



CONFERINȚA INTERNAȚIONALĂ BIENALĂ
CHIȘINĂU-SIBIU,

ediția a II-a,

“ACCIDENTE VASCULARE CEREBRALE LA COPII”

organizată de Societatea de Pediatrie din Moldova
de comun cu Facultatea de Medicină de la Universitatea
“Lucian Blaga” din Sibiu (România)

4 mai 2018

Institutul Mamei și Copilului, Aula „Victor Ghețu”
(mun. Chișinău, str. Burebista 93)



ULBS

Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu



**SOCIETATEA DE PEDIATRIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA**

COMITETUL ȘTIINȚIFIC

1. Profesor Ninel REVENCO
2. Profesor Svetlana HADJIU
3. Profesor Mihai-Leonida NEAMȚU (România)
4. Șef de Lucrări Dr. Corina CAZAN (România)
5. Șef de Lucrări Dr. Luminița DOBROTA (România)

COMITETUL DE ORGANIZARE

1. Profesor Ninel REVENCO
2. Conferențiar universitar Olga CÎRSTEA
3. Conferențiar universitar Oxana TURCU
4. Asistent universitar Olesea NICU

1 (77) ■ 2018

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

PERINATOLOGY BULLETIN

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

Bogdan Neamțu, Raluca Costea
ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII.
CONTROVERSE, DISCORDANȚE, TENDINȚE ACTUALE

3

**Cristian-Ștefan Berghea-Neamțu,
Claudiu Matei, Mihai-Leonida Neamțu**
TROMBOLIZA ÎN ACCIDENTUL VASCULAR PEDIATRIC

7

**Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Cornelia Călcii,
Nadejda Lupușor, Nineli Revenco**
PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI DE DIAGNOSTIC AL
ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL LA COPII

10

**Adrian Rotari, Larisa Spinei, Petru Martalog,
Florin Cenușa, Iulia Rodoman**
EVALUAREA STĂRII GENERALE DE SĂNĂTATE A COPIILOR
CU EPILEPSIE CA CRITERIU AL CALITĂȚII VIEȚII

17

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco
MODULAREA AUTONOMĂ A RITMULUI CARDIAC LA
COPII CU DEREGLĂRI DE RITM

22

**Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu, Ninel Revenco,
Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor, Anastasia Andreev**
RELAȚIA DINTRE CONVULSIILE SIMPTOMATICE ACUTE
POST STROKE LA COPII ȘI
RISCU DE DEZVOLTARE A EPILEPSIEI

26

Cristian-Ștefan Berghea-Neamțu, Claudiu Matei
TROMBECTOMIA MECANICĂ, O OPORTUNITATE
ÎN MANAGEMENTUL ACCIDENTULUI VASCULAR
CEREBRAL ISCHEMIC PEDIATRIC?

31

ORIGINAL ARTICLES

Bogdan Neamtu, Raluca Costea
ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN. CONTROVERSIES,
DISCORDANCES, ACTUAL TRENDS

**Cristian-Shtefan Berghea-Neamtu, Claudiu Matei,
Mihai-Leonida Neamtu**
THROMBOLYSIS IN PEDIATRIC STROKE

**Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Cornelia Calcii,
Nadejda Lupushor, Nineli Revenco**
CLINICAL AND DIAGNOSTIC PARTICULARITIES OF
STROKE IN CHILDREN.

**Adrian Rotari, Larisa Spinei, Petru Martalog,
Florin Cenușa, Iulia Rodoman**
GENERAL HEALTH EVALUATION IN CHILDREN WITH
EPILEPSY AS A CRITERION OF QUALITY OF LIFE.

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco
AUTONOMIC MODULATION OF HEART RHYTHM IN
CHILDREN WITH DYSRHYTHMIAS

**Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu, Ninel Revenco,
Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor, Anastasia Andreev**
THE CORRELATION BETWEEN ACUTE SYMPTOMATIC
POST STROKE SEIZURES IN CHILDREN
AND THE RISK OF DEVELOPING EPILEPSY

Cristian-Shtefan Berghea-Neamtu, Claudiu Matei
MECHANICAL TROMBECTOMY, AN OPPORTUNITY
IN PEDIATRIC ISCHEMIC
STROKE MANAGEMENT?

<p style="text-align: center;">Corina Cazan PATOLOGIA VASCULARĂ SISTEMICĂ CU RISC PENTRU ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII</p>	34	<p style="text-align: center;">Corina Cazan SYSTEMIC VASCULAR DISORDERS AND THE RISK FOR ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN</p>
<p style="text-align: center;">Nadejda Lupușor, Ninel Revenco, Cornelia Calcii, Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu ASPECTE MEDICO-SOCIALE ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL LA COPII</p>	36	<p style="text-align: center;">Nadejda Lupushor, Ninel Revenco, Cornelia Calcii, Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS IN STROKE IN CHILDREN</p>
<p style="text-align: center;">Ana Guragata, Ala Donos, Ala Jivalcovschi, Tatiana Casâmov MALNUTRIȚIA LA COPII - CORELAȚII CLINICE ȘI SCORUL Z</p>	39	<p style="text-align: center;">Ana Guragata, Ala Donos, Ala Jivalcovschi, Tatiana Casamov MALNUTRITION IN CHILD-CLINICALCORELATION AND Z SCORE</p>
<p style="text-align: center;">Luminița Dobrotă, Mihai-Leonida Neamțu ASTMUL – FACTOR SEMNIFICATIV DE RISC PENTRU AVC</p>	44	<p style="text-align: center;">Luminita Dobrota, Mihai-Leonida Neamtu ASTHMA – SIGNIFICANT RISK FACTOR IN STROKE</p>
<p style="text-align: center;">Raluca Maria Costea, Bogdan Neamțu AVC PERINATAL – DATE DIN LITERATURĂ ȘI PREZENTARE DE CAZ</p>	48	<p style="text-align: center;">Raluca Maria Costea, Bogdan Neamtu PERINATAL STROKE – LITERATURE REVIEW AND CASE PRESENTATION</p>
<p style="text-align: center;">Luminița Dobrotă ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC RECURENT LA COPII – CONSIDERATII PRIVIND FACTORII DE RISC</p>	54	<p style="text-align: center;">Luminita Dobrota PEDIATRIC RECCURENT ISCHEMIC STROKE – RISK FACTORS REFLECTIONS</p>
<p style="text-align: center;">Angela Ciuntu SUPTUL FACTORULUI DE CREȘTERE DERIVAT DIN TROMBOCITE ÎN PATOGENIA GLOMERULONEFRITEI LA COPII</p>	57	<p style="text-align: center;">Angela Ciuntu SUPPORT OF THE PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN</p>
<p style="text-align: center;">Rodica Selevestru, Ana Colța, Andriana Rusu, Ina Garbi, Mariana Guzman, Victor Rascov, Ianos Adam, Liliana Toma, Svetlana Șciuca IMPACTUL ACCIDENTELOR HABITUALE DE ASPIRAȚIE ASUPRA SISTEMULUI RESPIRATOR LA COPII</p>	60	<p style="text-align: center;">Rodica Selevestru, Ana Colta, Andriana Rusu, Ina Garbi, Mariana Guzman, Victor Rascov, Ianos Adam, Liliana Toma, Svetlana Shciuca THE IMPACT OF HABITUAL ASPIRATION ACCIDENTS ON RESPIRATORY SYSTEM IN CHILDREN</p>
<p style="text-align: center;">A.E. Dubchak, A.V. Milevskiy, N.N. Obeid ОРГАНСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ НА ПРИДАТКАХ МАТКИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЯИЧНИКОВ</p>	65	<p style="text-align: center;">A.E. Dubchak, A.V. Milevskiy, N.N. Obeid ORGAN-PRESERVING SURGERY ON UTERINE APPENDAGES IN WOMEN WITH INFERTILITY AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE OVARIES</p>
<p style="text-align: center;">Mariana Sprincean, Ninel Revenco, Bejan Nadejda, Lupușor Nadejda, Călcii Cornelia, Hadjiu Svetlana ASPECTE ETIOPATOGENETICE AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII</p>	70	<p style="text-align: center;">Mariana Sprincean, Ninel Revenco, Bejan Nadejda, Lupushor Nadejda, Calcii Cornelia, Hadjiu Svetlana ETIOPATHOGENETIC ASPECTS IN PEDIATRIC ISCHEMIC STROKE</p>

În baza Regulamentului „Cu privire la evaluarea și clasificarea revistelor științifice”, aprobat prin Hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 196 din 18.10.12, Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare **"Buletinul de Perinatologie"** s-a conferit **Categoria B**

EDITORIAL BOARD

President, executive Chairman of the editorial board -
GLADUN Sergiu, M.D., Director of the MCI
Vice President - prof. **EȚCO Ludmila**, doctor habilitate in
 medical sciences, professor of the MCI
Vice President - prof. **REVENCO Ninel**, doctor habilitate
 in medical sciences, univ. professor, Head of Pediatric
 Department of the MFU "N. Testemițanu"
Responsible Secretary - **OPALCO Igor**, M.D., Senior
 Researcher, Scientific laboratory in obstetrics of the MCI

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cernetchi Olga, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu
 Ala, Miha Ion, Palii Ina, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin,
 Sinițina Lilia, Stamatina Maria (Romania); Burlea Marin (Romania); Stoicescu
 Silvia (Romania); Dahno Feodor (Ukraine); Șunico Elizaveta (Ukraine);
 Godovaneț Iulia (Ukraine); Carapato RM. (Portugal); Ivanov Oleg (Russia);
 Șifman Efim (Russia); Rusnac Tudor (Russia); Maciej Banach (Polonia);
 Apostolis Athanasiadis (Greece); Anstaclis Aris (Greece); Nejole Dvazdiene
 (Lithuania); Arunas Valiulis (Lithuania), Mihai Leonida Neamțu (Romania);
 Irina Nichițina (Russia); Vartanov Vladimir (Russia).

Adresa redacției:
 2032, Republica Moldova,
 Chișinău, str. Burebista, 93, bir. 207
 Tel.: 079542533

Revista a fost înregistrată la Ministerul de justiție al Republicii Moldova a 03.06. 1998.
 Certificat de înregistrare Nr. 48
 Redactor V. Batâr/ Redactor tehnic și artistic C.C. Marius
 Tiparul a fost executat la Tipografia "Reclama" sub Comanda nr. 304, tiraj 500 ex.
 Chișinău, str. Alexandru cel Bun 111.

Bogdan Neamțu^{1,2}, Raluca Costea²
ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII.
CONTROVERSE, DISCORDANȚE, TENDINȚE ACTUALE

¹ Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină

² Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

SUMMARY

ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN. CONTROVERSIES, DISCORDANCES, ACTUAL TRENDS

Keywords: intracranial focal stenotic arteriopathy in children, causes and treatment, controversies and discordances.

Theme topicality. *Of a great interest, including in developed countries, the focal cerebral arteriopathy (FCA), is one of the most important causes of ischemic stroke (IS) in children. In the last decade have been registered considerable improvements for identifying, understanding and managing of IS in pediatrics. Still persists yet some discordances/controversies looking the definitions, classifications, even therapeutic management of IS.*

The material, as well as the scientific methods used, are the ones to review the literature data regarding the discordances, controversies and actual trends in IS in childhood.

The results are focused on information such as: 1) the intracranial focal stenotic arteriopathy (ISA) is a main cause of IS in children and, also, a unique model of a unilateral, localized and time-limited arteriopathic process, quasi-specific to childhood; the mechanism of ISA, although it remains largely unknown, is probably inflammatory one; 2) there is currently no evidence that other treatments (antiviral, antiinflammatory and anticoagulant) are better than aspirin monotherapy in relapse preventing or in functional outcomes improvement; 3) the acute interventions, such as thrombolysis and thrombectomy, can be effective in children which meet very selective criteria; they are exclusively preserve to units where all care providers are prepared to manage all children with acute IS. After the neonatal IS, the early clinical management is mandatory in children with high risk of cerebral palsy, but there is still few evidences to suggest that early presymptomatic clinical intervention is effective.

Conclusions. *The findings are revealed by pediatric literature, in connection with persistent controversies regarding the definitions, classifications, and even the various therapeutic management from different countries. Are therefore imperative to make a unified international guidelines regarding IS in children, based on updated knowledge.*

SUMMARY

Cuvinte-cheie: arteriopatia focală stenoizantă intracraniană la copil, cauze și tratament, controverse și discordanțe.

Actualitatea temei. *De mare actualitate, inclusiv în țările dezvoltate, arteriopatiile cerebrale focale (FCA) reprezintă una dintre cele mai importante cauze ale accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic la copil. În ultimul deceniu, s-au înregistrat progrese considerabile în identificarea, înțelegerea și gestionarea AVC ischemic în pediatrie. Totuși, persistă încă discordanțe/controverse privind definițiile, clasificările și chiar gestionările terapeutice ale AVC ischemic.*

Materialul și metodele științifice folosite, sunt acelea de trecere în revistă a datelor din literatură privind controversele, discordanțele și tendințele actuale referitoare la AVC ischemic la copil.

Rezultatele se concretizează în informații precum: 1) arteriopatia focală stenoizantă intracraniană (AIS) este o cauză principală a AVC la copil și un model unic al unui proces arteriopat ic unilateral, localizat și limitat în timp, cvasi-specific copilăriei; natura AIS deși rămâne încă în mare parte necunoscută, este probabil inflamatorie; 2) nu există în prezent dovezi că alte tratamente (antivirale, antiinflamatoare, anticoagulante) sunt mai bune decât monoterapia cu aspirină în prevenirea recidivei sau în îmbunătățirea rezultatelor funcționale; 3) intervențiile acute, cum ar fi tromboliza sau trombectomia, pot fi eficiente la copiii care îndeplinesc criterii foarte selective; ele sunt apanajul exclusiv al unităților unde toți furnizorii de servicii de îngrijire sunt pregătiți să gestioneze copiii cu AVC acut. După AVC neonatal, monitorizarea clinică precoce este obligatorie la copiii cu risc crescut de paralizie cerebrală; totuși există puține dovezi care să sugereze că intervenția clinică presimptomatică timpurie este eficientă.

Concluziile sunt relevate de literatura pediatrică în legatură cu persistența controverselor privind definițiile, clasificările și chiar gestionările terapeutice diferite în diverse țări. Sunt, deci, imperios necesare orientări internaționale unificate privind AVC pediatric, pe baza cunoștințelor actualizate.

Introducere. AVC ischemic la copil era considerat altă dată o eventualitate patologică foarte rară; în prezent incidența acestuia este destul de comună, fiind estimată la 1,6/100 000 copii/an [6], AVC fiind asociat pe termen lung cu o morbiditate semnificativă.

Obiective. Lucrarea își propune să prezinte cele mai recente date legate de managementul arteriopatiilor cerebrale tranzitorii (TCA) sau FCA în AVC ischemic la copii. Se cunoaște faptul că prognosticul TCA/FCA este corelabil cu riscul de recurență. Cu toate acestea, studiile europene afirmă un risc scăzut [12], în timp ce recurența cumulativă de risc la 1 an este raportată la 25% din copiii cu TCA de studiul VIPS din International Pediatric Stroke Study (IPSS) [5]. Aceste discordanțe s-ar explica prin selecția inevitabilă a cazurilor severe [12], lipsa imagisticii follow-up [5], precum și utilizarea insuficientă a medicației anti-trombotice în contextul unor vaccinări insuficiente asociate unor infecții ale SNC. Discordanțe și chiar controversate au existat și între unele studii actuale și mai vechi care sugerează că aspirina poate să scadă rata de recurență și să amelioreze rezultatul funcțional al copiilor cu AIS și alte studii care nu au constatat nici o corelație statistică între terapia anti-trombotică și riscul de recidivă [5]. Deși o arteriopatie subiacentă este adesea raportată ca factor determinant al unui rezultat nesatisfăcător, există și posibilitatea ca nu toate arteriopatiile să aibă aceleași prognoze [12].

Rezultate. În patogenia TCA/FCA, în mare măsură speculativă, pare tot mai plauzibil modelul postulat de „vasculita” autolimitată, unilaterală, localizată și tranzitorie, inflamație arterială limitată la trifurcația carotidei [5]. Modelul nu exclude interacțiunea altor factori, cum ar fi factorii protrombotici locali și sistemici, vasospasmul, susceptibilitatea genetică și epigenetică. Spre deosebire de arteriopatiile cerebrale cu mecanism bine înțeles și definit, cum ar fi siclemia, boala moyamoya sau angiita primară a SNC, riscul de recurență al TCA/FCA este redus numai sub tratament anti-trombotic.

Conform ghidurilor în vigoare, tratamentul medical de prevenire a recurenței AVC ischemic, după 2017 Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) Stroke in Childhood Guideline, constă în: continuarea tratamentului anti-trombotic inițiat și reducerea dozei de aspirină de la 5 mg/kg la 1 mg/kg, după 14 zile, cu excepția bolnavilor de siclemie sau care au primit deja tratament anticoagulant; alegerea agentului anti-trombotic la pacienții cu afecțiuni cardiace, care trebuie stabilită de la caz la caz, ca și durata tratamentului anti-trombotic; menținerea nivelurilor adecvate de hidratare la pacienții cu arteriopatii ocluzive, mai ales atunci când primesc necesarul nutrițional în PEV sau în timpul unei intercurențe.

