

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

Cu titlu de manuscris  
CZU: 616.831-005.4-053.2

**SPRINCEAN MARIANA**

**EPIDEMIOLOGIA, DETERMINANTELE ȘI PREDICȚIA  
ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC  
LA COPII**

**321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ**

**Rezumatul  
tezei de doctor habilitat în științe medicale**

**Chișinău, 2022**

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

### **Consultanți științifici:**

**HADJIU Svetlana**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”, specialitatea 321.05 – neurologie clinică

**REVENCO Ninel**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”, specialitatea 322.01 – pediatrie și neonatologie

**SPINEI Larisa**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialitatea 331.03 – medicină socială și management

### **Referenți oficiali:**

**DIACONU Georgeta**, doctor, profesor universitar, Universitatea de Medicina și Farmacie „Gr. T. Popa” din Iași, România

**ȚUREA Valentin**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Departamentul Pediatrie, a USMF „N. Testemițanu”, specialitatea: 322.01 – pediatrie și neonatologie

**CRIVCEANSCAIA Larisa**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „N. Testemițanu”, specialitatea: 322.01 – pediatrie și neonatologie.

### **Componența Consiliului Științific Specializat:**

**GAVRILIUC Mihail**, Președintele CȘS, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Catedra Neurologie Nr.1, USMF „N. Testemițanu”, specialitatea: 321.05 – Neurologie clinică

**ROTARI Adrian**, Secretar, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „N. Testemițanu”, specialitatea: 321.05 – Neurologie clinică

**GROPPA Stanislav**, Academician al AȘM, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Catedra Neurologie Nr.2, USMF „N. Testemițanu”, specialitatea: 321.05 – Neurologie clinică

**LACUSTA Victor**, Academician al AȘM, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Catedra de medicină alternativă și complementară, USMF „N. Testemițanu”, specialitatea: 312.02. Neuroștiințe (inclusiv psihofiziologie); 321.12 – Medicină alternativă; 165.01 – Fiziologia omului și a animalelor

**GORDUZA Eusebiu Vlad**, doctor, profesor universitar, Universitatea de Medicina și Farmacie „Gr. T. Popa” din Iași

**MOȘIN Veaceslav**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Departamentul de Obstetrică și ginecologie, USMF „N. Testemițanu”, specialitatea: 321.15 – Obstetrică și ginecologie

**MATRAGUNA Nelea**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „N. Testemițanu”, specialitatea: 322.01 – Pediatrie și neonatologie

**Susținerea tezei** va avea loc la „29” iunie 2022, ora 14<sup>00</sup>, în ședința Consiliului științific specializat DH 321.05-22-3 la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD-2004, Chișinău, str. Ștefan cel Mare 165) etajul 2, sala nr. 205.

Teza și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165) și la pagina web C.N.A.A. (pe site-ul [www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)).

**Autoreferatul** a fost expediat la “25” mai \_\_\_\_\_ 2022

### **Secretar științific al Consiliului științific specializat**

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**ROTARI Adrian**

### **Consultanți științifici:**

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**HADJIU Svetlana**

**REVENCO Ninel**

**SPINEI Larisa**

**Autor**

**SPRINCEAN Mariana**

© Sprincean Mariana, 2022

## CUPRINS

Repererele conceptuale ale cercetării .....	4
Actualitatea temei .....	4
Metodologia cercetării științifice .....	5
Conținutul tezei .....	7
1. Particularitățile accidentului vascular cerebral ischemic la copil .....	7
2. Materiale și metode de investigații .....	7
3. Aspecte epidemiologice și profilul determinantelor AVCI la copii .....	11
3.1. Cercetarea morbidității, mortalității și dizabilității în cazul accidentului vascular cerebral ischemic la copil în funcție de vârstă în RM .....	11
3.2. Determinantele AVCI la copii în funcție de vârstă la nivel national .....	12
3.3. Rolul consultului medico-genetic în profilaxia accidentului vascular cerebral ischemic perinatal la femeile însărcinate din grupul cu risc sporit și suportul medico-psihologic al copilului și familiei .....	17
4. Caracteristica manifestărilor clinice, imagistice și imunologice în accidentul vascular cerebral ischemic la copii .....	19
4.1. Manifestările clinice ale accidentului vascular cerebral la copii .....	19
4.2. Aspecte imagistice ale accidentului vascular cerebral din copilărie .....	22
4.3. Expresivitatea unor parametri imunoenzimatici în AVCI la copii .....	26
4.4. Corelații clinico-funcționale, imagistice și imunologice în accidentul vascular cerebral ischemic la copii .....	29
5. Studiul procedeelelor de predicție sugestive pentru apariția AVCI la copii și valoarea biomarkerilor imunoenzimatici .....	30
5.1. Importanța biomarkerilor imunoenzimatici în evoluția AVC .....	31
5.2. Rolul biomarkerilor imunoenzimatici (proteina S100B și VEGF) în prognosticul tulburărilor neurologice după un AVCI la copii .....	33
5.3. Determinarea riscului apariției AVCI în funcție de vârsta copilului .....	36
5.4. Estimarea unor factori predictivi și elaborarea algoritmilor de conduită ai AVCI la copii prin metode matematice .....	37
Concluzii generale .....	38
Recomandări practice .....	40
Bibliografie .....	41
Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei .....	42
Adnotare .....	46
Annotation .....	47
Аннотация .....	48

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea temei.** Accidentul vascular cerebral (AVC) este o boală rară la copii, cu o incidență de 2-13/100 000 și un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității [1-7]. AVC ischemic (AVCI) apare cel mai des în perioada prenatală și în primele 28 de zile de la naștere, cu o frecvență de 1:4 000 de nou-născuți vii [8-13]. Factorii de risc și manifestările clinice ale AVC-lui la copil și la adolescent sunt diferite față de AVC la adult. Printre factorii etiologici ai AVC la copii menționăm: encefalopatiile neonatale, unele sindroame genetice, anomaliile de dezvoltare a vaselor cerebrale (cel mai frecvent – anomaliile arteriovenoase), stările protrombotice ereditare sau dobândite etc. [14-16]. La copilul mic, AVC este însoțit de probleme motorii, de vorbire și de sensibilitate. De asemenea, AVC-ul poate avea loc în timpul sarcinii sau imediat după naștere, fără simptome marcante [17-20]. Uneori, la nou-născutul care suferă un AVC simptomele clinice sunt subtile sau AVC-ul este asimptomatic până la vârsta de 4-8 luni, în unele cazuri se constată convulsii sau paralizie. Ca rezultat, mulți copii riscă să nu primească tratamentul adecvat [3; 5]. Aceasta este o patologie cu un grad înalt de invalidizare care, în 12% cazuri, duce la letalitate, iar în 70% cazuri provoacă un deficit neurologic stabil [21-24].

AVC-ul pediatric include trei subtipuri: *AVC ischemic* (este definit ca un infarct focal brusc, diagnosticat prin neuroimagerie sau la autopsie, și poate rezulta în AVCI arterial – cel mai comun tip de AVC, după o ocluzie bruscă a unei artere – 50% cazuri), *tromboza sinusului cavernos* (CVST, este un infarct venos, după tromboza în sistemul venelor superficiale sau profunde, în 1:4 cazuri asociat cu morbiditate majoră) și *AVC-ul hemoragic* (AVCH, reprezintă ruptura spontană a unui vas cerebral, cel mai frecvent la nivelul arterelor mici, a unui anevrism cerebral sau a unei malformații arteriovenoase cerebrale) [25-29]. Unii clinicieni relatează că AVCH la copii se întâlnește în circa 50% din cazuri, iar alții descriu o frecvență mai înaltă a AVCI – până la 67-85% din cazuri [30]. Diagnosticul rapid și exact al AVC este vital, iar abordarea terapeutică diferă în funcție de tipul acestuia la copii [31-33]. Etiologia AVCI la copii este multifactorială, iar afecțiunile congenitale de cord sunt responsabile de AVCI în circa 30% cazuri. Alți factori de risc cunoscuți sunt patologiile vasculare, stările protrombotice, septicemia și siclemia [34]. Neuroinflamarea reprezintă unul dintre principalele mecanisme care stau la baza apariției și dezvoltării AVCI. În acest context, este actuală și importantă aprecierea nivelului periferic al markerilor inflamatorii, responsabili pentru debutul și patogeneza AVCI sau pentru recuperarea acestuia [35]. Studiile clinice și investigațiile cercetătorilor din domeniu au arătat că răspunsurile inflamatorii după AVCI la copii sunt diferite de răspunsurile respective la adulți [36].

**Scopul și obiectivele cercetării.** Scopul constă în cercetarea epidemiologiei, a determinantelor, a unor aspecte patogenetice și clinico-paraclinice ale accidentului vascular cerebral ischemic la copii pentru analiza morbidității, dizabilității și mortalității provocate de această boală în Republica Moldova și propunerea unor metode de predicție și de profilaxie.

Valorificarea scopului propus presupune realizarea următoarelor **obiective**:

1. Studiul morbidității, dizabilității și mortalității prin accident vascular cerebral ischemic neonatal și pediatric în Republica Moldova (2010-2020).
2. Studiul specificului determinantelor (factorilor prenatali și celor postnatali) implicate în apariția accidentului vascular cerebral ischemic în funcție de vârsta copilului.
3. Estimarea rolului consultului medico-genetic în profilaxia accidentului vascular cerebral ischemic perinatal la femeile însărcinate din grupul cu risc înalt.
4. Analiza și structurarea particularităților clinico-paraclinice ale accidentului vascular cerebral ischemic în perioada acută în funcție de vârsta copilului.
5. Cercetarea unor modificări imunoenzimatice și aprecierea rolului unor markeri în apariția accidentului vascular cerebral ischemic neonatal și pediatric.
6. Determinarea prin metode matematice predictive a riscului apariției accidentului vascular cerebral ischemic în funcție de vârsta copilului, factorii determinanți și modificările imunoenzimatice.
7. Elaborarea algoritmilor de conduită pentru următoarele categorii: (1) femei/familii cu risc de naștere a unui copil cu accident vascular cerebral ischemic; (2) de diagnostic al accidentului vascular cerebral ischemic la copii în funcție de vârstă.

**Metodologia cercetării științifice** s-a bazat pe clasificarea accidentelor vasculare cerebrale la copii, elucidate în *Clasificarea statistică a bolilor și a problemelor de sănătate înrudite*, revizia a zecea, modificările australiene (ICD-10-AM), pe conceptul fiziopatologic, de diagnostic actual al AVCI la copii, 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, celor paraclinice și rezultatele examinărilor speciale. Ca suport pentru studierea frecvenței AVCI la copii 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 al modulelor acestor programe. Analiza statistică a fost aplicată pentru estimarea corelațiilor dintre datele etiologice, patofiziologice și clinico-paraclinice ale AVCI neonatal și pediatric și influența unor factori studiați, predictivi pentru dezvoltarea sechelelor neurologice.

**Noutatea și originalitatea științifică.** Studiul realizat reprezintă o primă încercare de cercetare complexă, integrală la nivel național a epidemiologiei, a determinantelor și a metodelor de predicție a AVCI neonatal și pediatric. Cercetarea cauzelor perinatale prin consultul medico-genetic și a celor postnatale prin analiza complexă multidisciplinară, ce permite sistematizarea riscurilor AVCI la copil și argumentarea unor măsuri de profilaxie a bolii. În premieră au fost studiați markerii neuroinflamatiei, ai stresului oxidativ, ai angiogenezei, printre care: interleukina 6, proteina S100B, factorul vascular endotelial de creștere, endoglina (CD105), factorul ciliar neurotrofic, la pacienții (copii) cu evenimente vasculare cerebrale ischemice acute, ceea ce va permite evidențierea rolului sistemului neuroinflamator-imun în realizarea unor mecanisme patogenetice ale acestei boli la copii. Rezultatele obținute vor contribui la fundamentarea unei abordări științifice privind dezvoltarea strategiilor de diagnostic, predicție și tratament al AVCI neonatal și pediatric, având la bază variabilitatea cauzelor producătoare de AVCI la nou-născut și la copil.

**Rezultate principial noi pentru știință și practică.** Cercetarea structurii AVCI (incidența, prevalența, morbiditatea și mortalitatea) la copiii din RM a permis recunoașterea acestei boli drept cauză majoră de morbiditate și invaliditate neurologică infantilă. Analiza profilului cauzelor ce au determinat apariția AVCI în populația pediatrică din țara noastră a permis sistematizarea etiologiilor AVCI în funcție de categoria de vârstă și elucidarea metodelor de profilaxie a acestei boli. Supravegherea femeilor însărcinate din grupul cu risc sporit de probleme perinatale a permis determinarea rolului implicit al consultului medico-genetic și identificarea factorilor prenatali implicați în AVCI. Explorarea unor noi metode de cercetare neuroimunologică la copii a evidențiat unele mecanisme neuroinflamator-imune implicate în AVCI, ceea ce va contribui la creșterea nivelului de cunoaștere a acestui domeniu și la optimizarea strategiilor și direcțiilor terapeutice și profilactice. Rezultatele obținute au fost utile pentru elaborarea unei clasificări clinico-etilogice a AVCI la copil și a algoritmului de diagnostic și de conduită a pacientului pediatric cu AVCI prin prisma aspectelor clinico-patogenetice, precum și pentru elaborarea programelor educaționale de profilaxie și de tratament al copiilor cu AVCI, a Registrului național al copiilor cu AVCI, a Protocolului clinic național, a programelor de supraveghere a copiilor care au suportat AVCI, fiind un suport metodologic pentru medicii din țară, astfel micșorând pierderile economice condiționate de invaliditatea neuromotorie în urma AVCI neonatal și pediatric.

**Semnificația teoretică** rezidă în elaborarea unui cadru metodologic și conceptual complex, cu caracter pluridisciplinar și interdisciplinar, în plan analitic de explorare științifică și practică a problematicii predicției AVCI neonatal și pediatric. Conceptualizarea abordării AVCI la copil din perspectivă neuroinflamatorie-imună a facilitat înțelegerea unor mecanisme implicate și necesitatea abordării copilului în funcție de modificările stabilite în condiții de leziune a țesutului neuronal. Aprecierea rolului factorilor neuroinflamatori-imuni în leziunile determinate de ischemia cerebrală completează datele privind patogenia AVCI la copii și evidențiază unele asocieri între forma clinică a bolii, rata relativă a valorilor serice modificate ale markerilor imunoenzimatici și modificările imagistice relevante. Analiza determinantelor responsabile de AVCI ne-a permis elaborarea unui algoritm de conduită a femeilor însărcinate și a nou-născuților și copiilor cu risc pentru această boală, cu propunerea recomandărilor de prevenție a AVCI la copii.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Analiza structurii AVCI la copiii de diferite vârste în RM a permis aprecierea frecvenței bolii în raport cu populația generală, obținerea indicilor privind incidența și prevalența

cazurilor de boală, morbiditatea, invaliditatea și mortalitatea copiilor prin AVCI. Rata mare a determinantelor provocatoare de AVCI la copii a impus necesitatea unui consult medico-genetic al femeilor însărcinate din grupul cu risc înalt și a unui screening obligatoriu la toți copiii predispuși către această boală. Estimarea mecanismelor neuroendocrin-imune la copiii cu AVCI a permis aprecierea gradului de implicare a unor biomarkeri cercetați în corelație cu dimensiunile focarului ischemic al AVCI și cu vârsta copilului. Datele noi obținute privind rolul unor markeri specifici ai neuroinflamației, ai stresului oxidativ, ai angiogenezei, printre care interleukina-6, proteina S100B, factorul vascular endotelial de creștere, endoglina (CD105), factorul ciliar neurotrofic, contribuie la predicția evoluției manifestărilor neurologice la pacienții cu AVCI și la implementarea unor strategii moderne de diagnostic și de tratament, prin adaptarea integrativă cerebrală în condițiile citoprotecției neuronale și ale neuroplasticității proceselor vasculare. Sistematizarea riscurilor AVCI la copii a condus la optimizarea managementului de diagnostic, de tratament și de profilaxie, precum și la elaborarea unui protocol clinic de diagnostic al AVCI la copil.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele obținute în cadrul studiului științific, aplicarea metodelor de predicție a AVCI la copil au fost implementate în Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1; în procesul didactic postuniversitar pentru medicii-rezidenți neurologi, neurologi-pediatri, pediatri și de alte specialități; în procesul de educație continuă la Clinica de Neurologie Pediatrică a Departamentului *Pediatrie* al IP USMF *Nicolae Testemițanu*, la Catedra de biologie moleculară și genetică umană a IP USMF *Nicolae Testemițanu*; în instruirea medicilor-neuropediatri, pediatri, medicilor de familie din țară. Au fost înregistrate 4 brevete de invenție, 14 certificate de inovator și 12 acte de implementare a rezultatelor. Rezultatele obținute au fost aprobate în cadrul ședinței comune a cercetătorilor științifici din cadrul Institutului Mamei și Copilului, în ședințele Seminarului Științific de Profil al Institutului Mamei și Copilului și ale Seminarului Științific de Profil din cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie. Rezultatele cercetării au fost expuse la 38 de conferințe internaționale, fiind publicate în 60 de lucrări științifice la tema tezei.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Aprobarea temei tezei a avut loc în cadrul ședinței Consiliului Științific al IP USMF *Nicolae Testemițanu*, proces-verbal nr. 11/7 din 10 octombrie 2019. Materialele monografiei *Determinantele și predicția accidentului vascular cerebral ischemic la copii* au fost aprobate pentru publicare de Consiliul Științific al IP USMF *N. Testemițanu*, proces-verbal nr. 5 din 03.07.2020. Rezultatele tezei au fost aprobate în cadrul: ședinței Departamentului *Pediatrie* al IP USMF *N. Testemițanu* din 15 mai 2017, proces-verbal nr. 3, și Seminarului Științific de Profil al IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din 14.10.2018, proces-verbal nr. 6. Materialele tezei au fost raportate în cadrul diferitor foruri științifice: Congresul al XVIII-lea al Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România (SNPCAR), România, Universitatea de Medicină și Farmacie *Iuliu Hațieganu*, Cluj-Napoca, 2017; Conferința a 40-a de Neurologie-Psihiatrie a Copilului și Adolescentului și Profesioniști Asociați cu participare internațională, România, UMF *Iuliu Hațieganu*, Cluj-Napoca, 2017; Conferința *Zilele Neonatologiei Moldave*, ediția a X-a, România, Murighiol, 2017; The 8th Europaediatrics Congress, București, România, 2017; The 12th EPNS Congress, Lyon, Franța, 2017; The 32<sup>ND</sup> International Epilepsy Congress, Barcelona, Spania, 2017; Conferința Internațională de Pediatrie Bienala Chișinău – Sibiu, Sibiu, România, 2017; Zilele USMF *Nicolae Testemițanu*, Chișinău, Moldova, 2017; Conferința Internațională Chișinău – Iași, 2017; Congresul al XIX-lea al SNPCAR, Predeal, România, 2018; Conferința pediatrică *Actualități în pediatrie* (cu participare internațională), Chișinău, Moldova, 2018; Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF *Nicolae Testemițanu*, Chișinău, Moldova, 2018; Școala Medicală Pediatrică, Iași, România, 2018; Conferința Internațională Bienala Chișinău – Sibiu, Chișinău, 2018; Conferința Națională de Pediatrie *Actualități în Pediatrie*, București, România, 2018; The 4th Congress of the European Academy of Neurology, Lisabona, Portugalia, 2018; Zilele USMF *Nicolae Testemițanu*, Chișinău, Moldova, 2018; Congresul al XIV-lea al SNPCAR, Predeal, România, 2019; The 5th European Stroke Organisation Conference, ESOC 2019, Milano, Italia; Conferința Internațională Bienala Chișinău – Sibiu, Chișinău, 2019; Ziua Bolilor Rare, Chișinău, 2019; Zilele USMF *Nicolae Testemițanu*, Chișinău, Moldova, 2019; The 6th Congress of the European Academy of Neurology. Virtual Congress, May 2020; ESOC 2020, Virtual Congress; Conferința Internațională de Inventică *Pro Invent*, Cluj-Napoca, România, 2020; Zilele USMF *Nicolae Testemițanu*,

Chișinău, Moldova, 2020; Salonul cercetării și invențiilor, Iași, România, 2021. Participarea în cadrul a două proiecte: 15.817.04.32 A *Evaluarea factorilor determinanți ai morbidității și mortalității copiilor prin maladii genetice și profilaxia lor în populația Republicii Moldova (anii 2015-2018)*; Proiectul: *Evaluarea factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a accidentelor vasculare cerebrale în populația Republicii Moldova* din cadrul Programului de Stat: 15.856.04.02A *Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a accidentelor vasculare cerebrale*.

**Publicații la tema tezei.** La tema tezei au fost publicate 60 de lucrări științifice, inclusiv o monografie monoautor, 24 articole în reviste științifice din străinătate recunoscute, 8 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil (Categorie B), 1 articol în reviste științifice internaționale cotate SCOPUS, 1 articol în reviste științifice internaționale cotate ISI, 1 articol la forurile științifice naționale, 20 de rezumate incluse la forurile științifice internaționale, 7 rezumate la forurile științifice naționale cu participare internațională, 4 brevete de invenții, 1 protocol clinic național, 1 lucrare științifico-metodică și didactică; 4 în publicațiile menționate, dintre care 2 sunt cu titlu de monoautorat.

**Sumarul compartimentelor tezei.** Teza este expusă pe 279 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 310 de titluri și 5 anexe. Materialul iconografic conține 37 de tabele, 102 figuri.

**Cuvinte-cheie:** sistem nervos central, accident vascular cerebral ischemic, factori neurotrofici, factor de creștere vascular endotelial, factor neurotrofic ciliar, proteina S100B, endoglina (CD105), interleukina 6, anticorpi antifosfolipidici, neuroinflamație, angiogeneză.

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. PARTICULARITĂȚILE

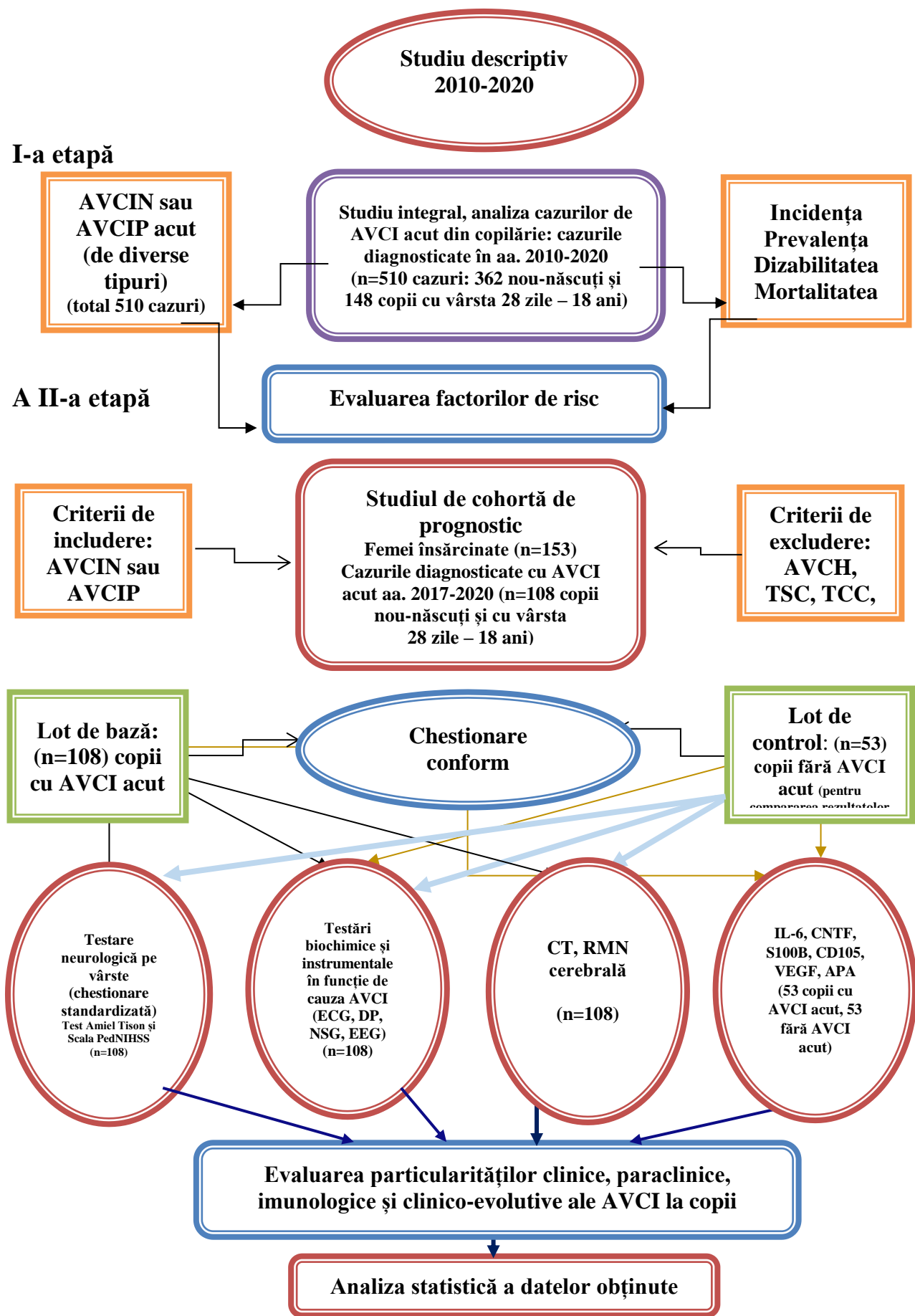
#### ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPIL

În acest compartiment sunt analizate aspectele generale ale AVCI la copii. Se pune accentul pe evidențierea evoluției conceptuale a tematicii date. De asemenea, sunt relevate reperele cursului teoretic și ale celui practic al cercetării AVCI la copii. Sunt analizate principalele concepte ale tezei, cele mai importante aspecte metodologice ale cercetării. Investigarea epidemiologiei și a determinantelor AVCI la copii e fundamentată teoretico-metodic în contextul celor mai noi elaborări științifice în domeniu. Sunt prezentate aspectele patogenetice, particularitățile clinice, imunologice, de tratament al AVCIN și AVCIP.

### 2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

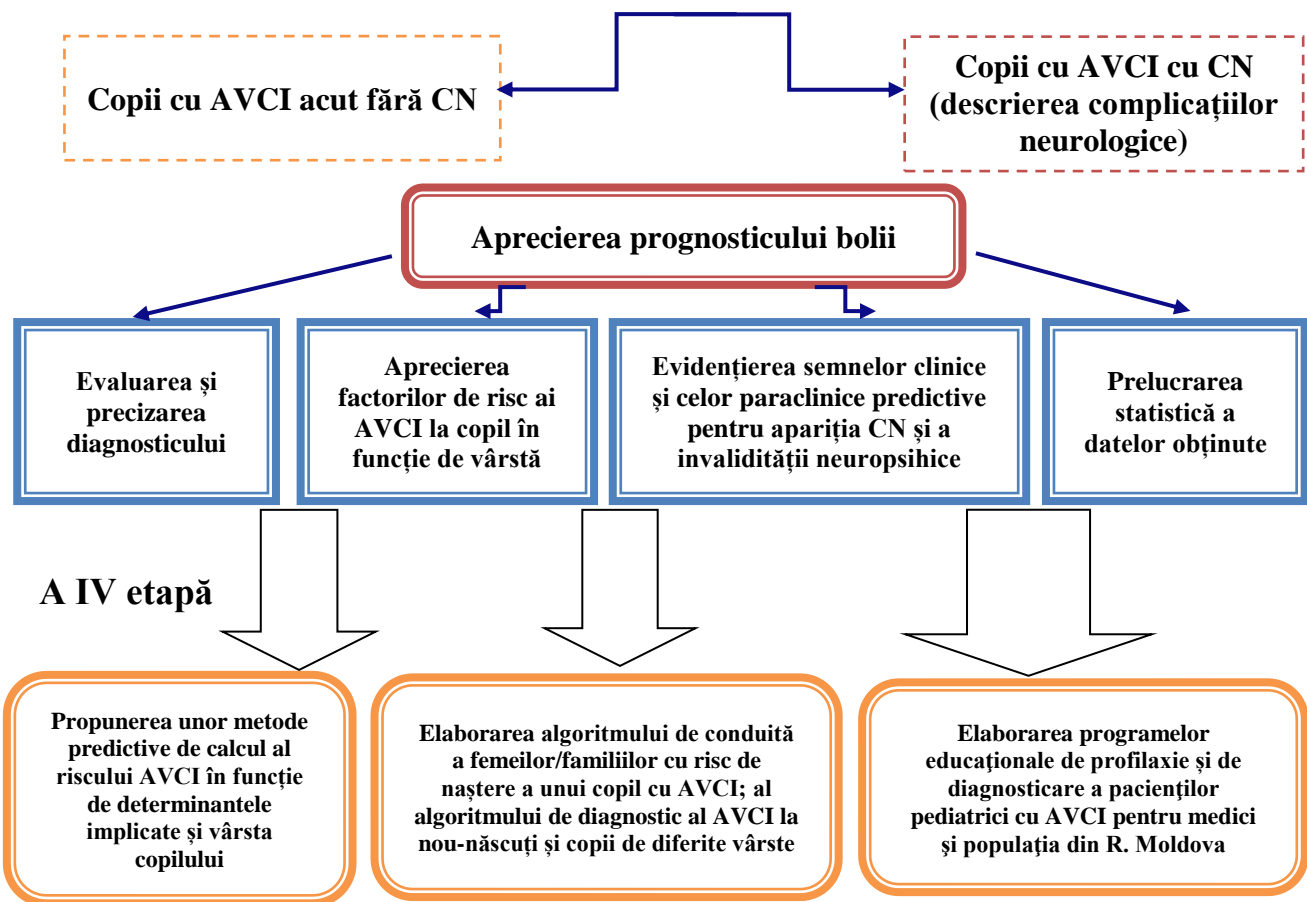
Studiul de tip retrospectiv și prospectiv, nerandomizat, de cohortă, caz-control a fost realizat pe perioada 1.01.2010 – 1.01.2020 la Clinica de Neurologie Ppediatrică, Departamentul *Pediatrie* al IP USMF *Nicolae Testemițanu*, secțiile respective fiind cu sediul în IMSP IMC și IMSP SCM nr. 1, fapt care a constituit baza designului cercetării (figura 2.1). Studiul a fost axat pe analiza cazurilor de AVCIN și AVCIP acut, care a cuprins cercetarea aspectelor epidemiologice, a factorilor de risc, a particularităților clinico-paraclinice și a unor modificări imunoenzimatice.

