

**INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**

C.Z.U.: 616.853:616.993-056

GORINCIOI NADEJDA

**„PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI MOLECULAR-GENETICE
ALE EPILEPSIEI SIMPTOMATICE CAUZATE DE
NEUROCYSTICERCOZĂ”**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

AUTOREFERATUL TEZEI DE DOCTOR

CHIȘINĂU, 2019

Teza a fost elaborată în Laboratorul de Genetică Moleculară Umană a IMSP IMȘiC și în Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală a USMF "Nicolae Testemițanu"

Conducător științific:

Stanislav Groppa - Doctor habilitat în științe medicale, Profesor universitar, Academician al Academiei de Științe a Moldovei, Specialitatea **321.05 – Neurologie clinică**

Referenți oficiali:

Railean Gheorghe, Doctor habilitat în științe medicale, Conferențiar cercetător, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Lupescu Tudor, Doctor în științe medicale, Cadru Didactic Asociat, Spitalul Clinic de Urgență Prof. dr. „Agrippa Ionescu”, București, România

Componența consiliului științific specializat: (conform ordinului emis de ANACEC)

Hadjiu Svetlana, Doctor habilitat în științe medicale, Conferențiar universitar – președinte

Zota Eremei, Doctor în științe medicale, Conferențiar universitar – secretar

Manole Elena, Doctor în științe medicale, Conferențiar universitar

Odobescu Stela, Doctor habilitat în științe medicale, Conferențiar cercetător

Ghindă Serghei, Doctor habilitat în științe medicale, Profesor cercetător

Plăcintă Gheorghe, Doctor habilitat în științe medicale, Conferențiar universitar

Curocichin Ghenadie, Doctor habilitat în științe medicale, Conferențiar universitar

Susținerea va avea loc la 07.06.2019 în ședința Consiliului științific specializat ad-hoc cu cifrul 321.05 - Neurologie Clinică, din cadrul IMSP IMȘiC, str. Burebista, 82, Chișinău

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP IMȘiC și USMF "Nicolae Testemițanu" și la pagina web a ANACEC (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la _____

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Zota Eremei, dr. șt. med. _____

Conducător științific,

Stanislav Groppa - dr. hab. șt. med.,

Profesor universitar, Academician al AȘM _____

Autor

Gorincioi Nadejda _____

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei:

Neurocisticercoza (NCC) se consideră a fi una dintre cele mai importante afecțiuni neurologice de origine parazitară la oameni și o cauză majoră ce conduce la dezvoltarea epilepsiei, determinând consecințe grave sociale, fizice și psihologice [34, 38, 39]. Datele statistice arată că în lume se infectează circa 50 de milioane și decedează 50000 de persoane anual. NCC este declarată zoonoza parazitară numărul unu de către Organizația de Produse Alimentare și Agricultură pe lângă Națiunile Unite [19].

Incidența epilepsiei în țările dezvoltate se estimează la circa 50 de cazuri noi la 100.000 de locuitori pe an. Incidența este dublă în țările în curs de dezvoltare, unde ajunge la 120 de cazuri la 100.000 de persoane [27, 33]. În literatura de specialitate se apreciază corelația dintre crize epileptice/epilepsie și NCC. Un studiu publicat de Rajshekhar V. et al. prezintă o prevalență a NCC la pacienții cu epilepsie activă care se estimează la circa 0.1% din populația Indiei [30]. Sander J.W. et al. în lucrarea sa arată valori înalte al dezvoltării epilepsiei ca rezultat al infecției sistemului nervos central (SNC), în special NCC [33]. Un articol vizând procentul NCC printre pacienții cu crize epileptice în Statele Unite ale Americii (SUA) prezintă o prevalență a NCC apreciată la 2,1%, iar printre populația hispanică, aceasta a ajuns la 9,1% [28].

Pentru aprecierea diagnosticului de NCC se evaluează testul imuno-enzimatic standardizat (ELISA) ce determină titrul antigenilor parazitari circulanți și poate fi efectuat în serul sangvin și lichidul cefalorahidian, avind o sensibilitate în ser de 75% și în lichidul cefalorahidian (LCR) 86% cu o specificitate de 75,3% [15, 31, 32]. La pacienții ce prezintă chisturi multiple intracerebrale la examenele imagistice (tomografie computerizată sau rezonanța magnetică nucleară) sensibilitatea testelor imunologice este de 94%, fiind scăzută substanțial (la 28%) la pacienții cu un singur chist sau calcificate intracerebrale [24]. Grupul de lucru asupra neurocisticercozei din Peru a dovedit că la pacienții cu ELISA pozitivă computer tomografia cerebrală (CT) n-a depistat patologie, iar imageria prin rezonanță magnetică (IRM) a identificat atât calcificate moarte, cât și leziuni viabile [40]. În maladiile infecțioase și inflamatorii cauza primară este agentul parazitar, însă suplimentar există o certă predispoziție ereditară, conferită de complexul de histocompatibilitate (HLA). Unele studii în domeniu vizând cercetarea predispoziției genetice la infecții prin examenul alelelor sistemului HLA raportează asocieri HLA cu afecțiuni infecțioase cum ar fi: tuberculoza, leishmanioza și malaria [9].

Del Brutto și alții relatează o creștere semnificativă a frecvenței antigenului A28 a clasei I a sistemului HLA și o descreștere a frecvenței haplotipului HLA DQw2 a clasei II la pacienții cu neurocisticercoză, comparativ cu grupul pacienților sănătoși [17]. Autorii concluzionează faptul, că antigenul HLA A28 conferă susceptibilitate față de NCC, iar antigenul HLA DQw2 acordă rezistență față de infecție. Analizând aspectele clinice ale NCC pe un eșantion de 203 pacienți, Del Brutto dovedește faptul că cizele epileptice sunt cel mai frecvent simptom întâlnit la mai mult de 70% dintre pacienții cu NCC [16]. Același aspect este studiat în cercetarile altor savanți cu renume mondial [10, 11, 12, 22].

În Republica Moldova, pentru prima dată Salganic E. descrie cisticercoza cerebrală, în anul 1967, bazându-se pe studiul clinico-patomorfologic a pacienților [8], iar de atunci și până în anul 1999 această problema n-a mai fost elucidată nici într-o publicație de specialitate autohtonă.

Din cele expuse mai sus rezultă actualitatea problemei cercetate în cadrul studiului dat – investigarea pluriaspectuală a particularităților clinice și molecular-genetice ale epilepsiei simptomatice cauzate de neurocisticercoză este una importantă, actuală în Republica Moldova, care va propune soluții în cazul pacienților infectați cu *Taenia solium*, ce necesită un diagnostic corect și complex, pentru a le asigura dreptul de a beneficia de un tratament adecvat și eficient.

Scopul studiului:

Lucrarea dată și-a propus studierea particularităților clinice, imunologice, molecular-genetice în cadrul epilepsiei cisticercotice *pentru* determinarea polimorfismului clinic și rolului sistemului de histocompatibilitate în aprecierea predispoziției ereditare la pacienții cu neurocisticercoză.

Obiectivele:

1. Studierea parametrilor clinici și molecular-genetici ale pacienților cu neurocisticercoză și cu epilepsie datorată neurocisticercozei apreciați conform criteriilor recunoscute internațional.
2. Determinarea particularităților structurale cerebrale ale pacienților cu neurocisticercoză liberi de crize epileptice și cu epilepsie conform examenului neuroimagistic.
3. Aprecierea semiologiei crizelor epileptice la pacienții cu neurocisticercoză în dependență de localizarea, dimensiunile, numărul și viabilitatea cisticercilor.
4. Analiza parametrilor corelativi clinici, imagistici și neurofiziologici la pacienții cu epilepsie și neurocisticercoză
5. Determinarea rolului sistemului de histocompatibilitate prin stabilirea predispoziției ereditare la pacienții cu neurocisticercoză.

Materiale și metode de cercetare:

În cadrul investigației a fost planificat realizarea unui studiu caz-control.

Volumul reprezentativ al cazurilor incluse în cercetare este calculat conform formulei speciale:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (1.1)$$

P0 - reprezintă proporția pacienților cu epilepsie confirmată, datorată cisticercozei în literatura de specialitate, P0=0,4 [12]

P1= reprezintă proporția calculată conform formulei P1=(P0xRP)/(1+P0x(RP-1))

RP - reprezintă probabilitatea rezultatului specificat de cercetator

P=(P0+P1)/2

Z α - este valoarea tabelară pentru $\alpha = 5\%$, Z α =1,96

Z β - este valoarea tabelară pentru $\beta = 95\%$, Z β =1,65

Riscul de abandon = 0,1

Înlocuim datele în formulă și obținem următoarele valori:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)^x} \times \frac{2 * (1.96 + 1.65)^2 * 0,58 * (1 - 0.58)}{(0.4 - 0.77)^2} \quad (1.2)$$

$n = 52$ (pacienți minim necesar de inclus în lotul de cercetare și lotul de control)

Pentru volumul final în fiecare lot au fost incluși câte 60 de pacienți, iar lotul de cercetare a fost ulterior divizat convențional în două grupuri: 34 de pacienți cu neurocisticercoză, ce prezintă crize epileptice și 26 de pacienți cu neurocisticercoză fără epilepsie. Pornind de la abordarea complexă a diagnosticului de neurocisticercoză au fost aplicate instrumente tradiționale (fișă de examinare tipizată cu 639 de itemi), precum și tot spectrul de investigații necesare pentru stabilirea sau excluderea unui diagnostic de NCC, au fost calculați indicatori biostatistici, care au permis, prin metode moderne, prelucrarea și interpretarea argumentată a fiecărui rezultat pentru formularea recomandărilor.

Noutatea științifică a studiului: Identificarea de ansamblu a particularităților clinice și molecular-genetice ale epilepsiei datorate neurocisticercozei la pacienții din Republica Moldova, stabilirea rolului sistemului HLA în determinarea predispoziției ereditare față de neurocisticercoză și aprecierea formelor severe de evoluție a bolii. Prin datele identificate și recomandările propuse în baza cecetărilor efectuate pe parcursul investigației, lucrarea se impune ca una abordând o tematică de noutate și actualitate esențială.

Problema soluționată în teză constă în determinarea polimorfismului clinic corelat cu modificările neuroimagistice, neurofiziologice și imunogenetice în cadrul epilepsiei datorate neurocisticercozei; identificarea haplotipurilor sistemului HLA ce predispun apariției și evoluției severe a neurocisticercozei și epilepsiei, cu elaborarea schemelor individualizate de tratament.

Semnificația teoretică și valoarea practică. Aprecierea corelațiilor clinico-paraclinice (neuroimagistice, neurofiziologice, imunologice și molecular – genetice) pentru stabilirea unui diagnostic prompt de NCC, în vederea abordării tratamentului individualizat conform unei scheme terapeutice. Valoarea aplicativă a lucrării constă în furnizarea argumentelor, dovezilor și materialelor științifice necesare pentru evaluarea strategiilor de diagnostic și conduitei terapeutice în cazul pacientului cu neurocisticercoză și epilepsie.

Rezultate așteptate. Studiul preconizează să determine polimorfismul clinic și aspectele molecular- genetice la pacienții cu NCC. Aceasta va condiționa oferirea unui diagnostic calitativ, iar ca urmare, se va obține ameliorarea calității vieții pacienților din Republica Moldova prin indicarea unui tratament corect și corelat cu severitatea NCC.

Aprobarea lucrării. Lucrarea a fost discutată și aprobată la ședința catedrei de Neurologie, Neurochirurgie și Genetică Medicală din 15.01.2001, la ședința comisiei de profil Neurologie, Neurochirurgie și Acupunctură a Ministerului Sănătății din Republica Moldova din 12.04.2001 și la ședința Consiliului Științific a ICȘDOSMȘiC (IMSP IMȘiC) din 31 mai 2001. Lucrarea a fost reactualizată și discutată la ședința Laboratorului de Neurobiologie și Genetică Medicală a USMF "Nicolae Testemițanu" din 06.11.2014 și la ședința Consiliului Științific al IMSP IMȘiC din 26.05.2016.

Publicațiile la tema studiului. Rezultatele obținute au fost oglindite în 16 de publicații, dintre care 7 articole în reviste naționale și internaționale, 4 lucrări în monoautor, 7 teze la nivel internațional și 1 – la nivel național, o recomandare metodică, un brevet de inovație.