Un singur studiu (retrospectiv) a comparat aspirina (4 mg/kg/zi) și heparina cu greutate moleculară mică, studiu care nu a constatat diferențe semnificative privind rata de recurență și efectele adverse.

Raționamentul care susține exclusiv aspirina pentru prevenirea secundară a TCA/FCA și AIS „criptogen” include, printre altele, avantajul aspirinei de a fi un medicament consacrat, ieftin și disponibil pe scară largă, ușor și sigur de utilizat la copii, administrat într-o singură doză zilnică orală, cu un interval terapeutic mare; terapia cu aspirină poate fi întreruptă după 1 an sau odată cu încetarea progresiei leziunilor arteriale [5]; avantajul tratamentului suplimentar cu steroizi pe baza prezumției de „natură inflamatorie a arteriopatiei” este neclar [4].

Pentru stabilirea fermă a diagnosticului de TCA și pentru ghidarea terapeutică, monitorizarea imagistică atentă a vasculopatiei rămâne esențială în primul an.

Arteriopatia post-varicelă. Încă din ultima decadă a secolului 20, s-a observat că AVC ischemic, FCA/TCA, au asociat în antecedente infecția cu virusul varicelo-zoster (VZV). Până în prezent, diagnosticul de arteriopatie post-varicelă (PVA) s-a bazat pe criterii exclusiv radiologice și clinice, spre deosebire de adulți, pentru care diagnosticul de PVA s-a bazat pe studiul LCR, în special prezența anticorpilor anti-VZV intratecal, test de diagnostic cu fiabilitate, sensibilitate și specificitate ridicate.

Nagel și colab., într-un studiu retrospectiv (nivelul C), totalizând 30 de pacienți, dintre care și 5 copii, au recomandat utilizarea steroizilor/aciclovirului la pacienții cu vasculopatie VZV confirmată biologic, motivând că riscul de progresie (extindere) a arteriopatiei, și de recurență, ar fi fost mai mare decât dacă pacienții nu ar fi fost tratați [14]. Acesta este contextul în care specialiștii în AVC pediatric au început să susțină un tratament similar cu cel de la adulți, de scurtă durată, cu steroizi și aciclovir [15]. PVA prezintă, de obicei, un curs monofazic, vasculopatia tinzând spontan să se stabilizeze sau să se îmbunătățească mai curând, decât să ajungă la definirea unui TCA.

În concluzie, în prezent, în pediatrie, există puține argumente pentru a susține terminologia „AVC tratabil”, date fiind următoarele: rezultatul AVC este determinat, în esență, de severitatea deficitului neurologic la debut; evoluția este, în general, monofazică, riscul de recurență este scăzut sub tratament cu aspirină.

Tromboliza mecanică intravenoasă/intratecală la copii. La adulți, strategia de gestionare rapidă, în faza hiperacută, a bolii suspectate și existența centrelor dedicate AVC au demonstrat o reducere a mortalității post-AVC. Strategiile de reperfuzie s-au bazat mult pe tromboliza intravenoasă. O meta-analiză a datelor individuale, pacienți adulți, inclusă în nouă studii randomizate a confirmat faptul că reperfuzia cu reteplază intravenos (rtPA) în interval de 4,5 ore de la debutul AVC este benefică indiferent de vârstă sau de severitate, dar metoda a fost asociată cu risc crescut de hemoragie intracraniană fatală în primele 7 zile.

Managementul AVC la adult se schimbă rapid, o meta-analiză a datelor individuale ale pacienților din

cinci studii a arătând: reducerea semnificativă a dizabilității la 90 de zile, indiferent de caracteristicile pacientului, fără creșterea mortalității sau a ratei hemoragiei intracraniene simptomatice [3]. În consecință, există tentația de aplicare a unor astfel de strategii și la copii, ținând seama de faptul că diagnosticul întârziat al AVC pediatric este obișnuit și tehnicile cu ferestre de timp mai mari ar putea fi mai ușor de implementat. Deși rtPA nu este aprobată sub vârsta de 18 ani, numeroase rapoarte de caz sau serii mici de cazuri au evidențiat utilizarea pediatrică a strategiei de reperfuție rtPA și/sau trombectomiei mecanice, adesea cu rezultat favorabil [11]. Inițierea unui studiu privind tromboliza în IS pediatric ar fi dificil de susținut din cauza lipsei de subiecți înrolabili. În plus, la copii, AVC este adesea cauzat de arteriopatie inflamatorie ocluzivă, deci este de așteptat ineficiența trombolizei în stabilizarea arteriopatiei inflamatorii stenozante fără componentă trombotică francă.

Tromboliza in situ sau trombectomia trebuie să fie luate în considerare la pacienții selectați care îndeplinesc aceste criterii, dar prezentând contraindicații pentru tromboliza sistemică (intervenții chirurgicale, inclusiv majore și recente, traume, tratament anticoagulant eficient) sau diagnostic întârziat până la 8 ore de la debut în AVC supratentorial și până la 24 ore în ocluzia arterei bazilare [3,11]. Decizia finală de a efectua tromboliza/trombectomia va rezulta astfel dintr-o judecată clinică comună în timp real, susținută de mai multe evidențe bazate pe dovezi. O astfel de abordare pragmatică, dar anticipată, va aduce beneficii tuturor copiilor cu AVC, îmbunătățind toate etapele și strategiile de diagnosticare, tratament și prevenire a recurenței AVC [10].

Infarctul ischemic arterial neonatal (NAIS) este un eveniment cerebrovascular cu simptome clinice care apar în primele 28 de zile postnatale.

În prezent, este bine stabilit că sugarii care au avut NAIS sunt expuși riscului de a dezvolta probleme motorii, de la cele fine până la dizabilități majore, 20-30%, și, în final, paralizie cerebrală unilaterală (CP) [6]. Sugarii cu leziuni cerebrale relativ mici, dar localizate în mod specific (cortexul, centrul semioval sau brațul posterior ale capsulei interne) pot dezvolta, de asemenea, CP [2].

Primele semne ale deficitului motor devin observabile nu mai devreme de 3-4 luni, manifeste, de obicei, ca forme de atingere asimetrică [1]. Există, prin urmare, o perioadă de incertitudine clinică, dar, în același timp, și „fereastra de timp” în care s-ar putea interveni și modifica traiectoria de dezvoltare motorie prin implementarea unei terapii specifice. Ca urmare, detectarea promptă a deficitului motor după NAIS pare necesară pentru implementarea intervențiilor motorii precoce [7], care sunt definite ca o intervenție terapeutică ce vizează abilitățile motorii [13]. Intervențiile motorii precoce, în prezent, urmăresc „stimularea”

mişcărilor copiilor în această perioadă de dezvoltare neuronală intensă și rapidă. Totuși, cercetări recente efectuate asupra copiilor care au suferit un AVC perinatal au subliniat utilitatea potențială a stimulării cerebrale neinvazive (NIBS), reprezentată de stimularea magnetică transcranială repetată, cuplată sau nu cu o intervenție mai clasică motorie, cum ar fi terapia de constrângere [9].

Totuși, înainte ca NIBS să poată fi propusă sugărilor, principiile neurofiziologice, eficacitatea și siguranța intervențiilor modulatorie trebuie să fie stabilite mai întâi la copiii mai mari (Adam Kirton) [8]. Se sugerează că inițierea intervenției timpurii pentru toți sugarii NAIS, ar trebui restrânsă la un grup selectat de pacienți cu risc crescut de apariție a CP, risc stabilit pe baza instrumentelor clinice și a criteriilor de imagistică precoce [12].

Discuții. Frecvența AVC pediatric este reflectată de numărul tot mai mare de publicații din revistele medicale consacrate. Mai buna cunoaștere a AVC s-a regăsit într-o mai bună recunoaștere a acestuia, generând multe și noi provocări pentru neuropediatru, confruntat cu numeroase situații clinice diferite dependente de vârstă. Mecanismele de producere ale AVC ischemic pediatric în curs de elucidare, semnificativ diferite de mecanismele AVC la adult, implică adesea factori declanșatori inflamatori. Paradoxal, se observă o tendință de includere în practica clinică pediatrică a orientărilor curente pentru AVC la adult, chiar dacă există puține dovezi pentru această abordare.

Situația pentru AVC perinatal care cuprinde sindroame distincte cu rezultate diverse este diferită. NAIS este cel mai bine studiat, caracteristicile lui sunt acum ușor recunoscute, iar acest fapt trebuie să servească la dezvoltarea unei strategii unice de reabilitare care ar putea atenua consecințele unei leziuni focale precoce.

Literatura medicală pediatrică relevă persistența controverselor privind definițiile, clasificările și gestionările terapeutice în diverse țări. Sunt imperios necesare orientări internaționale unificate privind AVC pediatric, care ar putea fi realizate în două etape:

- prima etapă presupune delimitarea și omogenizarea clasificării actuale a arteriopatiilor cerebrale din copilărie, precum și identificarea precoce a biomarkerilor și distingerea limitei de timp pentru stadiile incipiente ale unei boli arteriale cronice care prezintă un risc ridicat de recurență a AVC;

- a doua etapă, ce implică studii terapeutice, în domeniul AVC pediatric (cu excepția siclemiei): modelele clasice ale studiilor clinice fiind inadecvate pentru unele boli rare, soluția va rezulta probabil din *studii de evaluare comparativă*; prezumția de arteriopatie inflamatorie necesită efectuarea unui studiu privind utilitatea steroizilor ca medicație adițională la aspirina în monoterapie; *colectarea* cuprinzătoare a tuturor datelor în cadrul unei populații bine definite va facilita

o mai bună înțelegere a siguranței și eficacității trombolizei i.v.; dezvoltarea unei *intervenții precoce* după AVC perinatal, în special în cazul programelor centrate pe familie, necesită studii suplimentare; tehnologia computerizată este chemată să realizeze *evaluări standardizate și programe de reabilitare* atractive și distractive, promovate de comunitatea de medicină fizică și de reabilitare.

Concluzii

1. AIS este o cauză principală a AVC la copil și un model unic al unui proces arteriopatic unilateral, localizat și limitat în timp, cvasi-specific copilăriei.

2. Natura acestei arteriopatii focale, deși rămâne încă în mare parte necunoscută, implicând frecvent agenți infecțioși declanșatori, este probabil inflamatorie.

3. Nu există în prezent dovezi că alte tratamente (antivirale, antiinflamatoare, anticoagulante) sunt mai bune decât monoterapia cu aspirină în prevenirea recidivei sau în îmbunătățirea rezultatelor funcționale.

4. Intervențiile acute, cum ar fi tromboliza sau trombectomia, pot fi eficiente la copiii care îndeplinesc criterii foarte selectiv.

5. După AVC neonatal, monitorizarea clinică precoce este obligatorie la copiii cu risc crescut de paralizie cerebrală, dar există puține dovezi care să sugereze că intervenția clinică presimptomatică timpurie este eficientă.

Mulțumiri:

Acest studiu a fost realizat în Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, în cadrul Centrului de Cercetare și Telemedicină în Bolile Neurologice la Copii – proiectul CEFORATEN (ID 928 SMIS-CSNR 13605), grantul cu numărul 432/21.12.2012 finanțat de către ANCSI prin Programul Operațional Sectorial ”Creșterea competitivității Economice”.

Bibliografie

1. Chen CY, Lo W, Tafone S ș.a. Perinatal stroke causes abnormal trajectory and laterality in reaching during early infancy. *Res Dev Disabil* 2015, 38: 301-308.

2. Dinomais M, Groeschel S, Hertz-Pannier L ș.a. Long term motor function after neonatal stroke: Lesion localization above all. *Hum Brain Mapp* 2015, 36:4793-4807.

3. Fisher M, Saver JL. Future directions of acute ischaemic stroke therapy. *Lancet Neurol* 2015, 14: 758-767.

4. Fullerton HJ, deVeber GA, Hills NK ș.a. Inflammatory Biomarkers in Childhood Arterial Ischemic Stroke: Correlates of Stroke Cause and Recurrence. *Stroke* 2016, 47: 2221-2228.

5. Fullerton HJ, Hills NK, Wintermark M ș.a. Risk of Recurrent Arterial Ischemic Stroke in Childhood: A Prospective International Study. *Stroke* 2016, 47:53-59.

6. Grunt S, Buerki SE, Mazenauer L ș.a. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics* 2015, 135:e1220-1228.

7. Hadders-Algra M. Early diagnosis and early intervention in cerebral palsy. *Front Neurol* 2014, 5:185.

8. Kirton A. Advancing non-invasive neuromodulation clinical trials in children: Lessons from perinatal stroke. *Eur J Paediatr Neurol* 2016. pii: S1090-3798(16)30091-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.002.

9. Kirton A, Andersen J, Herrero M ș.a. Brain stimulation and constraint for perinatal stroke hemiparesis: The PLASTIC CHAMPS Trial. *Neurology* 2016, 86:1659-1667.

10. Ladner TR, Gindville MC, Mahdi J ș.a. Pediatric Acute Stroke Protocol Activation in a Children's Hospital Emergency Department. *Stroke* 2015, 46:2328-2331.

11. Madaelil TP, Cross DT, Kansagra AP ș.a. Mechanical thrombectomy in pediatric acute ischemic stroke: Clinical outcomes and literature review. *Interv Neuro-radiol* 2016.

12. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ ș.a. Outcome and recurrence one year after paediatric arterial ischaemic stroke in a population-based cohort. *Ann Neurol* 2016.

13. Morgan C, Darrah J, Gordon AM ș.a. Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2016.

14. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R ș.a. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008, 70:853-860.

15. Steinlin M, Mackay MT. Emergency management of ischemic stroke in children. *Curr Treat Options Neurol* 2015, 17:349.

Cristian-Ștefan Berghea-Neamțu^{1,2}, Claudiu Matei^{1,3}, Mihai-Leonida Neamțu¹

TROMBOLIZA ÎN ACCIDENTUL VASCULAR PEDIATRIC

¹Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină

²Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

³Clinica Polisano Sibiu

SUMMARY

THROMBOLYSIS IN PEDIATRIC STROKE

Keywords: stroke, tissue plasminogen activator, angiography, therapeutic thrombolysis.

Theme topicality. The acute stroke incidence is known as 2.3-13 in 100,000 children. The patients with acute pediatric stroke may suffer recurrent accidents and a decrease of life quality for long periods of time. The delay in pediatric stroke diagnostic and the lack of pediatric treatment protocols lead to not knowing of efficacy and safety of a treatment strategy. The objective of the paper is the study of treatment potential concerning in diminishing of morbidity in pediatric stroke using the intravascular therapy, thrombolytic agent intervention, respectively, such as tissue plasminogen activator (tPA).

The material and methods. Have been searched in medical database and recent guides the recommendation, current treatment practices and representative studies in endovascular treatment in pediatric stroke, in the last years. The selected studies have evaluated the clinical features (age, gender, risk factors), imaging features (occlusive vessels) and treatment (endovascular treatment type, drug type, dosing, time of administration).

Results. The most recent study (the retrospective one) shows 68 pediatric stroke cases treated with IA fibrinolysis ($n = 24$; 35.3%) and IA mechanical thrombectomy (with/without IA or IV fibrinolysis). The mean age was 10.3 years, with 1.8 and 18 years limits, the mean time of treatment was 13.7 hours. All 68 endovascular treatment cases analysis in children with stroke shows good clinical (65.7%) and radiological (67.2%, with complete recanalization) results, in an average tracking time of 5.3 months. The IA mechanical thrombectomy group presented significantly best clinical results than IA thrombolysis group (79.1% against 20.5%, $p0.001$) and radiological results (complete recanalization, 79.1% against 38.9%, $p0.002$), with fewer complications (13.6% against 37.5%, $p0.006$).

Conclusions. Yet, paradoxically, the pediatric stroke therapy does not benefit from a prospective study looking the pediatric regulation of everything that means intravascular therapy by thrombolytic agent intervention, such as tPA. The clinical management is relatively different between specialized centers, reflecting in particular the lack of concern in treatment protocols.

REZUMAT

Cuvinte-cheie. AVC, activator de plasminogen tisular, angiografie, tromboliză terapeutică

Actualitatea temei. Incidența accidentului ischemic acut (AIS) este de 2,3-13 la 100.000 de copii. Pacienții cu AIS pediatric pot suferi accidente recurente și scăderea calității vieții pentru lungi perioade de timp. Întârzierea diagnosticului de accident vascular cerebral (AVC) pediatric și lipsa protocoalelor de tratament pentru populația de vârstă pediatrică duc la necunoașterea eficacității și siguranței unor strategii de tratament. Obiectivele lucrării constau în studiul potențialului de reducere a morbidității la copiii cu AIS acut prin terapii intravasculare, respectiv prin intervenția unui agent trombolitic, cum ar fi activatorul de plasminogen tisular (tPA).

Material și metode. Au fost căutate în bazele de date medicale și ghidurile recente recomandările, practicile curente de tratament și studiile reprezentative pentru tratamentul endovascular în AIS pediatric, din ultimii ani. Studiile selectate au evaluat caracteristicile clinice (vârsta, sexul și factorii de risc), imagistice (vasele ocluzate) și tratamentul (tipul de tratament endovascular, medicația, posologia, timpul de administrare a tratamentului).

