

© Svetlana Hadjiu^{1,2}, Cornelia Călcîi^{1,2}, Ludmila Feghiu^{1,4}, Ludmila Cuzneț^{1,2}, Nadejda Lupușor¹, Corina Grîu¹, Sărăteanu Ina⁵, Iulea Gavriluță⁵, Mariana Sprincean^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}

SVETLANA HADJIU^{1,2}, CORNELIA CĂLCÎI^{1,2}, LUDMILA FEGHIU^{1,4}, LUDMILA CUZNEȚ^{1,2},
NADEJDA LUPUȘOR¹, CORINA GRÎU¹, SĂRĂTEANU INA⁵, IULEA GAVRILUȚĂ⁵,
MARIANA SPRINCEAN^{1,2}, NINEL REVENCO^{1,2}

EPILEPSIA STRUCTURALĂ LA COPIII CU ANTECEDENTE PERINATALE HIPOXIC-ISCHEMICE: VARIABILE PREDICTIVE

¹ *Departamentul Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,*

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului,*

³ *Catedra biologie moleculară și genetică umană, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,*

⁴ *Centrul Național de Epileptologie,*

⁵ *IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr. 1, Chișinău*

SUMMARY

STRUCTURAL EPILEPSY IN CHILDREN WITH HYPOXIC-ISCHEMIC PERINATAL HISTORY: PREDICTIVE VARIABLES

Introduction. The epilepsy (EP) is one of the leading condition in children who have had hypoxic-ischemic (HI) perinatal brain lesions (PBL). It can often be associated with mental retardation and often having an onset at an early age.

Aim of the study is to determine the predictive variables in children with a history of HI PBL depending on the severity of the suffering, to assess the risk of developing EP.

Material and methods: Prospective study over a period of 2 years, on a group of 614 children, who had moderate (50.5%) and severe (49.5%) PBL. EP was diagnosed in 259 (42.2%) cases, the onset between 3 months and 2 years of age (peak 3-6 months), in children with moderate (27%) and severe (57.6%) PBL. We assessed some determinant variables for EP in the child after PBL based on a study protocol.

Results. According to a logistic regression calculation, we determined the following variables with major risk in the development of EP in the child after PBL: (1) intrauterine hypoxia ($p < 0.001$), (2) severe PBL at birth ($p < 0.006$), (3) disorders of consciousness ($p < 0.003$), (4) the presence of neonatal convulsions ($p < 0.004$), (5) the pathological electroencephalographic pathway in the first two weeks after birth ($p < 0.000$). The probability of developing EP in the child who suffered from PBL in the case of the combination of the 5 variables is high ($RP + = 99.7\%$).

Conclusions. The EP can develop at any age, especially in the child with severe PBL, the most vulnerable being the infant age. The association and number of predictive variables determine various individualized results.

Keywords: epilepsy, perinatal brain lesions, variable

РЕЗЮМЕ

СТРУКТУРНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМИ ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ: ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Введение. Эпилепсия (ЭП) является одним из основных заболеваний у детей, перенесших гипоксически-ишемическое перинатальное повреждение головного мозга (ППГМ). Она часто может сочетаться с умственной отсталостью и в основном начинается в раннем возрасте.

Цель: определить прогностические факторы у детей, перенесших ППГМ, в зависимости от тяжести заболевания, чтобы оценить риск развития ЭП.

Материал и методы. Проспективное исследование в течение 2 лет группы из 614 детей, перенесших ППГМ

средней (50,5%) и тяжелой (49,5%) степени. ЭП была диагностирована в 259 (42,2%) случаях, с началом в возрасте от 3 месяцев до 2 лет (пик 3-6 месяцев), у детей со средней (27%) и тяжелой (57,6%) ППГМ. Мы оценили некоторые определяющие переменные для ЭП у ребенка после ППГМ на основе протокола исследования.

Результаты. Используя метод логистической регрессии, мы определили следующие наиболее важные факторы риска развития ЭП у ребенка после ППГМ: (1) внутриутробная гипоксия ($p < 0,001$), (2) тяжелая степень ДЦП при рождении ($p < 0,006$), (3) нарушения сознания ($p < 0,003$), (4) наличие судорог у новорожденных ($p < 0,004$), (5) патологические характеристики электроэнцефалографии в первые две недели после рождения ($p < 0,000$). Вероятность развития ЭП у ребенка, перенесшего ППГМ, в случае комбинации 5 факторов высока ($RP + = 99,7\%$).