Studiul a cuprins două componente: (1) analiza în cadrul studiului retrospectiv a 402 fișe medicale ale copiilor nou-născuți (291 copii, 57,1%; 95 ÎI [54,91-59,29]) și ale celor cu vârsta între 28 de zile și 18 ani (111 copii, 21,8%; 95 ÎI [19,97-23,63]), care au fost tratați cu diagnosticul confirmat de AVCIN sau AVCIP în perioada anilor 2010-2016 în secțiile de neurologie ale IMSP IMC și IMSP SCM nr. 1, și (2) desfășurarea unui studiu prospectiv în anii 2017-2020, în cadrul acelorași instituții medicale, pe un eșantion de 108 copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, aceștia fiind repartizați pe categorii de vârstă: n.n. – 71 (65,7%; 95%ÎI [61,13-70,27]), copii cu vârsta între 28 zile și 18 ani (care întrunesc criteriile pentru AVCIP) – 37 (28,7%; 95%ÎI [24,35-33,05]), cu același diagnostic (AVCI acut).





### A III-a etapă



*Notă.* AVC – accident vascular cerebral, AVCN – accident vascular cerebral neonatal, AVCP – accident vascular cerebral pediatric, AVCI – accident vascular cerebral ischemic, AVCH – accident vascular cerebral hemotagic, TSC – tromboza sinusului cavernos, TCC – traumă craniocerebrală acută, LCIP – lipsa consimțământului informat al părinților, ECG – electrocardiogramă, EcoCG – ecocardiografie transtoracică, DP – Doppler sau Doppler duplex al vaselor cerebrale, EEG – electroencefalografie, NSG – neurosonografie, CT – tomografie computerizată, RMN – rezonanță magnetică nucleară, MRA – angiografie prin rezonanță magnetică, MRV – venografie prin rezonanță magnetică, ADC – angiografie digital convențională, IL-6 – interleukina 6, CNTF – factorul ciliar neurotrofic, S100B – proteina S100B, CD105 – endoglină CD105, VEGF – factorul vascular endotelial de creștere, APA – anticorpi antifosfolipidici, CN – consecințe neurologice.

**Fig. 1. Designul general al studiului**

În cadrul studiului prospectiv, prin metoda ELISA, la 53 de copii cu diagnosticul confirmat de AVCI a fost apreciat nivelul seric al unor parametri imunoenzimatici, precum: VEGF, proteina S-100B, CNTF, IL-6, APA și endoglină CD105. Astfel de analize imunologice s-au efectuat și la 53 de copii din lotul de control. Astfel, pentru a analiza aspectele epidemiologice, manifestările clinice și rezultatele neurologice în cadrul studiului retro- și prospectiv, au fost estimate datele din 510 fișe de boală ale cazurilor diagnosticate cu AVCI acut suportat în copilărie, repartizate pe categorii de vârstă: nou-născut – 362 (71%, 95 ÎI [68,99-73,01]), copil – 148 (29%, 95 ÎI [26,99-31,01]). Iar analiza manifestărilor imagistice, neurofuncționale și imunologice a fost efectuată pe baza rezultatelor obținute de la cei 108 pacienți cu AVCI din cadrul studiului prospectiv.

În cadrul cercetării actuale pentru determinarea și analiza factorilor de risc, anamneșticului vieții, istoricul bolii, tabloul clinic și paraclinic al AVCI la copii a fost aplicat un chestionar elaborat pentru studiul prezent. Au fost incluși în studiu 510 copii cu AVCI acut, dintre care 402 au fost examinați retrospectiv, iar 108 copii – prospectiv.

Din numărul total de 510 de cazuri cu AVCI acut la copii, potrivit rezultatelor studiului, 362 (71%, 95 ÎI [68,99-73,01]) cazuri au suferit AVCI în perioada neonatală, 148 (29%, 95 ÎI [26,99-31,01]) – în perioada

copilăriei fragede și în adolescență. Printre cazurile cu AVCI neonatal 242 (66,9%; 95 ÎI [64,43-69,37]) au fost băieții, iar 120 (33,1%; 95 ÎI [30,63-35,57]) fetițe. S-a constatat că la nou-născuți, preponderent, a fost afectată circulația anterioară și cea medie – 228 (63,0%; 95 ÎI [60,46-65,54]), precum și emisfera cerebrală stângă – 245 (67,7%; 95 ÎI [65,24-70,16]). Leziuni cerebrale multifocale s-au constatat la 1/3 (119) dintre copii (32,9%; 95 ÎI [30,43-35,37]).

**Studiul** clinico-imunoenzimatic prospectiv a fost realizat pe un lot de 53 de copii cu AVCI neonatal și pediatric, selectați din grupul general de studiu, înrolați în studiu în perioada acută a bolii și 53 de copii din lotul de control. S-au evaluat legăturile corelaționale a nivelurilor serice ale markerilor serici ai AVCI cu gradul de severitate al AVCI punctat după testul Amiel Tison și scala PedNIHSS, manifestările imagistice și electroencefalografice. Astfel, nivelurile serice modificate ale markerilor imunoenzimatici au corelat cu variabilele selectate pentru comparație ale AVCI la copii.

#### **Metode de cercetare**

În cercetare au fost folosite un șir de metode, descrise în continuare.

#### **Metodele generale de cercetare utilizate:**

1. Examinări imunoenzimatic: interleukina 6, proteina S100B, factorul de creștere vascular endotelial, endoglina CD105, factorul ciliar neurotrofic, anticorpii antifosfolipidici;
2. Metoda de comparație;
3. Metoda analitică;
4. Metoda de observație;
5. Metoda biostatistică.

Metode de acumulare a datelor în cadrul studiului selectiv, longitudinal, de culegere a datelor:

1. Directe:
    - a) Interviul (anamneza);
    - b) Consultul medico-genetic;
    - c) Examenul clinic neurologic cu utilizarea metodei Amiel Tison și Gosselin și a scalei de evaluare PedNIHSS adaptată pentru copii cu AVCI (în funcție de vârstă și factorii de risc implicați); la pacienții în comă cerebrală am utilizat scala Glasgow;
    - d) Îndeplinirea formularului (de către investigator).
  2. Indirecte:
    - a) Date bibliografice (statistici oficiale, rapoarte, studii, sinteze);
    - b) Extragerea datelor din documentația medicală.
- În chestionar au fost evaluați următorii itemi:
- I. Caracteristicile sociodemografice ale familiei: 1. Structura familiei; 2. Starea materială și 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. 7. Parametrii antropometrici la naștere și pe parcursul vieții.
  - II. Factorii de risc prenatali și postnatali.
  - III. Evaluarea copiilor prin examene clinice adaptate la vârsta copilului și explorări NSG, EEG, CT și RMN cerebrală.
  - IV. Examenul imunoglobulinelor.
  - V. Evaluarea diagnozelor confirmate.
  - VI. Evaluarea tratamentului administrat.

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

#### **Teste clinice utilizate în studiu:**

1. Examenul neurologic după Amiel-Tison și Gosselin
2. Scala PedNIHSS în AVCI la copii
3. Metodele de investigare imunoenzimatică
4. Consultul medico-genetic
5. Explorările imagistice de diagnostic utilizate la copii

6. Ecografia transfontanelară (ETF)
7. Tomografia computerizată (CT) craniană
8. Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN)
9. Metodele de explorare electrofiziologică. Electroencefalografia (EEG)
10. Explorările imunoenzimatică utilizate în studiu

**Metodele de evaluare statistică pentru analizarea rezultatelor** – în contextul analizei și evaluării statistice a rezultatelor obținute în cercetarea pacienților cu AVCI au fost utilizate componenta Excel a suitei Microsoft Office și programele SPSS 22.0 (SPSS Inc), suplimentate de mai multe funcții și module ale acestor soft-uri. Au fost utilizate următoarele metode: Media aritmetică, Dispersia, Eroarea-standard (ES), Frecvența relativă, Coeficientul de corelație, Testul Student, Testul  $\chi^2$  (chi pătrat) al lui Pearson, Testul ANOVA, Testul Mann-Whitney, Regresia logistică, Sensibilitatea, Specificitatea, Curba ROC.

### **3. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI PROFILUL DETERMINANTELOR ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII**

#### **3.1. Cercetarea morbidității, dizabilității și mortalității în cazul accidentului vascular cerebral ischemic la copii în funcție de vârstă în Republica Moldova**

În rezultatul studiului s-a constatat că morbiditatea prin AVCI la copii în RM este în creștere pe baza analizei cazurilor de boală, incluse în cercetare. Cele mai multe cazuri de boală la copii au fost diagnosticate în raioanele de Nord (28,6%) ale RM, urmate de cele de SUD (21,4%) și Centru (14,62%). Recunoașterea precoce a AVCI la copii presupune o consultare neurologică și abordarea imagistică cât mai rapidă, tratament inițiat precoce.

Ratele morbidității AVCI la copii în vârstă de până la 18 ani în raioanele RM pe perioada anilor 2015-2020 reflectă situația morbidității AVCI pe republică. S-a observat o creștere a dinamicii indicatorului incidenței AVCI în RDD din Gagauzia de 30,1%, RDD Nord 28,6%, m. Chișinău 21,8%, RDD Sud 21,4%, RDD Centru 14,6%, m. Bălți 8%, total pe raioane – 17,8%, pe RM – 17,8%. Ratele morbidității AVCI la copii a cariat pe raioane și pe categorii de vârstă, cea mai mare incidență a fost calculată în raioanele de Nord și în Gagăuzia, totodată și la copiii nou-născuți.

S-a observat o scădere cu un sfert (-24,5%) a indicatorului dizabilității primare la sfârșitul perioadei de studiu (a. 2020 – 2,1 cazuri la 100 mii copii) față de începutul perioadei (a. 2016 – 2,8 cazuri la 100 mii copii), cele mai mari valori ale dizabilității fiind în anii 2017 și 2018 cu valoarea de 3,7 la 100 mii copii. La fel, s-a observat o dinamică a indicatorului dizabilității repetate ce respectă aceeași legitate cu dizabilitatea primară. Cazurile înregistrate în anul 2020 (11,6 cazuri la 100 mii copii) sunt cu 23,9% mai puține decât în a. 2016 (15,3 cazuri la 100 mii copii). Cel mai mare nivel al dizabilității repetate prin AVCI a fost înregistrat în a. 2017 și a constituit 16,9 cazuri la 100 mii copii. Dizabilitățile neuropsihice și motorii sunt comune AVCI la copii, cele mai frecvente fiind: handicapul motor – 74,9%, printre care hemipareza – 63,7%, tetrapareza – 25,8% și tetraplegia – 10,4%, epilepsia – 28%, tulburările de vorbire – 17,8%, problemele cognitive și comportamentale – 53,9%.

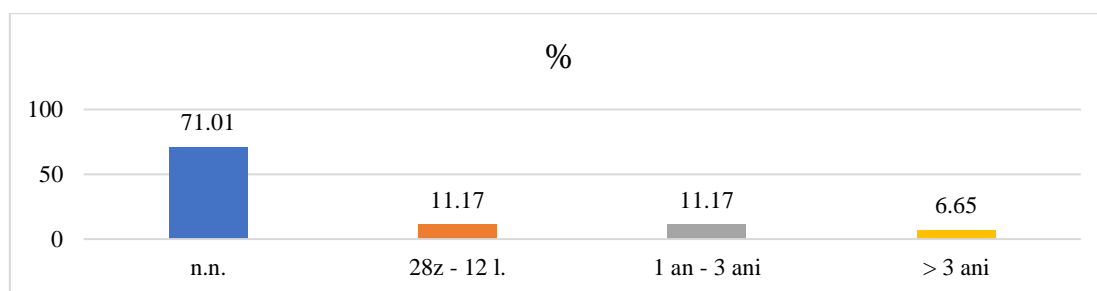
Dinamica indicatorului dizabilității în anul 2020 (11,6 cazuri la 100 mii copii) este cu 23,9% mai mică decât în a. 2016 (15,3 cazuri la 100 mii copii), cel mai mare nivel al dizabilității prin AVCI a fost înregistrat în a. 2017 și a constituit 16,9 cazuri la 100 mii copii. Mortalitatea prin AVCI la copii a înregistrat o creștere neînsemnată cu 3,2%, evoluând de la 1,01 cazuri la 100 mii copii în a. 2015 la 1,05 cazuri la 100 mii copii în a. 2019. Pe parcursul anilor incluși în studiu, cel mai mare indicator a fost înregistrat în a. 2018 (1,18 cazuri la 100 mii copii), ce corelează cu indicele înalt al dizabilității în acest an.

### 3.2. Determinantele accidentului vascular cerebral ischemic la copii în funcție de vârstă la nivel național

Etiologia AVCI reprezintă o problemă importantă în cercetarea clinică. De obicei, nu există un singur factor cauzal predominant în etiologia acestei afecțiuni la copii. Diversitatea factorilor de risc creează o populație eterogenă de pacienți.

În contextul cercetării efectuate am analizat mai multe cauze în funcție de vârstă, care pot fi atribuite factorilor de risc în apariția AVCI la copii. Am analizat un eșantion de 510 copii din Republica Moldova care au suportat AVCI în perioada 2010-2020. Cu acest scop a fost aplicat un chestionar (anexa 1). În cercetare au fost incluși 402 copii examinați în cadrul studiului retrospectiv și 108 în studiul prospectiv. Am efectuat analiza unor parametri etiologici privitor la AVCI neonatal și pediatric, predictivi pentru dezvoltarea bolii. Diagnosticul etiologic al AVCI a inclus: colectarea datelor privind istoricul bolii, anamneza vieții (antecedente prenatale, boli asociate la mamă în timpul sarcinii, evoluția sarcinii, antecedente perinatale și postnatale), statutul neurologic și cel somatic al copilului (particularitățile tabloului clinic), rezultatele investigațiilor serologice și de neurodiagnostic efectuate (neurosonografia, electroencefalografia, imagistica prin CT și RMN), consilierea medico-genetică.

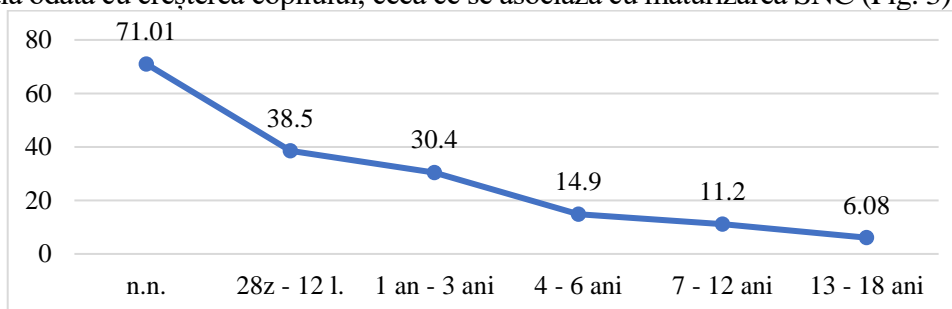
Distribuția AVCI la copii în funcție de vârstă demonstrează că din numărul total de 510 copii care au suportat AVCI, potrivit rezultatelor studiului, 362 (71%, 95<sub>CI</sub> 68,99-73,01) au suferit AVCI în perioada neonatală, iar 148 (29%, 95<sub>CI</sub> 26,99-31,01) – în perioada copilăriei fragede sau în adolescență. Observăm că cea mai mare rată a AVCI s-a constatat la n.n. (71,01%), urmată de vârsta de sugar și cea de copil mic (22,34%).



Notă. n.n. – nou-născut, l – luni, z – zile, > – mai mare.

**Fig. 2. Distribuția AVCI la copii în funcție de vârstă, în lotul total de studiu (%).**

De asemenea se remarcă și curba cazurilor AVCI la copii de diferite vârste, se observă o scădere a cazurilor de boală odată cu creșterea copilului, ceea ce se asociază cu maturizarea SNC (Fig. 3).



Notă. n.n. – nou-născut, z – zile, l – luni.

**Fig. 3. Curba cazurilor AVCI la copii în funcție de vârstă, în lotul total de studiu (%).**

S-a constatat că în structura AVCI la copiii incluși în studiu, în funcție de sex, predomină băieții – 317 (62,2%; 95% ÎI [57,9-66,4]), în comparație cu fetele – 193 (37,8; 95% ÎI [33,6-42,1]). Astfel, o vulnerabilitate înaltă pentru AVCI se întâlnește cu predominanță la sexul masculin. Din lotul general de studiu, o evoluție fiziologică a sarcinii au avut doar o treime dintre gravide – 162 (31,8%; 95% ÎI [27,7-35,8]) cazuri (Tabelul 1).

**Tabelul 1. Frecvența problemelor întâlnite în evoluția sarcinii la n.n. cu AVCI, abs., %.**

Evoluția sarcinii	Abs.	P, %	95% ÎI
Gestoză tardivă	217	42,5	38,3-46,8
Iminență de avort	180	35,3	31,1-39,4
Patologia placentei	144	28,2	24,3-32,1
HTA	98	19,2	15,8-22,6
Infecții intrauterine	73	14,3	12,56-15,64
HS tipul I	55	75,3	70,26-80,34
CMV	18	24,7	19,66-29,74
Nefropatie	66	12,9	10,0-15,9
Polihidroamnion	61	12,0	9,1-14,8
Ruptura veche de membrane	8	1,6	0,5-2,6
Preeclampsie	57	11,2	8,4-13,9
Eclampsie	40	7,8	5,5-10,2
Supraponderalitate	52	10,2	7,6-12,8
Infecții respiratorii frecvente suportate de mamă	48	9,4	6,9-11,9
Obezitate	21	4,1	2,4-5,8
Convulsii la mamă	8	1,6	0,5-2,6
Coriomnionită	7	1,4	0,4-2,4
Traumatisme accidentale	6	1,2	0,2-2,1

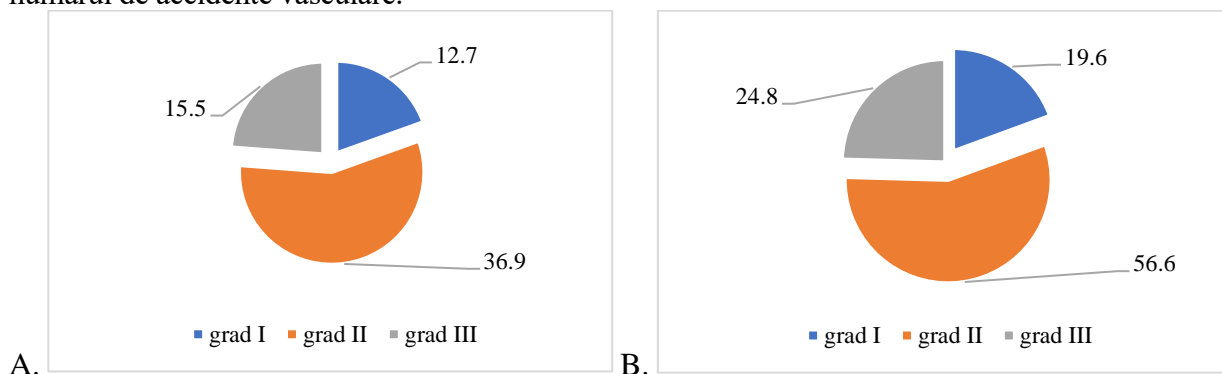
Notă: IUU – infecții intrauterine, HTA – hipertensiune arterială.

În cadrul studiului actual, mai mulți factori de risc au contribuit la dezvoltarea AVCI, prin influența antecedentelor perinatale. Astfel unui copil îi revin aproximativ 1,3-1,4 antecedente: în lotul retrospectiv îi revin 1,2 antecedente, iar unui copil din lotul prospectiv – 1,5 antecedente (Tabelul 2).

**Tabelul 2. Frecvența antecedentelor perinatale în lotul de studiu, abs., %.**

Factori de risc care au influențat în perioada perinatală	Abs.	P, %	95% ÎI
Patologia membranelor fetale	110	21,6	18,0-25,1
Ruptură prematură a membranelor	74	14,5	11,5-17,6
Hipoxie intrauterină	174	34,1	32,0-36,2
Mișcări active în sarcină	18	3,5	1,9-5,1
Deregări ale ritmului cardiac fetal	126	24,7	22,79-26,61
Circulație fetală persistentă și terapia de oxigenare membranară	12	2,35	1,73-3,07
Malpoziții fetale	27	5,3	3,4-7,2
Sarcină gemelară	11	2,2	0,9-3,4
Circulare de cordon ombilical	122	23,9	20,2-27,6
Patologia cordonului ombilical (cordon scurt, lung, hiperspiralat, hipoplastic, cu 2 vase (o arteră și o venă), artera solitară, chisturi a cordonului ombelical, înnodat)	104	20,4	16,9-23,9
Asfixie la naștere	100	19,6	17,84-21,36
Lichid amniotic meconial	158	31	28,95-33,05
Restricție de creștere intrauterină	68	13,3	11,79-14,81
Naștere supramatură	33	6,5	4,3-8,6
Trombofilie moștenită	2	0,4	0,12-0,68
Policitemia n.n.	2	0,4	0,12-0,68

În lotul total de copii cu AVCI, au avut la naștere hipoxie de diferit grad 332 (65,1%, 95% ÎI [62,99-67,21]) copii. A prevalat hipoxia de gradul II – 188 (36,86%; 95% ÎI [34,76-39,04]) cazuri din lotul total de studiu, sau 56,62% (95% ÎI [53,88-59,32]) din cei cu hipoxie. Cea de gradul III s-a întâlnit în 79 (15,49% (95% ÎI [13,9-17,1]) cazuri, 23,79% (95% ÎI [21,46-26,14]) din contul celor cu hipoxie (Figura 3.3). Devine evident faptul că hipoxia deseori este responsabilă de apariția AVCI, astfel că cea de grad mediu-sever și sever a fost confirmată în majoritatea cazurilor de AVCI la copiii nou-născuți explică necesitatea efectuării la acest lot de copii a măsurilor de profilaxie și tratament preventiv pentru a reduce numărul de accidente vasculare.



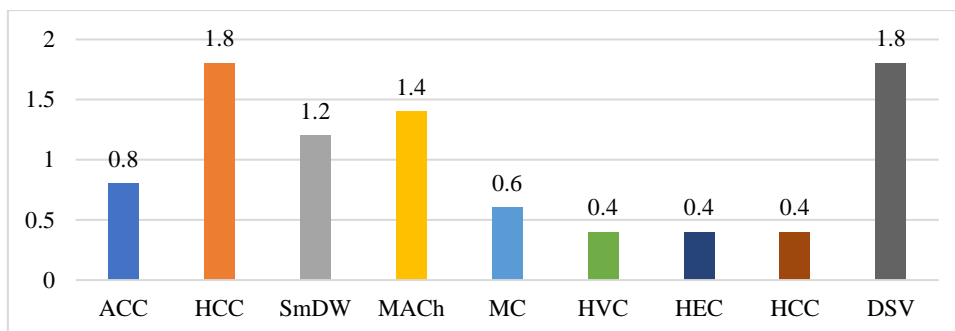
**Fig. 4. Structura hipoxiei la naștere în funcție de gradul de severitate în lotul total de studiu (A) și în lotul de copii născuți cu hipoxie (B), (%).**

Nou-născuții prezentau la naștere mai multe semne de afectare cerebrală, sugestive pentru diagnosticul de AVCI, dar și pentru alte boli. Printre diagnozele suspectate cităm următoarele, expuse în tabelul de mai jos (Tabelul 3).

**Tabelul 3. Frecvența diagnozelor puse în discuție la naștere în lotul de studiu, abs., %.**

Diagnoze	Abs.	P, %	95% ÎI
Tulburări de tonus muscular	288	56,5	52,2-60,8
- cu hipertonus	155	53,8	50,86-56,74
- cu hipotonie	133	46,2	43,26-49,14
Ischemie cerebrală neonatală	94	18,4	16,68-20,12
Leziune cerebrală	274	53,7	49,4-58,1
- hipoxică	174	63,5	60,59-66,41
- anoxică	100	36,5	33,59-38,41
EHIP	174	34,1	30,0-38,2
Convulsiile nou-născutului	84	16,5	13,3-19,7
Iritabilitatea cerebrală a nou-născutului	31	6,1	4,0-8,2
Coma nou-născutului	29	5,7	3,7-7,7
Chist periventricular dobândit al nou-născutului	25	4,9	3,0-6,8
Leucomalacie cerebrală neonatală	18	3,5	1,9-5,1
Chefahematom	17	3,3	1,8-4,9
Edem cerebral	16	3,1	1,6-4,7
Tulburări metabolice	8	1,6	0,5-2,6
Tulburare cerebrală a nou-născutului fără precizare	2	0,4	0,0-0,9
Sindrom Down suspectat	2	0,4	0,0-0,9

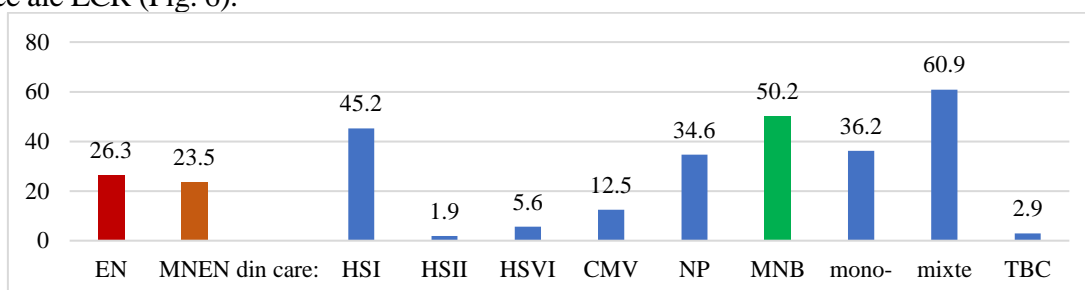
Examinările prin imagistică cerebrală au identificat prezența anomaliilor de dezvoltare ale creierului la 44 copiii incluși în studiu (8,6%; 95% ÎI [7,36-9,84]) cazuri (Fig. 5). Malformațiile creierului deseori pot fi responsabile de dezvoltarea AVC, dintre cele depistate la copiii din studiul nostru cităm sindromul Dandy-Walker, malformația Arnold Chiari, hidrocefalia congenitală.



Notă. ACC – agenezia corpului calozum, HCC – hipogenizia corpului calozum, SmDW – sindromul Dandy-Walker, MACH – malformația Arnold Chiari, MC – microcefalia congenitală, HVC – hipogenizia simplă a viermisului cerebelos, HEC – hipogenizia emisferelor cerebeloase, HCC – hidrocefalie congenitală, DSV – dilatarea sistemului ventricular.

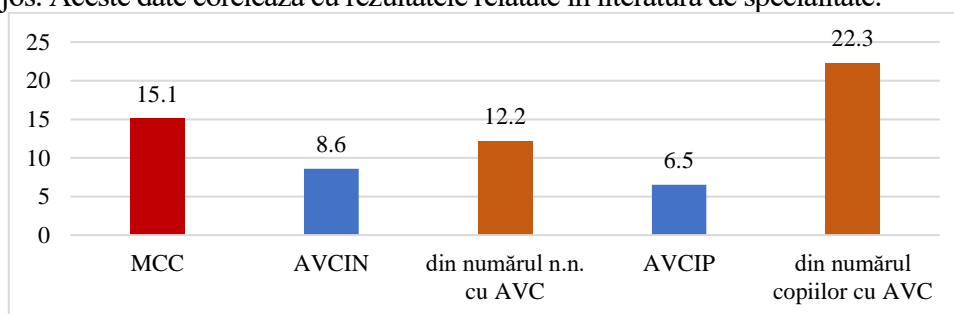
**Fig. 5. Anomaliile de dezvoltare ale creierului depistate la copiii cu AVCI (%).**

Cauzele encefalitelor virale în studiu au fost depistate în 32,5% cazuri. Acestea au fost provocate de virusul HS de tipul I (47 cazuri), HS tipul II (2 cazuri), HS tipul VI (6 cazuri), CMV (13 cazuri). În restul 34,6% cazuri virusul n-a fost identificat, iar diagnosticul a fost apreciat doar în baza modificărilor specifice ale LCR (Fig. 6).



**Fig. 6. Tipul germeului patogen în neuroinfecțiile copiilor cu accident vascular cerebral ischemic în lotul de studiu (%).**

În perioada de n.n. s-au confirmat cu AVCI, cauzat de MCC - 44 copii, iar cu AVCIP – 33 copii (Fig. 7). Din totalul nou-născuților diagnosticați cu AVCIN, în 12,2% din cazuri AVCI a fost cauzat de MCC, iar în cazul AVCIP – 22,3%. Frecvența AVCIN și a celui pediatic, din lotul total de studiu, este redată în figura de mai jos. Aceste date corelează cu rezultatele relatate în literatura de specialitate.



Notă. MCC – malformații congenitale de cord, n.n. – nou-născut, AVCIN – accident vascular cerebral ischemic neonatal, AVCIP – accident vascular cerebral ischemic pediatic, AVC – accident vascular cerebral.

