2%). Majoritatea din ei (94,7%) au prezentat probleme neurologice, ca și n.n. cu greutatea ponderală mică (2500–2900 grame) – 10,7%. De asemenea, unii autori sugerează că VG și greutatea mică la naștere influențează severitatea LCP HI, iar structura postlezională a creierului n.n. se va schimba considerabil în funcție de VG [48]. Borlongan C.V. și Weiss M.D. constată că EN apare la aproximativ 20 din 1000 de sugari la termen și în aproape 60% din prematuri. Iar 25% din supraviețuitori au handicap neuropsihic permanent, dificultăți de învățare sau EP [4].

Astfel, în studiul nostru, factorii antepartum au constituit 24%, intrapartum – 18,6%, iar cei asociați – 57,4%. Cei mai implicați factori cauzali, hotărâtori în dezvoltarea LCP HI, s-au aranjat în următoarea ordine: (1) hipoxie intrauterină ($p<0,000$), (2) patologiiile cordonului ombilical

(procidența, circulația etc., $p < 0,006$), (3) evoluția patologică a sarcinii (gestoza timpurie și cea tardivă, iminența de avort, toxemia gravidică etc., $p < 0,004$), (4) patologiile placentei (placenta praevia, placenta abruptio, polihidramnios) și ale membranelor (chorioamnionitis, ruperea prematură sau prelungită, $p < 0,000$) și (5) asfixia la naștere ($p < 0,003$). În cazul asocierii tuturor variabilelor, probabilitatea dezvoltării sechelelor neurologice este mare – de 99,7% ($RP = 0,997$). Datele se confirmă în studiul lui Locatelli A. et al., care descrie mai mulți factori de risc incriminați în EN HI la n.n. la termen, printre ei factorii antepartum (26%), intrapartum (22%) și cei asociați (44%) [55].

EN HI sunt responsabile de complicațiile neurologice în perioada de n.n., cum este AVCI perinatal. În studiul nostru, AVCI perinatal s-a întâlnit destul de frecvent (15,4%), iar 84 (52,5%; $95_{CI} 48,55-56,45$) din copii au fost diagnosticați tardiv. Autorii unui studiu remarcă că la n.n., spre deosebire de copilul mai mare sau adult, nu există semne clinice care permit clar un diagnostic prezumtiv de AVCI perinatal. Deseori recunoașterea se bazează pe date de neuroimagnostică [242]. Cu regret, neuroimagnostică n-a devenit un examen de rutină la toți pacienții cu EN.

Așadar, leziunile cerebrale sunt influențate de o multitudine de factori, care deseori se suprapun, iar starea copilului poate fi agravată pe fundal de imaturitate a creierului și în contextul complexității aspectelor patologice ale patologiei de bază [243].

Profilul factorului neurotrofic obținut din creier (BDNF) în tulburările reziduale ale sistemului nervos central la sugari și copii de vârstă mică. În unele studii de specialitate este apreciată importanța FN în dezvoltarea proceselor ischemice cu rol în afectarea țesutului creierului [41]. În studiul realizat de noi au fost evaluate nivelurile serice ale BDNF la copii cu variate grade de severitate. Nivelurile cele mai scăzute au fost înregistrate la copiii ce au suportat LCP HI de grad sever, care ulterior au dezvoltat deficite neurologice. Aceste rezultate au relaționat cu gradul de severitate a EN.

Mai multe studii discută importanța acestui factor în procesele de neurodezvoltare. Fujita K. et al. menționează că BDNF este important în supraviețuirea, întreținerea și diferențierea țesutului nervos, protejând creierul în condiții nefavorabile [117]. Astfel că, în caz de ischemie cerebrală, expresia normală a BDNF poate fi afectată. S-a observat că, în primele minute de ischemie, expresia crescută a FN și a receptorilor săi constituie o reacție de protecție naturală a creierului. Însă, cantitatea de BDNF se mărește numai în zona din penumbra ischemică [41]. Nivelul înalt al FN asigură regresul anomaliilor neurologice până la conservarea defectului morfologic, provocat de HI [230]. Cu toate acestea, ischemia cerebrală timp îndelungat poate să nu producă schimbări infarctice

[41]. Se menționează că în cadrul ischemiei cerebrale are loc afectarea neuromediatorilor, neuropeptidelor, citokinelor, factorilor trofici, hormonilor și receptorilor lor, care în mod obișnuit funcționează într-un sistem unificat. Interacțiunea unui sau mai multor componente ale acestui sistem se modifică în caz de HI, ceea ce determină dezintegrarea funcționării lor comune [230]. Un alt studiu experimental pe șoareci adulți a demonstrat că celulele endoteliale în striatumul ischemic produc BDNF, care promovează migrația neuronală (proces confirmat prin studiul imagistic) [244]. Faptul că în procesele ischemice se distrug proteinele condiționează un deficit al FN, argumentat de scăderea nivelului de ATP [14]. Luând în considerație rezultatele acestor studii și ale studiului nostru, deficitul de FN care se evidențiază în cadrul leziunilor cerebrale condiționează insuficiența asigurării trofice și duc la afectarea țesutului cerebral. Un alt studiu a confirmat această presupunere prin aprecierea nivelurilor scăzute de ARNm BDNF și NGF (factor de creștere) în grupul n.n. prematuri, sugerând un risc crescut de patologii vasculare, complicații în sarcină și tulburări de neurodezvoltare [152]. De asemenea, deficitul de BDNF în cadrul unei hipoxii poate induce pierderi de neuroni senzoriali în trunchiul cerebral în curs de dezvoltare, care afectează coordonarea, echilibrul, auzul etc. [149]. Descoperirile unui studiu indică rolul BDNF în promovarea metabolismului glucozei, iar expresia redusă a BDNF după ischemia cerebrală poate fi implicată în dezvoltarea intoleranței la glucoză [245]. Reglarea metabolismului glucozei în timpul ischemiilor cerebrale constituie unul dintre mecanismele patogenetice importante ale acestor boli. Se creează impresia că modificările structurilor cerebrale din traumatismele perinatale relaționează cu variațiile BDNF.

Studiul realizat de noi a confirmat această ipoteză. Modificările trofice ale țesutului cerebral sunt susținute de deficitul FN, care persistă în TR ale SNC, date confirmate prin niveluri scăzute ale BDNF la vârsta de 12 luni. Mai multe studii experimentale relatează implicarea BDNF în ameliorarea proceselor trofice [246], participând la formarea fibrelor noi, la dezvoltarea de sinapse noi și de neuroni [41, 247]. În studiul prezent, rolul trofic al BDNF poate fi argumentat prin creșterea nivelurilor lui odată cu vârsta în grupurile de copii investigați. Analizând expunerile autorilor referitor la importanța BDNF, sugerăm implicarea lui în procesele de neurodezvoltare, ameliorând funcțiile motorii și cognitive.

Nivelurile scăzute ale BDNF (obținute în cadrul studiului) la copiii cu leziuni cerebrale confirmă sugestiile noastre despre rolul BDNF în neurodezvoltare. Cu cât nivelurile BDNF sunt mai scăzute în raport cu grupul de control, cu atât gradul de suferință al funcțiilor creierului este mai

sever. Rezultatele obținute și sinteza informației prezente în datele de literatură confirmă faptul că BDNF reprezintă un biomarker important de apreciere a gradului de suferință a SNC, dar și a nivelului de dezvoltare neuropsihică a copilului. Variații mari ale concentrațiilor BDNF au fost observate și la pacienții cu PC în dinamica vârstei, ceea ce argumentează intensitatea crescută a proceselor neuroplastice la ei.

În urma analizei nivelurilor serice ale BDNF s-au constatat valori scăzute la copiii cu tulburări motorii. Unii autori sugerează că BDNF poate juca un rol important în realizarea controlului asupra funcției motorii, acesta fiind implicat în reglarea transmisiei glicinerge în motoneuroni, totodată participând la integrarea informațiilor din măduva spinării, și determină sensibilitatea motoneuronilor [143]. Aceste rezultate confirmă importanța BDNF în mecanismele patogenetice ale bolilor neuronului motor, precum și necesitatea administrării BDNF în aceste boli.

Ținta mai multor studii este de a găsi terapii care pot fi utilizate cu scop de neuroprotecție împotriva leziunilor cerebrale într-o manieră farmacologică profilactică. Într-un studiu experimental pe culturi de animale (cu ischemie indusă) se sugerează că BDNF este responsabil de neuroprotecție în hipocamp și cortexul cerebral [248]. Nivelurile serice scăzute ale BDNF la copiii cu leziuni cerebrale, în comparație cu copiii „practic sănătoși”, în special la cei cu forme severe, argumentează necesitatea administrării remediilor farmacologice care măresc expresia lui în creier. Unele studii sugerează că valorile BDNF variază în funcție de condițiile demografice, iar la femei concentrațiile în sânge ale BDNF sunt semnificativ mai mari decât la bărbați [249]. Acest lucru a fost observat și în studiul nostru. Băieții (63,8%) au fost mai afectați, comparativ cu fetițele (36,2%), iar nivelurile BDNF au fost mai scăzute la băieți. Luând în calcul aceste opinii, administrarea FN poate stimula funcția neuronilor lezați și neurogeneza, ameliorând abilitățile afectate.

Valori scăzute ale BDNF au fost constatate și la copiii cu TC, TAH, TLC din studiul nostru, în comparație cu cei „practic sănătoși”, ceea ce semnifică rolul lui nu numai în formarea deficitelor neurologice severe, dar și a celor ușoare. Schober M.E. et al. subliniază că prejudiciul creierului la pacienții pediatrici este principala cauză de deces și invaliditate la copiii între 1 și 14 ani, care se soldează cu dizabilități neurologice legate de afectarea învățării și a memoriei. Acestea sunt asociate cu niveluri scăzute ale BDNF, prin afectarea structurilor hipocampice, bogate în BDNF. Autorii subliniază importanța lui în întreținerea atenției și memoriei [235]. De asemenea, și alți autori sprijină ideea privind implicarea BDNF în dezvoltarea neurocognitivă umană [250]. Studii experimentale pe șobolani au demonstrat că perturbarea activității dependente de BDNF afectează

potențarea pe termen lung în hipocamp, mecanisme asociate cu tulburări comportamentale și alte tulburări psihiatrice [158].

Rezultatele studiului nostru privind nivelurile serice scăzute ale BDNF la copiii cu TC și TAH (crescute comparativ cu alte entități patologice, de ex. PC, EP, însă nu depășesc valorile înregistrate la copiii „practic sănătoși”) confirmă rolul lui în procesele de mediere a comportamentului și a funcțiilor cognitive. Creșterea valorilor odată cu vârsta confirmă implicarea lui în ameliorarea funcțiilor dereglate la copiii cu leziuni cerebrale. Aceste rezultate sunt confirmate de unii autori, care presupun implicarea BDNF în etiopatogenia ADHD sau TAH. Însă cercetătorii propun investigații suplimentare ale tulburărilor cognitive, studii neuropsihologice într-un eșantion mai mare de copii, care ar putea fi utile pentru clarificarea rolului BDNF în această boală [153]. Alte studii s-au axat pe rolul BDNF în susținerea proceselor de dezvoltare neuropsihică [251] la copiii care au suportat LCP HI [252, 253]. Nivelurile scăzute ale BDNF la copiii cu retard mental din studiu sugerează riscul dereglărilor psihiatrice la ei la vârsta de adult. Astfel, BDNF este critic necesar pentru dezvoltarea normală a SNC la copil. Iar scăderea semnificativă a nivelurilor serice ale BDNF este primul indiciu al prezenței modificărilor structurale cerebrale ireversibile.

Aprecierea unor valori scăzute ale BDNF la pacienții cu vârsta de 1–3 luni cu leziuni cerebrale confirmă insuficiența mecanismelor de neurodezvoltare. În aceste cazuri nu se exclude riscul dezvoltării EP. Pe lângă toate, mecanismele exacte de acțiune a BDNF rămân neclare. Iar la bolnavii cu EP, la vârsta de 12 luni, are loc o eliberare crescută (cu 25%) a acestui factor, în comparație cu 1–3 luni, dar și cu alte grupuri de pacienți, valorile absolute rămânând scăzute față de copiii „practic sănătoși”. Aceste date oferă un potențial de înțelegere a mecanismelor de acțiune a BDNF în EP și de importanță terapeutică pe viitor.

Referitor la EP, opiniile privind corelațiile cu BDNF sunt controversate. Unii autori leagă EP de polimorfismul genic al BDNF. S-au investigat concentrațiile serice ale BDNF în EP, comparativ cu loturile „practic sănătoși”. Niveluri scăzute ale BDNF au fost apreciate la adulții cu EP [142]. Un alt studiu, realizat recent pe pacienți cu EP focală, arată că BDNF este localizat în zonele implicate în epileptogeneză. Rezultatele au indicat o posibilă asociere cu genotipul C270T al genei BDNF la copiii cu EP posttraumatică. Variațiile în gena BDNF pot modifica funcțiile și efectele proteinei BDNF. Autorii sugerează că alela T a genei BDNF influențează pro-BDNF, scăzând concentrația BDNF-matur. Nivelurile scăzute ale BDNF-matur pot reduce protecția neuronilor din mediul toxic. Activitatea extracelulară a pro-BDNF poate contribui la dezvoltarea EP cronice [159].

Autorii unui studiu experimental pe modele de șobolani cu EP de lob temporal presupun că BDNF ar putea juca un rol critic în dezvoltarea EP. Studiul a stabilit o creștere a semnalizării BDNF/TrkB privind dezvoltarea progresivă a crizelor hipocampice și a sugerat importanța cercetărilor viitoare pentru prevenirea mecanismelor epileptogenezei în populațiile de copii cu risc [254]. Studiile recente sugerează reglementarea BDNF pentru inhibarea epileptogenezei [255] și inițierea studiilor de perspectivă pentru cercetarea influenței BDNF/TrkB în creierul normal, precum și în cel epileptic [256].

Luând în considerație mecanismele de acțiune a BDNF și concentrațiile serice scăzute la bolnavii cu leziuni cerebrale, sugerăm necesitatea administrării acestuia la etapele incipiente ale bolii. Probabil că creșterea semnificativă a valorilor BDNF la bolnavii cu EP indică rolul său reglator și neuroprotector în această boală, pe de o parte, iar pe de alta, afectarea integrității barierei hemato-encefalice și inițierea unui proces autoimun în această maladie. Creșterea nivelurilor BDNF odată cu vârsta argumentează implicarea lui în procesele de maturizare a creierului și a funcțiilor cognitive la copiii sănătoși, dar și la cei cu leziuni cerebrale perinatale și tulburări reziduale.

Importanța factorului neurotrofic ciliar (CNTF) în tulburările reziduale ale sistemului nervos central la sugari și la copii de vârstă mică. Studiile recente afirmă rolul neuroprotector al CNTF împotriva mai multor condiții patologice, inclusiv a insuficienței metabolice, prin remodelarea metabolismului creierului și scăderea concentrațiilor metaboliților neuronali (N-acetil-aspartat, N-acetil-aspartil-glutamat și glutamat), dar și în condiții normale [165]. Aceste rezultate sunt importante pentru a înțelege cum are loc implicarea CNTF în mecanismele de întreținere a funcțiilor creierului.

În studiul nostru am apreciat nivelurile serice ale CNTF la copiii cu LCP. Au fost stabilite concentrații scăzute în valori absolute ale CNTF la vârsta de 1–3 luni la copiii cu dereglări neuropsihice, în special cu deficit motor. O creștere semnificativă a concentrațiilor serice ale CNTF s-a determinat la 12 luni (până la 29,9%), dovadă de implicare a CNTF în procesele de neurodezvoltare.

Mai multe studii menționează implicarea CNTF în procesele de neurodezvoltare. Autorii unui studiu sprijină ipoteza de participare a CNTF/CNTFR α în procesele de germinare neuronală printr-un mecanism paracrin dependent de astrocite [164]. Kang S.S. et al. au studiat implicarea CNTF în reglementarea neurogenezei și contracararea inflamației în ischemiile cerebrale induse. Autorii

sugerează administrarea preparatelor farmacologice endogene (CNTF), ceea ce ar putea fi o strategie bună terapeutică pentru substituția celulelor lezate după AVCI [171].

Nivelurile semnificativ scăzute ale CNTF la copiii din studiul nostru, care au suportat LCP HI, sugerează prezența la ei a tulburărilor neuropsihice și motorii și necesitatea administrării CNTF exogen în termene rezonabile, ceea ce va contribui la profilaxia TR minore și majore.

Analiza strategiilor terapeutice cu CNTF cu scop de prevenire a tulburărilor cognitive a fost efectuată într-un studiu experimental pe șoareci. S-a confirmat rolul CNTF și peptidei 6c (corespunde după structură cu CNTF) asupra neurogenezei și plasticității neuronale în hipocamp, ameliorând memoria [105].

Înțelegerea variabilității nivelurilor scăzute ale CNTF la pacienții cu leziuni cerebrale cu diferit grad de severitate ne va permite să găsim soluția unor intervenții terapeutice la etape timpurii. Dezvoltarea TR minore și majore la acești pacienți este direct corelată cu insuficiența proceselor de maturare și de neurodezvoltare, care se exprimă prin concentrații serice scăzute ale CNTF. Este important a administra preparatele care măresc expresia CNTF la toți copiii cu LCP HI la etape timpurii ale bolii. Aceste deziderate sunt confirmate într-un alt studiu efectuat asupra copiilor cu tulburări motorii [257].

Majorarea excesivă a valorilor absolute ale CNTF la copiii cu tulburări motorii confirmă implicarea lui nu numai în procesele de neurodezvoltare, ci și în cele de dezvoltare fizică generală, prin susținerea sistemului osteomuscular. În studiul lor, Garcia N. et al. susțin că CNTF și CNTFR α au efecte trofice și de întreținere a mai multor tipuri de neuroni periferici și centrali, dar și a neurogliei și a celulelor din afara sistemului nervos (mușchilor) [167]. Implicarea CNTF în reglementarea legăturii musculoosose a fost studiată de Johnson et al. Autorii au demonstrat că celulele musculare secretă abundant mai mulți factori, însă numai CNTF are capacitatea de a suprima funcția osteoblastului și expresia genelor într-un mod similar cu mediul condiționat miotubular. Acest lucru sugerează că CNTF este un inhibitor de miokine pentru osteoblaste [169].

Luând în considerație rezultatele din literatură analizate și rezultatele studiului nostru (niveluri semnificativ scăzute ale CNTF la copiii cu leziuni cerebrale de gradele mediu și sever), sugerăm necesitatea administrării preparatelor care întrețin funcțiile trofice ale SNC cu scop profilactic în caz de suspectare a suferinței hipoxice intrauterine și în etape timpurii ale LCP HI. Unii autori susțin că administrarea CNTF-coloagen într-un model experimental pe culturi de celule promovează supraviețuirea, migrația, proliferarea și diferențierea celulelor neuronale stem/precursoră după

prejudiciul SNC, care deseori se soldează cu formarea cavitațiilor. Acest sistem poate fi folosit pentru a spori micromediul în zona lezată a SNC [166].

La pacienții cu LCP HI cu vârsta de 1–3 luni, în studiul realizat de noi, valorile circulante ale CNTF sunt semnificativ scăzute și corelează cu dezvoltarea PC, EP și a altor dizabilități, ceea ce explică afectarea proceselor de neurodezvoltare la acești copii. În acest context, CNTF se prezintă drept biomarker lezional al SNC. Însă creșterea intensă a CNTF în evoluția vârstei (la 12 luni), în special la copiii cu PC și EP, explică implicarea lui activă în procesele de neurorecuperare și nu exclude faptul că la vârsta de 5–10 ani la aceștia valorile CNTF vor fi majorate. Un studiu recent, realizat pe pacienți cu PC (cu vârsta de 5–10 ani), a stabilit niveluri înalte și diferențe semnificative între valorile serice ale CNTF la pacienții cu EP și PC, în comparație cu copiii sănătoși [173]. Rezultatele unui studiu au arătat implicarea CNTF în diferențierea spontană a celulelor stem neuronale, ameliorând procesele de diferențiere neuronală și de neurogeneză [162], ceea ce ar putea reprezenta o strategie terapeutică valoroasă în tratarea tulburărilor neurologice [163]. Tratamentele cu CNTF exogen oferă un potențial de protecție împotriva leziunilor SNC și protejează neuronii striati în mai multe modele de leziuni neuronale sau boli, printre ele și tulburările motorii și/sau PC. Studiile de viitor urmează să aprecieze efectele CNTF, în special asupra TR (PC și EP). Se sugerează administrarea CNTF cu scop de profilaxie a crizelor epileptice [258].

Studii de perspectivă asupra factorilor neurotrofici. Studiile 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.

În studiul nostru, niveluri serice semnificativ scăzute ale BDNF și CNTF au fost determinate la copiii cu forme medii sau severe ale LCP, care au corelat cu tulburările motorii, comportamentale, manifestările epileptice, traseele EEG patologice, tablourile imagistice anormale etc. Prezentul studiu sugerează că BDNF și CNTF pot fi markeri importanți ai leziunii neuronale, de apreciere a gradului de severitate și a prognosticului LCP HI și TR ale SNC. Astfel, în funcție de gradul de afectare a țesutului nervos, concentrațiile serice ale BDNF și CNTF vor fi variate. Acestea cresc semnificativ, dar în proporție inversă, vizavi de gradul de severitate a leziunii, către finele primului an de viață. Copiii care au suportat EN în perioada neonatală vor prezenta concentrații serice scăzute de BDNF și CNTF, comparativ cu cei „practic sănătoși”. Nivelurile FN rămân semnificativ scăzute la 12 luni în cazul deficitelor neuropsihice și motorii și în crizele epileptice recurente. Conchidem

deci că perturbarea sintezei FN reprezintă argumentul dereglării proceselor de maturizare a țesutului nervos la copiii cu leziuni cerebrale. De asemenea, nivelurile scăzute ale BDNF (<790 pg/mL) și CNTF (<5,9 pg/mL) la vârsta de 1–3 luni pot avea o valoare predictivă în aprecierea sechelelor neurologice la distanță. Analizând FN (BDNF și CNTF), putem presupune că procesele de neurorecuperare la copiii cu LCP HI sunt dereglate (*vezi anexa 17*).

Studiile experimentale asupra FN confirmă rolul lor primordial în evoluția dezvoltării ontogenetice ca susținători ai supraviețuirii și diferențierii neuronilor. Printre primii autori care au studiat rolul BDNF și CNTF în promovarea proceselor de neurogeneză și în reducerea volumului leziunii după infarctul cerebral, au fost Hossmann A.K. et al. [259]. Deosebit de importante sunt rezultatele studiilor biomedicale experimentale pe animale, care susțin că FN au efecte terapeutice neuroprotectoare în numeroase condiții patologice ale creierului, despre care am discutat anterior, însă desfășurarea multor procese neuroimune din creierul uman care a suportat leziuni cerebrale rămâne sub semnul întrebării.

Algoritmul de conduită a copiilor cu tulburări reziduale ale sistemului nervos central ca urmare a leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice. Diverse evenimente care pot acționa în perioadele ante-, intra- și postnatală contribuie la afectarea sistemului nervos al fătului și n.n., generând leziuni cerebrale structurale care se modifică considerabil în funcție de VG. Consecințele patologiei perinatale se vor resimți odată cu vârsta și vor fi determinate de dereglări neurologice, cel mai frecvent apărute din cauze HI, ocupând primele locuri în patologia cerebrală [24, 177].

Conform studiului nostru (retrospectiv), cauzele EN au fost diverse și variabile, cele mai frecvente fiind HI, urmate de alte cauze. EN este o manifestare clinică neonatală în care are loc dezorganizarea funcției cerebrale. Se menționează lipsa unei definiții universale convenite pentru EN, în special pentru una dintre formele EN – EHIP [19]. EHIP este cea mai frecventă cauză de leziuni cerebrale neonatale de origine anoxică, care apare până, în timpul sau după naștere, iar hipoxia este o formă comună de stres intrauterin, în care fătul este supus unui stres prelungit hipoxic de variate cauze, cu urmări severe, precum decesul și sechelele neurologice grave [260].

Confirmarea diagnosticului de TR impune cercetări ale cauzelor implicate în dezvoltarea LCP HI. În studiul nostru au fost apreciate variabilele implicate în declanșarea EN, printre care enumerăm: evoluția patologică a sarcinii (gestoza timpurie, gestoza tardivă, nefropatia, preeclampsia), hipoxia intrauterină, patologiiile placentei (placenta praevia, placenta abruptio, polihidramnios) și ale membranelor (ruperea prematură sau prelungită a membranelor,

chorioamnionitis), patologia cordonului ombilical, asfixia la naștere etc. În unele cazuri, variabilele s-au suprapus, măbind riscul dezvoltării TR ale SNC până la 99,7% (RP+=0,997). Analiza diagnozelor etiologice a arătat că atât factorii antepartum, cât și cei intrapartum au fost implicați în dezvoltarea EN.

Aspectele patogenetice ale EN HI trezesc permanent discuții aprinse și ridică probleme majore de diagnostic și de tratament [72]. Studiul nivelurilor serice ale FN (BDNF și CNTF), apreciate la copiii cu leziuni cerebrale din studiul nostru, este o direcție prioritară în acest domeniu și argumentează importanța ei. Kimberly A.A. et al. precizează că, deși majoritatea evenimentelor patologice care stau la baza EN HI apar ca rezultat al afectării FSC și livrării insuficiente de oxigen către creier, efectele fiziopatologice ale acestei condiții sunt complexe și evoluează în timp [12]. Autorii unui studiu experimental au constatat că efectele nocive ale hipoxiei materne sunt direcționate asupra receptorilor glucocorticoizilor și a proteinelor din creierul fetal și hipocampusul neonatal, ceea ce afectează neuroprotecția [260].

Simptomele clinice ale copilului cu EN sunt polimorfe. Multe dintre aceste simptome au fost observate la copiii din grupurile de studiu (Tabelul A12.1, *vezi anexa 12*). Polimorfismul clinic al EN se caracterizează printr-o stare de conștiență anormală, dificultăți respiratorii, convulsii, reflexe anormale, tonus muscular anormal, activitate paroxistică, dificultăți în alimentare [218, 261].

Conform studiului realizat de noi, 40,2% din copiii cu LCP HI au dezvoltat convulsii neonatale. Copiii cu EP s-au înregistrat din cei cu grad moderat (21,3%) și sever (57,6%), parte din ei fiind diagnosticați cu crize neonatale. Unele studii menționează prezența convulsiilor la n.n. la termen, exprimate printr-o mare varietate de crize: subtile, clonice, tonice, mioclonice, focale, multifocale, generalizate [262]. Deși se folosesc cele mai eficiente metode de tratament, EN cauzează tulburări de neurodezvoltare, cu consecințe grave, uneori PC și EP [263], care se întâlnesc la 20–40% din supraviețuitori [52]. În alt studiu s-a constatat că 25% din n.n. cu convulsii neonatale au dezvoltat EP, iar copiii cu LCP severe au avut mai multe șanse de a dezvolta EP [264], comparativ cu cei cu un prejudiciu ușor sau moderat [265]. De asemenea, se menționează că copiii cu convulsii electrografice și leziuni cerebrale severe au un risc ridicat de neurodezvoltare patologică, inclusiv EP [266].

În studiul efectuat de noi s-a confirmat că gravitatea EN și durata leziunii HI au avut un impact major asupra neurodezvoltării. TR s-au dezvoltat în 76,3% cazuri: TR minore – în 42,4%, iar TR majore – în 33,9% cazuri, fiind reprezentate de PC (26,3%), EP total (23,3%), EP forma pură

(7,6%). 52,3% din EP au fost diagnosticate la copiii cu convulsii neonatale în anamneză. Retardul în dezvoltarea neuropsihică s-a înregistrat în 33,9% cazuri, ceea ce corespunde cu datele din literatură. Rezultatele EEG neonatale nu au semnificație statistică, deoarece în perioada de n.n. nu s-au efectuat la toți copiii, ca și RMN, care nu s-a efectuat la niciun copil n.n. Cu toate acestea, unii autori susțin că există un număr insuficient de instrumentele pentru diagnosticarea precisă și predicția rezultatelor neurodezvoltării, în ciuda disponibilității neuroimagingului și a testelor neuropsihologice. Oricum, autorii au determinat o relație între concluziile RMN/EEG și rezultatele clinice. S-a sugerat importanța traseelor EEG la 24 și 72 de ore după naștere, ca variabile importante pentru predicția rezultatelor la distanță [7].

Gradul de exprimare a dereglărilor reziduale a corelat cu gradul de severitate a EN HI. În studiul nostru, 63,3% dintre copiii cu grad ușor al EN au fost diagnosticați cu TR minore. Printre cei cu grad moderat al EN au fost diagnosticate TR minore (47,1%) și TR majore (23,5%). Aceste rezultate corespund datelor din literatură. Unii autori sugerează că sugarii cu EN ușoară sau moderată pot avea dificultăți de învățare și de memorie în copilărie mai târziu. Dificultățile au fost găsite în domeniile de lectură, scriere și matematică. Se sugerează rate crescute de hiperactivitate și autism la copiii cu EN moderată [24]. Alți autori au apreciat manifestările clinice în ansamblu, în special ale PC, axându-se pe supravegherea evolutivă și depistarea simptomelor clinice în etape timpurii [242, 267, 268]. O atenție deosebită se acordă recunoașterii timpurii a crizelor epileptice, dar și mai important – a crizelor obscure și a fenomenelor paroxistice neepileptice [215, 269, 270, 271]. Importanța diagnosticului timpuriu al problemelor neuropsihice este discutată pe larg de autori [75, 272]. Consecințele neurologice corelează cu nivelul de asistență medicală acordat nou-născutului îndată după naștere, în special, celor 10% care necesită un oarecare ajutor, pentru a obține stabilitate cardiorespiratorie [273].

Evaluarea clinică și a diagnosticului cronologic la copiii cu LCP HI din studiu a fost efectuată cu utilizarea testărilor Denver II și Amiel-Tison și Gosselin, care s-au dovedit a fi eficiente din punctul de vedere al complexității (vezi anexa 3, 4). Diferiți autori recomandă examene-screening și diverse probe de apreciere a gradului de afectare a SNC și a posibilelor complicații [47, 222, 274].

Azzopardi D. et al. recomandă un management clinic al copilului cu EN HI care să includă gestionarea mai multor domenii pentru confirmarea diagnosticului [218]. Scanarea craniană cu ultrasunete rămâne utilă la copiii cu suferințe hipoxic-ischemice pentru definirea modelului de leziune, dar și pentru prognosticul pe termen lung. Într-un alt studiu este subliniată importanța

testelor neurofiziologice, inclusiv EEG de amplitudine integrată, markerii biochimici, și a scanării neuroimagistice, pentru evaluarea prognosticului și predicția rezultatelor pe termen lung [275].

Neuroimagistica a devenit mult mai importantă în evaluarea EN și poate furniza informații privind tipul și sincronizarea leziunilor cerebrale. Dovezi despre utilitatea RMN pentru confirmarea diagnozei și evaluarea prognosticului sunt oferite în studiul realizat de noi (614 copii). Modificările imagistice la copiii din studiu au corelat cu simptomele clinice și manifestările neurologice, precum și cu concentrațiile serice scăzute ale FN (figura 5.19). Mai multe studii susțin importanța RMN cerebrale efectuate în a doua săptămână de viață ca predictor important pentru prognosticul neurologic la sugarii cu EN [178, 204, 233, 276]. Savanții propun ameliorarea metodelor predictive și găsirea unor biomarkeri, pentru o mai bună cercetare a prognosticului EN HI [36].

Rezultatele EEG de asemenea au valoare predictivă pentru prognosticul TR. În studiul realizat de noi, modelele EEG anormale, cum sunt suprimarea traseului (burst suppression) sau voltaj scăzut (low voltage), au persistat mai mult de 24 de ore după naștere în 3,8% cazuri, fiind asociate cu un rezultat neuropsihic sever (82,1%) la copiii din L_{1C}, care prezentau astfel de trasee. La fel, examinările EEG au fost importante pentru monitorizarea activității bioelectrice cerebrale la bolnavii cu EP (23,3%). Studii recente argumentează necesitatea monitorizării EEG la pacienții care au suportat EN. Merchant N.M. și Azzopardi D.V. menționează că evaluarea neurofiziologică la n.n. cu EN este utilă și are valoare predictivă în primele 24 până la 48 de ore de la naștere, în timp ce RMN este informativă mai târziu [275]. Evaluarea neurofiziologică și cea neuroimagistică trebuie să devină examene de rutină la copiii care au suportat leziuni cerebrale, pentru formularea prognosticului la distanță și furnizarea dovezilor cu privire la siguranța și eficacitatea tratamentului [277]. La pacienții cu tulburări motorii, explorările electrofiziologice sunt importante cu scop de diagnostic diferențiat [278].