Rezultate. Studiul cel mai recent (retrospectiv) prezintă 68 cazuri de AIS pediatric tratate cu fibrinoliză IA ($n = 24$; 35,3%) și trombectomie mecanică IA (cu sau fără fibrinoliză IV sau IA). Vârsta medie a fost de 10,3 ani, cu limite între 1,8 și 18 ani, timpul mediu de tratament de a fost de 13,7 ore. Analiza celor 68 cazuri de terapii endovasculare la copiii cu accident AIS a furnizat rezultate clinice (65,7%) și rezultate radiologice (67,2%, recanalizare completă) bune, într-un timp de urmărire mediu de 5,3 luni. Grupul de trombectomie mecanică IA a prezentat rezultate clinice semnificativ mai bune decât grupul de tromboliză IA (79,5%, față de 20,5%, $p0,001$) și rezultate radiologice (recanalizare completă, 79,1%, față de 38,9%, $p0,002$) cu mai puține complicații (13,6%, față de 37,5%, $p0,006$).

Concluzii. *Totuși, paradoxal, terapia AIS acut la copii nu beneficiază încă de un studiu prospectiv privind reglementarea la copil a tot ceea ce înseamnă terapie intravasculară prin intervenția unui agent trombolitic, cum ar fi tPA. Managementul clinic este relativ diferit între centre specializate, reflectând îndeosebi o lipsă de preocupare pentru protocoalele de tratament.*

Introducere. Incidența AIS la copii este de 2,3-13 la 100.000 de copii.¹ Deși decesul copiilor cu AIS acut este rar (mortalitate de 3% până la 6%), consecințele leziunilor cerebrale pot afecta viața copilului pentru o lungă perioadă de timp.⁶ Pacienții cu AIS pediatric suferă de accidente recurente și scăderea calității vieții pentru lungi perioade de timp. Consecințele unui AIS pediatric sunt agravate de diagnosticul întârziat și de lipsa protocoalelor de tratament.^{1,4}

Copiii sunt adesea aduși la spital la începutul apariției simptomelor (în medie 1,7 ore după debut). Există o perioadă de așteptare (valoare mediană) de 12,7 ore până la obținerea diagnosticului, peste 50% din diagnostice sunt obținute la peste 24 ore după internare.⁸ Diagnosticul diferențial include frecvent epilepsia, migrena, bolile inflamatorii, infecțiile intracraniene și tumorile intracraniene.

La copii, întârzierea diagnosticului și lipsa protocoalelor de tratament pentru populația de vârstă pediatrică duc la necunoașterea eficacității și siguranței acestor strategii de tratament. Până în prezent, nu există studii prospective privind tratamentul endovascular la copii.

Potențialul de reducere a morbidității pe tot parcursul vieții prin intervenție eficientă și rapidă cu un agent trombolitic, cum ar fi tPA, la copiii cu AIS acut a constituit raționamentul de bază pentru studiul tratamentului cu tPA la acești copii^{7,10}.

Potențialul ridicat al beneficiului tratamentului cu tPA a însemnat și asumarea riscului de hemoragie intracraniană (ICH) consecutivă utilizării tPA.⁵ Riscul de hemoragie după utilizarea tPA la adulți a fost corelat cu volumul infarctului, principiul fiind asumat și pentru copii.

Dezvoltarea cunoscută a sistemului fibrinolitic include nivele mai scăzute de tPA endogen și mai ridicate ale activatorului inhibitorului de plasminogen 1 (PAI-1) la copiii mici decât la adulți, fapt ce a justificat un studiu de determinare a dozei. S-a început cu doze mai mici decât cele de la adulți, crescute apoi până la doza utilizată în prezent, de 0,9 mg/kgc, posologie însoțită de o evaluare atentă a farmacocineticii tPA.

Deși tPA nu este aprobat în Statele Unite pentru utilizare în AIS la copii, până la 2% dintre copiii cu AIS acut sunt raportați că au fost tratați cu tPA în ciuda lipsei datelor de siguranță și eficacitate la copii.⁹

În 2010, *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* a finanțat primul studiu prospectiv de tratament în AIS acut pediatric, respectiv tromboliza în accidentul vascular cerebral pediatric (TIPS), grație grantului R01NS065848 acordat de National Institutes of Health (NIH). TIPS reflectă un

design multinațional, multiinstituțional și multidisciplinar cu scopul determinării siguranței, dozei și fezabilității celui mai bun tratament cu tPA i.v. la copiii cu AIS.

Apariția *hemoragiei intracraniene simptomatice (SICH)* după utilizarea tPA la copiii cu AIS acut reprezintă o preocupare principală. La copii, comparativ cu adulții, sistemul fibrinolitic nu este încă matur.

Deși majoritatea copiilor cu AIS acut se prezintă la spital în primele 6 ore, diagnosticul este stabilit adesea cu o întârziere semnificativă. Referitor la studiul TIPS, se așteaptă ca toate centrele să stabilească și să mențină protocoalele de AVC acut vizând diagnosticarea rapidă a AIS la copii și să asigure rapid un tratament calificat cu tPA. Procedurile de evaluare a copiilor care prezentau simptome de AIS au fost performate la fiecare site de studiu în timpul pregătirii și la activarea site-ului pentru TIPS.² Dificultățile legate de nerealizarea recrutării pacienților în TIPS sugerează că stabilirea unui program vizând AVC acut trebuie să fie precedată de un studiu prospectiv clinic intervențional.

Recunoașterea de rutină a accidentelor, diagnosticarea și gestionarea rapidă a explorărilor și tratamentului adecvat nu sunt răspândite în întreaga comunitate. Instituția TIPS a condus la dezvoltarea și perfecționarea centrelor primare de AVC pediatric capabile să asigure asistență copiilor cu AVC acut, sperând că aceste linii directe vor permite copiilor să fie reprezentați în viitoarele studii de intervenție acută a AVC.²

Concluziile studiului TIPS au fost următoarele:

- studiul TIPS a apărut în comunitatea pediatrică de AIS din două preocupări majore, prima urmărind siguranța administrării tPA la copii, cea de-a doua referindu-se la absența unor date corecte privind rezultatele utilizării tPA în AVC; aceste două preocupări cheie persistă și în prezent;

- studiul TIPS nu a recrutat pacienți cu AIS pediatric suficient de rapid pentru asigurarea continuării finanțării de către NIH; în ciuda optimismului comunității AIS pediatric și a infrastructurii TIPS, din ce în ce mai bine constituită, numărul copiilor cu AIS acut care se califică pentru tratamentul trombolitic în intervalul de timp de 4.5 ore pare să fie redus; chiar și în rândul pacienților examinați, aproape jumătate aveau un diagnostic alternativ, iar majoritatea celor cu AIS prezentau o contraindicație la tratament; în cele din urmă, doar 1 din cei 93 copii care au fost examinați a fost înscris în studiu, așa încât TIPS a fost închis de către NIH în decembrie 2013 din cauza lipsei recrutării pacienților în studiu.

Evaluarea diagnosticului AIS la copii. American Stroke Association recomandă criteriile FAST („Face,

Arms, Speech time”) pentru a determina AIS la copii și tineri, deși AIS nu se exclude în absența semnelor FAST.

Criteriile FAST sunt următoarele:

- FACE (Face drooping) = fața asimetrică sau amorțită; răspunsul persoanei îndemnată să zâmbească se soldează cu un zâmbet care este asimetric;

- ARM (Arm weakness) = brațe slăbite; brațul este slăbit sau amorțit; ridicarea ambele brațe sau abducția lor sunt nerealizabile, cel puțin pentru unul din brațe (brațul afectat este un pic mai jos decât cel sănătos);

- SPEECH (Speech difficulty) = dificultăți de vorbire; discursul este neclar, persoana este incapabilă să vorbească sau este greu de înțeles; persoana afectată nu poate să repete corect o propoziție simplă;

- TIME TIME TO CALL = timpul de apel la ... serviciul telefonic de urgențe.

Efectuarea explorării imagistice de urgență a neurocraniului copiilor și tinerilor care se prezintă cu unul sau mai multe dintre următoarele simptome este imperios necesară: deficitul neurologic focal acut, afazia, nivel redus de conștiință (scorul Glasgow – Glasgow coma scale, GCS < 12 sau AVPU – alertă, voce, durere, lipsă de răspuns < V, la prezentare).

Se ia în considerare imagistica urgentă a neurocraniului la copiii și tinerii care prezintă simptome ce pot indica un AIS: crize focale cu debut nou, durere de cap nouă, severă, starea mentală modificată, inclusiv pierderea tranzitorie a conștiinței sau schimbarea comportamentului, ataxie cu debut nou, vertij sau amețeli, debutul brusc al durerii în gât sau rigiditatea gâtului, constatarea unui deficit neurologic focal acut care s-a rezolvat între timp, conștientizarea faptului că la copilul cu AIS pot fi prezente simptome nespecifice (greață, vărsături sau febră), semnele neurologice focale acute pot fi absente, situație în care atenția ar trebui să fie acordată și relațiilor privind simptomele neobișnuite.

La suspiciunea de AIS, CT craniană trebuie efectuată în decurs de o oră de la sosirea la spital. Luarea în considerare a imagisticii prin rezonanță magnetică (RMN) în cazul suspiciunii unui AVC se face numai dacă explorarea este disponibilă în termen de o oră de la sosirea la spital. Luarea în considerare a adăugării angiogramei de rezonanță magnetică (MRA) în momentul efectuării RMN, ar trebui să acopere arcul aortic la vârf în AIS și poate fi limitată la circulația intracraniană în HS.

În țările dezvoltate există preocupări de elaborare a unor reguli, proceduri, în vederea optimizării managementului AIS. Astfel, intervențiile medicale pentru a preveni reapariția AIS sunt:

- administrarea aspirinei, 5 mg/kgc (maximum 300 mg în 24 de ore de la diagnosticul de AIS), în absența contraindicațiilor (hemoragie parenchimală); se reduce doza la 1 mg/kgc după 14 zile, până la o doză maximă de 75 mg/24 ore; se întârzie administrarea aspiri-

nei timp de 24 ore la pacienții cărora li s-a administrat tromboliza; aspirina nu trebuie administrată, în mod obișnuit, celor cu SCD și AIS;

- utilizarea tPA ar putea fi luată în considerare la cei cu AIS care sunt mai în vârstă de 8 ani, dar pot fi luați în considerare și copiii cu vârsta între 2-8 ani, dacă au fost îndeplinite următoarele criterii: un deficit neurologic focal acut în concordanță cu ischemia arterială și scorul PedNIHSS ≥ 4 și ≤ 24 ; CT și CTA demonstrează parenchimul normal al creierului sau minimă schimbare ischemică precoce și CTA demonstrează ocluzie parțială sau completă a arterei intracraniene corespunzătoare deficitului clinic sau radiologic; IRM și MRA care prezintă dovezi de ischemie acută asupra difuziei imaginii ponderate și ocluzie parțială sau completă a arterei intracraniane care corespunde unui deficit clinic sau radiologic.

Totuși, paradoxal, ceea ce ar fi fost cele mai bune practici pentru terapia AIS acut la copii nu au „beneficiat” de un studiu riguros. Managementul clinic este relativ diferit între centrele specializate, reflectând îndeosebi o lipsă de preocupare pentru protocoalele de tratament.

Apariția recentă a unui astfel de studiu care face o revizuire retrospectivă a cazurilor de management endovascular al AIS pediatric, cu accent pe eficacitate și siguranță, merită a fi subliniată. Studiul “Endovascular Therapies for Acute Ischemic Stroke in Children” publicat în Stroke, 2017 de către Cobb et al.³ este o metanaliză soldată cu căutarea în PubMed a tuturor cazurilor de AIS pediatric cu tratament endovascular, din ianuarie 1990 până în octombrie 2016 (26 de ani). Au fost evaluate caracteristicile de bază (vârsta, sexul și factorii de risc), imagistica (vasele ocluzate) și tratamentul (timpul de tratament, inclusiv cel endovascular). Rezultatele au inclus datele clinice și imagistice și au fost apreciate ca bune dacă scorul de îmbunătățire postprocedurală a fost de: 0-4 din scara AVC (National Institutes of Health Stroke Scale) sau de 0 la 2 (scara Rankin modificată), sau dacă pacientul a devenit asimptomatic. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri – grupul cu fibrinoliză I.A. și grupul cu trombectomie mecanică I.A. (cu sau fără tPA I.A. și tPA i.v.). Au fost găsite 68 de cazuri de AIS pediatric tratate cu fibrinoliză IA (n = 24; 35,3%) și trombectomie mecanică IA (cu sau fără fibrinoliză i.v. sau IA); vârsta medie a fost de 10,3 ani (1,8 și 18 ani); timpul mediu de tratament de 13,7 ore; au fost obținute rezultate clinice (65,7%) și radiologice (67,2% recanalizare completă) bune; timpul mediu de urmărire a fost de 5,3 luni. *Grupul cu rezultatele trombolizei în infarctul cerebral (TICI)*, respectiv TICI 2b și TICI 3 au fost considerate ca având recanalizare completă, TICI 2a a fost considerată recanalizare incompletă, iar TICI 1 și TICI 0 nu au fost considerate recanalizări reușite. *Grupul cu rezultatele trombectomiei mecanice IA* a prezentat rezultate clinice semnificativ mai bune

(79,5%, față de 20,5%, p 0,001) și rezultate radiologice (recanalizare completă, 79,1%, față de 38,9%, p 0,002) cu mai puține complicații (13,6%, față de 37,5%, p 0,006).

Deși, în prezent, nu există recomandări de nivel I din partea American Heart Association (AHA) pentru terapia pediatrică a AIS acut, totuși, AHA recomandă un management conservator (controlul febrei, menținerea SaO₂, TA și glicemiei în limite normale), furnizarea unor recomandări privind dozele de terapie antiplachetară sau anticoagulantă fiind lăsată la aprecierea clinicianului, dacă acestea urmează să fie utilizate. Recomandările de nivel II pentru tPA i.v. există pentru copiii selectați cu AIS secundar trombozei sinusului venos, dar, până în prezent, nu există oficial recomandări ale AHA pentru terapiile endovasculare la copii cu AVC ischemic.

Mulțumiri:

Acest studiu a fost realizat în Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, în cadrul Centrului de Cercetare și Telemădicină în Bolile Neurologice la Copii – proiectul CEFORATEN (ID 928 SMIS-CSNR 13605), grantul cu numărul 432/21.12.2012 finanțat de către ANCSI prin Programul Operațional Sectorial ”Creșterea competitivității Economice”.

Bibliografie

1. Abma RK. Diagnosing and treating childhood stroke. *NeurolRev*. 2010;18:7
2. Bernard TJ, Rivkin MJ, Scholz K ș.a. Emergence of the Primary Pediatric Stroke Center: Impact of the Thrombolysis in Pediatric Stroke Trial. *Stroke*. 2014;45:2018-2023. [PMC free article] [PubMed]

3. Cobb MI, Gonzalez LF, Laarakker AS ș.a: Endovascular Therapies for Acute Ischemic Stroke in Children; *Stroke*. 2017;48:00-00

4. Engle R, Ellis C. Pediatric stroke in the U.S.: estimates from the kids' inpatient database. *J Allied Health*. 2012;41:e63-e67.

5. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947. [PubMed]

6. Lo W, Zamel K, Ponnappa K, Allen A, Chisolm D, Tang M, Kerlin B et al. The cost of pediatric stroke care and rehabilitation. *Stroke*. 2008;39:161-5. [PubMed]

7. Madaelil TP, Kansagra AP, Cross DT, Moran CJ, Derdeyn CP. Mechanical thrombectomy in pediatric acute ischemic stroke: clinical outcomes and literature review. *Interv Neuroradiol*. 2016;22:426-431. doi: 10.1177/1591019916637342

8. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, ș.a. Diagnostic delays in paediatric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:917-921. doi: 10.1136/jnnp-2014-309188

9. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA ș.a. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-801S. [PMC free article] [PubMed]

10. Rivkin MJ, deVeber G, Ichord RN ș.a: Thrombolysis in Pediatric Stroke Study; *Stroke*. 2015;46:00-00

© Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Cornelia Călcîi, Nadejda Lupușor, Nineli Revenco

Svetlana Hadjiu ^{1,2}, Mariana Sprincean ^{1,2}, Cornelia Călcîi ^{1,2},
Nadejda Lupușor ^{1,2}, Nineli Revenco ^{1,2}

PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL LA COPIL

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

CLINICAL AND DIAGNOSTIC PARTICULARITIES OF STROKE IN CHILDREN.

Keywords: stroke, hemorrhagic, ischemic, neonatal, pediatric.

Diagnosis of stroke in children is one of the most difficult problems due to this complicated pathology, through its non-specific manifestations and the risk of subsequent neurological sequelae.

Aim of the study: to study the clinical and diagnostic particularities of stroke in children according to their age.

Material and methods: retrospective analysis of a group of 216 children, which suffered stroke between 2010-2017 years. The medical records were selected from the neurology departments of the Mother and Child Institute. The characteristic clinical manifestations and results of paraclinical examinations of children with stroke were systematized. Statistica 7.0 (Statsoft Inc) and EXCEL software have been used. The results of the clinical symptom analysis and the results of the additional examinations allowed the systematization of suggestive signs for stroke in child, as well as the need for diagnostic methods at early stages.

Conclusions. Stroke in children is a major pediatric emergency. Stroke diagnosis in children is difficult to perform due to the subtle and unspecific clinical signs. Cerebral MRI and angiography of cerebral vessels are the gold standards of diagnosis. Differential diagnosis must be performed with other neurological diseases, metabolic disorders, infectious diseases, craniocerebral trauma, acute intoxication.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ.