**Fig. 7. Frecvența MCC și al accidentului vascular cerebral ischemic întâlnit la acești copii în funcție de vârstă la copiii în lotul total de studiu (510 copii), și la lotul cu AVCIN și AVCIP, (%).**

Astfel, etiologia AVCIN poate fi dependentă de cauze relaționate cu patologia maternă, patologia sarcinii, cea a fătului și a nașterii copilului. S-a constatat că una dintre cele mai frecvente cauze ale AVCIN este hipoxia intrauterină cronică (45,9%; 95%ÎI [43,28-48,52]), urmată de infecțiile SNC (40,9; 95%ÎI [38,32-43,48]), MCC (12,2%; 95%ÎI [10,48-13,92]), policitemie (0,5%; 95%ÎI [0,21-0,99]), homocisteinuria ereditară (0,25%; 95%ÎI [0,02-0,58]) și trombocitopenie ereditară (0,25%; 95%ÎI [0,02-0,58]), care duc la o modificare patologică a funcției metabolice și circulatorii a creierului.

Etiologia AVCIN poate fi dependentă de unele componente relaționate cu patologia maternă, patologia sarcinii, cea a fătului și a nașterii copilului (Tabelul 4).

**Tabelul 4. Cauzele AVCI în lotul de copii nou născuți, abs., %.**

Cauzele AVCI	Nr. Abs.	%, 95CI
Suferință hipoxic-ischemică perinatală	166	45,9; 95%ÎI [43,28-48,52]
Infecții ale SNC	148	40,9; 95%ÎI [38,32-43,48]
MCC	44	12,2; 95%ÎI [10,48-13,92]
Policitemie	2	0,5; 95%ÎI [0,21-0,99]
Homocisteinuria ereditară	1	0,25; 95%ÎI [0,02-0,58]
Trombocitopenie ereditară	1	0,25; 95%ÎI [0,02-0,58]
TOTAL:	362	100

Prin analiză comparată am constatat că una dintre cele mai frecvente cauze ale AVCIN este hipoxia intrauterină cronică, care duce la o modificare patologică a funcției metabolice și respiratorii a placentei. Modificările la nivelul placentei se produc adesea sub influența infecțiilor acute și cronice, a tulburărilor circulației fetoplacentare și a altor complicații din perioada perinatală, care conduc la o alimentare insuficientă cu oxigen a structurilor creierului și, în consecință, la apariția focarelor ischemice cerebrale la făt și nou-născut. Gestoza târzie a sarcinii poate fi deasemenea un factor etiologic important ca și patologiele sarcinii și nașterii (anomaliile placentei și cordonului ombilical, infecțiile, oligo-, polihidroamnios etc.), patologiele fătului și nou-născutului (bolile hematologice, tulburările metabolice congenitale, etc.).

**Tabelul 5. Factorii de risc potential, asociați cu AVCI perinatal**

Factori materni	Factori fetal / neonatali	Factori nespecificați
Infertilitate și tratamentul acesteea	Suferință hipoxică a fătului și nou-născutului	Sexul copilului – masculin
Afecțiuni autoimune materne și sindromul antifosfolipidic	Circulație fetală persistentă și terapia de oxigenare membranară	
Patologia placentei	Infecțiile fetale/neonatale și meningitele	
Preeclampsia	Patologia cardiacă congenitală	
Eclampsia	Restricția de creștere intrauterină	
Coriomnionita	Policitemia fetală/neonatală	
Ruptura veche de membrane (mai mult de 24 ore)	Trombofilie ereditară	

Factorii determinanți ai AVCI întâlniți la copiii din studiul realizat de noi, în lotul total de studiu, sunt expuși în tabelul de mai jos (Tabelul 6).

**Tabelul 6. Cauzele AVCI la copii în lotul total de studiu, abs., %**

Cauzele AVCI	Nr. Abs.	%, 95CI
Infecții ale SNC	209	41; 95%ÎI [38,82-43,18]
Suferință hipoxic-ischemică perinatală	166	32,5; 95%ÎI [30,43-34,57]
Malformații congenitale de cord	77	15,1%; 95%ÎI [12,0-18,2]
Malformații ale SNC cu risc de AVC	15	2,9; 95%ÎI [2,15-3,65]
Sindroame genetice	12	2,4; 95%ÎI [1,73-3,07]
Tulburări dobândite de coagulabilitate	6	1,2; 95%ÎI [0,72-1,68]
Policitemie	4	0,8; 95%ÎI [0,41-1,19]
Vasculopatii	4	0,8; 95%ÎI [0,41-1,19]
Trombocitopenie	3	0,6; 95%ÎI [0,26-0,94]
Trombofilie moștenită	2	0,4; 95%ÎI [0,12-0,68]
Hiperhomocisteinemie dobândită	2	0,4; 95%ÎI [0,12-0,68]
Trauma craniocerebrală în anamneză	2	0,4; 95%ÎI [0,12-0,68]
Factori oncologici	3	0,6; 95%ÎI [0,26-0,94]
Etiologie nedeterminată	5	1,0; 95%ÎI [6,56-1,44]
TOTAL:	510	100

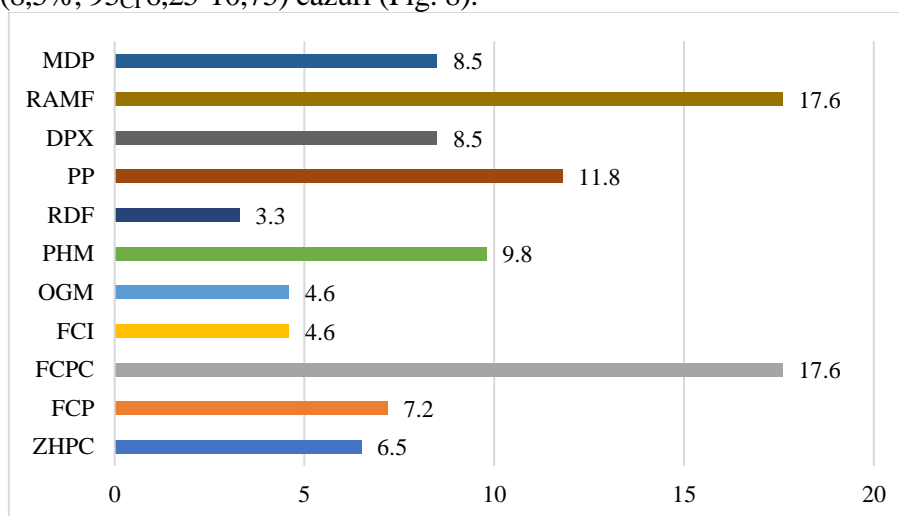


Astfel, având în vedere rezultatele studiului realizat pe parcursul anilor 2010-2020 în Clinica de Neurologie Pediatrică a Departamentului *Pediatrie* al USMF *Nicolae Testemițanu*, concluzionăm că AVCI se întâlnește cu predominanță în lotul de copii n.n., iar factorii de risc potențial asociați cu AVCI sunt determinați de patologia infecțioasă, cea perinatală, patologia cardiacă, anomaliile encefalului, bolile genetice și alte cauze întâlnite destul de rar (în ordine descrescândă).

### 3.3. Rolul consultului medico-genetic în profilaxia accidentului vascular cerebral ischemic perinatal la femeile însărcinate din grupul cu risc sporit și suportul medico-psihologic al copilului și familiei

Profilaxia AVCI la copii trebuie realizată în cadrul consultului medico-genetic cu calcularea riscului pentru boală și elaborarea algoritmilor de conduită pentru familiile cu pericol de naștere a unui copil cu AVCI. Profilaxia patologiilor fetale în timpul sarcinii se realizează la nivel populațional prin intermediul tehnologiilor de diagnostic prenatal (DP) neinvaziv (ultrasonografia fătului, screeningul biochimic) și invaziv (amniocenteza, biopsia de vilozități coriale, etc.).

Datele ultrasonografice sugestive pentru dezvoltarea unui AVCP care au fost evaluate sunt: zone hiperecogene în parenchimul cerebral – 10 (6,5%, 95CI 4,5-8,5) cazuri, formațiuni chistice în zona periventriculară – 11 (7,2%, 95CI 5,11-9,29), formațiuni chistice în plexul coroid – 27 (17,6%, 95CI 14,52-20,68), focare cerebrale nespecificate, posibil ischemice – 7 (4,6%, 95CI 2,91-6,29) cazuri, oligoamnios – 7 (4,6%, 95CI 2,91-6,29), polihidramnios – 15 (9,8%, 95CI 7,4-12,2), retard de dezvoltare fetal – 5 (3,3%, 95CI 1,86-4,74), prezentație pelviană – 18 (11,8%, 95CI 9,2-14,4) cazuri, duplex – 13 (8,5%, 95CI 6,25-10,75), reducerea activității motorii a fătului – 27 (17,6%, 95CI 14,52-20,68), micșorarea dimensiunii placentei – 13 (8,5%, 95CI 6,25-10,75) cazuri (Fig. 8).

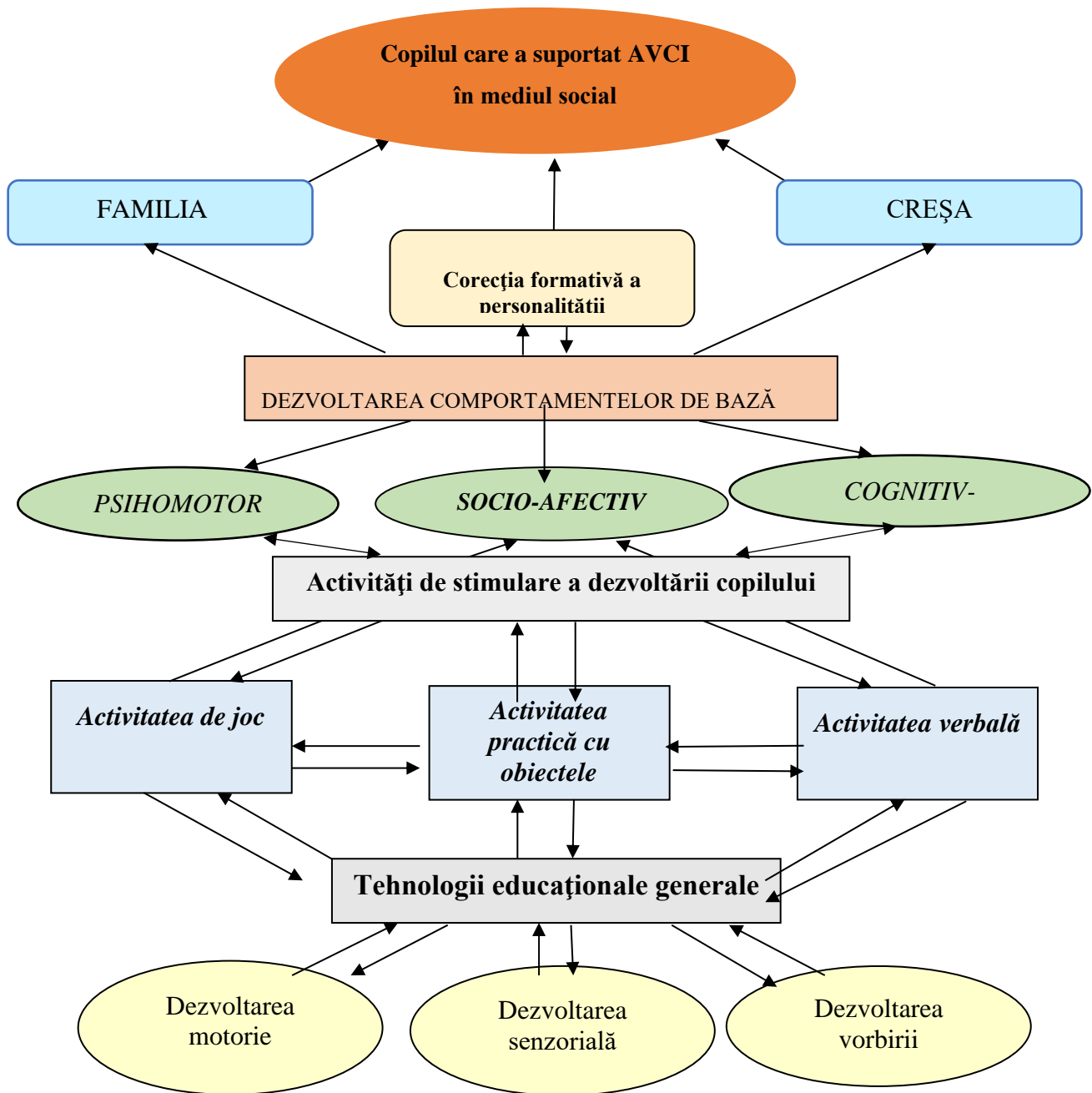


Notă. ZHPC – zone hiperecogene în parenchimul cerebral, FCP – formațiuni chistice în zona periventriculară, FCPC – formațiuni chistice în plexul coroidal, FCI – focare cerebrale nespecificate, posibil ischemice, OGM – oligoamnios, PHM – polihidramnios, RDF – retard de dezvoltare fetal, PP – prezentație pelviană, DPX – duplex, RAMF – reducerea activității motorii a fătului, MDP – micșorarea dimensiunii placentei.

**Fig. 8. Rezultate neurosonografice fetale sugestive pentru AVCI perinatal, %**

Consilierea genetică a femeii însărcinate reprezintă unul din dezideratele fundamentale care stă la baza profilaxiei patologiei perinatale a creierului, printre care și a AVCI perinatal, dar și a celui pediatric. Această componentă a consultului medico-genetic permite depistarea patologiilor sarcinii, a celor genetice și malformative fetale care pot condiționa apariția patologiilor perinatale ale creierului. Totodată, în cadrul DP pot fi depistate unele manifestări ecografice sugestive pentru patologiile, care pot fi monitorizate și gestionate pe parcursul sarcinii, pentru a preveni apariția altor probleme cerebrale.

Astfel, consultul medico-genetic a femeii însărcinate cuprinde trei obiective de bază: (1) depistarea femeilor gravide cu risc sporit pentru patologia fetală; (2) efectuarea DP în cazul în care există indicații; (3) consilierea genetică a familiei cu risc înalt.



**Fig. 9. Modelul utilizării resurselor psihopedagogice de recuperare a copiilor care au suportat AVCI**

Examinarea nou-născutului prin consiliere medico-genetică a fost efectuată pentru confirmarea diagnozei finale după naștere prin examenul clinic al copilului, pentru excluderea unor anomalii congenitale ale cordului sau ale altor organe, a unor infecții intrauterine sau nespecifice și a altor patologii, printre care și a celor genetice. Sunt recomandate următoarele evaluări: examinarea fenotipică a aspectului capului, feței și corpului n.n. în plan general, examenul somatic pe organe și sisteme, evaluarea țintită a abilităților motorii și neuropsihice, pentru evidențierea unor semne minore evocatoare de unele boli sau sindroame. Evaluarea repetată a copilului în cadrul consiliului medico-genetic este necesară în caz de incertitudine a diagnosticului inițial.

Programul de reabilitare a copilului după un AVCI trebuie să fie bine organizat, cu suport de asistență medicală, psihologică și psihopedagogică. Intervenția medicamentoasă trebuie să fie efectuată în conformitate cu indicațiile individuale ale pacientului, în funcție de bolile cronice diagnosticate, după caz, și consecințele post-AVCI, în concordanță cu protocoalele clinice existente.

Astfel, reabilitarea unui copil cu consecințe după un AVCI este posibilă doar atunci când abordarea acestei probleme este privită sub aspectul medico-social.

Utilizarea resurselor psihopedagogice de recuperare a copilului după AVCI se bazează pe trei axe fundamentale, vizând în final dezvoltarea comportamentelor: I– socioafectivă, II – cognitiv-verbală, III – psihomotorie, fiecare diferențiată pe trei nivele: 1) elaborarea tehnologiilor educaționale generale; 2) amplificarea activităților de stimulare a dezvoltării copiilor; 3) dezvoltarea comportamentelor psihice de bază. Scopul final al selectării și implementării resurselor de recuperare a copiilor după AVCI este ameliorarea proceselor psihologice în cadrul strategiilor complexe de stimulare. Resursele de recuperare se completează reciproc, iar studierea particularităților de neurodezvoltare ale copiilor cu vârsta de până la trei ani reflectă date despre rezultatele obținute în cadrul tratamentelor de corecție și corectitudinea strategiilor de tratament aplicate.

Relațiile binevoitoare cu specialiștii și suportul din partea părinților au un rol determinant în educația copilului, în dezvoltarea motricității și altor abilități afectate la copilul după AVCI. Incluziunea timpurie a copilului cu probleme de sănătate în grupul de dezvoltare conform vârstei, precum și a părinților acestuia în categoria părinților cu astfel de copii, reduce încordarea psihologică dominantă în familiile copiilor vizați.

**Tabelul 7. Resurse de recuperare al copilului cu AVCI**

Tipurile de Intervenție		
Medicale	Psihologice	Pedagogice
1. medico-genetice	1. psihoterapeutice	1. psihocorecționale
2. profilactice	2. psihogenetice	2. educațional-formative
3. terapeutice	3. psihometrice	3. instructiv-distractive
4. paliative		
5. chirurgicale		

În tabelul de mai sus sunt etapizate resursele de recuperare propuse pentru intervenții asupra copilului care a suportat AVCI.

#### **4. CARACTERISTICA MANIFESTĂRILOR CLINICE, IMAGISTICE ȘI IMUNOLOGICE ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII**

##### **4.1. Manifestările clinice ale accidentului vascular cerebral la copii**

Studiul manifestărilor clinice ale AVCI la copii la diferite vârste reprezintă un compartiment important al acestui domeniu. Studiul manifestărilor respective în copilărie a fost realizat pe baza datelor colectate retrospectiv din 402 fișe ale copiilor internați cu AVCI în secțiile de neurologie ale IMSP IMC și IMSP SCM nr. 1 pe parcursul anilor 2010–2016 și pe baza datelor prospective colectate de la 108 copii cu AVCI pe parcursul anilor 2017–2020. S-a decis de a efectua o analiză complexă a manifestărilor clinice obținute din datele retro- și prospective pentru a obține rezultate statistice autentice. Analiza efectuată a permis aprecierea simptomelor sugestive ale AVCI la copiii cercetați din diferite categorii de vârstă. Cazurile de AVCI s-au diagnosticat la nou-născuți – 362 (71%, 95<sub>CI</sub> 68,99-73,01), iar 148 (29%, 95<sub>CI</sub> 26,99-31,01) copii au suferit AVCI după vârsta de 28 de zile postnatal. Printre copiii cu AVCI neonatal, 242 (66,9%; 95 CI 64,43-69,37) erau băieți, iar 120 (33,1%; 95 CI 30,63-35,57) – fetițe.

Analiza manifestărilor clinice ale AVCI a demonstrat că acestea diferă de cele atestate la copii de alte vârste, caracterizându-se prin mai multe simptome generalizate (Tabelul 8), relaționate cu particularitățile de dezvoltare a sistemului nervos, specifice acestei vârste. Diferențierea condițiilor care caracterizează AVCI prenatal și perinatal, dar și manifestările clinice, în acest sens, poate fi un lucru dificil, astfel încât unii autori grupează aceste două perioade într-o singură categorie.

**Tabelul 8. Manifestările clinice ale AVCI la nou-născut (n=362), (abs., %)**

Simptome clinice	Abs.	P±ES (%)	95CI	P
Accese epileptice:	321	88,7	87,03-90,37	0,001
crize motorii focale cu implicarea unei extremități	211	65,7	63,05-68,35	
Accese de apnee	185	51,1	48,47-53,73	0,001
Afectarea stării de conștiență	269	74,3	72,0-76,6	0,001
Tulburări motorii generalizate (hipotonie)	243	67,1	64,63-69,57	0,001
Tremor	169	46,7	44,08-49,32	0,05
Necesitatea resuscitării	142	39,2	36,63-41,77	0,05
Irascibilitate	99	27,3	24,96-29,64	0,05
Starbism convergent	93	25,7	23,4-28,0	0,05

Prezența unei asocieri de simptome clinice la vârsta de n.n. determină rezultate semnificative de regresie logistică. Rezultatele analizei prin modelarea relației dintre o mulțime de variabile clinice independente și o variabilă dependentă dihotomică au permis evidențierea celor mai importante simptome sugestive pentru diagnosticul de AVCIN. Astfel, simptomele clinice sugestive pentru AVCI la n.n. sunt: crizele epileptice ( $p=0,000$ ;  $RR=5.118$ ), afectarea stării de conștiență ( $p=0,006$ ;  $RR=2.909$ ), tulburările motorii generalizate ( $p=0,004$ ;  $RR=3.963$ ), accesele de apnee ( $p=0,002$ ;  $RR=2.861$ ).

Rezultatele examenului neurologic bazat pe particularitățile de vârstă ale copilului, debutul bolii, simptomele clinice și datele imagistice sugerează rezultate semnificative de regresie logistică. Iar rezultatele analizei prin modelarea relației dintre o mulțime de variabile independente și o variabilă dependentă dihotomică au permis evidențierea celor mai importante simptome sugestive pentru diagnosticul de AVCIP în funcție de vârsta copilului:

1. La copilul cu vârsta între 28 de zile și 1 an: scăderea forței la nivelul unei jumătăți a corpului ( $p=0,000$ ;  $OR=4.324$ ), utilizarea preferențială a unei mâini ( $p=0,004$ ;  $RR=8.588$ ), crize epileptice focale ( $p=0,006$ ;  $RR=3.377$ ), tulburări de conștiență ( $p=0,003$ ;  $RR=1.143$ ).
2. La copilul între 1 și 3 ani: scăderea forței într-un hemicorp ( $p=0,003$ ;  $RR=3.438$ ), afectarea focală a mișcării ( $p=0,002$ ;  $RR=1.178$ ); crize epileptice focale ( $p=0,000$ ;  $RR=3.348$ ), tulburări de vorbire ( $p=0,004$ ;  $RR=4.163$ ), agitație psihomotorie ( $p=0,003$ ;  $RR=1.114$ ), tulburări de conștiență ( $p=0,001$ ;  $RR=1.043$ ).
3. La copilul mai mare de trei ani: hemipareză ( $p=0,004$ ;  $RR=1.153$ ), cefalee ( $p=0,001$ ;  $RR=3.159$ ), tulburări senzoriale ( $p=0,003$ ;  $RR=3.156$ ), agitație psihomotorie ( $p=0,002$ ;  $RR=2.341$ ); crize epileptice focale ( $p=0,000$ ;  $RR=4.365$ ).

Din cei 108 de copii examinați, 82 (75,9%; 95%ÎI [71,79-80,01]) au prezentat deficit motor, 45 (41,7%; 95%ÎI [36,96-46,44]) – convulsii, 19 (17,6%; 95%ÎI [13,94-21,26]) – tulburări de conștiență. Totodată, din toți acești copii, 87 (80,6%; 95%ÎI [76,79-84,41]) s-au prezentat cu un AVCI unilateral, iar la 77 (71,3%; 95%ÎI [66,95-75,65]) au fost depistate semne de afectare a teritoriului circulației arterei cerebrale medii. Am apreciat gradul de suferință după fișa de sinteză Amiel-Tison și Gosselin (rezultatele au fost clasificate după cum este redat în tabelul 4.6) și după scala PedNIHSS. Media apreciată conform scalei PedNIHSS a constituit 7,8 puncte, variind între 0 și 17 puncte. După cum se vede din tabel, rezultatele statistice redade prin testele calculate ( $\chi^2=13,923$ ,  $gl=4$  și  $p<0,01$ ) au fost semnificative. Rezultatele obținute în urma calculului au permis recunoașterea formelor cu severitate ușoară până la moderată ale AVCI la majoritatea pacienților – 89 (82,4%; 95%ÎI [78,74-86,06]) cazuri.

**Tabelul 9. Manifestări clinice ale AVC la copilul de vârstă mică (n=148), (abs., %)**

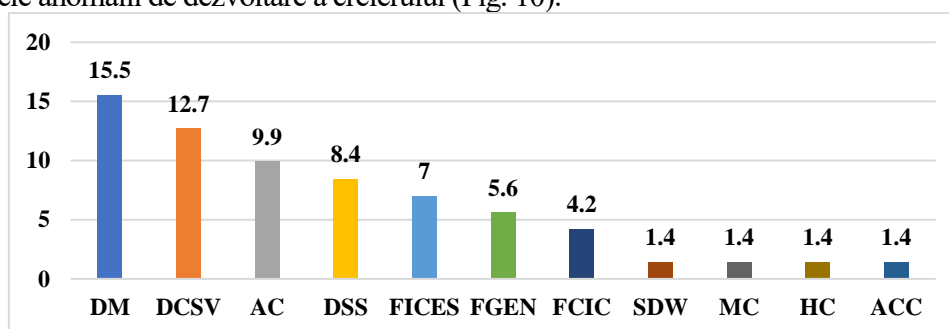
Simptome clinice	Abs.	P±ES (%)	95 <sub>CI</sub>	P
<b>Vârsta: 28 de zile – 1 an (n=57)</b>				
Deficite neurologice focale:	41	71,9	65,95-77,85	0,001
- scăderea forței la nivelul unei jumătăți a corpului	15	36,6	29,08-44,12	
- utilizarea preferențială a unei mâini	11	26,8	19,88-33,72	
- crisparea pumnului	8	19,5	13,31-25,69	
- crisparea piciorului	7	17,1	11,22-22,98	
Crize epileptice	39	68,4	62,24-74,56	0,001
- focale	31	79,5	73,03-85,97	
- generalizate	8	20,5	14,03-26,97	
Tulburări de conștiință	37	64,9	58,58-71,22	0,001
Agitație psihomotorie	20	35,1	28,78-41,42	
Tulburări respiratorii	18	31,6	25,44-37,76	0,05
<b>Vârsta: 1 – 3 ani (n=52)</b>				
Deficite neurologice focale:	43	82,7	77,45-87,95	0,001
- hemipareză	4	9,3	4,87-13,73	
- afectarea focală a mișcării	15	34,9	27,63-42,14	
- scăderea forței într-un hemicorp	24	55,8	48,23-63,37	
Crize epileptice	34	65,4	58,8-72,0	0,001
- focale	27	79,4	72,47-86,33	
- generalizate	7	20,6	13,67-27,53	
Tulburări de vorbire	33	63,5	56,82-70,18	0,001
Agitație psihomotorie	27	51,9	44,97-58,83	0,001
Tulburări de conștiință	25	48,1	41,17-55,03	0,01
Tulburări de coordonare	17	32,3	26,19-39,21	0,05
Tremur	16	30,8	24,4-37,2	0,05
Nistagmus	11	21,2	15,54-26,86	0,05
Tulburări de vedere	7	13,5	8,77-18,23	0,1
Tulburări de respirație	6	11,5	7,07-15,93	0,1
Vărsături	4	7,7	4,0-11,4	0,1
<b>Vârsta: copii mai mari de 3 ani (n=39)</b>				
Deficite neurologice focale:	37	94,9	91,37-98,43	0,001
- hemiplegie	6	16,2	10,14-22,26	
- hemipareză	31	83,8	77,74-89,86	
Cefalee	25	64,1	56,42-71,78	
Agitație psihomotorie	20	51,3	43,3-59,3	
Crize epileptice focale	18	46,2	38,22-54,18	0,001
Tulburări de conștiință	16	41,0	33,12-48,88	0,01
Ataxie	11	28,2	20,99-35,41	0,05
Nistagmus	10	25,6	18,61-32,59	0,05
Vertij	8	20,5	14,03-26,97	0,1
Hemianopsie completă / parțială	7	17,9	11,75-24,05	
Tulburări de vorbire (dizartrie, afazie)	7	17,9	11,75-24,05	0,1

**Tabelul 10. Rezultatele evaluării după Amiel-Tison și Gosselin și scala pedNIHSS în perioada acută a AVCI la copii (abs., p,  $\chi^2$ )**

Gradul de manifestare a AVCI	Perioada acută a AVCI			p
	Abs.	P, %	Î 95%	
Gravitate ușoară	22	20,4	16,54-24,28	$\chi^2=13,923$ ; gl=4; p<0,01
Forma moderat-ușoară	34	31,5	27,03-35,97	
Gravitate medie	33	30,6	26,17-35,03	
Forma gravă	10	9,3	6,51-12,09	
Forma foarte gravă	9	8,3	5,64-10,96	

#### 4.2. Aspecte imagistice ale accidentului vascular cerebral din copilărie

Pe lângă hipodensitățile cerebrale, prin intermediul examenului CT la copiii n.n. au fost determinate și alte modificări cerebrale: deficit de mielinizare (n=11; 15,5%; 95% Î [11,21-19,79]), dilatarea congenitală a sistemului ventricular (n=9; 12,7%; 95% Î [8,75-16,65]), atrofie corticală cu diverse localizări (n=7; 9,9%; 95% Î [6,36-13,44]), dilatarea spațiilor subarahnoidiene (n=6; 8,5%; 95% Î [5,2-11,8]), focare gliopendimare nespecifice (n=4; 5,6%; 95% Î [2,86-8,32]), focare intracerebrale cu extindere subcorticală (n=5; 7,0%; 95% Î [3,96-10,04]), formațiuni chistice intracerebrale (n=3; 4,2%; 95% Î [1,81-6,59]) etc., precum și unele anomalii de dezvoltare a creierului (Fig. 10).



Notă: DM – deficit de mielinizare, DCSV – dilatarea congenitală a sistemului ventricular, AC – atrofie corticală, DSS – dilatarea spațiilor subarahnoidiene, FICES – focare intracerebrale cu extindere subcorticală, FGEN – focare gliopendimale nespecifice, FCIC – formațiuni chistice intracerebrale, SDW – Sm Dandy Walker, MC – microcefalia congenitală, HC – hidrocefalia congenitală, ACC – agenezia de corp calos.

**Fig. 10. Unele modificări depistate la examinarea prin CT cerebrală la n.n. din studiu (fără hipodensități), (%).**

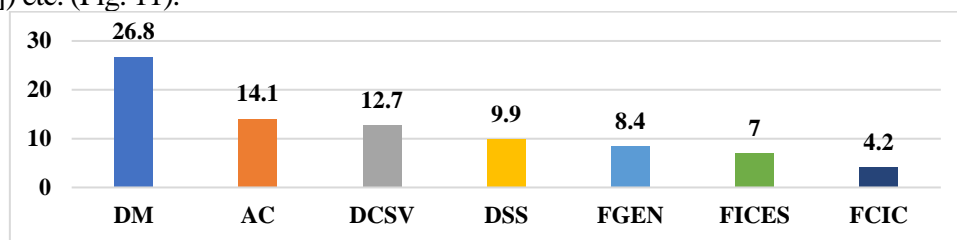
În continuare se prezintă modificările imagistice depistate la examenul prin RMN cerebrală în funcție de dimensiunile focarului ischemic. La n.n., examenul imagistic inițial a fost efectuat, în majoritatea cazurilor, în prima săptămână, în cadrul apariției simptomelor de boală (Tabelul 11).