Așadar, diagnosticul clinic al TR ale SNC ca rezultat al EN HI se întemeiază pe mai multe criterii, două cele mai importante fiind dovezile de depresie cardiorespiratorie și neurologică, precum și dovezile de compromis hipoxic acut cu acidemie după naștere [21]. Unii autori menționează că în multe țări, în special în țările cu economia insuficient dezvoltată, uneori este dificil de evaluat acidemia fetală sau neonatală. Iar în perioada imediat postpartum, când resuscitarea este în desfășurare, nu este posibil de determinat dacă complicațiile apărute sunt secundare HI sau altor condiții, cum ar fi infecția fetală maternă sau o boală metabolică [25]. În cele mai multe cazuri, investigațiile suplimentare sunt justificate pentru a sprijini diagnosticul LCP HI și

al sechelelor acestora. Cu scop de ameliorare a diagnosticului leziunilor cerebrale urmate de TR, este esențială evaluarea clinică, neuropsihologică, electrofuncțională și imagistică, dispanserizare și tratament și este propus un algoritm de conduită a pacienților cu LCP HI (vezi anexa 18).

Pacienții diagnosticați cu PC trebuie să fie urmăriți pe parcursul vieții [279, 280], conform unui program stabilit (vezi anexa 20). Totodată, evaluarea bolnavilor cu EP trebuie să includă anchete video-EEG și examenul imagistic, pentru aprecierea farmacorezistenței [281]. În caz de necesitate, este indicată consultația neurochirurgului. EP este supravegheată conform indicațiilor individuale (frecvența crizelor, eficiența tratamentului etc.) (vezi anexa 21). Totodată, și pacienții cu TR minore au nevoie de supraveghere, consiliere psihologică și ședințe logopedice (vezi anexa 19).

Strategii neuroprotectoare în optimizarea managementului terapeutic al tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central. TR se dezvoltă deseori ca o consecință a EN și constituie una dintre problemele primordiale ale pediatriei, în general, și ale neurologiei pediatrice, în particular. Pentru prognosticul TR contează gravitatea procesului lezional la naștere, precum și rapiditatea și corectitudinea manevrelor terapeutice efectuate. În ultimii ani se acordă o atenție deosebită fazei latente ca „*fereastră de oportunitate*” și „*neuroprotecție secundară*” prielnică în inițierea strategiilor neuroprotectoare, menite să întrerupă procesul de moarte celulară care apare în timpul fazei finale a LCP. Strategiile neuroprotectoare sunt necesare pentru a reduce daunele neurologice și a îmbunătăți prognosticul EN. În ultimii ani, cu acest scop este promovată hipotermia terapeutică [15, 282]. Se sugerează că nivelul seric de lactat crescut în urma hipotermiei terapeutice și rezultatele anormale ale RMN cerebrală se pot asocia cu un prognostic prost de neurodezvoltare [21]. Mai multe studii discută efectele benefice și cele secundare în urma răcirii totale a corpului [15, 283]. Unele lucrări analizează potențialul de viitor al strategiilor neuroprotectoare la copiii care suferă de hipoxie.

În plus, alături de hipotermie, managementul clinic terapeutic al sugarului cu EN HI trebuie să includă gestionarea disfuncțiilor multiorganice, obținerea și documentarea detaliată a informațiilor clinice necesare pentru confirmarea diagnosticului și suportul în consilierea și sprijinul familiei [218]. Perlman J.M. et al. remarcă corectitudinea resuscitării și a terapilor de urgență la copiii cu probleme neonatale pentru dezvoltarea ulterioară [273]. Alți autori subliniază că, deși există și alte metode de tratament al EN HI, printre care se numără: anticonvulsivantele, antioxidanții, blocantele canalelor de calciu, corticosteroizii, restricția de lichide, tratamentul cu oxigen hiperbaric, hiperventilația, suportul cu inotrope, sulfatul de magneziu, manitolul, antagoniștii de opioace și

reanimare, totuși hipotermia terapeutică are cea mai puternică influență neuroprotectoare [284, 293, 295]. Majoritatea tratamentelor emergente țină susțin ameliorarea eșecului de energie secundară. Cu toate acestea, sunt în curs de investigații experimentale și clinice multe modele de terapii neuroprotectoare, inclusiv: osteopontin, interferon beta, c-Jun N-terminal kinases, barbiturate cu scop profilactic, melatonin, edaravone, erythropoetin, allopurinol, xenon, topiramate, magnesium sulfate, epogen, progesteron, estrogen, terapia cu celule stem, BDNF, CNTF etc. [12, 15, 70, 116, 148, 230, 262, 285, 294]. Condiția cea mai favorabilă pentru remedierea patologiilor neurologice sechelare este acordarea ajutorului de urgență corect în perioada acută a LCP HI și ameliorarea maturizării fibrelor nervoase în perioadele timpurii ale bolii. Aprecierea particularităților ontogenetice la copiii cu LCP HI se bazează pe realizările contemporane din domeniul neuroștiințelor, axate pe studiul FN și al altor markeri importanți ai SNC. Consecințele EN, în majoritatea cazurilor, sunt influențate de diagnosticul întârziat și de ineficiența tratamentului timpuriu.

Cu toate acestea, sunt necesare cercetări suplimentare, pentru a înțelege mai bine impactul pe termen lung al tratamentelor experimentale și rezultatele combinațiilor terapeutice la copiii cu EN [12]. Cu regret, se inițiază tot mai puține studii de acest gen. De exemplu: au fost pe larg discutate terapiile celulare. Există studii-pilot privind celulele stem și FN ca potențial terapeutic pentru prevenirea sechelelor neurologice [166, 207]. Studiile experimentale asupra FN confirmă rolul lor primordial în evoluția ontogenetică ca susținători ai supraviețuirii și diferențierii neuronilor. Deosebit de importante sunt rezultatele studiilor biomedicale experimentale pe animale, care demonstrează că FN au efecte terapeutice neuroprotectoare în numeroase condiții patologice ale creierului [117]. În leziunile ischemice masive ale creierului, însoțite de un deficit brut de energie, securitatea trofică și plasticitatea țesutului nu sunt suficiente pentru a salva celulele lezate [41, 106]. Afectarea creierului în etape timpurii determină reorganizarea funcțională cerebrală, care acționează pentru a susține o rată stabilă de dezvoltare de-a lungul timpului [73]. Mai multe grupuri de cercetări experimentale și clinice au demonstrat rolul FN (BDNF, CNTF) în protecția semnificativă a creierului împotriva leziunilor HI, în prevenirea atrofiilor și susținerea funcțiilor neuronilor și a celulelor stem neuronale, ceea ce confirmă necesitatea administrării lor în leziunile cerebrale perinatale. Nivelurile scăzute ale FN (BDNF și CNTF) la copiii cu LCP HI în evoluția vârstei, în comparație cu copiii „practic sănătoși”, argumentează aceste viziuni.

Kolb B. și Teskey G.C., în baza unui studiu experimental, evocă conceptul fundamental în domeniul urgențelor de reabilitare și de plasticitate a creierului – teoria de organizare a morfologiei neuronale după un prejudiciu neuronal pe tot parcursul vieții. Ei susțin că, deși funcționarea și organizarea creierului în întreaga viață este o constantă, totuși există o variabilitate remarcabilă a lui. Această variabilitate reflectă capacitatea creierului de a-și modifica structura și funcțiile sale la diversitatea perturbărilor mediului, inclusiv la un prejudiciu de durată. Plasticitatea creierului relaționează cu schimbările SNC la mai multe niveluri, începând de la fenomenele moleculare, cum sunt modificările în expresia genelor. Pe modele animale s-au demonstrat diferențe în expresia genelor, arborizarea dendritică, formarea sinaptică și densitatea coloanei vertebrale etc. în creierul imatur, comparativ cu creierul adulților [243]. Unii autori au sugerat ideea că creierul mai tânăr are o capacitate mai mare de recuperare după un prejudiciu [286]. Se susține stimularea transcraniană cu curent continuu pentru ameliorarea performanțelor cognitive [287].

Deși acești factori sunt relevanți și în LCP, creierul imatur este un sistem extrem de dinamic, ce rezultă în mecanisme de recuperare diferite. La vârstele de n.n. și de sugar, creierul este cel mai vulnerabil din punctul de vedere al troficității neuronale, grație particularităților de vârstă. În schimb, subiecții cu leziuni cerebrale pot oferi perspective asupra dezvoltării plasticității de la naștere până la vârsta de maturizare completă a SNC. Această concluzie a fost făcută și în studiul nostru, pe baza cercetării concentrațiilor serice ale FN (BDNF și CNTF) la copiii cu leziuni cerebrale. Administrarea acestor factori va promova troficitatea neuronală, având efecte de contracarare a leziunilor creierului și de susținere a proceselor de neurodezvoltare. Înțelegerea acestor mecanisme ne va permite să obținem succese în dezvoltarea, reglementarea și susținerea noilor strategii terapeutice neuroprotectoare, care pot fi benefice pentru tratamentul copilului cu LCP HI și TR ale SNC.

Anumite tipuri de exerciții fizice au mărit de trei ori sinteza BDNF în creierul uman, îmbunătățind astfel funcțiile cognitive [247, 288]. Intensitatea antrenamentelor fizice corelează direct cu nivelurile plasmatice ale BDNF la tinerii indivizi sănătoși. Mai mult decât atât, s-a constatat că un nivel moderat de activitate fizică a persoanelor cu leziuni cerebrale crește semnificativ nivelurile plasmatice ale BDNF [116]. Exercițiile fizice produc numeroase beneficii pentru sănătatea mentală, îmbunătățind funcționarea neuropsihică. Aceste date confirmă necesitatea indicării exercițiilor fizice active prin joc și a kinetoterapiei la copiii cu LCP HI.

Există puține studii experimentale și clinice referitor la administrarea CNTF, cu scop de ameliorare a funcțiilor cerebrale (cognitive și motorii). În schimb, studiile existente sunt destul de convingătoare [166, 167]. Rolul CNTF în întreținerea supraviețuirii neuronului motor și potențialul lui în utilizarea terapeutică în practica clinică sunt de succes [172]. Sunt demonstrate efectele transgenice ale preparatului cerebrolysin asupra CNTF la șoarecii modificați genetic [170].

Grație acestor studii și rezultatelor noastre relatăm că există mai multe metode de stimulare și modulare a expresiei FN. Unele studii remarcă implicarea drogurilor antiepileptice în procesele de neuroprotecție, ca efecte antiepileptogene, în special la pacienții cu EP [289]. Totuși, condiția cea mai favorabilă este căutarea unor medicamente cu efecte neurotrofice distincte printre gama de preparate existente (sau producerea preparatelor noi). Utilizarea lor în etapele timpurii va reduce impactul handicapului neuropsihic și motor și va oferi posibilități de integrare optimă în societate a persoanelor cu dizabilități. Totodată, inițierea timpurie și continuarea terapiei fizice prin kinetoterapie și gimnastică curativă va ameliora procesele neuroplastice [223].

Îngrijirea meticuloasă oferită de echipe multidisciplinare este critică pentru asigurarea celor mai bune rezultate la sugarii cu TR ale SNC apărute în urma LCP HI (*vezi anexa 18*).

Modalități de prognostic și de prevenire a tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copiii cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice. Cel mai important rol în prognosticul pe termen lung al TR ale SNC îl au severitatea și durata hipoxiei. Intervențiile de resuscitare care se desfășoară rapid determină probabilitatea unei dezvoltări normale a copilului, iar intervențiile tardive conduc în consecință la complicații dezastruoase în SNC și alte organe [72, 204]. Tratamentele din timpul fazei de postresuscitare au drept scop blocarea proceselor patologice, micșorând astfel deteriorarea secundară a celulelor și ameliorând leziunile creierului [25].

Este destul de complicat să apreciem mecanismele inițiale ale prejudiciului neuronal. Se cer studii clinice pe n.n., care vor asigura cercetarea tuturor factorilor implicați în acest proces până la apariția leziunii. Este necesar să se efectueze astfel de studii în prezența factorilor de risc: suferințe cronice ale mamei și ale fătului (hipoxi-ischemie și risc de asfixie) etc.

Un rol important în aprecierea prognosticului îl are EEG neonatală, efectuată în primele 24–72 de ore după naștere. Prognosticul devine din ce în ce mai grav, dacă copilul rămâne într-o stare de encefalopatie severă, iar EEG este sever suprimată (EEG voltaj extrem de scăzut sau absent). Persistența acestei stări mai mult de 48–72 de ore semnalează că șansele copilului sunt rezervate. De asemenea, este important să se efectueze o RMN, care poate vizualiza edemul cerebral și

intensitatea semnalului anormal (de obicei la nivelul ganglionilor bazali și al talamusului, modificări moderate sau severe în materia albă și cea cenușie), pentru confirmarea diagnosticului și a severității leziunii [52, 218]. Rezultatul neurodezvoltării copiilor în EN poate fi prezentat pe baza aprecierii gradului leziunii cerebrale conform scalei Sarnat [35]. Cu toate acestea, predictibilitatea și rezultatul final al EN depinde de gradul de severitate a leziunii cerebrale. În gradele moderat și sever, rezultatele dezvoltării neurologice indică urmări nesatisfăcătoare. Pentru o apreciere adecvată a stării neuropsihice a n.n. sunt necesare testări clinice repetate, monitorizarea indicilor biochimici, a lactatului, gazelor sangvine, continuumului EEG și RMN cerebrale [65, 290].

Stabilirea prognosticului EN HI este dificilă, însă monitorizarea clinică continuă a copiilor care au suferit leziuni cerebrale poate oferi date importante sugestive pentru TR ale SNC, cum sunt: tulburările motorii, tetraplegia spastică, microcefalia, deficite cognitive și de alimentare, tulburări vizuale și dificultăți de comunicare. Diagnosticarea timpurie a PC se sprijină pe cunoașterea semnelor clinice predictive pentru această boală [279, 280], iar factorii care influențează perioada prenatală contribuie în mod semnificativ la etiologia PC [291]. Examenul neurologic complex este important la bolnavul cu PC și alte TR ale SNC pe tot parcursul perioadei de supraveghere [292].

În studiul nostru am făcut analiza comparată a concentrațiilor joase ale BDNF și CNTF la copiii cu diverse grade de severitate a LCP HI. Probabilitatea nivelului scăzut al FN a fost de 3,42% în gradul I, 23,34% în gradul II și de 85,4% în III, în comparație cu nivelurile FN apreciate la copiii „practic sănătoși”. Nivelurile scăzute ale FN au corelat cu gradul de severitate al tulburărilor neurologice. Deficitul de FN a condus la anomalii morfologice, vizualizate pe tablourile de imagistică cerebrală (modificări structurale) și traseele EEG (exprimate prin activitate patologică), care au însoțit TR și au evoluat cu dezvoltarea sechelelor neurologice grave. Probabilitatea dezvoltării sechelelor neurologice a fost mai mare la copiii cu gradele II (L_{1B}) și III (L_{1C}). Posibil că există o limită de jos a nivelurilor BDNF și CNTF, după care procesele de neurodezvoltare se stopează și predomină cele de destrucție. Contrariu nivelurilor maxime ale FN, care susțin supraviețuirea și diferențierea neuronilor, măresc rezistența celulelor nervoase la leziunile induse de ischemie, nivelurile scăzute ale FN (BDNF și CNTF) dezintegrează aceste procese.

Datele probatorii acumulate indică o legătură între concentrația BDNF și CNTF în ser și tulburările motricității la copiii cu tulburări de maturizare cerebrală (date confirmate imagistic). La copiii cu anomalii ale motricității se constată scăderea concentrațiilor serice ale BDNF și CNTF. La cei cu anomalii grave ale motricității, valorile FN sunt semnificativ scăzute comparativ cu copiii

„practic sănătoși”. De asemenea, nivelurile serice scăzute ale BDNF (mai jos de 790 pg/mL) și CNTF (mai jos de 5,9 pg/mL) la sugarii de 1–3 luni cu leziuni cerebrale pot avea o valoare predictivă importantă în aprecierea sechelelor neurologice severe la distanță. Astfel, riscul de dezvoltare a TR ale SNC cuprinde mai multe aspecte: antecedente ante-, intra- și postnatale, prezența în perioada postnatală a semnelor evocatoare pentru o leziune cerebrală, a modificărilor imagistice și anomaliilor EEG (de la naștere), a concentrațiilor serice scăzute ale BDNF și CNTF.

Bilanțul cauzelor și al stării de sănătate a copilului cu LCP HI va permite aprecierea prognosticului și optimizarea direcțiilor terapeutice preconizate. Dezvoltarea EN HI și prevenirea complicațiilor acestora pot fi realizate prin următoarele manevre: tratamentul și monitorizarea bolilor materne, eliminarea tabagismului, monitorizarea sarcinii, prevenirea patologiilor placentare, HI, asfexiei neonatale și a altor complicații, rapiditatea și corectitudinea instituirii manevrelor de resuscitare și stabilirii diagnosticului, evaluarea neurologică timpurie prin teste neuropsihologice speciale (Denver II și Amiel-Tison și Gosselin) și examene suplimentare (EEG și RMN cerebrală), administrarea timpurie a terapiilor neuroprotectoare și a terapiilor fizice.

Optimizarea diagnosticului și a tratamentului tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central prin prisma proceselor de maturizare (viziune integrală). Reieșind din 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.

Analiza datelor obținute și informația din literatură demonstrează existența unei probleme slab elucidate referitor la TR ale SNC, și anume: diferențierea incompletă a dereglărilor / semnelor / sindroamelor în funcție de perioada de maturizare a structurilor cerebrale; algoritme incomplete de diagnostic al TR ale SNC în diferite perioade postnatale; strategii insuficient elaborate ale terapiei complexe și individualizate în funcție de manifestările calitative și cantitative ale TR ale SNC la copil etc. Se creează o situație confuză, deoarece în literatură aceleași dereglări/sindroame sunt interpretate de diferiți autori în baza diferitelor criterii: analiza tulburărilor preponderent în aspect patogenetic; prin prisma manifestărilor clinice predominante; în baza apariției tulburărilor în funcție de perioadele de maturizare. Toate aceste particularități creează dificultăți vizavi de realizarea unui diagnostic corect, a tratamentului eficient și profilaxiei TR ale SNC la distanță.

În baza datelor acumulate și a analizei datelor din literatură, am elaborat o viziune nouă referitor la conceptul continuumului tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copiii cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice (figura 1).

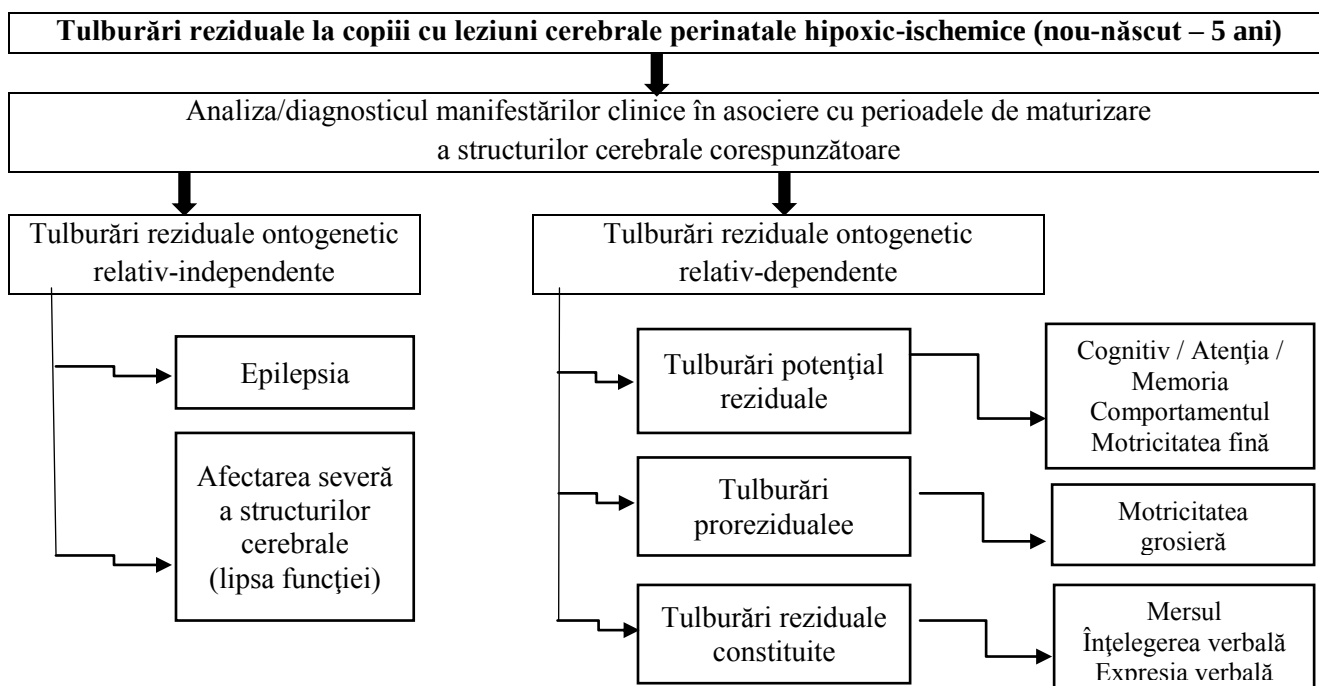


Fig. 1. Algoritm de analiză a manifestărilor clinice reziduale în viziunea principiului continuității la copii cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice

Conform datelor existente în literatură referitor la procesele de maturizare a structurilor cerebrale există diferite opinii, unele bazate pe analiza funcțiilor sistemului nervos, altele – pe dinamica modificărilor structural-anatomice etc. [72, 75, 179, 296, 297].

Referitor la TR, există multe probleme nesoluționate, reprezentate de manifestările lor în diferite perioade, care, din punctul de vedere al proceselor de maturizare, au semnificație diferită în aspectul volumului și intensității tratamentului aplicat.

Cu cât dereglările sunt mai puțin exprimate, se manifestă în perioada de prematurizare mai departe de perioada de maturizare activă, tratamentul trebuie să fie mai lejer, în conformitate cu manifestările, deoarece șansa de ameliorare a funcțiilor lezate în acest caz este mai mare (crearea condițiilor optime pentru o neurodezvoltare mai bună a copiilor, cu minimizarea volumului de farmacoterapie).

Experiența noastră acumulată referitor la diagnosticul și tratamentul TR 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 cel puțin până la vârsta de 5 ani.

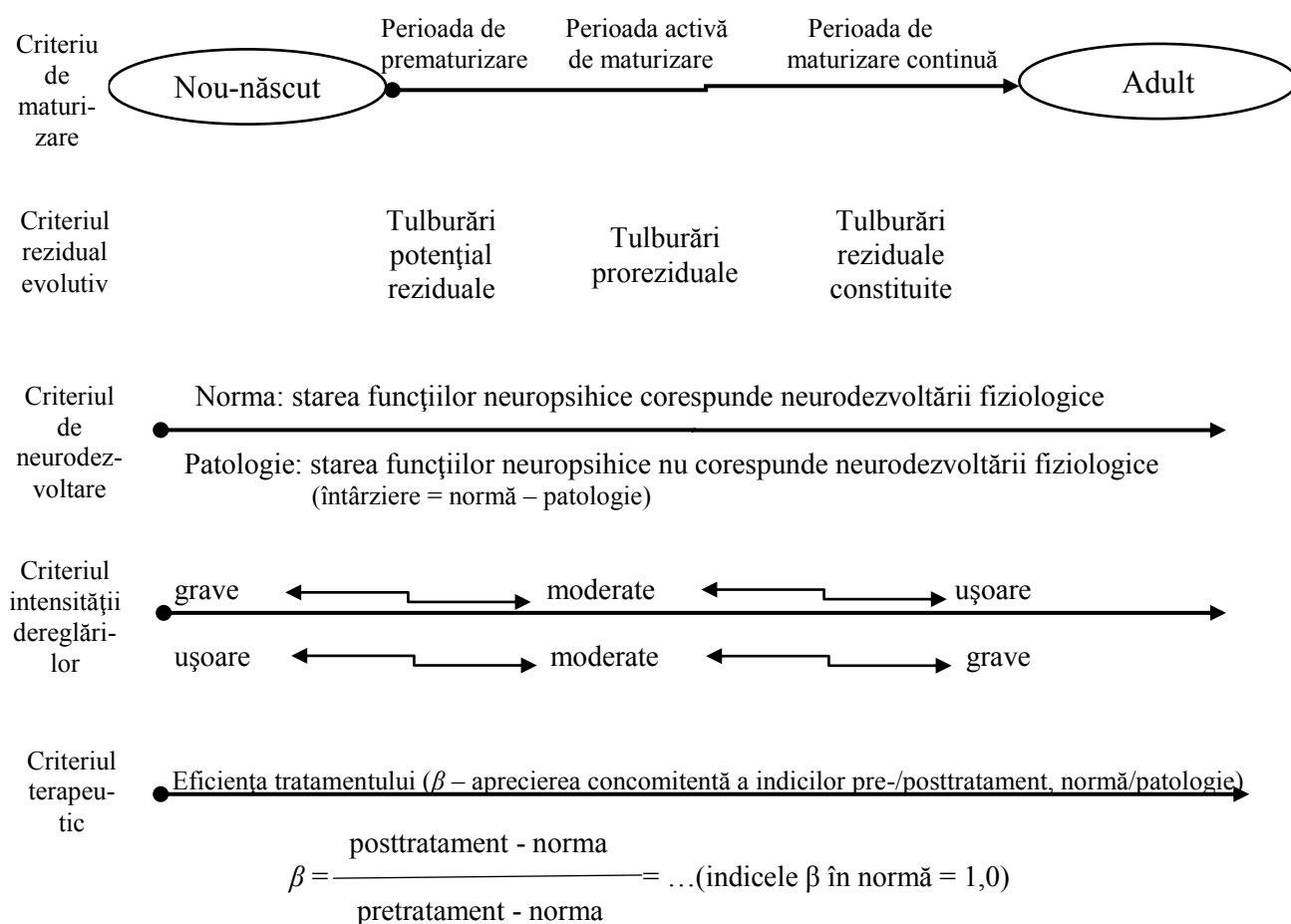


Fig. 2. Criteriile de apreciere a tulburărilor reziduale conform conceptului continuității

Conform conceptului, TR ale SNC la copiii cu LCP HI pot fi apreciate/monitorizate în baza anumitor criterii:

1. Criteriul de maturizare;
2. Criteriul rezidual evolutiv;
3. Criteriul de neurodezvoltare;
4. Criteriul intensității dereglărilor;

5. Criteriul de apreciere a eficienței tratamentului în dinamică (patologie/normă) (figura 2).

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.

În unele cazuri există necesitatea instituirii unui suport terapeutic intensiv (în cazul prezenței retardului semnificativ în perioada activă de maturizare a centrelor cerebrale respective), deoarece apare un risc sporit de apariție a dereglărilor severe în perioadele ulterioare de dezvoltare a copiilor.

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 (fără aplicarea criteriilor menționate și aprecierea eficienței conform indicelui β). Implementarea conceptului a sporit eficiența profilaxiei dereglărilor comorbide care deseori se asociază LCP HI.

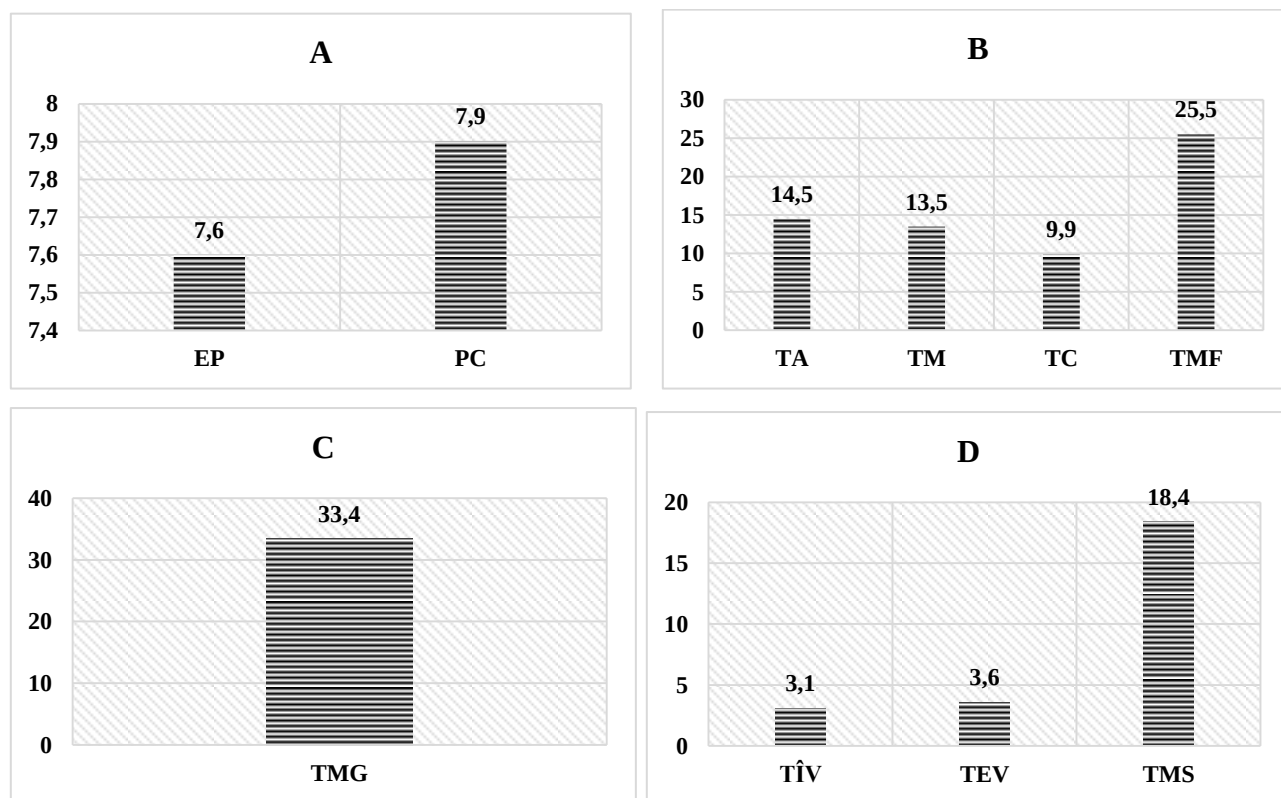
În baza conceptului, actualmente continuăm studiile pentru a elabora criterii cantitative bazate nu numai pe manifestările clinice, umorale, metabolice, neurofuncționale, neuroimagistice, dar și pe criteriul temporal. Conform studiilor particularităților de neurodezvoltare [75, 296, 297], perioadele de maturizare a funcțiilor creierului sunt expuse în tabelul de mai jos.

Tabelul 1. Perioadele active de maturizare fiziologică a structurilor cerebrale și a funcțiilor respective

Funcții/centre cerebrale	Perioada activă a proceselor de maturizare	Tulburările
Vizual-oculomotorii	1-12 luni	vizuale
Mersul	12-18 luni	de mers
Motorii corticale: motricitate grosieră; motricitate fină	4-5 ani 12-14 luni	motorii grosiere motorii fine
Cortexul prefrontal	12 la 24 ani	dereglarea emoțiilor dereglarea comportamentului
Limbajul: aria Wernike; aria Broca	12-14 luni 30-36 luni	înțelegere verbală expresie verbală
Comunicarea interpersonală	5-8 ani	de comunicare
Auditiv-corticală	5-6 ani	de auz
Social-comportamentală	12-14 ani	sociale
Cognitivă (memorie, atenție)	12-14 ani	cognitive
Emoțional-afectivă	12-24 ani	emoțional-afective

În figura 3 sunt demonstrate câteva exemple ce confirmă că viziunea propusă permite o clasificare nouă a TR, care, conform experienței noastre de mai mulți ani, contribuie la optimizarea

diagnosticului, la monitorizarea dereglărilor, la aprecierea eficienței tratamentului activ aplicat și de recuperare pe parcursul perioadei de dezvoltare a copilului.