Выводы. ЭП может развиваться в любом возрасте, особенно у детей с тяжелой формой ППГМ, наиболее уязвимым является грудной возраст. Сочетание различных прогностических факторов в разных комбинациях объясняет различные индивидуализированные результаты.

Ключевые слова: эпилепсия, перинатальные поражения мозга, факторы.

Introducere. Epilepsia (EP) este una din patologiile care poate să se dezvolte la copiii cu antecedente de leziuni cerebrale perinatale hipoxic-ischemice (LCP) [1, 33]. Aceasta poate asocia deseori retard mental și frecvent debutează la o vârstă mică. EP copilului este o condiție cronică de etiologii variate, care presupune existența unei predispoziții spontane la crize recurente. Diagnosticul de EP este de maximă importanță, deoarece consecințele personale și sociale trebuie să se bazeze numai pe date solide [9, 17, 24]. O altă problemă discutată la copiii cu LCP este dezvoltarea paraliziei cerebrale (PC). Unii autori menționează că EP sunt comune PC și apar la aproximativ 50% din acești copii. În opinia lor, este important să obținem date privitoare la modelul fiecărui copil cu EP, inclusiv vârsta de debut, tipul, frecvența crizelor și medicația administrată [5]. Dezideratele principale în certificarea diagnosticului de EP la copiii cu istoric de LCP, în special de grad sever, sunt următoarele: acuratețe în evaluarea cazului, o anamneză convingătoare (descrierea accesului, filmarea crizelor), examenul clinic general și cel neurologic, înregistrările EEG (în caz de necesitate, video-EEG) și descrierea corectă a traseelor, explorări prin RMN cerebrale și neuropsihologie etc. [24]. Sunt discutate valorile de prognostic ale examenului prin imagistică cerebrală la nou-născuții cu LCP în prima săptămână, la fel și valoarea EEG înregistrată în primele 7 zile de viață la sugari născuți la termen, ca test de predicție neurofiziologică. La fel, se pune în discuție valoarea predictivă a potențialelor evocate somatosenzoriale [32]. Totodată, este important să dezvoltăm studii longitudinale pe un lot mare de copii cu LCP cu variate grade de severitate pentru a valorifica variabilele de prognostic pentru dezvoltarea EP la acești copii.

Scopul studiului de față constă în cercetarea unui lot de copii cu istoric de leziuni cerebrale perinatale cu variat grad de severitate pentru identificarea variabilelor predictive în scopul aprecierii riscului de dezvoltare a epi-

lepsiei la acești copii. Studiul de față va permite elaborarea unor modele analitice, în vederea prognozării EP la copiii cu istoric de LCP de grad mediu și sever.

Material și metode: Pe parcursul anilor 2012-2013, în cadrul Departamentului Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1 (secțiile neurologie), a fost realizat un studiu prospectiv pe un lot de 614 copii care au suportat LCP de grad mediu (50,5%) și sever (49,5%). Toți copiii au fost înrolați în studiu la vârsta de 1-3 luni și au fost urmăriți timp de 2 ani. Au fost colectate date anamnestice de la părinți, totodată au fost analizate fișele medicale în vederea colectării datelor despre evoluția sarcinii și travaliului, despre evoluția copilului în perioada neonatală, bolile copilului suportate în perioada aflării în studiu, debutul și tipul acceselor, caracteristica traseului electroencefalografic în perioada de nou-născut și după, date de imagistică cerebrală. EP a fost diagnosticată la 259 (42,2%) copii, debutul ei fiind între 3 luni și 2 ani de viață (vârful 3-6 luni), la copiii care au suportat LCP de grad mediu (27%) și sever (57,6%) în perioada de nou-născut. Prelucrarea statistică a datelor obținute prin metoda de regresie logistică a permis aprecierea a câteva variabile determinante pentru dezvoltarea EP la copiii care au suportat astfel de probleme.

Rezultate. Din datele de anamneză (datele colectate de la părinți, aparținători și rude referitoare la starea de sănătate a părinților până la conceperea copilului, a mamei în timpul sarcinii, starea fătului în timpul sarcinii, evoluția travaliului și starea copilului în perioada neonatală) și din informația colectată din 1036 de fișe medicale ale copiilor care au suportat LCP hipoxic-ischemice, s-a constatat că 310 copii au suportat LCP de grad mediu, iar 304 – de grad sever. Distribuția după gradul de severitate al LCP a permis evaluarea și evidențierea particularităților clinico-evolutive și predictive ale EP la etape timpurii.