Ключевые слова: инсульт, геморрагический, ишемический, неонатальный, педиатрический.

Диагностика инсульта у детей является одной из самых сложных проблем, связанных с этой сложной патологией, ее неспецифическими проявлениями и риском отдаленных неврологических осложнений.

Цель: изучение клинико-диагностических особенностей инсульта у детей в зависимости от возраста.

Материал и методы: ретроспективный анализ 216 детей с перенесенным инсультом, в течение 2010-2017 гг. Медицинские карты были отобраны из неврологических отделений Института матери и ребенка. Были систематизированы характерные клинические проявления и результаты параклинических исследований детей с инсультом. Были использованы статистические программы Statistica 7.0 (Statsoft Inc) и EXCEL.

Результаты клинического симптоматического анализа и результаты дополнительных исследований позволили систематизировать первичные признаки инсульта у ребенка, а также необходимость диагностических методов на ранних стадиях.

Выводы. Инсульт у детей является одной из основных неотложных ситуаций. Диагноз инсульта у ребенка недостаточен из-за тонких и неспецифических клинических симптомов. МРТ и ангиография сосудов головного мозга являются золотым стандартом для диагностики инсульта. Дифференциальный диагноз следует проводить с другими неврологическими заболеваниями, нарушениями обмена веществ, инфекционными заболеваниями, черепно-мозговой травмой, острой интоксикацией.

Introducere. Accidentul vascular cerebral (AVC) pediatric reprezintă o entitate semnificativă din punct de vedere clinic, făcând parte din bolile neurologice rare ale copilului, rămânând o provocare pentru clinicieni și cercetători [1]. Acesta reprezintă un sindrom clinic cu evoluție rapidă a semnelor de focar sau a disfuncției cerebrale generale, cu o durată mai mare de 24 ore sau care duce la deces, fiind excluse cauzele nonvasculare evidente.

Incidența și prevalența AVC-ului raportat la copii a crescut în timp datorită recunoașterii precoce a simptomelor acestei boli, dar și a perfecționării tehnicilor de imagistică. Cu toate acestea accidentul vascular ischemic arterial pediatric rămâne incomplet înțeles [2].

Diagnosticul AVC poate fi suspectat în baza unor manifestări clinice specifice. Apariția bruscă a unui deficit neurologic focal, uneori tranzitor și fluctuant, trebuie să conducă la o suspiciune de AVC, inclusiv la un copil. Examinarea preferată în caz de urgență este imagistica prin rezonanță magnetică și / sau rezonanța magnetică cu angiografie [3].

Sechelele neurologice ale AVC la copil sunt frecvente și severe. Diagnosticarea urgentă și îngrijirea adaptată a copilului pot contribui la ameliorarea mortalității și a morbidității infantile [2, 3].

Reabilitarea trebuie să înceapă cât mai precoce, neapărat prin monitorizarea în mod sistematic a tulburărilor cognitive sau lingvistice. Administrarea unui AVC la copil trebuie planificată în protocoale multidisciplinare stabilite înainte de sosirea pacientului la spital [3].

Scopul: studiul particularităților clinice și de diagnostic al AVC la copil în funcție de vârstă.

Material și metode: Studiul se desfășoară la Departamentul Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”, în cadrul proiectului „Evaluarea incidenței, prevalenței, factorilor de risc, cercetarea aspectelor clinice, neuroimagistice, neurofiziologice și de remediere neurotrofică a accidentelor vasculare cerebrale la copii”, fiind realizat sub egida programului de stat „Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a Accidentelor Vasculare Cerebrale”. Printre compartimentele cercetate se regăsesc următoarele: evaluarea particularităților etiologice, patogenetice, clinice, de diagnostic și de tratament al AVC la copil în funcție de vârstă. În acest context, a fost efectuată analiza retrospectivă a unui eșantion de 216 copii, din ei 202 (93,5%; 95 CI 91,82-95,18) nou-născuți, care au suportat AVC pe parcursul anilor

2010-2017. Au fost sistematizate manifestările clinice și metodele de diagnostic utilizate, caracteristicile AVC. În lucrare sunt expuse unele date preliminare din cadrul acestui studiu. Pentru analiza statistică a datelor obținute au fost utilizate programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc) și EXCEL. S-a calculat media aritmetică, eroarea-standard, regresia logistică.

Rezultate. Analiza retrospectivă a datelor despre pacienți a permis aprecierea semnelor sugestive ale AVC la copiii cercetați. Printre formele AVC s-au întâlnit următoarele: AVC ischemic– 134 (62%; 95 CI 58,7-65,3) copii, AVC hemoragic – 68 (31,5%; 95

CI 28,34-34,66), AVC mixt – 18 (8,3%; 95 CI 6,42-10,18). AVC s-a întâlnit preferențial la nou-născut: 202 (93,5%; 95CI 91,82-95,18). La copii mai mari de 28 zile au fost înregistrate 14 (6,5%; 95 CI 4,82-8,18) cazuri de AVC. Printre copiii cu AVC neonatal 123 (60,9%; 95 CI 57,47-64,33) au fost băieți, 20 (9,9%; 95 CI 7,8-12) – prematuri.

În urma analizei manifestărilor clinice ale AVC la nou-născut s-a constatat că acestea diferă de alte vârste și se prezintă prin mai multe simptome generalizate (tab. 1), fiind corelate cu particularitățile de dezvoltare ale sistemului nervos de la această vârstă.

Tabel 1.

Manifestări clinice ale AVC la nou-născut (n=202)

Simptome clinice	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}	P
Crize epileptice	158	78,2	75,3-81,1	0,001
Semne neurologice nonfocale	136	67,3	64,0-70,6	0,001
Alterarea statusului mental	147	72,8	69,67-75,93	0,001
Irascibilitate	55	27,2	24,07-30,33	0,05
Tulburări respiratorii	76	37,6	34,19-41,01	0,01
Tremor	44	21,8	18,9-24,7	0,05
Tulburări motorii generalizate	128	63,4	60,01-66,79	0,001
Necesitatea resuscitării	78	38,6	35,17-42,03	0,05

Rezultatele analizei statistice au constatat că cele mai caracteristice simptome clinice ale AVC la nou-născut sunt: crizele epileptice (p=0,000; OR=5.118), semnele neurologice nonfocale (p=0,002; OR=2.861), alterarea stării de conștiență (p=0,006; OR=2.909) și tulburările motorii generalizate (p=0,004; OR=3.963).

În urma analizei AVC la copii după vârsta de 28 zile s-a constatat că prezentarea clinică, la fel, diferă în funcție de vârsta copilului, dar și de artera implicată și de cauză. La copiii de vârstă mică manifestările clinice au fost în mod obișnuit simptomatice, iar la copiii mai mari, se aseamănă cu cele ale adultului. Analiza retrospectivă a unui eșantion de 14 copii (6,5%; 95 CI 4,82-8,18), cu vârsta cuprinsă între 28 zile și 3 ani, care au suportat AVC pediatric (băieți 10 – 71,4%; 95 CI 59,33-83,47) a determinat că cele mai frecvente simptome înregistrate au fost deficitul neurologic focal, ca hemiplegia sau prezența unui deficit motor brut, focal. Au fost înregistrați 5 (35,7%; 95 CI 22,89-48,51) copii care au suportat un AVC până la vârsta de 1 an, exprimat prin mai multe simptome clinice. Deficitul motor deseori s-a manifestat pe o singură parte a corpului, mai frecvent pe dreapta – 4 cazuri (80%; 95 CI 62,11-97,89). La fel, s-au înregistrat și alte manifestări clinice (tab. 2).

Rezultatele analizei statistice au determinat că cele mai caracteristice simptome clinice ale AVC la copilul între 28 zile și 1 an sunt următoarele: crizele epileptice (p=0,006; OR=3.377), scăderea forței la nivelul unei jumătăți a corpului (p=0,000; OR=4.324), crisparea pumnului (p=0,004; OR=8.588), tulburări de conștiență (p=0,003; OR=1.143); iar la copilul între

1 și 3 ani: scăderea forței într-un hemicorp (p=0,003; OR=3.438), crize epileptice (p=0,000; OR=3.348), tulburări senzoriale (p=0,004; OR=4.163), afectarea focală a mișcării (p=0,002).

Printre examinările utilizate au fost cele imagistice. Datele CT cerebral deseori nu au identificat prezența focarului cerebral. Rezultatele examinărilor prin RMN cerebrală au permis aprecierea topografiei și volumului focarului patologic. S-a constatat că la nou-născuți, în mod preferențial, a fost afectată circulația anterioară și cea medie – 129 (63,9%; 60,52-67,28), de asemenea și emisfera stângă – 137 (67,8%; 95CI 64,51-71,09). Leziunile multifocale au cuprins 1/3 (67) dintre copii (33,2%; 95 CI 29,89-36,51). Lipsa simptomelor focale deseori a facilitat eronarea diagnosticului, ca în studiul nostru – 112 (55,4%; 95 CI 51,9-58,9) cazuri, fiind presupus inițial diagnosticul de „encefalopatie neonatală”. Cu toate acestea, prezența simptomelor generalizate trebuie să pună în discuție un eventual diagnostic de AVC neonatal, care poate fi confirmat prin neuroimagică și monitorizare continuă EEG. Rezultatele imagistice pozitive necesită o abordare terapeutică promptă în special în unitățile de terapie intensivă.

Simptomele neurologice ale AVC prezente în perioada acută la 9 (64,3%; 95 CI 51,49-77,11) copii cu vârsta mai mare de 1 an sunt expuse în următorul tabel (tabelul 2). Examenul prin neuroimagică a permis aprecierea arterei implicate, frecvent, la acest grup de copii, fiind cea medie (55,6%; 95 CI 39,04-72,16) și emisfera stângă (77,8%; 95 CI 63,94-91,66). Alte teste au fost necesare pentru aprecierea cauzei AVC, precum teste de sânge, biochimice, genetice, EcoCG.

Manifestări clinice ale AVC la copilul de vârstă mică (n=14)

Simptome clinice	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}	P
Vârsta: 28 zile – 1 an (n=5)				
Deficite neurologice focale	5	35,7	22,89-48,51	0,05
Scăderea forței la nivelul unei jumătăți a corpului	3	60	38,09-81,91	0,001
Utilizarea preferențială a unei mâini	2	40	18,09-61,91	0,01
Crisparea pumnului	3	60	38,09-81,91	0,001
Crisparea piciorului	2	40	18,09-61,91	0,01
Tulburări respiratorii	2	40	18,09-61,91	0,01
Crize epileptice	4	80	62,11-97,89	0,001
Tulburări de conștiență	3	60	38,09-81,91	0,001
Vârsta: 1 – 3 ani (n=9)				
Scăderea forței într-un hemicorp	5	55,6	39,04-72,16	0,01
Hemipareză	3	33,3	17,59-49,01	0,05
Afectarea focală a mișcării	6	66,7	50,99-82,41	0,001
Tulburări senzoriale	7	77,8	63,94-91,66	0,001
Tulburări vizuale	3	33,3	17,59-49,01	0,05
Tulburări de vorbire	5	55,6	39,04-72,16	0,01
Crize epileptice	7	77,8	63,94-91,66	0,001
Stare de alertă	4	44,4	27,84-60,96	0,01
Necoordonare	2	22,2	8,34-36,06	0,05
Nistagmus	1	11,1	0,62-21,58	0,05
Tulburări de respirație	3	33,3	17,59-49,01	0,05
Tremor	2	22,2	8,34-36,06	0,05
Vărsături	2	22,2	8,34-36,06	0,05

Prezența unei îmbinări de simptome clinice, date imagistice și factorul de vârstă raportează rezultate semnificative de regresie logistică. Rezultatele analizei prin modelarea relației dintre o mulțime de variabile independente și o variabilă dependentă dihotomică a per-

mis evidențierea celor mai importante semne sugestive pentru diagnosticul de AVC la copil în funcție de vârstă.

În figurile de mai jos sunt expuse unele exemple ale examinărilor imagistice ale copiilor cu AVC pediatric (fig. 1, 2, 3). Din imaginile prezentate se vizua-

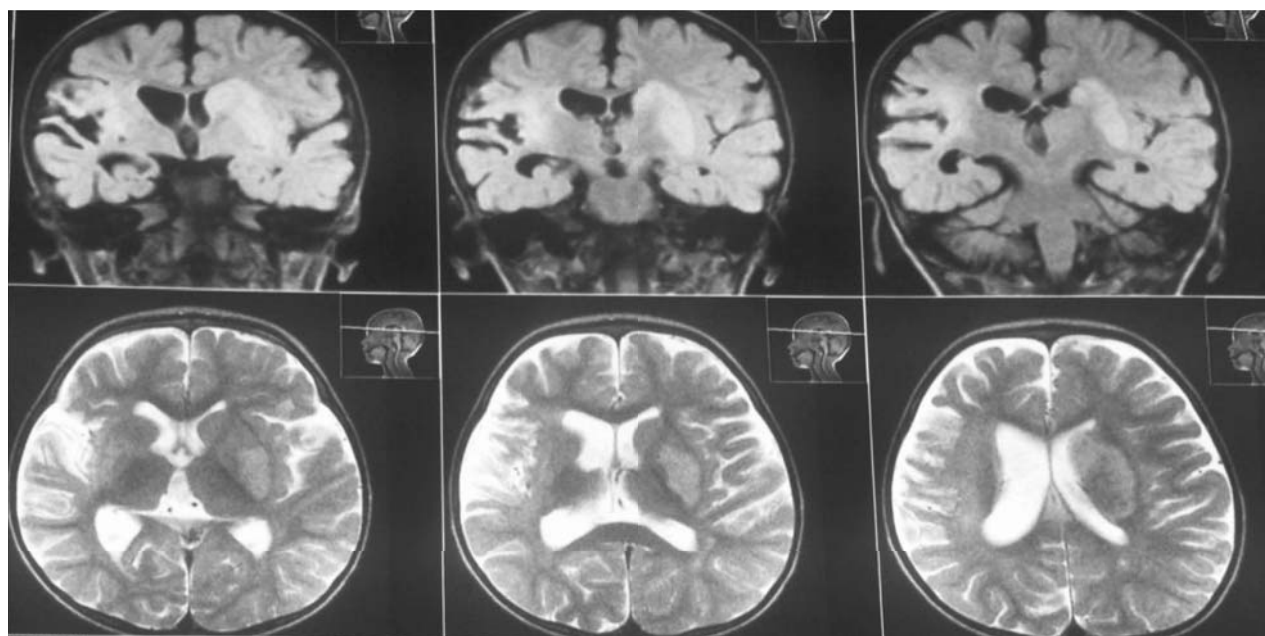


Fig. 1. Aspect imagistic prin RMN cerebral în cazul unui copil cu AVC tip ischemic, localizat în bazinul arterei cerebrale media pe stânga. Modificări atrofice-chistice-gliotice în lobii fronto-temporali pe dreapta.

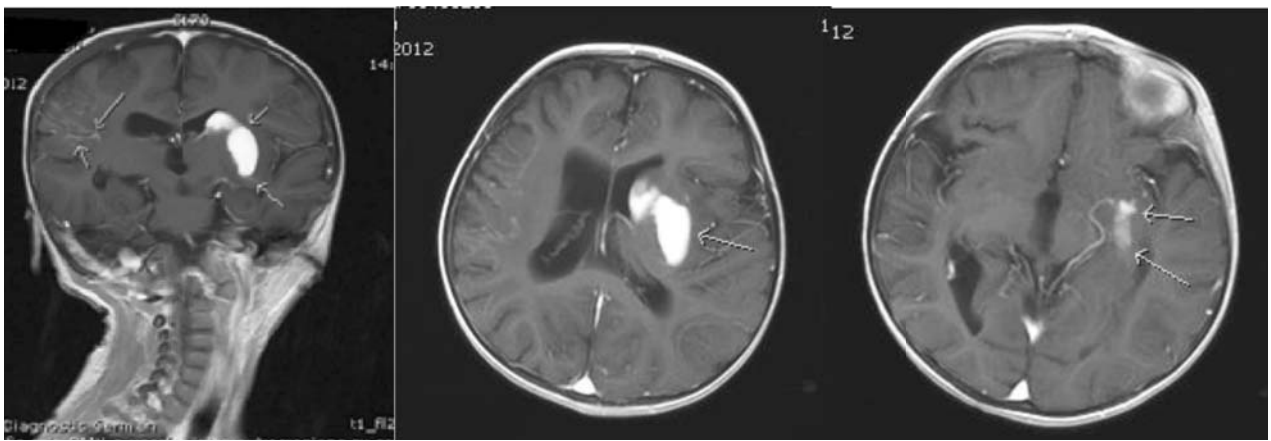


Fig. 2. Aspect imagistic prin RMN-angio. Prezența unei arii patologice în proiecția nucleilor bazali pe stânga cu component hemoragic (capul nucleului caudal și nucleului lentiform, asociat cu conglomerat de structuri vasculare ramificate în porțiunea inferioară, de origine ischemică acută cu component hemoragic). Arie difuză de encefalomalacie la nivelul lobului temporo-parietal drept asociat cu multiple ramificații vasculare accentuate adiacente.

lizează clar sectoarele afectate ale creierului, ceea ce confirmă necesitatea unei astfel de examinări la copiii suspecți pentru AVC.