Notă: EP – epilepsie, PC – paralizie cerebrală, TA – tulburări de atenție, TM – tulburări de memorie, TC – tulburări comportamentale, TMF – tulburări motorii fine, TMG – tulburări motorii grosiere, TÎV – tulburări de înțelegere verbală, TEV – tulburări de expresie verbală, TMS – tulburări de mers.

Fig. 3. A – tulburări reziduale ontogenetic relativ-independente. B, C, D. – tulburări reziduale ontogenetic relativ-dependente: B. Tulburări potențial reziduale; C. Tulburări proreziduale; D. Tulburări reziduale constituite.

Conceptul continuumului TR la copii cu LCP HI ne va permite să optimizăm diagnosticul în funcție de maturația sistemului nervos central (criteriul de maturizare), de criteriul rezidual evolutiv (criteriul dereglărilor conform perioadelor reziduale, în funcție de perioadele de timp în apariția dereglărilor în aspect rezidual), criteriul de neurodezvoltare (perioadele de manifestare a dereglărilor în comparație cu perioada de finisare a proceselor de maturație a structurilor cerebrale), criteriul intensității dereglărilor (structura și intensitatea dereglărilor) și criteriul de apreciere a eficienței tratamentului în dinamică (monitorizarea eficientă a acestor tulburări și optimizarea strategiilor tratamentului complex și individualizat în funcție de manifestările calitative și cantitative ale TR, patologie/normă).

Concluzii privind sinteza rezultatelor obținute

1. Leziunile cerebrale perinatale sunt asociate cu o multitudine de condiții, cu incriminarea a trei tipuri de factori: ante-, intra- și postnatali, care deseori se suprapun. Factorii antepartum au constituit 24%, cei intrapartum – 18,6%, iar cei asociați – 57,4%. Prin analiza regresiei logistice au fost selectate cele mai importante variabile responsabile de leziunile cerebrale: (1) hipoxie intrauterină ($p<0,000$), (2) patologiiile cordonului ombilical ($p<0,006$), (3) evoluția patologică a sarcinii ($p<0,004$), (4) patologiiile placentei și ale membranelor ($p<0,000$) și (5) asfixia la naștere ($p<0,003$). În cazul asocierii tuturor variabilelor, probabilitatea dezvoltării sechelelor neurologice este de 99,7% ($RP+=0,997$). Probabilitatea tulburărilor reziduale poate fi calculată prin analiza matematică individualizată, în funcție de numărul de variabile prezente.

2. Aspectele fiziopatologice ale leziunilor cerebrale perinatale sunt complexe, reflectă condițiile asociate cu insuficiența livrării de oxigen către creier și afectarea perfuziei cerebrale, condiționează convertirea metabolismului în anaerob, rezultând în activarea unui lanț de reacții patologice ale neuromediatorilor, neuropeptidelor, citokinelor, factorilor neurotrofici, hormonilor și receptorilor lor cu rol în distrugerea proteinelor și a altor componente celulare, cu necroză celulară și dezvoltarea ulterior a tulburărilor reziduale.

3. Factorii neurotrofici (BDNF și CNTF) oferă un potențial de înțelegere a proceselor patologice care au loc în cadrul leziunilor cerebrale hipoxic-ischemice. Ischemia de lungă durată determină dezintegrarea funcționării comune a proceselor cerebrale, cu un deficit al factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF) susținut de distrugerea proteinelor ca rezultat al stresului oxidativ, urmând insuficiența asigurării trofice a țesutului cerebral, pierderi de neuroni și frânarea proceselor de dezvoltare, precum coordonarea, echilibrul, limbajul, motricitatea etc.

4. BDNF este implicat în diverse procese cerebrale (medierea și inducerea neurogenezei, potențarea pe termen lung în hipocamp, reglarea receptorilor GABAA, NMDA, AMPA și transmisiei glicinerice în motoneuroni), ameliorând funcțiile motorii și cognitive, fenomene susținute de creșterea nivelurilor BDNF odată cu vârsta la copiii sănătoși și la cei cu probleme neurologice, reprezentând un marker important al neurodezvoltării. Deficitul de BDNF în LCP influențează nivelul de dezvoltare motorie și neuropsihică a copilului. Iar creșterea excesivă a nivelurilor BDNF în valori relative exprimă importanța lui în procesele de epileptogeneză.

5. Creșterea semnificativă a nivelurilor CNTF în evoluția vârstei la copiii sănătoși și la cei cu leziuni cerebrale, în special la cei cu deficit motor, exprimă implicarea lui în procesele de dezvoltare neuropsihică și motorie, dar și de dezvoltare fizică generală, evidențiindu-l ca marker al dezvoltării neuropsihice, motorii și fizice. Nivelurile scăzute ale CNTF la copiii cu leziuni cerebrale corelează cu

gradul de afectare a SNC și îl atribuie ca biomarker al leziunilor neuronale, predictor al sechelelor neurologice.

6. Simptomele tulburărilor reziduale în urma leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice se dezvoltă evolutiv, sunt legate de perioadele de neurodezvoltare și de intrarea în funcțiune a unor zone ale creierului nefuncționale până la acel timp. Diagnosticul clinic al tulburărilor reziduale este justificat prin prezența leziunilor cerebrale (dovezi de compromis hipoxic acut cu acidemie, asfixie perinatală) și se bazează pe mai multe criterii care susțin diagnosticul: anamneza ante- și intranatală, prezența sindroamelor neonatale, complicații ale encefalopatiei neonatale, modalitățile de tratament-țintă administrat timpuriu, prezența dereglărilor clinice, electrofuncționale și imagistice, precum și evoluția cronologică a sindroamelor neurologice.

7. Algoritmul de conduită a leziunilor cerebrale perinatale hipoxic-ischemice urmate de tulburări reziduale trebuie să fie axat pe următoarele criterii: o anamneză pozitivă, examinările neurologice evolutive în perioada acută și de recuperare prin teste neuropsihologice și examene de screening neurologic, investigații suplimentare în termene timpurii și în evoluție, evaluarea diagnosticului în dinamica creșterii copilului, de asemenea monitorizarea tratamentului de recuperare, socializarea copilului și suportul psihologic al familiei.

8. Analizând fiziopatologia encefalopatiilor neonatale hipoxic-ischemice, se pot fundamenta strategiile neuroprotectoare de viitor. Modificările în mecanismele de neurodezvoltare relaționează cu nivelurile scăzute ale BDNF și CNTF în valori absolute. Aceste procese, dependente de noul nivel de activitate, modifică programul genetic, dezvoltând mecanisme patologice, care în creierul imatur influențează evoluția bolii. Subiecții cu ischemii cerebrale pot oferi perspective asupra dezvoltării plasticității de la naștere până la maturizarea completă a SNC, rezultând în mecanisme de recuperare eficiente. Inițierea timpurie și aplicarea continuă a terapiilor neuroprotectoare, printre care BDNF și CNTF, sau a metodelor care măresc expresia lor la copiii cu leziuni cerebrale, va îmbunătăți neurodezvoltarea. Înțelegerea acestor mecanisme ne va permite să atingem noi perspective în elaborarea, promovarea și susținerea noilor strategii terapeutice neuroprotectoare.

9. Analiza tulburărilor reziduale conform principiului ontogenetic permite realizarea unei clasificări noi (utilizată cu scop de diagnostic evolutiv și de apreciere a eficienței tratamentului în dinamică), conform căreia tulburările reziduale ontogenetic relativ-independente includ: epilepsia și afectarea severă a structurilor cerebrale (lipsa funcției), iar tulburările reziduale 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).

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 asocieră 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 anomalii 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, neuroimagistică, 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 paralizii 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) (vezi anexa 16); 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, *vezi anexa 18*).

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, *vezi anexele 3 și 4*) 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, *vezi anexa 18*).

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 maturității 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 – *anexa 19*; Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu paralizie cerebrală – *anexa 20*; Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu epilepsii structurale – *anexa 21*).

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 maturare 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. Ilciuc I. Neuropediatric. Chişinău: 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. Antepartum and Intrapartum 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, NAINR, 2012, vol. 12, nr. 1, p. 8–11.
16. Boog G. Cerebral palsy and perinatal asphyxia (II – Medicolegal 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 aetiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic 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-ischaemic 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 Ischaemic 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. Intrapartum 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: *NeoReviews*. 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 drawal 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 sinovenous 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 cerebellar volume and BDNF level following quadrato 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. Volpe J.J. *Neurology of the newborn*, 5th ed. Philadelphia: Saunders WB, 2008, p. 203-480.
49. Ghei S.K., Zan E., Nathan J.E. et al. MR Imaging of Hypoxic-Ischemic Injury in Term Neonates: Pearls and Pitfalls. In: *RadioGraphics*, 2014, vol. 34, nr. 4, p. 1047-1061.
50. Pierrat V., Haouari N., Liska A. et al. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. In: *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*, 2005, vol. 90, nr. 3, p. 257–261.
51. Graham E.M., Ruis K.A., Hartman A.L. et al. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008, vol. 199, nr. 6, p. 587–595.
52. Badr Zahr L.K., Purdy I. Brain injury in the infant: the old, the new, and the uncertain. In: *J. Perinat. Neonatal Nurs*, 2006, vol. 20, nr. 2, p. 163–177.
53. Vannucci R.C., Vannucci S.J. Perinatal hypoxic-ischemic brain damage: evolution of an animal model. In: *Dev. Neurosci.*, 2005, vol. 27, nr. 2-4, p. 81–86.
54. Neetu S., Gaurav S., Vikas M., Ram R. Hypoxia Inducible Factor-1: Its Potential Role In Cerebral Ischemia. In: *Cellular and Molec. Neurobiol.*, 2012, vol. 32, nr. 4, p. 491-507.
55. Locatelli A., Incerti M., Paterlini G. et al. Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy at term. In: *Am. J. Perinatol.*, 2010, vol. 27, nr. 8, p. 649–654.
56. deVeber G., Kirton A., D'Anjou G. et al. A Family Guide to Pediatric Stroke. Canadian Stroke Network, 2012. 33 p.
57. Nelson K.B. Perinatal ischemic stroke. In: *Stroke*, 2007, vol. 38, suppl 2, p. 742–745.

58. Lee J., Croen L.A., Backstrand K.H. et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. In: JAMA, 2005, vol. 293, nr. 6, p. 723–729.
59. Lee J., Croen L.A., Lindan C. et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. In: Ann. Neurol., 2005, vol. 58, nr. 2, p. 303–308.
60. Fatemi A., Wilson M.A., Johnston V. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Term Infant. In: Clin. Perinatol., 2009, vol. 36, nr. 4, p. 835–841.
61. Malin G.L., Morris R.K., Khan K.S. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. In: BMJ, 2010, nr. 340, p. c1471.
62. Shroff M.M., Soares-Fernandes J.P., Whyte H., Raybaud C. MR Imaging for Diagnostic Evaluation of Encephalopathy in the Newborn. In: RadioGraphics, 2010, vol. 30, nr. 3, p. 763–780.
63. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. In: Curr. Res. Anesthesiol., 1953, vol. 32, nr. 4, p. 260–267.
64. Kapadia V.S., Chalak L.F., DuPont T.L. et al. Perinatal Asphyxia with Hyperoxemia with in the First Hour of Life isAssociated with Moderate to Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: J. Pediatr., 2013, nr. 163, p. 949–954.
65. Kasdorf E., Laptook A., Azzopardi D. et al. Improving infant outcome with a 10 min Apgar of 0. In: Arch Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Ed., 2015, vol. 100, nr. 2, p. 102–105.
66. Lie K.K., Groholt E.K., Eskild A. Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight. In: BMJ, 2010, vol. 6, nr. 341, p. c4990.
67. Brophy G.M., Bell R., Claassen J. et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. In: Neurocrit Care. 2012, vol. 17, nr. 1, p. 3–23.
68. Lai M.C., Yan S.N. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: J. Biomed. Biotechnol., 2011, vol. 8, nr. 2, p. 103–120.
69. OMS. Clasificația Internațională a Maladiilor. Revizia a 10-a, V. I. București, 1993, 1086 p.
70. Faulkner S., Bainbridge A., Kato T. et al. Xenon augmented hypothermia reduces early lactate/N-acetyl aspartate and cell death in perinatal asphyxia. In: Ann. Neurol, 2011, vol. 70, nr. 1, p. 133–150.
71. Palisano R., Rosenbaum P., Bartlett D., Livingston M. Gross Motor Function Classification System – GMFCS - E & R. Univers McMaster, 2007.
72. Bălănescu E. Encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală: evoluție, complicații, tratament. În: Rev. Română de Pediatrie, 2006, vol. LV, nr. 2, p. 205–208.
73. Ballantyne A.O., Spilkin A.M., Hesselink J., Trauner D.A. Plasticity in the developing brain: intellectual, language and academic functions in children with ischaemic perinatal stroke. In: Brain, 2008, vol. 131, nr. 11, p. 2975–2985.
74. Boyd R.N., Jordan R., Pareezer L. et. al. Australian Cerebral Palsy Child Study: protocol of a prospective population based study of motor and brain development of preschool aged children with cerebral palsy. In: BMC Neurology, 2013, nr. 13, p. 57.
75. Hadjiu S. Dezvoltarea neuropsihică și evaluarea neurologică a sugarului și copilului de vârstă mică. Chișinău: Tip. Sirius, 2014, 588 p.
76. Kunugi H., Nanko S., Murray R.M. Obstetric complications and schizophrenia: prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. In: Br J Psychiatry Suppl, 2001, vol. 40, p. 25–29.

77. McIntyre S., Blair E., Badawi N. et al. Antecedents of cerebral palsy and perinatal death in term and late preterm singletons. In: *Obstet. Gynecol.*, 2013, vol. 122, nr. 4, p. 869-877.
78. Nelson K.B., Bingham P., Edwards E.M., et al. Antecedents of Neonatal Encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry. In: *Pediatrics*, 2012, vol. 130, nr. 5, p. 878–886.
79. Chang T., Reyes C., Teng J. et al. Neonatal encephalopathy, sentinel events and the placenta. In: *J. Neonatal Perinatal Med.*, 2012, vol. 5, nr. 5, nr. 1, p. 1–8.
80. Harteman J.C., Nikkels P.G., Benders M.J. et al. Placental pathology in full-term infants with hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury. In: *J. Pediatr.*, 2013, vol. 163, nr. 4, p. 968-995.
81. Kumar S., Paterson-Brown S. Obstetric aspects of hypoxic ischemic encephalopathy. In: *Early Hum. Dev.*, 2010, vol. 86, nr. 6, p. 339–344.
82. Elbers J., Wainwright M.S., Amlie-Lefond C. The Pediatric Stroke Code: Early Management of the Child with Stroke. In: *The Journal of Pediatrics* 2015, vol. 167, nr. 1, p. 19-24.
83. Kitchener N., deVeber G., Ganesan V., Vijayakumar K. Paediatric Stroke – Introduction. In: *World Stroke Academy*, 2013, vol. 1, nr. 1, p. 2.
84. Grunt S., Mazenauer L., Buerki S.E. et al. Incidence and Outcomes of Symptomatic Neonatal Arterial Ischemic Stroke. In: *Pediatrics*, 2015, vol. 135, nr. 5, p. 1220-1228.
85. Ilves P., Laugesaar R., Loorits D. et al. Presumed Perinatal Stroke Risk Factors, Clinical and Radiological Findings. In: *J. Child Neurol.*, 2016, vol. 31, nr. 5, p. 621-628.
86. Ho N.T., Furge K., Fu W. et al. Gene expression in archived newborn blood spots distinguishes infants who will later develop cerebral palsy from matched controls. In: *Pediatr. Res.*, 2013, vol. 73, nr. 401, p. 450–456.
87. Mineyko A., Kirton A. The black box of perinatal ischemic stroke pathogenesis. In: *J. Child Neurol.*, 2011, vol. 26, nr. 9, p. 1154–1162.
88. Baburamani A.A., Castillo-Melendez M., Walker D.W. VEGF expression and microvascular responses to severe transient hypoxia in the fetal sheep brain. In: *Pediatric. Research*, 2013, vol. 73 nr. 3, p. 310–316.
89. American College of Obstetricians and Gynecologist and American Academy of Pediatrics. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy. Defining the pathogenesis and pathophysiology. Library of Congress, 2003. 93 p.
90. Gulczyńska E., Gadzinowski J. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. In: *Ginekol. Pol.*, 2012, vol. 83, nr. 3, 214-218.
91. Shankaran S. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. In: *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2012, vol. 14, nr. 6, p. 608–619.
92. Cotten C.M., Shankaran S. Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. In: *Expert Rev. Obstetrics & Gynecology*. 2010, vol. 5, nr. 2, p. 227–239.
93. Ten V.S., Starkov A. Hypoxic-ischemic injury in the developing brain: the role of reactive oxygen species originating in mitochondria. In: *Neurol. Res. Int.*, 2012, vol. 2012, p. 1-10.
94. Fan X., Kavelaars A., Heijnen C.J. et al. Pharmacological Neuroprotection after Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. In: *Curr. Neuropharmacol.*, 2010, vol. 8, nr. 4, p. 324–334.

95. Jantzie L.L., Cheung P.Y., Johnson S.T. et al. Cerebral amino acid profiles after hypoxia-reoxygenation and N-acetylcysteine treatment in the newborn piglet. In: *Neonatology*, 2010, vol. 97, nr. 3, p. 195-203.
96. Yamamoto Y., Ibara S., Tokuhisa T. et al. Calcium concentration in hypoxic-ischemic encephalopathy during hypothermia. In: *Pediatrics Int.*, 2015, vol. 57, nr. 1, p. 64-67.
97. Liu F., McCullough L.D. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy. In: *Acta Pharmacologica Sinica*, 2013, vol. 34, nr. 9, p. 1121-1130.
98. Bhalala U.S., Koehler R.C., Kannan S. Neuroinflammation and Neuroimmune Dysregulation after Acute Hypoxic-Ischemic injury of Developing Brain. In: *Frontiers in Pediatrics*, 2014, nr. 2, p. 144.
99. Zhang H., Guo S., Zhang L. et al. Treatment with carnosine reduces hypoxia-ischemia brain damage in a neonatal rat model. In: *European J. Pharmacology*, 2014, vol. 727, p. 174-180.
100. Won S.M., Lee J.H., Park U.J. et al. Iron mediates endothelial cell damage and blood-brain barrier opening in the hippocampus after transient forebrain ischemia in rats. In: *Exp. Mol. Med.*, 2011, vol. 43, p. 121-128.
101. Marseglia L., D'Angelo G., Manti S. et al. Oxidative Stress-Mediated Aging during the Fetal and Perinatal Periods. In: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, p. 1-8.
102. Chua C.O., Vinukonda G., Hu F. et al. Effect of hyperoxic resuscitation on propensity of germinal matrix haemorrhage and cerebral injury. In: *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2010, vol. 36, nr. 5, p. 448-458.
103. Waldbaum S., Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a contributing link to acquired epilepsy? In: *J. Bioenerg. Biomembr.*, 2010, vol. 42, nr. 6, p. 449-455.
104. Окунева М.А. Нейроиммунные особенности в клинике последствий перинатальных поражений центральной нервной системы легкой степени у детей. Автореферат диссертации канд.мед.наук. Санкт-Петербург. 2008. 22 с.
105. Blanchard J., Chohan M.O., Li B. et al. Beneficial effect of a CNTF tetrapeptide on adult hippocampal neurogenesis, neuronal plasticity, and spatial memory in mice. In: *J. Alzheimers Dis.*, 2010, vol. 21, nr. 4, p. 1185-1195.
106. Самсонова Т., Боброва Е. и др. Динамика продукции нейтрофических факторов у детей в раннем восстановительном периоде перинатальных гипоксических поражений головного мозга. Ярославль, 2006, с. 212-215.
107. Kolb B., Mychasiuk R., Williams P., Gibb R. Brain plasticity and recovery from early cortical injury. In: *Dev. Med. Child Neurol.*, 2011, vol. 53, suppl 4, p. 4-8.
108. McHughen S.A., Pearson-Fuhrhop K.M., Ngo V.K., Cramer S. Intense training overcomes effects of the val66met BDNF polymorphism on short-term plasticity. In: *Experimental Brain Research*, 2011, vol. 213, nr. 4, p. 415-422.
109. Brigadski T., Leßmann V. BDNF: a regulator of learning and memory processes with clinical potential. In: *e-Neuroforum*, 2014, vol. 5, nr. 1, p. 1-11.
110. Levi-Montalcini R., Angeletti P. Neurotrophine. In: *Physiol. Rev.*, 1968, vol. 48, p. 534-569.
111. https://en.wikipedia.org/wiki/Brain-derived_neurotrophic_factor.
112. Holtmaat A.J., Dijkhuizen P.A., Oestreicher A. et al. Directed expression of the growth-associated proteinB-50/GAP-43 to olfactory neurons in transgenic mice results in changes in axon morphology and extraglomerular fiber growth. In: *J Neurosci.*, 1995, vol. 15, nr. 12, p. 7953-7965.

113. Ozog M.A., Modha G., Church J. et al. Co-administration of ciliary neuro-trophic factor with its soluble receptor protects against neuronal death and enhances neurite outgrowth. In: *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283, nr. 10, 6546–6560.
114. Terracciano A., Martin B., Ansari D. et al. Plasma BDNF concentration, Val66Met genetic variant and depression-related personality traits. In: *Genes, Brain and Behavior*, 2010, vol. 9, nr. 5, p. 512–518.
115. Dwivedi Y., Mondal A.C., Rizavi H.S., Conley R.R. Suicide brain is associated with decreased expression of neurotrophins. In: *Biol. Psychiatry*, 2005, vol. 58, nr. 4, p. 315–324.
116. Phillips C., Baktir M.A., Srivatsan M., Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. In: *Front. Cell. Neurosci.*, 2014, nr. 8, p. 170-178.
117. Fujita K., Tatsumi K., Kondoh E. et al. Differential expression and the anti-apoptotic effect of human placental neurotrophins and their receptors. In: *Placenta*, 2011, vol. 32, nr. 10, p. 737–744.
118. Pandey G.N., Dwivedi Y., Rizavi H.S., et al. Brain-derived neurotrophic factor gene and protein expression in pediatric and adult depressed subjects. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2010, vol. 34, nr. 4, p. 645–651.
119. Sakuma K., Yamaguchi A. The Recent Understanding of the Neurotrophin's Role in Skeletal Muscle Adaptation. In: *J. Biomed. and Biotech.*, 2011, p. 201696.
120. Schabitz W.R., Sommer C., Zoder W. et al. Intravenous Brain-Derived Neurotrophic Factor Reduces Infarct Size and Counterregulates Bax and Bcl-2 Expression After Temporary Focal Cerebral Ischemia. In: *Stroke*, 2000, vol. 31, nr. 9, p. 2212-2217.
121. Shim S.H., Hwangbo Y., Kwon Y.J., et al. Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). In: *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2008, vol. 32, nr. 8, p. 1824–1828.
122. Buchmann A.F., Hellweg R., Rietschel M. et al. BDNF Val 66 Met and 5-HTTLPR genotype moderate the impact of early psychosocial adversity on plasma brain-derived neurotrophic factor and depressive symptoms: A prospective study. In: *European Neuropsychopharmacology*, 2013, vol. 23, nr. 8, p. 902-909.
123. Davis S., Aldrich T.H., Stahl N. et al. LIFR beta and gp130 as heterodimerizing signal transducers of the tripartite CNTF receptor. In: *Science*, 1993, vol. 260, nr. 5115, p. 1805-1808.
124. Sippl C., Bosserhoff A.K., Fisher D., Tamm E.R. Depletion of optineurin in RGC-5 cells derived from retinal neurons causes apoptosis and reduces the secretion of neurotrophins. In: *Exp. Eye. Res.*, 2011, vol. 93, nr. 5, p. 669-680.
125. Andero R., Ressler K.J. Fear extinction and BDNF: Translating animal models of PTSD to the clinic. In: *Genes Brain Behav.*, 2012, vol. 11, nr. 5, p. 503–512.
126. Corominas-Roso M., Ramos-Quiroga J.A., Ribases M. et al. Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. In: *J. Neuropsychopharmacol.*, 2013, vol. 16, nr. 6, p. 1267-1275.
127. Gudasheva T.A., Tarasyuk A.V., Pomogaibo S.V. et al. Design and synthesis of dipeptide mimetics of the brain-derived neurotrophic factor. In: *Russian J. Bioorganic Chemistry*, 2012, vol. 38, nr. 3, p. 280-290.

128. Suliman S., Hemmings S.M.J., Seedat S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. In: *Front. Integr. Neurosci.*, 2013, vol. 7, nr. 55, p. 1-11.
129. Freundlieb N., Philipp S., Schneider S.A. et al. No Association of the BDNF Val66met Polymorphism with Implicit Associative Vocabulary and Motor Learning. In: *PLoS One*, 2012, vol. 7, nr. 11, p. e48327.
130. Kennedy K.M., Reese E.D., Horn M.M. BDNF val66met polymorphism affects aging of multiple types of memory. In: *Brain Res.*, 2015, vol. 1, nr. 1612, p. 104-117.
131. Mang C.S., Campbell K.L., Ross C.J.D., Boyd L.A. Promoting Neuroplasticity for Motor Rehabilitation After Stroke: Considering the Effects of Aerobic Exercise and Genetic Variation on Brain-Derived Neurotrophic Factor. In: *J. Am. Physic. Therapy*, 2013, vol. 93, nr. 12, p. 1707-1716.
132. Murray P.S., Holmes P.V. An Overview of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Implications for Excitotoxic Vulnerability in the Hippocampus. In: *Int. J. Pept.*, 2011, 12 p.
133. Wang L., Xu R.J. The effects of perinatal protein malnutrition on spatial learning and memory behaviour and brain-derived neurotrophic factor concentration in the brain tissue in young rats. In: *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2007, nr. 16, Suppl 1, p. 467-472.
134. Bhattacharya D., Dunaway E.P., Bhattacharya S. et al. Impaired ILK Function Is Associated with Deficits in Hippocampal Based Memory and Synaptic Plasticity in a FASD Rat Model. In: *PLoS One*, 2015, vol. 10, nr. 8, p. e0135700.
135. Yang J., Harte-Hargrove L.C., Siao C.J. et al. pro BDNF negatively regulates neuronal remodeling, synaptic transmission, and synaptic plasticity in hippocampus. In: *Cell reports*, 2014, vol. 7, nr. 3, p. 796-806.
136. Kodomari I., Wada E., Nakamura S., Wada K. Maternal supply of BDNF to mouse fetal brain through the placenta. In: *Neurochem. Int.*, 2009, vol. 54, nr. 2, p. 95-98.
137. Dhobale M.V., Pisal H.R., Mehendale S.S., Joshi S.R. Differential expression of human placental neurotrophic factors in preterm and term deliveries. In: *Int. J. Dev. Neurosci.*, 2013, vol. 31, nr. 8, p. 719-723.
138. Katoh-Semba R., Wakako R., Komori T. et al. Age-related changes in BDNF protein levels in human serum: differences between autism cases and normal controls. In: *Int. J. Dev. Neurosci.*, 2007, vol. 25, nr. 6, p. 367-372.
139. Gottmann K., Mittmann T., Lessmann V. BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses. In: *Exp. Brain Research*, 2009, vol. 199, nr. 3-4, p. 203.
140. Xapelli S., Bernardino L., Ferreira R. et al. Interaction between neuropeptide Y (NPY) and brain-derived neurotrophic factor in NPY-mediated neuroprotection against excitotoxicity: a role for microglia. In: *Eur. J. Neurosci.*, 2008, vol. 27, nr. 8, p. 2089-2102.
141. Yoshimura R., Ito K., Endo Y. Differentiation/maturation of neuropeptide Y neurons in the corpus callosum is promoted by brain-derived neurotrophic factor in mouse brain slice cultures. In: *Neurosci. Lett.*, 2009, vol. 450, nr. 3, p. 262-265.
142. LaFrance W.C., Leaver J.K., Stopa E.G. et al. Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. In: *Neurology*, 2010, vol. 75, nr. 14, p. 1285-1291.

143. Ding J.D., Tang X.Y., Shi J.G., Jia L.S. BDNF-mediated modulation of glycine transmission on rat spinal motoneurons. In: *Neuroscience Letters*, 2014, vol. 578, p. 95-99.
144. Karege F., Schwald M., Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. In: *Neurosci. Lett.*, 2002, vol. 328, nr. 3, p. 261–264.
145. Teixeira A.L., Diniz B.S., Borbosa I.G., Kummer A. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. In: *Biomarkers in Medicine*, 2010, vol. 4, nr. 6, p. 871-887.
146. Tovar-y-Romo L.B., Ramírez-Jarquín U.N., Lazo-Gomez R., Tapia R. Trophic factors as modulators of motor neuron physiology and survival: implications for ALS therapy. In: *Frontiers in Cellular Neurosci.*, 2014, vol. 8, p. 61.
147. Scherer E.B.S., Da Cunha M., Matte C., et al. Methylphenidate affects memory, brain-derived neurotrophic factor immunocontent and brain acetylcholinesterase activity in the rat. In: *Neurobiol. Learn Mem.*, 2010, vol. 94, nr. 2, p. 247–253.
148. Singh M., Su C. Progesterone, brain-derived neurotrophic factor and neuroprotection. In: *Neurosci*, 2013, vol. 239, p. 84-91.
149. Tang S., Machaalani R., Waters K.A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and TrkB in the piglet brainstem after post-natal nicotine and intermittent hypercapnic hypoxia. In: *Brain Res.*, 2008, vol. 1232, p., 195-205.
150. Bienertova-Vasku J., Bienert P., Zlamal F. et al. Brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor in maternal plasma and umbilical cord blood from preeclamptic and physiological pregnancies. In: *J. Obstetrics and Gynaecology*, 2013, vol. 33, nr. 4, p. 359–363.
151. D'Souza V.A., Kilari A.S., Joshi A.A. et al. Differential Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Term and Preterm Preeclampsia. In: *Reprod. Sci.*, 2014, vol. 21, nr. 2, p. 230-235.
152. Dhobale M., Mehendale S., Pisal H. et al. Association of brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor in pregnancy. In: *Neurosci.*, 2012, vol. 216, nr. 2, p. 31-37.
153. Scassellati C., Zanardini R., Tiberti A. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). In: *Eu. Child Adolesc. Psychiatr.*, 2014, vol. 23, nr. 3, p. 173-177.
154. Li H., Liu L., Tang Y. et al. Sex-specific association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) al 66 Metpolymorphis mandplasma BDNF with attention-deficit. In: *Hyperactivity disorder in a drug-naïve Han Chinese sample*. In: *Psychiatry research*, 2014, vol. 217, nr. 3, p. 191-197.
155. Min J.A., Lee H.J., Lee S.H. et al. Gender-Specific Effects of Brain-DerivedNeurotrophic Factor Val66Met Polymorphism and Childhood Maltreatment on Anxiety. In: *Neuropsychobiol*, 2013, vol. 67, nr. 1, p. 6–13.
156. Cheng L., Ge O., Xiao P. et al. Association study between BDNF gene polymorphisms and autism by three-dimensional gel-based microarray. In: *Int. J. Molecular Sciences*, 2009, vol. 10, nr. 6, p. 2487–2500.
157. Nelson K.B., Grether J.K., Croen L.A. et al. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. In: *Ann. Neurol.*, 2001, vol. 49, nr. 5, p. 597–606.
158. Sakata K., Martinowich K., Woo N.H. et al. Role of activity-dependent BDNF expression in hippocampal–prefrontal cortical regulation of behavioral perseverance. In: *PNAS*, 2013, vol. 110, nr. 37, p. 15103-15108.

