



Diana Hovanscaia

**UNELE ASPECTE OBSTETRICALE LA GRAVIDELE CU EPILEPSIE***USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF**(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernețchi)*

**Actualitatea.** Epilepsia este una din cele mai frecvente boli cronice a le sistemului nervos central. Conform datelor ILAE (Liga Internațională Antiepilepsie) pe glob se înregistrează 50 mln bolnavi de epilepsie, dintre care 80% bolnavi de epilepsie locuiesc în țările în curs de dezvoltare, 70% nu primesc tratament antiepileptic [16,17,59,61,63,64,65]. În Republica Moldova conform datelor Biroului Național de Statistică de epilepsie suferă aproximativ 60.000 mii oameni, printre care până la 15.000 mii (25%) sunt femei de vârstă reproductivă.

Pe parcursul a mai multor secole, epilepsia a fost însoțită de frică, neînțelegere, discriminare și stigmatizare, ce se răsfrânge a asupra calității vieții oamenilor cu această maladie. În China și în India, epilepsia se consideră ca un factor de nepermitere sau chiar de anulare a căsătoriilor. Până în 1970 în SUA, Anglia, Irlanda de Nord și alte țări, conform legislației, bolnavilor de epilepsie li se interzicea accesul în restaurante, teatre și alte localuri publice.

Astăzi, epilepsia este privită ca o problemă interdisciplinară la femeile de vârstă reproductivă, care a unit două direcții actuale în ginecologie și neurologie. Fertilitatea femeilor epileptice aflate sub tratament este mai scăzută decât la restul populației, dar majoritatea acestor paciente pot avea o sarcină normală și pot da naștere la copii sănătoși.

În multe țări, până în 2008, toate formele de epilepsie serveau drept indicație pentru întreruperea sarcinii. S-a dovedit că evoluția benignă a epilepsiei nu impune întreruperea sarcinii, însă necesită o abordare și conduită deosebită a sarcinii. La majoritatea femeilor cu epilepsie, dar care au beneficiat de o pregătire pregravidară, sarcina nu complică evoluția maladiei. Femeilor ce suferă de epilepsie trebuie să li se explice importanța planificării sarcinii. În epilepsia necontrolată, există următoarele pericole: acțiunea traumatică directă asupra fătului în caz de crize convulsive generalizate, hipoxia fătului ca rezultat al dezvoltării acidozei lactice în organismul matern în cazul convulsiilor tonico-clonice, moartea intrauterină a fătului în cazul statusului epileptic. Gravida cu epilepsie activă are nevoie de un tratament efektiv, dându-se preferin-

ță monoterapiei cu preparatul care permite controlul maxim al convulsiilor în doză minimă de menținere.

**Definiție.** Epilepsia este o afecțiune neurologică cronică manifestată prin crize epileptice recurente. Criza epileptică este un episod paroxistic având ca manifestare clinică modificări în activitatea motorie, a senzațiilor, emoțiilor, memoriei sau/și a conștiinței, datorat unei descărcări electrochimice anormale la nivel cerebral [15].

**Incidența.** În ultimele decenii numărul gravidelor cu epilepsie a crescut de 4 ori, iar incidența epilepsiei constituie 0,5% (1 caz la 200 de sarcini) [35,45].

**Factorii de risc.** Până în prezent rămân discutabile problemele ce țin de etiologia epilepsiei. Apariția epilepsiei ține în primul rând de prezența factorilor predispozanți, cauzați de leziuni organice ale creierului, care ulterior duc la schimbări neurodegenerative cu dezvoltarea sindromului convulsivant. Factorii etiologici de bază ai epilepsiei sunt prezentați în tabelul de mai jos [21].

Tabelul 1.

**Factorii etiologici ai epilepsiei**

Factorii etiologici ai epilepsiei	Incidența (%)
Genetici	65,5
Maladii vasculare cerebrale	10,9
Afecțiuni pre- și perinatale ale SNC	8,0
Traumatismul craniocerebral	5,5
Tumori cerebrale	4,1
Afecțiuni degenerative ale SNC	3,5
Infecții	2,5

Un rol important în dezvoltarea epilepsiei îl are predispoziția ereditară. Riscul apariției epilepsiei la copiii născuți de mame epileptice constituie 3-4%, ceea ce este de 4-6 ori mai înalt decât în întreaga populație; în cazul când mama este bolnavă acest risc este de 3,6%, când tatăl-de 2,1%. Riscul maxim este la fetițe născute de mamele bolnave (3,9%), iar cel minim (1,4%) – la fetițele cu tată bolnav. Atunci când ambii părinți suferă de epilepsie, riscul dezvoltării acesteia la copii reprezintă 10-15%. De regulă, la părinții și copiii ce suferă de epilepsie se întâlnește unul și ace-

lași tip de convulsii. Ultimele date din literatura de specialitate confirmă rolul important al factorului genetic în apariția epilepsiei și a sindromului epileptic. Acest fapt este valabil atât pentru epilepsia idiopatică cât și pentru cea simptomatică. În opinia mai multor savanți, epilepsia se transmite nu direct ca maladie, ci sub forma unor schimbări biochimice în sistemul fermentativ și metabolic, care sporesc sensibilitatea convulsivantă a creierului [8,12,13,14,31].