Diagnosticul diferențiat a fost efectuat cu alte boli neurologice, cu tulburările metabolice, maladiile infecțioase, traumatismele cranio-cerebrale, intoxicațiile acute.

Astfel, diagnosticul AVC la copii este deseori dificil, poate fi adesea întârziat, deoarece simptomele clinice sunt subtile și nespecifice, fiind conferite inițial altor cauze. Examinările imagistice prin RMN și RMN-angio sunt importante la etapele precoce ale AVC. Recunoașterea manifestărilor clinice și imagistice sugestive pentru AVC, atribuite la categoria de vârstă distinctă, ameliorează diagnosticul de la 66 la 99,7%.

DISCUȚII. AVC la copil reprezintă o urgență pediatrică majoră, dar și o cauză importantă de morbidi-

tate și mortalitate infantilă. Se raportează o incidență anuală de la 1.2 la 8 cazuri la 100.000 copii, sau un caz la 2500 – 4000 nou-născuți vii [2, 4]. Numărul de AVC la copii este în continuă creștere în ultimii ani, dar diagnosticul și tratamentul acestora poate fi dificil din cauza factorilor de risc specifici și ai absenței unor recomandări foarte clare din partea specialiștilor [5]. Diagnosticarea AVC la copil rămâne o provocare majoră pentru ameliorarea diagnosticului întârziat. Motivele includ necesitatea familiarizării cu diagnosticul, printre care recunoașterea unei lipse de manifestări clinice nonfocale și a imaginilor imagistice adecvate. Astfel că, la nou-născuți și copii deseori manifestările clinice ale AVC sunt nespecifice subtile, incluzând simptome nonfocale difuze, convulsii și semne sistemice nespecifice. La fel, copiii pot prezenta risc de recurență a AVC.

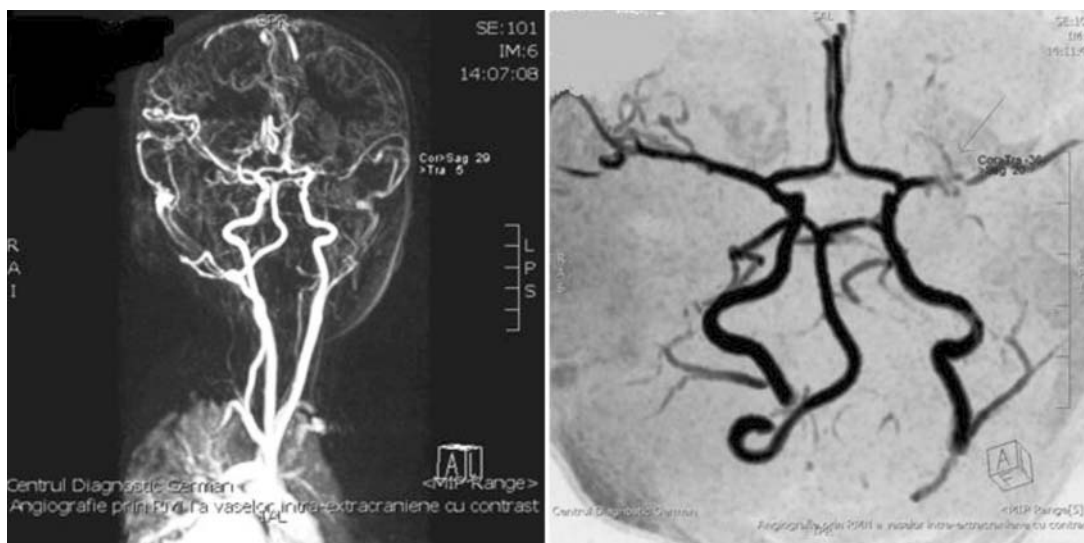


Fig. 3. Aspect imagistic prin RMN-angio a vaselor intra și extracraniane cu contrast. Stenoză segmentală în segmentul M1 pe stânga a MCA. Hipoplazia difuză a arterei vertebrale pe stânga. Contrastare neuniformă a arterelor cerebrale posterioare bilaterale. DD: arteriopatie cerebrală difuză asociată cu leziuni ischemice cerebrale. Vasculită moyamoya.

Cu toate acestea, convulsiile și alte semne difuze sunt în special relevante pentru nou-născuți [6]. Tabloul clinic al AVC variază în funcție de mecanismul fiziopatologic al ictusului. Astfel, în **embolismul vaselor** vom atesta următoarele simptome: debut acut, simptome dependente de localizarea și mărimea vasului ocluzat, cel mai frecvent apare în contextul unei patologii cardiace; în **tromboza arterială**: debut subacut, simptome

prodromale, atacuri ischemice tranzitorii; în **tromboza venoasă**: debut variabil, frecvent convulsiile, semne de hipertensiune intracraniană, frecvent tulburări ale stării de conștiință, rar semne neurologice de focar; **hemoragie intracerebrală**: cefalee cu debut acut, vomă, deteriorarea funcțională progresivă, uneori semne subtile [5, 6]. Caracteristicile AVC depind de vârstă și au fost sistematizate în unul din ghidurile AVC (tab. 3) [6].

Tabloul 3.

Caracteristicile AVC în funcție de vârstă.

Caracteristici	AVC la adulți	AVC la copii	AVC perinatal
Tipul AVC	(1) 80% produse prin blocare sau cheaguri de sânge; (2) 80% produse prin sângerări la nivelul creierului	(1) 50% produse prin blocare sau cheaguri de sânge; (2) 50% produse prin sângerări la nivelul creierului	(1) 80-90% produse prin blocare sau cheaguri de sânge; (2) 10-20% produse prin sângerări la nivelul creierului
Factori de risc și cauzele AVC	(1) hipertensiune arterială (2) diabet zaharat (3) hipercolesterolemie (4) fumatul (5) fibrilație atrială	(1) defecte la naștere (2) boli ale inimii și ale vaselor de sânge (3) infecții (ex: meningită, encefalită) (4) traumatismul cerebral (5) boli ale sângelui (ex: drepanocitoză sau leucemie) (6) deshidratare	(1) majoritatea cauzelor rămân necunoscute (2) boli de inimă congenitale (3) patologii ale placentei (4) tulburări de coagulare (5) infecții (ex: meningită, encefalită) (6) deshidratare
Semnele și simptomele AVC	(1) amorțeală și scăderea forței la nivelul feței, membrilor superioare (2) tulburări de vorbire (3) tulburări de vedere (4) amețeală bruscă (5) dureri de cap bruște și severe	(1) scăderea forței într-un hemipcorp (2) tulburări de vorbire (3) dureri de cap severe (4) crize de epilepsie (5) dificultatea de a rămâne treaz și atent în afara perioadelor normale de somn	(1) nou-născuți: crize de epilepsie (2) copii mici (după vârsta de 28 de zile): - scăderea forței la nivelul unei jumătăți a corpului, se observa de obicei în primele 4-8 luni de viață, - utilizarea preferențială a unei mâini nu ar trebui să apară înaintea vârstei de 1 an (3) încheștarea pumnului sau a piciorului pe o singură parte a corpului

Tabloul 4.

Caracteristicile AVC în funcție de teritoriul vascular afectat.

Teritoriul vascular	Simptome
Artera carotidă internă	Hemipareză, afazie, hemianopsie
Artera cerebrală anterioară	Hemipareză, în special la nivelul membrilor inferioare
Artera cerebrală mijlocie	Hemipareza membrilor superioare, hemianopsie, afazie
Artera cerebrală posterioară	Hemipareza, hemianopsie, ataxie, amețeală, vertij
Artera bazilară	Dificultăți de respirație, tulburări sensoriale, tulburări de echilibru, hemianopsie, nistagmus, ataxie, opistotonus, tremor, vomă
Artera cerebeloasă	Dificultăți senzoriale, semne cerebeloase, dureri de cap, vomă, febră

Rezultatele studiului nostru au permis identificarea celor mai importante simptome sugestive pentru AVC cerebral. La fel, AVC pot fi categorisite în funcție de teritoriul vascular implicat. Aceste date sunt expuse în tabelul ce urmează (tab. 4) [7, 8].

Unul din studii confirmă rata ridicată în cazul AVC la copil a rezultatelor fals-negative la examinările cu ultrasunete craniene și CT [2]. Se subliniază necesitatea investigării prin RMN cerebrală a copiilor suspecți pentru un AVC și necesitatea de a înlocui ultrasunetele și CT-ul [2, 5]. Astfel, RMN permite o mai bună identificare a AVC-ului la copii [6]. Un alt studiu

argumentează că diagnosticul AVC la copii este întârziat la fiecare etapă a căii sale, dar cel mai mult atunci când prima încercare de a confirma diagnosticul se face inițial prin scanarea CT, care se egalează cu un non-diagnostic. În aceste cazuri imagistica prin RMN cerebrală ar trebui să fie modalitatea inițială de alegere în orice caz suspect de prezență a AVC pediatric [9].

Se menționează că RMN este necesară la majoritatea copiilor cu AVC. Pentru diagnosticul rapid, RMN este testul cel mai sensibil. Imaginile cu difuzie pon-

derată (DWI) pot detecta AVC ischemice foarte mici și la etape foarte timpurii. La fel, prin RMN se pot vizualiza arterele (rezonanța magnetică arterială) sau RMN-angio, de asemenea, poate fi folosit și pentru vizualizarea venelor (RMN-venos). Ambele tipuri ajută la diagnosticarea AVC ischemic și hemoragic [12].

Diagnosticul diferențial trebuie să se facă cu mai multe patologii. (I) **Maladiile neurologice:** paralizia post-ictală Todd, migrena complicată, neuropatiile nervilor periferici, patologiiile măduvei spinării; (II) **Tulburările metabolice:** hipoglicemia, hiperglicemia, hiponatriemia, hipernatriemia, encefalopatia hepatică; (III) **Maladiile infecțioase:** meningita, encefalita, abcesul intracerebral, neoplasmele; (IV) **Consecințele TCC:** hematomul subdural, hematomul epidural; (V) **Cauze toxice:** supradozarea medicamentoasă, botulismul. Diagnosticul diferențial s-a efectuat la toți copiii din studiu.

În ghidul managementului de urgență al AVC la copil se menționează că acesta poartă o morbiditate de durată și trebuie recunoscut cu certitudine. AVC-ul, fiind diagnosticat la copil, este important să fie evaluat și tratat acut, eficient și cu precizie. O cerință e ca toți copiii să primească preparate neuroprotective. Este rezonabil să se ia în considerare tratamentul cu agenți trombolitici și endovasculari avansați. Furnizarea unei astfel de îngrijiri necesită o planificare și organizare instituțională realizată în centrele de îngrijire acută pediatrică și abordare multidisciplinară. Este probabil ca îngrijirea copiilor cu AVC acut să poată fi realizată cel mai bine de către centrele de accident vascular cerebral primar dedicate îngrijirii copiilor cu AVC pediatric [10].

Barierile identificate ce țin de diagnosticul AVC pediatric includ întârzieri în recunoașterea simptomatologiei clinice și solicitarea altor examinări decât neuroimagingistica (prin RMN). Sunt recomandate căile clinice pentru a aborda aceste bariere, totuși, puține studii au evaluat impactul acestora. Recunoașterea clinică a AVC pediatric (disfuncție neurologică focală) poate scurta timpul de definitivare a diagnosticului și va simplifica îngrijirea oferită copiilor [11]. Diagnosticul necesită un examen clinic atent combinat cu imagistica creierului. Tratamentul precoce se concentrează pe protejarea creierului și pe menținerea permeabilității vaselor de sânge pentru a preveni AVC. Majoritatea copiilor prezintă deficite neurologice determinate de complicații fizice, de dezvoltare și psihosociale, ce implică tratamente pe termen lung. Studiul AVC pediatric s-a extins rapid, de la înțelegerea cauzelor principale până la sprijinirea copiilor și a familiilor suferinde, fapt ce este plauzibil [12].

Concluzii. AVC reprezintă o urgență pediatrică majoră. Diagnosticul AVC la copil este dificil din cauza simptomelor clinice subtile și nespecifice, fiind atribuite inițial altor cauze. Neuroimagingistica prin RMN cerebrală alături de angiografia vaselor cerebrale este crucială și reprezintă standardul de aur în definirea diagnosticului, alte teste fiind necesare în funcție

de tabloul clinic. Diagnosticul diferențial trebuie să fie efectuat cu alte boli neurologice, la fel cu tulburările metabolice, maladiile infecțioase, traumatismele cranio-cerebrale, intoxicațiile acute. Această lucrare de talie națională cu acumularea de date, oferă o analiză a manifestărilor clinice precoce și demonstrează necesitatea imagisticii cerebrale prin RMN la copiii suspecți pentru AVC. Întârzierea diagnosticului duce la creșterea costurilor și la instalarea unor handicapuri severe. Acest domeniu reprezintă o direcție importantă care necesită studii clinice suplimentare pentru a dezvolta tratamente adecvate pentru copiii cu AVC acut, în funcție de vârsta acestora.

Bibliografie

1. Cárdenas JF, Rho JM, Kirton A. Pediatric stroke. In: *J Childs Nerv Syst.*, 2011; 27(9):1375-90. doi: 10.1007/s00381-010-1366-9.
2. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, et al. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. In: *J Pediatr Neurol.*, 2017, 69:58-70. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016.
3. Gousse G, Chabrier S, Kossorotoff M. Diagnosis and emergency treatment of stroke in children. In: *J Soins. Pédiatrie, Puericulture*, 2017, 38(295):14-16. DOI: 10.1016/j.spp.2017.01.003.
4. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, et al. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis in Danmarks 1994-2006: a nationwide population-based study. In: *J Acta Paediatr.*, 2011; 100:543-549.
5. Vijjala S. Accidentul vascular cerebral la copii. Cauze, diagnostic și tratament. 2015. <http://www.scientia.ro/blogurile-scientia/blog-sergiu-vijjala/6658-accidentul-vascular-cerebral-la-copii.html>
6. Canadian Stroke Network – A Family Guide to Pediatric Stroke 2011.
7. Manea M, Golea G, Mălăescu R. Accidentul vascular cerebral arterial ischemic la copil. În: *Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din Romania*, 2014.
8. Daniel S. Tsze and Jonathan H. Valente. Pediatric Stroke: A Review. *Emergency Medicine International*, 2011.
9. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, et al. Diagnostic delays in paediatric stroke. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2015, 86(8):917-21. doi: 10.1136/jnnp-2014-309188.
10. Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. In: *J Pediatr Neurol.*, 2016; 56:8-17. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016. Epub 2016 Jan 21.
11. Amy M. DeLaroché, Lalitha Sivaswamy, Ahmad Farooqi, Nirupama Kannikeswaran. Pediatric Stroke Clinical Pathway Improves the Time to Diagnosis in an Emergency Department. 2016, 65: 39-44.
12. Kirton A. Stroke in Children. <http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/stroke-in-children>

Adrian Rotari, Larisa Spinei, Petru Martalog, Florin Cenușa, Iulia Rodoman
**EVALUAREA STĂRII GENERALE DE SĂNĂTATE A COPIILOR
CU EPILEPSIE CA CRITERIU AL CALITĂȚII VIETII**
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

SUMMARY

GENERAL HEALTH EVALUATION IN CHILDREN WITH EPILEPSY AS A CRITERION OF QUALITY OF LIFE.

Key words: epilepsy, general health, quality of life.

The epilepsy is one of the most common neurological disorders among children. The epidemiological studies have shown that 1/5 of children with intellectual disabilities have epilepsy. The heterogeneity of the complications, the cognitive disorders require a particular approach, because the consequences of these prejudices have a negative impact on the child's life and his/her placement in the society, thus representing a major problem not only for the Republic of Moldova but also for the entire medical community. Taking into account the importance of the problem and the obvious gaps in the research of this phenomenon, we have proposed a complex survey to assess the real values of the quality of life indicators in children with epilepsy.

The Quality of Life in Epilepsy questionnaire was used to implement the purpose of this descriptive cohort study and to assess the parameters that affect the daily activity of the children with epilepsy: mental and physical health, memory, mental state (fatigue, general quality of life, functional state of the patient, fear of seizure, education, social restrictions).

РЕЗЮМЕ

ОБЩАЯ ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ КАК КРИТЕРИЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Ключевые слова: эпилепсия, общее здоровье, дети, качество жизни.

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических расстройств, встречающихся у детей. Эпидемиологические исследования показали наличие эпилепсии у 1/5 детей с нарушениями интеллекта. Неоднородность осложнений, когнитивные расстройства у этих детей требуют особенного терапевтического подхода, поскольку последствия этих осложнений оказывают негативное влияние не только на жизнь ребенка, но и на его окружение в обществе, что представляет собой серьезную проблему не только для нашей страны, но и для всего медицинского сообщества. Учитывая важность этой проблемы, а также явных пробелов в исследовании этого явления, мы выполнили комплексное обследование, оценивающее реальные показатели качества жизни детей с эпилепсией.

Для реализации цели данного описательного когортного исследования, был использован опросник «Quality of Life in Epilepsy» для оценки параметров, влияющих на ежедневную активность детей с эпилепсией: состояние психического и физического здоровья, память, ментальное состояние (энергичность, усталость, оценка общего качества жизни, функциональное состояние пациента, страх перед кризами, обучение, социальные ограничения).