159. Unalp A., Bora E., Cankaya T. et al. Lack of Association of Childhood Partial Epilepsy with Brain Derived Neurotrophic Factor Gene. In: Scientific World J., 2014, vol. 55, nr. 4, 475-482.
160. Bidner D.K., Scharfman H.E. Brain-derived Neurotrophic Factor. In: J. Growth Factors, 2004, vol. 22, nr. 3, p. 123–131.
161. Unalp A., Bayram E., Ulusoy S. et al. Serum concentration of brain-derived neurotrophic factor in epileptic children. In: J. of Pediatric Neurology, 2009, vol. 7, nr. 3, p. 251–255.
162. Ding J., He Z., Ruan J. et al. Influence of endogenous ciliary neurotrophic factor on neural differentiation of adult rat hippocampal progenitors. In: Neural Regen. Res., 2013, vol. 8, nr. 4, p. 301-312.
163. Ding J., He Z., Ruan J. et al. Role of Ciliary Neurotrophic Factor in the Proliferation and Differentiation of Neural Stem Cells. In: J. Alzheimer's disease, 2013, vol. 37, nr. 3, p. 587–592.
164. Askvig J.M., Leiphon L.J., Watt J.A. Neuronal activity and axonal sprouting differentially regulate CNTF and CNTF receptor complex in the rat supraoptic nucleus. In: Exp. Neurol., 2012, vol. 233, nr. 1, p. 243-252.
165. Carrillo-de Sauvage M.A., Flament J., Bramouille Y. et al. The neuroprotective agent CNTF decreases neuronal metabolites in the rat striatum: an in vivo multimodal magnetic resonance imaging study. In: J. Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2015, vol. 35, nr. 6, p. 917-921.
166. Yang Z., Qiao H., Li X. Effects of the CNTF-collagen gel-controlled delivery system on rat neural stem/progenitor cells behavior. In: Sci. China Life Sci., 2010, vol. 53, p. 504-510.
167. Garcia N., Santafe' M.M., Toma's M. et al. Exogenous ciliary neurotrophic factor (CNTF) reduces synaptic depression during repetitive stimulation. In: J. Peripheral Nerv. System, 2012, vol. 17, nr. 3, p. 312–323.
168. Vega-Meléndez G.S., Blagburn J.M., Blanco R.E. Ciliary neurotrophic factor and fibroblast growth factor increase the speed and number of regenerating axons after optic nerve injury in adult *Rana pipiens*. In: J. Neurosci. Res., 2014, vol. 92, nr. 1, p. 13-23.
169. Johnson R.W., White J.D., Walker E.C. et al. Myokines (muscle-derived cytokines and chemokines) including ciliaryneurotrophic factor (CNTF) inhibit osteoblast differentiation. In: Elsevier, 2014, p. 1-10.
170. Rockenstein E., Ubhi K., Doppler E. et al. Regional comparison of the neurogenic effects of CNTF-derived peptides and cerebrolysin in A β PP transgenic mice. In: J. Alzheimers Dis., 2011, vol. 27, nr. 4, p. 743-752.
171. Kang S.S., Keasey M.P., Arnold S.A. et al. Endogenous CNTF mediates stroke-induced adult CNS neurogenesis in mice. In: Neurobiol., 2013, vol. 49, p. 68-78.
172. Lee N., Rydyznski C.E., Spearry R.P. et al. The Contribution of Ciliary Neurotrophic Factor Receptors to Adult Motor Neuron Survival In Vivo Is Specific to Insult Type and Distinct From That for Embryonic Motor Neurons. In: J. Comparative Neurology Research in Systems Neuroscience, 2013, vol. 521, nr. 14, p. 3217–3225.
173. Соколова Мария Георгиевна Определение нейротрофинов в сыворотке крови у детей, больных детским церебральным параличом // Universum: медицина и фармакология . 2014, № 9 (10), с.1.
174. Jensen A. Autologous cord blood therapy for infantile cerebral palsy: from bench to bedside. In: Obstet. Gynecol. Int., 2014, vol. 2014, p. 1-12.

175. Struck A., Almaazmi M., Bode H. Neurodevelopmental Outcome of Very Low Birth Weight Infants Born at the Perinatal Centre in Ulm, Germany. In: *Z. Geburtshilfe Neonatol.*, 2013, vol. 217, nr. 02, p. 65-71.
176. Irazábal M., Marsà F., García M. et al. Family burden related to clinical and functional variables of people with intellectual disability with and without a mental disorder. In: *Research in Developmental Disabilities*, 2012, vol. 33, nr. 3, p. 796–803.
177. Barnett A., Mercuri E., Rutherford M. et al. Neurological and perceptual-motor outcome at 5–6 years of age in children with neonatal encephalopathy: relationship with neonatal brain MRI. In: *Neuropediatrics*, 2002, vol. 33, nr. 5, p. 242–248.
178. Steinman K.J., Gorno-Tempini M.L., Glidden D.V. et al. Neonatal Watershed Brain Injury on MRI Correlates with Verbal IQ at Four Years. In: *Pediatrics*, 2009, vol. 123, nr. 3, p. 1025–1030.
179. Westmacott R., MacGregor D., Askalan R., deVeber G. Late emergence of cognitive deficits after unilateral neonatal stroke. In: *Stroke*, 2009, vol. 40, nr. 6, p. 2012–2019.
180. McLinden A., Baird A.D., Westmacott R. et al. Early cognitive outcome after neonatal stroke. In: *J. Child Neurol.*, 2007, vol. 22, nr. 9, p. 1111–1116.
181. Lee H.J., Lim B.C., Hwang H. et al. Clinical Presentations and Neurodevelopmental Outcomes of Perinatal Stroke in Preterm and Term Neonates: A Case Series. In: *J. Korean Med. Sci.*, 2010, vol. 25, nr. 6, p. 888–894.
182. Marlow N., Rose A.S., Rands C.E., Draper E.S. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. In: *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.*, 2005, vol. 90, nr. 5, p. 380–387.
183. Armstrong-Wells J., Bernard T.J., Boada R., Manco-Johnson M. Neurocognitive outcomes following neonatal encephalopathy. In: *NeuroRehabilitation*, 2010, vol. 26, nr. 1, p. 27-33.
184. van Handel M., Swaab H., de Vries L.S., Jongmans M.J. Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. In: *J. Pediatr. Psychol.*, 2010, vol. 35, nr. 3, p. 286-295.
185. Pappas A., Shankaran S., McDonald S.A. et al. Cognitive outcomes after neonatal encephalopathy. In: *Pediatrics*, 2015, vol. 135, nr. 3, p. 624-634.
186. Garcias da Silva L.F., Nunes M.L., Da Costa J.C. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. In: *Pediatr. Neurol.*, 2004, vol. 30, nr. 4, p. 271-277.
187. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5-th ed. DSM-5. 2013. 947 p.
188. Popescu V., Zamfirescu A. Diagnosis in pediatric neurology. În: *Revista Română de Pediatrie*, 2010, vol. LIX, nr. 2, p. 103-114.
189. Robănescu L., Bojan C., Stoiescu M. Primele semne clinice ale Paraliziei Cerebrale și anomaliile motrice tranzitorii. În: *Rev. Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*, 2010, vol. 13, nr. 3, p. 69-85.
190. Dobrescu Iu. Manual de psihiatrie a Copilului și Adolescentului. București: Ed. Medica, 2010, vol. I, 424 p.
191. Grigore I. Paralizia cerebrală – patologii asociate. Rezumat la teza de doctor. Iași, 2010, 205 p.
192. Reilly J.S., Wasserman S., Appelbaum M. Later language development in narratives in children with perinatal stroke. In: *Dev. Sci.*, 2013, vol. 16, nr. 1, p. 67–83.

193. de Haan M., Wyatt J.S., Roth S. et al. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. In: *Dev. Sci.*, 2006, vol. 9, nr. 4, p. 350-358.
194. Minciu I. Clinical Correlations in Cerebral Palsy. In: *Maedica (Buchar)*, 2012, vol. 7, nr. 4, p. 319–324.
195. Oskoui M., Coutinho F., Dykeman J., et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. In: *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2013, vol. 55, nr. 6, p. 509-519.
196. Himmelmann K., Ahlin K., Jacobsson B. et al. Risk factors for cerebral palsy in children born at term. In: *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2011, vol. 90, nr. 10, p. 1070-1081.
197. Minciu I. Neuroimagistica în Paralizia cerebrală. In: *Rev. Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*, 2011, vol. 14, nr. 2, p. 53-69.
198. 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.
199. McMichael G., Girirajan S., Moreno-De-Luca A. et al. Rare copy number variation in cerebral palsy. In: *Eur. J. Hum. Genet.*, 2014, vol. 22, nr. 1, p. 40-45.
200. Griffiths P.D., Radon M.R., Crossman A.R. et al. Anatomic localization of dyskinesia in children with “profound” perinatal hypoxic ischemic injury. In: *Am. J. Neuroradiol.*, 2010, vol. 31, nr. 3, p. 436-441.
201. Kent Ruth. Cerebral Palsy: Chapter 38. In: *Barnes M.P., Good D.C. Handbook of Clinical Neurology*. 2013, vol. 3, nr. 110, p. 443–459.
202. Massaro An N. MRI for neurodevelopmental prognostication in the high-risk term infant. In: *Seminars in Perinatology*, 2015, vol. 39, nr. 2, p. 159-167.
203. Goergen S.K., Ang H., Wong F. et al. Early MRI in term infants with perinatal hypoxic–ischaemic brain injury: Interobserver agreement and MRI predictors of outcome at 2 years. In: *Clinical Radiology*, 2014, vol. 69, nr. 1, p. 72-81.
204. 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.
205. Grigore I., Diaconu G. Clinical and radiologic correlations in cerebral palsy. În: *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*, 2010, vol. 114, nr. 3, p. 748-752.
206. Towsley K., Shevell M.I., Dagenais L. Population-based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy. In: *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2011, vol. 15, nr. 1, p. 29-35.
207. Mead B., Berry M., Logan A. Stem cell treatment of degenerative eye disease. In: *Stem Cell Research*, 2015, vol. 14, nr. 3, p. 243–257.
208. Moldovanu I., Vovc V. Conceptul neurologiei funcționale. În: *Univers Pedagogic*, 2006, p. 16-21.
209. Groppa S., Coropceanu D. Sindroamele epileptice. Chișinău, 2005, 42 p.
210. Knezevic-Pojancev M. Greșeli de diagnostic și terapie în epileptologia copilului. În: *Rev. Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România*, 2011, vol. 14, nr. 4, p. 27-37.
211. National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline, London (UK): (NICE), 2012, Chapter 9, 137, p. 119–129.
212. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. A practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia*, 2014, vol. 55, nr. 4, p. 475–482.

213. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: Артсервис. 2011. 680 с.
214. Gretchen M.B., Bell R., Claassen J. et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. In: *Neurocritical Care*, 2012, vol. 17, nr. 1, p. 3-23.
215. Hadjiu S., Revenco N., Calcîi C. et al. Non convulsive status epilepticus (NCSE) in children. In: *J. Romanian Child and Adolescent Neurol. and Psychiatr.*, 2014, nr. 17 (Suppl 3), p. 35.
216. van Rooij L.G.M., Toet M.C., van Huffelen A.C. et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. In: *Pediatrics*, 2010, vol. 125, nr. 2, p. 358-366.
217. Ricci D., Mercuri E., Barnett A. et al. Cognitive outcome at early school age in term-born children with perinatally acquired middle cerebral artery territory infarction. In: *Stroke*, 2008, vol. 39, nr. 2, p. 403-410.
218. Azzopardi D. Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. In: *Early Human Dev.*, 2010, vol. 86, p. 345-350.
219. Nelson K.B., Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? In: *Am. J. Dis. Child*, 1991, vol. 145, nr. 11, p. 1325-1331.
220. O'Shea T.M. Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy. In: *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2008, vol. 51, nr. 4, p. 816-828.
221. Frankenburg W.K., Dodds J.B. (adaptat în România de: Iliescu D., Mitrofan N. în a. 2010) Denver-II. Denver Developmental Screening Test. Sistemul de evaluare a comportamentului copiilor. Manual tehnic și interpretativ. Cluj-Napoca: Ed. Sinapsis, 1995, 92 p.
222. Amiel-Tisson C., Gosselin J. Démarche clinique en neurologie du développement. Paris: Maisson, 2004, p. 22-28, 81-88.
223. Robănescu L., Bojan C., Coltos M., Cozac E. Importanța evaluării precoce senzitivo-motorii a nou-născutului cu risc de către chinetoterapeut. În: *Rev. Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*, 2012, vol. 15, nr. 2, p. 27-39.
224. Eliasson A.C., Krumlinde-Sundholm L., Rosbland B. et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. In: *Dev. Med. Child Neurol.*, 2006, vol. 48, nr. 7, p. 549-554.
225. Zafeiriou D.I. Primitive reflexes and postural reactions in the neurodevelopmental examination. In: *Pediatr. Neurol.*, 2004, vol. 31, p. 1-8.
226. Ozog M.A., Modha G., Church J. et al. Co-administration of ciliary neuro-trophic factor with its soluble receptor protects against neuronal death and enhances neurite outgrowth. In: *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283, nr. 10, 6546-6560.
227. Popescu V. Neurologie pediatrică. București: Teora, 2001, p. 445-498.
228. Kaplan P.W. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. In: *Epilepsia*, 2007, vol. 48, nr. 8, p. 39-41.
229. Micheu C.I. Variabilitatea modelelor clinico-electroencefalografice în encefalopatiile epileptice la copil. In: *Rev. Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*, 2014, vol. 17, nr. 2, p. 27-36.
230. Gusev E., Skvortsova V.I. Secondary Neuroprotection. In: *Brain Ischemia*, 2003, p. 285-351.

231. Knezevic-Pojancev M., Mikov A. Epilepsia la copiii cu paralizie cerebrală. În: *Rev Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*, 2010, vol. 13, nr. 3, p. 103-109.
232. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. Москва: Медицинское информационное агентство. 2007. 568 с.
233. Thayyil S., Chandrasekaran M., Taylor A. et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers for predicting neurodevelopmental outcome following neonatal encephalopathy: a meta-analysis. In: *Pediatrics*, 2010, vol. 125, nr. 2, p. 382-395.
234. Niedermeyer E., Lopes D., Silva F. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields. Fifth Edition.* Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005.
235. Schober M.E., Benjamin Block, Daniela F. Requena, et al. Developmental traumatic brain injury decreased brain-derived neurotrophic factor expression late after injury. In: *Metab. Brain Dis.*, 2012, vol. 27, nr. 2, p. 167–173.
236. Natarajan G., Shankaran S., Laptook A.R. et al. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6–7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy. In: *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 2013, vol. 98, nr. 6, p. 473–479.
237. Cowan F., Rutherford M., Groenendaal F. et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. In: *Lancet*, 2003, vol. 361, nr. 9359, p. 736–742.
238. Cooper J.M., Gadian D.G., Jentschke S. et al. Neonatal Hypoxia, Hippocampal Atrophy, and Memory Impairment: Evidence of a Causal Sequence. In: *Cereb. Cortex*. 2015, vol. 25, nr. 6, p. 1469–1476.
239. Yang T., Zhuang L., Terrando N. et al. A clinically relevant model of perinatal global ischemic brain damage in rats. In: *Brain Research*, 2011, vol. 1383, p. 317-323.
240. West C.R., Curr L., Battin M.R. et al. Antenatal antecedents of moderate or severe neonatal encephalopathy in term infants - a regional review. In: *Obstet. Gynaecol.*, 2005, vol. 45, nr. 3, p. 207–210.
241. Vlassaks E., Strackx E., Vles J. Sh. et al. Fetal asphyctic preconditioning modulates the acute cytokine response thereby protecting against perinatal asphyxia in neonatal rats. In: *J. Neuroinflammation*, 2013, vol. 26, nr. 10, p. 1825-1833.
242. Hadjiu S. Evaluarea neurodevelopmentală în dinamica creșterii copilului suspectat pentru probleme neurologice. În: *Buletin de Perinatologie*, 2013, vol. 58, nr. 2-vol. 59, nr. 3, p. 152-156.
243. Kolb B., Teskey G.C. Age, experience, injury, and the changing brain. In: *Dev. Psychobiol.*, 2012, vol. 54, nr. 3, p. 311–325.
244. Grade S., Weng Y.C., Snapyan M. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Promotes Vasculature-Associated Migration of Neuronal Precursors toward the Ischemic Striatum. Alain Chédotal. In: *PLoS One*, 2013, vol. 8, nr. 1, p. e55039.
245. Shu X., Zhang Y., Xu H. et al. Brain-derived neurotrophic factor inhibits glucose intolerance after cerebral ischemia. In: *Neural. Regen. Res.*, 2013, vol. 8, nr. 25, p. 2370–2378.
246. Fumagalli F., Molteni R., Calabrese F. et al. Neurotrophic factors in neurodegenerative disorders: potential for therapy. In: *CNS Drugs*, 2008, vol. 22, nr. 12, p. 1005-1019.
247. Szuhany K.L., Bugatti M., Otto M.W. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. In: *J. Psychiatr. Res.*, 2014, vol. 60, p. 56–64.

248. Neumann J.T., Thompson J.W., Raval A.P. Increased BDNF Protein Expression after Ischemic Or PKC Epsilon Preconditioning Promotes Electrophysiologic Changes That Lead to Neuroprotection. In: *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2015, vol. 35, nr. 1, p. 121-130.
249. Trajkovska V., Marcussen A.B., Vinberg M. et al. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. In: *Brain Research Bulletin*, 2007, vol. 73, nr. 1-3, p. 143-149.
250. Hayden E.P., Olino T.M., Bufferd S.J. et al. The serotonin transporter linked polymorphic region and brain-derived neurotrophic factor valine to methionine at position 66 polymorphisms and maternal history of depression: associations with cognitive vulnerability to depression in childhood. In: *Dev. and Psychopathol.*, 2013, vol. 25, nr. 3, p. 587-598.
251. Hadjiu S. The role of the neurotrophic factors in the neuropsychodevelopmental disorders in children. In: *J. Romanian Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*, 2012, vol. 12, nr. 4, p. 22-33.
252. Hadjiu S. The remedy role of neurotrophic factor (BDNF) in perinatal hypoxic-ischemic injury. In: *J. Romanian Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*, 2010, vol. 13, nr. 4, p. 33-48.
253. Hadjiu S. The role of the neurotrophic factor BDNF in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *International journal of integrative and bio-regulatory medicine „Physiological Regulating Medicine”*, 2011, p. 13-21.
254. Heinrich C., Lähtinen S., Suzuki F. et al. Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. In: *Neurobiology of Disease*, 2011, vol. 42, nr. 1, p. 35-47.
255. Landweer S. Role of Neurotrophins in Epilepsy – a Progress Report. In: *Epilept.*, 2008, nr. 25, p. 35-42.
256. Scharfman HE. Brain-derived Neurotrophic Factor and Epilepsy – A Missing Link? In: *Epilepsy Curr.*, 2005, vol. 5, nr. 3, p. 83-88.
257. Hadjiu E., Hadjiu S., Revenco N., Calcîi 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.
258. Bechstein M., Häussler U., Neef M. et al. CNTF-mediated preactivation of astrocytes attenuates neuronal damage and epileptiform activity in experimental epilepsy. In: *Exp. Neurol.*, 2012, vol. 236, nr. 1, p. 141-150.
259. Hossmann A.K., Mies G., Yamashita K. et al. Effect of BDNF and CNTF treatment on infarct volume after middle cerebral artery occlusion of rat: relationship to apoptotic cell injury. In: J. Krieglstein (Ed). *Pharmacology of Cerebral Ischemia*, 1998, p. 361-370.
260. Gonzalez-Rodriguez P.J., Xiong F., Li Y. et al. Fetal Hypoxia Increases Vulnerability of Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats: Role of Glucocorticoid Receptors. In: *Neurobiology of Disease*, 2014, vol. 65, p. 172-179.
261. Douglas-Escobar M., Weiss M.D. Hypoxic-ischemic encephalopathy: A review for the clinician. In: *JAMA Pediatr.*, 2015, vol. 169, nr. 4, p. 397-403.
262. Dixon B.J., Reis C., Ho W.M. et al. Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, vol. 16, nr. 9, p. 22368-22401.

263. Saugstad O.D., Vento M., Ramji S., et al. Neurodevelopmental outcome of infants resuscitated with air or 100% oxygen: a systematic review and meta-analysis. In: *Neonatology*, 2012, vol. 102, nr. 2, p. 98-103.
264. Glass H.C., Hong K.J., Rogers E.E. et al. Risk Factors For Epilepsy In Children With Neonatal Encephalopathy. In: *Pediatr. Res.*, 2011, vol. 70, nr. 5, p. 535–540.
265. Golomb M.R., Garg B.P., Carvalho K.S. et al. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. In: *J. Pediatr.*, 2007, vol. 151, nr. 4, p. 409–413.
266. Laugesaar R., Kolk A., Tomberg T. et al. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population based study. In: *Stroke*, 2007, vol. 38, nr. 8, p. 2234–2240.
267. Hadjiu S. Evaluarea clinică a copilului suspect de paralizie cerebrală. În: *Rev. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2012, vol. 33, nr. 1, p. 420-428.
268. Hadjiu S. Evaluarea performanțelor neuro-developmentale la copii de vârstă mică. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Problemele actuale ale sănătății mamei și copilului*. Ed XIV-a, Chișinău, 2013, vol. V, p. 309-319.
269. Hadjiu S., Bunduchi A., Iliciuc I. și al. Diagnosticul diferențiat al fenomenelor paroxistice non-epileptice cu epilepsia la copii. În: *Anale științifice. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului*. Ed. XII-a, Chișinău, 2011, nr. 5, p. 318-322.
270. Hadjiu S., Călcîi C., Bunduchi A. et al. Non-epileptic paroxysmal phenomena in children – diagnostic assessment. In: *J. Romanian Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*, 2013, vol. 16, nr. 3, p. 52-60.
271. Hadjiu S., Călcîi C. et al. Fenomene paroxistice nonepileptice la copii – evaluare diagnostică. In: *Rev. neurologie și psihiatrie a copilului și adolescentului din Romania*, 2013, vol. 16, nr. 3, p. 45-60.
272. Iliciuc I., Hadjiu S., Rotaru A. Capitol Neuropediatrie. În: manualul „Pediatrie” (Revenco N.). Chișinău, 2014, p. 93-152.
273. Perlman J.M., Wyllie J., Kattwinkel J. et al. “Part 11: neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations”. In: *Circulation*, 2010, vol. 122, nr. 16, supplement 2, p. 516–538.
274. Gosselin J., Amiel-Tison C. Evaluation neurologique de la naissance a 6 ans. 2-ème ed, Paris: Saint-Justine-Masson, 2007, p. 35-119.
275. Merchant N.M., Azzopardi D.V. Early predictors of outcome in infants treated with hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy. In: *Dev. Med. Child Neurol.*, 2015, vol. 57, nr. 3, p. 8-16.
276. Agut T., Leon M., Rebollo M. et al. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life. In: *BMC Pediatrics*, 2014, nr. 14, p. 177.
277. Merchant N.M., Azzopardi D.V., Edwards A.D. Neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy: current and future treatment options. In: *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2015, nr. 3, p. 357-377.
278. Lisnic V., Gavrilic M. Explorări electrofiziologice ale sistemului nervos. Chișinău, 1999, 40 p.
279. Ciobanu L., Iliciuc I., Hadjiu S., Călcîi C. Paralizia cerebrală, particularități de diagnostic precoce. În: *Anale științifice. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului*. Ed. XII-a, Chișinău, 2011, nr. 5, p. 303-310.
280. Colver A., Fairhurst C., Pharoah P.O. Cerebral Palsy. In: *Ped. Neurol.*, 2014, vol. 383, nr. 9924, p. 1240-1249.

281. Groppa S., Chiosa V., Granziera C. et al. Successful surgical resection in non-lesional operculo-insular epilepsy without intracranial monitoring. In: *Epileptic disorders*, 2013, vol. 15, nr. 2, p. 148-157.
282. Allard J., Paci P., Vander L.E., Ris L. Regional and time-dependent neuroprotective effect of hypothermia following oxygen-glucose deprivation. In: *Hippocampus*, 2015, vol. 25, nr. 2, p. 197-207.
283. Cavallaro G., Filippi L., Raffaeli G. et al. Heart Rate and Arterial Pressure Changes during Whole-Body Deep Hypothermia. In: *ISRN Pediatrics*, 2013, vol. 2013, p. 1-6.
284. Andresen M., Gazmuri J.T., Marín A. et al. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries. In: *Scandinavian J. of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 2015, nr. 23, p. 42.
285. Wu Y.W., Gonzalez F.F. Erythropoietin: a novel therapy for hypoxic-ischaemic encephalopathy? In: *Dev. Med. Child Neurology*, 2015, vol. 57, nr. 3, p. 34-39.
286. Kolk A., Ennok M., Laugesaar R. et al. Long-term cognitive outcomes after pediatric stroke. In: *Pediatr. Neurol.*, 2011, vol. 44, nr. 2, p. 101-109.
287. Lacusta V. Stimularea transcraniană cu curent continuu. Chişinău, 2012, 179 p.
288. Denham J., Marques F.Z., O'Brien B.J., Charchar F.J. Exercise: putting action into our epigenome. In: *Sports Med.*, 2014, vol. 44, nr. 2, p. 189-209.
289. Groppa S., Ignatenko A. şi alţii. Nonepileptic seizures under levetiracetam therapy. In: *Epilepsy Behav.*, 2010, vol. 19, nr. 3, p. 526-530.
290. James A., Patel V. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: *Paediatrics and Child Health*, 2014, vol. 24, nr. 9, p. 385-389.
291. Croen L.A., Grether J.K., Curry C.J., Nelson K.B. Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: More evidence for prenatal antecedents. In: *J. Pediatrics*, 2001, vol. 138, nr. 6, p. 804-810.
292. Gavriluc M. Examenul neurologic. Chişinău, 2012, 109 p.
293. Tagin M., Abdel-Hady H., Rahman S. et al. Neuroprotection for Perinatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Low- and Middle-Income Countries. In: *J. Pediatrics*, 2015, vol. 167, nr. 1, p. 25-28.
294. Husson I., Rangon C.M., Lelievre V. et al. BDNF-induced white matter neuroprotection and stage-dependent neuronal survival following a neonatal excitotoxic challenge. In: *Cereb. Cortex*, 2005, vol. 15, nr. 3, p. 250-261.
295. Berg M.T. Prevention of Cerebral Palsy: Which Infants Will Benefit from Therapeutic Hypothermia? In: *J. Pediatrics*, 2015, vol. 167, nr. 1, p. 8-10.
296. Claude M.J. Braun. Neuropsihologia de dezvoltare. Ed. Flammarion Médecine-Sciences, 2000.
297. Benga I., Cristea A. Evaluarea neurologică a copilului. Cluj-Napoca: Napoca Star, 2005, 168 p.

ANEXE

Anexa 1

Chestionar pentru evaluarea performanțelor neurodezvoltării copilului

Nume și prenume _____ Data nașterii _____

Sex: masc., fem. Vârsta de gestație în săptămâni _____ ;

Loc de trai: rural, urban (_____)

I. Caracteristici sociodemografice ale familiei

Nr. de copii în familie	Copii bolnavi	Boli incurabile		Starea material-socială a familiei (condiții de trai)				Vârsta părinților (ani)	
		nu	da	foarte bune	bune	satisfăcătoare	nefavorabile	mama	tata

● Ocupația părinților						● Starea de sănătate a părinților (până la conceperea fătului)										
mun citor	buge tar	fun- cți- onar	busine- ssman	gastar- beiter	șo- mer	Mama								Tata		
						Sănă toasă	EP	AN	PT	VC	HIP	DZ	HTA	alte	Sănă- tos	Bolnav

Notă: EP – epilepsie, AN – anemie, PT – pielonefrită, VC – viciu cardiac, HIP – hipoteroză, DZ – diabet zaharat, HTA – hipertensiune arterială, alte – alte boli.

Datele de anamneză: antecedente prenatale

afecțiuni genetice în familie	consan- gvinite- tate	avor- turi	alcoo- lism	taba- gism	dro- guri	chimicalele și munca cu acestea	radi- ații	Boli asociate la mamă (în timpul sarcinii)							
								AN	EP	DZ	HTA	HIP	VC	PT	alte boli

● Evoluția sarcinii

FIZ	Patologică											
	Noxe din partea mamei											
	IA	GS	NEF	HTA	INF	CS	COL	SPD	Regim de viață suprasolicitant	Activitate fizică redușă	Căzături, traumatisme	Alimentare incorectă

Notă: FIZ – fiziologic, IA – iminentă de avort, GS – gestoză, NEF – nefropatie, HTA – hipertensiune arterială, INF – infecții (frecvente), CS – convulsii, COL – colesterolemie, SPD – supraponderabilitate, AN – anemie, EP – epilepsie, DZ – diabet zaharat, HIP – hipoteroză, VC – viciu cardiac, PT – pielonefrită

● Antecedente perinatale:

Din partea fătului				malpoziții fetale	patologia cordonului ombilical	patologia placentei și membranelor	intervenții laborioase în timpul travaliului	sarcină gemelară
Mișcări fetale			hipoxie intrauterină					
întârziate	lente	excesive						

● Antecedente postnatale:

Scorul Apgar (puncte)		Asfixie la naștere (grad)			Traumă natală (grad)			Parametrii antropometrici la naștere		Semne evocatoare pentru o afecțiune neurologică	
Îndată după naștere	Peste 5 minute	I	II	III	I	II	III	Greutate (kg)	Pc (perimetru cranian) (cm)	Da	Nu

● Testare Denver II

Vârsta/ luni (ani)	Normal	Suspect	Ît. 2 pt		Ît. 3 pt		Ît. 2 pt	Ît. 3 pt	Ît. 2 pt	Ît. 3 pt	Ît. 2 pt	Ît. 3 pt			
			motor										de limbaj	cognitiv	social
			fin	grs	fin	grs									
1-3															
4-6															
7-9															

10-12												
13-19												
20-24												
3 ani												
4 ani												
5 ani												

Notă: *It.* – întârziere, *pt* - puncte, *grs* – grosier, „0” – normal, „1” – suspect, „2” – anormal ușor, „3” – moderat, „4” – anormal sever, „5” – instabil.

● **Evaluarea neurologică a copilului la 0-5 ani – Amiel-Tison și Gosselin (0-6 ani)**

Examen (vârsta) / puncte		0	1	2	X
1-9 luni					
I	1-3 luni				
II	4-6 luni				
III	7-9 luni				
10-24 luni (2 ani)					
IV	10-12 luni				
V	13-19 luni				
VI	20-24 luni				
VII	3 ani				
VIII	4 ani				
IX	5 ani				

● **Fișă de sinteză după Amiel-Tison și Gosselin**

Categorie neuromotorie					
Spectru de semne neuromotorii/craniene până la 2 ani		Evoluție funcțională			
PC incapacitantă		An			
PC minoră		Achiziții ale mersului			
Triadă simptomatică		Scor GMFCS			
Semne izolate		Scor MACS			
<u>Niciun semn</u>					
PC incapacitantă (fără mers independent la 2 ani) după varietate:					
Topografică					
Simptomatică					
Alte funcții cerebrale – categorizare bazată pe evaluările complementare (definite după standardele de teste utilizate)					
		Limite normale	Deficiență		
			Ușoară	Moderată	Severă
Funcție intelectuală					
Funcție vizuală de origine centrală					
Funcție auditivă					
Comunicare					
Comportament/atenție					
Prezența epilepsiei		Controlată 1		Severă	
Altă patologie decât cea neurologică (descriere)					
Creștere somatică					
Funcție respiratorie					
Funcție digestivă					
Retină					
Altele					
Condiții sociofamiliale:					
favorabile					
Nefavorabile					
Total nefavorabile					

Se codifică: 0 indică un rezultat tipic în limitele normalului, 1 indică un rezultat moderat anormal, 1+ indică un rezultat patologic moderat, 2 indică un rezultat clar patologic (sever), X permite culegerea de date atunci când caracterul normal sau anormal al unei observații nu poate fi definit cu certitudine, MS – membre superioare, MI – membre inferioare, d – drept, s – stâng, „=” – egal, „<” – mai mic, „>” – mai mare.

● Examenul neurologic după Prechtl (deviații patologice de la poziția normală)

Deviații patologice de la poziția normală	1-3 l	4-6 l	7-9 l	10-12 l	13-19 l	20-24 l	3 a	4 a	5 a
Normal									
Poziția de „broască”									
Opistotonus cu capul retroflectat și MI extinse									
Capul întors în aceeași direcție și poziție asimetrică a membrelor									
Flexia accentuată a MS și MI									
Măinile mereu ridicate în fața gurii									

Notă: „0” – normal, „1” – hipotonie medie, „2” – hipotonie gravă, „3” – hipertonus ușor, „4” – hipertonus moderat, „5” – hipertonus sever, „6” – hipertonus important, „7” – hipertonus asimetric de hemicorp, „8” – hipertonus asimetric de MS și MI, *l* – lună, *MI* – membre inferioare, *MS* – membre superioare.