**Clasificarea.** Clasificarea Internațională a epilepsiei și sindromului epileptic a fost aprobată în a.1989 de Liga Internațională Antiepilepsie și care până în prezent este utilizată de toți medicii epileptologi din lume.

Se clasifică epilepsia conform ILAE (Liga Internațională Antiepilepsie, 1989) după următoarele principii:

1. După etiologie:

✓ Forme idiopatice (când lipsesc afecțiuni care pot fi cauza epilepsiei și epilepsia este ca o nozologie aparte).

✓ Forme simptomatice (patologia perinatală, infecțiile (meningită, encefalită, meningo-encefalite), etiologia cerebro-vasculară (ictus ischemic, hemoragic, HAS-hemoragie subarahnoidiană), tumori, chisturi, modificări structurale la RMN, TCC).

✓ Forme criptogene (se referă la sindroame cu etiologie neclară).

2. După tipul crizelor epileptice:

✓ Parțiale (simple, complexe, secundar generalizate)

✓ Generalizate

✓ Neclasificate

✓ Status epilepticus

3. După evoluția clinică:

✓ Forme benigne

✓ Forme maligne

4. După debutul epilepsiei:

✓ Perioada neonatală

✓ Perioada infantilă

✓ Perioada copilăriei

✓ Perioada juvenilă

**Etiopatogenia.** Epilepsia la femei prezintă o problemă majoră aparte, deoarece din punct de vedere biologic organismul feminin are o structură extrem de complicată, crizele epileptice și administrarea îndelungată a preparatelor antiepileptice pot duce la dereglări în sfera reproductivă a femeii [4,20,22,24,43,45,47,55,57,61,64,66]. Specificul epilepsiei la femei este cauzat de un șir de particularități structural-funcționale a le sistemului hipotalamo-hipofizo-ovarian cu schimbări ciclice zilnice și lunare, însoțite de modificări multiple în organismul feminin [45]. Modificările hormonale în epilepsie sunt condiționate de sistemul de reproducere la mai multe niveluri care este reglat prin intermediul feedbackului negativ. Crizele epileptice și activitatea paroxismală pot provoca schimbări

hormonale, și invers. Unele preparate antiepileptice duc la schimbarea statutului hormonal [24,27,41].

Conduita sarcinii și nașterii la femeile care suferă de epilepsie rămâne a fi o problemă medicală foarte complicată, care implică eforturile medicilor obstetricieni-ginecologi și neurologi. Actualmente, datorită introducerii noilor metode de diagnostic cu vizualizare neurologică (CT, RMN), monitorizării EEG s-a perfecționat și îmbunătățit cu mult diagnosticul epilepsiei. Introducerea noilor preparate în tratamentul epilepsiei a contribuit la obținerea de progrese în tratamentul acestei maladii. Sănătatea reproductivă la femeile care suferă de epilepsie necesită o studiere mai profundă: în special impactul crizelor epileptice și anticonvulsivanelor asupra administrării metodelor de contracepție, fertilității, evoluției sarcinii, nașterii, perioadei de lăuzie, lactației și sănătății nou-născuților. Se poate de constatat că epilepsia la moment este o maladie potențial curabilă.

### Epilepsia și sarcina

Conduita sarcinii la gravidele cu epilepsie necesită eforturi comune a le neurologilor-epileptologi și obstetricienilor-ginecologi într-o gamă largă de aplicații: probleme de influență reciprocă a sarcinii și epilepsiei; particularitățile conduitei sarcinii și nașterii; efect teratogen al anticonvulsivanelor; prognoza nașterii unui copil sănătos, posibilitatea alăptării la sân pe fond de administrare a preparatelor antiepileptice etc.[6,43,51,52,54,57,59,69]. Pe parcursul ultimilor ani sunt puține publicații pe tema dată, și problema aceasta cu timpul nu numai că nu pierde actualitatea, dar devine mai discutabilă datorită introducerii noilor preparate în tratamentul epilepsiei și proceselor de democratizare a societății. Femeile bolnave de epilepsie pot naște copii, cu excepția celor cu epilepsie rezistentă la tratament, evoluția malignă a maladii cu dezvoltarea statusului epileptic și cu schimbări evidente de personalitate [53,65].

Problemele de bază la gravidele cu epilepsie includ riscul pentru sănătatea mamei și a fătului legat de crizele epileptice necontrolate și acțiunea potențială negativă a anticonvulsivanelor asupra fătului și indisponibilitatea pacienților la îndeplinirea prescripțiilor medicale [11].

E cunoscut faptul că incidența epilepsiei în populație poate atinge 1%, dintre care până la 25-40% sunt femeile de vârstă reproductivă; la 13% din ele maladia se manifestă în timpul sarcinii, la 14% se dezvoltă epilepsia gestațională [33]. Merită o atenție deosebită crizele epileptice care apar imediat după naștere sau în primele 24 de ore. Circa 5% de lăuze fac acces epileptice în naștere sau imediat după naștere. În timpul sarcinii este riscul mare de dezvoltare a stării foarte periculoase pentru sănătatea și viața femeii care este *status epilepticus*, rata căruia este de 1-2% [35]. Incidența mortalității materne la femeile cu epilepsie constituie aproximativ 3,8% [37].