Evoluția sarcinii este unul dintre factorii determinanți pentru sănătatea viitorului copil. Cea mai frecventă problemă care a cauzat o evoluție patologică a sarcinii a fost gestoza timpurie, urmată de gestoza tardivă. Totodată, au fost comune și nefropatiile, hipertensiunea arterială etc. (tab. 1).

a fost mai mare printre copiii care au dezvoltat ulterior tulburări neurologice ($p < 0,001$) (tab. 3). Se sugerează că gravitatea asfixiei postnatale condiționează direct gravitatea tulburărilor neurologice ulterioare ($r_{xy} = 0,714$). Starea copilului imediat după naștere, ce reflectă tangențial impactul antecedentelor prenatale și postnatale descrise

Tabelul 1.

Cauzele care pot determina evoluția patologică a sarcinii (abs., %)

Factorii agravanți ai sarcinii	n=310 (LCP grad mediu)		n=304 (LCP grad sever)		χ^2 , gl=3
	Abs.	P±ES	Abs.	P±ES	
Gestoză timpurie	215	69,4±2,6	237	78,0±2,4	$\chi^2=277,0$, $p < 0,001$
Iminență de avort	120	38,7±2,8	167	54,9±2,9	$\chi^2=139,0$, $p < 0,001$
Gestoză tardivă	77	24,8±2,5	33	10,9±1,8	$\chi^2=73,8$, $p < 0,001$
Nefropatie	45	14,5±2,0	72	23,7±2,4	$\chi^2=108,0$, $p < 0,001$
Hipertensiune arterială	38	12,3±1,9	63	20,7±2,3	$\chi^2=84,3$, $p < 0,001$
Infecții	17	5,5±1,3	15	4,9±1,2	$\chi^2=5,49$, $p > 0,05$
Supraponderabilitate	2	0,6±0,5	13	4,3±1,2	$\chi^2=16,1$, $p < 0,01$
Convulsii	7	2,3±0,8	5	1,6±0,7	$\chi^2=15,6$, $p < 0,01$
Hipercolesterolemie	1	0,3±0,3	1	0,3±0,3	$\chi^2=0,19$, $p > 0,05$

S-a constatat că media de cauze ce a influențat patologic sarcina este de 1,4±0,03 cu valoare maximă – 6 cauze. Rata factorilor nocivi care au agravat sarcina a avut o frecvență mai mare la copiii cu LCP de grad sever.

În tabelul 2 sunt redate cauzele de suferință fetală, cum sunt hipoxia intrauterină, ruperea prematură a membranelor, patologiile placentei, diferite patologii ale cordonului ombilical etc., care au predispus fătul la LCP, apoi la alte consecințe, printre care și EP (tab. 2). Intervențiile

mai sus, a fost apreciată conform scorului Apgar, fiind evaluată condiția fizică a nou-născutului. Însă, vom menționa că acest scor nu poate prezice starea de sănătate pe termen lung a copilului, comportamentul și starea lui intelectuală.

Simptomele clinice ce apar la naștere pot sugera prezența unei suferințe neurologice, acestea sunt următoarele: inapetența, dereglările de suțțiune, tulburările de respirație și cardiovasculare, modificarea colorației

Tabelul 2.

Antecedente perinatale fetale (abs., %)

Antecedente perinatale	n=310 (LCP grad mediu)		n=304 (LCP grad sever)		P
	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	
Hipoxie intrauterină	299	96,5±1,1	287	94,4±1,3	$p < 0,001$
Patologiile placentei	73	23,5±2,41	141	46,4±2,86	$p < 0,01$
Patologiile membranelor	92	29,7±2,6	111	36,5±2,8	$p < 0,001$
Patologiile cordonului ombilical	61	19,7±2,3	85	28,0±2,6	$p < 0,001$
Intervenții laborioase în timpul travaliului	10	3,2±1,0	22	7,2±1,5	$p < 0,001$
Malpoziții fetale	12	3,9±1,1	14	4,6±1,2	$p < 0,001$
Sarcină gemelară	11	3,5±1,1	7	2,3±0,9	$p < 0,001$

laborioase în timpul travaliului, la fel, pot provoca unele probleme de sănătate la nou-născuți, majoritatea din ei prezintă mai târziu tulburări neurologice ($p < 0,001$).