**Tabelul 11. Modificările depistate la examinarea prin RMN cerebrală în perioada acută a AVCI la n.n. (abs., %)**

Modificări imagistice	AVCI acut			P
	Abs.	P, %	Î 95%	
Leziuni ischemice acute milimetrice (0,5×1,0 cm)	4	5,6	2,86-8,34	$\chi^2=15,8$ ; 95; gl=4; p<0,01
Leziuni ischemice acute de dimensiuni mici (1,0×3,0 cm)	18	25,4	20,24-30,56	
Leziuni ischemice de dimensiuni medii (3×5,0 cm)	37	52,1	46,17-58,03	
Leziuni ischemice de dimensiuni mari (encefalomalacie sau porencefalie)	8	11,3	7,55-15,05	
Leziuni ischemice mari cu encefalomalacie difuză și leziuni distructiv-necrotice ischemice	4	5,6	2,86-8,34	

La examenul prin RMN cerebrală, pe lângă focarele ischemice, la unii copii n.n. au fost depistate și alte tipuri de modificări care, posibil, au constituit o cauză a AVCI sau au agravat evoluția acestei boli. Printre astfel de modificări, cităm: deficit de mielinizare (n=19; 26,8%; 95% Î [21,55-32,05]), dilatarea congenitală a sistemului ventricular (n=9; 12,7%; 95% Î [8,75-16,65]), atrofie corticală cu diverse localizări și de diferit grad (n=10; 14,1%; 95% Î [9,97-18,23]), dilatarea spațiilor subarahnoidiene (n=7; 9,9%; 95% Î [6,36-

13,44]), focare gliependimare nespecifice (n=6; 8,5%; 95% Î [5,2-11,8]), focare intracerebrale nespecifice cu extindere subcorticală (n=5; 7,0%; 95% Î [3,96-10,04]), formațiuni chistice intracerebrale (n=3; 4,2%; 95% Î [1,81-6,59]) etc. (Fig. 11).



Notă. DM – deficit de mielinizare, AC – atrofie corticală, DCSV – dilatare congenitală a sistemului ventricular, DSS – dilatarea spațiilor subarahnoidiene, FGEN – focare gliependimare nespecifice, FICES – focare intracerebrale cu extindere subcorticală nespecifice, FCIC – formațiuni chistice intracerebrale.

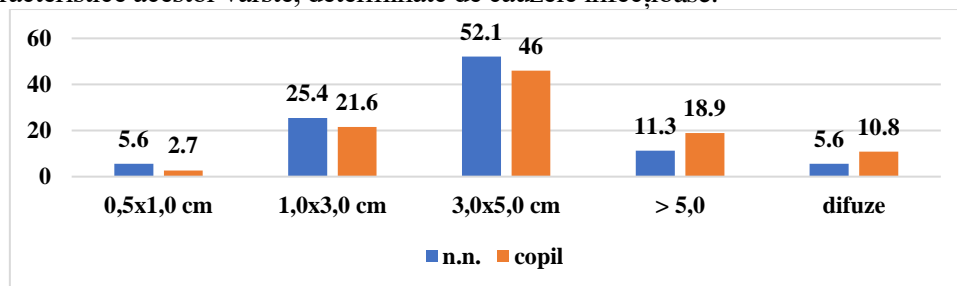
**Fig. 11. Alte modificări decât cele ischemice, depistate la examinarea prin RMN cerebrală, asociate AVCI la n.n. (%)**

Deoarece examenul prin CT cerebrală nu a fost suficient pentru stabilirea diagnozei, dar ne-a ajutat să eliminăm temerile privitor la prezența unui AVC hemoragic, proces tumoral etc., a urmat evaluarea imagistică prin RMN cerebrală, care a fost efectuată la toți cei 37 (34,3%; 95% Î [29,73-38,87]) de copii cu suspectare de AVCI, în perioada acută a bolii. În toate cazurile examinate au fost depistate leziuni ischemice cu diferite dimensiuni, marcate prin prezența unui semnal hipointens în regimul T1 și hiperintens – în T2 (Tabelul 12). Au prevalat leziunile ischemice de dimensiuni medii – 46% cazuri, cele de dimensiuni mici sau mari - într-un număr redus de cazuri – 24,3% și, 29,7%.

**Tabelul 12. Modificările depistate la examinarea prin RMN cerebrală în perioada acută a AVCI la copii cu vârsta 28 zile – 18 ani (abs., %)**

Modificări imagistice	AVCI acut			P
	Abs.	P, %	Î 95%	
Leziuni ischemice acute milimetrice (0,5x1,0 cm)	1	2,7	0,03-5,37	$\chi^2=13,685$ ; gl=4; p<0,01
Leziuni ischemice acute de dimensiuni mici (1,0x3,0 cm)	8	21,6	14,83-28,37	
Leziuni ischemice de dimensiuni medii (3x5,0 cm)	17	46	37,71-54,09	
Leziuni ischemice de dimensiuni mari (encefalomalacie sau porencefalie)	7	18,9	12,46-25,34	
Leziuni ischemice mari cu encefalomalacie difuză și leziuni distructiv-necrotice ischemice	4	10,8	5,7-15,9	

Distribuția focarelor ischemice în funcție de dimensiuni în lotul total de studii, în cadrul studiului prospectiv, este redată în Fig. 12. Observăm că cel mai frecvent tip de leziuni ischemice depistate sunt cele cu dimensiuni medii, cu o ușoară predominare în lotul de n.n., însă focarele de dimensiuni mari au prevalat în lotul de copii mai mari de 28 zile, în special la sugari și la cei de vârstă mică. Acest fapt este condiționat de etiologiile caracteristice acestor vârste, determinate de cauzele infecțioase.

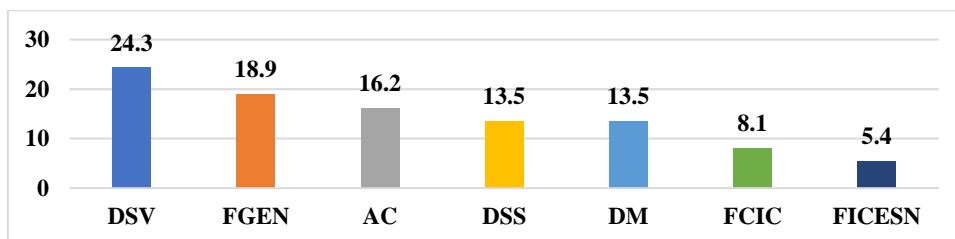


Notă. N.n. – nou născut, 0,5x1,0 cm – focare ischemice milimetrice, 1,0x3,0 cm – focare ischemice de dimensiuni mici, 3,0x5,0 cm – focare ischemice de dimensiuni medii, >5,0 cm – focare ischemice de dimensiuni mari, difuze – ficare ischemice mari cu encefalomalacie difuză și leziuni distructiv-necrotice ischemice.

**Fig. 12. Distribuția leziunilor ischemice depistate la examinarea prin RMN cerebrală în funcție de dimensiunile focarului și vârsta pacientului (abs., %)**

La unii copii, pe lângă focare ischemice, au fost găsite și alte tipuri de modificări care, posibil, au fost prezente până la apariția AVCI sau au determinat declanșarea bolii. Printre astfel de modificări, cităm:

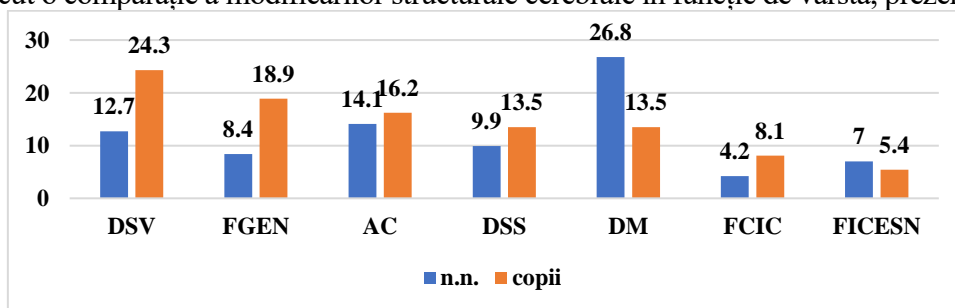
deficit de mielinizare (n=5; 13,5%; 95% ÎI [7,88-19,12]), dilatarea sistemului ventricular (n=9; 24,3%; 95% ÎI [17,25-31,35]), atrofie corticală cu diverse localizări și de diferit grad (n=6; 16,2%; 95% ÎI [10,14-22,26]), dilatarea spațiilor subarahnoidiene (n=5; 13,5%; 95% ÎI [7,88-19,12]), focare glioependimare nespecifice de diverse dimensiuni (n=7; 18,9%; 95% ÎI [12,46-25,34]), focare nespecifice intracerebrale cu extindere subcorticală (n=2; 5,4%; 95% ÎI [1,68-9,12]), formațiuni chistice intracerebrale (n=3; 8,1%; 95% ÎI [3,61-12,59]) etc., precum și unele anomalii de dezvoltare a creierului (Fig. 13). Astfel de modificări, în unele cazuri combinate, au fost depistate preponderent în lotul sugariilor și al copiilor de vârstă mică.



*Notă.* DSV – dilatarea sistemului ventricular, FGEN – focare glioependimare nespecifice, AC – atrofie corticală, DSS – dilatarea spațiilor subarahnoidiene, DM – deficit de mielinizare, FCIC – formațiuni chistice intracerebrale, FICESN – focare intracerebrale cu extindere subcorticală nespecifice.

**Fig. 13. Alte modificări depistate la examinarea prin RMN cerebrală asociate AVCI la copiii cu vârsta între 28 zile și 18 ani (%)**

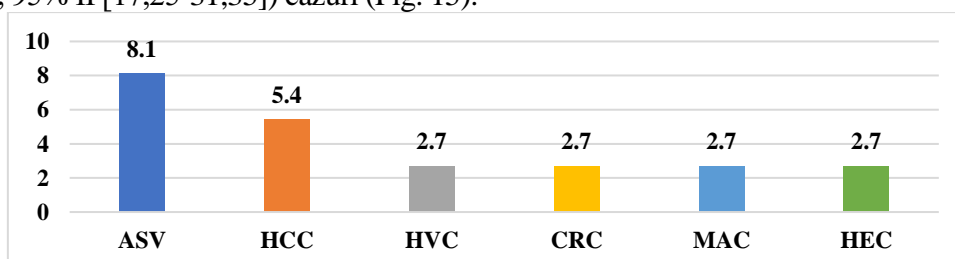
Am făcut o comparație a modificărilor structurale cerebrale în funcție de vârstă, prezentată în Fig.14.



*Notă.* DSV – dilatarea sistemului ventricular, FGEN – focare glioependimare nespecifice, AC – atrofie corticală, DSS – dilatarea spațiilor subarahnoidiene, DM – deficit de mielinizare, FCIC – formațiuni chistice intracerebrale, FICESN – focare intracerebrale cu extindere subcorticală nespecifice.

**Fig. 14. Alte modificări depistate la examinarea prin RMN cerebrală, asociate AVCI la copiii de diferite vârste (%)**

Mai jos sunt prezentate unele anomalii de dezvoltare ale creierului întâlnite la copilul cu AVCI, precum: anomalia de dezvoltare a sistemului ventricular (n=3; 8,1%; 95% ÎI [3,61-12,59]), hipogenezia de corp calos (n=2; 5,4%; 95% ÎI [1,68-9,12]), hipogenezia vermisului cerebelos, chistul retrocerebelar, malformația Arnold Chiari și hipogenezia emisferelor cerebeloase, fiecare câte 1 caz (2,7%; 95% ÎI [0,03-5,37]). Astfel, anomaliile de dezvoltare ale creierului, depistate la copiii cu AVCI au fost în proporție de 9 (n=9; 24,3%; 95% ÎI [17,25-31,35]) cazuri (Fig. 15).

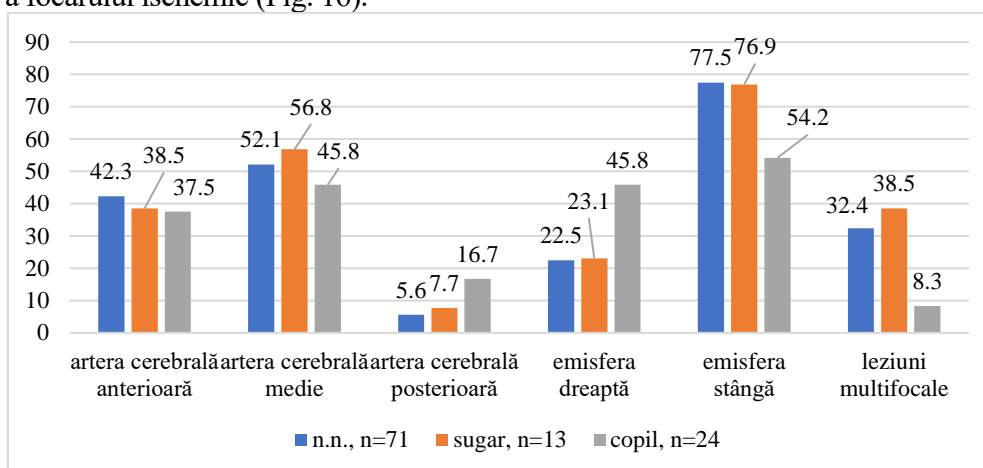


*Notă.* ASV – anomalie de dezvoltare a sistemului ventricular, HCC – hipogenezia corpului calos, HVC – hipogenezia vermisului cerebelos, CRC – chist retrocerebelar, MAC – malformația Arnold Chiari, HEC – hipogenezia emisferelor cerebeloase.

**Fig. 15. Anomalii de dezvoltare ale creierului la copil cu AVCI (examen RMN cerebral (%))**



Am făcut analiza rezultatelor de RMN cerebrală asociate cu vârsta copilului și localizarea topografică a focarului ischemic (Fig. 16).



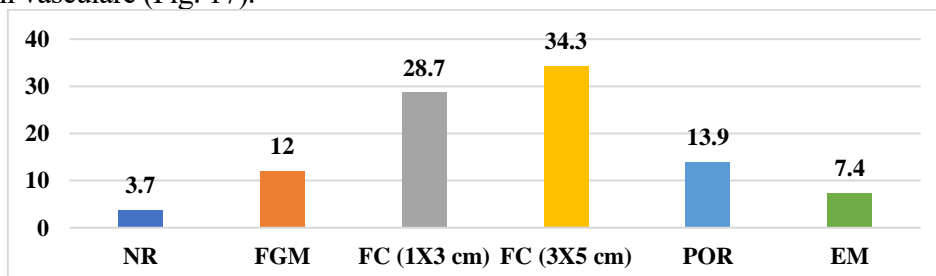
**Fig. 16. Rezultatele examenului prin RMN cerebrală privind la localizarea focarului ischemic în funcție de vârstă și artera implicată la n.n. și copii cu AVCI (%)**

RMN cerebrală a fost efectuată în perioada acută a AVCI și la distanța de șase luni după boală la toți copiii incluși în lotul de studiu prospectiv. Spre deosebire de CT, tablourile prin examene RMN au fost mult mai informative și au permis evaluarea dimensiunilor focarului patologic la distanță, în comparație cu perioada acută a bolii. S-a constatat că modificările ischemice ale țesutului cerebral depistate în perioada acută s-au transformat evolutiv în focare gliotice sau chisturi de diverse dimensiuni, fiind atestată o diferență statistic semnificativă în acest caz (Tabelul 13).

**Tabelul 13. Evoluția dimensiunilor focarelor ischemice depistate la RMN în perioada acută și la distanța de șase luni după AVCI (abs., %)**

Focare ischemice	Perioada acută			La 6 luni distanță			p
	Abs.	P, %	ÎI 95%	Abs.	P, %	ÎI 95%	
Norma	-	-	-	4	3,7	1,88-5,52	$\chi^2=15,895$ ; gl=4; p<0,01
0,5×1,0 cm	5	4,6	2,58-6,62	13	12,0	8,87-15,13	
1,0×3,0 cm	26	24,1	19,99-28,21	31	28,7	24,35-33,05	
3,0×5,0 cm	54	50,0	45,19-54,81	37	34,3	29,73-38,87	
Porencefalie sau encefalomalacie	15	13,9	10,57-17,23	15	13,9	10,57-17,23	
Encefalomalacie difuză	8	7,4	4,88-9,92	8	7,4	4,88-9,92	

Evoluție spre normalitate s-a întâlnit doar în cazul focarelor ischemice foarte mici (3,7%); de asemenea, s-a observat o ușoară reducere a focarelor ischemice de dimensiuni medii în 17 (31,5%) cazuri, posibil pe contul refacerii țesuturilor din penumbra ischemică. Leziunile de dimensiuni mari au suportat o transformare chistică. Angio-CT și angio-RMN s-au aplicat în cazuri excepționale la 8 copii cu presupunere de malformații vasculare (Fig. 17).



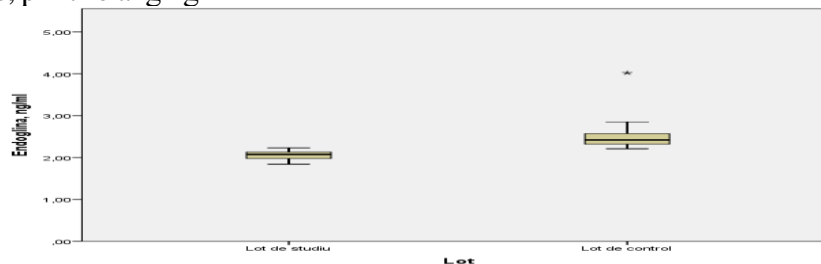
*Notă.* NR – norma, FGM – focare gliotice milimetrice (0,5×1,0 cm), FC (1X3 cm) – formațiuni chistice de dimensiuni mici (1,0×3,0 cm), FC (3X5 cm) – formațiuni chistice de dimensiuni medii (3,0×5,0 cm), POR – chisturi porencefalice mai mari de 5,0 cm, EM – encefalomalacie cu transformare chistică bilaterală.

**Fig 17. Rata procentuală a evoluției dimensiunilor focarelor ischemice la RMN la șase luni distanță după AVCI (%)**

### 4.3. Expresivitatea unor parametri imunoenzimatici în accidentul vascular cerebral ischemic la copii

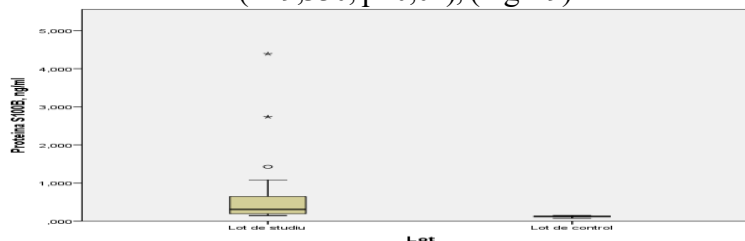
În studiu am apreciat concentrația în sângele periferic a unor markeri imunoenzimatici în AVCI acut la copii, precum: endoglina CD105, factorul vascular endotelial de creștere (VEGF), factorul ciliar neurotrofic (CNTF), proteina S-100B, IL-6, anticorpii antifosfolipidici (APA), pentru a înțelege implicarea lor în mecanismele bolii, determinate de inflamație, angiogeneză etc.

În lotul de studiu, nivelul seric al endoglinei este de  $2,06 \pm 0,012$  ng/ml și nu depășește nivelul de 2,23 ng/ml, pe când în lotul de control valoarea medie este de  $2,51 \pm 0,071$  ng/ml, atingând valori maxime de 4,02 ng/ml (Fig. 18). Din rezultatele obținute rezultă clar că nivelul mediu de endoglină are valori medii mai scăzute statistic semnificativ în lotul de studiu față de lotul de control ( $F=84,812$ ,  $p<0,001$ ). Astfel, scăderea concentrației valorilor serice ale endoglinei CD105 în perioada acută a AVCI la copii sugerează date despre gradul de hipoxie la acești pacienți, iar deficiența CD105 poate afecta procesele de recuperare, în caz de leziuni ischemice cerebrale, printr-o angiogeneză redusă.



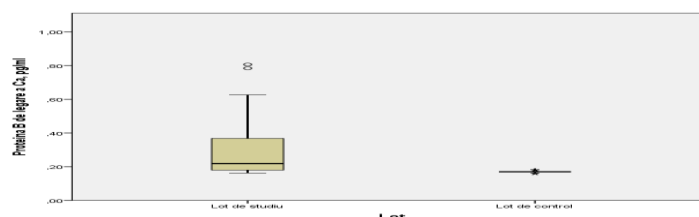
**Fig. 18. Nivelul seric al endoglinei la copiii cu AVCI în comparație cu cei din lotul de control (ng/ml)**

În studiu am determinat că nivelul seric al proteinei S100B crește în valori absolute la pacienți în faza acută a leziunilor cerebrale induse de AVCI. Spre deosebire de endoglină, nivelul proteinei S100B în faza acută este mărit în lotul de studiu versus cel de control. Astfel, în lotul copiilor cu AVCI, valoarea medie a S100B constituie  $0,524 \pm 0,0850$  ng/ml, cu o valoare maximă de 4,390 ng/ml, iar în lotul celor fără AVCI, nivelul mediu al acestei proteine este de  $0,120 \pm 0,0038$  ng/ml, cu o valoare maximă de 0,149 ng/ml, fiind diferență statistic semnificativă între loturi ( $F=9,330$ ,  $p<0,01$ ), (Fig. 19).



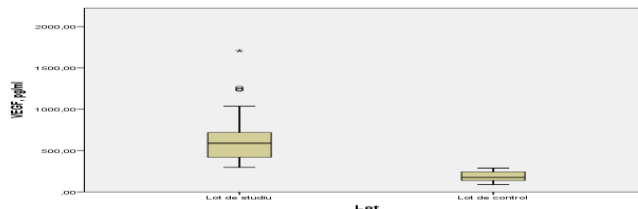
**Fig. 19. Nivelul seric al proteinei S100B în perioada acută a AVCI la copii în comparație cu lotul de control (ng/ml)**

Proteina S100B determinată la distanța de șase luni după AVCI s-a dovedit a fi mai înaltă în lotul de studiu, având un nivel mediu de  $0,30 \pm 0,022$  ng/ml, cu un interval de valori de la 0,16 ng/ml până la 0,81 ng/ml. În lotul de control, nivelele acestei proteine sunt relativ stabile –  $0,17 \pm 0,001$  pg/ml, fără mari oscilații (0,16-0,18 ng/ml). În baza rezultatelor obținute, observăm o diferență statistic semnificativă între loturi ( $F=16,948$ ,  $p<0,001$ ), (Fig. 20).



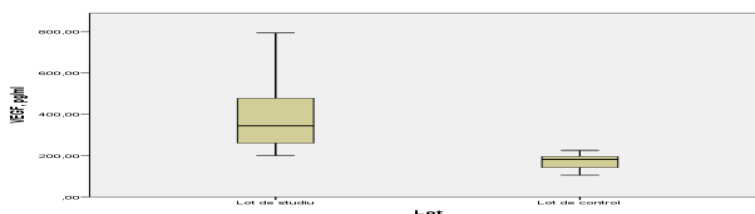
**Fig. 20. Nivelul seric al proteinei S100B în lotul de studiu (la 6 luni distanță după AVCI) și în cel de control (pg/ml)**

În cercetarea efectuată, am stabilit valori serice medii ale VEGF semnificativ majorate în perioada acută a AVCI din copilărie în lotul de studiu –  $613,41 \pm 39,299$  pg/ml, cu valori minime de 296,23 pg/ml până la 1705,81 pg/ml, spre deosebire de lotul de control, în care nivelul mediu al VEGF constituia  $185,50 \pm 12,039$  pg/ml, cu valoare maximă de 287,44 pg/ml, semnificativ mai mică decât nivelul minim al acestui factor apreciat în lotul de studiu. Diferența observată între cele două loturi are valori statistice semnificative ( $F=60,701$ ,  $p<0,001$ ), (Fig. 21).



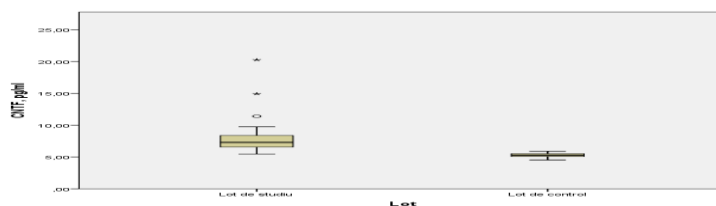
**Fig. 21. Nivelul seric al VEGF în perioada acută a AVCI din copilărie în comparație cu lotul de control (pg/ml)**

La copiii cu AVCI a fost apreciat nivelul seric al VEGF peste șase luni. Valoarea medie a VEGF la șase luni post- AVCI acut în lotul de studiu o depășește de două ori pe cea din lotul de control. Astfel, în lotul de studiu am constatat un nivel mediu al VEGF de  $374,96 \pm 19,506$  pg/ml, cu o valoare maximă de 792,94 pg/ml, iar în lotul de control – o valoare medie de  $170,13 \pm 6,451$  pg/ml, cu valoarea maximă 287,44 pg/ml. Diferența statistic semnificativă ( $F=55,240$ ,  $p<0,001$ ), (Fig. 22).



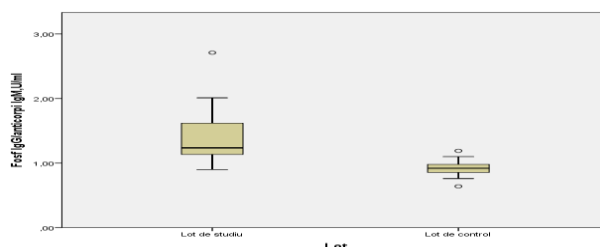
**Fig. 22. Nivelul seric al VEGF la șase luni distanță după AVCI în funcție de lotul de studiu (pg/ml)**

Am determinat CNTF în ser la pacienții cu AVCI acut, depistând valori medii de CNTF –  $7,84 \pm 0,322$  pg/ml, cu o variație foarte largă a intervalului de rezultate: de la 5,46 pg/ml la 20,26 pg/ml. În lotul de control, intervalul rezultatelor este considerabil mai îngust, cuprins între 4,94 pg/ml și 5,90 pg/ml, cu o valoare medie de  $5,29 \pm 0,067$  pg/ml, astfel constatăm o diferență statistic semnificativă între loturi ( $F=32,550$ ,  $p<0,001$ ), (Fig. 23).



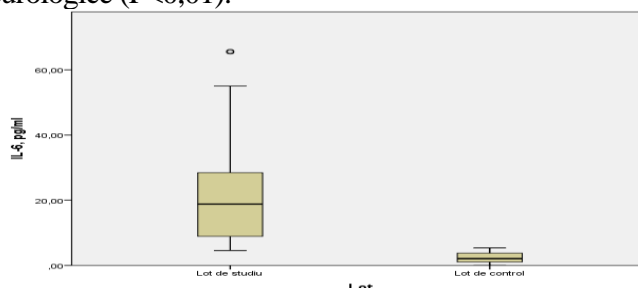
**Fig. 23. Nivelul seric al CNTF în lotul de studiu în comparație cu lotul de control (pg/ml)**

În lotul de studiu s-a înregistrat un nivel mediu al APA de  $1,37 \pm 0,046$  U/ml versus nivelul mediu de  $0,92 \pm 0,021$  U/ml în lotul de control. Deși, aparent, cifrele ce reflectă valorile APA în cele două loturi nu diferă atât de mult, se poate observa o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între acestea ( $F=60,701$ ,  $p<0,001$ ), (Fig. 24).



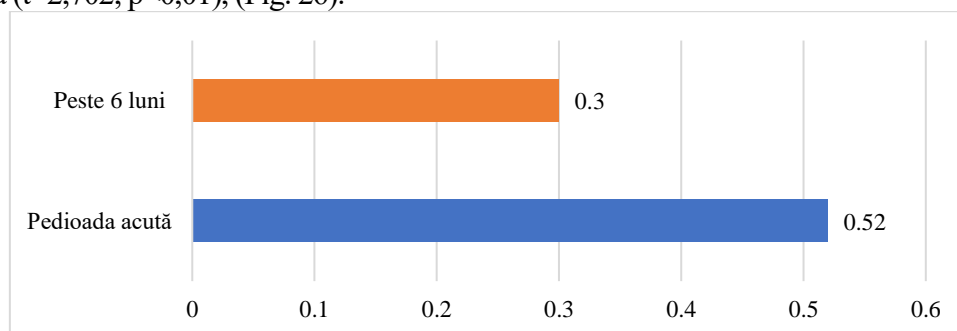
**Fig. 24. Nivelul seric al APA în lotul de studiu și în cel de control (U/ml)**

În studiul realizat s-au constatat niveluri serice înalte ale IL-6, care în lotul de studiu au atins valori medii de  $22,02 \pm 2,143$  pg/ml, variind între 4,58 pg/ml și 65,71 pg/ml. Valoarea medie a IL-6 în lotul de control este de 10 ori mai mică –  $2,38 \pm 0,302$  pg/ml – și oscilează între 0,01 pg/ml și 5,38 pg/ml, atestând astfel o diferență statistic semnificativă ( $F=43,810$ ,  $p<0,001$ ), (Fig. 25). Considerăm că nivelurile serice majorate ale IL-6 în faza acută a AVCI, comparativ cu controalele sănătoase ( $P<0,001$ ), se corelează cu volumul infarctului ( $P<0,004$ ) și cu prognosticul mai puțin favorabil la șase luni după debutul bolii, apreciat prin gradul de manifestare a sechelelor neurologice ( $P<0,01$ ).