### **Influența sarcinii asupra evoluției epilepsiei**

Influența reciprocă a epilepsiei și sarcinii este studiată de mai mulți autori. O parte din lucrări este consacrată studierii frecvenței crizelor epileptice în timpul sarcinii [35,46,54,58,65,69]. Conform unor date, la 15-35% de gravide crizele epileptice în timpul sarcinii devin mai frecvente [3,25,30,32]. Sunt diferite ipoteze care explică acest fapt:

1) Hormonală – creșterea nivelului plasmatic de estrogeni;

2) Metabolică – creșterea nivelului plasmatic de Na<sup>+</sup> și reținerea lichidelor;

3) Psihoemoțională – apariția stresului și neliniștii în sarcină;

4) Fiziologică – privarea de somn;

5) Scăderea nivelului plasmatic de anticonvulsivante odată cu creșterea volumului circulant de sânge.

În registrul European "Epilepsia și sarcina"(2006) s-a efectuat analiza evoluției 1956 de sarcini la 1882 de femei, la 64% de gravide frecvența crizelor epileptice pe parcursul sarcinii a fost constantă. Agravarea evoluției epilepsiei s-a observat în 17,3% [35], cazuri.

Unii autori menționează creșterea frecvenței crizelor în 5% din cazuri în timpul travaliului și în perioada de lăuzie [25]. S-a constatat că frecvența crizelor în timpul sarcinii depinde de frecvența lor până la gravitate. În cazul când crizele epileptice până la sarcină se repetau mai des decât o dată pe lună, atunci la 70% din gravide frecvența crizelor creștea, dar dacă se repetau mai rar decât o dată pe lună, atunci se majora numai la 25% de femei. Dacă crizele epileptice nu au avut loc timp de un an până la sarcină, riscul lor în sarcină scădea cu 50-70%. Acutizarea epilepsiei în timpul sarcinii se așteaptă în caz de convulsii generalizate, durata bolii mai mult de 5 ani și neeficacitatea tratamentului antiepileptic [62,65].

Zlatorunskaja M.A. a investigat 117 de femei cu epilepsie și a constatat că la majoritatea din ele sarcina nu a agravat evoluția epilepsiei [58]. Aceasta se referă la femeile care au fost pregătite pregravidar. Remisiunea epilepsiei pe parcursul sarcinii s-a atestat la 78% de femei cu sarcina planificată și numai la 40%, din cele care nu au fost pregătite pregravidar. Crizele epileptice au fost mai frecvente la 11% de femei cu remisiunea medicamentoasă a maladiei timp de 1,5 ani. La 2 din ele crizele parțiale au devenit mai frecvente în trimestrul I, la 4 au apărut crize generalizate în trimestrele II și III. Nu a fost înregistrat nici un când să se fi produs 2 crize în timpul sarcinii. În cazul gravidelor care nu au fost pregătite pregravidar, numai la 8% de femei frecvența crizelor a fost constantă, crize generalizate pe durata sarcinii s-au atestat la 20 ( 52%) de femei, inclusiv o criză în 4 cazuri, 2 – în 7 cazuri, 3 – la 4 femei, 4 și mai multe – la 5 femei. De menționat că 8 dintre gravide nu au urmat tratament antiepileptic, crezând că preparatele sunt dăunătoare pentru făt. La 7 femei din acest grup sarcina a fost întreruptă în

trimestrul I din cauza creșterii frecvenței crizelor [58].

Conform datelor Registrului European, la 3.5% din gravide crizele epileptice apar în timpul travaliului. Status epilepticus a fost în 36 de cazuri (2%). La o pacientă cu status epilepticus sarcina s-a terminat cu avort spontan [35]. În studiile efectuate de Zlatorunskaja M.A.(2010) crize în timpul travaliului și status epilepticus nu s-au înregistrat [58].

Într-un studiu al Institutului de Cercetări Științifice de Obstetrică și Ginecologie a le regiunii Moscova care a inclus 180 de cazuri de sarcini la bolnavele de epilepsie remisiunea medicamentoasă a maladiei a constituit 80%. Vom menționa că la femeile care s-au aflat sub controlul unui epileptolog calificat nu s-au atestat cazuri de convulsii generalizate [52].

Savanții din Japonia au efectuat studii retrospective la 153 de femei cu epilepsie, divizate în 2 subloturi, cu și fără pregătire pregravidar. În lotul de femei cu sarcină planificată crizele epileptice au constituit 16%, comparativ cu 35% la femeile cu sarcină neplanificată [3].

Gravidele cu epilepsie activă necesită tratament anticonvulsivant adecvat, deoarece crizele epileptice generalizate reprezintă o amenințare gravă pentru sănătatea mamei și a copilului [4,34]. Crizele epileptice generalizate au o acțiune dăunătoare mai gravă decât prejudiciul preparatelor anticonvulsivante [8]. La femeile cu epilepsie riscul mortalității materne este mai mare decât la gravidele fără această maladie, iar acest risc este condiționat de sistarea tratamentului antiepileptic [2,25].

**Acutizarea epilepsiei în timpul sarcinii are loc în următoarele cazuri [62,72]:**

- gravide cu crize generalizate;
- durata bolii mai mult de 5 ani;
- forme rezistente la tratamentul antiepileptic.