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 180 pagini de text electronic și constă din: introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă și engleză, bibliografie cu 200 de referințe, 76 de figuri, 13 tabele și 22 anexe, 151 pagini text de bază. Rezultatele obținute au fost publicate în 16 lucrări științifice în reviste de specialitate naționale și internaționale.

Cuvintele – cheie: Neurocisticercoza, epilepsie, cisticerci calcificați, electroencefalografie, sistemul antigen leucocitar uman de histocompatibilitate, tratament antihelmintic.

1. ELUCIDAREA PROBLEMEI NEUROCISTICERCOZEI ÎN LITERATURA DE SPECIALITATE

1.1. Incidența și prevalența neurocisticercozei și epilepsiei

Cercetarea care a fost inițiată în limitele prezentei teze de doctorat și-a propus drept scop studierea problemei epilepsiei cauzate de neurocisticercoză, în special studierea particularităților clinice, imunologice, molecular-genetice în cadrul epilepsiei cisticercotice *pentru* determinarea polimorfismului clinic și rolului sistemului de histocompatibilitate în aprecierea predispoziției ereditare la pacienții cu neurocisticercoză.

Principalele obiective ale studiului au fost determinarea particularităților clinice ale pacienților cu neurocisticercoză și cu epilepsie datorată neurocisticercozei, identificarea și aprecierea morfologiei crizelor epileptice în funcție de localizarea, dimensiunile, numărul și viabilitatea cisticercilor, evidențierea parametrilor structurali conform examenelor neuroimagistice aplicate pacienților cu NCC și analiza parametrilor corelativi clinici, imagistici și neurofiziologici la pacienții cu epilepsie și NCC. De asemenea, s-a propus determinarea haplotipurilor sistemului HLA pentru aprecierea markerilor genetici și predispoziției ereditare în dezvoltarea neurocisticercozei și a epilepsiei cauzate de NCC la persoanele sănătoase, aprecierea formelor evolutiv severe a bolii și aplicarea schemelor personalizate de tratament.

Pentru realizarea acestei investigații anterior au fost analizate datele epidemiologice privind neurocisticercoza și epilepsia oglindite în literatura de specialitate, metodele de diagnostic aplicate pacienților cu NCC. Mai mulți cercetători s-au expus asupra dificultății studierii epidemiologiei NCC. Date despre asocierea NCC și epilepsiei sunt bine documentate, prin urmare sunt estimate și prevalența și incidența NCC în regiunile endemice [10, 12]. Numărul aproximativ al populației ce suferă de epilepsie cauzată de NCC este de circa 0,31-4,6 milioane în regiunea sub-Sahara a Africii, 0,45-1,35 milioane în America Latină, 1 milion în India și 0,3-0,7 milioane în China [14, 27, 36, 37].

În regiunile non-endemice, cum ar fi SUA, rata incidenței NCC a fost estimată la 1,50 și, respectiv, 0,29 la 100 000 de populație pe an [28]. În Europa rata incidenței NCC nu este cunoscută, dar sunt descrise de la 176 de cazuri pînă la 779 de cazuri. O incidență sporită se atestă în Spania și Portugalia, explicată prin migrarea indivizilor din regiunile endemice [34].

În Republica Moldova, fiind considerată țară non-endemică pentru apariția NCC, este dificil de a studia incidența și prevalența NCC.

Pentru aprecierea aspectelor epidemiologice a bolii au fost luați în considerare următorii factori: factorii locali care includ contactul direct de contaminare prin carnea de porc incorect prelucrată; contactul indirect prin produsele sau condițiile nefavorabile, ce ar putea duce la contaminarea cu *Taenia solium* și ulterior, la infecția prin cisticercoză (legume, apă, îngrijirea animalelor domestice, profesiile speciale ca vânzător de carne, bucătar, agricultor); extinderea cisticercozei în localitățile de pe teritoriul RM, în care mai frecvent se stabilește diagnosticul de NCC; factorii de migrare care constituie pacienții reveniți din regiunile endemice.

1.2. Metodele de diagnostic aplicate pacienților cu neurocisticercoză

Metodele aplicate pacienților cu NCC pentru stabilirea diagnosticului cert sunt standardele de aur - tomografia computerizată (CT) și imagieria prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală, care evaluează și apreciază fazele de dezvoltare a paraziților la nivelul SNC. Studiile imunologice, cum ar fi ELISA, efectuate la pacienții cu NCC confirmă seropozitivitate, în special la pacienții cu multiple chisturi vizualizate la CT sau IRM (94% sensibilitate), deși sensibilitatea la pacienții cu un singur chist sau calcificate este scăzută substanțial (28%) [24].

1.3. Particularitățile clinice și rolul factorilor genetici în evoluția bolii

Există indivizi ce prezintă modificări compatibile cu NCC vizualizate la CT/IRM, dar fără simptome clinice. Suplimentar, sunt pacienți ce prezintă semne clinice – cel mai frecvent crize epileptice - cu modificări specifice pentru NCC la CT/IRM și sunt seropozitivi. Sunt pacienți care se prezintă cu crize epileptice, datorate NCC, dar sunt seronegativi [25]. Substratul variabilității clinice la acești indivizi îl constituie fonul molecular-genetic, care poate fi reprezentat de sistemul de histocompatibilitate HLA. Studiile ce vizează predispunerea genetică la infecții prin examenul alelelor HLA au demonstrat că sunt determinați antigeni ce conferă susceptibilitate față de NCC (HLA A28) și, viceversa, antigeni ce acordă rezistență față de infecție (HLA DQw2). Totodată au fost identificați antigeni ce pot fi indicatori ai susceptibilității genetice la infecții și epilepsie (HLA DR B1*13 și HLA DR B1*09) [17].

Manifestările clinice ale NCC sunt polimorfe și depind atât de numărul și localizarea chisturilor, cât și de răspunsul imun al gazdei față de parazit [20]. Epilepsia, semnele neurologice de focar și sindromul de hipertensiune intracraniană sunt cele mai frecvente manifestări ale bolii [11]. Crizele epileptice se urmăresc în circa 90% din cazuri la pacienții cu NCC în forma parenchimotoasă în faza activă, iar dintre aceștia – 70% fac crize focale cu sau fără generalizare secundară.

Polimorfismul lor este heterogen și semiologia lor depinde de mai mulți factori, în special de vârsta pacientului, de modul de debut al bolii, de tipul crizei, de durata epilepsiei și de pattern-ul de evoluție a maladiei [12]. Datorită heterogenității patologice și clinice al NCC conduita terapeutică a pacientului este la fel de polimorfă și individualizată. Cercetări ce vizează problema NCC, în speță managementul de caz, demonstrează că problema este puțin studiată și raportată în literatura de specialitate la nivel național și al statelor vecine (România, Ucraina).

2. MATERIALE ȘI METODE

2.1. Metodologia de calcul a loturilor

Din numărul persoanelor consultate suspecte pentru NCC (n=250) doar la 60 a fost apreciată diagnoza de NCC. Pacienții cu diagnosticul stabilit de NCC au format lotul de cercetare. Acest lot a fost ulterior divizat convențional în două grupuri: grupul I - constituit din 34 de pacienți cu neurocisticercoză, care au manifestat crize epileptice/epilepsie și grupul II - cu 26 de pacienți cu neurocisticercoză fără epilepsie. Lotul de control (sau lotul 2) a fost constituit din 60 de subiecți sănătoși din populația generală, la care au fost efectuate studiile genetice (examenul haplotipurilor sistemului HLA). Pentru selectarea riguroasă a pacienților incluși în studiu au fost elaborate și aplicate criterii speciale de includere și excludere.

2.2. Etapele de lucru și design-ul studiului

Un element foarte important al studiului a fost design-ul cercetării (Fig. 2.1). Acesta a inclus orientarea țintă a elementelor cantitative și calitative în desfășurarea generală a investigației.

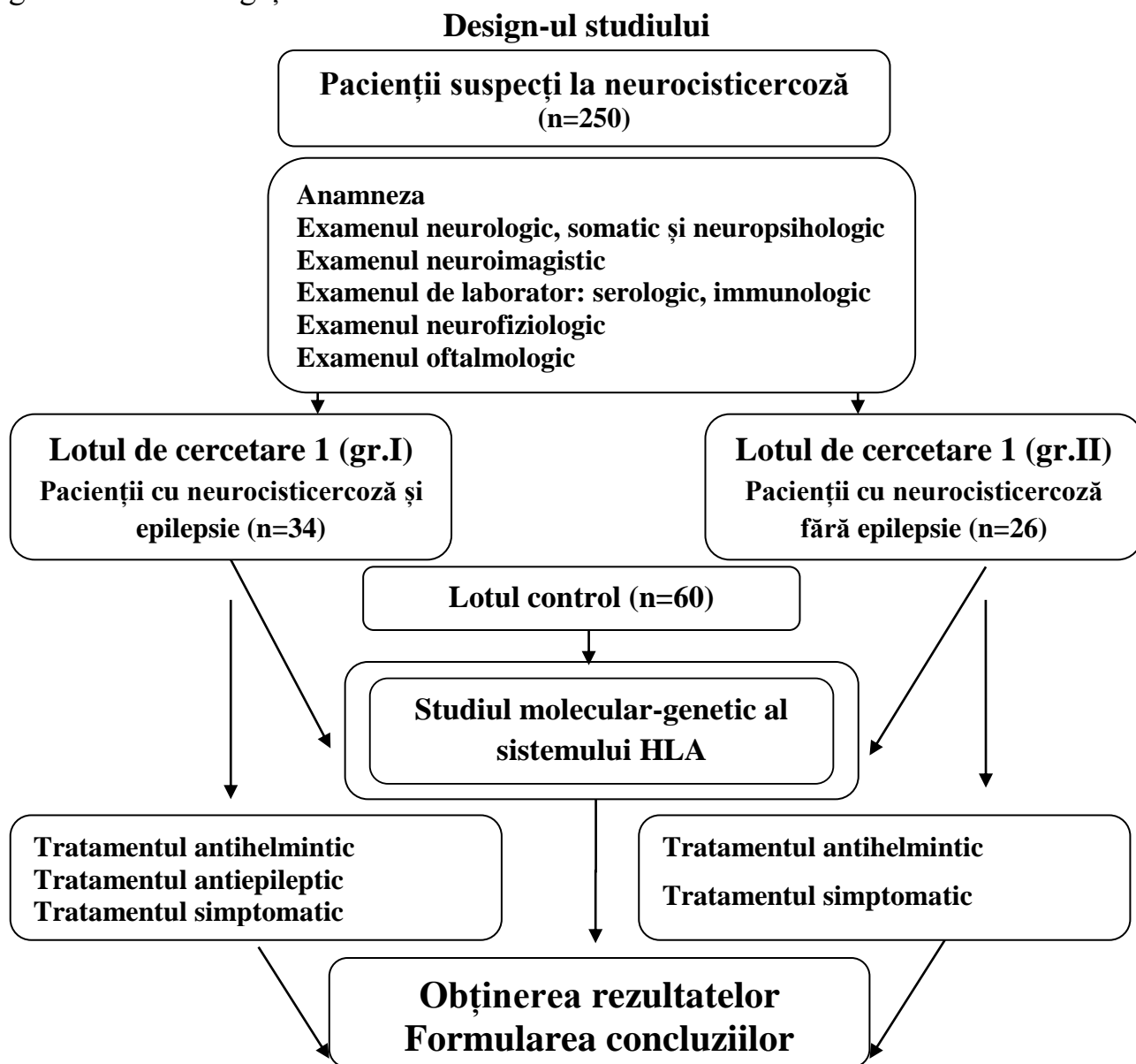


Figura 2.1. Design-ul cercetării

Pentru evaluarea pacienților suspecți la NCC și aprecierea diagnosticului de NCC a fost utilizat un protocol special, elaborat în cadrul cercetării prezentate în acest scop și care a inclus tot spectrul de investigații necesare pentru stabilirea sau excluderea unui diagnostic de NCC. Semnificația fiecărei investigații este reconstituită de la baza piramidei date, iar în instalarea unui diagnostic prompt de neurocisticercoză se necesită de a urma pașii prestabiliți. Vârful acestei piramide interpretează importanța predispoziției ereditare față de maladia dată, iar aspectele molecular-genetice evaluate în teză încununează valoarea teoretică și practică a lucrării. (Fig. 2.2)