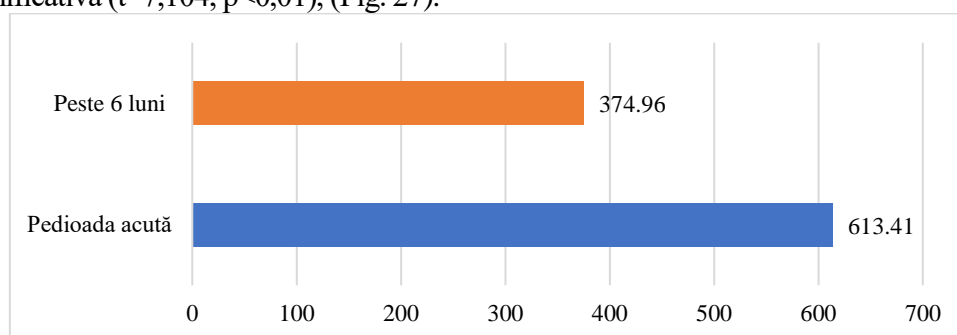
**Fig. 25. Nivelul seric al IL-6 în funcție de lotul de studiu (pg/ml)**

Prin analiza valorilor evolutive ale proteinei S100B la șase luni după AVCI, am determinat o scădere semnificativă a valorilor medii ale acestei citokine proinflamatorii, fapt confirmat printr-o diferență statistic semnificativă ( $t=2,702$ ,  $p<0,01$ ), (Fig. 26).



**Fig. 26. Nivelul seric mediu al proteinei S100B în perioada acută a AVCI la copii și în dinamică (peste șase luni după boală), ng/ml**

La fel ca și în cazul proteinei S100B, nivelul mediu al VEGF evaluat la șase luni după AVCI a scăzut de aproape două ori – de la  $613,41 \pm 39,299$  pg/ml la  $374,96 \pm 19,506$  pg/ml, atestând în dinamică o diferență statistic semnificativă ( $t=7,104$ ,  $p<0,01$ ), (Fig. 27).



**Fig. 27. Nivelul seric mediu al VEGF la șase luni după AVCI la copii (pg/ml)**

Așadar, IL-6, VEGF, CNTF, proteina S100B, endoglina CD105 și APA au o implicare importantă în promovarea mecanismelor ce caracterizează AVCI la copil, clasându-se printre factorii declanșatori ai neuroinflamației și dezintegrării barierei hematoencefalice, mecanisme care în continuare provoacă dereglarea angiogenezei în focarul ischemic cerebral. Valorile serice ale IL-6, VEGF, CNTF, S100B, CD105, APA se prezintă ca markeri importanți ai AVCI la copil, care pot fi determinați în sângele periferic, totodată reflectă gradul de suferință al țesutului cerebral afectat și prognosticul neurologic pe termen lung.

#### 4.4. Corelații clinico-funcționale, imagistice și imunologice în accidentul vascular cerebral ischemic la copii

Analiza legăturii markerilor de laborator cu gradul de severitate a manifestărilor clinice determinat după punctajul PedNIHSS, a dimensiunilor focarului ischemic în funcție de rezultatele imagistice obținute și anomaliile electrofiziologice, a evidențiat o corelație liniară pozitivă, exprimată prin diferit grad de intensitate între majoritatea indicatorilor investigați, cu excepția endoglinei, în cazul căreia s-a demonstrat o corelație liniară inversă, și a proteinei S100B, raportată la modificările NSG și imagistice prin CT/RMN cerebrală la copil (Tabelul 14).

**Tabelul 14. Analiza corelațională dintre markerii de laborator și rezultatele investigațiilor imagistice în perioada acută a AVCI la copii ( $r_{xy}$ , p)**

Parametri		NSG (la naștere)	EEG	CT	RMN	Scala Amiel Tison (la n.n.) PedNIHSS (la copii mai mari de 3 luni)
VEGF, pg/ml	$r_{xy}$	0,710	0,744	0,761	0,801	0,800
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Proteina S100B, ng/ml	$r_{xy}$	0,228	0,350	0,181	0,326	0,311
	p	0,100	0,010	0,195	0,017	0,023
Endoglina, ng/ml	$r_{xy}$	-0,499	-0,293	-0,427	-0,444	-0,434
	p	0,000	0,033	0,001	0,001	0,001
APA (Fosf IgG/anticorpi IgM, U/ml)	$r_{xy}$	0,496	0,334	0,532	0,552	0,553
	p	0,000	0,015	0,000	0,000	0,000
IL-6, pg/ml	$r_{xy}$	0,761	0,686	0,733	0,881	0,901
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
CNTF, pg/ml	$r_{xy}$	0,644	0,368	0,537	0,543	0,532
	p	0,000	0,007	0,000	0,000	0,000
NSG (la naștere)	$r_{xy}$		0,613	0,825	0,849	0,833
	p		0,000	0,000	0,000	0,000
EEG	$r_{xy}$			0,740	0,767	0,807
	p			0,000	0,000	0,000
CT cerebrală	$r_{xy}$				0,828	0,848
	p				0,000	0,000
RMN cerebrală	$r_{xy}$					0,983
	p					0,000

Analiza corelațională a rezultatelor obținute pentru unii markeri peste șase luni după AVCI, care a inclus markerii de laborator, rezultatele examinărilor clinice și ale investigațiilor imagistice, a arătat o legătură directă puternică între indicatorii studiați, cu excepția proteinei S100B (Tabelul 15). Aceste rezultate ne permit să constatăm că factorii selectați pentru evaluarea stării de sănătate a copiilor care au suferit un AVCI sunt demonstrativi și relevanți.

**Tabelul 15. Analiza corelațională dintre markerii de laborator și rezultatele investigațiilor imagistice peste șase luni după AVCI ( $r_{xy}$ , p)**

Parametri		NSG (la internarea repetată)	EEG	CT	RMN	Scala PedNIHSS
VEGF, pg/ml	$r_{xy}$	0,621	0,644	0,628	0,671	0,678
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Proteina S100B, ng/ml	$r_{xy}$	0,213	0,129	0,207	0,268	0,176
	p	0,126	0,356	0,137	0,052	0,207
NSG (la inrenare)	$r_{xy}$		0,772	0,914	0,845	0,846
	p		0,000	0,000	0,000	0,000
EEG	$r_{xy}$			0,807	0,815	0,876
	p			0,000	0,000	0,000
CT cerebrală	$r_{xy}$				0,871	0,829
	p				0,000	0,000
RMN cerebrală	$r_{xy}$					0,911
	p					0,000

Ca rezultat al analizei variabilelor evaluate în cadrul AVCI la copii, am depistat corelații semnificative între variate modificări ale parametrilor imunoenzimatici și ale celor clinico-paraclinici. În procesul analizei rezultatelor obținute au fost înregistrate niveluri maxime ale VEGF în perioada acută a bolii. Astfel, s-au constatat corelații directe puternice (corelație foarte înaltă) între nivelurile serice ale VEGF și gradul de severitate a bolii, apreciat după punctajul PedNIHSS ( $r_{xy}=0,800$ ), o corelație înaltă cu dimensiunea infarctului (CT –  $r_{xy}=0,761$ , RMN –  $r_{xy}=0,801$ ; cu cât mai mare este volumul infarctului, cu atât mai înalte sunt valorile serice ale acestei proteine), precum și cu manifestările electrofiziologice ( $r_{xy}=0,744$ ), reflectă un risc înalt a convulsiilor la copii cu AVCI.

În procesul de analiză au fost evidențiate diverse asemenea legături reciproce:

- (1) corelație directă foarte înaltă a valorilor IL-6 cu gradul de severitate a bolii ( $r_{xy}=0,901$ ), dimensiunile infarctului ( $r_{xy}=0,881$ ), corelație înaltă cu manifestările electrofiziologice ( $r_{xy}=0,686$ );
- (2) corelație directă rezonabilă a valorilor CNTF cu gradul de severitate a bolii ( $r_{xy}=0,532$ ), dimensiunile infarctului ( $r_{xy}=0,543$ ), corelație slabă cu manifestările electrofiziologice ( $r_{xy}=0,368$ );
- (3) corelație directă rezonabilă a valorilor APA cu gradul de severitate a bolii ( $r_{xy}=0,553$ ), dimensiunile infarctului ( $r_{xy}=0,543$ ), corelație slabă cu manifestările electrofiziologice ( $r_{xy}=0,368$ );
- (4) corelație directă slabă a valorilor proteinei S100B cu gradul de severitate a bolii ( $r_{xy}=0,311$ ), dimensiunile infarctului ( $r_{xy}=0,326$ ), manifestările electrofiziologice ( $r_{xy}=0,350$ );
- (5) corelație inversă rezonabilă a valorilor endoglinei cu gradul de severitate a bolii ( $r_{xy}= -0,434$ ), dimensiunile infarctului ( $r_{xy}= -0,444$ ), corelație slabă cu manifestările electrofiziologice ( $r_{xy}= -0,293$ ).

În studiu, detectarea unei corelații puternice între starea funcțională a pacientului la șase luni după boală și valorile serice crescute ale VEGF la debutul bolii și în dinamică (peste șase luni) a determinat că VEGF este un marker de prognostic. O altă constatare este că bolile concomitente prezente la copiii cu AVCI acut n-au influențat valorile markerilor cercetați și evaluați în circulația periferică. Astfel, unii biomarkeri se pot prezenta în mod specific în leziunile cerebrale la copiii cu AVCI. Prin urmare, nivelurile crescute ale VEGF determinate în circulația periferică la copiii cu AVCI s-au corelat puternic cu dizabilitățile copilului (pareze, paralizii, tulburări de comunicare, epilepsie). VEGF este un marker suficient în predicția prognosticului AVCI la copii și ar putea fi utilizată ca marker ce reflectă prezența leziunii cerebrale, depistat în sângele periferic în timpul producerii AVCI la copil. Așadar, înțelegerea modului în care factorii imunoenzimatici sunt implicați în leziunile ischemice cerebrale ar putea oferi noi oportunități terapeutice pentru îmbunătățirea rezultatelor la copii.

## 5. STUDIUL PROCEDURELOR DE PREDICȚIE SUGESTIVE PENTRU APARIȚIA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII ȘI VALOAREA BIOMARKERILOR IMUNOENZIMATICI

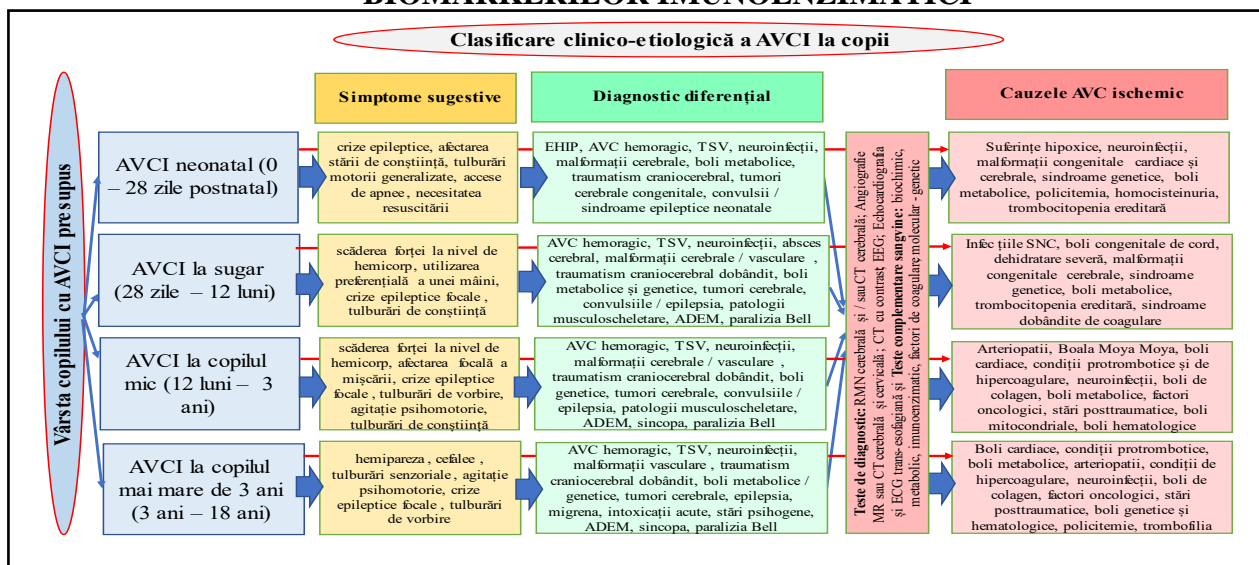
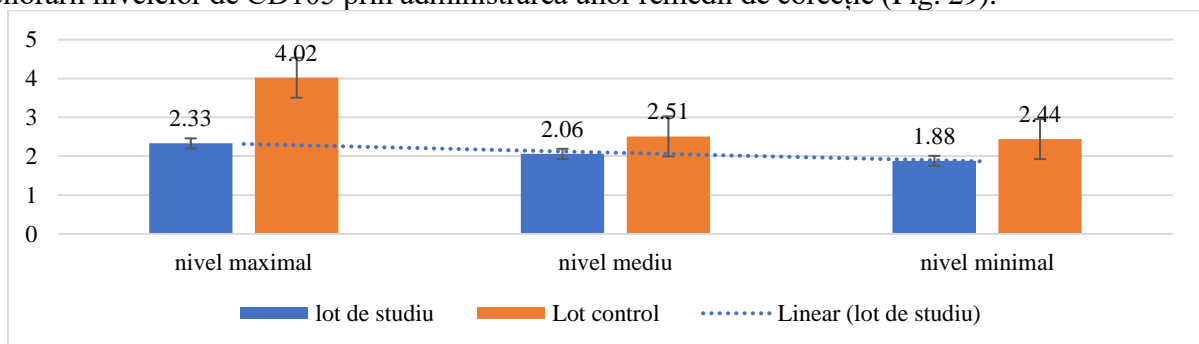


Fig. 28. Clasificarea clinico-etiologicală a AVCI la copilul de vârstă diferită.

## 5.1. Importanța biomarkerilor imunoenzimatici în evoluția accidentului vascular cerebral la copii

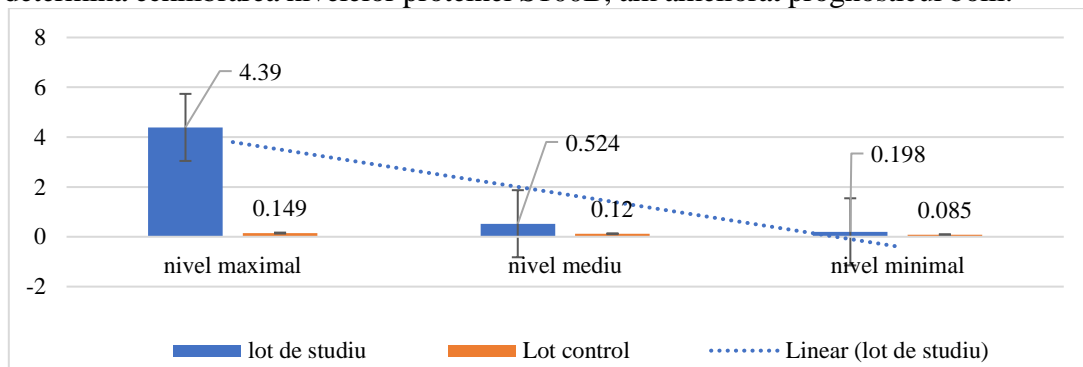
Conform obiectivelor studiului, la pacienții cu AVCI unul din obiective a vizat determinarea riscului apariției AVCI și aprecierea predictorilor bolii la copii de diferite vârste. Astfel, în perioada acută a bolii am determinat concentrația serică a mai multor biomarkeri, printre care: endoglina CD105, proteina S100B, VEGF, CNTF, dar și unii markeri proinflamatori: APA, citokine proinflamatorii (IL-6). De asemenea, la șase luni după accident am determinat repetat nivelul seric al unor biomarkeri precum, VEGF și S100B. Ca valori de referință au fost luate nivelurile serice ale acestor markeri la copiii din lotul de control. O direcție importantă a studiului a fost stabilirea implicării acestor markeri în mecanismele patogenetice ale AVCI, precum și în procesele de recuperare după un AVCI suportat, și corelarea cu rezultatele neurologice la distanță.

Depistarea unor valori serice de ENG scăzute semnificativ la copiii din lotul de studiu, în comparație cu cei din lotul de control (de 1,7 ori a valorilor maxime, de 1,2 ori a valorilor medii și de 1,3 ori a celor minime), ( $F=84,812$ ,  $p<0,001$ ), indică deficitul acestui factor în creier și explică necesitatea ameliorării nivelurilor de CD105 prin administrarea unor remedii de corecție (Fig. 29).



**Fig. 29. Valorile serice ale CD105 la copiii din lotul de studiu în comparație cu cel de control (ng/ml)**

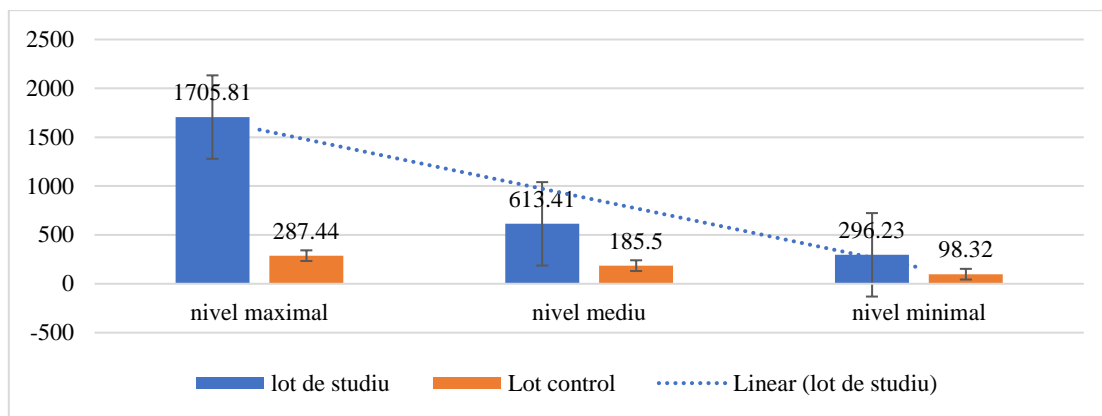
Depistarea unor valori serice de S100B semnificativ mărite la copiii din lotul de studiu, în comparație cu cei din lotul de control ( $F=9,330$ ,  $p<0,01$ ), sugerează eliberarea sa din țesuturile lezate ale creierului în timpul AVCI, ulterior în LCR și circulația periferică, ceea ce explică găsirea unor valori serice înalte la copiii din studiul nostru cu această patologie (Fig. 30). Prin administrarea unor remedii care ar determina echilibrarea nivelurilor proteinei S100B, am ameliorat prognosticul bolii.



**Fig.30. Valorile serice ale S100B la copiii din lotul de studiu în comparație cu cel de control (ng/ml)**

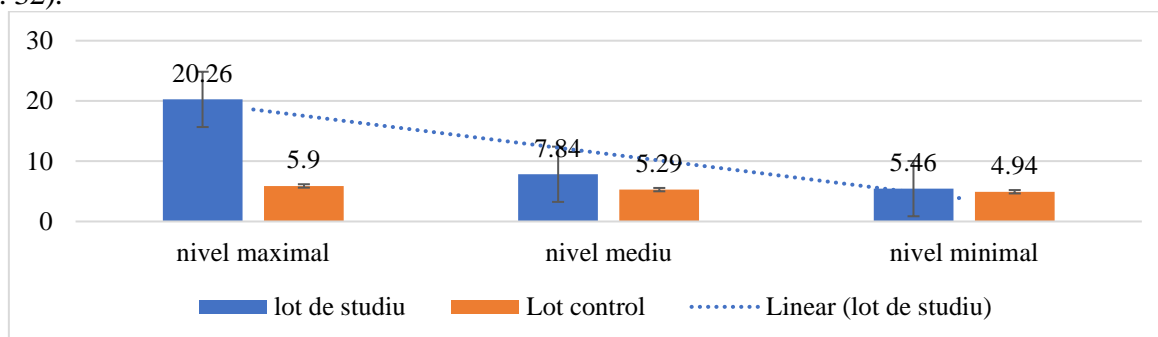
Un alt marker evaluat la copiii cu AVCI a fost cel din familia factorilor de creștere vasculară endotelială (VEGF), cunoscut pentru rolul său în reglarea vascularizării și în procesul de remodelare a vaselor de sânge. Deoarece se cunoaște că VEGF este un regulator al angiogenezei, neuroprotecției și neurogenezei, la fel acesta poate contribui la remodelarea ischemică colaterală, am încercat să apreciem dacă această proteină are un rol de biomarker al AVCI la copii. Urmărim o creștere de aproape șase ori a valorilor VEGF maxime la copiii cu AVCI, în comparație cu lotul de control, de mai mult de trei ori a valorilor medii și a celor minime în loturi ( $F=60,701$ ,  $p<0,001$ ), (Fig. 31).





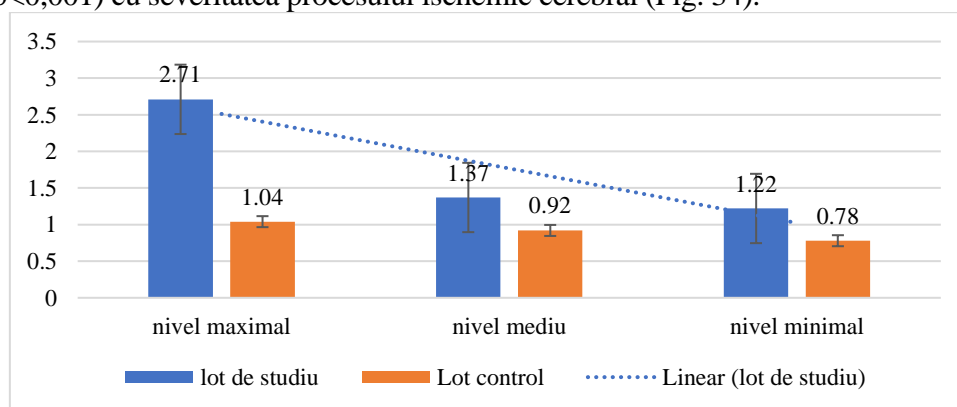
**Fig. 31. Valorile serice ale VEGF la copiii din lotul de studiu în comparație cu cel de control (pg/ml)**

Evaluarea acestui factor a permis depistarea unor niveluri maxime crescute de aproximativ 3,5 ori, a celor medii – de aproximativ 1,5 ori, iar a celor minime – de aproximativ 1,1 ori ( $F=32,550$ ,  $p<0,001$ ), (Fig. 32).



**Fig. 33. Valorile serice ale CNTF la copiii din lotul de studiu în comparație cu cel de control (pg/ml)**

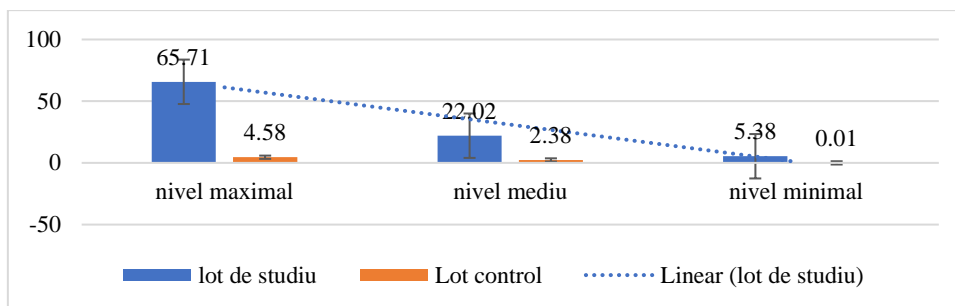
Unele dintre citokinele proinflamatorii – anticorpii antifosfolipidici (APA), markeri ai bolilor autoimune, precum și ai AVCI, sunt asociați cu o stare de hipercoagulabilitate, care poate activa cascadele de coagulare, provocând ischemie cerebrală. APA nu fac parte din anticorpii specifici ai AVCI, însă au un rol important în această boală. La pacienții din studiu, valorile serice majorate ale APA s-au corelat ( $F=60,701$ ,  $p<0,001$ ) cu severitatea procesului ischemic cerebral (Fig. 34).



**Fig. 34. Valorile serice ale APA în lotul de studiu în comparație cu cel de control (U/ml)**

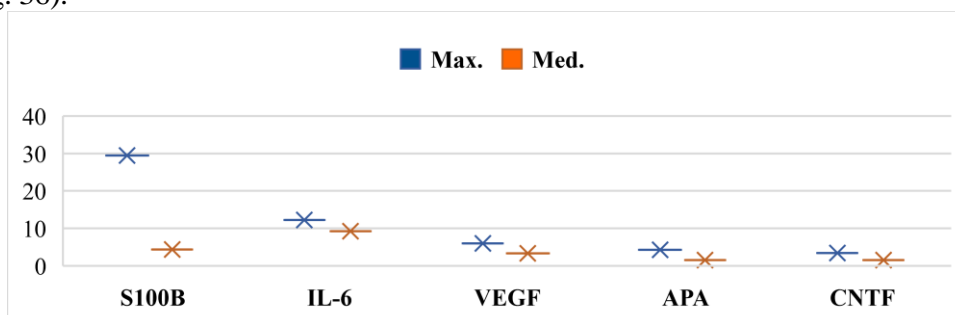
În studiu s-au determinat valori serice maxime ale IL-6, sugestive pentru determinarea severității AVCI. Ca urmare a creșterii nivelului de inflamație produs de celulele inflamatorii, gliale și de neuroni, în paralel crește și nivelul IL-6. În lotul de studiu s-a constatat un nivel mediu al IL-6 de 9,3 ori mai mare în comparație cu lotul de control, un nivel maximal de 14,4 ori și un nivel minim – de câteva sute de ori. Valoarea medie a IL-6 este mai mică, atestând astfel o diferență statistic semnificativă ( $F=43,810$ ,  $p<0,001$ ), (Fig. 35).





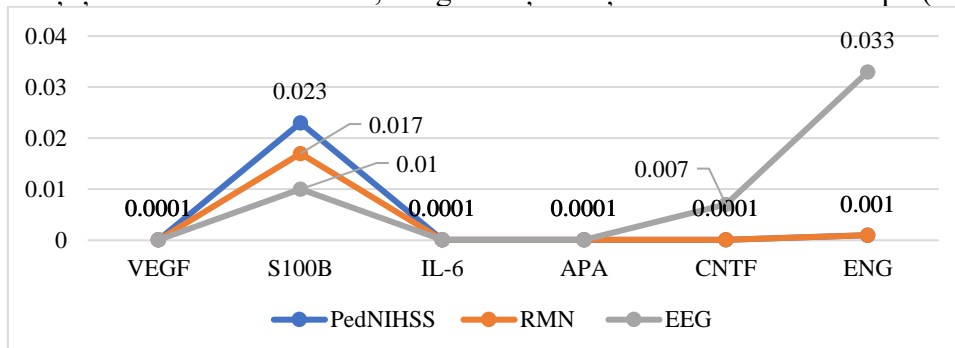
**Fig. 35. Valorile serice ale IL-6 în lotul de studiu în comparație cu cel de control (pg/ml)**

În studiul nostru s-a constatat că valorile serice semnificativ majorate ale S-100B, VEGF, CNTF, APA și IL-6 se corelează statistic direct puternic cu gradul de severitate a AVCI (date expuse mai jos), deci cu cât mai sever este gradul de afectare a SNC, cu atât mai mărite sunt concentrațiile serice ale acestora (Fig. 36).



**Fig. 36. Raportul relativ de creștere a valorilor maxime și a celor medii ale unor biomarkeri ai AVCI în perioada acută a bolii, în comparație cu copiii din lotul de control**

Cu toate acestea, există o legătură statistic semnificativă (dar nu și liniară) între nivelul seric al markerilor studiați și caracteristicile clinice, imagistice și funcționale ale AVCI la copiii (Fig. 37).



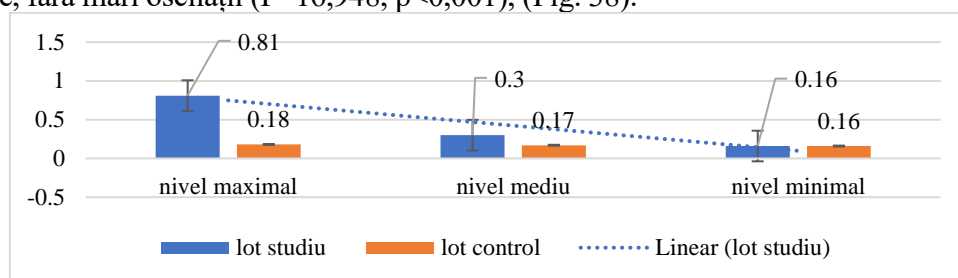
**Fig. 37. Corelațiile (valoarea P<...) dintre unii parametri imunoenzimatici și punctajul PedNIHSS, rezultatele RMN și cele electrofiziologice EEG la copiii cu AVCI acut**

Analiza rezultatelor studiului efectuat argumentează necesitatea examinării prin imagistică (RMN) cerebrală a tuturor copiilor la care se presupune un AVCI. Rezultatele examenului imagistic vor permite determinarea severității AVCI prin calcularea raportului dintre starea pacientului și volumul focarului ischemic. Existența unor corelații între dimensiunile infarctului și rezultatele anormale imunologice ale unor biomarkeri serici, precum proteina S100B, VEGF, CNTF, IL-6 și APA și CD105, demonstrează necesitatea efectuării unor astfel de examinări pentru selectarea tratamentului și modelarea prognosticului pe termen scurt și pe termen lung.