Nu mai puțin importante sunt stările copilului după naștere, printre care se descrie asfixia postnatală cu diferit grad de severitate. Ponderea acestui factor agravant

tegumentelor, tulburările de tonus muscular, iritabilitatea cerebrală, strabismul convergent, nistagmusul, convulsiile neonatale, dereglările de conștiență etc. Modificarea traseului EEG în primele 2 săptămâni după naștere, în special prezența traseelor patologice, cum este cel de tip Burst suppression, la fel, pot fi su-

Tabelul 3.

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

Starea copilului	Scorul Apgar la 1 minut			Scorul Apgar la 5 minute			Testul Wilcoxon
	M±ES	Min	Max	M±ES	Min	Max	
LCP grad mediu	4,4±0,04	4	6	6,1±0,03	4	8	$z=15,137$ $p < 0,001$
LCP grad sever	2,4±0,04	1	4	4,5±0,05	2	6	$z=14,913$ $p < 0,001$

gestive pentru dezvoltarea EP în perioada de copilărie fragedă (tab. 4).

lor cerebrale perinatale (LCP) cu consecințe pe termen lung la sugarii născuți la termen. Indicatorii predictivi

Tabelul 4.

Simptome întâlnite la copii în perioada de nou-născut (abs., %)

Simptome	n=310 (LCP grad mediu)		n=304 (LCP grad sever)		χ^2
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	
Tulburări de respirație	45	14,5±2,0	239	78,6±2,4	$\chi^2=723,0, p<0,001$
Tulburări cardiovasculare	36	11,6±1,8	246	80,9±2,3	$\chi^2=809,0, p<0,001$
Tonus muscular crescut	117	37,7±2,8	142	46,7±2,9	$\chi^2=197,0, p<0,001$
Tonus muscular hipotonic	22	7,1±1,5	162	53,3±2,9	$\chi^2=543,0, p<0,001$
Iritabilitate cerebrală	214	69,0±2,6	233	76,6±2,4	$\chi^2=211,0, p<0,001$
Strabism convergent	173	55,8±2,8	284	93,4±1,4	$\chi^2=762,0, p<0,001$
Convulsii neonatale	118	38,1±2,8	298	98,0±0,8	$\chi^2=997,0, p<0,001$
Deregări de conștiență	16	5,2±1,3	304	100,0±0,0	$\chi^2=1000, p<0,001$
Traseu EEG modificat	112	36,1±2,73	298	98,0±0,8	$\chi^2=997,0, p<0,001$

În continuare, EP structurală a fost diagnosticată la 259 (42,2%) de copii, în baza rezultatelor electroencefalografice și imagistice prin RMN cerebrală. Aceasta a debutat între 3 luni și 2 ani de viață, cu vârful debutului între 3 și 6 luni. La copiii care au suportat LCP cu grad sever, EP s-a diagnosticat mai des (57,6%), iar la cei cu grad mediu, mai rar (27%).

Toți parametrii expuși mai sus au fost evaluați prin calcule statistice, regresie logistică – o metodă de apreciere a variabilelor care influențează dezvoltarea bolii, și care permit, în cazul dat, să determinăm riscul evoluției LCP spre EP. Conform acestor calcule, au fost definite următoarele variabile cu risc major pentru dezvoltarea EP la copilul care a suferit LCP cu grad mediu și sever: (1) hipoxia intrauterină ($p<0,001$), (2) gradul sever al LCP la naștere ($p<0,006$), (3) deregări de conștiență la naștere ($p<0,003$), (4) prezența convulsiilor neonatale ($p<0,004$), (5) traseul electroencefalografic patologic în primele două săptămâni după naștere ($p<0,000$), (tab. 5).