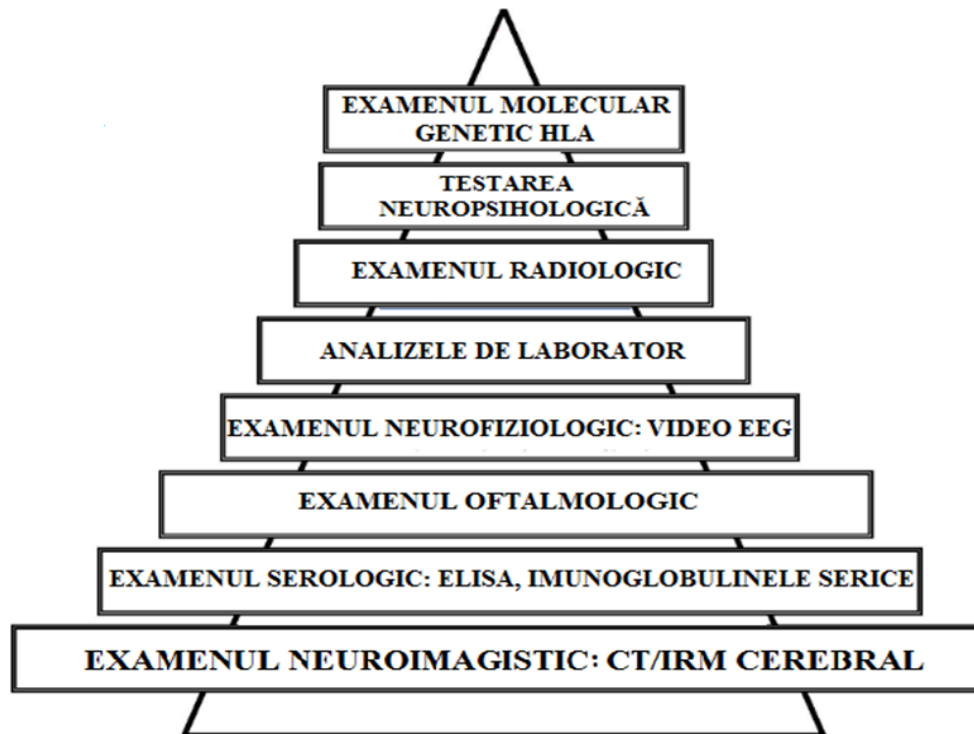


Figura 2.2. Protocolul Etapizarea examenului de evaluare pentru NCC

Pentru aprecierea haplotipurilor sistemului HLA la fiecare pacient a fost extras și s-a utilizat metoda analizei lungimilor fragmentelor restrictate (eng. restriction fragment length polymorphism analysis, RFLP method), care a determinat regiunea necesară pentru aprecierea haplotipurilor personalizate (Fig. 2.3).

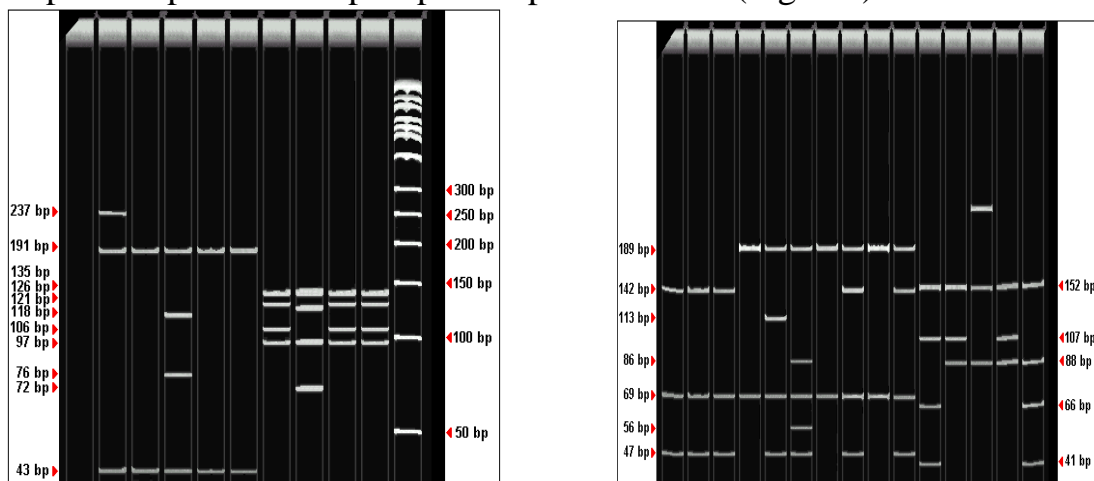


Figura 2.3 Studiul molecular genetic al haplotipurilor HLA DQ A1 și HLA DQ B1

Deoarece rezultatele obținute necesită o prelucrare corectă, au fost calculați indicatori biostatistici adecvați, care permit calcularea, aprecierea și interpretarea fiecărei valori indicate la rubrica rezultate (indiferent dacă aceasta este numerică sau atributivă).

Veridicitatea valorilor comparative (pentru fiecare lot/ sau pe interval) a fost măsurată cu ajutorul testului *t-Student*, rezultatul fiind semnificativ statistic pentru valoarea lui $p < .05$, la o probabilitate nu mai mica de 95%.

3. REZULTATELE CERCETĂRILOR CLINICE ȘI PARACLINICE ASUPRA PACIENȚILOR CU NEUROCIȘTICERCOZĂ ȘI EPILEPSIE

3.1. Datele generale despre grupurile pacienților cu neurocisticercoză incluși în cercetare

NCC afectează cu predilecție sexul feminin cu vârsta medie de $46,5 \pm 2,3$ ani ($p < .05$), preponderent din regiunile rurale ($70,59\% \pm 7,8$) centrale ale Republicii Moldova. Aspectele epidemiologice relevă o importanță deosebită consumului de carne de porc, posibil insuficient prelucrată ($33,3 \pm 6,1\%$), precum și migrării indivizilor în zonele suspecte endemice ($31,7 \pm 6,0\%$), cum ar fi Federația Rusă, România, Polonia și Grecia.

3.2 Polimorfismul crizelor epileptice în cadrul neurocisticercozei

Printre pacienții simptomatici, manifestările clinice ale NCC sunt variate, iar evoluția lor clinică este imprevizibilă [22]. Investigațiile realizate atât pe baza literaturii de specialitate concludente, cât și asupra loturilor experimentale (lotul de bază și lotul de control), au permis să opineze că manifestările clinice ale NCC se prezintă ca fiind polimorfe, iar heterogenitatea lor este determinată prevalent de numărul leziunilor, de localizarea leziunilor la nivelul SNC, de tipul cisticercului, de stadiul biologic de dezvoltare și involuția parazitului și intensitatea răspunsului imun-inflamator al gazdei [20].

În prezent există publicații privind semiologia clinică și evoluția individualizată a acestei boli, însă ele vizează preponderent regiunile endemice [11, 36, 37]. Adesea crizele epileptice sunt singura formă de manifestare a bolii, iar alte semne clinice cum ar fi cefaleea, deficitul motor sau senzitiv și modificările cognitive sunt întâlnite mai rar și variază în funcție de țară.

În studiul nostru s-a stabilit că crizele epileptice la pacienții cu NCC alcătuiesc $56,7 \pm 6,4\%$ dintre cazuri, fiind uneori singura manifestare clinic elocventă [2, 3, 4, 5, 6]. Această pondere este mult mai mică decât cea relatată în unele studii efectuate anterior [10, 12, 16], dar vin în concordanță cu alte cercetări întreprinse [14, 30].

Aceste diferențe, posibil, se datorează lacunelor în studiul epidemiologic, criteriului endemic, insuficienței de selectare riguroasă în conformitate cu fazele de dezvoltare a cisticercului, dar și clinicii șterse a maladii și evoluției imprevizibile a bolii.

Polimorfismul crizelor epileptice este variat, însă majoritari în manifestarea lor rămân a fi pacienții ce dezvoltă crize focale în $20,6 \pm 6,9\%$, însă care pot ulterior generaliza și trece în crize epileptice generalizate tonico-clonice în $41,2 \pm 8,4\%$ (Fig. 3.1).

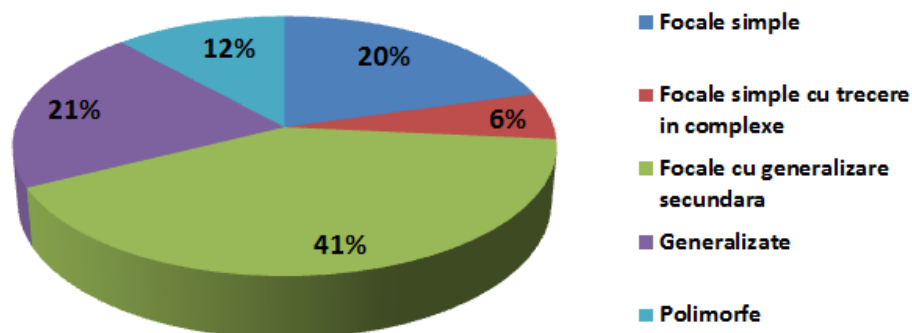


Figura 3.1. Repartizarea crizelor epileptice la pacienții din I grup

Semiologia lor depinde de mai mulți factori, în special, de vârsta pacientului, de modul de debut, de tipul crizei, de durata epilepsiei și de *pattern*-ul de evoluție a maladiei [13, 18]. De asemenea, varietatea tabloului clinic al crizelor epileptice este influențat de modificările structurale oglindite la examenul neuroimagic, care atestă prezența modificărilor specifice pentru NCC.

Semiologia crizelor epileptice este o reflecție a proceselor de epileptogeneză intraneuronale, în inițierea și evaluarea cărora un rol major îl joacă prezența mecanismelor imuno-genetice. Se presupune rolul evolutiv patogenetic al maladiei (cu cele 4 faze de dezvoltare a helmintului) oglindit în expresia crizelor epileptice [26, 35].

Unele date indică o frecvență înaltă (la 90%) a ratei crizelor în NCC în faza veziculară [12, 13], cu diminuarea lor la etapele de formare gliotică, edem perilezional și calcificate intracerebrale [20, 23]. În pofida faptului că există presupunerea că fenomenul gliotic perilezional este un inductor ce menține activitatea crizelor epileptice, aspectul imunogenetic și aprecierea interrelațiilor acestor mecanisme nu este până la urmă elucidat și descris.

Din lotul de cercetare 91,7±3,6% pacienți s-au prezentat cu leziuni sugestive pentru ultima fază de dezvoltare a parazitului – faza de calcificare, iar la 8,3±3,6% au fost prezente modificări neuroimagistice caracteristice primelor 3 faze combinate cu faza de calcificare (Fig. 3.2).

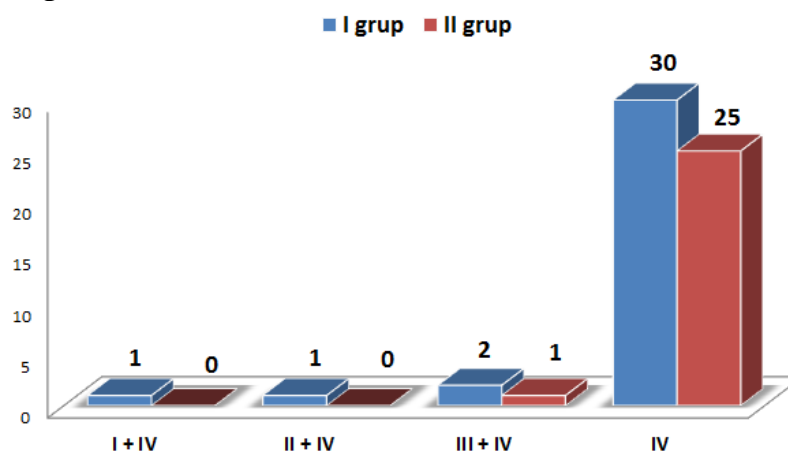


Figura 3.2. Repartizarea pacienților cu NCC în dependență de faza de viabilitate a parazitului

Atestarea cisticercilor calcificați în parenchimul cerebral este o caracteristică specială a evoluției NCC în Republica Moldova (Fig.3.3; 3.4).