**Indicații medicale pentru întreruperea sarcinii:**

1. Crizele epileptice frecvente și grave (forma farmacorezistentă)
2. Prezența procesului cerebral organic în evoluție
3. Scimbări psihice exprimate
4. Patologia extragenitală gravă

### **Influența epilepsiei asupra evoluției sarcinii**

Conform datelor unor autori [33], la femeile cu epilepsie rata complicațiilor în sarcină și naștere (gestoze, avorturi spontane, nașteri premature) practic nu se deosebește de cea din populație. În același timp mortalitatea perinatală și numărul avorturilor la indicații medicale la pacientele cu epilepsie depășesc cu mult indicatorii medii [33].

Uthunova Iu.M. [70] în lucrările sale se referă la influența negativă a politerapiei în tratamentul formelor grave de epilepsie care duc la complicații obstetricale ca: gestoze (62,5%), anomalii ale forțelor de contracție (31,2%), hemoragie (15%). La copiii născuți

de mame cu epilepsie care au folosit politerapie s-a stabilit o creștere semnificativă a hipoxiei intrauterine a fătului (42,1%), a malformațiilor (7,1%), hipotrofiilor (17,5%) comparativ cu copiii născuți de mame cu epilepsie pe fond de monoterapie.

Thomas S. și colab. [36] au studiat evoluția sarcinii și nașterii la 643 de femei cu epilepsie comparativ cu lotul de control (18 272 de gravide) și au obținut următoarele date: numărul avorturilor spontane – 4,2% (2,8%) cazuri; anemii feriprive – 0,62% (0,22%); avorturi medicale – 2,64% (7,71%); diabet gestațional – 1,56% (3,09%); hipertensiune arterială indusă de sarcină – 3,89% (6,45%); hemoragii pe parcursul sarcinii – 0,93% (1,64%); nașteri premature – 1,87% (6,12%); nașteri complicate – 0,62% (3%); operații cezariene – 33,4% (29,5%); hemoragii post-partum – 0,31% (0,64%); convulsii în naștere – 1,4% (0,04%); moartea antenatală a fătului – 1,56% (2,2%); miom uterin – 2,33% (0,53%); TORCH-infecții – 0,31% (0,01%); masa nou-născutului sub 2000g – 4,19% (7,66%). În baza acestor date ei au concluzionat despre lipsa riscului major în timpul sarcinii și nașterii la gravidele cu epilepsie.

Date opuse – numărul mare de complicații obstetricale – sunt prezentate de I. Borthen și colab. [9,10], care au făcut analiza retrospectivă a rezultatelor sarcinilor la 205 de gravide cu epilepsie comparativ cu lotul de control (n=205) gravide fără epilepsie. Gravidele cu epilepsie, care au urmat tratament antiepileptic au un risc mai mare de preeclampsie severă, de hemoragii la termene mici de sarcină, o rată mai mare a operațiilor cezariene și malformațiilor la făt. La gravidele fără tratament antiepileptic riscul de nașteri premature și aplicarea forcepsului obstetrical este mai mare [9,10].

Așurova G.S. [44] menționează o diferență evidentă a complicațiilor la gravidele cu epilepsie controlată și necontrolată. La pacientele cu epilepsie necontrolată se atestă mai des gestoză precoce (37,5 și 40,9%), iminență de avort spontan (37,5 și 47,7%), creșterea frecvenței crizelor epileptice (12,5 și 18,1%), rata mare de RDIU la făt (43,7 și 35,7%), asfixie fetală (24,9 și 30%) și afectarea SNC la nou-născuți (25,0 și 23,8%).

Conform datelor altor savanți [58], evoluția sarcinii la femeile cu epilepsie nu diferă semnificativ de sarcina la femeile fără epilepsie. Vom menționa că la femeile cu epilepsie cu sarcină planificată evoluția a fost mai bună. Cele mai frecvente complicații în sarcină au fost iminența de avort spontan și anemia feriprivă. Complicațiile în naștere la femeile cu sarcină neplanificată erau mai dese și mai grave, comparativ cu femeile pregătite pregravidar. Insuficiența placentară la femeile cu epilepsie se constată de 1,2-1,6 ori mai des decât la femeile din grupul de control. RDIU la făt se dezvoltă frecvent la acest contingent de femei.

Rezultatele finale ale sarcinilor și starea nou-născuților a fost semnificativ mai bună la femeile epileptice care au fost pregătite pregravidar.

### **Acțiunea epilepsiei asupra fătului**

Cercetările efectuate în ultimii ani arată că mortalitatea perinatală la nou-născuții mamelor cu epilepsie este de 2-3 ori mai mare decât în populație [6]. Conform datelor lui Zlatorunská M.A.[58], care a investigat 108 de copii născuți de mame cu epilepsie, copiii mortnăscuții s-au înregistrat numai la femeile care nu au fost pregătite pregravidar (3,8%).

Riscul fetal datorat crizelor:

- Nașterea prematură;
- Nașterea unui copil mort;
- Dezvoltarea crizelor epileptice la copil pe măsură ce înaintea în vârstă;
- Tulburări în dezvoltare și creștere;
- Hemoragii postnatale;
- Malformații congenitale cauzate de tratamentul administrat înainte de naștere.

Acțiunea negativă a epilepsiei asupra sarcinii poate fi evidențiată prin următoarele mecanisme:

- 1) Acțiune traumatică directă asupra fătului în caz de crize convulsive generalizate;
- 2) Hipoxie fetală care se asociază cu bradicardie în urma instalării acidozei lactice în organismul matern în caz de crize convulsive generalizate;
- 3) Moartea antenatală a fătului în urma acțiunii multifactoriale negative asupra fătului, care apare în status epilepticus la gravide [35,38].