● Activitatea motorie spontană

Tipul de mișcare / vârsta copilului	1-3 l	4-6 l	7-9 l	10-12 l	13-19 l	20-24 l	3 a	4 a	5 a
normală									
în flexie									
în extensie									
rapide									
lente									
asimetrice									
mișcări atetozice									
tremurături									
tresăriri									
alte mișcări									

Notă: „0” – normal, „1” – hipotonie musculară medie, „2” – hipotonie musculară gravă, „3” – hipertonus ușor, „4” – hipertonus moderat, „5” – hipertonus sever, „6” – hipertonus important, „7” – hipertonus asimetric de hemicorp, „8” – hipertonus asimetric de MS (member superioare) și MI (member inferioare), „9” – tremurături, „10” – tresăriri, „11” – alte mișcări, *l* – luni, *a* – ani.

● Motricitatea provocată:

Motricitatea provocată	1-3 l	4-6 l	7-9 l	10-12 l	13-19 l	20-24 l	3 a	4 a	5 a
1. prehensiunea (luni)									
consistența și extensibilitatea musculară (la nivelul MI):									
1 unghiul adductorilor									
2 unghiul talpă-ureche									
3 unghiul popliteu									
4 unghiul de flexie dorsală al piciorului									
consistența și extensibilitatea musculară (la nivelul MS):									
semnul fularului									

Notă: „0” – normal, „1” – hipotonie musculară medie, „2” – hipotonie musculară gravă, „3” – hipertonus ușor, „4” – hipertonus moderat, „5” – hipertonus sever, „6” – hipertonus important, „7” – hipertonus asimetric de hemicorp, „8” – hipertonus asimetric de MS (member superioare) și MI (member inferioare), *l* – luni, *a* – ani.

● Aptitudini motrice înnăscute (după Vojta)

Aptitudini motrice înnăscute	1-3 l	4-6 l	7-9 l	10-12 l	13-19 l	20-24 l	3 a	4 a	5 a
Suspensia ventrală									
Suspensia laterală									
Schema asimetrică de târâre (decubit ventral)									
Postura ghemuit									
Rostogolirea din decubit dorsal (DD) în decubit ventral (DV) stimulată de la nivelul MI									
Redresarea prin lateral și sprijin pe cot (din DD)									
Șezând pe o fesă (răspunsul în balansoar)									

Notă: „0” – normal, „1” – hipotonie musculară medie, „2” – hipotonie musculară gravă, „3” – hipertonus ușor, „4” – hipertonus moderat, „5” – hipertonus sever, „6” – hipertonus important, „7” – hipertonus asimetric de hemicorp, „8” – hipertonus asimetric de MS și MI, „9” – anomalii de mișcare, „10” – tulburări de coordonare, *MI* – membre inferioare, *MS* – membre superioare, *l* – luni, *a* – ani.

MOTRICITATE

MOTRICITATE	1-3 l	4-6 l	7-9 l	10-12 l	13-18 l	20-24 l	3 a	4 a	5 a
Reacția laterală de abducție (după Grenier) (RLA)									
Mobilizarea pasivă a membrelor (reflex miotatic)									

Studiul controlului postural: <i>Proba de tracțiune</i>										
<i>Răspunsuri patologice:</i>										
1) retro- sau anteflexie bruscă a capului										
2) flexie laterală a capului										
3) poziția șezând este menținută cu cifoză compensatorie accentuată										
4) capul sprijinit pe stern										
5) controlul capului este parțial, cu oscilații ample și este atins doar când toracele și capul sunt perfect în axă										
Reacțiile de sprijin ale copilului în poziție șezând										
Evaluarea tonusului activ al extensorilor gâtului și trunchiului										
Evaluarea controlului capului în poziție verticală										
Modul de locomoție, mersul (sau ataxie)										
Vocalizarea										

Notă: „0” – normal, „1” – hipotonie medie, „2” – hipotonie gravă, „3” – hipertonus ușor, „4” – hipertonus moderat, „5” – hipertonus sever, „6” – hipertonus important, „7” – hipertonus asimetric de hemicorp, „8” – hipertonus asimetric de MS (member superioare) și MI (member inferioare), „9” – anomalii de mișcare, „10” – tulburări de coordonare, „11” – tulburări de vocalizare, l – luni, a – ani.

●Măsurarea tonusului muscular (scala Ashworth modificată Bohannon)

Tonus muscular / vârsta copilului	1-3 l	4-6 l	7-9 l	10-12 l	13-19 l	20-24 l	3 a	4 a	5 a
0									
1									
1+									
2									
3									
4									

Notă: „0” – fără modificări ale tonusului muscular, „1” – creștere ușoară a tonusului muscular, „1+” – creștere discretă a tonusului muscular, „2” – creștere marcată a tonusului muscular, articulația putând fi mobilizată cu ușurință, „3” – creștere importantă a tonusului muscular provocând dificultăți mobilizării pasive, „4” – articulația respectivă este fixată în flexie sau extensie, abducție sau adducție, mobilizarea pasivă imposibilă.

●Intensitatea reflexului de întindere (scala Tardieu)

Reflexul de întindere / vârsta copilului	1-3 l	4-6 l	7-9 l	10-12 l	13-19 l	20-24 l	3 a	4 a	5 a
0									
1									
2									
3									
4									

Notă: „0” – fără rezistență pe parcursul mișcării pasive, „1” – creștere discretă a rezistenței, „2” – oprire bruscă a mișcării pasive la un anumit unghi, urmată de relaxare, „3” – clonus epuizabil, „4” – clonus ineuizabil.

●Evaluarea performanțelor motorii, vizuale, auditive la copilul mic (1 lună – 3 ani) (sinteză)

Reflexe fiziologice și performanțele motorii ale copilului	Vârsta / luni (l)																											
	1-3 l / pt.				3-6 l / pt.				6-9 l / pt.				9-12 l / pt.				12-24 l / pt.				24-36 l / pt.				36-48 l / pt.			
	4	3	2	1	4	3	2	1	4	3	2	1	4	3	2	1	4	3	2	1	4	3	2	1	4	3	2	1
Menținerea capului																												
Rt de pe burtă pe spate																												
Rt de pe spate pe burtă																												
Șezutul cu suport																												
Șezutul fără suport																												
Tt în toate sensurile																												
Mersul																												
Acuitatea vizuală																												
Acuitatea auditivă																												

Notă: pt. – puncte, Rt – rotație, Tt – târât, „4” – aspect normal, „3” – afectare grad ușor, „2” – afectare grad mediu, „1” – afectare severă.

●Evaluarea celor mai importante reflexe sugestive pentru PC

Răspunsul reflex	Vârsta							
	3 luni		3-6 luni		6-9 luni		9-12 luni	
Normal / patologic	normal	patologic	normal	patologic	normal	patologic	normal	patologic
ROT								
R. de fixare pt supt								
R. acustico-palpebral								
R. optico-facial								
R. Grassping palmar								
R. Grassping plantar								
Rt T.								
Pr. și sprijin voluntar								
R.G.								
R.E.S.								
R.E.M.I.								
R.E.Î.								
R.C.								
R.M.A.								
r. Landau								
r. Moro								
R.E.M.S.								
P.A.P.Î.								
E.E.A.C.								
R.T.C.L.								
R.S.S.A.								
R.R.L.V.								
R.P.I.								
R.C.O.								
R.C.V.								
S.A.T.								
P.G.								
R.P.								

Notă: r. – reflex, rt – reacție, pr. – prehensiune, ROT – r. osteotendinoase, „+” – prezent, „-” – absent, „>” – majorat, „<” – diminuat, Rt T. – reacția de tracțiune, r. G. – r. Galant, R.E.S. – r. de extensie suprapubian, R.E.Î. – r. de extensie încrucișat, R.C. – r. calcaneului, R.M.A. – r. mers automat, R.E.M.S. și M.I. – r. de extensie a MS (membre superioare) și MI (membre inferioare), P.A.P.Î. – policele addus și pumnul relativ închis, E.E.A.C. – extensia exagerată a axului corpului, R.T.C.L. – r. tonice cervicale și labirintice, R.S.S.A. – reacția de suspenzie subaxilară, R.R.L.V. – rț de răsturnare laterală Voita, R.P.I. – rț Peiper-Ispert, R.C.O. – rț Collis orizontal, R.C.V. – rț Collis vertical, S.A.T. – schema asimetrică de târâre, P.G. – postura ghemuit, R.P. – r. parașutei.

Aprecierea dezvoltării psihomotorii, consemnării sociale și reacțiilor afective ale copilului

Răspunsul reflex	Vârsta							
	1 lună	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	18 luni	24 luni	36 luni
P								
C								
L								
S								
Emoții, dispoziție								
Atenție								
Reacții afective								
Frica								
Însușirea negației								
Fenomene vegetative vaso-motorii								
DQ								
IQ								
Prezența convulsiilor:								
- tonice (T)								
- tonico-clonice (TC)								
- clonice (C)								
- mioclonice (M)								

- spasme infantile (SI)								
- focale simple (FS)								
- focale complexe (FC)								
- absențe (AB)								
- polimorfe (PF)								
- alte mișcări (tic), balbism (AM)								

Notă: „0” – conform vârstei, „1” – afectare grad ușor, „2” – afectare grad mediu, „3” – afectare grad sever, *P* – control postural și motricitate, *C* – coordonare vizual-motorie sau conduita de adaptare față de obiecte, *L* – limbajul, *S* – relațiile sociale și personale, *DQ* – coeficientul de dezvoltare, *IQ* – coeficientul de inteligență;

Prezența convulsiilor: „0” – lipsesc, „1” – tonice, „2” – tonicoclonice, „3” – mioclonice, „4” – spasme infantile, „5” – clonice, „6” – focale, „7” – absențe, „8” – polimorfe, „9” – alte mișcări (tic), „10” – balbism.

Aprecierea reacțiilor de postură ale copilului (gradul de afectare)

Răspunsul reflex / normal, patologic	Vârsta							
	1 lună	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	18 luni	24 luni	36 luni
Normal								
T.C.C. foarte ușoară								
ușoară								
medie								
mare								

Notă: *gr.* – grad, *T.C.C.* – tulburare de coordonare de tip central, „0” – răspuns normal, „1” – afectare gr. foarte ușor – 1-3 reacții anormale, „2” – afectare gr. ușor – 4-5 reacții anormale, „3” – afectare gr. mediu – 6-7 reacții anormale, „4” – afectare gr. sever – 7 și mai multe reacții anormale.

Aprecierea nivelului de dezvoltare a funcțiilor cognitive, comportamentale, de limbaj și social adaptiv (gradul de afectare)

Răspunsul reflex / normal, patologic	Vârsta							
	1 lună	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	18 luni	24 luni	36 luni
Normal								
T.C.								
- foarte ușoară								
- ușoară								
- medie								
- mare								
T.CP.								
- foarte ușoară								
- ușoară								
- medie								
- mare								
T.L.								
- foarte ușoară								
- ușoară								
- medie								
- mare								
T.A.S.								
- foarte ușoară								
- ușoară								
- medie								
- mare								

Notă: *gr.* – grad, *T.C.* – tulburări cognitive, *T.CP.* – tulburări comportamentale, *T.L.* – tulburări ale limbajului, *T.S.A.* – tulburări social adaptive, „0” – răspuns normal, „1” – gr. foarte ușor – 1-3 reacții anormale, „2” – gr. ușor – 4-5 reacții anormale, „3” – gr. moderat – 6-7 reacții anormale, „4” – gr. sever – 7 și mai multe reacții anormale.

• Oftalmoscopie

Aspect oftalmoscopic	Vârsta / luni							
	1-3	3-6	6-9	9-12	12-24	24-36	36-48	
aspect normal								
congestie venoasă								
dilatarea venelor								
edem papilar								
hemoragii retiniene								
atrofia optică								

Notă: „0” – aspect normal, „1” – congestie venoasă, „2” – dilatarea venelor, „3” – edem papilar, „4” – hemoragii retiniene, „5” – atrofie optică.

● **Neurosonografie**

Aspect ETF	Vârsta (luni)						
	1-3	3-6	6-9	9-12	12-24	24-36	36-48
Ecogenitate normală a substanței cerebrale							
substanța cerebrală se vizualizează							
nu se vizualizează							
VL: se vizualizează							
dilați (mm)							
Sclem: pe linia mediană							
nu							
SpPc: normali							
măriți (mm)							
CvVn: transonice							
opace							
Cmltm și TrCr: ecogenitate medie crescută							
ecogenitate crescută							
PICr și ȘnCrv: normale							
ecodense							
StPr							
EDPV tranzitorii							
EDPV cu evoluție spre Cs FrPr							
EDPV cu evoluție spre Cs extinse Pr							
Distenzii extinse în substanța albă, evoluție spre Cs							
EMCSPr							
EECSPr							
HrIcr							
DVPH							
Cs intracerebrale							

Notă: ETF – ecografie transfontanelară, VL – ventricule laterale, Sclem – scizură interemisferică, SpPc – spații pericerebrale, CvVn – cavități ventriculare, Cmltm – comisură intertalamică, TrCr – trunchi cerebral, PICT – plexuri coroide, ȘnCrv – șanțuri circumvoluțiilor, StPr – stază periventriculară, EDPV – ecodensități periventriculare, FrPr – frontoparietal, Pr – periventricular, EMCSPr – ecogenitate moderat crescută a substanței albe periventriculare, EECSPr – ecogenitate mult crescută a substanței albe periventriculare, HrIcr – hemoragie intracerebrală, DVPH – dilatația ventriculară posthemoragică, Cs – chisturi, „0” – aspect normal, „1” – substanța cerebrală nu se vizualizează, „2” – VL dilați, „3” – Sclem, „4” – SpPc mărite, „5” – CvVn opace, „6” – Cmltm și TrCr EC, „7” – StPr, „8” – EDPV Cs, „9” – EDPV CsPr, „10” – DECS, „11” – EMCSPr, „12” – EECSPr, „13” – HrIcr, „14” – DVPH, „15” – Cs intracerebrale, „16” – PICT EC.

● **Electroencefalografie (EEG)**

Aspect EEG	Vârsta / luni						
	1-3	3-6	6-9	9-12	12-24	24-36	36-48
aspect EEG normal							
FrRt							
AtPt							
UL							
ULA							
VLI							
VLRg							
VUI							
VURg							
PV							
PVU							
ALI							
ALD							
HPS							
USB							

Notă: FrRt – frecvența ritmurilor, „0” – aspect normal, „1” – AtPx (activitate paroxistică), „2” – UL (unde lente), „3” – ULA (unde lente ascuțite), „4” – VLI (vârfuri/lente izolate), „5” – VLRg (vârfuri/lente regrupate), „6” – VUI (vârfuri-undă izolate), „7” – VURg (vârfuri-undă regrupate), „8” – PV (polivârfuri), „9” – PVU (polivârfuri-undă), „10” – ALI (activitate lentă izolată), „11” – ALD (activitate lentă difuză), „12” – HPS (hipsaritmie), „13” – USB (unde tip „suppression burst”).

• CT cerebrală

Aspect CT	pt.	Vârsta (luni)						
		1-3	3-6	6-9	9-12	12-24	24-36	36-48
Diferențiere clară între substanța albă și cea cenușie	0							
nu	1							
Ventriculele cerebrale: se vizualizează	0							
dilate	2							
Hipodensitate corticală difuză, predominant în regiunea frontală	3							
Hipodensitate a substanței albe în regiunile occipitală și frontală	4							
Atrofie frontală	5							
Atrofie corticală (generalizată)	6							
Atrofie subcorticală	7							
Chisturi arahnoidiene	8							
Chisturi gliependimale	9							
Chist intracerebral	10							
Hemoragie subdurală	11							
Hemoragie subarahnoidiană	12							
Hemoragie subependimală	13							
Hemoragie ventriculară	14							
Leziuni ischemice	15							
Leucomalacie periventriculară	16							
Cavități porencefalice	17							
Dilatarea spațiilor subarahnoidiene	18							
Ventriculomegalie	19							
Encefalomalacie multichistică	20							
Porencefalie	21							

Notă: CT – tomografie computerizată, pt. – puncte.

• Rezonanța magnetică (RMN) cerebrală

Aspect RMN	pt.	Vârsta (luni)						
		1-3	3-6	6-9	9-12	12-24	24-36	36-48
Diferențiere clară între substanța albă și cea cenușie	0							
nu	1							
Ventriculele cerebrale: se vizualizează	0							
dilate	2							
Hipodensitate corticală difuză, predominant în regiunea frontală	3							
Hipodensitate a substanței albe din regiunile occipitală și frontală	4							
Atrofie frontală	5							
Atrofie corticală (generalizată)	6							
Atrofie subcorticală	7							
Chisturi arahnoidiene	8							
Chisturi gliependimale	9							
Chist intracerebral	10							
Hemoragie subdurală	11							
Hemoragie subarahnoidiană	12							
Hemoragie subependimală	13							
Hemoragie ventriculară	14							
Leziuni ischemice	15							
Leucomalacie periventriculară	16							
Cavități porencefalice	17							
Dilatarea spațiilor subarahnoidiene	18							
Ventriculomegalie	19							
Encefalomalacie multichistică	20							
Porencefalie	21							

Notă: RMN – rezonanța magnetică nucleară, pt. – puncte.

• Examenul sumar al sângelui

Aspectul hematologic, puncte	Vârsta (luni)						
	1-3	3-6	6-9	9-12	12-24	24-36	36-48
0							
1							
2							
3							

Notă: „0” – aspect normal, „1” – anemie grad I, „2” – anemie grad II, „3” – anemie grad III.

• Examen sumar al urinei

Aspectul examenului sumar al urinei, puncte (pt.)	pt.	Vârsta (luni)						
		1-3	3-6	6-9	9-12	12-24	24-36	36-48
Aspect normal	0							
Leucociturie	1							
Proteinurie	2							

• Examen biochimic

Aspect	Vârsta (luni)						
	1-3	3-6	6-9	9-12	12-24	24-36	36-48
Bilirubina: mmol/L							
Alat: mmol/L							
Asat: mmol/L							
Ca: mmol/L							
Glicemia: mmol/L							
Fosfolipide generale: mmol/L							
Aminoacizii serici							
IgM și G la infecțiile TORCI							

Notă: „0” – aspect normal, „1” – nivel ușor scăzut, „2” – nivel moderat scăzut, „3” – nivel sever scăzut, „4” – nivel important scăzut.

• Examen imunoenzimatic

Aspect	Vârsta (luni)	
	1-3	12
BDNF (pg/mL)		
CNTF (pg/mL)		

Notă: „0” – aspect normal, „1” – nivel ușor scăzut, „2” – nivel moderat scăzut, „3” – nivel sever scăzut, „4” – nivel important scăzut.

• Tratamentul administrat de către neuropediatri, pediatri, medici de familie

Preparate administrate	Vârsta / luni						
	1-3	3-6	6-9	9-12	12-24	24-36	36-48
Pantogam							
Piracetam							
Prednisolon							
Fenobarbital							
Acid valproic							
Carbamazepină							
Topiramat							
Lamotrigină							
Leviteracetam							
Clonazepam							
Synacthen Depot							
Vit. B ₁							
Vit. B ₆							
Mg B ₆							
Mg sulfat							
Actovegin							
Cortexin							
Cerebrolysin							
Citicolină							
Psihoterapie							
Reeducarea vorbirii							
Ergoterapie							
Alte proceduri de reeducare (ipoterapie)							

● Diagnoze confirmate	Codul bolii	Vârsta (luni)							
		n.n.	1	3	6	12	24	36	48
Sănătos									
Cefalhematom	P12.0								
Hipoxie intrauterină a fătului: grad ușor sau moderat	P20.1								
grad sever	P20.0								
Asfixie obstetricală: moderat (albastră, Apgar 4–7)	P21.1								
sever (albă, Apgar 0–3)	P21.0								
Hemoragie intracraniană netraumatică (hemoragia intracraniană datorită anoxiei sau hipoxiei)	P52								
Hemoragie intraventriculară netraumatică gradul I, a fătului și nou-născutului (hemoragie subependim fără revărsare intraventriculară)	P52.0								
gradul II (hemoragie subependim cu revărsare intraventriculară)	P52.1								
gradul III (hemoragie subependim cu extensie intracerebrală și extensie intraventriculară)	P52.2								
Hemoragie intracerebrală (netraumatică) a fătului și nou-născutului	P52.4								
Hemoragia subarahnoidă (netraumatică) a fătului și nou-născutului	P52.5								
Hemoragia cerebrală a fosei posterioare (netraumatică) a fătului și nou-născutului	P52.6								
Convulsiile nou-născutului	P90								
Iritabilitatea cerebrală a nou-născutului	P91.3								
EHIP, gradele I, II, III									
Ischemie cerebrală neonatală	P91.0								
Chist periventricular dobândit al nou-născutului	P91.1								
Leucomalacie cerebrală neonatală	P91.2								
Coma nou-născutului	P91.4								
Tulburare cerebrală a nou-născutului fără precizare	P91.6								
Tulburări de tonus muscular	P94								
Hipertonie congenitală	P94.1								
Hipotonie congenitală (hipotonie flască)	P94.2								
Tulburări mentale și de comportament (cuprinde: tulburări de dezvoltare psihologică)	F00-99								
Tulburări mintale organice, inclusiv tulburări simptomatice	F00-09								
Labilitate emoțională (astenie) organică	F06.6								
Tulburări cognitive ușoare	F06.7								
Alte tulburări mentale precizate datorate unei leziuni cerebrale, a unei disfuncții cerebrale, a unei afecțiuni somatice. Psihoza epileptică, fai-	F06.8								
Sindromul post-comoțional (survenind în urma traumatismului cranian: caracterizat prin dureri de cap, oboseală, iritabilitate, dificultate de concentrare, alterarea memoriei, insomnie etc.)	F07.2								
Alte tulburări organice ale personalității și comportamentului datorate unei afecțiuni, unei leziuni sau unei disfuncții cerebrale. (Tulburări afective organice ale emisferei drepte)	F07.8								
Tulburare organică a personalității și comportamentului datorată unei afecțiuni, unei leziuni sau unei disfuncții cerebrale, fără precizare (Psihosindrom organic)	F07.9								
Stare de stres post-traumatic sau nevroză traumatică	F43.1								
Tulburările reacțiilor de adaptare	F43.2								
Întârziere mentală ușoară (IQ între 50 și 69)	F70								
Întârziere mentală medie (IQ între 35 și 49)	F71								
Întârziere mentală severă (IQ între 20 și 34)	F72								
Întârziere mentală profundă (IQ sub 20)	F73								
Tulburări specifice de dezvoltare a vorbirii și limbajului	F80								
Tulburări specifice de dezvoltare a lecturii	F81.0								
Tulburări specifice de dezvoltare motorie: tulburări de coordonare, dispraxie, întârzierea mersului, mers anormal, regresia mersului	F82								

Tulburări specifice mixte de dezvoltare psihologică	F83								
Tulburări invadante ale dezvoltării	F84								
Autism atipic (pseudoautism)	F84.1								
Hiperactivitate asociată cu o întârziere mentală și de mișcări stereotipe	F84.4								
Perturbarea activității și atenției (alterarea atenției, tulburare de hiperactivitate, deficit de atenție cu hiperactivitate)	F90.0								
Tulburări hiperkinetice și de conduită	F90.1								
Comunicare defectuoasă									
Comportament patologic									
Tulburări emoționale, cu apariția în mod special în copilărie	F93								
Tulburare fobică a copilăriei	F93.2								
Tulburări de ticuri	F95								
Tic tranzitor	F95.0								
Tic motor sau vocal cronic	F95.1								
Mișcări motorii stereotipice	F98.4								
Balbism tonico-clonic (bâlbâială)	F98.5								
Paralizie cerebrală spastică	G80.0								
Diplegie spastică	G80.1								
Hemiplegie spastică	G80.2								
Paralizie cerebrală dischinetică	G80.3								
Paralizie cerebrală ataxică	G80.4								
Hemiplegie flască	G81.0								
Hemiplegie spastică	G81.1								
Paraplegie și tetraplegie	G82								
Paraplegie flască	G82.0								
Paraplegie spastică	G82.1								
Tetraplegie flască	G82.3								
Tetraplegie spastică	G82.4								
Diplegia membrelor superioare	G83.0								
Monoplegia membrului inferior	G83.1								
Monoplegia membrului superior	G83.2								
Tulburările sistemului nervos autonom	G90								
Hidrocefalie	G91								
Chist porencefalic dobândit	G93.0								
Encefalopatie neprecizată	G93.4								
Edem cerebral	G93.6								
Sindroame epileptice	G40								
Sindromul West									
Epilepsie simptomatică, crize generalizate:	G40								
tonice									
clonice									
tonico-clonice									
mioclonice									
crize parțiale: simple									
complexe									
cu generalizare secundară									
absențe									
Sechelele leziunilor traumatice intracraniene. Leziuni cerebrale anoxice (sechele posthipoxice perinatale)	T90.5								
Constipație cronică	K59.0								
Surditate neurosenzorială									
Strabism convergent									
Strabism divergent									
Nistagmus congenital									
Displazie coxofemorală									
Scolioză									
Situație netipică cu părinții (probleme legate de educația copiilor)	Z60.1								
Probleme legate de migrare	Z60.3								
Stres personal suportat în copilărie	Z61.7								
Supraveghere neadecvată	Z62.0								
Hiperprotecție	Z62.1								
Epilepsia și alte boli ale SNC, în anamneză	Z82.0								
Insult, în anamneză	Z82.3								

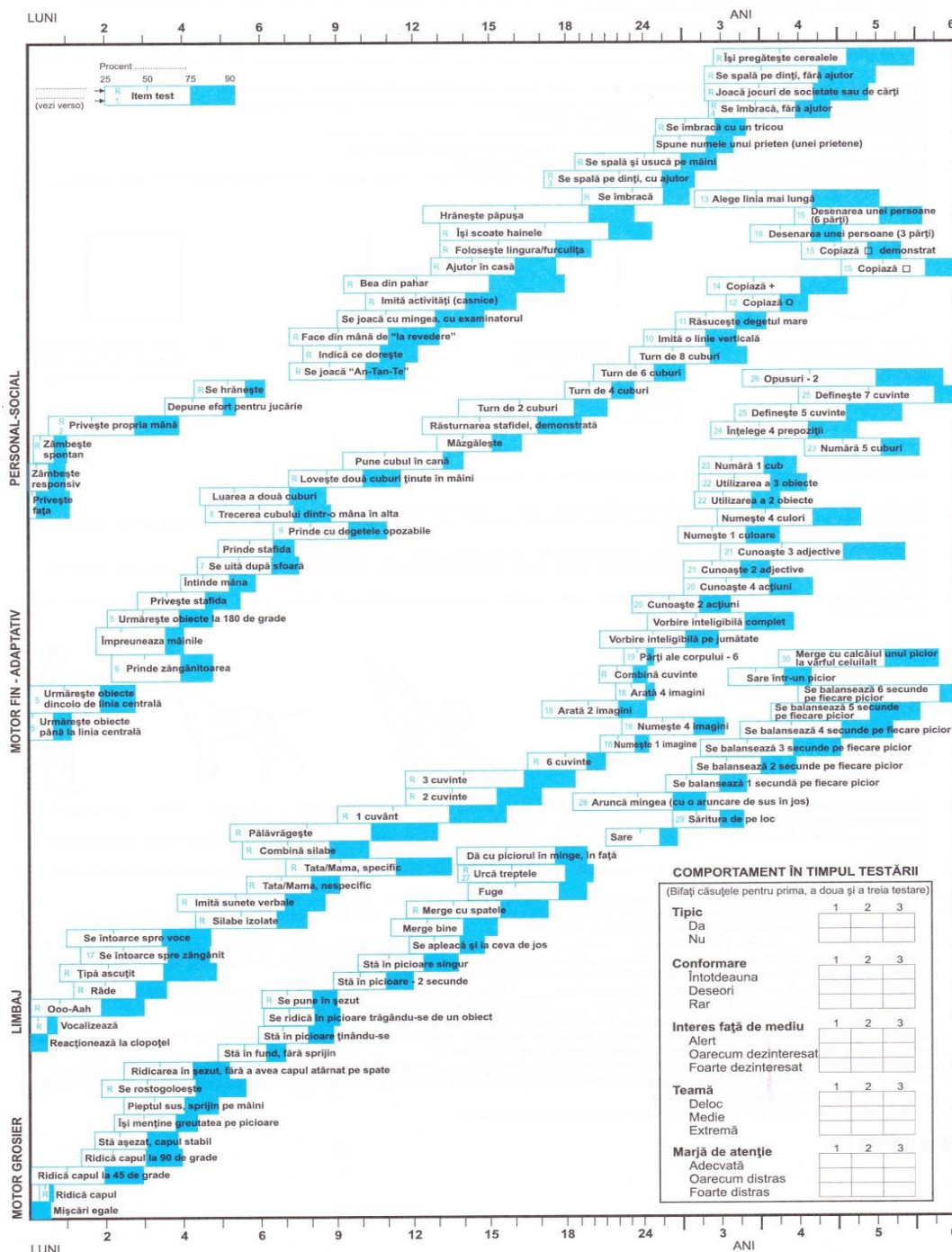
Scala standardizată Sarnat și Sarnat, completată după Volpe

Stadiu	Stadiul I	Stadiul II	Stadiul III
Nivelul de conștiență	hiperalert (ochii larg deschiși, nu doarme)	letargie sau obnubilare	stupor sau comă
Activitatea	normală	scăzută	absentă (placiditate)
Controlul neuromuscular: tonus muscular	normal	hipotonie moderată	flasc
Postura	flexie distală ușoară	flexie distală puternică	decerebrație intermitentă (extensie)
Reflexe de extensie	hiperactive	hiperactive	scăzute sau absente
Reflexe primitive: de supt	diminuat	slab sau absent	absent
Moro (tresărire)	prezent, prag scăzut	slab, incomplet, prag înalt	absent
tonice cervicale	ușor	puternic	absent
Funcția autonomă: pupile	midriază	mioză	variabile, de multe ori inegale, reflex la lumină slab, fixe, dilatate
ritm cardiac	tahicardie	bradicardie	variabil
Convulsii	absente	comune (focale sau multifocale)	cu sau fără convulsii, mai puțin comune (cu excepția decerebrației)
EEG (după Volpe)	normală	microvoltaj delta și theta	supresie sau lipsa activității cerebrale
Durata manifestărilor clinice	de obicei <24 de ore	între 2 și 14 zile	săptămâni

Denver II Formular de scorare

Examinator:
Data:

Numele:
Data nașterii:



INSTRUCȚIUNI PENTRU ADMINISTRARE

1. Încercați să faceți copilul să zâmbească zâmbind dumneavoastră către el, vorbindu-i sau făcându-i cu mâna. Nu atingeți copilul.
2. Copilul trebuie să-și privească mâna câteva secunde.
3. Părintele poate ajuta la ghidarea periutei de dinți sau la dispunerea pastei de dinți pe periută.
4. Copilul nu trebuie neapărat să poată să își lege șireturile la pantofi sau să-și încheie nasturii ori fermoarul de la spate.
5. Mișcați ghemotocul de ață încet sub forma unui arc de cerc, dintr-o parte către cealaltă, la aproximativ 20 de centimetri deasupra feței copilului.
6. Promovează itemul dacă apucă zornăitoarea atunci când îi sunt atinse vârfurile degetelor sau dosul palmei.
7. Promovează itemul dacă încearcă să vadă unde s-a dus ghemotocul. Ghemotocul de ață ar trebui lăsat să cadă repede din aria vizuală a copilului, fără ca examinatorul să facă vreo mișcare a brațului.
8. Copilul trebuie să transfere cubul dintr-o mână în alta fără a-și folosi corpul, gura sau masa.
9. Promovează itemul dacă ridică stafida cu oricare parte a degetului mare și a arătătorului.
10. Linia poate varia cu 30 de grade sau mai puțin de la linia examinătorului.
11. Strângeți pumnul cu vârful degetului mare îndreptat în sus și mișcați doar din deget. Copilul promovează itemul dacă imită gestul și nu mișcă vreun alt deget, în afară de degetul mare.