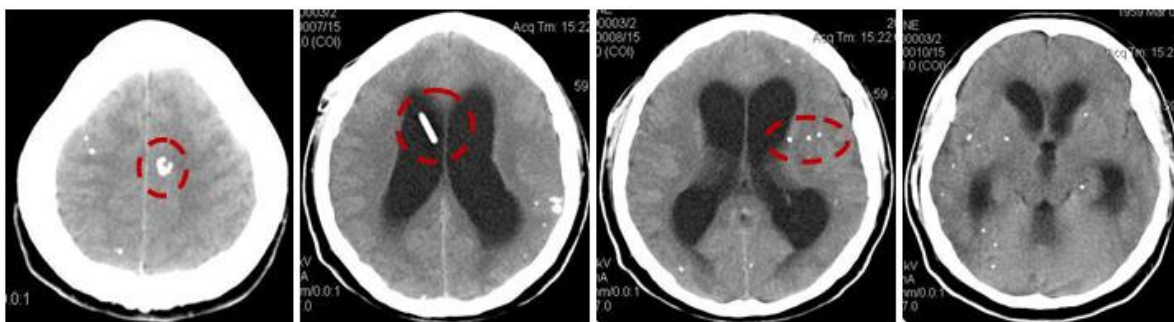


Figura 3.3. CT cerebral. NCC. Multiple calcificate intracerebrale. Hidrocefalie ocluzivă. Șunt ventriculoperitoneal afuncțional.



Figura 3.4. CT cerebral. NCC. Calcificate intracerebrale multiple, cu comprimarea ușoară a sistemului ventricular

Studiul realizat a stabilit cu certitudine creșterea riscului de a dezvolta crize epileptice la pacienții cu NCC și acest fapt depinde de numărul leziunilor identificate la CT, în special în cazul a mai mult de 5 leziuni intracerebrale ($29,4 \pm 7,8\%$), ($\chi^2=4,34$; $p < .05$) (Fig. 3.5).

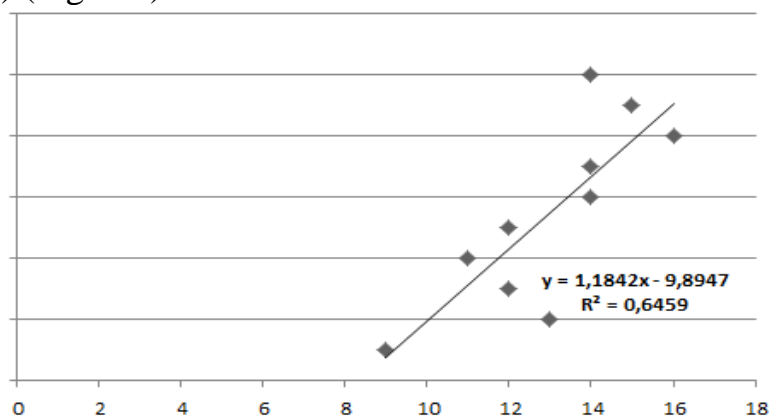
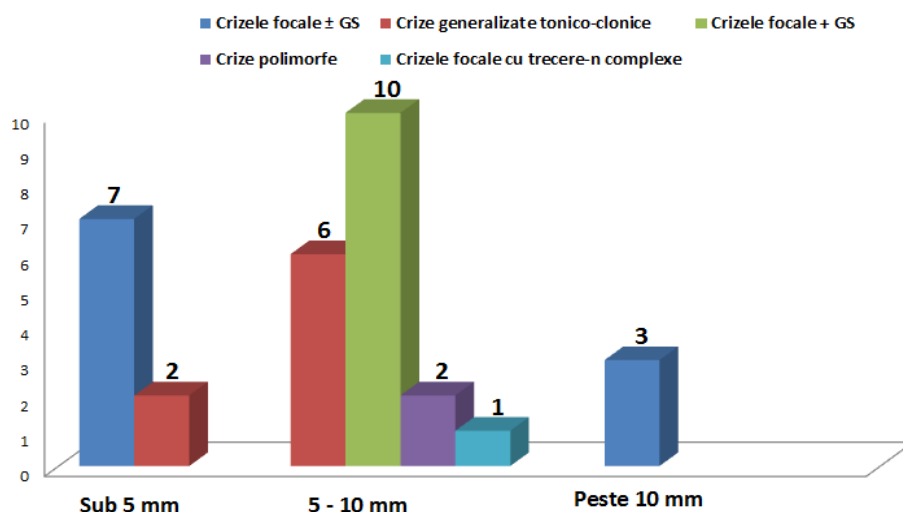


Figura 3.5. Scatter-plot pentru legătura între numărul calcinatelor și crizele epileptice

La pacienții cu NCC au prevalat calcificatele cu dimensiunile de 5-10 mm ($48,3 \pm 6,5\%$) și doar în grupul I ($5,0 \pm 2,8\%$) au fost apreciate calcificate cu dimensiunile mai mari de 10 mm, ceea ce ne-a permis să concluzionăm că dimensiunile parazitului au o anumită influență asupra tabloului clinic. Crizele epileptice pot fi induse de calcificate de diverse dimensiuni, însă cele mai complexe crize epileptice s-au determinat la $55,9 \pm 8,5\%$ printre pacienții cu calcinate de mărimile 5-10 mm, cu prevalarea crizelor focale cu generalizare secundară tonico-clonică ($52,6\%$) și crize generalizate tonico-clonice ($31,6\%$) (Fig. 3.6).



Figură 3.6. Relația dintre dimensiunile calcificatelor și tipurile crizelor epileptice

După localizare zonele frontale și temporale prezintă o vulnerabilitate accentuată, fiind considerate zone epileptogene active, astfel se determină o prevalare a modificărilor patologice în regiunile menționate, în special, la pacienții din I grup ($p=.00052$, chi-test = 18,2).

Calcificatele din regiunea occipitală s-au întâlnit mai frecvent la pacienții din grupul II, cu o diferență statistică comparativă pe grupuri ($p= .00021$, chi-test = 12,68), demonstrând că la pacienții ce nu prezintă crize epileptice, leziunile parazitare predilect se localizează în regiunile mai “inerte” ce nu generează activitate epileptogenă exprimată (Fig. 3.7).

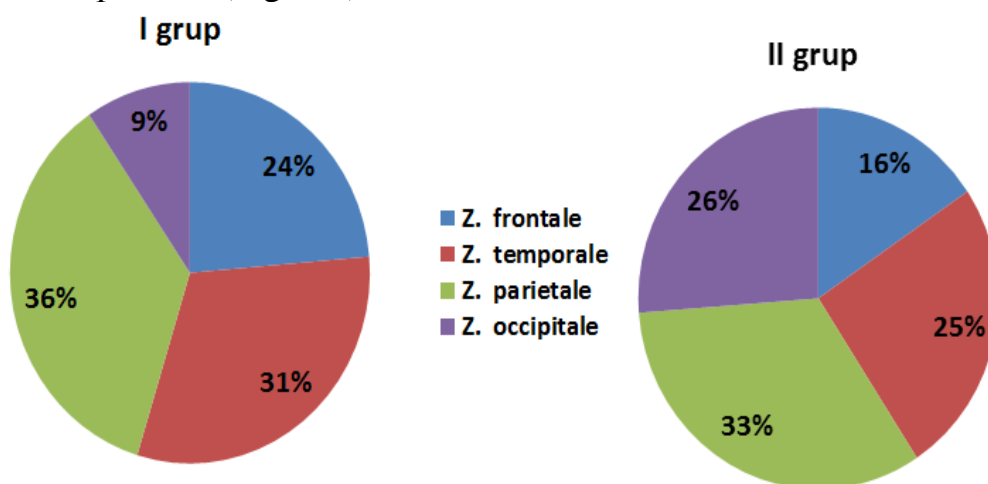


Figura 3.7. Localizarea calcificatelor la pacienții cu NCC

La subiecții din grupul I au fost analizate datele clinice, neurofiziologice și cele imagistice pentru evaluarea integrală a pacienților. Congruența datelor clinice, EEG și CT s-au dovedit a fi la 22 pacienți din 34 cu crize epileptice ($64,7\pm 8,2\%$). Discordanță totală s-a confirmat la 5 pacienți ($14,7\pm 6,1\%$). Discordanță parțială între datele clinice, neurofiziologice și imagistice a fost determinată la 7 pacienți ($20,6\pm 6,9\%$) (Fig.3.8). Această discordanță se poate lămuri prin răspândirea crizei spre cortex prin posibile conexiuni interneuronale afuncționale.

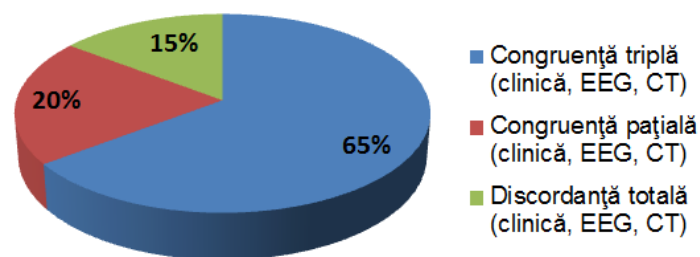


Figura 3.8. Concordanța sau discordanța datelor clinice, neurofiziologice și imagistice

După efectuarea testelor la neuroinfecții la cinci pacienți ($21,7 \pm 8,6\%$) din lotul de cercetare s-a dovedit prezența infecției cu *T. solium*, demonstrând că serologia pozitivă depinde în mare măsură de viabilitatea parazitului. Majoritatea pacienților din studiu ($91,7 \pm 3,6\%$) prezintă la CT calcificate intracerebrale, care frecvent nu sunt active serologic, și astfel testul ELISA este util și informativ în cazul pacienților ce prezintă leziuni la CT în primele faze a viabilității parazitului.

Datele electroencefalografice au demonstrat că în grupul pacienților cu NCC și crize epileptice - 20 de pacienți ($58,8 \pm 8,4\%$) aveau modificări paroxismale și doar 3 pacienți (8,8%) – prezentau un EEG fără patologice, pe când în grupul fără crize au fost respectiv – 3 pacienți (11,5%) cu modificări epileptiforme și 14 ($53,8 \pm 9,8\%$) - cu EEG normală ($\chi^2=17,24$; $p < .001$). Acest fapt dovedește că pacienți care prezintă crize epileptice, la investigațiile neurofiziologice se confirmă prezența unui focar epileptogen bine conturat, ce menține epileptogeneza procesului cauzat de helminți.

Printre pacienții cu crize focale simple cu sau fără generalizare tonico-clonică s-au determinat abnormalități patologice în traseul EEG în 18 pacienți (81,8%), pe când la 4 pacienți (18,2%) – patternurile EEG erau non-epileptiforme. Printre pacienții cu crize generalizate patternul EEG a fost patologic doar la un pacient (14,3%), iar la 6 (85,7%) – traseul EEG a fost nespecific sau normal ($\chi^2=9,34$, $p < .01$). Acest fapt sugerează că la pacienți cu crize generalizate se determină lipsa unui focar constituit, bine conturat în traseul EEG, ceea ce semnifică probabil un prognostic mai favorabil la acești pacienți.

3.3. Particularitățile clinice apreciate la pacienții cu neurocisticercoză

În afara formelor clinice de epilepsie și polimorfismului clinic variat al crizelor epileptice, pacienții cu NCC au prezentat o serie de manifestări clinice, cum ar fi cefaleea, ce demonstrează o frecvență nespecifică, dar având unele particularități specifice: cefaleea de o intensitate moderată și severă, cu localizarea ei mai des difuză, cu o predominanță în orele matinale ale zilei, fiind însoțită de simptome suplimentare, cum ar fi vertijul și anxietatea, iar evoluția intensității cefaleii pe parcurs a fost preponderent de la cea moderată, cu o evoluție negativă la $22,2 \pm 5,5\%$ din eșantion, cu trecere în cefalee severă.

Unele tulburări psihice (depresia ($63,3 \pm 6,9\%$) și anxietatea ($55,1 \pm 7,1\%$)) se manifestă în ambele loturi de pacienți incluși în cercetarea dată, iar altele (tulburările de personalitate ($16,3 \pm 6,1\%$)) se manifestă doar la pacienții cu NCC și epilepsie ($p = .008$), agravând evoluția maladiei de bază printr-un polimorfism complex al crizelor epileptice.