timpurii ai rezultatelor neurologice la sugarii cu o astfel de suferință sunt esențiali pentru luarea deciziilor clinice raționale [33]. Consecințele patologiei perinatale sunt determinate de deregările neurologice, care apar cel mai frecvent din cauzele hipoxiei intrauterine, ocupând primele locuri în patologia cerebrală [3, 13, 34]. Unii autori menționează că dizabilitățile în copilărie, printre care și PC, apar frecvent la copiii care au suportat encefalopatii hipoxic-ischemice perinatale sau encefalopatii neonatale, la fel, ca și la cei născuți prematur și cu greutate mică la naștere [14]. Rezultatele unui alt studiu au constatat că copiii cu un istoric pozitiv de encefalopatie neonatală severă prezintă la 12 luni întârziere în neurodezvoltare, tulburări cognitive și intelectuale. În schimb, copiii care au suportat forme ușoare ale encefalopatiei neonatale, au un prognostic mai bun, cel puțin până în copilăria mijlocie, iar cei cu forme moderate formează un grup eterogen de subiecți, mai puțin inteligenți decât copiii sănătoși și cei cu forme ușoare. Sunt sugerate rate crescute de hiper-

Tabelul 5.

Descrierea regresiei logistice

Variabila	Coeficientul (β)	ES	Criteriul Wald (χ^2)	p	OR	95 _{CI}
Hipoxia intrauterină	1,633	0,375	18,941	0,001	5,118	2,453-10,678
Conștiență dereglată	2,121	0,237	9,538	0,003	1,143	0,542-3,176
Convulsii neonatale	1,377	0,476	8,382	0,004	3,963	1,560-10,068
Gradul sever al LCP	0,997	0,365	7,485	0,006	2,711	1,327-5,538
EEG patologic	2,150	0,404	28,327	0,000	8,588	3,890-18,959
Constanta	-2,346	3,955	0,352			

Astfel, probabilitatea dezvoltării EP la copilul care a suportat LCP în cazul în care se întrunesc cele 5 criterii, este mare – 0,997, sau riscul de probabilitate a dezvoltării bolii este de 99,7% (RP+=99,7%). Deci, prezența tuturor variabilelor la un copil cu LCP constituie un risc înalt de dezvoltare a EP.

Discuții. Encefalopatia hipoxico-ischemică, după asfizia perinatală, este cauza principală a decedului sau leziuni-

activitate și autism la copiii cu encefalopatie neonatală moderată sau severă, iar la vârsta școlară – dificultăți de citire, ortografie și matematică [31].

La fel, până la vârsta de 5–6 ani, a fost evaluată incidența disfuncțiilor neurologice la copiii născuți la termen care au suportat encefalopatie neonatală, aceștia au fost examinați prin imagistică cerebrală. La ei s-au determinat dificultăți motorii și insuficiență cognitivă. Majoritatea (80%) din cei cu disfuncții minore au prezentat modi-

ficări ușoare sau moderate la nivelul ganglionilor bazali sau ale materiei albe [4]. Autorii unui studiu prospectiv asupra supraviețuitorilor cu encefalopatie neonatală au determinat deprecierea abilităților lingvistice la vârsta de 4 ani la copiii cu prejudiciul ventriculilor cerebrali, aceștia neavând deficite motorii [29]. Astfel, unii autori recomandă continuarea follow-up-ului copiilor cu encefalopatie neonatală până la vârsta școlară [18, 20]. Rezultate similare au fost menționate într-un alt studiu, care a recunoscut encefalopatia neonatală drept o cauză majoră de depreciere motorie de durată la nou-născuții la termen, totodată și dificultățile de pronosticare a rezultatelor neurologice la acești copii [1]. Deși, conform unor date din literatură, patologii sechelare ale SNC survin, de cele mai multe ori, în cursul ultimelor luni de sarcină, în momentul nașterii, uneori în perioada neonatală (primele 28 de zile de viață) [21, 31].

Crizele neonatale constituie cel mai frecvent simptom neurologic cu care se prezintă copiii în unitatea de terapie intensivă neonatală [22, 19], iar EP rămâne o problemă majoră pentru toți copiii care au suportat encefalopatie neonatală. Obiectivul unui studiu a fost de a determina factorii de risc predictorii pentru dezvoltarea EP postnatale. Au fost urmăriți 158 de sugari care au prezentat convulsii neonatale. Acestea au fost asociate cu o incidență ridicată a EP, inclusiv sindroame epileptice cu evoluție catastrofală [7, 15]. Deci, convulsiile neonatale se întâlnesc la nou-născutul la termen și deseori sunt reprezentate de crize focale, care pot fi sugestive pentru o encefalopatie sau AVC neonatal [11, 28].