12. Promovează itemul pentru orice formă închisă. Are eșec la item pentru orice mișcare circulară continuă.



13. Care linie este mai lungă? (Nu mai mare.) Răsturnați hârtia cu susul în jos și repetați. (Promovează pentru 3 reușite din 3, sau 5 reușite din 6 încercări)



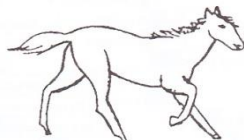
14. Promovează itemul dacă liniile se intersectează oriunde în apropierea mijlocului lor.



15. Lăsați copilul să copieze pătratul mai întâi. Dacă eșuează, demonstrați.

Atunci când administrați 12, 14, și 15, nu numiți formele. Nu demonstrați 12 și 14.

16. Atunci când scorăți, fiecare pereche (2 mâini, 2 picioare, etc.) se consideră ca o parte.
17. Plasați un singur cub în cană și scuturați ușor lângă urechea copilului, dar în afara ariei vizuale a acestuia. Repetați pentru cealaltă ureche.
18. Indicați imaginea, și solicitați copilului să o denumească (Nu se acordă puncte doar pentru sunete). Dacă mai puțin de 4 imagini sunt denumite corect, rugați copilul să indice imaginea pe măsură ce denumirea acesteia este rostită de examiner.
19. Folosind păpușa, spuneți copilului: Arată-mi nasul, ochii, urechile, gura, mâinile, picioarele, burtica, părul. Promovează itemul cu 6 reușite din 8 încercări.



20. Folosind imaginile, solicitați copilului următoarele informații: Care dintre ele zboară? ... miaună? ... vorbește? ... latră? ... galopează? Promovează itemul cu 2 reușite din 5 încercări, 4 reușite din 5 încercări.
21. Întrebați copilul: Ce faci atunci când ești răcit? ... obosit? ... înfometat? Promovează itemul cu 2 reușite din 3 încercări, 3 reușite din 3 încercări.
22. Întrebați copilul: Ce faci cu o ceașcă? La ce folosește un scaun? La ce folosește un creion? Cuvintele reprezentând acțiunile trebuie incluse în răspunsuri.
23. Copilul promovează itemul dacă așează corect și spune câte cuburi sunt pe hârtie. (1, 5).
24. Spuneți copilului: Așează cubul **pe** masă, **sub** masă, **în fața** mea, sau **în spatele** meu. Promovează itemul cu 4 reușite din cele 4 încercări. Nu ajutați copilul indicând, mișcând capul sau ochii.
25. Întrebați copilul: Ce este o minge? ... un lac? ... un birou? ... o casă? ... o banană? ... o draperie? ... un gard? ... tavanul? Promovează itemul dacă definește termenii precizând utilizarea, forma, materialul din care este făcut, sau categoria generală (cum ar fi banana este un fruct, nu doar galbenă). Promovează itemul cu 5 reușite din 8 încercări, 7 reușite din 8 încercări.
26. Întrebați copilul: dacă un cal este mare, un soarece este ____? Dacă focul este fierbinte, atunci gheața este ____? Dacă soarele strălucește în timpul zilei, luna strălucește în timpul ____? Promovează itemul pentru 2 reușite din cele 3 încercări.
27. Copilul poate folosi ca sprijin doar peretele sau o balustradă, dar nu o persoană. Nu are voie să se târască.
28. Copilul trebuie să arunce mingea cu o mișcare de sus în jos (de peste umăr, cu boltă) la o distanță de cel puțin 1 metru (90 centimetri) și cu o precizie de o lungime de braț în jurul locului unde se află examinatorul.
29. Copilul trebuie să realizeze săritura din picioare (fără avânt), amplu, peste lățimea unei coli de hârtie (aproximativ 21 centimetri).
30. Spuneți copilului să meargă în linie dreaptă, așezând călcăiul unui picior în prelungirea vârfului celuilalt picior, la o distanță de cel mult 2.5 centimetri. Examinatorul poate demonstra.
31. În al doilea an, jumătate din copiii normali nu se conformează cerințelor.

OBSERVAȚII:

EVALUARE NEUROLOGICĂ DE LA 0 LA 6 ANI – DUPĂ AMIEL-TISON ȘI GOSSELIN

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

Examen		Data examenului	Vârsta	Vârsta corectată	Comentarii	
1–9 luni						
I	1–3 luni					
II	4–6 luni					
III	7–9 luni					
10–24 luni						
IV	10–12 luni					
V	13–19 luni					
VI	20–24 luni					
Antecedente		Mama			Tatăl	
Data nașterii						
Perimetrul cranian						
		Studii				
		Ocupație				
Creștere		Dimensiune	+ 2 DS	> 2 DS	< 2 DS	Discordanța Pc/lungime
1–9 luni						
I	Perimetru cranian	cm	0	2	2	Pc concordant 0
	Lungime	cm	0	X	X	Pc excesiv X
	Greutate	g	0	X	X	Pc deficitar X
II	Perimetru cranian	cm	0	2	2	Pc concordant 0
	Lungime	cm	0	X	X	Pc excesiv X
	Greutate	g	0	X	X	PC deficitar X
III	Perimetru cranian	cm	0	2	2	Pc concordant 0
	Lungime	cm	0	X	X	Pc excesiv X
	Greutate	g	0	X	X	Pc deficitar X
10–24 luni						
IV	Perimetru cranian	cm	0	2	2	Pc concordant 0
	Lungime	cm	0	X	X	Pc excesiv X
	Greutate	g	0	X	X	Pc deficitar X
V	Perimetru cranian	cm	0	2	2	Pc concordant 0
	Lungime	cm	0	X	X	Pc excesiv X
	Greutate	g	0	X	X	Pc deficitar X
VI	Perimetru cranian	cm	0	2	2	Pc concordant 0
	Lungime	cm	0	X	X	Pc excesiv X
	Greutate	g	0	X	X	Pc deficitar X
Creșterea perimetrului cranian de la 0 la 2 ani (examelele I–VI)						
Regulată						0
Deficitară fără recuperare						X

Deficitară cu recuperare							X
Excesivă							X

Probleme de sănătate	I	II	III	IV	V	VI
Deficit sever de refracție și/sau retinopatie						
Deficit auditiv de transmisie						
Boală pulmonară cronică						
Boli digestive cornice						
Deficit de creștere						
Malformații						
Altele. Precizați:						

Examen cranian	I	II	III	IV	V	VI
Șunt ventriculo-peritoneal						
Absent	0	0	0	0	0	0
Prezent	x	x	X	x	X	x

Fontanela anterioară						
Deschisă	0	0	X	X	X	
Închisă	2	2	X	x	X	

Încălecarea suturilor (burelet)						
Temporo-parietală (scuamoasă)	1	1	1	1	1	1
Metopică	1	1	1	1	1	1
Coronală	1	1	1	1	1	1
Sagitală	1	1	1	1	1	1
Occipitală	1	1	1	1	1	1

Forma craniului						
Normală	0	0	0	0	0	0
Anormală (precizați)	x	x	X	x	X	X

Examen neurosenzorial	I	II	III	IV	V	VI
Funcție auditivă						
Normală	0	0	0	0	0	0
Deficit moderat	1	1	1	1	1	1
Deficit sever	2	2	2	2	2	2

Funcție vizuală și semne oculare						
Fixare, urmărire vizuală						
Urmărește cu ușurință	0	0	0	0	0	0
Urmărire discontinuă și dificilă	1	1	1	1	1	1
Fixare absentă	2	2	2	2	2	2

Nistagmus						
Absent	0	0	0	0	0	0
Prezent	2	2	2	2	2	2

Mișcări ale globilor oculari						
Coordonate	0	0	0	0	0	0
Eratice	2	2	2	2	2	2

Strabism						
Absent	0	0	0	0	0	0
Prezent	2	2	2	2	2	2

Semnul „apus de soare”						
Absent	0	0	0	0	0	0
Prezent	2	2	2	2	2	2

Teste de diagnostic auditive vizuale						
Observații și date de anamneză	I	II	III	IV	V	VI
Convulsii						
Absente	0	0	0	0	0	0
Convulsii focale și/sau bine controlate	1	1	1	1	1	1

Crize prelungite și repetate	2	2	2	2	2	2				
Convulsii febrile	x	x	x	x	x	X				
Nivel de activitate și atenție										
Normal pentru vârstă	0	0	0	0	0	0				
Deficit moderat	1	1	1	1	1	1				
Deficit sever	2	2	2	2	2	2				
Hiperexcitabilitate										
Absența semnelor	0	0	0	0	0	0				
Compatibilă cu o viață normală	1	1	1	1	1	1				
Incontrolabilă	2	2	2	2	2	2				
Calendar motor (se scrie clar vârsta de achiziție)										
Controlul capului				Luni						
Până la 4 luni					0					
În cursul celei de-a cincea sau celei de a șasea lună					1					
După 6 luni sau absent după 6 luni					2					
Statul în șezut				Luni						
Înainte de 9 luni					0					
În cursul celei de-a noua sau celei de a zecea lună					1					
După 12 luni sau absent după 12 luni					2					
Mers independent				Luni						
Înainte de 18 luni					0					
Între 18–24 luni					1					
După 24 luni sau absent după 24 luni					2					
Lăsarea unui cub într-un recipient (prin imitare)				Luni						
Înainte de 10 luni					0					
Între 11 și 14 luni					1					
După 14 luni sau absent după 14 luni					2					
Prinderea unei granule (pensă police-index subterminal sau terminal)				Luni						
Înainte de 12 luni					0					
Între 13 și 15 luni					1					
După 15 luni sau absentă după 15 luni					2					
Turn din 3 cuburi (imitare)				Luni						
Înainte de 21 luni					0					
Între 22 și 24 luni					1					
După 2 ani sau absentă după 2 ani					2					
Inele secante (prin imitare începând de la 5 ani)				Ani						
Reușită imediată					0					
Răspuns ezitant					1					
Eșec					2					
Tonus muscular		Examen 1 (1–3 luni)			Examen 2 (4–6 luni)			Examen 3 (7–9 luni)		
		unghi/ poziție	norma	cod	unghi/ poziție	norma	cod	unghi/ poziție	norma	cod
Membre superioare										
Semnul fularului	D		1	0		1	1		1	2
			2	0		2	0		2	0
			3	2		3	0		3	0
			AR*	2		NR	2		NR*	2
	S		1	0		1	1		1	2
			2	0		2	0		2	0
			3	2		3	0		3	0
			AR*	2		NR	2		NR*	2
Membre inferioare										
Aductori	S + D								≥100°	0
			≥40°	0		≥70°	0		80°-90°	1
			≤30°	1		≤60°	1		≤80 °	2
			AR*	2		NR	2		AR*	2

Popliteu	D								≥110°	0
			≥80°	0		≥80°	0		80°-100°	1
			≤70°	1		≤90°	1		≤80 °	2
			AR*	2		NR	2		NR*	2
	S								≥110°	0
			≥80°	0		≥80°	0		80°-100°	1
			≤70°	1		≤90°	1		≤80 °	2
			AR*	2		NR	2		NR*	2
Dorsiflexia piciorului										
Lent										
	D					≤80°	0		≤80°	0
	S					90°-100°	1		90°-100°	1
						≥110°	2		≥110°	2
						≤80°	0		≤80°	0
						90°-100°	1		90°-100°	1
						≥110°	2		≥110°	2
Rapid										
	D					identică	0		identică	0
						Str. fazic	1		Str. fazic	1
						Str. tonic	2		Str. tonic	2
	S					identică	0		identică	0
						Str. fazic	1		Str. fazic	1
						Str. tonic	2		Str. tonic	2
Comparare a hemicorpului drept sau stâng, chiar în limitele zonei normale										
Comparabilă				0			0			0
Dreapta mai tonică				1			1			1
Stânga mai tonică				1			1			1

*NR – nu opune rezistență

Tonus muscular pasiv (continuare)	I (1–3 luni)	II (4–6 luni)	III (7–9 luni)
Axa corporal			
Extensie dorsală			
Absență sau minimă	0	0	0
Moderată	0	0	0
Majoră (opistotonus)	2	2	2
Flexie ventral			
Moderată	0	0	0
Absență sau minimă	1	1	1
Nelimitată (păpușă de cârpă)	2	2	2
Compararea curburilor			
Flexia $\leq$ extensia	0	0	0
Flexia $>$ extensia	1	1	1
Flexie și extensie excesive	2	2	2
Activități motorii			
Față			
Expresie facială			
Variată, simetrică	0	0	0
Insuficientă	1	1	1
Gângurit			
Absent	X	X	X
Prezent	X	X	X
Paralizie facială			
Absență	0	0	0
Prezentă (pe care parte)	2	2	2
Mișcări anormale ale gurii/limbii			
Absente	0	0	0

Prezente (de precizat)	2	2	2
Membre			
Motricitate voluntară (cantitativ și calitativ)			
Armonioasă și variată	0	0	0
Insuficientă, dizarmonică stereotipă	1	1	1
Cvasiabsentă și/sau foarte dizarmonică	2	2	2
Mișcări ale degetelor			
	D	S	D S
Mișcări ale degetelor prezente	0	0	0 0
Pumn închis în mod constant	1	1	2 2
Police inactive	2	2	2 2
Reflexe și reacții posturale			
Reflexe primare			
Supt			
Prezent	0	0	0
Insuficient	1	1	1
Absent sau totalmente ineficient	2	2	2
Moro			
Prezent	0	X	2
Absent	2*	X	0
Agățare			
Prezent	0	X	2
Absent	2*	X	0
Mers automat			
Prezent	0	X	2
Absent	2*	X	0
Reflex tonic asimetric al cefei			
Prezent	X	X	2
Absent	X	X	0
Asimetrie D-S – se indică partea deficitară			

*Acești itemi sunt codificați cu 2 în cazul prezenței și a altor semne de depresie a SNC.

Reacții de protecție						
Împingere laterală din șezut	D	S	D	S	D	S
Prezentă					0	0
Incompletă-absentă					X	X
Parașută anterioară						
Prezentă					0	0
Absentă					X	X
Reflexe osteotendinoase						
Reflex rotulian	D	S	D	S	D	S
Normal	0	0	0	0	0	0
Extrem de viu, clonii	X	X	X	X	X	X
Difuz	X	X	X	X	X	X
Absent	2	2	2	2	2	2
Anomalii neuromotorii calitative și deformări secundare			I (1-3 luni)	II (4-6 luni)	III (7-9 luni)	
Candelabru (D + S)						
Absent			0	0	0	
Prezent și fixat			X	X	X	
Menținerea capului spre posterior de axul corpului						
Absența anomaliei			0	0	0	
Menton spre anterior, capul spre posterior			X	X	2	
Control al capului – prezența oboselii						
Absența anomaliei			0	0	0	
Prezența oboselii			X	X	2	

Stat în șezut										
Absența anomaliei										0
Eșec (cade) spre anterior (hipotonie globală)										X
Eșec (cade) spre posterior (hipertonie a extensorilor)										1
Stațiune bipedă (în picioare)										
Prezentă					0		0			0
Absentă					2		2			2
Deformare de membre inferioare										
Absența deformării					0		0			0
Poziție în foarfece					2		2			2
Mișcări involuntare										
Absente					0		0			0
Prezente (de precizat)					2		2			2
Rezistență la manipulare lentă										
Mobilizare ușoară					0		0			0
Impresie de țeavă de plumb					2		2			2
Distonie										
Absentă					0		0			0
Prezentă					2		2			2
Tonus muscular		Examen IV (10–12 luni)			Examen V (13–18 luni)			Examen VI (18–24 luni)		
		unghi/ poziție	norma	cod	unghi/ poziție	norma	cod	unghi/ poziție	norma	cod
Membre superioare										
Semnul ularului	D		2 sau 3	0		2 sau 3	0		2 sau 3	0
			1	2		1	2		1	2
			NR*	X		NR*	X		NR*	2
	S		2 sau 3	0		2 sau 3	0		2 sau 3	0
			1	2		1	2		1	2
			NR*	x		NR*	X		NR*	2
Membre inferioare										
Aduc-tori	S + D		≥110°	0		≥110°	0		≥110°	0
			80°- 100°	1		80°- 100°	1		80°- 100°	1
			≤70°	2		≤70°	2		≤70°	2
			NR*	x		NR*	x		NR*	x
Popli-teu	D		≥110°	0		≥110°	0		≥110°	0
			90°- 100°	1		90°- 110°	1		90°- 100°	1
			≤80°	2		≤80°	2		≤80°	2
			NR*	x		NR*	x		NR*	x
	S		≥110°	0		≥110°	0		≥110°	0
			90°- 110°	1		90°- 110°	1		90°- 100°	1
			≤80°	2		≤80°	2		≤80°	2
			NR*	x		NR*	x		NR*	x
Dorsiflexia piciorului										
Lent										
	D		≤80°	0		≤80°	0		≤80°	0
			90°- 100°	1		90°- 100°	1		90°- 100°	1
			≥110°	2		≥110°	2		≥110°	2
	S		≤80°	0		≤80°	0		≤80°	0
			90°- 100°	1		90°- 100°	1		90°- 100°	1

			≥110°	2		≥110°	2		≥110°	2
Rapid										
	D		identică	0		identică	0		identică	0
			Str. fazic	1		Str. fazic	1		Str. fazic	1
			Str. tonic	2		Str. tonic	2		Str. tonic	2
	S		identică	0		identică	0		identică	0
			Str. fazic	1		Str. fazic	1		Str. fazic	1
			Str. tonic	2		Str. tonic	2		Str. tonic	2
Compararea hemicorpului drept sau stâng, chiar în limitele zonei normale										
Comparabil			0			0			0	
Dreapta mai tonică			1			1			1	
Stânga mai tonică			1			1			1	

*NR – nu opune rezistență

Tonus muscular pasiv (continuare)	Examen IV (10–12 luni)		Examen V (13–18 luni)		Examen VI (19–24 luni)	
Axa corporal						
Extensie dorsal						
Absentă sau minimă	0		0		0	
Moderată	0		0		0	
Majoră (opistotonus)	2		2		2	
Flexie ventral						
Moderată	0		0		0	
Absentă sau minimă	1		1		1	
Nelimitată (păpușă de cârpă)	2		2		2	
Comparare a curburilor						
Flexia >extensia	0		0		0	
Flexia <extensia	1		1		1	
Flexie și extensie excesive	2		2		2	
Activități motorii						
Față						
Expresie facial						
Variată, simetrică	0		0		0	
Insuficientă	1		1		1	
Gângurit						
Absent	X		0		0	
Prezent	X		1		1	
Paralizie facială						
Absentă	0		0		0	
Prezentă (pe care parte)	2		2		2	
Mișcări anormale ale gurii/limbii						
Absente	0		0		0	
Prezente (de precizat)	2		2		2	
Membre						
Motricitate voluntară (cantitativ și calitativ)						
Armonioasă și variată	0		0		0	
Insuficientă, dizarmonică stereotipă	1		1		1	
Cvasiabsentă și/sau foarte dizarmonică	2		2		2	
Mișcări ale degetelor	D	D	D	S	D	S
Prezente	0	0	0	0	0	0
Pumn închis în mod constant	2	2	2	2	2	2
Police inactive	2	2	2	2	2	2
Reflexe și reacții posturale						
Reflexe primare						

Reflex tonic asimetric al cefei	D	S	D	S	D	S
Absent	0	0	0	0	0	0
Prezent	2	2	2	2	2	2
Asimetrie D-S (se indică partea deficitară)						

*Acești itemi sunt codificați cu 2 în cazul prezenței și a altor semne de depresie a SNC.

Reacții de protecție						
Împingere laterală din șezut	D	S	D	S	D	S
Prezentă	0	0	0	0	0	0
Incompletă	1	1	1	1	1	1
Absentă	2	2	2	2	2	2
Parașută anterioară						
Prezentă	0	0	0	0	0	0
Incompletă	1	1	1	1	1	1
Absentă	2	2	2	2	2	2
Reflexe osteotendinoase						
Reflex rotulian	D	S	D	S	D	S
Normal	0	0	0	0	0	0
Extrem de viu, clonii	X	X	X	X	X	X
Difuz	X	X	X	X	X	X
Absent	2	2	2	2	2	2
Anomalii neuromotorii calitative și deformări secundare			Examen IV (10–12 luni)	Examen V (13–18 luni)	Examen VI (19–24 luni)	
Candelabru (D + S)						
Absent			0	0	0	
Prezent și fixat			X	X	X	
Menținerea capului spre posterior de axul corpului						
Absența anomaliei			0	0	0	
Menton spre anterior, capul spre posterior			2	2	2	
Control al capului – prezența oboselii						
Absența anomaliei			0	0	0	
Prezența oboselii			2	2	2	
Stat în șezut imposibil						
Absența anomaliei			0	0	0	
Eșec (cade) spre anterior (hipotonie globală)			1	2	2	
Eșec (cade) spre posterior (hipertonie a extensorilor)			2	2	2	
Stat în șezut – prezența oboselii						
Absența anomaliei			0	0	0	
Prezența oboselii			X	2	2	
Stațiune bipedă (în picioare)						
Prezentă			0	0	0	
Absentă			2	2	2	
Deformare de membre inferioare						
Absența deformării			0	0	0	
Poziție în foarfece			2	2	2	
Mișcări involuntare						
Absente			0	0	0	
Prezente (de precizat)			2	2	2	
Rezistență la manipulare lentă						
Mobilizare ușoară			0	0	0	
Impresie de țevă de plumb			2	2	2	
Distonie						
Absentă			0	0	0	
Prezentă			2	2	2	

Fișă de sinteză

Categorie neuromotorie					
Spectru de semne neuromotorii/craniene	Evoluție funcțională				
PC incapacitantă	An	3	4	5	6
PC minoră	Achizițiile mersului				
Triadă	Scor GMFCS				
Simptomatică	Scor MACS				
Semne izolate					
PC incapacitantă (fără mers independent la 2 ani) după varietate:					
Topografică					
Simptomatică					
Alte funcții cerebrale – categorizare bazată pe evaluările complementare (definită după standardele de teste utilizate)					
	Limite normale	Deficiență			
		Ușoară	Moderată	Severă	
Funcție intelectuală					
Funcție vizuală de origine centrală					
Funcție auditivă					
Comunicare					
Comportament/atenție					
Prezența epilepsiei	Controlată		Severă		
Altă patologie decât cea neurologică (descriere)					
Creștere somatică					
Funcție respiratorie					
Funcție digestivă					
Retină					
Altele					
Condiții sociofamiliale					
Favorabile					
Nefavorabile					
Total nefavorabile					

Indicații de ecografie transfontanelară la 40 de săptămâni vârstă corectată

Categorie	Risc
- nou-născuți prematuri cu VG mai mică de 32 săptămâni și/sau GN mai mică de 1500 g	- semne tardive ale unor leziuni cerebrale (dilație ventriculară ex vacuo și/sau - dilație a fisurii interemisferice) - posibilitatea de evoluție a leziunilor de hemoragie cerebrală și leucomalacie
- ecodensități periventriculare prezente la externare - ecodensități anormale periventriculare neomogene prezente la una din examinările anterioare	a) posibil LPV
b) alte leziuni ale parenchimului cerebral (de exemplu - infarct hemoragic parenchimos periventricular, infarct arterial, leziuni la nivelul ganglionilor bazali, abcese cerebrale, leziune hipoxic-ischemică cerebrală extinsă)	c) pot evolua în perioada neonatală spre d) leziuni de infarct extinse, leziuni porencefalice, leziuni care influențează decizia terapeutică
e) hemoragie intra-periventriculară stadiu III Volpe sau/și infarct hemoragic periventricular și/sau dilație ventriculară post-hemoragică care necesită tratament	f) pot evolua către hidrocefalie și/sau distrugerii ale substanței cerebrale

Anexa 5

Măsurarea tonusului muscular (scala Ashworth modificată Bohannon)

Puncte	Performanțe motorii (starea tonusului muscular)
(0)	tonus normal
(1)	creștere ușoară
(1+)	creștere discretă
(2)	creștere marcată a tonusului muscular, articulația putând fi mobilizată cu ușurință
(3)	creștere importantă a tonusului muscular provocând dificultăți mobilizării pasive
(4)	articulația respectivă este fixată în flexie sau extensie, abducție sau adducție, mobilizarea pasivă imposibilă

Anexa 6

Intensitatea reflexului de întindere (scala Tardieu)

Puncte	Performanțe motorii (starea tonusului muscular)
(0)	fără rezistență pe parcursul mișcării pasive
(1)	creștere discretă a rezistenței
(2)	oprire bruscă a mișcării pasive la un anumit unghi, urmată de relaxare
(3)	clonus epuizabil
(4)	clonus ineputabil

Anexa 7

Criteriile de apreciere a neurodezvoltării copilului (1 lună – 2 ani)

Nr. crt.	Examen neurologic	Puncte
I. Reflexul călcâiului (se inhibă la 1 lună, dispare la 3 luni)		
1	Lipsește la naștere	4
2	Prezent după naștere	3
3	Prezent la 1 lună	2
4	Prezent după 1 lună	1
II. Reflexul de susținere vertical (în normă, se inhibă la 3 luni)		
1	Lipsește la naștere	4
2	Prezent după naștere	3
3	Prezent la 1 lună	2
4	Prezent după 1 lună	1
III. Reflexul de extensie suprapubian (în normă, dispare la 3 luni)		
1	Dispărut la 1 lună	4
2	Prezent la 1 lună	3
3	Prezent după 1 lună	2
4	Prezent după 3 luni	1
IV. Reflexul de extensie încrucișat (în normă, dispare la 3 luni)		
1	Dispărut la 3 luni	4
2	Prezent la 3 luni	3
3	Prezent după 3 luni	2
4	Prezent după 5 luni	1
V. Reflexul Galant (în normă, dispare la 4 luni, prezența lui denotă o suferință extrapiramidală)		
1	Dispărut la 3 luni	4
2	Prezent la 3 luni	3
3	Prezent după 3 luni	2
4	Prezent după 5 luni	1
VI. Reflexul Moro (în normă, dispare la 5–6 luni)		
1	Inhibat la 3–4 luni	4

2	Prezent la 5–6 luni	3
3	Prezent după 6 luni	2
4	Prezent după 12 luni	1
VII. Reflexul tonic cervical (în normă, dispare la 4–5 luni)		
1	Dispărut la 4 luni	4
2	Prezent la 4 luni	3
3	Prezent după 4 luni	2
4	Prezent după 6 luni	1
VIII. Reflexul de prehensiune a mâinii (în normă, dispare la 5–6 luni)		
1	Dispărut la 6 luni	4
2	Prezent la 6 luni	3
3	Prezent după 6 luni	2
4	Prezent după 8 luni	1
IX. Reflexul de agățare plantar (grasping plantar, în normă, dispare la 10–12 luni, persistența lui denotă spasticitate și dischinezie)		
1	Dispărut la 12 luni	4
2	Prezent la 12 luni	3
3	Prezent după 12 luni	2
4	Prezent după 14 luni	1
Abilitățile motorii		
I. Rotirea de pe burtă pe spate		
1	La 4 luni	4
2	La 5 luni	3
3	La 6 luni	2
4	Întârziată la 7–8 luni	1
II. Rotirea de pe spate pe burtă		
1	La 6 luni	4
2	La 7 luni	3
3	La 8 luni	2
4	Întârziată după 8 luni	1
III. Șezutul cu suport		
1	La 6 luni	4
2	La 7 luni	3
3	La 8 luni	2
4	Întârziat după 8 luni	1
IV. Șezutul fără suport		
1	La 6 luni	4
2	La 7 luni	3
3	La 8 luni	2
4	Întârziat după 8 luni	1
V. Târâtul în toate sensurile		
1	La 6 luni	4
2	La 8 luni	3
3	La 9 luni	2
4	Întârziat după 9 luni	1
VI. Mersul		
1	La 12 luni	4
2	La 18 luni	3
3	După 18 luni	2
4	Întârziat după 24 luni	1

Anexa 8

Sistemul de Clasificare a Funcției Motorii Grosiere – Revizuit și Extins (GMFCS – E & R)

Nivelul I – Mers independent, limitări ale abilității avansate a deplasării.

Nivelul II – Mers fără ajutor, limitări la mersul în mediul exterior sau pe teren variat.

Nivelul III – Mers cu susținătoare de mers, limitări la deplasarea în exterior sau în comunitate.

Nivelul IV – Mobilitate diminuată, copilul este transportat sau necesită alte mijloace de deplasare în exterior sau în comunitate.

Nivelul V – Mobilitatea independentă este sever limitată chiar cu suport tehnic.

Anexa 9

Nivele MACS (MANUAL ABILITY CLASSIFICATION SYSTEM)

Nivelul I. Manevrea obiecte ușor și cu succes.

Nivelul II. Manevrea majoritatea obiectelor, dar cu calitate și/sau viteză de realizare ceva mai redusă.

Nivelul III. Manevrea obiectele cu dificultate; are nevoie de ajutor.

Nivelul IV. Manevre limitate în ușurința de gestionare a obiectelor în situații adaptate.

Nivelul V. Nu manipulează obiecte și este limitată sever capacitatea de a efectua acțiuni chiar simple. Necesită asistență totală.

Anexa 10

Testul de inteligență – IQ

1. Persoanele supradotăte au un coeficient de inteligență IQ peste 140 de puncte.
2. Persoane foarte inteligente – peste 130 de puncte.
3. Inteligență ridicată – 120–129 puncte.
4. Inteligență puțin deasupra nivelului mediu – 110–119 puncte.
5. Inteligență medie – 90–109 puncte.
6. Inteligență slabă – 80–89 puncte.
7. Inteligență de limită (la limita deficienței intelectuale) – 70–79 puncte.
8. Deficit intelectual – mai puțin de 70 puncte.
9. Întârziere mentală ușoară (F70) – între 50 și 69. Cuprinde deficiență intelectuală ușoară.
10. Întârziere mentală medie (F71) – între 35 și 49. Cuprinde deficiență intelectuală medie, imbecilitate.
11. Întârziere mentală severă (F72) – între 20 și 34. Cuprinde deficiență intelectuală severă.
12. Întârziere mentală profundă (F73) – sub 20. Cuprinde deficiență intelectuală profundă, idiotie.

Anexa 11

Tabelul A11.1. Cauzele care determină evoluția patologică a sarcinii (la mamele copiilor din loturile de studiu) (Abs.)