## 5.2. Rolul biomarkerilor imunoenzimatici (proteina S100B și VEGF) în prognosticul tulburărilor neurologice după un accidentul vascular cerebral ischemic la copii

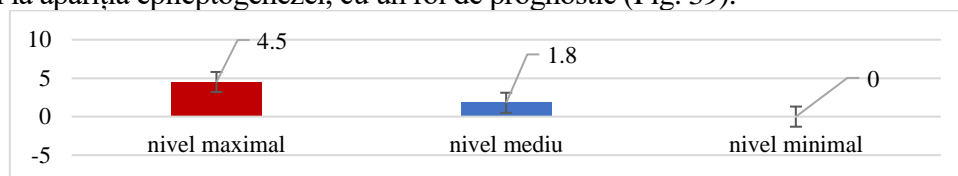
Unii biomarkeri au fost studiați și la distanța de șase luni după AVCI suportat, printre care S100B și VEGF. Proteina S100B, numită și "proteina B de legare a Ca", peste șase luni după boală, s-a dovedit

a fi mai crescută în lotul de studiu, în comparație cu lotul de control, la care nivelele acestei proteine sunt relativ stabile, fără mari oscilații ( $F=16,948$ ,  $p<0,001$ ), (Fig. 38).



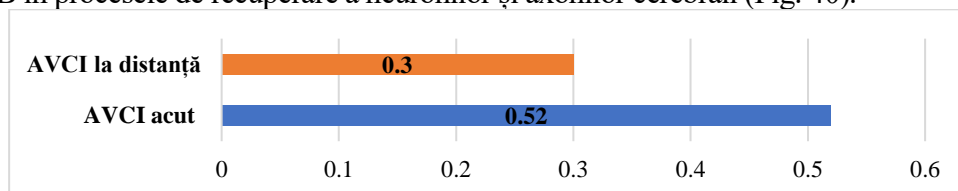
**Fig. 38. Valorile serice ale proteinei S100B peste șase luni după AVCI la copii (ng/ml)**

S-a constatat că la șase luni distanță după AVCI acut, la unii copii care au suportat forme grave de boală, valorile serice ale proteinei S100B s-au majorat de 4,5 ori față de cele depistate la copiii practic sănătoși, la cei cu o formă medie de boală – de 1,8 ori, iar la pacienții cu forma ușoară acestea sunt la nivelul copiilor din lotul de control ( $t=2,702$ ,  $p<0,01$ ). Observăm rata relativă a valorilor serice maximale, medii și minimale ale S100B la șase luni după AVCI acut, în comparație cu lotul de control, la copiii cu forma severă sau medie de boală procesele proinflamatorii nu s-au remediat complet, ceea ce a condus la întârzierea recuperării și la apariția epileptogenezei, cu un rol de prognostic (Fig. 39).



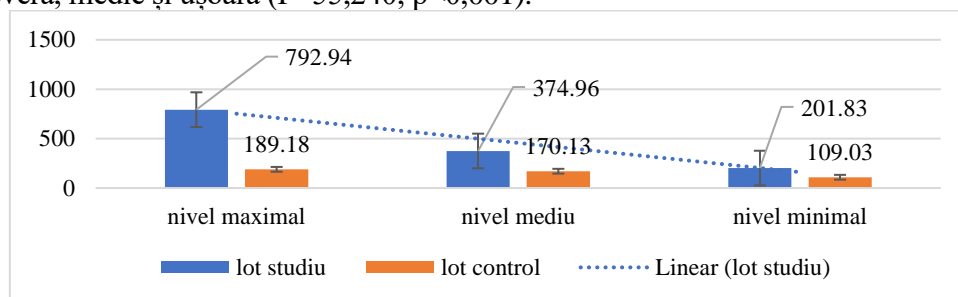
**Fig. 39. Rata relativă a valorilor serice maximale, medii și minimale ale S100B peste șase luni după AVCI acut, calculate în funcție de valorile la copiii practic sănătoși (de câte ori)**

Observăm că valorile serice crescute ale S100B peste șase luni după un AVCI suportat, nu revin la valorile depistate la copiii din lotul de control, însă sunt mai scăzute comparativ cu cele din perioada acută a bolii, ceea ce sugerează necesitatea monitorizării în continuare a focarului ischemic, dar, posibil, și implicarea S100B în procesele de recuperare a neuronilor și axonilor cerebrali (Fig. 40).



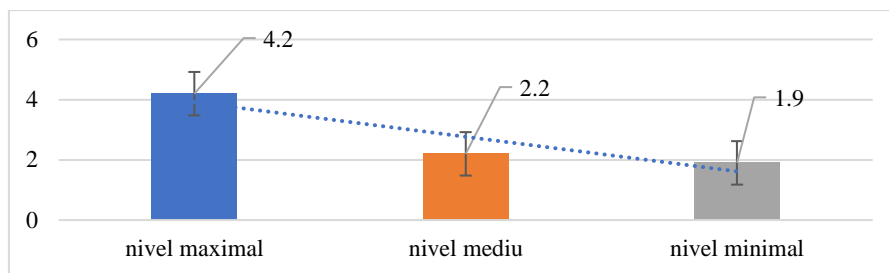
**Fig. 40. Nivelul mediu al proteinei S100B la copiii cu AVCI în perioada acută și la șase luni după boală (ng/ml)**

Un alt biomarker studiat la șase luni după AVCI acut la copii este VEGF. S-au constatat valori maximale, medii și minimale ale VEGF majorate după jumătate de an de boală (Fig. 41), în toate formele de AVCI: severă, medie și ușoară ( $F=55,240$ ,  $p<0,001$ ).



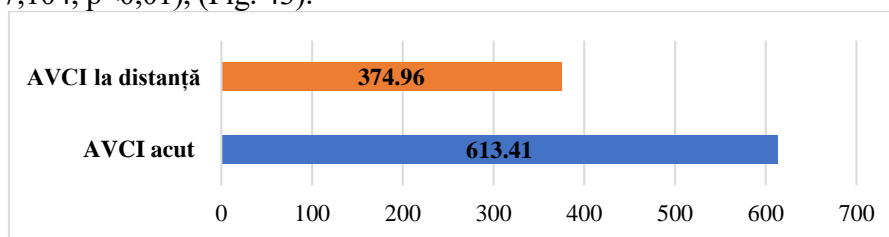
**Fig. 41. Valorile serice ale VEGF peste șase luni după AVCI în lotul de studiu în comparație cu lotul de control (pg/ml)**

Valoarea medie a VEGF, în lotul de studiu, la distanța de șase luni după AVCI, o depășește de două ori pe cea din lotul de control ( $F=55,240$ ,  $p<0,001$ ).



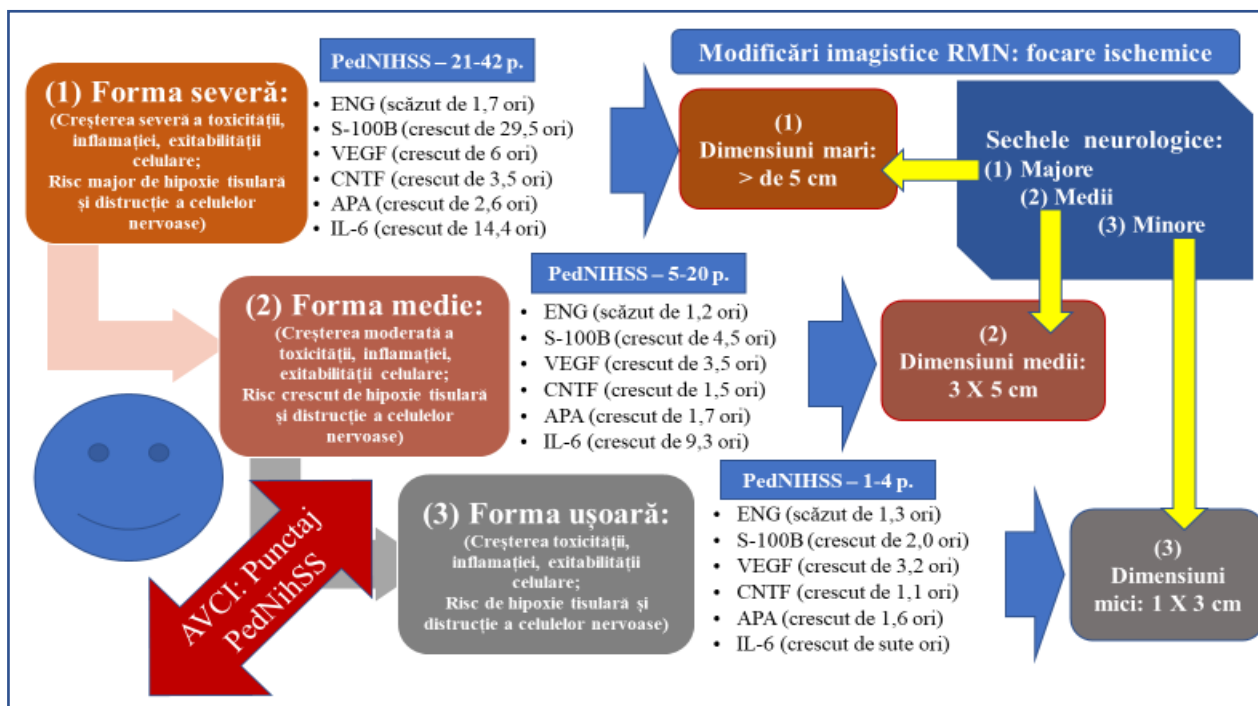
**Fig. 42. Rata relativă a valorilor serice maxime, medii și minime ale VEGF peste șase luni după AVCI acut, calculate în funcție de valorile copiilor practic sănătoși (de câte ori)**

La fel ca și în cazul proteinei S100B, valorile VEGF apreciate la șase luni după AVCI au scăzut, însă nu au revenit la valorile copiilor din lotul de control, atestându-se o diferență statistic semnificativă în dinamică ( $t=7,104$ ,  $p<0,01$ ), (Fig. 43).



**Fig. 43. Nivelul mediu al VEGF la copiii cu AVCI în dinamică (în perioada acută și la distanța de șase luni), pg/ml**

Pacienții cu AVCI cu focare ischemice de dimensiuni mari prezintă deficite neurologice severe, iar valorile biomarkerilor cercetați se exprimă prin modificări esențiale (Fig. 44).

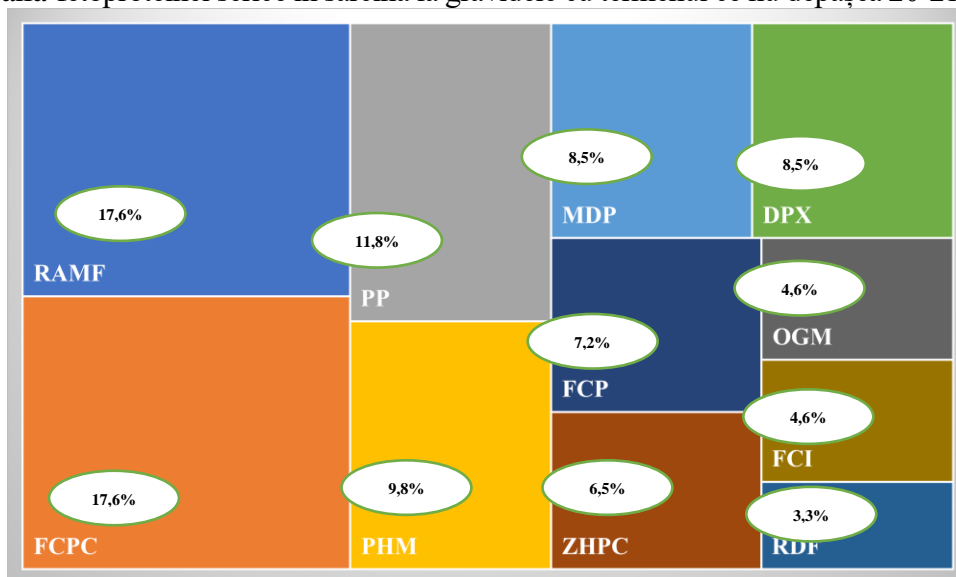


**Fig. 44. Asocieri dintre forma clinică a AVCI, rata relativă de modificare a valorilor serice ale markerilor imunoenzimatici și modificările imagistice relevante.**

Aplicarea testelor cu endoglină, S100B, APA, IL-6, CNTF și VEGF facilitează în mare măsură corectitudinea diagnosticului, determinarea gradului de severitate a bolii și predicția rezultatelor neurologice la distanță. Probabilitatea depistării problemelor neurologice se mărește odată cu creșterea excesivă a valorilor unor parametri și cu scăderea altora, ceea ce presupune efectuarea corecțiilor terapeutice cât mai devreme posibil la toți pacienții la care se presupune un AVCI.

### 5.3. Determinarea riscului apariției AVCI în funcție de vârsta copilului

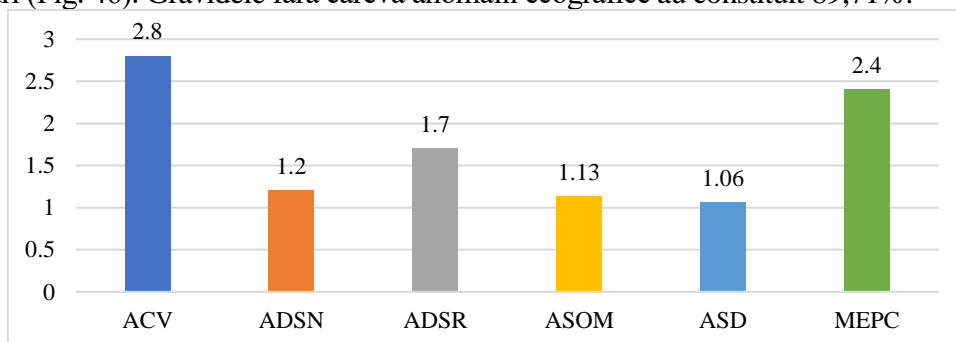
Depistarea la timp a unor semne indirecte sugestive pentru o suferință fetală la examenul ultrasonografic al sarcinii permite efectuarea măsurilor de profilaxie a patologiei fătului, inclusiv AVCIN. Markerii ecografici reprezentați de prezența formațiunilor chistice în zona periventriculară, în plexul coroid și în focare cerebrale nespecificate, sunt posibilele semne ce denotă o posibilă problemă ischemică, în cazul nostru depistate în 45 (29,4%) de cazuri. Toate celelalte semne sugestive pentru o eventuală suferință ce poate determina o ischemie cerebrală de asemenea sunt importante. Diagnosticarea semnelor indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI perinatal a prezentat indicații directe pentru aplicarea metodelor de profilaxie secundară în sarcinile cu risc sporit. Aceste măsuri profilactice au inclus aprecierea nivelului biochimic al alfa-fetoproteinei serice în sarcină la gravidele cu termenul ce nu depășea 20-21 s.a.



Notă. RAMF – reducerea activității motorii a fătului, FCPC – formațiuni chistice în plexul coroid, PP – prezență pelviană, PHM – polihidramnios, MDP – micșorarea dimensiunii placentei, FCP – formațiuni chistice în zona periventriculară, ZHPC – zone hiperecogene în parenchimul cerebral, DPX – duplex, OGM – oligoamnios, FCI – focare cerebrale nespecificate, posibil ischemice, RDF – retard de dezvoltare fetal.

**Fig. 45. Gradul de prezență a unor probleme în sarcină, sugestive pentru suferința fetală cu risc de AVCI perinatal (%)**

La unii feteși, prin examinările prenatale au fost diagnosticate patologii malformative, printre care: anomalii de dezvoltare în sistemul cardiovascular (2,8%), anomalii de dezvoltare a sistemului nervos central (1,2%), urmate de anomalii de dezvoltare în sistemul renal (1,7%), ale sistemului osteomuscular (1,13%), ale sistemului digestiv (1,06%), iar markerii ecografici pentru patologii cromozomiale au fost diagnosticați în 2,4% cazuri (Fig. 46). Gravidele fără careva anomalii ecografice au constituit 89,71%.



Notă. ACV – anomalii cardiovasculare, ADSN – anomalii de dezvoltare ale sistemului nervos, ADSR – anomalii de dezvoltare ale sistemului renal, ADOM – anomalii de dezvoltare ale sistemului osteomuscular, ASD – anomalii de dezvoltare ale sistemului digestiv, MEPC – markeri ecografici pentru patologii cromozomiale.

**Fig. 46. Patologiile malformative la feteșii cu risc pentru AVCI**

Consultul medico-genetic și screening-ul prenatal trebuie efectuate la toate gravidele din grupul de risc pentru AVCI, ecografia fătului fiind considerată o metodă de elecție în vizualizarea anormalităților creierului. În cazuri particulare se recomandă RMN fetală.

#### 5.4. Estimarea unor factori predictivi și elaborarea algoritmilor de conduită ai accidentului vascular cerebral ischemic la copii prin metode matematice

S-a constatat că pacienții cu dimensiuni mari ale focarului ischemic, apreciat imagistic prin RMN cerebrală, prezintă deficite neurologice severe, iar valorile biomarkerilor cercetați sunt modificate esențial. Datele studiului de față denotă că infarctele care implică aproximativ 1/3 din teritoriul ACM (~ 100 ml) sau mai mare, prezintă un grad sever al bolii, totodată și valori crescute ale biomarkerilor cercetați. Acești pacienți au o probabilitate mare pentru rezultate neurologice și vitale nesatisfăcătoare, cum ar fi decesul sau complicațiile neuromotorii și verbale, dacă nu sunt tratați adecvat.

Determinarea riscului pentru apariția AVCI la copil a fost estimată prin prisma analizei unor factori predictivi și elaborarea unor metode matematice de analiză. Modelarea matematică și analiza regresiei logistice permite calcularea riscului pentru apariția AVCI și al prognosticului independent. Cercetarea a demonstrat că markerii moleculari ai inflamației se dovedesc a fi utili în gestionarea AVCI la pacienți în faza acută a bolii, în aprecierea prognosticului și în prevenirea riscului consecințelor neurologice.

Analiza rezultatelor studiului efectuat de noi argumentează necesitatea examinării prin imagistică (RMN) cerebrală a tuturor copiilor la care se presupune un AVCI. Rezultatele RMN permit determinarea severității AVCI prin raportul calculat dintre starea pacientului și volumul focarului ischemic. Corelațiile dintre dimensiunile infarctului și rezultatele anormale ale unor biomarkeri serici, precum proteina S100B, VEGF, CNTF, IL-6, APA și CD105, confirmă necesitatea unor astfel de examinări pentru gestionarea tratamentului și modelarea prognosticului timpuriu și la distanță.

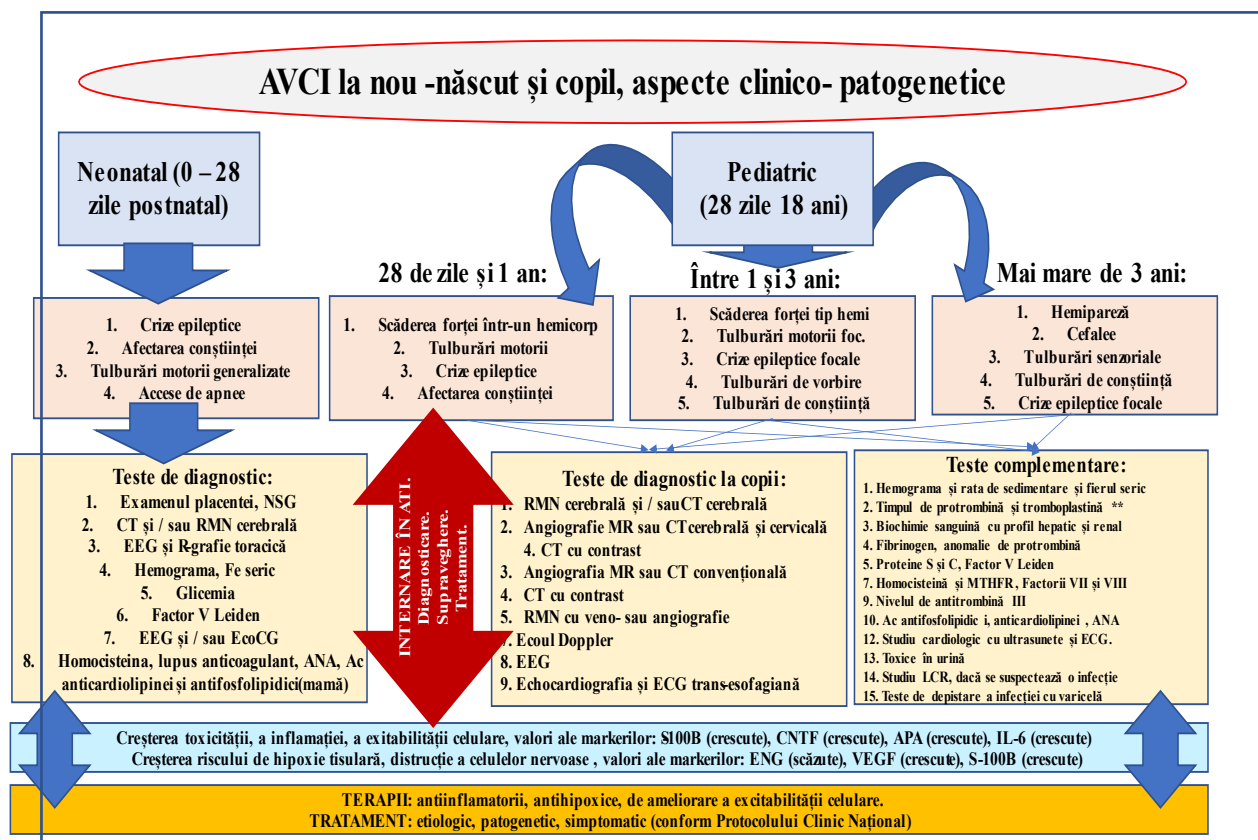


Fig. 47. Aspecte clinico-patogenetice ale AVCI la copil.

# CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

## CONCLUZII GENERALE

1. Accidentul vascular cerebral ischemic (AVCI) reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate pediatrică, cele mai multe cazuri fiind înregistrate la nou-născuți (71%), în comparație cu copiii de alte vârste (29%). S-a constatat că în perioada anilor 2017-2020 morbiditatea prin AVCI la copii s-a majorat, valoarea medie anuală a dinamicii incidenței în Republica Moldova a constituit 17,8%, iar pe raioane – 19,2%. Cea mai mare creștere s-a înregistrat în RD Nord (28,6%), urmată de RD Sud (21,4%) și de RD Centru (14,6%), de asemenea în UTA Găgăuzia (30,1%), în mun. Chișinău (21,8%) și mun. Bălți (8%). Mortalitatea prin AVCI a înregistrat o creștere cu 3,2% (de la 1,01 cazuri la 100 000 copii în a. 2015 la 1,05 cazuri la 100 000 în a. 2019), cel mai mare indicator fiind atestat în a. 2018 (1,18 cazuri la 100 000 copii).
2. S-a observat o scădere cu un sfert (-24,5%) a indicatorului dizabilității primare în a. 2020 (2,1 cazuri la 100 000 copii) față de cel din a. 2016 (2,8/100 000), cele mai mari valori fiind înregistrate în anii 2017 și 2018 (3,7/100 000), iar dinamica indicatorului dizabilității repetate a respectat aceeași legitate. Cazurile atestate în anul 2020 (11,6/100 000 copii) sunt cu 23,9% mai puține decât în 2016 (15,3/100 000), cu cel mai mare nivel înregistrat în 2017 (16,9/100 000). Cele mai frecvente dizabilități constatate la copiii care au suportat AVCI sunt: handicapul motor – 74,9%, printre care hemipareza – 63,7%, tetrapareza – 25,8%, tetraplegia – 10,4%, epilepsia – 28%, tulburările de vorbire – 17,8%, problemele cognitive și comportamentale – 53,9%.
3. S-a constatat că AVCI se corelează cu unele determinante legate de vârsta copilului. Astfel, la nou-născut AVCI este determinat frecvent de suferința hipoxic-ischemică (45,9%) și de infecțiile SNC (40,9%), iar AVCP – de neuroinfecții (41,2%), terapiile intervenționale în malformațiile congenitale de cord – MCC (22,3%), unele malformații ale SNC și sindroamele genetice (17,5%). Distribuția cauzelor AVCI în lotul total de studiu este următoarea: infecții ale SNC (41%), suferință hipoxic-ischemică perinatală (32,5%), MCC (15,1%), malformații ale SNC (2,9%), sindroame genetice (2,4%), tulburări dobândite de coagulabilitate (1,2%), policitemie (0,8%), vasculopatii (0,8%), trombocitopenie (0,6%), factori oncologici (0,6%), trombofilia moștenită (0,4%), hiperhomocisteinemia (0,4%), traumă craniocerebrală în anamneză (0,4%), etiologie nedeterminată (1,0%). Aprecierea determinantelor permite calcularea probabilității AVCI la copil, facilitând terapiile preventive.
4. Consultul medico-genetic, realizat prin intermediul diagnosticului prenatal (DP) neinvaziv (ultrasonografia fătului, screeningul biochimic) sau invaziv (amniocenteza, biopsia de vilozități coriale etc.), reprezintă o metodă de profilaxie a AVCI care permite calcularea riscului de apariție a bolii și elaborarea algoritmilor de conduită pentru familiile cu pericol de naștere a unui copil cu AVCI. De asemenea, o astfel de abordare oferă suport medico-genetic și psihologic copiilor care au suportat boala și au dezvoltat consecințe neurologice pe termen lung, totodată se oferă suport și familiilor acestor copii, participând în organizarea programului individual de reabilitare a copilului, ce presupune asistență medicală, psihologică și psihopedagogică.
5. Prezentarea clinică a AVCI la copii este variabilă, dependentă de particularitățile de vârstă: cu cât copilul este mai mic, cu atât simptomele sunt mai subtile și nespecifice, deseori fiind atribuite inițial altor cauze. Analiza matematică a permis specificarea simptomelor AVCI la copii în funcție de vârstă: (1) nou-născut: crize epileptice ( $p=0,000$ ), tulburare de conștiență ( $p=0,006$ ), tulburări motorii generalizate ( $p=0,004$ ), accese de apnee ( $p=0,002$ ); (2) sugar: scăderea forței la nivelul unei jumătăți a corpului ( $p=0,000$ ), utilizarea preferențială a unei mâini ( $p=0,004$ ), crize epileptice focale ( $p=0,006$ ), tulburare de conștiență ( $p=0,003$ ); (3) copil mic: scăderea forței într-un hemicorp ( $p=0,003$ ), afectarea focală a mișcării ( $p=0,002$ ); crize epileptice focale ( $p=0,000$ ), tulburare de vorbire ( $p=0,004$ ), tulburare de conștiență ( $p=0,001$ ); (4) copil mai mare de trei ani: hemipareză ( $p=0,004$ ), cefalee ( $p=0,001$ ), tulburări senzoriale ( $p=0,003$ ), agitație psihomotorie ( $p=0,002$ ); crize epileptice focale ( $p=0,000$ ).
6. Depistarea AVCI la copii în prezent este în creștere grație extinderii tehnicilor imagistice de recunoaștere a acestei boli. Explorările imagistice permit diagnosticarea tipului și a topografiei AVCI, precum și efectuarea diagnosticului diferențial. La copii, focarele ischemice deseori sunt de dimensiuni medii, predominant în AVCI neonatal (52,1%) față de cel pediatric (46%); focarele de dimensiuni mari predomină în lotul pediatric (29,7%), în special la sugari și la copiii de vârstă mică. S-a determinat o implicare în procesul ischemic preponderent a arterei cerebrale mijlocii (51,0%) și a celei anterioare (40,7%), în toate grupele de vârstă, cu predominantă la n.n.

și la sugar, dar și a arterei posterioare (8,3%), mai frecvent la copiii de vârstă mare (16,7%). Cea mai implicată emisferă este cea stângă (72,2%), comparativ cu cea dreaptă (27,8%), iar distribuția difuză a focarului patologic s-a întâlnit în 27,8% cazuri, cu predominanță la sugari (38,5%) și la nou-născuți (32,4%). S-au constatat corelații puternice între datele imagistice și cele clinice ( $r_{xy}=0,983$ ,  $p<0,000$ ), ceea ce a permis elaborarea unei clasificări clinico-etilogice a AVCI la copii în funcție de vârstă. Protocoalele imagistice trebuie să fie standardizate în centrele pediatrice care vizează pacienții cu AVCI, de asemenea trebuie să abordeze diferențiat particularitățile creierului la diferite vârste ale copilului și asemănarea prezentării clinice a AVCI cu cea a altor boli.

7. Determinarea concentrațiilor serice semnificativ majorate ale unor markeri imunoenzimatici la copiii cu AVCI față de cei din lotul de control, precum proteina S100B ( $p<0,01$ ), VEGF ( $p<0,001$ ), CNTF ( $p<0,001$ ), IL-6 ( $p<0,001$ ), reflectă implicarea acestora în mecanismele fiziopatologice ale AVCI prin promovarea neuroinflamației și a neurodistrucției la debutul bolii, determinând o dereglare a angiogenezei în focarul ischemic cerebral. Valorile crescute ale APA ( $p<0,001$ ) reflectă implicarea acestuia în procesele trombotice la pacienții cu AVCI, prin activarea cascadelor de coagulare, provocând ischemia cerebrală. Valorile semnificativ diminuate ale endoglinei CD105 în lotul de studiu față de cel de control ( $p<0,001$ ) sugerează exacerbarea leziunilor ischemice și întârzierea neurorecuperării.

8. S-au constatat corelații cu diferit grad de intensitate ale markerilor imunoenzimatici examinați cu punctajul PedNIHSS (IL-6 –  $r_{xy}=0,901$ ,  $p<0,000$ ; VEGF –  $r_{xy}=0,800$ ,  $p<0,000$ ; CNTF –  $r_{xy}=0,532$ ,  $p<0,000$ ; APA –  $r_{xy}=0,553$ ,  $p<0,000$ ; ENG –  $r_{xy}= -434$ ,  $p<0,001$ ; S100B –  $p<0,023$ ), precum și cu rezultatele imagistice (VEGF –  $r_{xy}=0,801$ ,  $p<0,000$ ; IL-6 –  $r_{xy}=0,881$ ,  $p<0,000$ ; ENG –  $r_{xy}= -444$ ,  $p<0,001$ ; CNTF –  $r_{xy}=0,543$ ,  $p<0,000$ ; APA –  $r_{xy}=0,542$ ,  $p<0,000$ ; S100B –  $p<0,017$ ) și cu manifestările electrofiziologice (VEGF –  $r_{xy}=0,744$ ,  $p<0,000$ ; IL-6 –  $r_{xy}=0,686$ ,  $p<0,000$ ; CNTF –  $p<0,001$ ; APA –  $p<0,015$ ; S100B –  $p<0,01$ ; ENG –  $p<0,033$ ), ceea ce permite evidențierea rolului lor selectiv în determinarea gradului de severitate a bolii, a dimensiunilor focarului ischemic și a prognosticului bolii în ce privește sechelele neurologice la distanță.