Dintre modificările vizuale diplopia ($17,6 \pm 5,6\%$) s-a determinat doar la pacienții din I grup ($p=.024$) și, de asemenea, deficitul focal motor a fost apreciat cu o rată sporită în grupul I ($63,6 \pm 8,4\%$), dintre care la $52,4 \pm 8,7\%$ din I grup s-a apreciat combinarea deficitului focal motor cu cel senzitiv, demonstrând un nivel de afectare cerebrală mai avansat și o evoluție mai complexă al formelor de manifestare a bolii.

Din 60 de pacienți cu NCC, doar în $6,7 \pm 3,2\%$ cazuri au fost depistați noduli musculari, confirmați imagistic în $1,7\%$ cazuri, ceea ce denotă că forma musculară a cisticercozei nu se întâlnește frecvent în RM. Forma uterină, manifestată prin noduli miomatoși uterini, întâlnită în $3,3 \pm 3,2\%$ cazuri, de asemenea, nu este o formă frecvent definită în RM.

3.4. Examenul molecular-genetic al sistemelor de antigeni eritrocitari și leucocitari

A fost dovedit că sistemele de antigeni eritrocitari (ABO) și leucocitari (HLA) pot influența apariția bolii și se implică prin mecanisme genetice în evoluția bolii. Din sistemul de antigeni eritrocitari antigenul A, care marchează grupa a II de sânge, posedă cel mai puternic potențial antigenic și se întâlnește nu doar la oameni, dar și la animale, mai ales se depistă în cantități mari la porcine [7]. Datorită faptului, că porcinele sunt considerate unica sursă în organismul cărora se dezvoltă cisticercoza, se poate conchide că persoanele cu grupa a II de sânge dețin un risc sporit în dezvoltarea bolii date. În studiul efectuat grupa a II de sânge a prevalat în ambele grupuri de pacienți – 41 de pacienți ($68,3 \pm 6,0\%$). Prin urmare, grupa a II de sânge poate juca rolul unui marker genetic, semnificând că prezența lui poate crește riscul dezvoltării cisticercozei/NCC.

Sistemul leucocitar, exprimat prin haplotipurile sistemului de histocompatibilitate (HLA) poate predispuce sau proteja împotriva unor maladii specifice, în special, în cazul maladiilor infecțioase. Există câteva studii vizând cercetarea predispușierii genetice la infecții, efectuată prin examenul alelelor sistemului HLA.

Del Brutto O.H relatează o creștere semnificativă a frecvenței antigenului A28 a clasei I a sistemului HLA (39% vs. 15% , $p= .008$) și o descreștere a frecvenței haplotipului HLA DQw2 a clasei II (4% vs. 31% , $p= .004$) la pacienții cu neurocisticercoză (48 de pacienți) comparativ cu grupul pacienților sănătoși (295 pacienți).

Există un risc relativ de 3,5 pentru dezvoltarea bolii la indivizii ce prezintă antigenul HLA A28, conferindu-le susceptibilitate față de NCC, iar antigenul HLA DQw2h le acordă rezistență față de infecție [17].

Un alt studiu al savanților indieni V. Padma și alții, efectuat pe 63 de pacienți cu leziune unică, mică, conturată la CT (SSECTL) și crize epileptice, a examinat antigenii HLA clasa I – A, B, C și clasa II. Rezultatele preliminare au demonstrat că frecvența antigenilor HLA A11 a fost scăzută, pe când frecvența antigenilor HLA B63 și HLA B58 a fost majorată în grupul control.

În cazul pacienților cu granulomă solitară cisticercotică intracerebrală și crize epileptice s-au întâlnit mai frecvent antigenii HLA DR B1*13 și HLA DR B1*09 al clasei II a sistemului HLA cu o semnificație statistică importantă. Aceste asocieri pot indica o susceptibilitate genetică la infecții la pacienții cu crize epileptice, în special de origine cisticercotică [29].

În studiul dat au fost cercetate haplotipurile HLA DQA1 și HLA DQB1 pentru aprecierea rolului lor în determinarea predispoziției genetice față de debutul și dezvoltarea NCC și, în continuare, a epilepsiei cauzate de NCC. Aceste date elucidate în lucrarea de față sunt valoroase datorită faptului, că testarea genetică deschide noi perspective în abordarea problemei neurocisticercozei – devine posibil evaluarea prognosticului și predispoziției de a dezvolta infecție, în special NCC și/sau de a dezvolta crize epileptice pe fundal de NCC. Prezența unor haplotipuri speciale în cazul pacienților cu NCC evidențiază anumiți markeri genetici în cadrul NCC [1, 4, 6].

Printre haplotipurile HLA DQA1 au fost depistate 2 alele, care s-au întâlnit mai frecvent printre pacienții cu NCC și NCC și epilepsie, decât în populația generală: HLA DQA1 0201 ($p < .0057$) și 0601 ($p < .0010$). În special, haplotipul HLA DQA1 0201 are o pondere de 4 ori mai mare printre pacienții cu NCC, comparativ cu populația generală, iar haplotipul HLA DQA1 0601 se întâlnește exclusiv la pacienții cu NCC. Acest fapt sugerează ideea, că respectivele haplotipuri la pacienții cu NCC, pot servi drept markeri genetici pentru depistarea persoanelor susceptibile de a dezvolta NCC și crize epileptice în contextul NCC (Tab. 3.1). Haplotipul HLA DQA1 0501 este, de obicei, întâlnit în populația generală, ceea ce ar sugera rolul lui protectiv contra dezvoltării infecției.

Tabelul 3.1. Compararea haplotipurilor HLA DQA1 între lotul 1 și 2

Indici Haplotipuri	Lotul 1	Lotul 2	X ²	p	OR (odd ratio)	RR (relative risk)
0201	15	6	6,44	.01	3,56 (1,17<OR<11,22)	2,92 (1,21<RR<7,04)
0601	6	0	7,34	.0067	-	-
0501	21	39	11,09	.0008	0,30 (0,14<OR<0,65)	0,54 (0,37<RR<0,80)

Printre haplotipurile HLA DQB1 - 0501 ($p < .01$) și 0303 ($p < .01$) sunt prezente doar la pacienții cu NCC fără crize și nu au fost practic întâlnite la pacienții cu NCC și epilepsie și în grupul control, deci sunt speciale pentru pacienți cu NCC cu diverse manifestări clinice, cu excepția epilepsiei. Observația permite de a concluziona, că pacienții purtători ai haplotipurilor HLA DQB1 0501 și 0303 nu vor dezvolta pe parcurs crize epileptice (Tab.3.2).

Tabelul 3.2. Studiul comparativ al haplotipurilor HLA DQB1 din lotul 1 (între grupurile I și II)

Indici Haplotipuri	Lotul 1 (grup I)	Lotul 1 (grup II)	X ²	p	OR (odd ratio)	RR (relative risk)
0501	1	6	5,80	.016	0,10 (0<OR<0,97)	0,13 (0,02<RR<0,49)
0302	9	1	5,43	.0197	9,00 (1,02<OR<203,94)	6,88 (0,93<RR<50,95)
0303	1	7	7,73	.0067	0,08 (0<OR<0,77)	0,11 (0,01<RR<0,83)

Haplotipurile HLA DQB1 0302 ($p = .0197$) (întâlnit de 9 ori mai frecvent) și 0201 ($(x^2=6,30; p = .012; OR - 2,91 (1,15<OR<7,43); RR - 1,73 (1,15<RR<2,61))$) s-au depistat doar la pacienții cu NCC și epilepsie, ceea ce ne permite de a considera markeri genetici, identificați la persoanele cu risc sporit de dezvoltare a epilepsiei datorate NCC.

Aceste date ne confirmă faptul că sistemele protectorii ale organismului (sistemele eritocitar și leucocitar) prezintă particularități specifice molecular-genetice pentru maladia NCC și epilepsia cauzată de NCC. Respectiv trăsăturile pot permite de a diferenția NCC de alte maladii, de a prognoza care dintre pacienții cu NCC pot ulterior dezvolta crize epileptice, de a stabili care va fi evoluția și gravitatea bolii. Haplotipurile evidențiate în lucrare pot fi plasate la baza cercetărilor de continuitate.

4. CONDUITA TERAPEUTICĂ PERSONALIZATĂ A PACIENTULUI CU NEUROCISTICERCOZĂ

4.1. Managementul curativ al pacienților cu neurocisticercoză în dependență de viabilitatea parazitului și localizarea la nivelul SNC

Grație heterogenității patologice și clinice al NCC, în special datorată implicării spațiilor parenchimale și extraparenchimale, numărului și formei parazitului, extinderii degenerării și inflamației asociate, schemele de tratament ale pacientului se conturează și cer a fi la fel de polimorfe și individualizate [21, 22]. Conduita terapeutică în NCC include combinarea preparatelor antihelmintice, a chirurgiei și terapiei simptomatice (Fig. 4.1). Cunoașterea mecanismelor imunogenetice ar putea permite selectarea mai eficientă a tratamentului combinat, ar putea presupune un prognostic evolutiv al bolii.

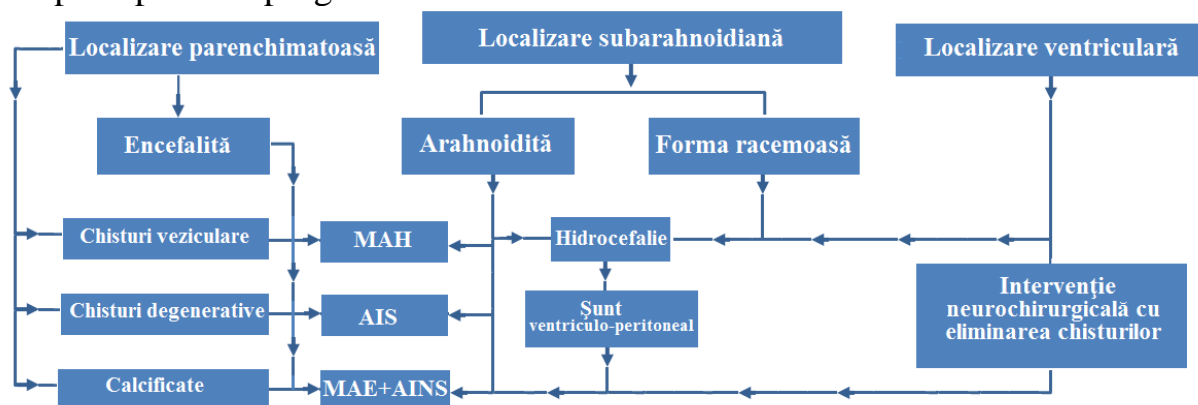


Figura 4.1. Algoritm managementului curativ al pacienților cu NCC (conform Singh G, Rajshekhar V, Murthy JM, et al. A diagnostic and therapeutic scheme for a solitary cysticercus granuloma. Neurology, 2010)

În cadrul studiului nostru, din cei 6 pacienți din I grup de cercetare la care a fost aplicată medicația antihelmintică, la 4 pacienți evoluția crizelor epileptice, în special, crizele focale, crize generalizate tonico-clonice și crizele polimorfe, a fost evident benefică, cu regresia rapidă a focarului epileptogen, cu descreșterea și, ulterior, stoparea crizelor epileptice. Durata terapiei cu preparate antiepileptice la acești pacienți a constituit 3 ani, fără recidivarea crizelor epileptice, cu un prognostic favorabil. Acest fapt s-a datorat utilizării preparatelor antihelmintice cu micșorarea zonei de leziune și a preparatelor antiinflamatorii cu micșorarea edemului perifocal. La 2 pacienți preparatele antihelmintice n-au influențat evoluția epilepsiei, posibil, din cauza zonelor de leziuni polifocale extinse în regiunile temporale profunde și calcificatelor asociate, care nu sunt sensibile la medicația antiepileptică.

4.2. Medicația antiepileptică aplicată pacienților cu NCC

Tratamentul antiepileptic este tratamentul de elecție al pacienților cu NCC și epilepsie (Fig. 4.3). Din 34 de pacienți doar 3 pacienți (8,8%) nu au primit MAE, prezentând crize epileptice focale, în special senzitive, fără generalizare secundară, cu o frecvență rară (anuale sau plurianuale), fără periclitarea gravă a sănătății pacientului (Fig. 4.2).