EP copilului este o condiție cronică de etiologii variate, care presupune existența unei predispoziții spontane la crize recurente. Diagnosticul de EP este de maximă importanță, deoarece consecințele personale și sociale trebuie să se bazeze numai pe date solide [9, 17, 24]. Unii autori menționează că EP sunt comune PC, care frecvent apar după o encefalopatie neonatală, fiind diagnosticate la aproximativ 50% din acești copii. EP insuficient controlate cu drogurile antiepileptice (DrAE) pot complica evoluția funcției cognitive a copilului. În opinia unor cercetători, este important să obținem date privitor la modelul fiecărui copil cu EP, inclusiv vârsta de debut, tipul, frecvența crizelor și medicația administrată [5].

Pe parcursul anilor, terminologia EP a fost revizuită. În prezent, se consideră că crizele epileptice la nou-născuți sunt doar focale, deoarece la această vârstă copilul nu poate susține o criză generalizată. La fel, conceptul nou-introdus de EP structurală confirmă existența unui substrat anatomic lezat, care predispozează creierul la crize epileptice [6, 24].

În unul din studiile retrospective asupra copiilor cu LCP, jumătate dintre copii au fost diagnosticați cu EP, iar 18% din ei au prezentat spasme infantile. Riscul EP postnatale a fost asociat cu prejudiciul regiunilor subcorticale (ganglionii bazali, talamus ± trunchiul cerebral). Prejudiciul trunchiului cerebral a fost extrem de predictiv pentru spasmele infantile [15]. Într-un alt studiu, autorii notifică

necesitatea imagisticii cerebrale și EEG pe termen lung la copiii cu encefalopatii neonatale și LCP (deoarece rezultatele timpurii pot fi normale), iar rezultatele obținute ar putea sprijini variabilele predictive pentru consecințele neurologice, care vor contribui la certificarea diagnosticului [23].

Mai multe studii argumentează necesitatea monitorizării electroencefalografice la copiii cu LCP, pentru detectarea convulsiilor subclinice [8, 10]. Anomaliile traseelor EEG trebuie să fie luate în calcul la orice copil cu alterări inexplicabile ale nivelului de conștiență, pentru a ameliora prognosticul bolii [10, 34]. Dezideratele principale în certificarea diagnosticului de EP sunt următoarele: acuratețe în evaluarea cazului, o anamneză convingătoare (descrierea accesului, filmarea crizelor), examenul clinic general și cel neurologic, înregistrările EEG (în caz de necesitate, video-EEG) și descrierea corectă a traseelor, explorări prin RMN cerebrală și testări neuropsihologice etc. [24].

LCP plasează mulți copii pe o traiectorie de dezvoltare anormală, cu consecințe funcționale și organice grave [26, 28]. Simptomele de suferință în cadrul LCP, descrise în studiul prezent, servesc drept criteriu pentru aprecierea intensității gradului de suferință al SNC și evocă necesitatea înrolării copilului în grupe de urmărire pentru probleme neurologice începând din perioada postnatală precoce, până la vârsta de 3-5 ani. Suferința fetală și în perioada de nou-născut provoacă tulburări structurale sau funcționale ale sistemului nervos. Hipoxia intrauterină, precum și asfixia în naștere, joacă un rol considerabil în apariția patologiei obstetricale. Aceasta sensibilizează sistemul nervos al copilului, afectând răspunsul nou-născutului la stresul nașterii și adaptarea la viața extrauterină. De asemenea, factorii prenatali pot influența puternic aspectul clinic și prognosticul bolilor perinatale și postnatale. Printre patologii determinate din perioada perinatală sunt LCP și complicațiile sale. Îndată după naștere și în perioada de nou-născut, mulți copii pot fi suspectați pentru afectarea SNC prin prezența la ei a unor semne neurologice de alertă.

Deseori, patologia neurologică rămâne incertă, pe prim-plan situându-se simptomele de suferință generale, cele mai frecvente manifestări neurologice în această perioadă fiind tulburările de tonus muscular și dereglările de conștiență. În aceste condiții este important să se valorifice etiologia unor astfel de manifestări, totodată să se stabilească corect diagnosticul. Se recomandă follow-up-ul continuu al copiilor care au suportat encefalopatii neonatale și LCP de grad moderat și sever cu înregistrări EEG, chiar și la cei care nu au deficite cognitive aparente [34, 35], deoarece riscurile pierderii abilităților cognitive sunt comune printre copiii cu accese convulsive [36]. Contează mult managementul corect al LCP [16], menținerea funcției cardiorespiratorii [27] și autoreglării cerebrale [30], la fel și recunoașterea crizelor epileptice la copilul nou-născut [11, 12], totodată, și tratarea acestora cu preparate eficiente [19, 22, 25, 36].