Actualitatea temei. Epilepsia reprezintă una din cele mai frecvente tulburări neurologice întâlnite la copii. Studiile epidemiologice au demonstrat că 1/5 din copii cu dizabilități intelectuale au epilepsie. Heterogenitatea complicațiilor, dereglările cognitive și eșecurile școlare ce apar la acești copii necesită o abordare minuțioasă, deoarece sechelele acestor prejudecii au un impact negativ asupra calității vieții copilului și încadrării lui în societate, astfel reprezentând o problemă majoră nu numai pentru Republica Moldova, dar și pentru întreaga comunitate medicală [1,2].

Copiii cu epilepsie, în comparație cu cei fără epilepsie, au un risc mai mare de a prezenta retenții și dificultăți în reușitele școlare, și în dezvoltarea lor normală conform vârstei. Mai mult ca atât, acești copii au mai puține șanse decât semenii lor sănătoși să fie angajați în câmpul muncii, ajungând la vârsta adultului [3,5].

Copilul suferind de epilepsie trebuie să beneficieze cât mai rapid de asistența multidisciplinară complexă și individualizată. Acest program va fi de lungă durată, adaptându-se permanent nevoilor copilului,

ceea ce ar permite socializarea adecvată a copilului și ar micșora riscurile afectării calității vieții lui [8,9,10].

Părinții trebuie convinși că acțiunile familiei ce vizează tratamentul epilepsiei la copil, instituirea unui regim adecvat de viață precum și instituirea unor restricții sunt în favoarea copilului și pot contribui la vindecare, în marea majoritate a cazurilor. Sigur, există multe cazuri de forme grave de epilepsie în care succesul tratamentului este parțial. Respectarea indicațiilor și terapiile complementare și în aceste cazuri pot îmbunătăți calitatea vieții pacientului [6.]

Ținând cont de importanța problemei și de unele lacune în cercetarea acestui fenomen, ne-am propus să efectuăm un complex de sondaje prin care să evaluăm dimensiunile reale ale indicatorilor calității vieții copiilor cu epilepsie [11,12].

Obiectivele studiului. Analiza caracterelor de ansamblu și evaluarea parametrilor principali ai calității vieții copiilor ce suferă de epilepsie pentru a mări integrarea lor socială.

Material și metode. Ne-am propus să realizăm un studiu asupra unor parametri ai calității vieții copiilor suferinzi de epilepsie, obiectiv pentru care ne-am documentat din sursele statistice oficiale, din

anualele *Centrului Național de Management în Sănătate*, dar am recurs și la culegere programată de informații prin intermediul unui chestionar adaptat spectrului de interese pe care le-am urmărit. Pentru realizarea scopului și a obiectivelor cercetării propuse am ales ca protocol metodologic efectuarea unui studiu de cohortă de tip descriptiv care a inclus 152 copii cu epilepsie cu vârstele cuprinse între 4-12 ani (4-6 ani 79 copii, 6-12 ani 61 copii, >12 ani 12 copii). Copiii prezentau epilepsie, de etiologie variată, fiind spitalizați în secția de neuropsihiatrie și epileptologie în perioada anilor 2014- 2016. Cu scop de apreciere a parametrilor calității vieții a fost folosit chestionarul adaptat **“Quality of Life in Epilepsy”**, prescurtat **QOLIE**, care permite aprecierea parametrilor care determină activitatea cotidiană a copiilor suferinzi de epilepsie: impactul maladiei asupra stării sănătății psihice, fizice, memoriei, starea mentală a pacientului (energie, oboseală, evaluarea subiectivă a calității generale a vieții, starea funcțională a pacientului, teama de atacuri, învățătura, restricții sociale).

Rezultate și discuții. Din cei 152 copii incluși în studiu 56 (36,8%) erau de sex feminin și 96 (63,2%) de sex masculin.

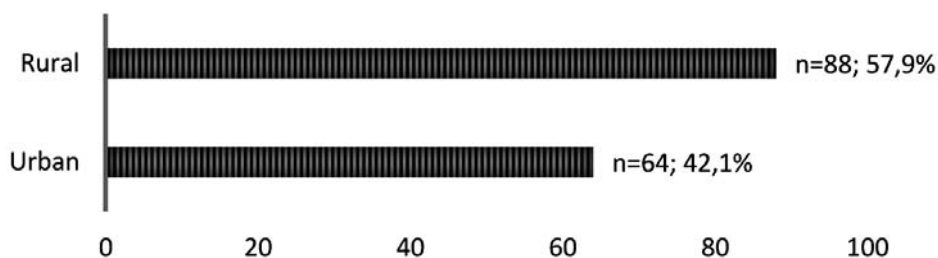


Fig. 1. Repartiția pacienților investigați în funcție de mediul de reședință (%)

Din figura 1, ce prezintă cazurile investigate în funcție de mediul de trai, rezultă o distribuție aproximativ omogenă: 88 copii (57,9%) proveneau din mediul rural și 64 copii (42,19%) din urban.

Din datele reprezentate în figura 2 rezultă că epilepsia a debutat mai frecvent la vârsta de până la 4-6 ani 52%, între 6 și 12 ani boala s-a depistat în 40,1% cazuri, după vârsta de 12 ani în 7,9% cazuri.

Crizele epileptice se pot corela cu anumite etiologii specifice copilului mic. În acest context, în cadrul studiului nostru, am determinat cauzele cele mai frecvente care s-au intrucat la originea epilepsiilor dezvoltate de investigați. Ele sunt prezentate în figura 3.

Observăm din diagramă că la 63 copii (41,45%) s-au dezvoltat fenomene epileptice în urma unor traumatisme craniocerebrale (TCC) accidentale. Infecțiile intracraniene au definit etiologic epilepsiile a 32 copii (21,05%). Encefalopatia reziduală a determinat dezvoltarea epilepsiei la 20 copii (13,12%), iar la 11

copii (7,23%) s-a depistat prezența factorului ereditar (antecedente familiale de epilepsie la rude apropiate). La 26 (17,1%) copii boala era provocată prin asocierea a mai multor factori etiologici.

În studiul dinamic am examinat variantele și tipurile de crize epileptice, prin care au evoluat cei 152 de copii din lotul general de investigare. Datele relevate pe parcurs sunt prezentate în figura 4.

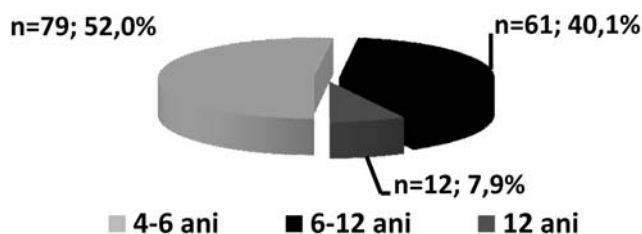


Fig. 2. Repartiția pacienților investigați după vârsta lor la debutul maladiei (%).

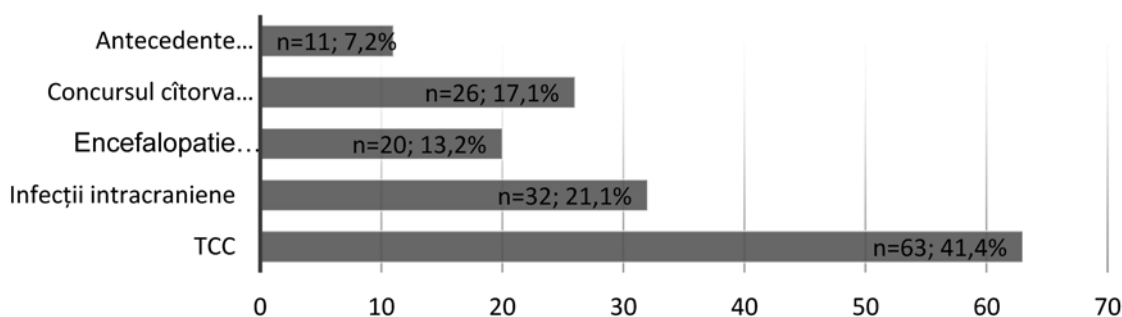


Fig.3. Cauzele epilepsiilor declanșate la copii (%).

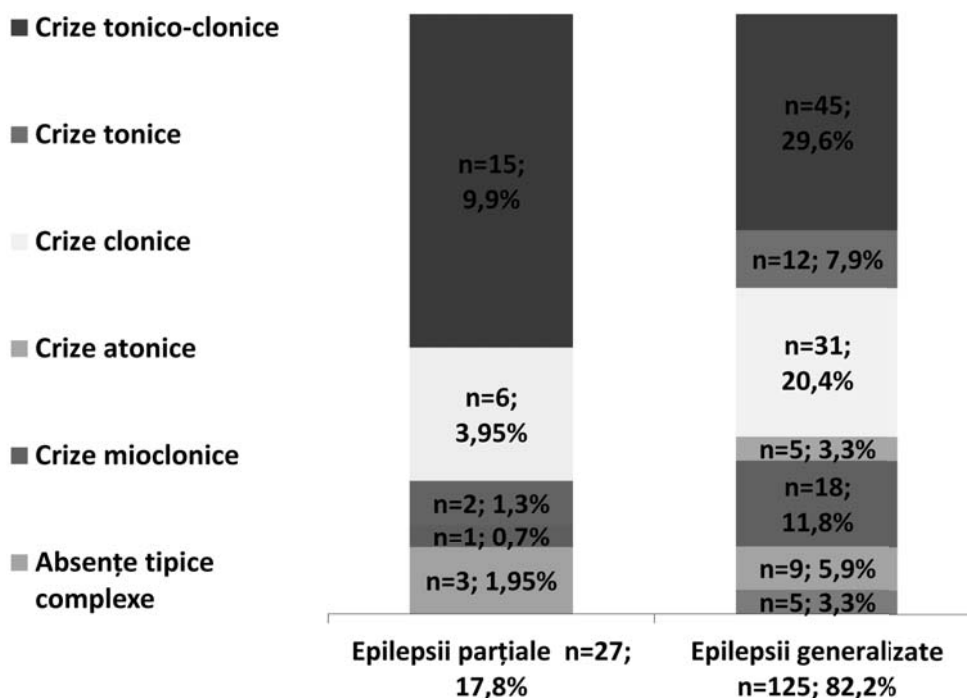


Fig. 4. Manifestările clinice ale epilepsiilor dezvoltate de copiii investigați.

Epilepsii generalizate au dezvoltat 125 copii (82,2%), în timp ce 27 (17,8%) au manifestat semne de epilepsii parțiale.

Epilepsiile generalizate au evoluat mai frecvent sub aspect de crize tonico-clonice motorii, care s-au înregistrat la 45 copii (29,6%), de crize clonice 31 (20,39%) copii, crize mioclonice au manifestat 18 (11,84%) copii, crize tonice la 12 copii (7,89%), crize atonice 5 (3,29%). Epilepsiile generalizate nemotorii, depistate la 14 copii (9,21%) s-au manifestat prin absențe tipice simple, la 5 (3,29 %) copii și prin absențe tipice complexe la 9 copii (5,92%).

Epilepsiile parțiale (focale) s-au atestat la 15 copii (9,87%), inclusiv crize parțiale secundar generalizate, crize parțiale complexe la 6 (3,95%) copii, crize parțiale simple motorii jacksoniene la 3 (1,97%) copii, crize posturale la 2 (1,31%), prin crize adversive la 1 (0,66%) copil.

Datele obținute de noi confirmă relațiile din literatura de specialitate, conform cărora la vârsta de copil epilepsiile generalizate evoluează mai frecvent cu accese de crize generalizate motorii tonico-clonice, tonice, atonice, mioclonice (retropulsive, propulsive, akinetice).

În studiu dinamic, am examinat activitatea fizică a copilului ce suferă de epilepsie, dat fiind faptul că determinarea activității fizice este una din părțile componente ce determină calitatea vieții și implicarea socială a lui, (fig. 5).

Senzație de oboseală cel mai mult timp au avut 76 copii (50%), din când în când energici s-au simțit 91 copii (59,9%)

Aprecierea stării de sănătate este un alt capitol al chestionarului utilizat de noi. Întrebările au fost grupate în funcție de senzațiile lăuntrice ale fiecărui pacient în ceea ce privește descrierea sănătății proprii în 2 grupuri mari: senzații negative și pozitive.

Ce părere aveți, cât de mult timp în ultimele 4 săptămâni, copilul dumneavoastră

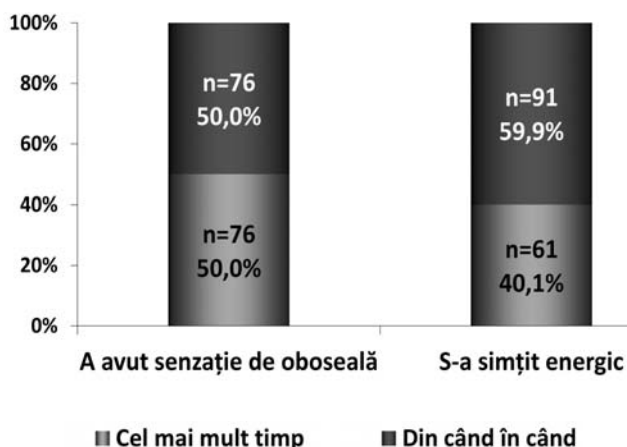


Fig. 5. Setul de experiențe subiective ce caracterizează starea generală a copilului ce suferă de epilepsie (abs., %).

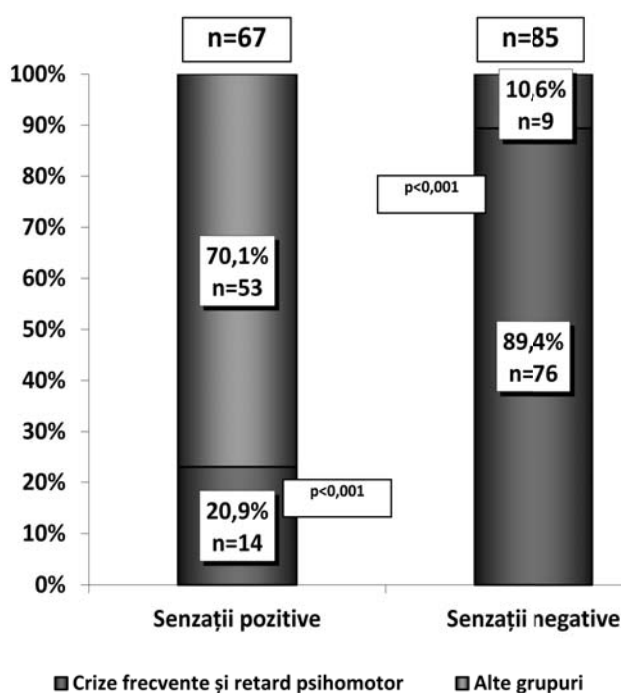


Fig. 6. Aprecierea stării generale a sănătății în funcție de evoluția maladiei (abs., %).

(23,9%) suferă de epilepsie secundară infecției intracraniene, 8 copii (11,9%) de epilepsie secundară câtorva factori cauzali, 3 copii (4,5%) au epilepsie idiopatică.

Din datele diagramei 8 se desprinde concluzia că 58 copii (86,7%) din cei care consideră starea sănătății lor satisfăcătoare se tratează cu depakină, 5 copii

Din datele diagramei reiese că din numărul copiilor cu epilepsie manifestată prin crize frecvente și retard psihomotor, 76 copii (89,4%) prezintă o stare de sănătate scăzută, la fel ca și 9 copii (10,6%) ce suferă de epilepsie necomplicată.

Senzații pozitive privind starea sănătății menționează 53 copii (70,1%), la care epilepsia decurge fără complicații, și doar 14 copii (20,9%) din cei care au crize frecvente și retard psihomotor indică o stare de sănătate bună.

Datele diagramei 7 reflectă influența epilepsiei, asupra copiilor investigați. Cel mai des au menționat o stare a sănătății precară copii cu epilepsie secundară traumei craniocerebrale 23 copii (27,1%), 20 copii (23,5%) au epilepsie secundară encefalopatiei reziduale, 18 copii (21,2%) au epilepsie secundară câtorva factori cauzali, 16 copii (18,8%) suferă de epilepsie secundară infecției intracraniene, 8 copii (9,4%) au epilepsie idiopatică.

Copiii care au indicat o stare de sănătate satisfăcătoare de cele mai dese ori suferă de epilepsie secundară traumei craniocerebrale 40 copii (59,7%), 16 copii

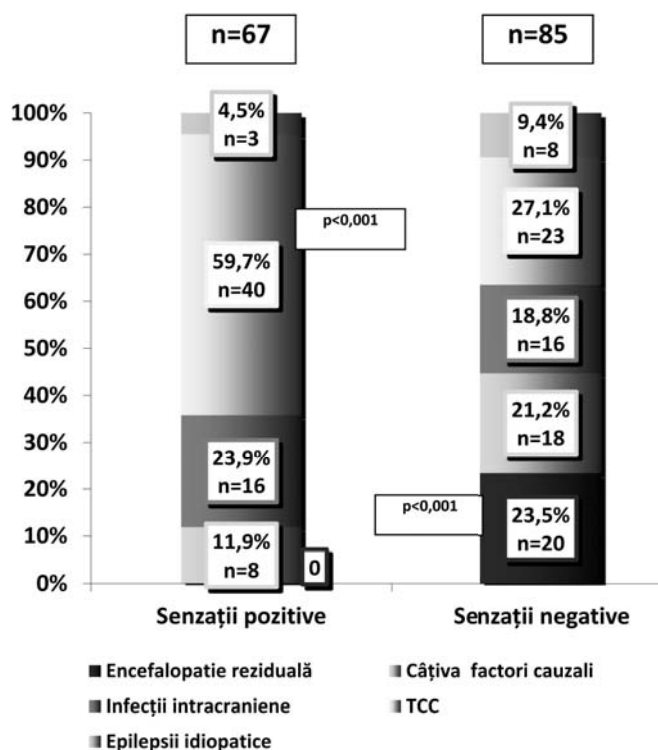


Fig. 7. Influența etiologiei epilepsiei asupra stării generale de sănătate (abs., %).