Conform unor date a le cercetărilor epidemiologice, un risc mare pentru făt apare în următoarele cazuri: forme locale (focale) ale epilepsiei la mamă; durata îndelungată a maladiei până la sarcină; epilepsie greu controlată medicamentos până la sarcină [39,40].

Folosirea preparatelor antiepileptice ca Dilantină, Difenilhidantoină, Fenitoină, Hidantoină, Acid Valproic în trimestrul I de sarcină se poate complica cu dezvoltarea sindromului anticonvulsivant la făt, care se manifestă prin [22,28, 41]:

- 1) malformații majore: vicii cardiace (tetradă Fallot, coarctarea aortei, defecte septale, etc.), „buză de iepure”, „gură de lup”, defecte ale membrilor superioare și inferioare, hipoplazia unghiilor și falangelor distale, luxația șoldului, anomalii de dezvoltare ale creierului etc.;
- 2) sindrom specific, care include dismorfisme ale feței cu fontanela mare lată, hipertelorism, baza nasului lată, nasul scurt, buza superioară suspendată, hipoplazia zonei medii a feței, epicanthus, anomalii ale organelor genitale externe și ale tubului neural;
- 3) retardul dezvoltării intrauterine (RDIU) la fătului;
- 4) dereglări de dezvoltare cu afectarea funcțiilor cognitive și de comportament la nou-născut.

**Tratamentul.** Terapia se va recomanda preconcepțional, pe parcursul sarcinii și postnatal, cu ajustarea dozelor pentru fiecare perioadă.

Preparate anticonvulsivante de bază care se administrează la gravidele cu epilepsie:

- 1) Valproate (Depakin, Orfiril)
- 2) Carbamazepină (Timonil, Finlepsin)
- 3) Lamotrigină (Lamictal, Lamolep, Plexxo)
- 4) Leviteracetam (Keppra)

Factorii ce pot determina creșterea frecvenței crizelor sunt: scăderea nivelului plasmatic de anticonvulsivante, creșterea nivelului de estrogeni, privarea de somn și stresul sarcinii. Preparatele de elecție care se administrează în timpul sarcinii sunt Lamotrigina și Carbamazepina. Aceste preparate se indică în formă de monoterapie, în doză minim efektivă. Se evită politerapia din cauza creșterii riscului de dezvoltare a viciilor congenitale. Sunt preferabile formele retard, cu menținerea constantă a concentrației preparatului în sânge. Preparatele anticonvulsivante se indică în doză minim efektivă care nu permite apariția crizei convulsive. La administrarea Acidului Valproic, Carbamazepinei, Difenilhidantoini, Fenobarbitalului și în cazul politerapiei a fost depistat deficitul de folat cauzat de metabolismul homocisteinei. Insuficiența folaților poate duce la defect de tub neural, la spina bifida, și la anencefalie [2,36].

La femeile care primesc politerapie, comparativ cu cele care primesc monoterapie, mai des se observă așa complicații ca [11,24,25,26,32,34,40,70]:

- 1) Gestoze (62,5%)
- 2) Anomaliile forțelor de contracție (31,2%)
- 3) Hemoragii (15%)
- 4) Hipoxie intrauterină a fătului (42,1%)
- 5) Malformații fetale (7,1%)
- 6) Hipotrofie fetală (17,5%)

De menționat că au fost evidențiate numeroase cazuri de vicii congenitale la făt când mamele cu epilepsie nu urmau tratament corespunzător. Ele sunt consecința convulsiilor repetate care generează hipoxie maternă și fetală. S-a demonstrat că asocierea efectului teratogen al anticonvulsivantelor cu hipoxia crește riscul malformațiilor fetale [40].

#### **Preparatul preconcepțional complex include:**

1. Consultația ginecologului, geneticianului, terapia patologiei extragenitale concomitente;
2. Corecția dozei preparatelor antiepileptice, EEG, prescrierea acidului folic 3-5 mg/24 ore [6,15,57,41];
3. Tratamentul anticonvulsivant cu doze minim, forme retard/administrare frecventă, fracționată; dacă permite forma epilepsiei → sistarea tratamentului antiepileptic.

#### **Rezolvarea sarcinii:**

Epilepsia – nu este o contraindicație pentru nașterea pe cale naturală. În studiile efectuate [2,25] s-a constatat că frecvența nașterilor prin operația cezariană la pacientele cu epilepsie a fost de 2 ori mai mare, comparativ cu femeile din grupul de control. Conform unor date Zlatorunská [58], numărul operațiilor ce-

zariene la femeile cu sarcină neplanificată a fost de 54%, ceea ce este de 2 ori mai frecvent decât la femeile din grupul de control. Majoritatea pacientelor au fost operate după indicații neurologice și neurochirurgicale (43%). S-a observat de asemenea, că sarcini se rezolvau prin operație cezariană adesea nemotivat, din cauza riscului supraevaluat al convulsiilor în timpul nașterii per vias naturalis. În cazul când este permisă conduita nașterii pe cale naturală și în prezența condițiilor necesare este preferabil de aplicat analgezia epidurală în naștere.

#### **Indicațiile neurologice pentru operația cezariană sunt:**

- 1) crize epileptice frecvente;
- 2) status epilepticus;
- 3) mărirea frecvenței crizelor epileptice în ultimele săptămâni de sarcină.