Pentru majoritatea pacienților crizele epileptice sunt controlate cu un singur preparat antiepileptic, iar la discontinuarea medicației - crizele epileptice nu recurează, demonstrând un prognostic favorabil în privința rezolvării epilepsiei [30]. Crizele epileptice recurente se dezvoltă la pacienții cu calcificate sau cu leziuni multiple.

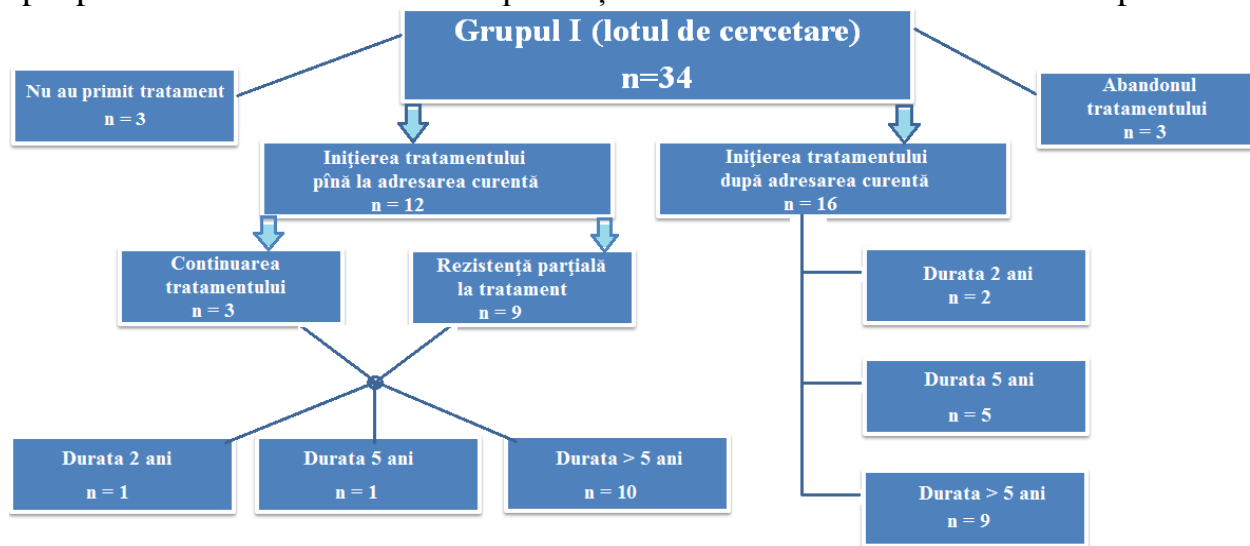


Figura 4.2. Algoritmul tratamentului antiepileptic la pacienții cu NCC și epilepsie

Sub influența preparatelor s-au conturat 3 modele evolutive ale epilepsiei cisticercotice: favorabil ($32,1 \pm 8,8\%$), parțial favorabil ($57,1 \pm 9,4\%$) și nefavorabil ($10,7 \pm 5,8\%$), care au fost dependente de: durata terapiei (până la 5 ani/mai mult de 5 ani), utilizarea MAE în mono sau politerapie, întrebuințarea MAE în doze terapeutice mici, medii sau mari, cu sau fără ameliorarea traseului electroencefalografic și cu sau fără recurența crizelor epileptice pe parcurs a 5 ani și mai mult (Fig. 4.3).

În cercetarea propusă, din 28 de pacienți ce au urmat medicația antiepileptică, la 9 pacienți ($32,1 \pm 8,8\%$) evoluția crizelor epileptice a fost apreciată ca având o evoluție bună sau favorabilă, deoarece pentru obținerea efectului scontat a fost necesar un termen de până la 5 ani, cu MAE în monoterapie, cu doze terapeutice mici și medii de preparate antiepileptice, cu ameliorarea traseului electroencefalografic cu dispariția grafoelementelor patologice și fără recurența crizelor epileptice pe parcurs a 5 ani și mai mult.

■ Evoluție favorabilă ■ Evoluție nefavorabilă ■ Evoluție parțial favorabilă

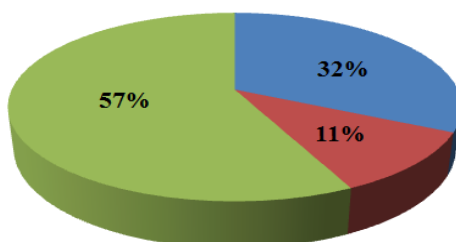


Figura 4.3. Formele evolutive ale epilepsiei cauzate de NCC

La 16 pacienți ($57,1 \pm 9,4\%$) evoluția crizelor a fost apreciată ca o evoluție parțial favorabilă, cu o durată de tratament mai mult de 5 ani, cu MAE în doze terapeutice medii și mari între 15-17 mg/kg, cu o dinamică stabilă la EEG, fără ameliorarea modificărilor epileptiforme, cu o rată de recurență joasă, mai frecvent datorată non-aderenței din partea pacientului.

La 3 pacienți ($10,7 \pm 5,8\%$) a fost apreciată o evoluție nefavorabilă a epilepsiei, apreciată printr-o durată a aplicării MAE mai mult de 5 ani, cu doze mari, mai mult de 17 mg/kg, de MAE în monoterapie, cu înrăutățirea în dinamică a EEG-ului, cu aprofundarea sau extinderea focarelor epileptogene. Evoluția nefavorabilă a crizelor epileptice/epilepsiei probabil este asociată cu polifocalizarea chisturilor, cu o predilecție în zonele temporale profunde, ce generează și agravează epileptogeneza și nu permit un răspuns adecvat la MAE.

Prin urmare, medicația antiepileptică trebuie să se bazeze pe câteva principii: selectarea corectă a MAE în dependență de semiologia crizelor epileptice, ajustarea individualizată a dozelor MAE, corijarea promptă a reacțiilor adverse apărute, durata utilizării MAE în conformitate cu evoluția bolii (recurența crizelor epileptice, dispariția sau micșorarea numărului de schimbări specifice neuroimagistice, ameliorarea modificărilor epileptiforme până la dispariția completă la EEG) și aderența pacientului.

A fost apreciată corelarea între evoluția epilepsiei și haplotipurile sistemului HLA, în special HLA DQA1. S-a demonstrat, că prezența la pacienții cu NCC și epilepsie a haplotipului HLA DQA1 0201 determină o evoluție favorabilă a epilepsiei în cadrul NCC, iar lipsa acestui haplotip determină crize polimorfe, rezistente la tratamentul antiepileptic, în special în monoterapie și necesită scheme individualizate de MAE (Tab. 4,1).

Tabelul 4.1 Tabel de contingență 2X2

	Evoluție favorabilă	Evoluție nefavorabilă
HLA DQ A1 0201 prezent	7	0
HLA DQ A1 0201 absent	8	3

În rezultat, s-a obținut un $RR = 1,375$ (95% CI 0,95-1,97) ceea ce denotă un risc sporit de dezvoltare a epilepsiei pe fundal de NCC cu evoluție nefavorabilă sporită cu 37,5% la pacienții care nu prezintă haplotipul HLA DQ A1 0201.

Fiecare schemă de tratament a fost indicată în concordanță cu acuzele prezentate, examenul subiectiv și obiectiv, rezultatele investigațiilor clinice și instrumentale efectuate, iar acești factori sunt propuși cu respectarea contextului medicinei moderne bazate pe abordarea individuală a fiecarui pacient, nu indicarea șablonată a unui tratament prestabilit, luându-se în considerație tabloul evolutiv al fiecărui caz în cadrul maladiei întregi și, separat, în cazul epilepsiei cauzate de neurocisticercoză ($56,7 \pm 6,4\%$).

Conform rezultatelor clinice obținute în cadrul cercetării, tratamentul complex al unui pacient cu NCC și crize epileptice ameliorează evoluția formelor severe, prin micșorarea certă a recurenței crizelor, cu un tablou neuroimagistic ce denotă o diminuare cantitativă a leziunilor cerebrale specifice, implicit prin creșterea calității vieții pacienților cu NCC și epilepsie.

CONCLUZIILE GENERALE

1. Neurocisticercoza este considerată drept zoonoză parazitară, ce implică mecanisme patogenice complexe în inițierea epilepsiei și menținerea epileptogenezei. Tabloul clinic al neurocisticercozei este heterogen, cu manifestări clinice polimorfe, în mare parte datorate variațiilor genetice ale haplotipurilor sistemului de histocompatibilitate HLA [2].
2. Particularitățile imagistice la pacienții cu neurocisticercoză sunt determinate de prezența modificărilor structurale specifice bolii, prin: aprecierea calcificatelor intracerebrale (91,7%) în ambele grupuri, diversitatea numărului calcinatelor - până la 5 în grupul II și mai mult de 5 - în I grup ($x^2=4,34$; $p < .05$), localizarea în regiunea fronto-temporală la I grup ($p=.00052$, $\chi^2\text{-test}=18,2$) comparativ cu grupul II - în regiunea occipitală ($p=.00021$, $\chi^2\text{-test}=12,68$), dimensiunile calcificatelor între 5-10 în ambele grupuri, iar mai mari de 10 mm - doar în I grup ($5,0\pm 2,8\%$) [4].
3. Crizele epileptice în neurocisticercoză sunt polimorfe, iar variabilitatea și complexitatea acestora se datorează tabloului neuroimagic individualizat a pacientului. Factorii care indică afinitatea mecanismelor implicate în epileptogeneza neurocisticercozei și majorează riscul apariției crizelor epileptice sunt: numărul leziunilor intracerebrale, în special, prezența a 5 și mai multe calcinate (coeficientul $ro = 0,64$), localizarea topografică a paraziților în regiunea fronto-temporală (coeficientul $ro = 0,68$), confirmată prin cercetări neuroimagistice și neurofiziologice ($p=.041$), similar, dimensiunile calcinatelor de mărimile 5-10 mm, determină complexitatea crizelor epileptice.
4. În majoritatea cazurilor de neurocisticercoză ($64,7\pm 8,2\%$) s-a constatat corelarea datelor clinice, electroencefalografice și neuroimagistice. A fost determinată o discordanță parțială ($20,6\pm 6,9\%$) a datelor, care sugerează răspândirea crizei epileptice prin posibile conexiuni interneuronale afuncționale [4].
5. Haplotipurile HLA DQA1 0201 și 0601 apreciate la pacienții cu neurocisticercoză cu și fără epilepsie, au permis determinarea markerilor genetici sugestivi în depistarea persoanelor susceptibile de a dezvolta această boală. Haplotipul HLA DQ A1 0501, identificat numai în populația generală, indică prezența mecanismelor protectorii față de neurocisticercoză. Haplotipurile HLA DQB1 0501 și 0303 sunt prezente excepțional la pacienții cu neurocisticercoză, iar pacienții purtători ai acestor haplotipuri nu vor dezvolta pe parcurs crize epileptice [4].
6. Haplotipul HLA DQB1 0302, apreciat la pacienții cu neurocisticercoză și epilepsie, ar putea fi considerat un marker genetic, identificat la persoanele cu probabilitatea sporită de dezvoltare a epilepsiei în cadrul neurocisticercozei. Riscul de evoluție nefavorabilă a epilepsiei cauzată de neurocisticercoză este sporit cu 37,5% la pacienții ce nu prezintă haplotipul HLA DQ A1 0201, în comparație cu pacienții la care se regăsește acest haplotip. Cunoașterea mecanismelor imuno-genetice implicate în neurocisticercoză ar putea sugera identificarea și aprobarea unei anume strategii în selectarea tratamentului pentru pacienții cu neurocisticercoză, la fel și prevenirea complicațiilor cauzate de această boală.

RECOMANDĂRILE PRACTICE

Ținând cont de rezultatele obținute în cadrul cercetării noastre, precum și de cunoștințele acumulate vizavi de problema NCC, ne permitem să formulăm următoarele recomandări.