9. Evidențierea dereglărilor concentrațiilor serice ale markerilor studiați a permis determinarea unor aspecte comune în perioada acută a AVCI la copii: (1) prezența inflamației și a toxicității, mediată de creșterea semnificativă a valorilor IL-6, S100B, CNTF, ceea ce condiționează depresia neurologică timpurie și extinderea infarctului; (2) perturbarea homeostaziei, fapt confirmat prin valori serice majorate ale VEGF, CNTF, S100B, care exprimă severitatea bolii; (3) dereglarea mecanismelor de angiogeneză, fapt confirmat prin valori scăzute ale endoglinei CD105, ceea ce determină prognosticul bolii; (4) dereglarea mecanismelor trombotice prin valori crescute ale APA, aceasta reflectând activarea cascadelor de coagulare; (5) activarea proceselor de remodelare ischemică prin creșterea valorilor VEGF, CNTF, S100B, determinând implicarea lor în promovarea plasticității neuronilor și în stimularea formării vaselor de sânge în condițiile unui proces inflamator.

10. Depistarea unor valori serice majorate ale proteinei S100B ( $t=2,702$ ,  $p<0,01$ ) și ale VEGF ( $t=7,104$ ,  $p<0,01$ ) la șase luni de la debutul AVCI demonstrează că procesele proinflamatorii nu s-au remediat totalmente după boală, acești markeri fiind implicați în promovarea neuroplasticității și a neuroregenerării, participând activ în remodelarea vasculară și regenerarea țesutului nervos afectat. Stabilirea unor corelații directe înalte ale valorilor serice majorate ale VEGF cu rezultatele funcționale ale copiilor la șase luni după AVCI ( $r_{xy}=0,678$ ), precum și cu dimensiunile focarului patologic determinat imagistic ( $r_{xy}=0,671$ ), susține rolul acestuia de marker periferic de prognostic al sechelelor neurologice la distanță și de apreciere a gradului de suferință pe termen lung.

11. Legăturile dintre diversitatea manifestărilor clinice, anomalii imagistice și variabilitatea valorilor circulante ale markerilor imuni reflectă gradul modificărilor creierului și cel al sechelelor neurologice. Astfel, gradul de afectare a creierului în mare parte depinde de nivelul seric al acestor markeri, care participă la formarea prognosticului. Testele utilizate au demonstrat o informativitate înaltă în stabilirea diagnosticului de AVCI la copii, măbind probabilitatea predicției complicațiilor neurologice după formele moderate de boală ( $RR=1,9$ ) și formele severe cu prognostic rezervat ( $RR\geq 2,5$ ). Potrivit rezultatelor obținute, accentuăm necesitatea corecției terapeutice în perioada acută a AVCI la copii cu scopul de remediere a mecanismelor afectate pentru ameliorarea prognosticului la distanță și a tratamentului antiinflamator, pentru reducerea proceselor de inflamație și a distrucției creierului.

12. În cercetarea actuală, problema științifică soluționată constă în elucidarea particularităților clinico-paraclinice evolutive și a patogenezei AVCI la copii, ceea ce va îmbunătăți diagnosticarea timpurie a bolii și



profilaxia dereglărilor neurologice la distanță în timp. Estimarea variabilelor etiologice ale AVCI și a markerilor imunoenzimatici a facilitat elaborarea modelelor matematice privind prognosticul acestei boli la copil. Analiza regresiei logistice prin metode statistice va permite calcularea riscului apariției AVCI și a prognosticului independent. Studiul markerilor imunoenzimatici a complinit înțelegerea unor aspecte patogenetice ale AVCI la copil, demonstrând că aceștia sunt eficienți în gestionarea AVCI în faza acută a bolii, fundamentând astfel potențialul terapiilor antiinflamatorii și neuroprotectoare la acești pacienți. Optimizarea diagnosticului și a tratamentului AVCI se poate realiza în baza aplicării Algoritmului de diagnostic și de conduită terapeutică în AVCI, ce prevede aplicarea unui complex de metode de evaluare clinică, neuroimagică, neurofuncțională și a testelor de laborator.

## **RECOMANDĂRI PRACTICE**

### **I. La nivel național:**

1. Elaborarea Protocoalelor clinice cu privire la accidentul vascular cerebral la copii.
2. Elaborarea Registrului național pentru copiii care au suportat un accident vascular cerebral.
3. Susținerea proiectelor științifice privind accidentul vascular cerebral de diferite etiologii la copil.
4. Asigurarea cu instrumente de profilaxie, de diagnostic, de corecție terapeutică și de reabilitare, necesare pentru copilul cu afecțiuni sechelare ale SNC după AVC.

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

5. În vederea profilaxiei accidentului vascular cerebral la copii, consecință a multor boli asociate dependente de vârsta copilului, se recomandă evidențierea factorilor de risc predictivi privind dezvoltării acestei boli la copil în perioadele de până la concepere, ante-, intra- și postnatală, prin utilizarea chestionarelor specifice (Chestionar de evaluare a factorilor de risc în dezvoltarea accidentului vascular cerebral la copii, anexa 1).

### **III. Pentru medicii-neonatologi:**

6. În cazul prezenței la nou-născut a factorilor de risc sugestivi pentru declanșarea unui accident vascular cerebral, se recomandă consilierea medico-genetică, consultația neurologului-pediatru și a altor specialiști, după caz, precum și testarea copilului pentru calcularea riscului de dezvoltare a AVCI.
7. Copilul care a suportat afecțiuni cerebrale în perioada perinatală și în cea de nou-născut, trebuie să fie supravegheat de către specialiști conform unui program individual, prin utilizarea algoritmilor specifice (Algoritm de diagnostic și de conduită terapeutică a copiilor cu afecțiuni cerebrale perinatale).

### **IV. Pentru neurologii-pediatri:**

8. Copiii care au suportat afecțiuni cerebrale perinatale necesită să fie evaluați în cadrul unui program follow-up, prin utilizarea unor instrumente accesibile în vederea determinării periodice a statutului lor neurologic și a nivelului lor de neurodezvoltare.
9. În cazul în care copilul are determinante pentru un AVCI, acesta trebuie să fie inclus într-un grup de urmărire individualizată, cu scop de prevenire a bolii (Algoritm de prognostic al AVCI la copii).
10. Dacă copilul a suportat un AVCI, el trebuie să fie evaluat în conformitate cu scala PedNIHSS și să-i fie administrat tratamentul medicamentos în conformitate cu Protocolul privind AVCI la copii (Algoritm de conduită în AVCI suspectat la copil).
11. În cazul în care copilul a suportat un AVCI, el trebuie să fie înrolat într-un grup de urmărire individualizat pe termen lung, cu scopul de prevenire a recurențelor, de evaluare a sechelelor neurologice (monitorizare clinică, electroencefalografică și imagistică) și de administrare a tratamentului medicamentos și de recuperare (Algoritm de conduită în AVCI perinatal).
12. Se recomandă realizarea studiilor clinice la copilul de diferite vârste pentru estimarea tuturor factorilor de risc susceptibili pentru AVCI, precum și elucidarea metodelor de tratament preventive și timpurii, cu scop de profilaxie a sechelelor neurologice la copilul care a suportat AVCI (Algoritm de diagnostic prenatal și de conduită terapeutică în caz de suspectare a AVCI perinatal).



## BIBLIOGRAFIE

1. ROSA, M, DE LUCIA, S, RINALDI, VE, LE GAL, J, DESMAREST, M, VEROPALUMBO, C, ROMANELLO S, TITOMANLIO L. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. In: *Italian Journal of Pediatrics*. 2015, pp. 41-95. ISSN: 1824-7288.
2. HICKS, VJ JR, BLACK, LM. Evaluation, identification, and management of pediatric strokes in the emergency department using a pathway algorithm. In: *Journal of Emergency Nursing*. 2013, nr. 39, pp. 132-137. ISSN 0099-1767.
3. STEINLIN, MA. Clinical Approach to Arterial Ischemic Childhood Stroke. Increasing Knowledge over the Last Decade. In: *Neuropaediatrics*. 2012, nr. 43, pp. 1-9. ISSN 1468-330X.
4. JEONG, G, LIMB, C, CHAE, JH. Pediatric Stroke. In: *Journal Korean Neurosurg Society*. 2015, nr. 57(6), pp. 396-400. ISSN: 1598-7876.
5. RIVKIN, MJ, BERNARD, TJ, DOWLING, MM, AMLIE-LEFOND, C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. In: *Journal of Pediatric Neurology*. 2016, nr. 56, pp. 8-17. ISSN: 1304-2580.
6. MALLICK, AA, GANESAN, V, KIRKHAM, FJ, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. In: *The Lancet Neurology*. 2014, nr. 13, pp. 35-43. ISSN: 1474-422.
7. ELBERS, J, WAINWRIGHT, MS, AMLIE-LEFOND, C. The pediatric stroke code: Early management of the child with stroke. In: *Journal of Pediatrics*, 2015, nr. 167(1), pp. 19-24. ISSN: 0022-3476.
8. POISSON, SN, SCHARDT, TQ, DINGMAN, A, BERNARD, TJ. Etiology and Treatment of Arterial Ischemic Stroke in Children and Young Adults. In: *Current Treatment Options in Neurology*. 2014, nr. 16, pp. 302-315. ISSN: 1092-8480.
9. GROPPA, S., GRIGOR, V., ZOTA, E., et al. Managementul accidentului vascular cerebral ischemic în Republica Moldova. În: *Revista Română de Stroke*. 2008, vol. XI, nr. 1, pp.144-148. ISSN: 1582-3172.
10. DEVEBER, G., KIRTON, A., D'ANJOU, G. et al. A Family Guide to Pediatric Stroke. In: *Registry of the Canadian Stroke Network*. 2012, 33 p. ISBN: 978-1-926850-04-7.
11. SPRINCEAN, M. *Determinantele și predicția accidentului vascular cerebral ischemic la copii*. Chișinău: CEP Medicina 2020, 227 p. ISBN. 978-9975-82-176-6.
12. NELSON, K.B. Perinatal ischemic stroke. In: *Journal of Stroke*. 2007, vol. 38, suppl 2, pp. 742-745. ISSN: 2287-6391.
13. GROPPA, ST., ZOTA, E., BODIU, A., et. al. Diagnosis and management of ischemic stroke: time is critical. In: *Moldovan Medical Journal*. 2020, vol. 63, nr.4, pp. 65-74. ISSN 2537-6381.
14. BIGI, S., FISCHER, U., WEHRLI, E., MATTLE, H.P., BOLTSHAUSER, E., BURKI, S. et al. Acute ischemic stroke in children versus young adults. In: *Journal of Annals of Neurology*. 2011, vol. 70, nr. 2, pp. 245-254. ISSN: 1531-8249.
15. KIRTON, A., DEVEBER, G. Life After Perinatal Stroke. In: *The Journal of Stroke (JoS)*. 2013, vol. 44, nr. 11, pp. 3265-3271. ISSN: 2287-6391.
16. MACKAY, M.T., MONAGLE, P., BABL, F.E. Brain attacks and stroke in children. In: *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2016, vol. 52(2), pp. 158-163. ISSN: 1440-1754.
17. DEVEBER, G.A, KIRTON, A., BOOTH, F.A., YAGER, J.Y, WIRRELL, E.C, et al. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. In: *Journal of Pediatric Neurology*. 2017, nr. 69, pp. 58-70. ISSN: 1304-2580.
18. GABIS, LV, YANGALA, R, LENN, NJ. Time lag to diagnosis of stroke in children. In: *The Journal of Pediatrics*. 2002, vol. 110(5), pp. 924-928. ISSN: 0022-3476.
19. KITCHENER, N., DEVEBER, G., GANESAN, V., VIJAYAKUMAR, K. Paediatric Stroke – Introduction. In: *World Stroke Academy*. 2013, vol. 1, nr. 1, pp. 2-4. ISSN: 2051-333X
20. DEVEBER, G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. In: *Current Opinion in Neurology*. 2002, nr. 15(2), pp. 133-138. ISSN: 1350-7540.
21. LOPEZ-VICENTE, M, ORTEGA-GUTIERREZ, S, AMLIE-LEFOND, C, TORBEY, MT. Diagnosis and management of pediatric arterial ischemic stroke. In: *Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2010, nr. (3), pp. 175-183. ISSN: 1052-3057.
22. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., CALCII, C., LUPUSOR, N., REVENCO, N, GROPPA, ST. Ischemic stroke in children depending on risk factors. In: *the Moldovan Medical Journal*. 2021, nr. 64(2), pp. 5-11. ISSN: 2537-6373.
23. MCGLENNAN, C, GANESAN, V. Delays in investigation and management of acute arterial ischaemic stroke in children. In: *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008, vol. 50(7), pp. 537-540. ISSN: 0012-1622.
24. BRAUN, KP, RAFAY, MF, UITERWAAL, CS, PONTIGON, AM, DEVEBER, G. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children. In: *The Journal of Stroke (JoS)*. 2007, nr. 38(2), pp. 298-302. ISSN: 2287-6391.
25. LEE, E.H, YUM, M.S, KO, T.S. Risk factors and clinical outcomes of childhood ischemic stroke in a single Korean tertiary care center. In: *The Journal of Child Neurology*. 2012, nr. 27(4), pp. 485-91. ISSN: 0883-0738.
26. GROPPA, ST., EFREMOVA, D. Factorii de risc pentru accidentul vascular cerebral la adulții tineri în populația Republicii Moldova. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, nr. 5(57), pp. 108-109. ISSN 1857-0011.
27. HADJIU, S., CĂLCÎI, C., SPRINCEAN, M., LUPUȘOR, N., REVENCO, N. *Stroke as first manifestation of other disorders in children. Abstracts*. În: *Archives of Disease in Childhood*. 2017, vol. 102 (Suppl. 2), June, pp. 146. The 8th Europaediatrics Congress. ISSN: 0003-9888.
28. FULLERTON, H.J.; WU, Y.W.; ZHAO, S.; JOHNSTON, S.C. Risk of stroke in children: Ethnic and gender disparities. In: *Neurology*. 2003, nr. 61, pp. 189-194. ISSN: 0028-3878.

29. GOLOMB, M.R., FULLERTON, H.J., NOWAK-GOTTL, U., DEVEBER, G. International Pediatric Stroke Study Group. Male predominance in childhood ischemic stroke: Findings from the international pediatric stroke study. In: *The Journal of Stroke (JoS)*. 2009, vol. 40, pp. 52-57. ISSN: 2287-6391.
30. BOHMER, M., NIEDERSTADT, T., HEINDEL, W., WILDGRUBER, M., et. al. Impact of arterial ischemic stroke standardized classification and diagnostic evaluation classification on further course of arteriopathy and recurrence of childhood stroke. In: *The Journal of Stroke (JoS)*. 2019, vol. 50, pp. 83-87. ISSN: 2287-6391.
31. HADJIU, S., CAZAN, C., SPRINCEAN, M., CALCII, C., REVENCO, N., GROPPA, S. *Remote consequences of cerebrovascular accident (stroke) in children*. In: *Acta Medica Transilvanica*. 2018, vol. 23, nr. 3, pp. 30-33. ISSN: 2285-7079.
32. MASRI, A., AL-AMMOURI, I. Clinical presentation, etiology, and outcome of stroke in children: A hospital-based study. In: *Brain and Development*. 2016, vol. 38, pp. 204-248. ISSN: 0387-7604.
33. LANTHIER, S., CARMANT, L., DAVID, M., LARBRISSEAU, A., DE VEBER, G. Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. In: *Neurology*. 2000, vol. 54, pp. 371-378. ISSN: 0028-3878.
34. PER, H., UNAL, E., POYRAZOGLU, H.G., OZDEMIR, M.A., DONMEZ, H., GUMUS, H., et al. Childhood stroke: Results of 130 children from a reference center in Central Anatolia, Turkey. In: *Pediatric Neurology*. 2014, vol. 50, pp. 595-600. ISSN: 13042580.
35. COELHO JUNIOR, H. J., GAMBASSI, B. B., DINIZ, T. A., et al. Inflammatory mechanisms associated with skeletal muscle sequelae after stroke: role of physical exercise. In: *Mediators of Inflammation Journal*. 2016, pp. 2016-2019. ISSN: 0962-9351.
36. ROACH, ES, GOLOMB, MR, ADAMS, R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. In: *The Journal of Stroke (JoS)*. 2008, nr. 39, pp. 2644-2691. ISSN: 2287-6391.

## LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Cărți de specialitate**

- **cărți de specialitate monoautor**

1. SPRINCEAN, M. *Determinantele și predicția accidentului vascular cerebral ischemic la copii*. Chișinău: CEP „Medicina”, 2020. 227 p. ISBN. 978-9975-82-176-6.

- **cărți de specialitate colective**

2. EȚCO, L., REVENCO, N., PETROV, V., OPALCO, I., SPRINCEAN, M. et. al. *Neuroprotecția fetală cu sulfat de magneziu în nașterea prematură*. Sub red.: Ețco L., Revenco N. Chișinău: Tipogr. „Reclama”, 2020. 199 p. ISBN: 978-9975-58-233-9.

- **Articole în reviste științifice**

- **în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS**

3. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., CĂLCII, C., LUPUSOR, N., RACOVITĂ, S., GRIU, C., CUZNET, L., EGOROV, V., REVENCO, N., GROPPA, ST. Study of some immunoenzymatic parameters in pediatric ischemic stroke. In: *International Journal of Current Research*. Vol. 13, Issue, 02, pp.16401-16406, February, 2021. ISSN: 0975-833X. DOI: <https://doi.org/10.24941/ijcr.40878.02.2021>. **IF: 7.749**

4. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., CĂLCII, C., LUPUSOR, N., CRIVCEANSCAIA, E., GROPPA, ST., REVENCO, N. Dynamics of some enzyme immunoassay parameters in ischemic stroke in children. In: *Balkan Medical Union*. Vol. 55, no 4, pp. 548-563, December 2020. ISSN PRINT: 1584-9244. DOI: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2020.55.4.01>

- **în reviste din străinătate recunoscute**

5. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., SPINEI, L., CALCII, C., LUPUSOR, N., GALBUR, V., GRÎU, C., FEGHIU, L., CUZNET, L., TIHAI, O., REVENCO, N., GROPPA, S. Immunoenzymatic particulars in ischemic cerebral vascular accident in children. In: *J Romanian of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2021, 27(4): 21-33. ISSN: 2068-8040.

6. SPRINCEAN M., HADJIU S., CALCII C., LUPUSHOR N., GRIU C., RACOVITSA S., FEGHIU L., CUZNETS L., EGOROV V., SINIȚINA L., REVENCO N. Accidental vascular cerebral hemoragic perinatal: particularități clinico-paraclinice și morfopatologice In: *J Romanian of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2021, 27(2): 35-46. ISSN: 2068-8040.

7. HADJIU, S., CALCII, C., LUPUSHOR, N., FEGHIU, L., CUZNETS, L., GRIU, C., RACOVITSA S., SPRINCEAN M., REVENCO N. Accidental vascular cerebral în infecția COVID-19 la copii. In: *J Romanian of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2021, 27(2): 25-34. ISSN: 2068-8040.

8. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., RACOVITĂ, S., HALABUDENCO, E., SAMOILENCO, T., MIȘINA, A., EGOROV, V., LUPUȘOR, N., GRÎU, C., FEGHIU, L., CUZNET, L., CĂLCII, C., REVENCO, N. Differential diagnosis of chromosomal pathologies in children. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2020, vol. 26, nr. 2, pp. 47-63. ISSN: 2068-8040.

9. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., RACOVITSA, S., BURAC, N., LUPUSHOR, N., GRIU, C., CUZNETS, L., FEGHIU, L., EGOROV, V., CALCII, C., REVENCO, N. Clinical genetic aspects in progressive muscular dystrophies. In: *J Romanian of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2019, 25(3): 71-80. ISSN: 2068-8040.

10. FEGHIU, L., HADJIU, S., CALCII, C., GRIU, C., CUZNETS, L., LUPUSHOR, N., SPRINCEAN, M., REVENCO, N., GROPPA, S. Neonatal convulsions and neurodevelopment of the child. In: *J Romanian of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2019, 25(4): 45-62. ISSN: 2068-8040.
11. HADJIU, S., SPRINCEAN, M., FEGHIU, L., LUPUSHOR, N., GRIU, C., CUZNETS, L., CALCII, C., REVENCO, N. Convulsions in the child: the clinical protocol. In: *J Romanian of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2019, 25(4): 25-44. ISSN: 2068-8040.
12. SPRINCEAN, M., NEAMȚU, M., REVENCO, N., CĂLCĂI, C., HADJIU, S., GROPPA, S. Etiology of ischemic stroke in children. In: *Acta Medica Transilvanica*. 2018, vol. 23, nr. 3, pp. 4-7. Categoria B+, ISSN: 2285-7079.
13. SPRINCEAN, M., REVENCO, N., ETCO, L., CALCII, C., LUPUSOR, N., HADJIU, S. Differential diagnosis of cerebral palsies with some neurogenetic pathologies. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2018, vol. 24, nr. 1, pp. 5-19. ISSN: 2068-8040.
14. SPRINCEAN, M., COSTEA, R., REVENCO, N., HADJIU, S. Some aspects of neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: neurotrophic factors and mesenchymal stem cells. In: *Acta Medica Transilvanica*. 2018, vol. 23, nr. 3, pp. 22-25. Categoria B+, ISSN: 2285-7079.
15. HADJIU, S., CAZAN, C., SPRINCEAN, M., CALCII, C., REVENCO, N., GROPPA, S. Remote consequences of cerebrovascular accident (stroke) in children. In: *Acta Medica Transilvanica*. 2018, vol. 23, nr. 3, pp. 30-33. Categoria B+, ISSN: 2285-7079.
16. HADJIU, S., DOBROTA, L., SPRINCEAN, M., CALCII, C., REVENCO, N. Literature review of meta-analysis of risk of stroke after herpes zoster infection (pediatric clinical case). In: *Acta Medica Transilvanica*. 2018, vol. 23, nr. 3, pp. 10-13. Categoria B+, ISSN: 2285-7079.
17. CALCII, C., NEAMTU, M.B., SPRINCEAN, M., LUPUSOR, N., REVENCO, N., HADJIU, S. Consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke. In: *Acta Medica Transilvanica*. 2018, vol. 23, nr. 3, pp. 14-17. Categoria B+, ISSN: 2285-7079.
18. LUPUSOR, N., HADJIU, S., SPRINCEAN, M., CALCII, C., GRIU, C., FEGHIU, L., BEJAN, N., TIHAI, O., REVENCO, N. Quality of life in children with stroke. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2018, vol. 24, nr. 2, pp. 31-39. ISSN: 2068-8040.
19. SPRINCEAN, M., REVENCO, N., EȚCO, L., CĂLCÎI, C., LUPUȘOR, N., HADJIU, S. Improving of the neurodevelopment of children with neurogenetic pathologies. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 23, nr. 2, pp. 61-79. ISSN: 2068-8040.
20. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., ETCO, L., CALCII, C., BEJAN, N., EGOROV, V., LUPUSOR, N., TIHAI, O., REVENCO, N. Stroke in children with some genetic pathologies. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 24, nr. 2, pp. 21-31. ISSN: 2068-8040.
21. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., ETCO, L., CALCII, C., BEJAN, N., EGOROV, V., LUPUSOR, N., TIHAI, O., REVENCO, N. Neuroinflammatory mechanisms in neonatal stroke. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 24, nr. 3, pp. 17-27. ISSN: 2068-8040.
22. HADJIU, S., SPRINCEAN, M., CĂLCÎI, C., LUPUȘOR, N., REVENCO, N. Clinical peculiarities of cerebrovascular accidents in newborns, infants and children of small age. In: *Acta Medica Transilvanica*. 2017, vol. 22, nr. 3, pp. 13-16. ISSN: 2285-7079.
23. HADJIU, S., SPRINCEAN, M., CĂLCÎI, C., LUPUȘOR, N., REVENCO, N. Predictive methods for the assessment of the risk of the appearance of perinatal cerebral lesion in the formation of prognostics of residual disorders in the central nervous system. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 23, nr. 2, pp. 29-44. ISSN: 2068-8040.
24. HADJIU, S., SPRINCEAN, M., CĂLCÎI, C., LUPUȘOR, N., REVENCO, N. Neuropsychic and motor invalidity at children with perinatal disorders of central nervous system. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 23, nr. 3, pp. 45-62. ISSN: 2068-8040.
25. LUPUȘOR, N., REVENCO, N., SPRINCEAN, M., CĂLCÎI, C., LUPUȘOR, A., HADJIU, S. The motor deficit in children with stroke. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 23, nr. 4, pp. 67-73. ISSN: 2068-8040.
26. CĂLCÎI, C., REVENCO, N., LUPUȘOR, N., SPRINCEAN, M., HADJIU, S. Cerebrovascular accident in young children: case study. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 23, nr. 3, pp. 75-84. ISSN: 2068-8040.
27. CALCII, C., HADJIU, S., SPRINCEAN, M., LUPUSOR, N., FEGHIU, L., GRIU, C., ANDREEV, N., BEJAN, N., TIHAI, O., REVENCO, N. Acute symptomatic post stroke seizures in children and risk of developing remote epilepsy. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 24, nr. 2, pp. 39-49. ISSN: 2068-8040.
28. HADJIU, S., ANDRIES, L., SACARA, V., SCHITCO, O., CALCII, C., DORIF, A., FILIPENCO, M., SPRINCEAN, M., EGOROV, V., ABABII, M., ANTOHI, A., OLARU, T., LUPUSOR, N., FEGHIU, L., GRIU, C., REVENCO, N. Modern aspects of neuroinflammatory immune mechanisms in child epilepsy: considerations based on a clinical case. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 24, nr. 3, pp. 65-81. ISSN: 2068-8040.

- **în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei**
- **Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B**

29. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., CALCI, C., LUPUSOR, N., REVENCO, N., GROPPA, ST. Ischemic stroke in children depending on risk factors. In: *Mold Med J.* 2021; 64(2):5-11.pages. ISSN: 2537-6373. <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-2.21.01> UDC: 616.831-005.4-053.2.
30. CALCÎI, C., HADJIU, S., NEAMTSU, B.M.L., SPRINCEAN, M., LUPUȘOR, N., COSTEA, R., REVENCO, N. Tulburările paroxistice non-epileptice și erorile de diagnostic: provocarea medicului clinician. În: *Buletin de Perinatologie.* 2020, 2(87), pp. 47-52. ISSN: 1810-5289
31. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., HALABUDENCO, E., FUIOR, L., RACOVITSA, S., EGOROV, V., BARBOVA, N., NEAMTSU, B.M.L., NEAMTSU, M.L., CALCII, C., REVENCO, N. Role of medico-genetic counseling and prenatal screening in diagnosis of renal urinary pathology in fetus. În: *Buletin de Perinatologie.* 2020, 2(87), pp. 32-38. ISSN: 1810-5289.
32. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., BEJAN, N., FOCA, S., LUPUSOR, N., CĂLCÎI, C., TIHAI, O., REVENCO, N. Particularitățile accidentului vascular cerebral la copii cu displazii ereditare ale țesutului conjunctiv. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2018, 1(58), pp. 39-44. ISSN: 1857-0011.
33. HADJIU, S., SPRINCEAN, M., REVENCO, N. Managementul convulsiilor la copil: protocol clinic. În: *Buletin de Perinatologie.* 2018, 4(80), pp. 20-26. ISSN: 1810-5289.
34. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., CALCII, C., LUPUSOR, N., GROPPA, S., REVENCO, N. Abordarea accidentului vascular cerebral la copil. În: *Buletin de Perinatologie.* 2018, 4(80), pp. 64-69. ISSN: 1810-5289.
35. HADJIU, S., SPRINCEAN, M., CĂLCÎI, C., LUPUSOR, N., REVENCO, N. Particularități clinice și de diagnostic al accidentului vascular cerebral la copil. În: *Buletin de Perinatologie.* 2018, 1(77), pp. 10-16. ISSN: 1810-5289.
36. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., EȚCO, L., LUPUȘOR, N., CĂLCÎI, C., REVENCO, N. Dereglările neurologice la copiii născuți prematur (sinteza datelor din literatură). În: *Buletin de Perinatologie.* 2017, 1(73), pp. 50-54. ISSN: 1810-5289.
37. HADJIU, S., CĂLCÎI, C., SPRINCEAN, M., LUPUȘOR, N., REVENCO, N. Epilepsia la copilul cu leziuni cerebrale perinatale: aspect de diagnostic și perspective terapeutice. În: *Buletin de Perinatologie.* 2017, 1(73), pp. 67-75. ISSN: 1810-5289.
38. SPRINCEAN, M., BARBOVA, N., HALABUDENCO, E., EȚCO, L., UȘURELU, N., SECRIERU, V., NOUR, V., SACARA, V., STRATILA, M. Rolul consultului medico-genetic în profilaxia bolilor genetice prin diagnostic citogenetic prenatal. În: *Buletin de Perinatologie.* 2016, nr. 1(69), pp. 31-38. ISSN: 1810-5289.