#### **Perioada post-partum**

Este recomandat ca femeia să continue aceeași terapie anticonvulsivantă, administrată pe parcursul sarcinii. Dacă în timpul sarcinii a fost corectată doza medicamentului anticonvulsivant, atunci este necesar ca în perioada de lăuzie doza preparatului să fie revăzută conform kg/corp. Epilepsia nu este contraindicație pentru alăptare. Majoritatea preparatelor anticonvulsivante nu sunt contraindicate în perioada de lactație. Concentrația preparatelor antiepileptice în laptele matern este cu mult mai mică, decât în sângele femeii [67,68].

#### **Genetica epilepsiei**

Genetica epilepsiei în sarcină reprezintă un domeniu de studiu relativ nou și de perspectivă. Epilepsia adesea reapare în familii, fiind moștenită genetic. Este o boală multifactorială sau complexă, doar în cazuri unice poate fi provocată de o tulburare monogenică simplă.

În ultimii ani, s-au obținut realizări majore în detectarea noilor gene asociate cu epilepsia. Au fost abordate unele metode de studiu curente în domeniul de cercetare al epilepsiei și de testare prin analiza ADN-ului, atât prenatal cât și postnatal.

Progresele din domeniul geneticii moleculare au dus la înțelegerea patogenzei epilepsiei și la îmbunătățirea tratamentului pentru pacientele de vârstă reproductivă.

Cercetările genetice asupra epilepsiei au dezvăluit peste 20 gene cu efect major asupra susceptibilității la epilepsia idiopatică [8,12,13,14,31].

Metodele de diagnostic sunt:

Diagnosticul clinic

1. Istoricul medical al convulsiilor: tipul epilepsiei, vârsta de debut;

2. Investigații paraclinice (EEG, CT etc.).

Diagnosticul genetic

1. Istoricul familial;
2. Relația genotip-fenotip;

## Metodele moleculare pentru testarea genetică a epilepsiei:

- *Reacția de polimerizare în lanț* (PCR) prin care se realizează amplificarea selectivă și rapidă a secvențelor-țintă ADN (fragmentelor de interes);

- În metoda *Real Time PCR* – fragmentul amplificat (ampliconul) este vizualizat pe măsură ce procesul de amplificare înaintea. Această urmărire în „timp real” a procesului de amplificare este posibilă prin marcarea cu molecule fluorogenice (fluorocromi) a primerilor, probelor sau ampliconului;

- *Hibridizarea fluorescentă „in situ”* (FISH);

- *Secvențierea*, constă în determinarea secvenței nucleotidice a ADN-ului pentru întreaga genă sau o parte din ea;

- *Polimorfismul unei singure nucleotide* (SNP), tehnică utilizată pentru determinarea variațiilor unei singure nucleotide la nivel de genom.

Malformațiile congenitale apar de 2-3 ori mai frecvent la femeile epileptice, acest fapt fiind determinat în principal de tratamentul antiepileptic și de aici necesitatea ajustării acestuia la femeile fertile [40].

Femeilor de vârstă reproductivă ce suferă de epilepsie li se recomandă să efectueze analize moleculare-genetice pentru depistarea mutațiilor ADN care pot cauza epilepsia, astfel se va putea decide dacă este necesar un tratament personalizat sau dacă trebuie să se intervină asupra factorilor de risc nongenetici.

Femeile gravide cărora li s-au depistat mutații ale genelor implicate în epilepsie, dacă sarcina este bine controlată și monitorizată atent de medicul curant, vor putea să nască un copil sănătos și la termen.

## Bibliografie

1. **Abe K., Hamada H., Yamada T. et al.** Impact of lanning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure* 2014; 23: 2: 112-116.

2. **Adab N., Kini U., Vinten J.** The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575-1583.

3. **Abe K., Hamada H., Yamada T. et al.** The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 75: 1575-1583.

4. **Agarwal P., Mehndiratta M.M., Antony A.R. et al.** Epilepsy in India: nuptiality behavior and fertility. *Seizure* 2006; 15: 6: 409-415.

5. **Alsdorf R., Wyszynski D.F.** Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 2: 345-353.

6. **Battino D., Tomson T.** Management of epilepsy during epilepsy. *Drugs* 2007; 67: 18: 2727-2746.

7. **Battino D., Tomson T., Bonizzoni E. et al.** EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 54: 9: 1621-1627.

8. **Berkovic SF, Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S.** Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors. *Trends Neurosci* 2006; 29:391–397.

9. **Borthen I., Eide M.G., Daltveit A. K. et al.** Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG* 2011; 118: 8: 956-965.

10. **Borthen I., Eide M.G., Veiby G., et al.** Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG* 2009; 116:13: 1736-1742.

11. **Brodtkorb E., Reimers A.** Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure* 2008; 17: 160-165.

12. **Burke W, Pinsky LE, Press NA.** Categorizing genetic tests to identify their ethical, legal, and social implications. *Am J Med Genet* 2001; 106:233–240.

13. **Deprez L, Jansen A, De Jonghe P.** *Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life.* *Neurology* 2009; 72:273–281.

14. **Dibbens L.M, Heron S.E., Mulley J.C.** *A polygenic heterogeneity model for common epilepsies with complex genetics.* *Genes Brain Behav* 2007; 6:593–597.