La nivelul asistenței medicale primare se recomandă:

1. Monitorizarea situației igieno-epidemiologice în teritoriul deservit și colaborarea continuă cu specialiști de medicină veterinară în vederea soluționării problemelor apărute în caz de epidemii la porcine cauzate de cisticercoză, precum și pentru depistarea precoce a cărnii de porcine infestate de *Taenia solium* și efectuarea măsurilor de profilaxie primară.
2. Controlul pacienților care au imigrat sau au călătorit în zonele endemice, în special, în cazul prezentării simptomelor specifice neurocisticercozei, inclusiv crizelor epileptice sau acuzarea a cel puțin unuia din simptomele ce ar sugera o cisticercoză.

La nivelul asistenței sanitar-epidemiologice se recomandă:

1. Elaborarea și implimentarea mecanismelor de supraveghere a tuturor cazurilor noi de cisticercoză porcină sau umană și raportarea lor la nivelul autorităților naționale pentru facilitarea identificării și tratamentului purtătorilor de tenie și persoanelor ce sunt în contact cu ei.
2. Sporirea gradului de detectare a infecțiilor parazitare prin indicarea efectuării unui spectru larg de investigații serologice (la câteva infecții simultan), în cazul suspectării unei maladii parazitare, în special a cisticercozei, ținând cont de asocierea frecventă și de prezența infecțiilor oportuniste.

La nivelul asistenței neurologice specializate:

1. Recunoașterea manifestărilor clinice specifice neurocisticercozei și corelarea lor cu examenul neuroimagic și serologic pentru îmbunătățirea identificării formelor evolutive caracteristice regiunilor non-endemice și abordărilor individualizate de diagnostic și management, în special, aprecierea rolului terapiei antiinflamatorii, noi viziuni asupra beneficiului rezolvării leziunilor intraparencimatoase și recunoașterea neurocisticercozei calcificate ca sursă continuă de crize epileptice.
2. Conlucrarea cu medicii de familie, medicii infecționiști în vederea depistării precoce a surselor de cisticercoză (porcină, umană) și coordonarea unităților multidisciplinare de tratament al formelor cerebrale ale maladii.

BIBLIOGRAFIE

1. **Aleinicov (Gorincioi) N.** Rolul sistemului HLA în epilepsiile secundare. In: First EUREPA Teaching Course and Vth National Conference in Epileptology: Lectures and Printed Materials. Chişinău, 2003, 100-102
2. Groppa St., **Aleinicov (Gorincioi) N.**, Stancu M. Neurocisticercoza și epilepsia. Recomandări metodice. Chişinău, 2000, 26 p.
3. **Gorincioi N.** Epilepsia și infecțiile helmintice. Archives of the Balkan Medical Union, Chişinău, 2011, 46(4):90-92
4. **Gorincioi N.**, Groppa St. Polimorfismul clinic și aspecte molecular-genetice ale epilepsiei datorate neurocisticercozei. Archives of the Balkan Medical Union, Chişinău, 2015, 50(2/1):201-206
5. Groppa St., **Gorincioi N.** Epilepsia cauzată de neurocisticercoză – particularități clinice și management. Materialele Simpozionului Iași-Chişinău. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei: Ştiinţe medicale, 2011, 1:62-64
6. Groppa St., **Gorincioi N.** Epileptogeneza procesului cauzat de neurocisticercoză – noi concepții și abordări. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei: Ştiinţe medicale. 2015, 2(47):107-110
7. Дранник Г.Н, Дизик Г.М. Генетические системы крови человека и болезни. Киев, "Здоровья", 1990, p. 18-25
8. Салганик Е. Цистицеркоз головного мозга, Кишинев, 1967, 171 p.
9. Alves C. et al. Immunogenetics and infectious diseases: special reference to the mayor histocompatibility complex. Braz J Infect Dis, 2006, 10 (2):122-131
10. Bruno E. et al. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis, 2013, 7(10):e2480
11. Carabin H. et al. Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: a systematic review. PLoS Negl Trop Dis, 2011, 5(5):1-13
12. Carpio A., Romo M.L. The relationship between neurocysticercosis and epilepsy: an endless debate. Arq Neuro-Psiquiatr, 2014, 72(5):383-390
13. Carpio A., Romo M.L. Multifactorial basis of epilepsy in patients with neurocysticercosis. Epilepsia, 2015, 56:973–974
14. Das Chagas M. et al. Clinical aspects of neurocysticercosis at semi-desert region of Brazilian northeast. Arq. Neuro-Psiquiatr, 2003, 61(2B):398-402
15. Deckers N., Dorny P. Immunodiagnosis of Taenia solium taeniosis/cysticercosis. Trends Parasitol, 2010, 26(3):137–144
16. Del Brutto O. H. Epilepsy due to neurocysticercosis. Analysis of 203 patients. Neurology, 1992, 42(2):389-392
17. Del Brutto O.H. et al. Genetic Pattern of the HLA System: HLA A, B, C, DR, and DQ Antigens in Mexican Patients with Parenchymal Brain Cysticercosis. Human Biology, 1991, 63(1): 85-93
18. Del Brutto O.H. Neurocysticercosis. Neurohospitalist, 2014, 4(4): 205–212
19. FAO and WHO, Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. Multicriteria-Based Ranking for Risk Management of Food-Born Parasites, Microbiological Risk Assessment Series, 2014(23), 322 p.

20. Fleury A. et al. Clinical heterogeneity of human neurocysticercosis results from complex interactions among parasite, host and environmental factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2010, 104:243-250
21. Fogang Y.F. et al. Managing neurocysticercosis: challenges and solutions. *Int J Gen Med*, 2015, 8:333–344
22. Garcia H.H. et al. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol*, 2014, 13(12):1202-1215
23. Gupta R.K. et al. Understanding epileptogenesis in calcified neurocysticercosis with perfusion MRI. *Neurology*, 2012, 78:618–625
24. Montano S.M. et al. Neurocysticercosis: association between seizures, serology, and brain CT in rural Peru. *Neurology*, 2005, 65:229-233
25. Moyano L.M. et al. High Prevalence of Asymptomatic Neurocysticercosis in an Endemic Rural Community in Peru. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(12):e0005130
26. Nash T.E. Neurocysticercosis: A natural human model of epileptogenesis. *Epilepsia*, 2015, 56(2):177–183
27. Ngugi A.K. et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 2010, 51: 883–890
28. O’Neal S.E, Flecker R.H. Hospitalization frequency and charges for neurocysticercosis, United States, 2003–2012. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(6):969–976
29. Padma V. et al. Hereditary factors in NCC with emphasis on single, small, enhancing CT lesions. From the book Singh G. *Taenia Solium Cysticercosis: from basic to clinical science*/edited by Singh G. and Prabhakar S. 2002, 57-63
30. Rajshekhar V. Neurocysticercosis: Diagnostic problems and current therapeutic strategies. *Indian J Med Res*, 2016, 144(3):319-326.
31. Rodriguez S. et al. Detection of *Taenia solium* antigens and anti-*T. solium* antibodies in paired serum and cerebrospinal fluid samples from patients with intraparenchymal or extraparenchymal neurocysticercosis. *J Infect Dis*, 2009, 199:1345–52
32. Sako Y. et al. Comparative Study of Paired Serum and Cerebrospinal Fluid Samples from Neurocysticercosis Patients for the Detection of Specific Antibody to *Taenia solium* Immunodiagnostic Antigen. *Trop Med Health*, 2015, 43(3):171-176
33. Sander J.W. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*, 2003, 16:165-170
34. Savioli L.S, Daumerie D. First WHO Report on Neglected Tropical Diseases: Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. World Health Organisation, 2010.1: 97-103
35. Singh G, Burneo J.G. and Sander J. W. From seizures to epilepsy and its substrates: Neurocysticercosis. *Epilepsia*, 2013, 54(5):783–792
36. Varma A. and Gaur K.J.B.S., The clinical spectrum of neurocysticercosis in the Uttaranchal region. *Journal of Association of Physicians of India*, 2002, 50(11):1398–1400
37. Winkler A.S. Neurocysticercosis in sub-Saharan Africa: a review of prevalence, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pathog Glob Health.*, 2012, 106(5): 261–274

38. World Health Organization. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases, 2010, 97-102
39. World Health Organization. Assembling a framework for intensified control of taeniasis and neurocysticercosis caused by *Taenia solium*. Report of an informal consultation. Geneva: WHO Headquarters; 2014, July 17-18, 39 p.
40. Zea-Vera A. et al. for the Cysticercosis Working Group in Peru. Parasite antigen in serum predicts the presence of viable brain parasites in patients with apparently calcified cysticercosis only. *Clin Infectious Diseases*, 2013, 57(7):154-159

Articole în diferite reviste științifice

în reviste internaționale cotate SCOPUS

1. **Gorincioi N.** Epilepsia și infecțiile helmintice. *Archives of the Balkan Medical Union*. Ch., 2011, **46**(4 Suppl.), pp.90-92. ISSN 0041-6940.
2. **Gorincioi N.**, Groppa St. Polimorfismul clinic și aspecte molecular-genetice ale epilepsiei datorate neurocisticercozei. *Archives of the Balkan Medical Union*. Ch., 2015, **50**(nr.2, Suppl. 1), pp.201-206. ISSN 0041-6940.

în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

3. Groppa St., **Gorincioi N.** Epilepsia cauzată de neurocisticercoză – particularități clinice și management. În: *Bul. Acad. de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2011, nr. 1, 62-64. ISSN 1857-0011. (Categorie B).
4. Groppa St., **Gorincioi N.** Epileptogeneza procesului cauzat de neurocisticercoză – noi concepții și abordări. În: *Bul. Acad. de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2015, nr. 2(47), 107-110. ISSN 1857-0011. (Categorie B).

Articole în culegeri științifice

culegeri naționale

5. **Aleinicov (Gorincioi) N.**, Zaporojan L. Prevalența neurocisticercozei depistate CT la pacienții cu epilepsie în Republica Moldova. În: *Anale șt. ale Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*: Zilele Universității 17-18 oct. Ch., 2001, pp.225-227.

culegeri de lucrări ale conferințelor internaționale

6. **Aleinicov-Gorincioi N.** Paternul genetic al sistemului HLA la pacienții cu epilepsie cauzată de neurocisticercoză. În: *Ingenierie genetică și biotehnologii moderne: materialele simp. al II-lea naț. cu participare intern.*, 24-25 oct. 2002. Chișinău, 2002, pp. 89-91.
7. **Aleinicov (Gorincioi) Nadejda.** Rolul sistemului HLA în epilepsiile secundare. În: *First EUREPA Teaching Course and Vth National Conference in Epileptology*, 22-24 mai, 2003: Lectures and Printed Materials. Chișinău, 2003, pp. 100-102.

Teze la forurile științifice

conferințe internaționale

8. Groppa St., **Aleinicov (Gorincioi) N.** Genetic pattern of HLA system in the moldavian patients with neurocysticercosis and epilepsy: [Abstr. of the 7th EFNS Congress, Helsinki, 30 Aug.-2 Sept.]. *European Journal of Neurology*. 2003, **10**(S1), 69. ISSN 1468-1331. (IF: 3.988).