Factorii agravanți	L _{1A} (n=422)		L _{1B} (n=310)		L _{1C} (n=304)		L ₀ (n=334)		χ^2 , gl=3
	Abs.	P±ES	Abs.	P±ES	Abs.	P±ES	Abs.	P±ES	
Gestoză timpurie	229	54,3±2,4	215	69,4±2,6	237	78,0±2,4	59	17,7±2,1	$\chi^2=277,0$, $p<0,001$
Iminență de avort	133	31,5±2,3	120	38,7±2,8	167	54,9±2,9	39	11,7±1,8	$\chi^2=139,0$, $p<0,001$
Gestoză tardivă	158	37,4±2,4	77	24,8±2,5	33	10,9±1,8	65	19,5±2,2	$\chi^2=73,8$, $p<0,001$
Nefropatie	18	4,3±1,0	45	14,5±2,0	72	23,7±2,4	6	1,8±0,7	$\chi^2=108,0$, $p<0,001$
Hipertensiune arterială	18	4,3±1,0	38	12,3±1,9	63	20,7±2,3	5	1,5±0,7	$\chi^2=84,3$, $p<0,001$
Infecții	20	4,7±1,0	17	5,5±1,3	15	4,9±1,2	7	2,1±0,8	$\chi^2=5,49$, $p>0,05$
Supraponderabilitate	7	1,7±0,6	2	0,6±0,5	13	4,3±1,2	2	0,6±0,4	$\chi^2=16,1$, $p<0,01$
Convulsii	-	-	7	2,3±0,8	5	1,6±0,7	-	-	$\chi^2=15,6$, $p<0,01$
Hipercolesterinemie	2	0,5±0,3	1	0,3±0,3	1	0,3±0,3	1	0,3±0,3	$\chi^2=0,19$, $p>0,05$

Anexa 12

Tabelul A12.1. Simptome clinice întâlnite în perioada de nou-născut la copiii incluși în studiu (date retrospective)

Simptome clinice	Lot								χ^2
	L ₀ (n=334)		L _{1A} (n=422)		L _{1B} (n=310)		L _{1C} (n=304)		
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	
Tulburări de respirație	-	-	25	5,9±1,1	45	14,5±2,0	239	78,6±2,4	$\chi^2=723,0$, $p<0,001$
Tulburări cardiovasculare	-	-	18	4,3±1,0	36	11,6±1,8	246	80,9±2,3	$\chi^2=809,0$, $p<0,001$
Paloarea tegumentelor	-	-	47	11,1±1,5	78	25,2±2,5	229	75,3±2,5	$\chi^2=553,0$, $p<0,001$
Cianoza tegumentelor	-	-	16	3,8±0,9	34	11,0±1,8	107	35,2±2,7	$\chi^2=237,0$, $p<0,001$
Icterul tegumentelor	179	53,6±2,7	210	49,8±2,4	231	74,5±2,5	278	91,4±1,6	$\chi^2=169,0$, $p<0,001$
Dereglări vegetative	-	-	48	11,4±1,5	78	25,2±2,5	297	97,7±0,9	$\chi^2=710,0$, $p<0,001$
Tulburări de tonus muscular	-	-	282	66,8±2,3	109	35,2±2,7	304	100,0±0,0	$\chi^2=719,0$, $p<0,001$
Hipertonus muscular	-	-	140	33,2±2,3	117	37,7±2,8	142	46,7±2,9	$\chi^2=197,0$, $p<0,001$
Hipotonie musculară	-	-	-	-	22	7,1±1,5	162	53,3±2,9	$\chi^2=543,0$, $p<0,001$
Distonie musculară	-	-	-	-	112	36,1±2,73	-	-	$\chi^2=267,0$, $p<0,001$
Labilitate emoțională	78	23,4±2,3	118	28,0±2,2	103	33,2±2,7	-	-	$\chi^2=118,0$, $p<0,001$
Iritabilitate cerebrală a n.n.	81	24,3±2,3	217	51,4±2,4	214	69,0±2,6	233	76,6±2,4	$\chi^2=211,0$, $p<0,001$
Strabism convergent	-	-	54	12,8±1,6	173	55,8±2,8	284	93,4±1,4	$\chi^2=762,0$, $p<0,001$
Nistagmus	-	-	1	0,2±0,2	3	1,0±0,6	49	16,1±2,1	$\chi^2=158,0$, $p<0,001$
Convulsii neonatale	-	-	-	-	118	38,1±2,8	298	98,0±0,8	$\chi^2=997,0$, $p<0,001$
Dereglări de conștientă	-	-	-	-	16	5,2±1,3	304	100,0±0,0	$\chi^2=1000$, $p<0,001$

Anexa 13

Tabelul A13.1. Diagnoze evolutive confirmate pe parcursul perioadei de studiu

Diagnoze	Grad I (n=422)		Grad II (n=310)		Grad III (n=304)		Total (n=1036)	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)
TDVL	78	18,5±1,89	28	9,0±1,63	-		106	10,2±0,94
TCU	77	18,2±1,88	63	20,3±2,29	-		140	13,5±1,06
TC	86	20,4±1,96	17	5,5±1,29	-		103	9,9±0,93
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
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
EP			48 (îMU)	15,5±2,05 100,0	31 (îMU)	10,2±1,74 100,0	79	7,6±0,82
PC			37 (30 – îMU) (7 – îMM)	11,9±1,84 81,1±6,44 18,9±6,44	129 (26 – îMU) (59 – îMM) (44 – îMS)	42,4±2,83 20,2±3,53 45,7±4,39 34,1±4,17	166	16,0±1,14
PC cu EP			36 (33 – îMM) (3 – îMS)	11,6±1,82 91,7±4,61 8,3±4,61	144 (61 – îMM) (70 – îMS) (13 – îMP)	47,4±2,86 42,4±4,12 48,6±4,17 9,0±2,39	180	17,4±1,18
Total	422	100,00	310	100,00	304	100,00	n=1036	100,00
În evoluție	n=422	P±ES (%)	n=310	P±ES (%)	n=304	P±ES (%)	n=1036	P±ES (%)
La 3-5 ani								
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, TDVL – tulburări de dezvoltare a vorbirii și limbajului, TCU – tulburări cognitive ușoare, TC – tulburări comportamentale, TAH – tulburări de atenție și hiperkinetice, BTC – balbism tonico-clonic, TT – tulburări de ticuri, TLC – tulburări de limbaj și comunicare, EP – epilepsie, PC – paralizie cerebrală; PC cu EP – paralizie cerebrală cu epilepsie, EP f PC – epilepsie fără PC, TMU – tulburări motorii ușoare, îMU – întârziere mentală ușoară, îMM – întârziere mentală medie, îMS – întârziere mentală severă, îMP – întârziere mentală profundă.

Concentrațiile serice ale factorilor neurotrofici BDNF și CNTF (pg/mL) în lotul de studiu

Nr. crt.	BDNF, pg/mL (1–3 luni)	BDNF, pg/mL (12 luni)	CNTF, pg/mL (1–3 luni)	CNTF, pg/mL (12 luni)
1	1002	540	7,4	9,0
2	478	887	4,5	3,8
3	1002	605	8,0	9,4
4	799	1019	6,0	6,8
5	936	911	7,5	4,5
6	1002	586	6,1	9,2
7	492	881	7,8	5,6
8	803	968	5,0	6,6
9	930	721	7,9	4,5
10	1002	1025	6,2	5,7
11	488	888	3,0	9,5
12	803	971	6,1	5,9
13	938	611	5,1	3,9
14	514	972	4,7	5,8
15	1002	895	8,0	9,4
16	512	973	3,2	4,0
17	798	672	4,9	6,7
18	802	991	8,4	5,8
19	517	900	6,1	4,6
20	492	1021	5,0	9,7
21	939	992	8,8	5,8
22	524	633	5,2	6,6
23	938	1016	6,3	5,6
24	478	736	3,2	9,8
25	825	918	8,6	5,9
26	1002	994	6,3	6,7
27	514	705	5,2	4,0
28	824	923	8,4	6,6
29	520	995	6,4	10,0
30	939	1023	5,1	6,7
31	1003	999	3,0	5,9
32	516	724	7,8	9,8
33	512	922	5,0	4,8
34	826	993	8,6	4,0
35	940	899	5,3	9,5
36	528	994	6,4	5,8
37	530	887	8,4	4,7
38	834	616	5,4	5,9
39	1003	1021	8,8	9,8
40	803	922	3,2	4,4
41	532	999	6,1	5,8
42	836	973	3,0	4,7
43	942	919	5,3	6,7
44	1003	1017	6,2	4,2
45	944	624	5,2	9,6
46	843	997	3,2	4,6
47	838	1020	5,2	5,9
48	943	888	8,6	4,6

49	1004	918	7,5	9,0
50	942	1031	6,1	6,8
51	1004	873	2,2	5,9
52	863	1026	4,6	3,4
53	1004	545	2,8	6,8
54	946	1012	7,6	4,4
55	862	1013	6,1	6,9
56	1005	887	5,0	9,3
57	516	914	4,9	6,8
58	848	1014	8,2	5,9
59	947	575	6,2	6,9
60	1005	969	3,0	4,4
61	863	742	6,3	9,2
62	524	895	3,2	6,9
63	953	970	4,8	5,8
64	1005	1015	7,7	3,4
65	866	749	3,2	9,9
66	524	917	6,2	6,5
67	853	738	3,2	9,3
68	959	1016	4,7	5,8
69	1004	573	7,6	6,9
70	528	1029	3,4	9,7
71	950	898	6,3	5,9
72	1005	968	2,8	6,6
73	1005	1029	8,3	4,6
74	953	720	3,2	9,9
75	953	994	6,2	6,9
76	524	1033	8,2	4,7
77	953	763	4,9	9,6
78	805	925	3,4	5,7
79	1005	973	6,3	10,0
80	1006	729	8,0	3,6
81	956	1014	6,3	6,6
82	530	989	4,9	5,6
83	1006	991	2,2	6,8
84	817	563	6,1	9,6
85	813	1018	4,8	5,6
86	957	769	3,2	6,7
87	1006	993	6,4	9,8
88	524	913	8,4	5,7
89	826	1012	2,2	3,6
90	949	975	4,7	6,8
91	834	917	2,4	9,9
92	959	1017	6,3	5,7
93	524	731	2,4	6,9
94	1007	998	6,2	4,7
95	1007	1015	3,2	5,6
96	959	1033	6,3	4,8
97	526	928	4,8	9,6
98	1008	1018	8,0	6,7
99	960	699	3,4	5,8
100	861	999	2,4	6,6

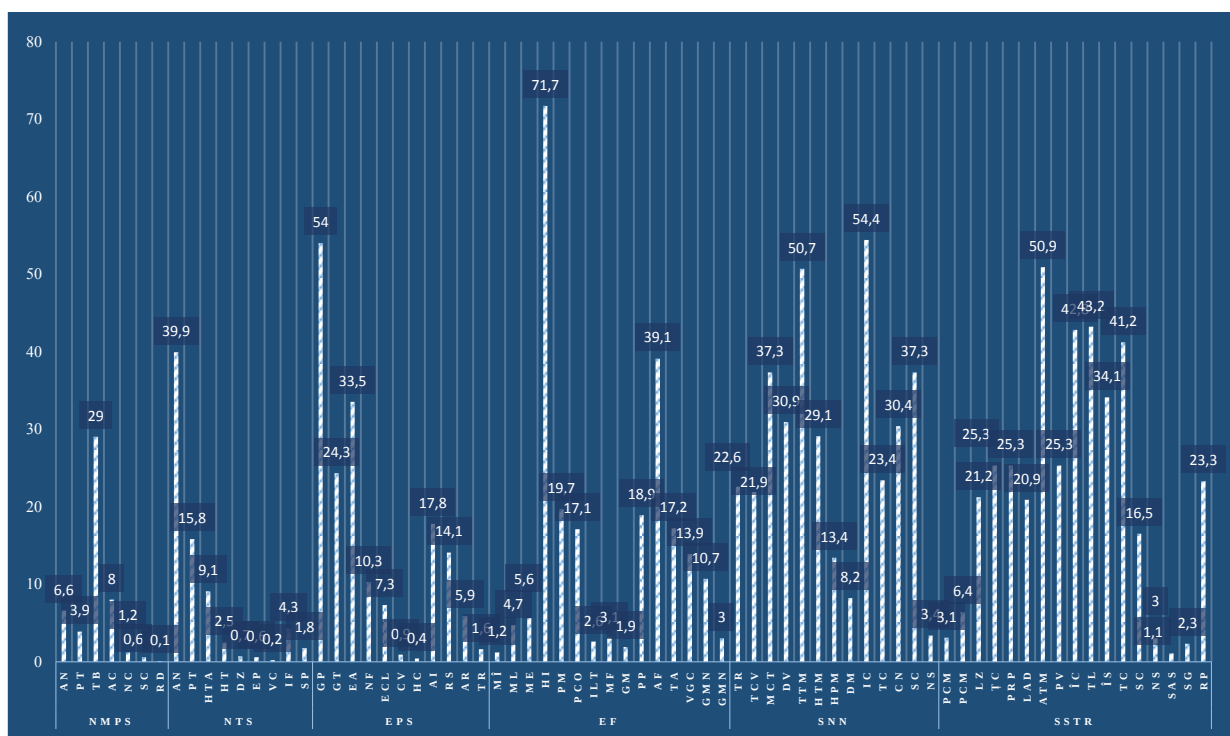


Fig. A15.1. Frecvența celor mai importante noxe care determină TR ale SNC și PC

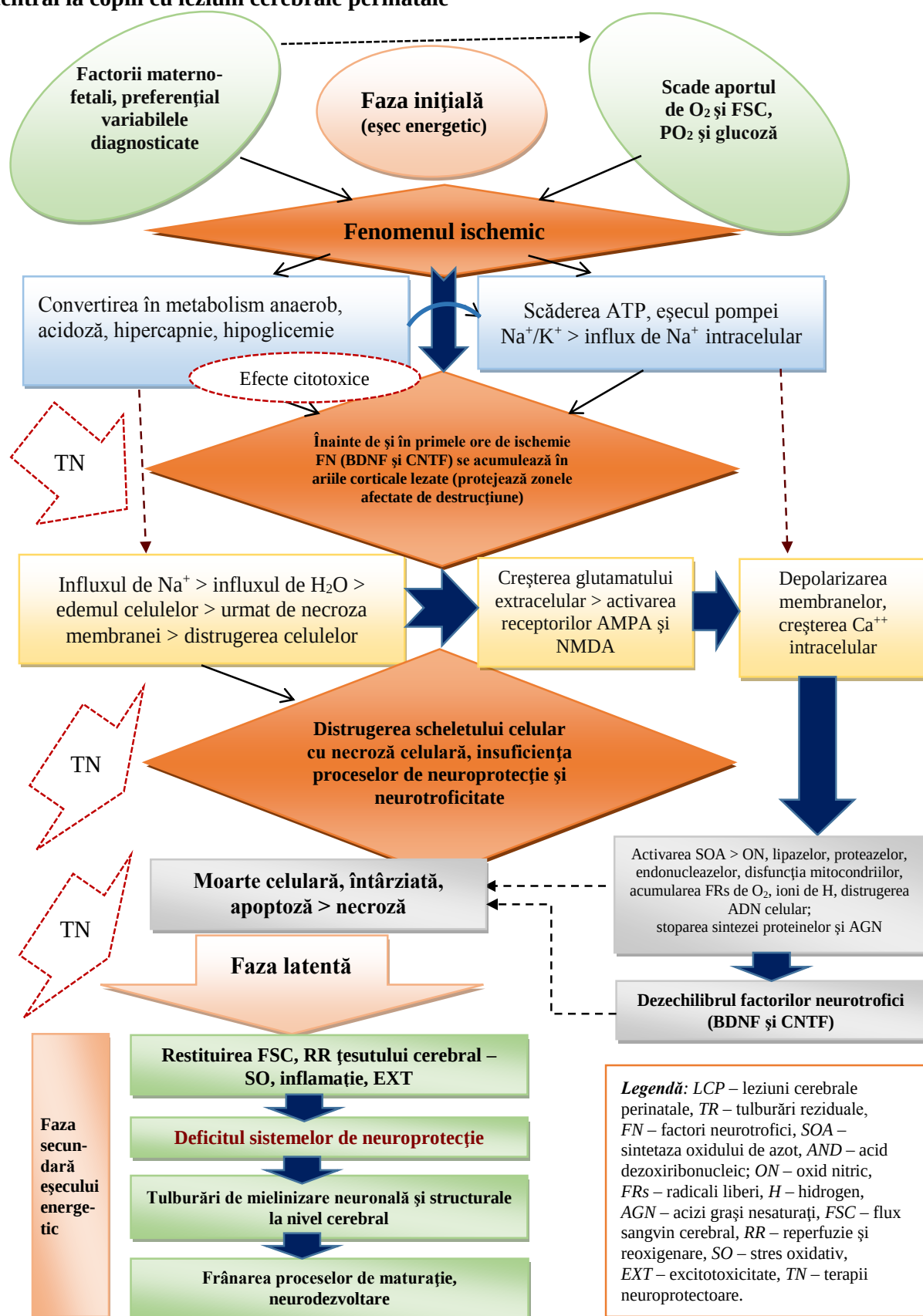
Notă: (I) **NMPS – noxe materne până la sarcină:** (1) AN – anemie (6,6%), (2) PT – pielonefrită (3,9%), (3) TB – tabagism (29%), (4) AC – alcoolism (18%), (5) NC – narcomanie (1,2%), (6) SC – influența substanțelor chimice (0,6%), (7) RD – radiații (0,1%); (II) **NTS – noxe în timpul sarcinii:** (1) AN (39,9%), (2) PT (15,8%), (3) HTA – hipertensiune arterială (9,1%), (4) HT – hipotirodism (2,5%), (5) DZ – diabet zaharat (0,7%), (6) EP – epilepsie (0,6%), (7) VC – viciu cardiac (0,2%), (8) IF – infecții în sarcină (4,3%), (9) SP – supraponderabilitate (1,8%); (III) **EPS – evoluția patologică a sarcinii:** (1) GP – gestoză precoce (54%), (2) GT – gestoză tardivă (24,3%), (3) EA – iminență de avort (33,5%), (4) NF – nefropatie (10,3%), (5) ECL – eclampsie (7,3%), (6) CV – convulsii (0,9%), (7) HC – hipercolesterinemie (0,4%), (8) AI – alimentație incorectă (17,8%), (9) RS – regim de viață suprasolicitat (14,1%), (10) AR – activitate fizică redusă (5,9%), (11) TR – traumatism în sarcină (1,6%); (IV) **EF – evenimente fetale:** (1) MÎ – mișcări fetale întârziate (1,2%), (2) ML – mișcări lente (4,7%), (3) ME – mișcări excesive (5,6%), (4) HI – hipoxia intrauterină (71,7%), (5) PM – patologia membranelor (rupere prematură, rupere prelungită) (19,7%), (6) PCO – patologii ale cordonului ombilical (17,1%), (7) ILT – intervenții laborioase în timpul travaliului (2,6%), (8) MF – malpoziții fetale (3,1%), (9) GM – sarcină gemelară (1,9%), (10) PP – patologii ale placentei (18,9%), (11) AF – asfixia postnatală (39,1%), (12) TA – traumatism asociat (17,2%), (13) VGC – vârsta de gestație critică (37–38 și <41 săptămâni) (13,9%), (14) Gmn – greutate mică la naștere (10,7%), (15) GMN – greutate mare la naștere (3%); (V) **SNN – simptome ale nou-născutului:** (1) TR – tulburări de respirație (22,6%), (2) TCV – tulburări cardiovasculare (21,9%), (3) MCT – modificarea culorii tegumentelor (37,3%), (4) DV – dereglări vegetative (30,9%), (5) TTM – tulburări de tonus muscular (50,7%), (6) HTM – hipertonus muscular (29,1%), (7) HPM – hipotonie musculară (13,4%), (8) DM – distonie musculară (8,2%), (9) IC – iritabilitate cerebrală (54,4%), (10) TC – tulburări de conștiență (23,4%), (11) CN – convulsii neonatale (30,4%), (12) SC – strabism convergent (37,3%), (13) NS – nistagmus (3,4%); (VI) **SSTR – simptome sugestive pentru TR la 3 luni:** (1) PCM – creștere în exces a perimetrului cranian (3,1%), (2) Pcm – deficit de creștere a perimetrului cranian (6,4%), (3) LZ – lipsa zâmbetului de socializare (21,2%), (4) ȚC – ținerea întârziată a capului (25,3%), (5) PRP – persistența reflexelor primitive (25,3%), (6) LAD – lipsa ambidextriei (20,9%), (7) ATM – anomalii de tonus muscular (50,9%), (8) PV – probleme vizuale (25,3%), (9) ÎC – întârziere în dezvoltarea cognitivă (42,8%), (10) TL – tulburări de dezvoltare a limbajului (43,2%), (11) ÎS – întârziere de adaptare socială (34,1%), (12) TC – tulburări comportamentale (41,2%), (13) SC – strabism convergent (16,5%), (14) NS – nistagmus (3%), (15) SAS – simptomul „apus de soare” (1,1%), (16) SG – simptomul Graefe (2,3%), (17) RP – rigiditatea posturilor (23,3%).

CHESTIONAR DE EVALUARE A FACTORILOR DE RISC ÎN DEZVOLTAREA TULBURĂRILOR REZIDUALE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL LA COPII (pentru medici de familie)

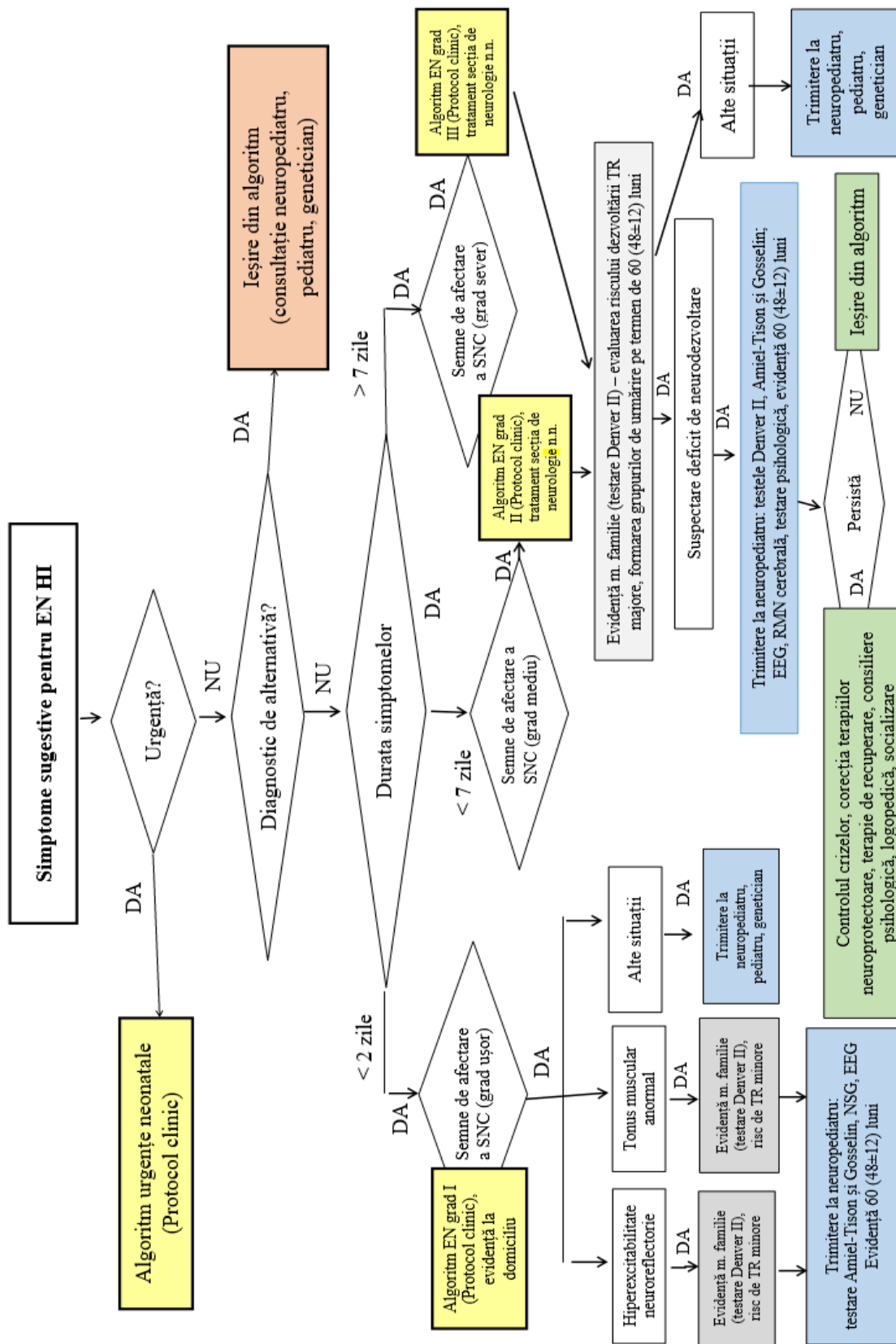
Nr. crt.	Întrebare	Răspuns	
		DA	NU
I	Perioada până la sarcină (mama)		
1	Condiții socioeconomice:		
2	Satisfăcătoare		
3	Bune		
4	Foarte bune		
5	Nesatisfăcătoare		
6	Narcomanie		
7	Influența substanțelor chimice		
8	Radiații		
9	Anemie		
10	Pielonefrită		
11	Diabet zaharat		
12	Hipoteroză		
13	Viciu cardiac		
14	Boli de sistem		
15	Infecții intrauterine		
II	Noxe în timpul sarcinii (la mamă)		
1	Anemie		
2	Pielonefrită		
3	Hipertensiune arterială		
4	Hipotiroidism		
5	Diabet zaharat		
6	Epilepsie		
7	Viciu cardiac		
8	Infecții în sarcină		
9	Supraponderabilitate		
10	Alte probleme de sănătate		
III	Evoluția sarcinii		
1	Gestoză timpurie		
2	Gestoză tardivă		
3	Iminență de avort		
4	Nefropatie		
5	Eclampsie		
6	Convulsii		
7	Hipercolesterinemie		
8	Alimentație incorectă		
9	Regim de viață suprasolicitat		
10	Activitate fizică redusă		
11	Traumatism în sarcină		
IV	Evenimente din partea fătului		
1	Mișcări fetale întârziate		
2	Mișcări fetale lente		
3	Mișcări fetale excesive		
4	Hipoxie intrauterină		
5	Patologia membranelor:rupere prematură, rupere prelungită chorioamnionitis		

	altele		
6	Patologii ale placentei: dezlipire de placentă, placenta praevia altele		
7	Intervenții laborioase în timpul travaliului		
8	Patologii ale cordonului ombilical: prolapsul de cordon circularea de cordon cordon scurt altele		
9	Malpoziții fetale		
10	Sarcini gemelare		
11	Prezentare patologică: pelviană distocia umărului prezentare cu membrele altele		
12	Asfixia postnatală Scorul Apgar la 1 minut la 5 minute la 10 minute la 15 minute la 20 minute		
13	Traumatism asociat		
14	Intervenții laborioase în sarcină vacuum extracție naștere prin cezariană altele		
15	Vârsta de gestație critică: prematuritate 37–38 săptămâni >40 săptămâni		
16	Greutate mică la naștere		
17	Greutate mare la naștere		
18	Perimetrul cranian la naștere mic mare		
V	Simptome ale nou-născutului		
1	Tulburări de respirație		
2	Tulburări cardiovasculare		
3	Modificarea culorii tegumentelor: palide cianotice icterice altele		
4	Deregări vegetative		
5	Tulburări de tonus muscular: hipertonus muscular hipotonie musculară distonie musculară altele		
6	Iritabilitate cerebrală		
7	Tulburări de conștiință		
8	Convulsii neonatale		
9	Strabism convergent		
10	Nistagmus		
11	Simptomul Graefe		
12	Semnul „apus de soare”		
13	Alte simptome		

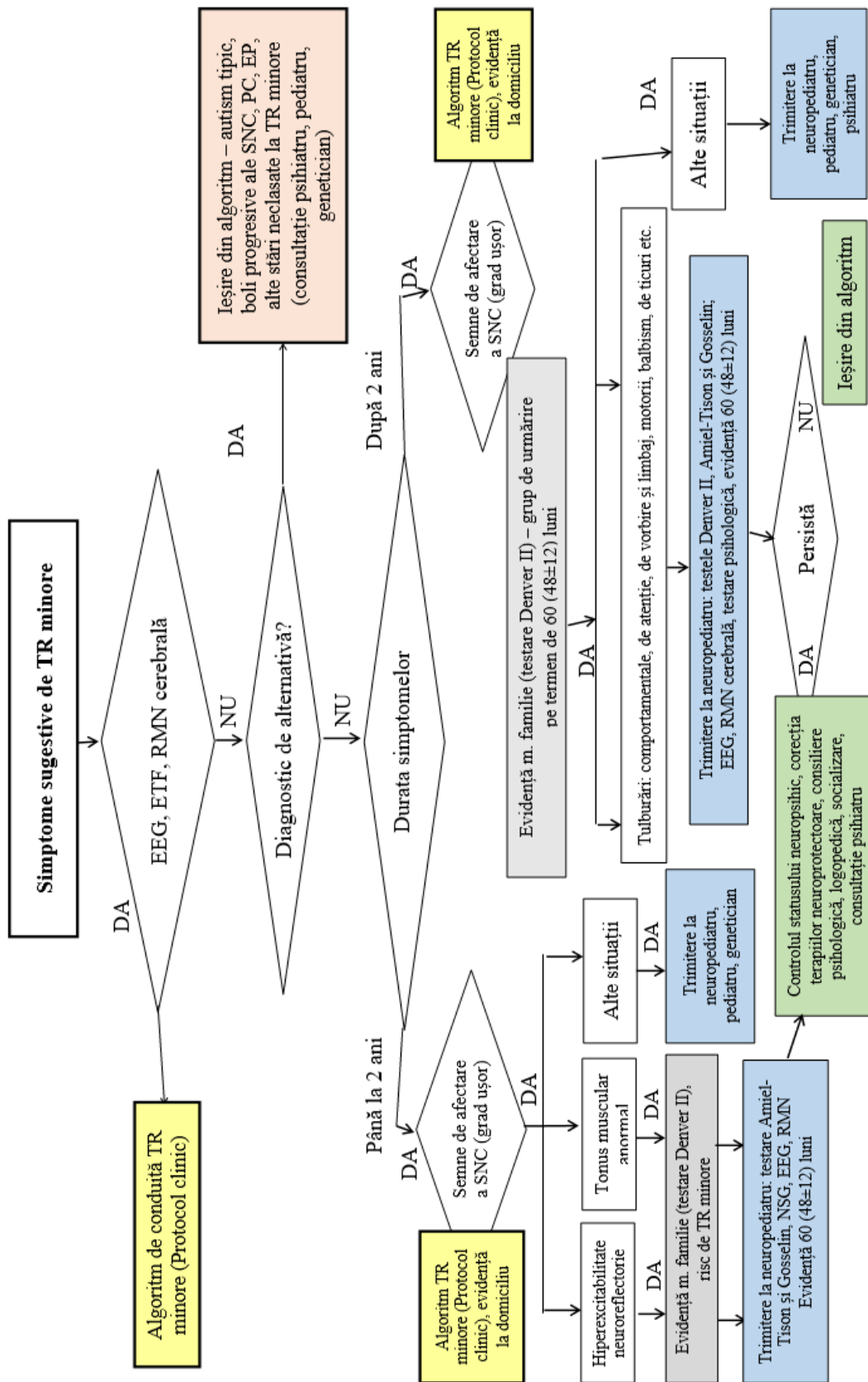
Anexa 17. Aspecte fiziopatologice evolutive ale tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central la copiii cu leziuni cerebrale perinatale