Studii de metaanaliză de ultimă oră rectifică că este nevoie de cercetări de înaltă calitate pentru a confirma rezultatele la distanță ale LCP [33]. Urmărirea continuă a copiilor și studiile prospective mari bine concepute sunt esențiale pentru a determina dacă aceste beneficii sunt menținute în copilăria ulterioară.

Concluzii. Epilepsia se poate dezvolta la orice vârstă, în special la copilul cu leziuni cerebrale perinatale de grad sever, cea mai vulnerabilă fiind vârsta de sugar. Calcularea prin regresie logistică a variabilelor și descrierea lor vor permite specialiștilor din domeniu, în mod individual, pentru fiecare copil în parte, să aprecieze riscurile dezvoltării epilepsiei, în funcție de variabilele prezente, să analizeze probabilitatea cu care problema poate să apară și căile de profilaxie a acesteia. Asocierea variabilelor predictive în număr și componență diferită racordează rezultate diverse individualizate. Pe viitor sunt necesare studii de cohortă asupra encefalopatiilor neonatale, care vor furniza informații despre variabilele modulatorie posibile ale leziunilor cerebrale perinatale, vor identifica modele cantitative și mecanismele lor asupra dezvoltării neurologice, de asemenea vor favoriza formularea strategiilor de estimare pe termen lung a abilităților neuropsihice, pentru o mai bună înțelegere a rezultatelor funcțiilor pierdute la acești copii.

Bibliografie

1. Armstrong-Wells J, Bernard TJ, Boada R, Manco-Johnson M. Neurocognitive outcomes following neonatal encephalopathy. In: *NeuroRehabilitation*, 2010, vol. 26, nr. 1, p. 27-33.
2. Awal M, Lai M, Azemi G, et al. EEG background features that predict outcome in term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: A structured review. *Clin Neurophysiol* 2016; 127:285-96.
3. Bălănescu E. Encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală: evoluție, complicații, tratament. În: *Rev. Română de Pediatrie*, 2006, vol. LV, nr. 2, p. 205-208.
4. Barnett A, Mercuri E, Rutherford M, et al. Neurological and perceptual-motor outcome at 5-6 years of age in children with neonatal encephalopathy: relationship with neonatal brain MRI. In: *Neuropediatrics*, 2002, vol. 33, nr. 5, p. 242-248.
5. Boyd RN, Jordan R, Pareezer L, et al. Australian Cerebral Palsy Child Study: protocol of a prospective population based study of motor and brain development of preschool aged children with cerebral palsy. In: *BMC Neurology*, 2013; 13: 57.
6. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglu A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia*, 2014, vol. 55, nr. 4, p. 475-482.
7. Garcias da Silva LF, Nunes ML, Da Costa JC. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. In: *Pediatr. Neurol.*, 2004, vol. 30, nr. 4, p. 271-277.
8. Gretchen MB, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. In: *Neurocritical Care*, 2012, vol. 17, nr. 1, p. 3-23.
9. Groppa S, Coropceanu D. Sindroamele epileptice. Chișinău, 2005, 42 p.
10. Hadjiu S, Revenco N, Calcii C. et al. Non convulsive status epilepticus (NCSE) in children. In: *J. Romanian Child and Adolescent Neurol. and Psychiatr.*, 2014, nr. 17 (Suppl 3), p. 35.
11. Hart AR, Pilling EL, Alix JJ. Neonatal seizures: part two - the neonatal epilepsy syndromes, aetiologies and treatments. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100:226-32.
12. Hellström-Westas L, Boylan G, Agren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr* 2015; 104:123-9.
13. Irazábal M, Marsà F, García M, et al. Family burden related to clinical and functional variables of people with intellectual disability with and without a mental disorder. In: *Research in Developmental Disabilities*, 2012, vol. 33, nr. 3, p. 796-803.
14. Jensen A. Autologous cord blood therapy for infantile cerebral palsy: from bench to bedside. In: *Obstet. Gynecol. Int.*, 2014, vol. 2014, p. 1-12.
15. Jung da E, Ritacco DG, Nordli DR, et al. Early Anatomical Injury Patterns Predict Epilepsy in Head Cooled Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy. In: *Pediatr. Neurology*, 2015, vol. 53, nr. 2, p. 135-140.
16. Kathryn Martinello, Anthony R Hart, Sufin Yap, Subhabrata Mitra, Nicola J Robertson. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal. Ed.* 2017; 0:F1-F13. doi:10.1136/archdischild-2015-309639
17. Knezevic-Pojancev M. Greșeli de diagnostic și terapie în epileptologia copilului. În: *Rev Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România*, 2011, vol. 14, nr. 4, p. 27-37.
18. Lee HJ, Lim BC, Hwang H. et al. Clinical Presentations and Neurodevelopmental Outcomes of Perinatal Stroke in Preterm and Term Neonates: A Case Series. In: *J. Korean Med. Sci.*, 2010, vol. 25, nr. 6, p. 888-894.
19. Lekha M Rao, Shaun A Hussain, Timothy Zaki, et al. A comparison of levetiracetam and phenobarbital for the treatment of neonatal seizures associated with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsy Behav.* 2018; 88:212-217. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.09.015.
20. Marlow N, Rose AS, Rands CE, Draper ES. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. In: *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.*, 2005, vol. 90, nr. 5, p. 380-387.
21. Martinez-Biarge M, Díez-Sebastian J, Wusthoff CJ, et al. Antepartum and Intrapartum Factors Preceding Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: *AAPJ Pediatrics*, 2013, vol. 132, nr. 4, p. 952-959.