9. Groppa St., **Aleinikov (Gorincioi) N.** Polimorfismul crizelor epileptice în cadrul neurocisticercozei : [Conferința Națională de Neurologie, București, 29 oct.-2 noiem. 2003]. *Revista Română de Neurologie*, 2003, **2(3)**, 183. ISSN 1843-8148.
10. **Gorincioi N.**, Groppa St. Correlation between clinical and radiological findings in patients with neurocysticercosis in a Moldavian population. : [Abstr. of the 12th Congress of the EFNS, Madrid, 23-26 Aug.]. *European Journal of Neurology*. 2008, **15(S3)**, 310. ISSN 1468-1331. (IF: 3.988).
11. **Gorincioi N.**, Groppa St. Neurophysiological and clinico-radiological peculiarities in the moldavian patients with neurocysticercosis: [Abstr. from the 8th European Congress on Epileptology, Berlin, 21-25 Sept. 2008]. *Epilepsia*, 2008, **50(S4)**, 155. e-ISSN 1528-1167. (IF: 5.295).
12. Groppa St., **Gorincioi N.** Several aspects of psychic symptoms in the patients with neurocysticercosis: [Abstr. of the 13th Congress of the EFNS, Florence, Italy, 12-15 Sept. 2009]. *European Journal of Neurology*. 2009, **16(S3)**, 510. ISSN 1468-1331. (IF: 3.988).
13. **Gorincioi N.** Clinical and electroencephalographic polymorphysm in patients with symptomatic epilepsy due to neurocysticercosis. In: *Pharmacological Treatment of Epilepsy*: abstr. of the 5th Eilat Intern. Educational Course, Jerusalem, Israel, 30 Sept.-6 Oct. 2013.
14. **Gorincioi N.**, Groppa St. Epilepsia structurală pe fondal de leziuni parazitare persistente. În: *Cea de a XXIV-a Conferința Națională a Societății Române Impotriva Epilepsiei (SRIE)*, 17-19 noiem. 2016: culeg. de rez. București, 2016, pp. 27.

conferințe cu participare internațională

15. Groppa St., **Aleinikov (Gorincioi) N.** Neurocisticercosa și epilepsia. *Curierul Medical*, 1999, nr. 4-6, 40. ISSN 1875-0666

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

Îndrumări metodice

16. Groppa St., **Aleinikov N.**, Stancu M. *Neurocisticercosa și epilepsia*. Chișinău: S. n., 2000, 26 pp.

ADNOTAREA

Tezei pentru conferirea gradului științific de doctor în medicină D-nei Gorincioi Nadejda, tema tezei ”**Particularitățile clinice și molecular-genetice ale epilepsiei simptomatice cauzate de neurocisticercoză**”, Chișinău, 2019

Structura tezei: Lucrarea este expusă pe 180 pagini de text electronic și constă din: introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă și engleză, bibliografie cu 200 de referințe, 76 de figuri, 13 tabele și 22 anexe, 151 pagini text de bază. Rezultatele obținute au fost comunicate în 16 lucrări publicate științifice în reviste de specialitate naționale și internaționale.

Cuvinte-cheie: neurocisticercoza, epilepsie, cisticerci calcificați, electroencefalografie, sistemul antigen leucocitar uman de histocompatibilitate, tratament antihelmintic.

Domeniul de studiu: Neurologie, Boli Infecțioase, Genetică Medicală.

Scopul tezei: Studiarea particularităților clinice, imunologice, molecular-genetice în cadrul epilepsiei cisticercotice *pentru* determinarea polimorfismului clinic și rolului sistemului de histocompatibilitate în aprecierea predispoziției ereditare la pacienții cu neurocisticercoză.

Obiectivele lucrării: Studiarea parametrilor clinici și molecular-genetici ale pacienților cu neurocisticercoză și cu epilepsie datorată neurocisticercozei apreciați conform criteriilor recunoscute internațional; determinarea particularităților structurale cerebrale ale pacienților cu neurocisticercoză liberi de crize epileptice și cu epilepsie conform examenului neuroimagistic; aprecierea semiologiei crizelor epileptice la pacienții cu neurocisticercoză în dependență de localizarea, dimensiunile, numărul și viabilitatea cisticercilor; analiza parametrilor corelativi clinici, imagistici și neurofiziologici la pacienții cu epilepsie și neurocisticercoză; determinarea rolului sistemului de histocompatibilitate prin stabilirea predispoziției ereditare la pacienții cu neurocisticercoză.

Noutatea și originalitatea științifică: Lucrarea reprezintă o cercetare complexă și interdisciplinară a epilepsiei în contextul neurocisticercozei, care a favorizat identificarea de ansamblu a particularităților clinice și molecular-genetice ale epilepsiei datorate neurocisticercozei la pacienții din Republica Moldova, stabilirea rolului sistemului HLA în determinarea predispoziției ereditare față de NCC și aprecierea formelor severe de evoluție a bolii. Prin datele identificate și recomandările propuse în baza cecetărilor efectuate pe parcursul investigației, lucrarea se impune ca una abordând o tematică de noutate și actualitate esențială.

Problema soluționată în teză constă în determinarea polimorfismului clinic corelat cu modificările neuroimagistice, neurofiziologice și imunogenetice în cadrul epilepsiei datorate neurocisticercozei; identificarea haplotipurilor sistemului HLA ce predispun apariției și evoluției severe a neurocisticercozei și epilepsiei, cu elaborarea schemelor individualizate de tratament.

Semnificația teoretică: Aprecierea corelațiilor clinico-paraclinice (neuroimagistice, neurofiziologice, imunologice și molecular – genetice) pentru stabilirea unui diagnostic prompt de neurocisticercoză, în vederea abordării tratamentului individualizat conform unei scheme terapeutice.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în furnizarea argumentelor, dovezilor și materialelor științifice necesare pentru evaluarea strategiilor de diagnostic și conduitei terapeutice în cazul pacientului cu neurocisticercoză și epilepsie.

Implementarea rezultatelor științifice: elaborarea algoritmilor de diagnostic și aprecierea schemelor personalizate a unui pacient cu epilepsie cauzată de neurocisticercoză.

АННОТАЦИЯ

Диссертации на соискание научной степени доктора медицинских наук Горинчой Надежды, тема диссертации «**Клинические и молекулярно-генетические особенности симптоматической эпилепсии вызванной нейроцистицеркозом**», Кишинёв, 2019

Структура диссертации: Диссертация представлена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов и рекомендаций, резюмат на румынском, русском и английском языках, библиография включает 200 ссылок, 76 рисунков, 13 таблиц, 22 приложений и 151 страница основного текста. Результаты были представлены в 16 научных работах, опубликованных в отечественных и зарубежных журналах.

Ключевые слова: нейроцистицеркоз, эпилепсия, кальцифицированные цистицерки, система человеческого лейкоцитарного антигена гистосовместимости, электроэнцефалограмма, противогельминтное лечение.

Область исследования: неврология, инфекционные болезни, медицинская генетика.

Цель работы: Изучить клинические, иммунологические, молекулярно-генетические особенности эпилепсии, вызванной нейроцистицеркозом, с целью определения клинического полиморфизма при нейроцистицеркозе, роли системы гистосовместимости в оценке пациентов с наследственной предрасположенностью к нейроцистицеркозу.

Задачи исследования: изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей у больных с нейроцистицеркозом и с эпилепсией на фоне нейроцистицеркоза определённых в соответствии с международными критериями; определение нейрорадиологических особенностей у пациентов с нейроцистицеркозом с эпилептическими приступами и без; оценка семиологии эпилептических приступов в зависимости от местоположения, размера, количества и жизнеспособности личинок; анализ клинических, нейрорадиологических и нейрофизиологических параметров у больных с эпилепсией и нейроцистицеркозом; определение роли системы гистосовместимости у пациентов с наследственной предрасположенностью к нейроцистицеркозу.

Научная новизна: Диссертация представляет собой комплексное и междисциплинарное исследование эпилепсии вызванной нейроцистицеркозом, что позволило выявить клинические особенности и, в частности, молекулярно-генетические аспекты эпилепсии у больных с нейроцистицеркозом, установлению роли системы гистосовместимости в возникновении и прогнозировании тяжёлых форм нейроцистицеркоза. Благодаря идентификации данных изменений и предложенным рекомендациям, сделанных на базе исследований, работа является актуальной и открывает новые перспективы.

Проблема, решенная в диссертации: Был определен клинический полиморфизм при эпилепсии вследствие нейроцистицеркоза в сочетании с нейрорадиологическими, нейрофизиологическими и иммуногенетическими изменениями; определены гаплотипы системы гистосовместимости предрасполагающих возникновение и прогрессирование тяжёлых форм нейроцистицеркоза и эпилепсии, что в скором будущем позволит разработать индивидуальные схемы лечения.

Теоретическое значение исследования: Корреляция клинических данных с лабораторными нейрорадиологическими, нейрофизиологическими, иммунологическими и молекулярно-генетическими исследованиями облегчает установку диагноза и разработку последующей индивидуализированной схемой лечения.

Практическое значение работы: заключается в предоставлении аргументов, доказательств и научных материалов, необходимых для определения диагностических и терапевтических стратегии лечения пациентов с нейроцистицеркозом и эпилепсией.

Внедрение научных результатов: Были представлены алгоритмы диагностики и оценки персонализированных схем лечения для пациентов с эпилепсией, вызванной нейроцистицеркозом.

ANNOTATION

Author of the thesis Gorincioi Nadejda, for PhD degree in medicine, the thesis title "**Clinical and molecular genetic peculiarities of symptomatic epilepsy due to neurocysticercosis**", Chisinau, 2019

Structure of the thesis: The thesis is exposed on 180 pages of printed text and consists of introduction, four chapters, conclusions and recommendations, summary in Romanian, Russian and English, bibliography with 200 references, 76 figures, 13 tables and 22 annexes, 151 pages of basic text. The results were published in 16 scientific papers in national and international journals.

Keywords: neurocysticercosis, epilepsy, calcified cysticerci, electroencephalography, human leukocyte antigen system of histocompatibility, antihelminthic treatment.

Field of study: Neurology, Infectious Diseases, Medical Genetics.

The goal: To study the clinical, immunological, molecular-genetic features of the epilepsy due to neurocysticercosis in order to determine the clinical polymorphism and the role of histocompatibility system in the assessment of the patients with hereditary predisposition to neurocysticercosis.

Objectives: study of clinical and molecular-genetic parameters in the patients with neurocysticercosis and with epilepsy due to neurocysticercosis according to international criteria; determination of the structural peculiarities of the patients with neurocysticercosis with and without seizures via neuroimaging; semiology assessment of seizures depending on localisation, size, number and viability of the larvae; the analysis of clinical, imaging and neurophysiological correlations in patients with epilepsy and neurocysticercosis; determination of the role of the human histocompatibility system by assessing the hereditary predisposition to neurocysticercosis.

Scientific novelty: The thesis presents a complex and interdisciplinary study of the epilepsy in the context of neurocysticercosis, which helped to identify the clinical features and, in particular, the molecular-genetic aspects of the epilepsy due to neurocysticercosis in Moldavian patients, to establish the role of the histocompatibility system in the occurrence and the evolution of severe forms of neurocysticercosis. Because of the received data and the proposed recommendations based on the research, this scientific work approached an essentially new and contemporary subject.

Problem solved in the thesis: is the determination of the clinical polymorphism correlated with the neuroimaging, neurophysiological and immunogenetic peculiarities of epilepsy due to neurocysticercosis; the identification of haplotypes of the histocompatibility system predisposing to occurrence and evolution of severe forms of neurocysticercosis and epilepsy, with further establishment of individualized treatment plans.

Theoretical significance of the study: Finding the correlation between clinical and paraclinical data (neuroimaging, neurophysiological, immunological and molecular genetic) in order to establish a prompt diagnosis and to individualize the treatment for the patients with neurocysticercosis.

Practical value of the work: was to provide proofes, evidences and scientific materials necessary for establishing the diagnosis and therapeutic management of patients with neurocysticercosis and epilepsy.

Implementation of scientific results: algorithms for diagnosis and adjustment of individual treatment schedules for the patients with epilepsy due to neurocysticercosis were developed.

ABREVIERI

ADN – acid dezoxiribonucleic
ANACEC – Agenția Națională de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare
CNȘPMU = IMSP IMU - Institutul de Medicină Urgentă
CT – Tomografie computerizată
EEG – electroencefalografie
ELISA – *enzyme linked immunosorbent assay* - testul imuno-enzimatic standardizat
HLA – *human leukocyte antigen* – antigenul leucocitar uman
IMSP – Instituție Medico-Sanitară Publică
IMșiC – Institutul Mamei și Copilului
IRM - Imagerie prin rezonanță magnetică
LCR – lichidul cefalorahidian
NCC – neurocisticercoză
RFLP – *analysis - restriction fragment length polymorphism analysis* - metoda analizei lungimilor fragmentelor restrictate
SNC – sistemul nervos central
USMF – Universitatea de Medicină și Farmacie

GORINCIOI NADEJDA

**„PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI MOLECULAR-GENETICE
ALE EPILEPSIEI SIMPTOMATICE CAUZATE DE
NEUROCISTICERCOZĂ”**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

AUTOREFERATUL TEZEI DE DOCTOR

Aprobat spre tipar: 24,04,2019	Formatul hârtiei A4
Hârtie ofset. Tipar digital	Tiraj 70 ex.
Coli de autor 2	Comanda Nr. 44

Tipografia PRINT-CARO
str. Astronom Nicolae Donici 14,
tel.: (022) 85-33-86