(7,5%) folosesc carbamazipină, 2 copii (2,9%) urmează tratament cu clonazepam, și 2 copii (2,9%) cu fenobarbital.

Din cei 85 copii care menționează o stare de sănătate proastă, 35 copii (35,4%) iau fenobarbital, 28 copii (32,9%) se tratează cu clonazepam, 24 copii

Eficiența tratamentului administrat asupra componentelor stării generale de sănătate

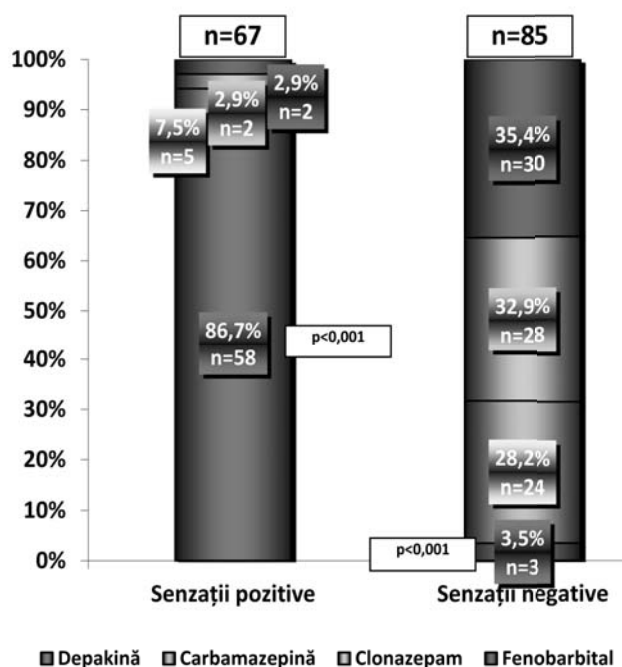


Fig.8. Influența tratamentului administrat asupra stării de sănătate (abs.,%).

(28,2%) urmează tratament cu carbamazepină, 3 copii (3,5%) cu depakină.

În marea lor majoritate 129 (85%), părinții consideră starea sănătății copiilor lor ca rea, iar 23 respondenți (15%) ca bună.

În opinia majorității părinților 142 (93%), consideră calitatea vieții copiilor lor este rea, iar 10 respondenți (10,7%), o consideră ca bună.

Astfel, epilepsia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni cerebrale cu un impact diferit asupra vieții copiilor și adolescenților. Studiile evidențiază faptul că prognosticul evoluției crizelor este în general favorabil în cazul copiilor cu epilepsie, dar calitatea vieții lor este mai nefavorabilă în comparație cu oricare altă boală cronică, chiar și în cazurile cu epilepsie necomplicată. Cauzele nu sunt foarte clare însă este posibil ca stigmatizarea acestor pacienți, încă prezentă, să contribuie la această situație. Este nevoie ca părinții copiilor cu epilepsie să primească informații corecte despre prognostic, despre atitudinea cea mai potrivită pe care ar trebui să o aibă și de asemenea suport susținut pentru a ameliora frustrările, tendința la izolare socială, neglijarea lor etc. Educarea și susținerea părinților și copiilor cu epilepsie este foarte importantă. Pentru copiii a căror problemă este în primul rând a crizelor, care au mai puține anomalii asociate, este extrem de important ca activitățile normale pentru vârsta lor să fie încurajate și de a se preveni supraprotecția.

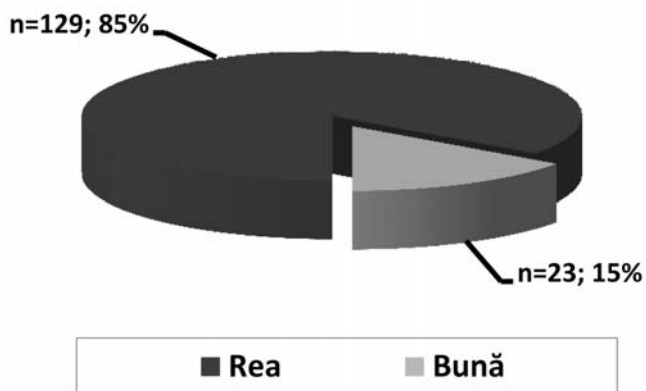


Fig. 9. Aprecierea stării sănătății generale a copiilor cu epilepsie de către părinți (abs.,%).

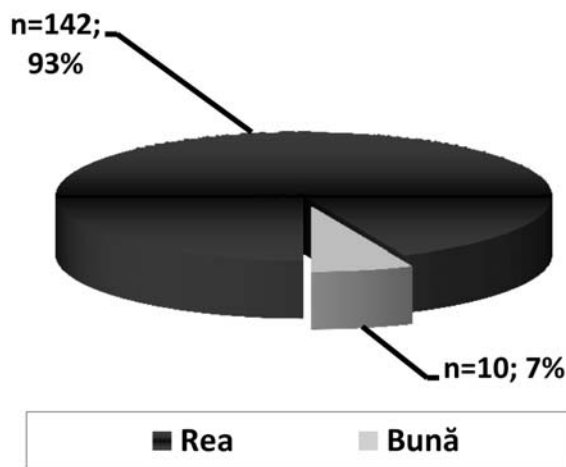


Fig. 10. Aprecierea calității vieții copiilor cu epilepsie de către părinți (abs.,%).

Concluzii.

1. Complexitatea bolii și calitatea sănătății generale în cazul copiilor suferinzi de epilepsie sunt dependente de etiologia epilepsiei, de frecvența crizelor și prezența retardului psihomotor.

2. Rudele apropiate ale copiilor suferinzi de epilepsie de asemenea suportă rezultatele stigmatizării acestora, manifestând anxietate și considerând calitatea vieții și sănătatea copilului lor reduce.

Bibliografie

1. Annegers J.F. The epidemiology of epilepsy. Lip-pincott Williams & Wilkins, 2001, p. 165-172.
2. Beghi E., Gromov S.A., Lipatova L.V., Mikhailov V.A. Medico-social aspects of risk factors impairing quality of life in patients with epilepsy. // J. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova. 2002. 102 (9): P. 45-9.;
3. Buck D., Smith M., Appleton R., et al. The development and validation of the Epilepsy and Learning Disabilities Quality of Life (ELDQOL) scale // Epilepsy Behav. – 2007. – Vol. 10, №1. – P.38-43.

4. Callenbach P.M., Geerts A.T., Arts W.F., van Don-selaar CA., Peters A.C. Stroink H., Brouwer O.F. Department of Neurology, Leiden University Medical Centre, The Netherlands. Familial occurrence of epilepsy in children with newly diagnosed multiple seizure: Dutch Study of Epilepsy in Childhood// 1998,39(3):331-6.

5. Cansu A. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. In: Seizure, 2007, vol. 16, p. 338-344.

6. Elger C.E., Helmstaedter C., Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. In: Lancet Neurol, 2004, vol. 3, p. 663-672.

7. Gaitatzis A et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. In: Epilepsia, 2004, vol. 45, p. 1613-1622.

8. Lach L.M., Ronen G.M., Rosenbaum P.L., et al. Health-related quality of life in youth with epilepsy: Theoretical model for clinicians and researchers. Part I: The role of epilepsy and co-morbidity // Qual Life Res. – 2006. – Vol. 15, №7. – P. 1161-1171.

9. McEwan M., Espie C., Metcalfe J. A systematic review of the contribution of qualitative research to the study of quality of life in children and adolescents with epilepsy // Seizure. – 2004. – Vol. 13, №1. – P. 3-14.

10. Moffat C., Dorris L., Connor L., Espie C.A. The impact of childhood epilepsy on quality of life: a qualitative investigation using focus group methods to obtain children's perspectives on living with epilepsy // Epilepsy Behav. – 2009. – Vol. 14, №1. – P. 179-189.

11. Гехт А.Б. Качество жизни больных эпилепсией // Эпилепсия -диагностика, лечение, социальные аспекты. Материалы Международной конференции СПб., 2005. С. 120-133.;

12. Громов С.А. Флерова И.Л. Качество жизни и реабилитация больных эпилепсией / Громов С.А., Михайлов В.А., Вассерман Л.И., Лынный С.Д., Флерова И.Л. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. № 6. С. 4-8.

© Lilia Romanciuc, Ninel Revenco

Lilia Romanciuc¹, Ninel Revenco^{1,2}

MODULAREA AUTONOMĂ A RITMULUI CARDIAC LA COPII CU DEREGLĂRI DE RITM

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

AUTONOMIC MODULATION OF HEART RHYTHM IN CHILDREN WITH DYSRHYTHMIAS

Key words: arrhythmias, heart rate variability, children.

Background: assessment of spectral parameters of the heart rate variability in relation to autonomic tone in children with arrhythmias and mitral valve prolapse.

Material and methods: The carried out research has included 190 children, at the age from 7 till 18 years: I group 160 (84,2 %) children with arrhythmias and mitral valve prolapse, average age (13,32±0,23) years and II group 30 (15,79 %) healthy children, average age (12,2±0,72) years, with inspection of clinical, hemodynamic indicators and heart rate variability.

Results: Results of research have revealed, that arrhythmias in children with mitral valve prolapse is accompanied by sympatic autonomic initial tone and autonomic reactivity. The analysis of results of an heart rate variability of ECG Holter monitoring 24 hours have established: predominance of low and very low frequency of spectral parameters in children with rhythm disorders and shows over activity of sympatic autonomic nervous system.

Conclusions: Spectral parameters of heart rate variability in relation to autonomic tone demonstrate sympatic nervous system activity in children with rhythm disorders and mitral valve prolapse.

ВЕГЕТАТИВНОЕ МОДУЛИРОВАНИЕ РИТМА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С АРИТМИЯМИ

Ключевые слова: нарушения ритма, вариабельность ритма сердца, дети.

Цель исследования: определение спектральных параметров вариабельности ритма сердца в соотношении с вегетативной нервной системой у детей с нарушениями ритма сердца и пролапсом митрального клапана.

Материал и методы: проведенное исследование включило 190 детей, в возрасте от 7 до 18 лет: I группа 160 (84,2%) детей с нарушением ритма сердца и пролапсом митрального клапана (ПМК), средний возраст (13,32±0,23) лет и II группа 30 (15,79%) здоровых детей, средний возраст (12,2±0,72) лет, с изучением клинических, гемодинамических и параметров вариабельности ритма сердца. Результаты исследования выявили, что нарушения ритма сердца у детей с ПМК сопровождались преобладанием симпатическим исходным вегетативным тонусом и симпатической вегетативной реактивностью.

Выводы: Холтер ЭКГ мониторинга 24 часа и параметров вариабельности ритма сердца определили преобладание спектральных параметров низкой и очень низкой частоты. Результаты исследования спектральных параметров вариабельности ритма сердца в соотношении с исходным вегетативным тонусом выявили преобладание симпатического отдела нервной системы у детей с нарушениями ритма сердца и ПМК.

Introducere. Sistemul nervos vegetativ deține un rol important în răspunsul organismului uman la diferiți stimuli interni și externi care pot modifica homeostazia. Parametrii variabilității ritmului cardiac înalți reprezintă un semnal de bună adaptare a organismului uman în condiții normale și patologice ce caracterizează subiectul sănătos cu mecanism eficient autonom. Parametrii variabilității ritmului cardiac scăzuți demonstrează adaptarea sistemului nervos autonom insuficient și anormal [2, 4]. Aprecierea valorilor modificate ale acestor parametri are o importanță majoră în evaluarea efectului tratamentului în diferite maladii [3].

Disfuncția autonomă poate complica evoluția preoperatorie la pacienții chirurgicali și contribui la creșterea morbidității și mortalității. Astfel, ea poate fi considerată ca factor adițional înainte de evaluarea preoperatorie. S-a demonstrat că disfuncția sistemului nervos autonom poate complica estimarea clinică în cazul pacienților critici: cu traume, septicemie, dereglări neurologice și afecțiuni cardiovasculare. Suportul funcției sistemului nervos vegetativ oferă informație utilă în prognozarea precoce, stratificarea riscului și strategii de tratament [1,2].

Scopul studiului. Evaluarea parametrilor spectrali ai variabilității ritmului cardiac în raport cu tonusul vegetativ la copii cu dereglări de ritm și prolaps de valvă mitrală.

Material și metode. Studiul a fost efectuat pe un lot de 190 copii, inclusiv 160 (84,2%) copii cu dereglări de ritm și prolaps de valvă mitrală (PVM) acuzând dureri precordiale, palpitații, iregularitatea ritmului cardiac, fatigabilitate, oboseală și dereglări vegetative (transpirații, extremități reci, dispoziție labilă, anxietate, excitabilitate, marmorarea extremităților) – lotul I și 30 (15,79%) copii sănătoși – lotul II. Vârsta medie a pacienților lotului de bază a fost de 13,32±0,23 ani, pentru copiii din lotul martor vârsta medie a fost 12,2±0,72 ani (limita de vârstă cuprinsă

între 7 și 18 ani), diferența statistică fiind ne semnificativă ($p>0,05$). *Examenul clinic* a inclus evaluarea clasică a pacientului, cu aprecierea particularităților sistemului cardiovascular, digestiv, pulmonar, endocrin și altor sisteme și organe, determinarea datelor antropometrice și a indicilor hemodinamici (FCC, TAs și TAd). *Cardiointervalografia (CIG)* a inclus determinarea tonusului vegetativ inițial și a reactivității vegetative. Metoda a constat din următoarele etape: prima înregistrare a electrocardiogramei în derivația II standard s-a efectuat în poziție orizontală după 10 minute de repaus. A doua înregistrare – imediat după trecerea în poziția verticală, cu durata de 10 minute. Pe tot termenul înregistrării electrocardiografice în derivația II standard cu viteza de 50 mm/sec, au fost măsurate 100 de cicluri cardiace, intervalul R-R servind drept unitate de măsură. Tonusul vegetativ inițial s-a apreciat după valoarea IE determinată în poziție orizontală și s-a considerat tonus vegetativ inițial de eutonie – 30-90 unități convenționale; vagotonie cel de sub 30 unități convenționale; simpaticotonie – cel de 90-160 unități convenționale; hipersimpaticotonie se fixa în prezența valorilor de peste 160 unități convenționale.

Reactivitatea vegetativă a fost apreciată prin determinarea raportului indicelui de efort în poziție verticală și în poziție orizontală.

Holter monitorizarea ECG 24 de ore a inclus monitorizarea frecvenței cardiace medii (FCC), maxime și minime; a ritmului cardiac; fixarea episoadelor de tahicardie și bradicardie sinusală; prezența pauzelor relative; reliefaarea evenimentelor supraventriculare și ventriculare; evaluarea segmentului S-T. Variabilitatea ritmului cardiac (VRC), adică variațiile dintre două bătăi cardiace, s-a măsurat prin evaluarea complexelor QRS succesive.

Analiza domeniului de frecvență a determinat trei componente spectrale principale: componenta cu frecvență foarte joasă (*VLF*–*very low frequency*), com-

ponenta cu frecvență înaltă (*HF-high frequency*) ce reflectă activitatea eferentă vagală și componenta cu frecvență joasă (*LF-low frequency*), care se consideră a fi un marker al modulării simpaticice [1].

Discuții. Cardiointervalografia cu aprecierea tonusului vegetativ inițial și reactivității vegetative a fost efectuată la 167 copii: 144 (86,23%) copii din lotul de bază și 23 (13,77%) copii din lotul martor. Tonusul vegetativ inițial a fost apreciat după indicele de efort inițial determinat în poziție orizontală, cu măsurarea a 100 cicluri cardiace în derivația II, unde intervalul RR a prezentat unitatea de măsură.

Așadar, aveau un tonus vegetativ inițial simpaticotonic 76 (45,51%) copii din loturile examinate, indicele fiind prevalent la pacienții cu dereglări de ritm și PVM – 68 (47,22%) vs 8 (34,78%) copii din lotul martor ($p>0,05$). Tonusul vegetativ inițial eutonic a predominat, firese, la copiii din lotul martor – 56,52%

copii vs proporția de 38,89% printre copiii cu PVM și dereglări de ritm ($p>0,05$). Tonusul vegetativ inițial vagotonic a fost mai semnificativ în lotul de bază – prezent la 20 (13,89%) pacienți vs 2 (8,70%) copii în lotul celor sănătoși ($p>0,05$).