22. Mohamed El-Dib, Janet S Soul. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017; 22(5):321-327. DOI: 10.1016/j.siny.2017.07.008.
23. Nanavati T, Seemaladinne N, Regier M, et al. Can We Predict Functional Outcome in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy by the Combination of Neuroimaging and Electroencephalography? In: *Pediatr. Neonatal.*, 2015, vol. 56, nr. 5, p. 307-316.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline, London (UK): (NICE), 2012, Chapter 9, 137, p. 119–129.
25. Rani Ameena Bashir, Liza Espinoza, Sakeer Vayal-thrikkovil, et al. Implementation of a Neurocritical Care Program: Improved Seizure Detection and Decreased Antiseizure Medication at Discharge in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2016; 64:38-43. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.007.
26. Ricci D, Mercuri E, Barnett A, et al. Cognitive outcome at early school age in term-born children with perinatally acquired middle cerebral artery territory infarction. In: *Stroke*, 2008, vol. 39, nr. 2, p. 403–410.
27. Sobotka K, Hooper S, Crossley K, et al. Single sustained inflation followed by ventilation leads to rapid cardiorespiratory recovery but causes cerebral vascular leakage in asphyxiated near-term lambs. *PLoS ONE* 2016; 11: e0146574.
28. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, et al. Treating EEG Seizures in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2015; 136: e1302–9.
29. Steinman KJ, Gorno-Tempini ML, Glidden DV, et al. Neonatal Watershed Brain Injury on MRI Correlates with Verbal IQ at Four Years. In: *Pediatrics*, 2009, vol. 123, nr. 3, p. 1025–1030.
30. Tian F, Tarumi T, Liu H, et al. Wavelet coherence analysis of dynamic cerebral autoregulation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neuroimage* 2016; 11:124–32.
31. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. In: *J. Pediatr. Psychol.*, 2010, vol. 35, nr. 3, p. 286-295.
32. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics.* (2013) 131:88–98. doi: 10.1542/peds.2012-1297.
33. Weiqin Liu, Qifen Yang, Hong Wei, et al. Prognostic Value of Clinical Tests in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.*, 2020. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00133>
34. Westmacott R, MacGregor D, Askalan R, deVeber G. Late emergence of cognitive deficits after unilateral neonatal stroke. In: *Stroke*, 2009, vol. 40, nr. 6, p. 2012–2019.
35. Wietstock SO, Bonifacio SL, Sullivan JE, Nash KB, Glass HC. Continuous Video Electroencephalographic (EEG) Monitoring for Electrographic Seizure Diagnosis in Neonates: A Single-Center Study. *J Child Neurol.* 2016; 31(3):328-32.
36. Yozawitz E, Stacey A, Pressler RM. Pharmacotherapy for Seizures in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Paediatr Drugs.* 2017; 19(6):553-567. doi: 10.1007/s40272-017-0250-4.