15. **Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al.** A practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia*, 2014, vol. 55 (4) , p.475- 482.

16. **Forsgren L., Beghi E., Oun A.** The epidemiology of epilepsy in Europe. In: *Eur. J Neurol.* 2005, vol. 12, nr. 4, p. 245-253.

17. **Gaitatzis A. Carroll K., Majeed A. and Sander J.W.** The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. In: *Epilepsia*, 2004, vol. 45, p. 1613–1622.

18. **Groppa S., Chiosa V., Granziara C. et al.** Successful surgical resection in non-lesional operculo-insular epilepsy without intracranial monitoring. In: *Epileptic disorders*, 2013, 15(2), p. 148-157.

19. **Groppa S., Ignatenco A., Arzy S. et al.** Nonepileptic seizures under levetiracetam therapy. In: *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3), p.526-530.

20. **Harden C.L., Pennell P.B., Koppel B.S.** Management issues for women with epilepsy- Focus on pregnancy ( an evidencebased review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50: 1247-1255.

21. **Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T.** Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia.* 1993;34(3):453–468.

22. **Herzog A.** Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. *Seizure* 2008; 17: 2: 101-110.

23. **Jones K.L.** Fetal hydantoin syndrome, Fetal valproate syndrome In: *Smiths*

*Recognizable Patterns of Human Malformation* (5th ed). 1997; pp. 559-567. WB Saunders co. ISBN 0-72166115-7. Philadelphia, Pennsylvania, USA.

24. **Isojarvi J., Tauboll E., Herzog A.** Effect on anti-epileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs* 2005; 19: 207-223.
25. **Kalviainen R., Tomson T.** Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. *Neurology* 2006; 67: Suppl: 4: 59-63.
26. **Loscher W., Klotz U., Zimprich F., Schmidt D.** *The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy.* *Epilepsia* 2009; 50:1-23.
27. **Morrell M.J., Hayes F. J.** High incidence of polycystic ovary syndrome in young women with epilepsy treated with valproate versus lamotrigine. *Epilepsia* 2005; 46: 8: 88.
28. **Mulley J.C., Scheffer I.E., Harkin L.A., Berkovic S.F., Dibbens L.M.** *Susceptibility genes for complex epilepsy.* *Hum Mol Genet* 14(Spec No. 2), 2005; R243-R249.
29. **Ornoy A.** Valproic acid in pregnancy: How much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol.* Vol.28, No.1, (July 2009), pp.1-10, ISSN 0890-6238.
30. **Othman N. H., Rahman A.F.** Obstetric and birth outcomes in pregnant women with epilepsy: A hospital-based study. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16: 4: 534-537.
31. **Ottman R.** *Analysis of genetically complex epilepsies.* *Epilepsia* 2005; 46.
32. **Reisinger T.L., Newman M., Loring D.W., et al.** Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 1: 13-18.
33. **Ried S., Beck-Mannagetta G.** *Epilepsy, pregnancy and child.* Blackwell Science 1996; 82.
34. **Sabers A., Tomson T.** Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 2.
35. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 2006; 66: 353-360.
36. **Thomas S.V., Nair R.R., Jose M., Sarma P.S.** Risk of major congenital malformations in the offsprings of women with epilepsy is not related to family history. *Epilepsy Res* 2009; 83: 1: 52-57.
37. **Tomson T., Battino D., Craig J.** Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. *Epilepsia* 2010; 51: 909-915.
38. **Tomson T., Hillesmaa V.** Epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2007; 335: 769-773.
39. **Vajda F., O'Brien T., Hitchcock A.** Critical Relationship between Sodium Valproate Dose and human Teratogenicity: Results of the Australian Register of Anti-Epileptic Drugs in Pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 854-858.
40. **Vajda F., Hitchcock A., Graham J.** Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008; 49: 1: 172-176.
41. **Verrotti A., D'Egidio C., Mohn A.** Antiepileptic Drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia* 2011; 52: 2: 199-211.
42. **Žižka J.** Embryopathia hydantoïnica In: *Diagnostika syndromů a malformací.* 1994. pp98-99. Galen, ISBN 80-85824-04-3, Prague, Czech Republic.
43. **Gavriliuc M.** Examenul neurologic. Chișinău 2012, 109 p.
44. **Gherman D., Moldovanu I., Zapuhliș G.** *Curs de neurologie și neurochirurgie.* Chișinău 2003, 520 p.
45. **Адамян Л.В., Кунькина Ю.Б., Жидкова И.Ф. и др.** Молекулярные механизмы влияния эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивную систему женщины: Обзор литературы. *Пробл. репрод.* 2009; 15: 2: 13-17.
46. **Ашурова Г.С.** Репродуктивное здоровье женщин, страдающих эпилепсией: Авторефер. дис. ... канд. мед. наук. Таджикистан 2012.
47. **Власов П.Н.** Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2001.
48. **Власов П.Н.** Планирование и ведение беременности у женщин, страдающих эпилепсией. *Леч врач* 2004; 6: 66-68.
49. **Власов П.Н.** Синдром поликистозных яичников при эпилепсии - ятрогенная проблема? *Фарматека* 2005; 17: 57-60.
50. **Власов П.Н.** Эпилепсия у женщин. *Мед кафедра* 2005; 3: 95-96.
51. **Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А., Болотнов М.А.** Медикаментозная терапия эпилепсии у беременных. *Фарматека* 2005; 9: 38-43.
52. **Власов П.Н., Петрухин В.А., Наумова Г.И.** Сопутствующая патология со стороны женской половой сферы и беременность при эпилепсии. *Качеств клин практика* 2005; 3: 52-60.
53. **Власов П.Н.** Беременность при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1: 8-13.
54. **Власов П.Н.** Беременность при эпилепсии, проблемы и перспективы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 4: 45-44.
55. **Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю.** Эпидемиология эпилепсии в России. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. Приложение Эпилепсия.* 2006; 1: 3-7.
56. **Доброхотова Ю.Э., Гехт А.Б., Локшина О.Б.** Некоторые аспекты течения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией. *Рос вестн акушгин,* 2005; 5: 6: 13-17.
57. **Жидкова И.А.** Влияние эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье женщины: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М, 2010.
58. **Златорунская М.А.** Оптимизация ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с эпилепсией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 2010.