Anexa 18. Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice



Anexa 19. Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică a copiilor cu tulburări reziduale (TR) minore



```

graph TD
    Start[Simptome sugestive de PC] --> D1{EEG, RMN cerebrală}
    D1 -- DA --> A1[Algoritm de conduită a PC Protocol clinic]
    D1 -- NU --> D2{Diagnostic de alternativă?}
    D2 -- DA --> A2[Algoritm de conduită a PC Protocol clinic]
    D2 -- NU --> D3{Durata simptomelor}
    D3 -- Până la 2 ani --> D4{Semne de afectare a SNC}
    D3 -- După 3-5 ani --> D5{Semne de afectare a SNC}
    D4 -- DA --> A3[Algoritm PC Protocol clinic, evidență]
    D4 -- NU --> A4[Algoritm PC Protocol clinic, evidență]
    D5 -- DA --> A5[Algoritm PC Protocol clinic, evidență]
    D5 -- NU --> A6[Algoritm PC Protocol clinic, evidență]
    A3 --> D6{PC grad ușor}
    A3 --> D7{PC grad mediu sau sever}
    A3 --> D8{Alte situații}
    D6 -- DA --> A7[Evidență m. familie testare Denver II, se ameliorează]
    D6 -- NU --> A8[Trimitere la neuropediatru, testare Amiel-Tison și Gosselin, scala Ashworth modificată Bohannon, scala Tardieu, MACS, GMFCS, RMN, EEG, EMG, controlul psihomotricității, terapie neuroprotectoare și de recuperare, controlul crizelor epileptice în caz de prezență, alți specialiști]
    D7 -- DA --> A9[Evidență m. familie testare Denver II, rămâne cu PC]
    D7 -- NU --> A10[Trimitere la neuropediatru, testare Amiel-Tison și Gosselin, scala Ashworth modificată Bohannon, scala Tardieu, MACS, GMFCS, RMN, EEG, EMG, controlul psihomotricității, terapie neuroprotectoare și de recuperare, controlul crizelor epileptice în caz de prezență, alți specialiști]
    D8 -- DA --> A11[Trimitere la pediatru, genetician, alți specialiști]
    D8 -- NU --> A12[Alte situații]
    A11 --> A13[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A12 --> A14[Alte situații]
    A14 --> A15[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A15 --> A16[Alte situații]
    A16 --> A17[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A17 --> A18[Alte situații]
    A18 --> A19[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A19 --> A20[Alte situații]
    A20 --> A21[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A21 --> A22[Alte situații]
    A22 --> A23[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A23 --> A24[Alte situații]
    A24 --> A25[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A25 --> A26[Alte situații]
    A26 --> A27[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A27 --> A28[Alte situații]
    A28 --> A29[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A29 --> A30[Alte situații]
    A30 --> A31[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A31 --> A32[Alte situații]
    A32 --> A33[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A33 --> A34[Alte situații]
    A34 --> A35[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A35 --> A36[Alte situații]
    A36 --> A37[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A37 --> A38[Alte situații]
    A38 --> A39[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A39 --> A40[Alte situații]
    A40 --> A41[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A41 --> A42[Alte situații]
    A42 --> A43[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A43 --> A44[Alte situații]
    A44 --> A45[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A45 --> A46[Alte situații]
    A46 --> A47[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A47 --> A48[Alte situații]
    A48 --> A49[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A49 --> A50[Alte situații]
    A50 --> A51[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A51 --> A52[Alte situații]
    A52 --> A53[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A53 --> A54[Alte situații]
    A54 --> A55[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A55 --> A56[Alte situații]
    A56 --> A57[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A57 --> A58[Alte situații]
    A58 --> A59[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A59 --> A60[Alte situații]
    A60 --> A61[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A61 --> A62[Alte situații]
    A62 --> A63[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A63 --> A64[Alte situații]
    A64 --> A65[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A65 --> A66[Alte situații]
    A66 --> A67[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A67 --> A68[Alte situații]
    A68 --> A69[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A69 --> A70[Alte situații]
    A70 --> A71[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A71 --> A72[Alte situații]
    A72 --> A73[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A73 --> A74[Alte situații]
    A74 --> A75[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A75 --> A76[Alte situații]
    A76 --> A77[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A77 --> A78[Alte situații]
    A78 --> A79[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A79 --> A80[Alte situații]
    A80 --> A81[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A81 --> A82[Alte situații]
    A82 --> A83[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A83 --> A84[Alte situații]
    A84 --> A85[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A85 --> A86[Alte situații]
    A86 --> A87[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A87 --> A88[Alte situații]
    A88 --> A89[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A89 --> A90[Alte situații]
    A90 --> A91[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A91 --> A92[Alte situații]
    A92 --> A93[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A93 --> A94[Alte situații]
    A94 --> A95[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A95 --> A96[Alte situații]
    A96 --> A97[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A97 --> A98[Alte situații]
    A98 --> A99[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A99 --> A100[Alte situații]
    A100 --> A101[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A101 --> A102[Alte situații]
    A102 --> A103[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A103 --> A104[Alte situații]
    A104 --> A105[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A105 --> A106[Alte situații]
    A106 --> A107[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A107 --> A108[Alte situații]
    A108 --> A109[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A109 --> A110[Alte situații]
    A110 --> A111[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A111 --> A112[Alte situații]
    A112 --> A113[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A113 --> A114[Alte situații]
    A114 --> A115[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A115 --> A116[Alte situații]
    A116 --> A117[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A117 --> A118[Alte situații]
    A118 --> A119[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A119 --> A120[Alte situații]
    A120 --> A121[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A121 --> A122[Alte situații]
    A122 --> A123[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A123 --> A124[Alte situații]
    A124 --> A125[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A125 --> A126[Alte situații]
    A126 --> A127[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A127 --> A128[Alte situații]
    A128 --> A129[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A129 --> A130[Alte situații]
    A130 --> A131[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A131 --> A132[Alte situații]
    A132 --> A133[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A133 --> A134[Alte situații]
    A134 --> A135[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A135 --> A136[Alte situații]
    A136 --> A137[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A137 --> A138[Alte situații]
    A138 --> A139[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A139 --> A140[Alte situații]
    A140 --> A141[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A141 --> A142[Alte situații]
    A142 --> A143[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A143 --> A144[Alte situații]
    A144 --> A145[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A145 --> A146[Alte situații]
    A146 --> A147[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A147 --> A148[Alte situații]
    A148 --> A149[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A149 --> A150[Alte situații]
    A150 --> A151[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A151 --> A152[Alte situații]
    A152 --> A153[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A153 --> A154[Alte situații]
    A154 --> A155[Trimitere la neuropediatru, genetician, psihiatru]
    A155 --&
```

[illegible]





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5309

Pentru inovația cu titlul
**Evaluarea performanțelor neurodevelo-
mentale conform testului DENVER II la
copii de vârstă mică**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

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



15.02.2014

(Semnătură autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5310

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

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

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



Data eliberării

15.02.2014

(Semnătura autorizată)





REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **102**

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Metodă de diagnostic al dereglărilor neuropsihomotorii la
sugarii cu leziuni perinatale hipoxice-ischemice ale
creierului

Titular: HADJIU Svetlana, MD

Inventatori: HADJIU Svetlana, MD; PADURE Galina,
MD

Data depozit: 2009.07.31

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI



L. Holasay

DIRECTOR GENERAL

CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 104

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Metodă de tratament al tulburărilor neurologice la copii
cu leziuni hipoxic-ischemice perinatale

Titulari: HADJIU Svetlana, MD; SPÂNU Constantin,
MD

Data depozit: 2009.07.31

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

L. Polocay

DIRECTOR GENERAL

CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELLECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 3361

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND BREVETELE DE INVENȚIE, AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELLECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE CARE CONFERĂ TITULARULUI DREPTUL EXCLUSIV DE EXPLOATARE A INVENȚIEI ȘI DREPTUL DE A INTERZICE TERȚILOR EXPLOATAREA INVENȚIEI PROTEJATE PRIN BREVET FĂRĂ ACORDUL SĂU PE TERITORIUL REPUBLICII MOLDOVA.

BREVETUL DE INVENȚIE ESTE VALABIL PE UN TERMEN DE 20 DE ANI, ÎNCEPÂND DE LA DATA DE DEPOZIT A CERERII DE BREVET, CU CONDIȚIA PLĂȚII TAXELOR ANUALE LEGALE DE MENȚINERE ÎN VIGOARE A BREVETULUI.

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET.

CONFIRMĂ CELE DE MAI SUS PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL



CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 3803

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE

Metodă de tratament al hiperchineziilor la copii

Titular: HADJIU Svetlana, MD

Data depozit: 2008.03.31

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI



DIRECTOR GENERAL

CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

AGETPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 3341

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND BREVETELE DE INVENȚIE, AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE CARE CONFERĂ TITULARULUI DREPTUL EXCLUSIV DE EXPLOATARE A INVENȚIEI ȘI DREPTUL DE A INTERZICE TERȚILOR EXPLOATAREA INVENȚIEI PROTEJATE PRIN BREVET FĂRĂ ACORDUL SĂU PE TERITORIUL REPUBLICII MOLDOVA.

BREVETUL DE INVENȚIE ESTE VALABIL PE UN TERMEN DE 20 DE ANI ÎNCEPÂND DE LA DATA DE DEPOZIT A CERERII DE BREVET, CU CONDIȚIA PLĂȚII TAXELOR ANUALE LEGALE DE MENȚINERE ÎN VIGOARE A BREVETULUI.

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET.

CONFIRM CELE DE MAI SUS PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL



CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

AGPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 3312

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND BREVETELE DE INVENȚIE, AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE CARE CONFERĂ TITULARULUI DREPTUL EXCLUSIV DE EXPLOATARE A INVENȚIEI ȘI DREPTUL DE A INTERZICE TERȚILOR EXPLOATAREA INVENȚIEI PROTEJATE PRIN BREVET FĂRĂ ACORDUL SĂU PE TERITORIUL REPUBLICII MOLDOVA.

BREVETUL DE INVENȚIE ESTE VALABIL PE UN TERMEN DE 20 DE ANI ÎNCEPÂND DE LA DATA DE DEPOZIT A CERERII DE BREVET, CU CONDIȚIA PLĂȚII TAXELOR ANUALE LEGALE DE MENȚINERE ÎN VIGOARE A BREVETULUI.

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET.

CONFIRM CELE DE MAI SUS PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL



CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

AGEPI

AGENȚIA DE STAT
PENTRU
PROPRIETATEA
INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 3883

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE

**Metodă de pronosticare a evoluției dezvoltării
sistemului nervos central la făt**

Titular: HADJIU Svetlana, MD

Data depozit: 2008.03.31

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE

CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI



Z. Solocay

DIRECTOR GENERAL

CHIȘINĂU

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL nr. I
(IMSP SCM nr. I)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
Городская клиническая больница пр. I
(ГМСУ ГКБ I)

MD - 2062, Chișinău, str. Meleștiu, 20
Tel. (+373 22) 270-479; (+373 22) 809-503
Fax (+373 22) 270-479
E-mail: scm1@ms.md

2062, Кишинэу, ул. Мелесту, 20
Тел. (+373 22) 270-479; (+373 22) 809-503
Факс (+373 22) 270-479
E-mail: scm1@ms.md

"APROB"

Directorul general IMSP SCM nr. I

V. Savin Victor Savin

ACT DE IMPLIMENTARE

- Denumirea propunerii de implementare:** „Evaluarea performanțelor neurodevelopmentale conform testului DENVER II la copii de vârstă mică”
- De către cine a fost propusă:** Svetlana Hadjiu, conf.univ., dr.șt.med.; Ninel Revenco, dr.hab. în med., prof. universitar; Ion Iliciuc, dr.hab. în med., prof. universitar; Ludmila Rusu, director-adjunct; medicii: Ina Sărăteanu, Iulea Gavriluță, Liudmila Martalog, Melania Răilean, Maria Pleșca.
- Unde a fost implementată:** secția de neurologie a nou-născutului și psihoneurologie a IMSP SCM nr. I.
- Anul implementării:** 2015
- Surse de informație:**
- William K. Frankenburg (2010), Josiah B. Dodds. Denver-II. Manual etnic și interpretativ. 92 p.
- Rezultatele folosirii metodei:** metoda dată permite specialiștilor evaluarea rapidă a sferei neurodevelopmentale a copiilor, ușurința în aprecierea gradului de afectare a performanțelor neuropsihologice și a riscului pentru probleme de dezvoltare.
- Eficacitatea implementării:** valoarea aplicativă a metodei constă în procesarea extemporanee și obținerea unor probe asupra dezvoltării neuropsihice a copilului și alertarea utilizatorului cu privire la potențiale dificultăți de dezvoltare a comportamentelor, la fel, este o metoda de expres-diagnostic în aprecierea nivelului de dezvoltare neuropsihică și motorie a copilului cu risc crescut pentru probleme neurologice.

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

Director adjunct Pediatrie

Ninel Revenco

Ludmila Rusu

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL nr. I
(IMSP SCM nr. I)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
Городская клиническая больница nr. I
(ГМСУ ГКБ I)

MD - 2062, Chișinău, str. Meleștiu, 20
Tel. (+373 22) 270-479; (+373 22) 809-503
Fax. (+373 22) 270-479
E-mail: scm1@ms.md

2062, Кишинэу, ул. Мелестіу, 20
Тел. (+373 22) 270-479; (+373 22) 809-503
Факс. (+373 22) 270-479
E-mail: scm1@ms.md

"APROB"

Directorul general IMSP SCM nr. I

Y. Savin Victor Savin

ACT DE IMPLIMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Aplicarea examenului neurologic după Amiel Tison și Gosselin la copiii de vârstă mică cu risc crescut pentru probleme neurologice”
2. **De către cine a fost propusă:** Svetlana Hadjiu, conf.univ., dr.șt.med.; Ninel Revenco, dr.hab. în med., prof. universitar; Ion Iliciuc, dr.hab. în med., prof. universitar; Ludmila Rusu, director-adjunct; medicii: Ina Sărăteanu, Iulea Gavriluță, Liudmila Martalog, Melania Răilean, Maria Pleșca
3. **Unde a fost implementată:** secția de neurologie a nou-născutului și psihoneurologie a IMSP SCM nr. I.
4. **Anul implementării:** 2015
5. **Surse de informație:**
 - Amiel-Tison C, Gosselin J., editors (2001) Neurological Development from Birth to Six Years. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press.
 - Amiel-Tison C. (2001) Clinical assessment of the infant nervous system. In: Levene MJ, Chervenak FA, Whittle M, editors. Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery. London: Churchill Livingstone. P 99-120.
 - Amiel-Tison C. (2002) Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol* 27: 196-212.
6. **Rezultatele folosirii metodei:** metoda dată permite specialiștilor evaluarea maturității sferei neurologice a copilului mic : nivelul de dezvoltare motorie, cognitivă, comportamentală și clasificarea copiilor în grupe de risc pentru probleme neurologice.
7. **Eficacitatea implementării:** metoda dată constituie un examen efectiv, complex și accesibil în ghidarea nivelului de dezvoltare neuropsihică și motorie a copilului cu risc crescut pentru probleme neurologice, în scopul aprecierii intervențiilor timpurii.

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

Ninel Revenco

Director adjunct Pediatrie

Ludmila Rusu

APROBAT

Prorector pentru activitatea științifică

USMF „Nicolae Testemițanu”,

dr. hab. în med., profesor universitar

Gh. Rojnovanu



Data: 19 mai 2014

ACTUL NR 17

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare.** Evaluarea performanțelor neurodevelopmentale conform testului DENVER II la copii de vârstă mică. № 5309, Autorii/coautorii: Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Revenco Ninel.
- 2. De cine și când a fost propusă.** De către Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Revenco Ninel Departamentul Pediatrie, Clinica Neurologie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu” din 25.01.2013.
- 3. Sursa de informație:** Prezenta propunere/metodă este elaborată prin colaborare a Departamentului Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” cu IMSP IMC, experimentată și se bazează pe un lot de studii de 650 copii cu probleme neurologice de diferit grad de afectare.
- 4. Unde și când a fost implementat:** În procesul de evaluare a copiilor dezvoltăți normal și cu probleme de dezvoltare, la fel, în activitatea științifică și didactică a Clinicii de Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu” și în Secția epileptologie, IMSP IMC, 25.01.2013.
- 5. Eficacitatea implementării:** Semnificația științifică a implementării metodei propuse în procesul științifico-didactic constă în accesibilitatea și eficacitatea ei în evaluarea neurodevelopmentală a copiilor, ușurința în aprecierea gradului de afectare a performanțelor neuropsihologice și a riscului pentru probleme de dezvoltare la copiii. La fel, metoda va servi ca materiale didactice în lucrările practice ale studenților și rezidenților în studierea SNC la copii.
- 6. Obiecții/ propuneri:** Valoarea aplicativă a metodei o constituie procesarea extemporanee în obținerea unor probe asupra dezvoltării neuropsihice a copilului și alertarea utilizatorului cu privire la potențiale dificultăți de dezvoltare a comportamentelor. Depistarea anomaliilor examenului neurologic de către medicul de familie, neonatolog, pediatru etc. presupune orientarea în mod obligatoriu a pacientului către neuropediatru în vederea precizării diagnosticului. La fel, pentru neurologul de copii este o metodă de expres-diagnostic în optimizarea procesului clinic-diagnostic în practica medicală.
- 7. Prezenta inovație este implementată conform descrierii în Cererea de inovație, certificată cu nr.5309.**

Responsabil activitate clinică și științifică

Departament Pediatrie :

Petru Martalog

Șef. Secției Inovare, marketing
și transfer tehnologic :

Eugenia Groza

APROBAT

Prorector pentru activitatea științifică
USMF „Nicolae Testemițanu”,

dr. hab. în med., profesor universitar

Gh. Rojnovanu

Data : „19” mai 2014

ACTUL NR. 18

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare. Aplicarea pretestului PDQ II la copii de vârstă mică, pentru suspectarea problemelor de dezvoltare neuropsihologică. **№ 5310**, Autorii/coautorii: Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Revenco Ninel.

2. De cine și când a fost propusă. De către Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Revenco Ninel Departamentul Pediatrie, Clinica Neurologie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu” din 25.01.2013.

3. Sursa de informație: Prezenta propunere/metodă este elaborată prin colaborare a Departamentului Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” cu IMSP IMC, experimentată și se bazează pe un lot de studiu de 650 copii cu probleme neurologice de diferit grad de afectare.

4. Unde și când a fost implementat: În procesul de evaluare a copiilor dezvoltați normal și cu probleme de dezvoltare, la fel, în activitatea științifică și didactică a Clinicii de Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu” și în Secția epileptologie, IMSP IMC, 25.01.2013.

5. Eficacitatea implementării: Semnificația științifică a implementării metodei propuse în procesul științifico-didactic constă în simplitatea, rapiditatea, accesibilitatea și eficacitatea ei în suspectarea unor probleme de dezvoltare neuropsihică la copilul mic, după care să facă trimitere la specialistul neurolog pediatru. Metoda va servi ca și materiale didactice în lucrările practice ale studenților și rezidenților în studierea SNC la copii.

6. Obiecții/ propuneri: Valoarea aplicativă a metodei constă în ameliorarea și optimizarea procesului clinic-diagnostic în practica medicală, prin faptul, că medicul de familie și pediatru, va beneficia de instrumente accesibile, cu ajutorul cărora va suspecta unele disfuncții neurodevelopmentale la copilul de vârstă mică la etape precoci și va orienta timpuriu pacientul către specialist, în vederea precizării diagnosticului.

7. Prezenta inovație este implementată conform descrierii în Cererea de inovație, certificată cu nr.5310.

Responsabil activitate clinică și Științifică
Departament Pediatrie :

P. Martalog

Petru Martalog

Șef. Secției Inovare, marketing
și transfer tehnologic :

E. Groza

Eugenia Groza

APROBAT

Prorector pentru activitatea științifică

USMF „Nicolae Testemițanu”,

dr. hab. în med., profesor universitar

Gh. Rojnovceanu



Data : „19” mai 2014

ACTUL NR. 19

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare. Aplicarea examenului screening după Amiel Tison și Gosselin la copii de vârstă mică cu risc crescut pentru probleme psihoneurologice. **Nr. 5311**, Autorii/coautorii: Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Revenco Ninel.

2. De cine și când a fost propusă. De către Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Revenco Ninel Departamentul Pediatrie, Clinica Neurologie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu” din 25.01.2013.

3. Sursa de informație: Prezenta propunere/metodă este elaborată prin colaborare a Departamentului Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” cu IMSP IMC, experimentată și se bazează pe un lot de studiu de 650 copii cu probleme neurologice de diferit grad de afectare.

4. Unde și când a fost implementat: În procesul de evaluare a copiilor dezvoltăți normal și cu probleme de dezvoltare, la fel, în activitatea științifică și didactică a Clinicii de Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu” și în Secția epileptologie, IMSP IMC, 25.01.2013.

5. Eficacitatea implementării: Semnificația științifică a implementării metodei propuse în procesul științifico-didactic constă în accesibilitatea, complexitatea și eficacitatea ei în ghidarea, după punctajul realizat, a nivelului de dezvoltare neuropsihică și motorie a copilului cu risc crescut pentru probleme neurologice, întru aprecierea necesității intervențiilor ulterioare. La fel, metoda va servi ca materiale didactice în lucrările practice ale studenților și rezidenților în studierea SNC la copii.

6. Obiecții/ propuneri: Valoarea aplicativă a metodei o constituie procesarea complexă în obținerea unor probe asupra dezvoltării neuropsihice a copilului, ce va permite specialistului neuropediatru să evalueze maturitatea și starea neurologică a copilului mic: nivelul de dezvoltare motorie, cognitivă și comportamentală; la fel, și unele probleme neuropsihologice la el (urmărirea consecutivității apariției simptomelor neurologice), pentru clasificarea în grupe cu risc pentru probleme neurologice și luarea deciziei pentru a îndruma copilul către clinica de neurologie și ghidarea urmăririi și intervențiilor ulterioare.

7. Prezenta inovație este implementată conform descrierii în Cererea de inovație, certificată cu nr. 5311.

Responsabil activitate clinică și științifică
Departament Pediatrie :

Petru Martalog

Șef. Secției Inovare, marketing
și transfer tehnologic :

Eugenia Groza

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

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



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

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

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Tel. 52-36-61;

Fax. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com

11.09.14, Nr. 01.13/1946

2062, Кишинэу, ул. Бурбиста, 93

Тел. 52-36-61;

Факс. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com



“APROB”

Director general IMSP IMȘIC,

Ștefan GAȚCAN

ACT DE IMPLEMENTARE

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

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

Șeful secției Neurologie
dr.hab.șt.med

Ninel Revenco

Gheorghe Railean

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

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



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

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

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Tel. 52-36-61;

Fax. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com

11.09.14 Nr. 21.13/947

2062, Кишинэу, ул. Бурбиста, 93

Тел. 52-36-61;

Факс. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com



“APROB”

Director general IMSP IMȘIC,

Ștefan GAȚCAN

ACT DE IMPLEMENTARE

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

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

Ninel Revenco

Șeful secției Neurologie
dr.hab.șt.med

Gheorghe Railean

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

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



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

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

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Tel. 52-36-61;

Fax. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com

11.09.14, Nr. 01-13/942

2062, Кишинэу, ул. Буребиста, 93

Тел. 52-36-61;

Факс. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com



“APROB”

Director general IMSP IMȘIC,

Stefan GAȚCAN

ACT DE IMPLIMENTARE

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

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

Șeful secției Neurologie
dr.hab.șt.med

Ninel Revenco

Gheorghe Railean

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

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



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

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

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Tel. 52-36-61;

Fax. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com

11.09.14 Nr. 01-13/945

2062, Кишинэу, ул. Бурбиста, 93

Тел. 52-36-61;

Факс. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com



“APROB”

Director general IMSP IMȘIC,

Ștefan GAȚCAN

ACT DE IMPLIMENTARE

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

Persoanele responsabile de implementare,

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

Șeful secției Neurologie
dr.hab.șt.med

Ninel Revenco

Gheorghe Railean

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

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



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

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

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Tel. 52-36-61;

Fax. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com

11.09.14 Nr. 01.13/944

2062, Кишинэу, ул. Бурбиста, 93

Тел. 52-36-61;

Факс. (0 3732) 52-11-71

E-mail: mamsicop@gmail.com



“APROB”

Director general IMSP IMȘIC,

Stefan GAȚCAN

ACT DE IMPLEMENTARE

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

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

Ninel Revenco

Șeful secției Neurologie
dr.hab.șt.med

Gheorghe Railean



DEPARTAMENTUL PEDIATRIE

EXTRAS
din PROCES-VERBAL

17.02.2016

nr. 7

Președintele sedinței – Ninel Revenco, dr. hab. med., prof. univ., Director Departament Pediatrie

Secretar – Lucia Pîrțu, dr. med., asistent universitar

Membrii:

Profesori universitari: Valentin Țurea, Svetlana Șciuca, Ion Iliciuc, Ecaterina Stasii.

Conferențieri universitari – Ina Palii, Victoria Grosu, Petru Martalog, Florin Cenușa, Adrian Rotaru, Ludmila Bologa, Angela Ciuntu, Galina Eșanu, Suzana Șit, Ala Holban, Lilia Romanciuc, Olga Paramonova, Elvira Iavorschii, Tatiana Steclari, Galina Gorbunov, Olga Schițco, Larisa Crivceanscaia, Svetlana Hadjiu, Tatiana Raba.

Asistenții universitari – Angela Cracea, Turcu Oxana, Olga Cârstea, Rodica Selevestru, Irina Cobzari, Georgeta Simon, Ala David, Olesea Nicu, Cornelia Călcâi, Mihai Stratulat, Ludmila Oclanschi, Rodica Eremciuc.

Ordinea de zi :

Aprobarea materialelor chestionarului cu tema: „Evaluarea a factorilor de risc în dezvoltarea tulburărilor reziduale ale SNC la copii”, pentru medici de familie, pediatri și neuropediatri.
Autor: Svetlana Hadjiu, dr. med., conferențiar universitar.

Decizii:

A aproba chestionarul cu tema: „Evaluarea a factorilor de risc în dezvoltarea tulburărilor reziduale ale SNC la copii” pentru medici de familie, pediatri și neuropediatri. Autor: Svetlana Hadjiu, dr. med., conferențiar universitar.

Președinte

Profesor universitar, dr. hab. șt. med.

Ninel Revenco

Secretar

asistent universitar, dr. șt. med.

Lucia Pîrțu



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Hadjiu Svetlana

Semnătura

_____2016

CV AL AUTORULUI



Date personale

Nume, prenume	Hadjiu Svetlana
Data, luna, anul nașterii	21 mai 1960
Locul nașterii	Republica Moldova, jud. Hâncești, com. Bujor
Studii universitare	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Facultatea de Pediatrie, Chișinău
1979-1985	Internatura la specialitatea Pediatrie
Studii postuniversitare, 1985-1987	Medic-specialist pediatru la spitalul raional Hâncești, Cărpineni
1987-1995	Secundariat clinic la specialitatea Neuropediatrie
1995-1997	Asistent universitar la cursul Neuropediatrie a Facultății de Perfecționare a Medicilor a USMF „Nicolae Testemițanu”
Activitate profesională	Conferențiar universitar
1997-2000	Stagiu științifico-practic, Simpozionul internațional “Referententraining Rhetorik”, Baden-Baden, Germania.
Din 2000	Curs de formare în neuropediatrie, Catedra de Neurologie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România
2003	Stagiu științifico-practic, Simpozionul internațional “Referententraining Rhetorik”, Baden-Baden, Germania
2005	Curs de formare în neuropediatrie, Catedra de Neurologie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România
2006	Stagiu științifico-practic, Simpozionul internațional “Referententraining Rhetorik”, Baden-Baden, Germania
2007	Curs de formare în neuropediatrie, Catedra de Neurologie Pediatrică, Universitatea de Medicină, Crakovia, Polonia
2010	Curs de formare în neuropediatrie, Catedra de neurologie pediatrică, Universitatea de Medicină din Târgu Mureș, România
Domeniile de activitate științifică	Activitatea științifică a fost desfășurată în cadrul temelor științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, între anii 2003 și 2015 am studiat problemele legate de urgențele neuropediatriche, totodată și cele legate de invaliditatea copiilor și gradul de răspândire a maladiilor sistemului nervos central la copii în RM. Din 2003 am efectuat cercetări în cadrul temei științifice „Particularitățile de diagnostic și perspective terapeutice la copiii cu tulburări reziduale ale sistemului nervos central”.
2003-2015	
2008-2010	Am participat la proiectul privind activitatea științifică și inovațională al AȘM „Profilaxia precoce și tratamentul preventiv al patologiei sistemului nervos la copii”. Cifru proiectului: 8.819.09.02F.
2014	Am participat la proiectul privind activitatea științifică și inovațională realizat de AȘM „Editarea monografiilor științifice – lucrări de valoare”, cifru: 14.220.04.04M, prin Hotărârea Consiliului Suprem nr. 194 din 4 septembrie 2014.
Participări la foruri științifice	
2006	The 10-th Congress of the European Federation of Neurological

Societies EFNS, Glasgow, Marea Britanie

2007	The 11-th Congress of the European Federation of Neurological Societies EFNS, Brussels, Belgium
2008	The 12-th Congress of the European Federation of Neurological Societies EFNS, Madrid, Spania
2009	Simpozion al Neurologilor și Neurochirurgilor Iași–Chișinău, România
2010	Al XI-lea Congres al Societății de Neurologie și Psihiatrie și Profesioni asociate a copilului și adolescentului din România, cu participare internațională, Târgu Mureș, România
2010	The 14-th Congress of the European Federation of Neurological Societies EFNS, Geneva, Elveția
2011	Al XII-lea Congres al Societății de Neurologie și Psihiatrie și Profesioni asociate a copilului și adolescentului din România, cu participare internațională, Brașov, România
2011	The 15-th Congress of the European Federation of Neurological Societies EFNS, Budapesta, Ungaria
2011	Al VII-lea Congres Mediteranean al Neuropedriilor, Piran, Slovenia
2011	Conferința Internațională “The healthy children – our future”, Beijing, Republica Populară Chineză
2011	Al III-lea Simpozion Științific “Aspecte medicale și sociale de reabilitare în neurologie, psihiatrie și narcologie”, Kiev, Ucraina
2012	Al XIII-lea Congres al Societății de Neurologie și Psihiatrie și Profesioni asociate a copilului și adolescentului din România, cu participare internațională, Piatra-Neamț, România
2012	1st International Course of Neuroepidemiology in Eastern Europe, Chișinău, Moldova
2012	Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene, Iași, România
2013	Congresul VI al Pedriilor și Neonatologilor din R. Moldova, Chișinău
2013	Scoala medicală pediatrică cu participare internațională. Ediția a II-a, Iași, Chișinău
2013	Al XIV-lea Congres al Societății de Neurologie și Psihiatrie și Profesioni asociate a copilului și adolescentului din România, cu participare internațională, Alba-Iulia, România
2013	Congresul V al Federației Pedriilor Țărilor CSI, Chișinău, Moldova

2013	Simpozionul Internațional Iași–Chișinău, Iași, România
2014	EPNS Research Meeting 2014, București, România
2014	Al XV-lea Congres al Societății de Neurologie și Psihiatrie și Profesiuni asociate a copilului și adolescentului din România, cu participare internațională, Sinaia, România
2014	Scoala medicală pediatrică cu participare internațională. Ediția a III-a, Iași, Chișinău
2014	Al 18-lea Congres al Federației Europene a Societății Neurologilor. Istanbul, Turcia
2015	Scoala medicală pediatrică cu participare internațională. Ediția a IV-a, Iași, Chișinău
2015	The 31th International Epilepsy Congress (IEC) Istanbul, Turcia
Lucrări științifice publicate	Autoare a 251 de publicații științifice: 123 articole, 2 monografii, 3 recomandări metodice, 1 capitol în manual, 2 protocoale clinice. De asemenea, 13 brevete de invenție, 3 inovații, 15 acte de implementare a realizărilor științifico-practice. Participare cu comunicare la conferințe naționale și internaționale – 133 (dintre care 49 internaționale). La tema tezei – 72 lucrări, 67 comunicări, inclusiv postere la conferințe naționale și internaționale de specialitate.
Distincții pentru brevetele de invenție prezentate în cadrul diferitor Saloane Internaționale de Inventică,	
2008	Medalia de argint la Salonul Internațional de Inventică, ProInvent ediția a VI-a, 2008 (Cluj Napoca), nr. brevetului A2006: 0252/3341
2008	Diploma de excelență și medalia de aur la Salonul Internațional de Inventică 2008 (Iași 600), nr. A2006: 0253/3361, A2006: 0264/3359, A2006: 0252/3341, A2006: 0239/3312
2009	Diploma de excelență și medalia de aur la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii, ediția a VII-a, 2009 (Cluj-Napoca), (pentru grupul de invenții prezentate în cadrul Salonului)
2009	Diploma de excelență și medalia de bronz la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii din Coreea de Sud, 2009
2009	Diploma de excelență și medalia de aur la Salonul Internațional Inventica 2009 (Iași 601), (pentru grupul de invenții prezentate în cadrul Salonului)
2009	Diploma și cupa AGEPI „Cea mai bună inventatoare” (Chișinău, 2009), (pentru grupul de invenții prezentate în cadrul Salonului)
2010	Diploma de excelență și medalia de aur la Salonul Internațional Inventica 2010 (Iași)
2010	Diploma și premiul mare al Autorității Naționale pentru Cercetare Științifică din cadrul Ministerului Educației, Cercetării și Inovării din România (unui grup de autori), pentru invenția „Remedii medicamen-

	toase originale cu acțiune antivirală imunomodulatoare, interferogenă, antioxidantă”
2010	Diploma de excelență și medalia de aur la Salonul Internațional Inventica 2010 (București), (unui grup de autori)
2010	Diploma de excelență și medalia de aur la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii „Novii cias” din Sevastopol, 2010
2011	Diploma de excelență și medalia de aur la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii Pro Invent, ediția a IX-a, Cluj-Napoca, România. 22-25 martie, 2011 (pentru grupul de invenții prezentate în cadrul Salonului)
2011	Diplomă de onoare și medalia de aur la Salonul Internațional al Cercetării și Transferului Tehnologic Inventica – 2011, ediția a XV-a, Iași, România. 10 iunie, 2011 (pentru grupul de invenții prezentate în cadrul Salonului)
Afilieri	Președinte al Societății Neuropedriilor din Republica Moldova ”Societatea de Neuropsihologie a Copilului și Adolescentului din Moldova” Membru al Societății Neurologilor din Republica Moldova Membru al Societății Pediatrilor din Republica Moldova Membru al Societății de Neuologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România Membru al colegiului de redacție al Revistei de Neuologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România Membru al Societății Europene de Neuropedriatrie Membru a Federației Europene a Societăților Neurologice
Cunoașterea limbilor	Limba română – limba maternă; limbile franceză, rusă – fluent, limba engleză – cu dicționar
Date de contact	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul de Pediatrie, str. Burebista 93, tel. 022527426, e-mail: svetlana.hadjiu@usmf.md