- **Articole în culegeri științifice**
- **culegeri de lucrări ale conferințelor internaționale**

39. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., TIHAI, O., EȚCO, L., HALABUDENCO, E., BARBOVA, N., BEJAN, N., CĂLCÎI, C., EGOROV, V., FUIOR, L., REVENCO, N. Prenatal diagnosis of cerebral congenital malformation in pregnancies with genetic risk. In: *E-BOOK, Proceeding of pediatric medical school with international participation – 6<sup>th</sup> edition* (15-17 May 2018, Iasi, Romania). First Edition, Milano: Filodiritto Publisher, 2018, pp. 203-209. ISBN 978-88-85813-22-9.
40. СПРИНЧАН, М. Л., ХАДЖИУ, С. А., ЕЦКО, Л. А., ГАЦКАН, Ш. В., РЕВЕНКО, Н. Е. Неврологические расстройства у недоношенных детей, получивших антенатальную нейропротекторную терапию. В: *Материалы международной научно-практической конференции «Роль здравоохранения в охране общественного здоровья».* Научно-практический журнал. Выпуск 1. Москва, Россия, 2017, с. 271-275. ISBN 974-274-382-343-1

- **culegeri naționale**

41. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., EȚCO, L., CEMORTAN, I., LUPUȘOR, N., REVENCO, N. Particularitățile de dezvoltare psihoneurologică a copiilor născuți prematur. În: *Culegere de articole științifice consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu.* Chișinău, 2017, vol., nr. 1, pp. 288-292. ISBN 978-9975-82-063-9.

- **Teze în culegeri științifice**

- **în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)**

42. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., CALCII, C., LUPUSOR, N., RACOVITA, S., GRIU, C., FEGHIU, L., CUZNET, L., REVENCO, N., GROPPA, S. Immunoenzymatic expressivity of interleukin-6 in pediatric ischemic stroke. In: *European Stroke Journal.* Supplement. Vol. 6(1S), 2021, p. 396. DOI: 10.1177/23969873211034932.
43. HADJIU, S., SPRINCEAN, M., FEGHIU, L., LUPUȘOR, N., GRÎU, C., CUZNEȚ, L., CALCII, C., REVENCO, N., *Convulsions in the child – the clinical protocol.* În: Supliment la Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România. 2019. Rezumate. Al XIX Congres SNPCAR. Vol. 25, nr. 3. 2019, pp. 75-76. ISSN 2344-3405.
44. FEGHIU, L., HADJIU, S., CALCII, C., LUPUȘOR, N., CUZNEȚ, L., GRÎU, C., SPRINCEAN, M., REVENCO, N. *Impact of neonatal convulsions on child neurodevelopment.* În: Supliment la Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România. 2019. Rezumate. Al XIX Congres SNPCAR. Vol. 25, nr. 3. 2019, pp. 77-78. ISSN 2344-3405.
45. CALCII, C., HADJIU, S., FEGHIU, L., GRÎU, C., CUZNEȚ, L., LUPUȘOR, N., CALESTRU, I., SPRINCEAN, M., REVENCO, N. *Particularities of tuberculous meningitis in children.* În: Supliment la Revista de Neurologie și Psihiatrie a

Copilului și Adolescentului din România. 2019. Rezumate. Al XIX Congres SNPCAR. Vol. 25, nr. 3. 2019, pp. 80-81. ISSN 2344-3405.

46. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., RACOVIȚĂ, S., BURAC, N., LUPUȘOR, N., GRÎU, C., CUZNET, L., FEGHIU, L., EGOROV, V., CALCII, C., REVENCO, N. *Clinical genetic aspects in progressiv muscular dystrophies*. În: Supliment la Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România. 2019. Rezumate. Al XIX Congres SNPCAR. Vol. 25, nr. 3. 2019, pp. 71-72. ISSN 2344-3405.

47. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., BEJAN, N., FOCA, S., LUPUȘOR, N., CĂLCÎI, C., TIHAI, O., REVENCO, N. Riscul accidentului vascular cerebral la copii cu displazii ereditare ale țesutului conjunctiv. În: *Romanian Journal of Pediatrics*. Vol. LXVII, Suppl., 2018, p. 101.

48. HADJIU, S., SPRINCEAN, M., CĂLCÎI, C., LUPUȘOR, N., REVENCO, N. Metode predictive de apreciere a riscului apariției leziunilor cerebrale perinatale cu rol în formarea prognosticului tulburărilor reziduale ale sistemului nervos central. În: *Volum de rezumate. Suplimentul Revistei de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*. 2017, vol. 23, nr. 3, pp. 33-35. ISSN: 2344-3405.

- **Conferințe naționale cu participare internațională (în RM)**

49. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., CALCII, C., LUPUȘOR, N., FEGHIU, L., CUZNET, L., GRU, C., REVENCO, N., GROPPA, ST. Enzyme immunoassay parameters in ischemic stroke in children. În: *Abstract Book: XIth International Congress of Geneticists and Breeders from the Republic of Moldova*, June 15-16, 2021, p. 61, ISBN 978-9975-152-13-6, DOI: [10.53040/cga11.2021.001](https://doi.org/10.53040/cga11.2021.001)

50. SPRINCEAN, M., REVENCO, N., LUPUȘOR, N., CĂLCÎI, C., PASARI, R., IACOMI, V., BANTAȘ, A., GRUZINSCHI, A., HADJIU, S. Accidentele vasculare cerebrale la copii – particularități cauzale. În: *Materialele Conferinței Internaționale de Pediatrie*. 2017, pp. 83-84.

51. HADJIU, S., SPRINCEAN, M., LUPUȘOR, N., CĂLCÎI, C., PASARI, R., IACOMI, V., BANTAȘ, A., GRUZINSCHI, A., REVENCO, N. Particularitățile clinice ale accidentelor vasculare cerebrale la nou-născuți. În: *Volum de rezumate. Materialele Conferinței Internaționale de Pediatrie*. 2017, pp. 64-65.

52. LUPUȘOR, N., REVENCO, N., CĂLCÎI, C., SPRINCEAN, M., PASARI, R., IACOMI, V., BANTAȘ, A., GRUZINSCHI, A., HADJIU, S. Accidentul vascular cerebral perinatal – factorii de risc. În: *Volum de rezumate. Materialele Conferinței Internaționale de Pediatrie*. 2017, pp. 66-77.

53. SPRINCEAN, M. Resources of innovation in medical-genetic counseling. În: *Conferința Națională de Pediatrie. Probleme și căi de soluționare în asistența medicală copiilor*. Chișinău 9-10 septembrie, 2016, pp. 50-51.

54. SPRINCEAN, M. Aspecte ale profilaxiei patologieilor genetice. În: *Buletin de perinatologie. Materialele Conferinței a II Națională în Sănătatea adolescenților „Sporirea rezilienței – dezvoltarea sănătoasă în condiții de risc”*, Chișinău, 2016, nr. 3 (71), p. 95. ISSN 1810-5289

- **Brevete de invenție și alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)**

55. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., CĂLCÎI, C., LUPUȘOR, N., BOZADJI, V., REVENCO, N. *Metodă de diagnostic al accidentului vascular cerebral ischemic la copii*, BULETIN OFICIAL DE PROPRIETATE INTELECTUALĂ/The Official Bulletin of Intellectual Property 1, 2021. Publicat la 31 decembrie 2020. pp. 62-63.

56. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., CĂLCÎI, C., LUPUȘOR, N., BOZADJI, V., REVENCO, N. *Metodă de diagnostic al accidentului vascular cerebral ischemic la copii*, BULETIN OFICIAL DE PROPRIETATE INTELECTUALĂ/The Official Bulletin of Intellectual Property 1, 2021. Publicat la 31 decembrie 2020. pp. 63-64.

57. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., CĂLCÎI, C., LUPUȘOR, N., BOZADJI, V., REVENCO, N. *Metodă de diagnostic al accidentului vascular cerebral ischemic la copii*, BULETIN OFICIAL DE PROPRIETATE INTELECTUALĂ/The Official Bulletin of Intellectual Property 1, 2021. Publicat la 31 decembrie 2020. p. 64.

58. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., CĂLCÎI, C., LUPUȘOR, N., BOZADJI, V., REVENCO, N. *Metodă de pronostic al evoluției dereglărilor neuropsihomotorii la copii cu accident vascular cerebral ischemic*, BULETIN OFICIAL DE PROPRIETATE INTELECTUALĂ/The Official Bulletin of Intellectual Property 1, 2021. Publicat la 31 ianuarie 2021. pp. 56-57.

## Lucrări științifico-metodice și didactice

- **Manuale**

- **Manuale pentru învățământul universitar**

59. *Pediatrie* / Revenco Ninel, Țurea Valentin, Ciuntu Angela, Hadjiu Svetlana, Palii Ina, Șciuca Svetlana, Donos Ala, Raba Tatiana, Stasii Ecaterina, Crivceanschi Larisa, Andrieș Lucia, Mihu Ion Șoitu Marcela, Eșanu Galina, Holban Ala, Buga Olga, Turcu Oxana, Rotaru Andrian, Sprincean Mariana, et. al.; sub redacția: Ninel Revenco; Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. – Ed. a 2-a. – Chișinău: S. n., 2020 (Tipogr. „Reclama”). 1064 p. ISBN 978-9975-58-240-7.

- **Suport de curs**

60. REVENCO, N., HADJIU, S., HOLBAN, A., TURCU, O., CRACEA, A., SPRINCEAN, M., et al. *Intervenția timpurie în copilărie*. Suport de curs. Chișinău: Tipografia „Print-Caro”, 2019. 296 p. ISBN 978-9975-56-711-4.

## ADNOTARE

### **Sprincean Mariana. *Epidemiologia, determinantele și predicția accidentului vascular cerebral ischemic la copii, teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2022***

**Structura tezei:** introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 310 titluri, 279 pagini text de bază, 37 de tabele, 102 figuri, 5 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 60 de lucrări științifice personale.

**Cuvinte-cheie:** sistem nervos central, accident vascular cerebral ischemic, factori neurotrofici, factor de creștere vascular endotelial, factor neurotrofic ciliar, proteina S100B, endoglina (CD105), interleukina 6, anticorpi antifosfolipidici, neuroinflamație, angiogeneză.

**Domeniul de studiu:** neurologie, pediatrie

**Scopul și obiectivele lucrării.** Cercetarea epidemiologiei, a determinantelor, a unor aspecte patogenetice și clinico-paraclinice ale accidentului vascular cerebral ischemic (AVCI) la copii pentru analiza morbidității, mortalității și dizabilității provocate de această boală în Republica Moldova și propunerea unor metode de predicție și de profilaxie.

**Noutatea și originalitatea științifică.** Studiul realizat reprezintă o primă încercare de cercetare complexă, integrală la nivel național a epidemiologiei, a determinantelor și a metodelor de predicție a AVCI neonatal și pediatric. Cercetarea cauzelor perinatale prin consultul medico-genetic și a celor postnatale prin analiză complexă multidisciplinară, ce permite sistematizarea riscurilor AVCI la copil și argumentarea unor măsuri de profilaxie a bolii. În premieră au fost studiați markerii neuroinflamației, ai stresului oxidativ, ai angiogenezei, printre care: interleukina 6, proteina S-100B, factorul de creștere vascular endotelial (VEGF), endoglina, factorul ciliar neurotrofic (CNTF), la copiii cu evenimente vasculare cerebrale ischemice acute, ceea ce va permite evidențierea rolului sistemului neuroinflamator-imun în realizarea unor mecanisme patogenetice ale acestei boli la copii. Rezultatele obținute vor contribui la fundamentarea unei abordări științifice în dezvoltarea strategiilor de diagnostic, predicție și tratament al AVCI neonatal și pediatric, având la bază variabilitatea cauzelor producătoare de AVCI la nou-născut și la copil.

**Rezultate noi pentru știință și practică.** Cercetarea structurii AVCI (incidența, prevalența, morbiditatea și mortalitatea) la copiii din Republica Moldova a permis recunoașterea acestei boli drept cauză majoră de morbiditate și invaliditate neurologică infantilă. Analiza profilului cauzelor ce au determinat apariția AVCI în populația pediatrică din RM a permis sistematizarea etiologiilor AVCI în funcție de categoria de vârstă și elucidarea metodelor de profilaxie a acestei boli. Supravegherea femeilor însărcinate din grupul cu risc înalt de probleme perinatale a condus la elucidarea rolului implicat al consultului medico-genetic și la identificarea factorilor prenatali implicați în AVCI. Explorarea unor noi metode de cercetare neuroimunologică la copii a evidențiat unele mecanisme neuroinflamator-imune implicate în AVCI, ceea ce va contribui la creșterea nivelului de cunoaștere a acestui domeniu și la optimizarea unor strategii și direcții terapeutice și profilactice. Rezultatele obținute au fost utile în elaborarea unei clasificări clinico-etilogice a AVCI la copil și a algoritmului de diagnostic și de conduită a pacientului pediatric cu AVCI prin prisma aspectelor clinico-patogenetice, precum și pentru elaborarea programelor educaționale de profilaxie și tratament al copiilor cu AVCI, a Registrului național al copiilor cu AVCI, a Protocolului clinic național, a programelor de supraveghere a copiilor care au suportat AVCI, fiind un suport metodologic pentru medicii din țară, astfel micșorând pierderile economice condiționate de invaliditatea neuromotorie în urma AVCI neonatal și pediatric.

**Semnificația teoretică** rezidă în elaborarea unui cadru metodologic și conceptual complex, cu caracter pluridisciplinar și interdisciplinar, în plan analitic de explorare științifică și practică a problematicii predicției AVCI neonatal și pediatric. Conceptualizarea abordării AVCI al copilului din perspectivă neuroinflamatorie-imună a permis înțelegerea unor mecanisme implicate și a necesității abordării copilului în funcție de modificările stabilite în condițiile leziunii țesutului neuronal. Aprecierea rolului factorilor neuroinflamatori-imuni în leziunile provocate de ischemia cerebrală completează datele privind patogenia AVCI la copii și evidențiază unele asocieri între forma clinică a bolii, rata relativă a valorilor serice modificate ale markerilor imunoenzimatici și modificările imagistice relevante. Analiza determinantelor responsabile de AVCI a permis elaborarea unui algoritm de conduită a femeilor însărcinate și a nou-născuților și copiilor cu risc pentru această boală, cu propunerea recomandărilor de prevenție a AVCI la copii.

**Valoarea aplicativă a studiului.** Analiza structurii AVCI în RM la copiii de diferite vârste a permis aprecierea frecvenței bolii în raport cu populația generală, obținerea indicilor privind incidența și prevalența cazurilor de boală, morbiditatea, invaliditatea și mortalitatea copiilor prin AVCI. Rata mare a determinantelor provocatoare de AVCI la copii a impus necesitatea unui consult medico-genetic al femeilor însărcinate din grupul cu risc înalt și a unui screening obligatoriu la toți copiii predispuși către această boală. Estimarea mecanismelor neuroendocrin-imune la copiii cu AVCI a permis aprecierea gradului de implicare a unor biomarkeri cercetați în raport cu dimensiunile focarului ischemic al AVCI și cu vârsta copilului. Datele noi obținute privind rolul unor markeri specifici ai neuroinflamației, ai stresului oxidativ, ai angiogenezei, printre care interleukina 6, proteina S-100B, factorul de creștere vascular endotelial, endoglina CD105, factorul ciliar neurotrofic, facilitează predicția evoluției manifestărilor neurologice la pacienții cu AVCI și implementarea unor strategii moderne de diagnostic și de tratament, prin adaptarea integrativă cerebrală în condițiile citoprotecției neuronale și ale neuroplasticității proceselor vasculare. Sistematizarea riscurilor de AVCI la copii a permis optimizarea managementului de diagnostic, tratament și profilaxie, elaborarea unui protocol clinic de diagnostic al AVCI la copil.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele obținute, metodele de predicție a AVCI la copil au fost implementate în: Clinica de Neurologie Pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului; IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1; în procesul didactic postuniversitar pentru medicii-rezidenți neurologi, neurologi-pediatri, pediatri și de alte specialități; în procesul de educație continuă în Clinica de Neurologie Pediatrică a Departamentului *Pediatrie* al IP USMF N. *Testemițanu*, la Catedra de biologie moleculară și genetică umană a IP USMF N. *Testemițanu*; în instruirea medicilor-neuropediatri, pediatri, medicilor de familie. Au fost înregistrate 4 brevete de invenție, 14 certificate de inovator și 12 acte de implementare a rezultatelor.

## ANNOTATION

### **Sprincean Mariana. *Epidemiology, determinants and prediction of ischemic stroke in children*, Thesis of Habilitated Doctor of Medicine, Chisinau, 2022**

**Structure of thesis:** introductions, 5 chapters, synthesis of obtained results, general conclusions and practical recommendations, bibliography of 310 sources, 279 pages of basic text, 37 tables, 102 figures, and 5 annexes. Obtained results were published in 60 personal scientific works.

**Keywords:** central nervous system, ischemic stroke or ischemic cerebral vascular accident, neurotrophic factors, vascular endothelial growth factor, ciliary neurotrophic factor, S100B protein, endoglin (CD105), interleukin 6, antiphospholipid antibodies, neuroinflammation, angiogenesis

**Studied area:** neurology, pediatrics

**The aim and objectives of the work.** Research of epidemiology, determinants, pathogenetic and clinico-paraclinical aspects of ischemic stroke (IS) in children for the analysis of morbidity, mortality and disability of this disease in the Republic of Moldova and the proposal of some methods of prediction and prophylaxis.

**Scientific novelty and originality.** The conducted study represents a first attempt of complex, integral research of the epidemiology, determinants and methods of prediction of neonatal and pediatric IS at national level. Research of perinatal causes using medical genetic and postnatal counseling by complex multidisciplinary analysis that allows the systematization of IS risks in children and the reasoning of some measures of prophylaxis. For the first time, the markers of neuroinflammation, oxidative stress, and angiogenesis were studied, including: interleukin 6, S100B protein, vascular endothelial growth factor, endoglin, ciliary neurotrophic factor in patients/children with acute ischemic stroke, which will allow highlighting the role of the neuro-inflammatory/immune system in the pathogenetic mechanisms of the process in children. The results of this study can find the framework of a scientific approach to the development of diagnostic as well as predictive and treatment strategies in neonatal and pediatric IS based on the variability of the causes leading to IS in newborns and infants.

**Fundamentally new scientific and practical results.** The research of the IS structure in children of Republic of Moldova, i. e., incidence, prevalence, morbidity and mortality, allowed the recognition of this disease as an important cause of morbidity and infantile neurological disability. The analysis of the profile of the causes that determined the occurrence of IS in the pediatric population of the Republic of Moldova allowed the systematization of the IS etiologies according to the age category and the elucidation of the methods of prophylaxis of this condition. The supervision of pregnant women in the high-risk group for perinatal problems allowed to determine the implicit role of the medico-genetic counseling and to identify the prenatal factors involved in IS. The exploration of new methods of neuro-immunological research lead to the highlighting of some neuro-inflammatory/immune mechanisms involved in IS, which will contribute to the increase of the knowledge in the respective field and the optimization of effective therapeutic and prophylactic strategies and directions. The obtained results were useful in the development of a clinical etiological classification of IS in children, and of the algorithm of diagnosis and conducting of the pediatric patient with IS in the light of clinical-pathogenetic aspects, as well as in the development of educational programs for prophylaxis and treatment of children with IS, of the National Register of children with IS, of the National Clinical Protocol, of the surveillance programs of children suffered from IS, being a methodological support for physicians in the country, thus reducing the economic burden caused by neuromotor disability following neonatal and pediatric IS.

**Theoretical significance** based on the development of a complex methodological and conceptual framework which has a multidisciplinary and interdisciplinary character, in the analytical plan of scientific and practical exploration of the issue of prediction of neonatal and pediatric IS. The concept of IS in children keeping in mind of neuroinflammation allowed the understanding of some mechanisms involved and the need to approach the child according to the changes established in the conditions of neuronal tissue damage. The assessment of the role of neuroinflammatory factors in the lesions caused by cerebral ischemia completes the data on the pathogenesis of IS in children and the highlighting of some associations between the clinical form of the disease, the relative rate of modified serum values of immunoenzymatic markers and the relevant imaging changes. The analysis of the determinants responsible for IS allowed the development of an algorithm of conduct of pregnant women and of newborns and children at risk for this condition as well as the proposal of recommendations for the prevention of IS in children.

**The applicative value of the theme.** The analysis of the structure of IS in the Republic of Moldova in children of different ages allowed the assessment of the frequency of the disease in relation to the general population, obtaining the data regarding the incidence and prevalence of IS in children, i. e., morbidity, disability and mortality. The high rate of epidemiological indexes of IS in children imposed the need for a medical-genetic counseling of pregnant women in the high-risk group and a mandatory screening in all children predisposed to IS. The evaluation of the neuro-endocrine/immune mechanisms in children with IS allowed the assessment of importance of some biomarkers investigated in correlation with the dimensions of the ischemic focus of IS and with the age of the child. The new data obtained on the role of specific markers of neuroinflammation, oxidative stress, angiogenesis, i. e. interleukin 6, S100B protein, vascular endothelial growth factor, endoglin CD105, ciliary neurotrophic factor which are contribute to the prediction of the evolution of neurological manifestations in patients with IS and the implementation of modern diagnostic and treatment strategies by cerebral integrative adaptation in the conditions of neuronal cytoprotection and neuroplasticity of vascular processes. The systematization of IS risks in children allowed the optimization of diagnosis, treatment and prophylaxis, as well as the elaboration of a clinical diagnostic protocol of IS in children.

**Implementation of scientific results.** The results of the presented work and the application of the methods of IS prediction in the child were implemented in the Clinic Pediatrics and Pediatric Neurology of the SPMI Institute of Mother and Child, SPMI Municipal Clinical Hospital No. 1 and in the postgraduate teaching process for neurologists residents, neurologists pediatricians, pediatricians and other specialties, as well as in the process of continuous education of the Pediatric Neurology Clinic, Department of Pediatrics of the State University of Medicine and Pharmaceutics *Nicolae Testemitanu*, of the Department of Molecular Biology and Human Genetics of the State University of Medicine and Pharmaceutics *Nicolae Testemitanu*, of the neuropediatricians, pediatricians, and family doctors. There were registered 4 patents, 14 certificates of innovations and 12 acts of implementation of the results.



## АННОТАЦИЯ

### **Спринчан Мариана. Эпидемиология, факторы риска и прогноз ишемического инсульта у детей. Диссертация на соискание учёной степени доктора хабилитат медицины. Кишинёв, 2022**

**Структура диссертации:** введение, пять глав, оценка полученных результатов, общие выводы и рекомендации, библиография, состоящая из 310 источников, 279 страниц основного текста, 37 таблиц, 102 рисунка, 5 приложений. Результаты исследования опубликованы в 60 индивидуальных научных работах.

**Ключевые слова:** центральная нервная система, ишемический инсульт, нейротрофические факторы, фактор роста эндотелиальных сосудов, цилиарный нейротрофический фактор, белок С100В, эндоглин (CD105), интерлейкины 6, антифосфолипидные антитела, нейровоспаление, ангиогенез.

**Область исследования:** неврология, педиатрия.

**Цель и задачи работы:** исследование эпидемиологии, факторов риска, некоторых патогенетических и клинико-параclinical особенностей ишемического инсульта (ИИ) у детей с целью ранней оценки показателей заболеваемости, инвалидности и смертности при данном заболевании в Республике Молдова, а также разработка методов прогноза и профилактики.

**Научная новизна и оригинальность работы.** На основании результатов данного исследования впервые было произведено на национальном уровне точное, комплексное исследование эпидемиологии, факторов риска, методов профилактики ИИ у новорожденных и у грудных детей. Исследования внутриутробных факторов риска посредством медико-генетической консультации, а также постнатальных факторов при помощи мультифакториального анализа, позволяющего своевременно выявить возможные риски ИИ у детей и разработать возможные методы своевременной профилактики данного заболевания. Впервые были изучены у детей с острым ишемическим инсультом маркеры нейровоспаления, оксидативного стресса, и ангиогенеза, такие, как интерлейкин 6, фактор роста эндотелиальных сосудов (ФРЭС), эндоглин, цилиарный нейротрофический фактор, что позволило оценить роль нейроиммуновоспалительных процессов в механизме некоторых патогенетических процессов данной патологии. Полученные результаты исследования послужат научной основой для своевременной диагностики и разработки адекватного патогенетического лечения ИИ у детей раннего или позднего возраста, учитывая выявленные этиологические факторы.

**Принципиально новые научно-практические результаты.** Изучение структуры ИИ (частота встречаемости, распространенность, заболеваемость и смертность) у детей Республики Молдова позволило раскрыть главные причины заболеваемости и смертности и ранней неврологической инвалидности. Детальный анализ причин ИИ у детей позволило упорядочить этиологические факторы данной патологии в зависимости от возраста, а также определить основные методы профилактики данной патологии. Наблюдение беременных женщин, входящих в группу высокого перинатального риска, установило высокое значение медико-генетической консультации в определении факторов риска, послуживших причиной ИИ у детей. Внедрение новых методов исследования у детей позволило оценить высокую роль влияния нейроиммуновоспалительных механизмов ИИ у детей, что привело к повышению уровня знаний в данной области и разработке стратегии правильной лечебной тактики и своевременной профилактики этой патологии. Полученные результаты послужили основой разработки клинико-этиологической классификации ИИ у детей и создания алгоритма диагностики и ведения пациентов с данной патологией, которые были внесены в Национальный реестр детей с ИИ, Национальный клинический протокол ИИ у детей, программы наблюдения за детьми, перенёсшими ИИ, и послужат методологической основой для врачей страны, сводя к минимуму экономические потери, связанные с неврологической и моторной инвалидностью как последствие ИИ в раннем и в позднем детском возрасте.

**Теоретическая значимость работы** заключается в разработке методологической основы комплексного мультидисциплинарного и междисциплинарного подхода, учитывая научные и практические сложности профилактики ИИ у детей. Разработка тактики клинического ведения детей с ИИ при вовлечении нейроиммуновоспалительных процессов позволило понять некоторые вовлечённые в этот процесс механизмы, что помогло разработать тактику ведения в зависимости от характера выявленных повреждений нервной ткани. Оценка роли нейроиммуновоспалительных факторов в повреждениях, вызванных церебральной ишемией, помогает выявить механизмы патогенеза ИИ у детей и определить взаимосвязь между клиническими формами болезни, относительным уровнем изменения параметров иммуноэнзиматических маркеров в плазме крови, а также данными визуализирующих исследований. Оценка факторов риска, приводящих к возникновению ИИ у детей, позволило разработать алгоритм ведения беременных женщин, новорожденных и детей с высоким риском к данной болезни; были предложены методы профилактики ИИ.

**Практическая значимость темы.** Анализ структуры ИИ у детей разных возрастов в Республике Молдова позволило оценить частоту заболеваемости, а также получить показатели встречаемости, распространённости, заболеваемости, инвалидности и смертности детей с ИИ. Повышенный уровень факторов, провоцирующих ИИ у детей, предопределил потребность в медико-генетической консультации беременных женщин из повышенной группы риска и в обязательном скрининге у всех детей, предрасположенных к данному заболеванию. Выявление нейроиммуновоспалительных механизмов у детей с ИИ позволило оценить степень вовлечения определённых биомаркеров, зависящих от размеров очага ишемии при ИИ, с учётом возраста ребенка. Полученные новые данные о роли некоторых специфических факторов нейровоспаления, таких, как интерлейкин 6, фактор роста эндотелиальных сосудов, эндоглин (CD105), цилиарный нейротрофический фактор, способствуют развитию представлений о неврологических процессах у пациентов с ИИ и введению определённых новых методов диагностики и лечения, связанных с интегрированной адаптацией мозга в условиях нейронной клеточной защиты и нейропластичности процесса васкуляризации. Систематизация рисков возникновения ИИ у детей позволило определить тактику методов диагностики, лечения и профилактики, а также разработать единый клинический протокол диагностики ИИ у детей.

**Применение научных результатов.** Полученные результаты применялись в рамках проведённого научного исследования, методы профилактики ИИ у детей были введены в Клинике педиатрии и неврологии Института Матери и Ребёнка, на Кафедре педиатрии Государственного медицинского университета им. Н. Тестемичану, на Кафедре молекулярной биологии и генетики человека, Государственного Медицинского Университета им. Н. Тестемичану, в практике врачей нейропедиатров, педиатров, семейных врачей страны. Были зарегистрированы 4 запатентованных рукописей, 14 сертификатов инновации, 12 документов внедрения результатов.



## LISTA ABREVIERILOR

IP USMF - Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

APA – anticorpii antifosfolipidici

AIT – atac ischemic tranzitor

AVC – accident vascular cerebral

AVCP – accident vascular cerebral perinatal

AVCI – accident vascular cerebral ischemic

AVCIF – accident vascular cerebral ischemic fetal

AVCIN – accident vascular cerebral ischemic neonatal

AVCIP – accident vascular cerebral ischemic pediatric

AVCH – accident vascular cerebral hemoragic

AVCTH – accident vascular cerebral cu transformare hemoragică

CD-105 - endoglină

CMV - citomegalovirus

CNTF – factor neurotrofic ciliar

CT – tomografie computerizată

EEG – electroencefalografie

EHIP – encefalopatie hipoxic-ischemică perinatală

EN – encefalopatie neonatală

ENG – endoglină

FN – factor neurotrofic

IL-6 – interleukina-6

IH – ischemie hipoxică

LCP – leziuni cerebrale perinatale

LCR – lichid cefalorahidian

LPV – leucomalacie periventriculară

MCC – malformații congenitale de cord

n.n. – nou-născut

NSG – neurosonografie

NT – neurotrofină

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

RM – Republica Moldova

RMN – rezonanță magnetică nucleară

ROT – reflexe osteotendinoase

Sm – sindrom

SN – sistem nervos

SNC – sistem nervos central

s.a. – săptămâni amenoree

VEGF – factor de creștere vascular endotelial

VG – vârstă de gestație

24h – 24 de ore

**SPRINCEAN Mariana**

**EPIDEMIOLOGIA, DETERMINANTELE ȘI PREDICȚIA  
ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII**

**321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ**

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

---

Aprobat spre tipar: 17.05.2022

60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Coli de tipar 4,2

Formularul hârtiei

Tirajul 75 ex.

Comanda nr. 65

---

SRL „PRINT-CARO”

Chișinău, str. Mirești 22/2, tel. 0-22-93-16-53