59. Информационный бюллетень ВОЗ №999 2012.
60. **Карлов В.А., Власов П.Н., Краснополяский В.И., Петрухин В.А.** Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности: Метод указания. М, 2001.
61. **Карлов В.А.** Ключевые вопросы и проблемы эпилепсии. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. 2003; 103: 3: 4-8.
62. **Карлов В.А.** Эпилепсия у женщин. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. 2006; 1: 41-46.
63. **Карлов В.А.** Височная эпилепсия. М, 2008.
64. **Карлов В.А., Адамян Л.В., Жидкова И.А.** Эпилепсия и материнство. Журн Новая Аптека. 2009; 3: 89-93.
65. **Карлов В.А.** Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М: Медицина 2010.
66. **Меньшикова Н.С., Серова О.Ф., Власов П.Н.** Особенности функции яичников у больных эпилепсией. Рос вестн акуш-гин. 2007; 7: 4: 40.
67. **Мухин К.Ю., Петрухин А.С.** Прием антиэпилептических препаратов и грудное вскармливание младенцев. В кн.: Эпилептология детского возраста. Под ред. проф. А.С. Петрухина. М: Медицина, 2000; 588-595.
68. **Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю.** Прием антиконвульсантов матерью и грудное вскармливание. Педиатрия 1998; 1: 82-87.
69. **Повереннова И.Е., Якунина А.В., Постнова Е.Н.** Эпилепсия и беременность. Журн невропатол и психиатр им. С.С. Корсакова. Приложение Эпилепсия. 2008; 3: 41-47.
70. **Утхунова Ю.М.** Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, страдающих эпилепсией, в зависимости от схем применения антиконвульсантов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 2006.

© V. Boian

V. Boian

## EVOLUȚIA TACTICII DIAGNOSTICO-CURATIVE A MALADIEI HIRSCHSPRUNG LA COPII ÎN CONTEX- TUL PERFECTĂRII ETIOPATOGENIEI BOLII

*Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”  
IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. șt. med., conf. univ. Ștefan Gațcan)*

Tratamentul radical în maladia Hirschsprung (MH) la copiii prezintă în continuare un concurs dificil pentru chirurgii pediatri în ceea ce privește nivelul optimal de rezecție a zonei de tranziție între segmentul aganglionar și intestinul normal inervat, selectarea modalității chirurgicale-tehnice și a vârstei maximal favorabile pentru corecția patologiei în cauză [1, 7, 11, 22, 43, 45, 63]. În pofida faptului că interesul savanților față de această patologie are un istoric bogat, până în prezent multe aspecte de patogenie, diagnostic și tratament rămân incomplet elucidate [10, 12, 58]. Printre primii care au reflectat în observațiile lor obstrucția intestinală cu derulare în megacolon figurează Fredericus Ruysch (1691) [49], Jacobi (1869) [33], Bristowe (1885) [9], care au descris constipația severă la copiii de diferită vârstă atribuită megacolonului congenital. Cu toate acestea cazurile raportate au rămas doar descrieri clinice fără o interpretare etiopatogenică.

Ulterior, pediatrul danez Harald Hirschsprung a prezentat la Societatea Pediatrilor de la Berlin, în 1886, un tratat mai elocvent și concis asupra mega-

colonului congenital cu probe morfologice de colon, care au fost publicate în 1888, dar fără a oferi pentru medicina practică o etiopatogenie și un tratament efectiv pentru această maladie [31]. Prin descrierea sa atentă a acestei patologii, Harald Hirschsprung aduce megacolonul congenital în focusul atenției oamenilor de știință preocupați de sănătatea copilului. Cercetările în derulare ale megacolonului congenital au documentat un sir de observații, care puneau în evidență discordanța dimensională dintre diferite segmente ale colonului la acest contingent de bolnavi. Treves în 1898 efectuaiază prima tentativă de corecție chirurgicală a megacolonului congenital [61]. În 1899, Griffith publică prima analiză a cazurilor de megacolon congenital [28]. Fenwick, în 1900, emite prima ipoteză despre etiologia bolii. În opinia lui cauza hipertrofiei și dilatării de colon este spasmul sfincterului anal [23]. Tot în această perioadă, Lennander sugerează ideea conform căreia megacolonul congenital are origine neurogenă – “deficitul inervației”. În viziunea lui această maladie nu este determinată de o obstrucție mecanică, fapt ce i-a permis să propună ca metodă de