Copiii cu dereglări de ritm și PVM din lotul de bază, ce a inclus 67 (46,53%) băieți și 77 (53,47%) fetițe, au fost examinați prin cardiointervalografie cu aprecierea tonusului vegetativ inițial și a parametrilor reactivității vegetative. Pacienții cu dereglări de ritm și PVM au fost subdivizați în trei subploturi, funcție de tonusul vegetativ inițial: subplotul I ($n=68$, 42 fetițe și 26 băieți) – copii cu tonus vegetativ inițial simpaticotonic; subplotul II ($n=20$, 8 fetițe și 12 băieți) – copii cărora li s-a apreciat tonus vegetativ inițial vagotonic; subplotul III ($n=56$, 27 fetițe și 29 băieți) includea copiii cu tonus vegetativ eutonic.

Tabelul 1.

Caracteristica tonusului vegetativ inițial după vârsta și sexul copiilor cu dereglări de ritm și PVM investigați, $n=144$

Tonusul vegetativ inițial	Grupul de vârstă			Sexul		Total	p
	7-10 ani	11-14 ani	15-18 ani	băieți	fetițe		
Sublot I, $n=68$	13 (19,12%)	23 (33,82%)	32 (47,06%)	26 (38,24%)	42 (61,76%)	68 (47,22%)	$>0,05$
Sublot II, $n=20$	3 (15,0%)	6 (30,0%)	11 (55,0%)	12 (60,0%)	8 (40,0%)	20 (13,89%)	$>0,05$
Sublot III, $n=56$	13 (23,21%)	18 (32,14%)	25 (44,64%)	29 (51,79%)	27 (48,21%)	56 (38,89%)	$>0,05$
Total	29 (20,14%)	47 (32,64%)	68 (47,22%)	67 (46,53%)	77 (53,47%)	144 (100,0%)	$>0,05$

Analiza indicilor tonusului vegetativ inițial în funcție de vârstă și sex a evidențiat predominarea tonusului vegetativ inițial simpaticotonic – la 68 (47,22%) copii, cei mai mulți dintre care erau din grupul de vârstă 15-18 ani – 32 (47,06%), cu predominarea fetițelor (61,76%), în timp ce tonusul vegetativ eutonic a fost apreciat la 56 (38,89%) copii cu dereglări de ritm și PVM, ei aparținând în special grupului de vârstă 15-18 ani cu preponderență la băieți (51,79%), tonusul vegetativ vagotonic s-a apreciat la 20 (13,89%) pacienți, în grupul de vârstă 15-18 ani (55,0%), preponderent la băieți, diferențele apreciate sub acest aspect sunt nesemnificative statistic ($p>0,05$).

Reactivitatea vegetativă a fost determinată la 167 copii din loturile de referință prin măsurarea valorilor medii ale cardiointervalografiei în poziție verticală și determinarea raportului indicelui de efort vertical la indicele de efort inițial apreciat în poziție orizontală. În loturile de studiu, precum rezultă din panoramicul prezentat, au prevalat parametrii specifici tipului de reactivitate vegetativă hipersimpaticotonică, care au fost apreciați la 71 (42,51%) copii, preponderent din cei cu dereglări de ritm – 66 (45,83%) vs 5 (21,74%) copii din lotul martor ($p>0,05$). Reactivitate vegetati-

vă normală s-a constatat pentru starea a 56(33,53%) copii din cei examinați, cei mai numeroși în lotul martor – la 52,17% vs 30,56% printre copiii lotului de bază ($p>0,05$). Reactivitate vegetativă asimpaticotonică s-a apreciat la 37 (22,16%) copii cu o distribuție procentuală similară în loturile pacienților cu dereglări de ritm și PVM și sănătoși – 22,22 și, respectiv, 21,74% ($p>0,05$). Reactivitatea vegetativă simpaticotonică s-a apreciat la 1 (4,35%) copil din lotul martor vs 2 (1,39%) asemenea cazuri în lotul de bază, diferența statistică fiind nesemnificativă ($p>0,05$). Analiza reactivității vegetative reflectă predominarea hipersimpaticotoniei – 66 (45,83%) copii cu dereglare de ritm și PVM, inclusiv la 15 (75%) din subplotul II și în proporții egale în subplotul I – în 28 (41,18%) cazuri, și subplotul III – la 23 (41,07%) copii ($p<0,05$).

Reactivitatea vegetativă normală a fost determinată în 44 (30,56%) cazuri, cu predominarea în subplotul III la 24 (42,86%) copii și reactivitatea vegetativă asimpaticotonică determinată la 32 (22,22%) copii cu dereglări de ritm, cu prevalență în subplotul I ($p<0,05$).

Aceste date demonstrează, că pacienții din lotul de bază prezintă tonus vegetativ inițial simpaticotonic și reactivitate vegetativă hipersimpaticotonică. Cauzele

etiologice de declanșare a aritmiilor în PVM la copii sunt variate, un loc important în acest proces revenind activității sistemului nervos vegetativ simpatic cu hipercatecolaminemie, de care se va ține cont la aprecierea ulterioară a tacticii tratamentului și prognosticului.

Variabilitatea ritmului cardiac (VRC) a fost apreciată la subiecții cu ritm sinusal. Variațiile intervalului RR în timp au fost analizate prin metoda de analiză

spectrală, ce a permis evaluarea modulării vegetative a ritmului cardiac prin transformarea *Fourier* rapidă pentru separarea intervalelor RR în benzi de frecvență înaltă (HF), joasă (LF), foarte joasă (VLF) și raportul LF/HF. Valorile medii ale parametrilor analizei spectrale a VRC au fost apreciate la 122 de copii: 97 copii cu dereglări de ritm și PVM și 25 copii sănătoși și sunt expuse în Tabelul 2.

Tabelul 2.

Valorile parametrilor spectrali ai variabilității ritmului cardiac (n=122)

Valorile parametrilor spectrali	Copii cu dereglări de ritm și PVM n=97	Copii sănătoși n=25	p
VLF, ms ²	125869,61±98225,25	8899,76±2003,20	>0,05
LF, ms ²	6949,57±3803,18	1452,84±290,03	>0,05
HF, ms ²	2158,36±755,13	1714,2±1046,54	>0,05
Total	132339,093±99428,30	11197,12±2196,18	>0,05
LF/HF raportul	2,88±0,26	2,97±0,77	>0,05

Parametrii analizei spectrale a VRC au exprimat tendință de predominare a valorilor medii ale parametrilor spectrali de frecvență joasă (LF) și foarte joasă (VLF) la pacienții lotului de bază în raport cu valorile pragale conform vârstei și sexului, fapt ce denotă activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic. Diminuarea tonusului parasimpatic la copiii din lotul de bază a fost estimată cu valori medii reduse ale parametrilor spectrali de frecvență înaltă (HF). Copiii lotului martor au demonstrat valori medii mai mari ale parametrilor spectrali de frecvență înaltă (HF) față de valorile medii ale parametrilor spectrali

de frecvență joasă (LF), cu tendința predominării activității sistemului nervos vegetativ parasimpatic printre copiii sănătoși, dar cu diferențe statistice ne semnificative. Raportul LF/HF, considerat drept parametru al echilibrului simpato-vagal, a prezentat valori medii mai importante la copiii din lotul martor, dar cu diferență ne semnificativă față de lotul de bază: 2,97±0,77 vs 2,88±0,26 (p>0,05).

În raport cu tonusul vegetativ inițial, la 91 copii cu dereglări de ritm au fost calculate valorile medii ale parametrilor spectrali ai VRC, redați pe subploturi (Tabelul 3).

Tabelul 3.

Valorile parametrilor spectrali ai VRC la pacienții cu dereglări de ritm, (n=91)

Valorile parametrilor spectrali	Sublotul I simpaticotonie n=42	Sublotul II vagotonie n=10	Sublotul III eutonie n=39	p
VLF, ms ²	50172,28±32543,03	951590,40±944940,54	11825,07±3872,70	>0,05
LF, ms ²	5127,0±3845,65	34883,10±33236,23	1303,87±158,98	>0,05
HF, ms ²	1230,88±677,98	6884,80±6145,66	902,69±234,89	>0,05
Total	56947,17±36858,73	963298,30±954258,20	14727,97±3967,48	>0,05
LF/HF raportul	3,05±0,53	2,98±0,45	2,88±0,25	>0,05

Parametrii analizei spectrale a VRC la pacienții lotului de bază au evidențiat tendința de predominare a valorilor medii ale parametrilor spectrali de frecvență joasă (LF) și foarte joasă (VLF) în toate trei subploturi, dar mai cu seamă la copiii din subplotul II, cu tonus vegetativ inițial vagotonic, diferențele între acestea, însă, nu sunt statistic semnificative (p>0,05). Valorile medii diminuate ale parametrilor spectrali de frecvență înaltă (HF) atestate la subiecții din loturile de referință caracterizează tendința la diminuarea tonusului vegetativ parasimpatic la pacienții cu dereglări de ritm și PVM.

Copiii din subplotul II cu tonus vegetativ inițial vagotonic au prezentat valori medii mai mari ale parametrilor spectrali de frecvență înaltă (HF) față de valorile medii (HF) ale pacienților din subploturile I și II, cu activitatea sistemului nervos vegetativ parasimpatic (p>0,05). Raportul LF/HF – parametru echilibrului simpato-vagal s-a prezentat prin valori medii mai înalte la copiii subplotului I cu tonus vegetativ inițial simpaticotonic: 3,05±0,53 vs 2,98±0,45 în subplotul II (vagotonic) și 2,88±0,25 în subplotul III (eutonic), diferențele fiind statistic ne semnificative (p>0,05).

În urma analizei spectrale a VRC s-a putut constata că la pacienții cu dereglări de ritm, divizați în raport de tonusul vegetativ inițial, manifestă tendință spre activizarea sistemului nervos vegetativ simpatic și blocarea acțiunii sistemului nervos vegetativ parasimpatic, dar între parametrii constatați nu există diferențe statistice importante între loturi ($p > 0,05$).

Concluzii

1. Valorile cardiointervalografiei în poziție orizontală și verticală determinate la pacienții cu dereglări de ritm și PVM reflectă predominarea activității sistemului nervos vegetativ simpatic cu scăderea controlului sistemului nervos vegetativ parasimpatic.

2. Parametrii analizei spectrale a variabilității ritmului cardiac au exprimat o tendință de predominare a valorilor medii ale parametrilor spectrali de frecvență joasă (LF) și foarte joasă (VLF) la pacienții incluși în studiu în raport cu valorile de referință conform vârstei și sexului, fapt ce denotă predominarea activității sistemului nervos vegetativ simpatic.

3. În urma analizei spectrale a variabilității ritmului cardiac s-a putut constata că la pacienții cu de-

reglari de ritm și PVM, divizați în raport de tonusul vegetativ inițial, se atestă activizarea sistemului nervos vegetativ simpatic și blocarea acțiunii sistemului nervos vegetativ parasimpatic.

Bibliografie

1. Camm J. et al. Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. În: Eur. Heart J, 1996, vol. 17, p. 353-381.

2. Kleiger R. et al. Heart rate variability: measurement and clinical utility. În: Ann Noninvasive Electrocardiol, 2005, vol. 10, p. 88-101.

3. Omerbegovic M. Analysis of heart rate variability and clinical implications [Review 33 revs]. În: Medicinski Arhiv, 2009, vol. 63(2), p.102-105.

4. Van der Wall., Schaliq M. Mitral valve prolapse: a source of arrhythmias? În: The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2010, vol. 26(2), p.147-149.

© Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu, Ninel Revenco, Mariana Sprincean, Nadejda Lupusor, Anastasia Andreev

Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu, Ninel Revenco, Mariana Sprincean, Nadejda Lupusor, Anastasia Andreev
**RELAȚIA DINTRE CONVULSIILE SIMPTOMATICE ACUTE POST STROKE LA COPII ȘI
RISCU DE DEZVOLTARE A EPILEPSIEI**

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

SUMMARY

**THE CORRELATION BETWEEN ACUTE SYMPTOMATIC POST STROKE SEIZURES IN CHILDREN
AND THE RISK OF DEVELOPING EPILEPSY**

Keywords: children, epilepsy, seizures, stroke.

Introduction. *Early-onset seizures are common in children with arterial ischemic stroke, but the clinical features and effects on the outcome of early-onset seizures have not been studied enough.*

Material and methods. *In our study we included children aged 1 month to 18 years presenting with first-time and image-confirmed arterial ischemic stroke.*

Results. *A total of 78 survivors of arterial ischemic stroke were enrolled. Twenty (25.6%) had early-onset seizures, and 90% were initial presentation. Younger children (mean, 3.4±3.9 versus 9.0±6.2 years; $P < 0.001$) and cortical involvement (5% versus 63.8%; $P = 0.01$) are more likely to have early-onset seizures. Thirteen of 20 survivors with early-onset seizures had late-onset seizures after the acute stage, and 12 of them were diagnosed as poststroke epilepsy.*

Conclusions. *Early-onset seizures occurred in 25.6% of children with arterial ischemic stroke. Younger age and cortical involvement were risk factors for early-onset seizures. Sixty-five percent of children with early-onset seizures had late-onset seizures after the acute stage.*

СОТНОШЕНИЕ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ СУДОРОЖНЫХ ПРИПАДКОВ У ДЕТЕЙ И РИСКА РАЗВИТИЯ ЭПИЛЕПСИИ

Ключевые слова: ребёнок, припадки, эпилепсия, инсульт.

Цель: Ранние припадки у детей перенесших инсульт очень частое явление. Тем не менее, клинические признаки и их эффекты не были до конца изучены.

Методы: Для исследования были выбраны дети в возрасте от 1 до 18 лет, которые обратились с первично диагностированным инсультом, подтверждённым на снимке ядерного магнитного резонанса.

Результаты: Были выбраны 78 детей которые перенесли ишемический инсульт. Двадцать (25.6%) были дети с ранним припадком, 90% были с первично диагностированным инсультом. Ранний возраст (3.4 ± 3.9 лет в сравнении с 9.0 ± 6.2 лет; $P < 0.001$) и поражение коры головного мозга (5% в сравнении с 63.8%; $P = 0.01$), являются характерными явлениями для ранних припадков. Тринадцать из двадцати детей что перенесли ранний припадок развили и позднии припадки, после приступа инсульта, 12 из них были диагностированы с постинсультной эпилепсией.

Заключение: Ранние припадки у детей после инсульта составляют 25,6%. Ранний возраст и поражение коры головного мозга, являются характерными для ранних припадков. 65% детей которые перенесли ранний припадок перенесли поздний припадок, после приступа инсульта.

Introducere. Accidentul vascular cerebral este un fenomen acut întâlnit în populația pediatrică, având o incidență de 1,25 per 100000 copii pe an. Studiile precedente [3,8,9] au evidențiat o corelație dintre debutul precoce al convulsiilor și accidentul vascular cerebral ischemic, acestea întâlnindu-se în 19% până la 44% post AVC. Comparând incidența acestui fenomen la adulți, care este de la 2,4% până la 5,4%, putem conchide că apariția convulsiilor simptomatice acute chiar de la debutul AVC -lui ischemic este mai caracteristică în populația de copii. În același timp, adulții nu dezvoltă atât de frecvent convulsii în faza inițială a ictusului cerebral, comparativ cu copiii [3,9].

Scopul studiului: determinarea incidenței acceselor convulsive în faza inițială a AVC- lui și impactul acestora asupra dezvoltării copiilor.

Metode:

Lotul de pacienți:

Am inclus în studiu copiii internați în secția de Neurologie vârstă fragedă, IMSP Institutul Mamei și

Copilului, cu diagnosticul de AVC ischemic, confirmat imagistic prin CT sau RMN cerebrală. În acest studiu am definit AVC-ul ischemic drept un sindrom neurologic focal acut, cauzat de infarctizare cerebrală pe traiectul unei artere. Au fost excluși copiii care nu au avut o confirmare imagistică de AVC.

Caracteristicile clinice ale convulsiilor.

Convulsii cu debut precoce au fost definite ca acelea ce au loc în intervalul de timp de până la 7 zile după AVC-ul ischemic. Convulsiile cu debut tardiv survin mai târziu de 7 zile de la debutul evenimentului ischemic, iar epilepsia post AVC este definită drept prezența a peste 2 accese convulsive neprovocate apărute după stadiul acut de AVC (mai mare de 1 lună).

Tipurile de convulsii sunt definite conform criteriilor Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei.

Analiza statistică:

Pentru veridicitatea rezultatelor a fost aplicat testul t student pentru a compara variabile continue și testul χ^2 pentru variabile discrete. Am folosit indica-

Frecvența acceselor în convulsiile cu debut precoce

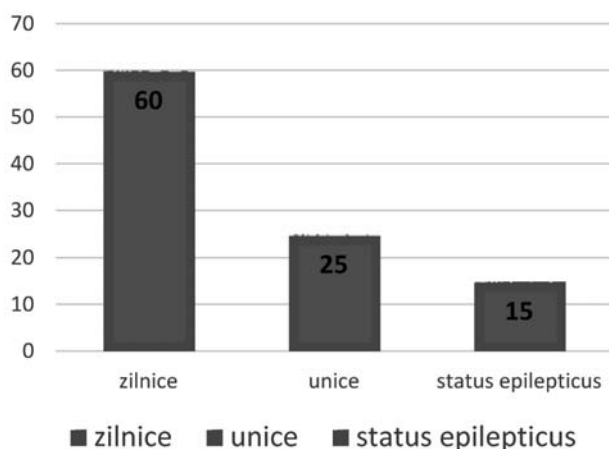


Fig.1. Frecvența acceselor în convulsiile cu debut precoce (%)

Tipuri de convulsii cu debut precoce

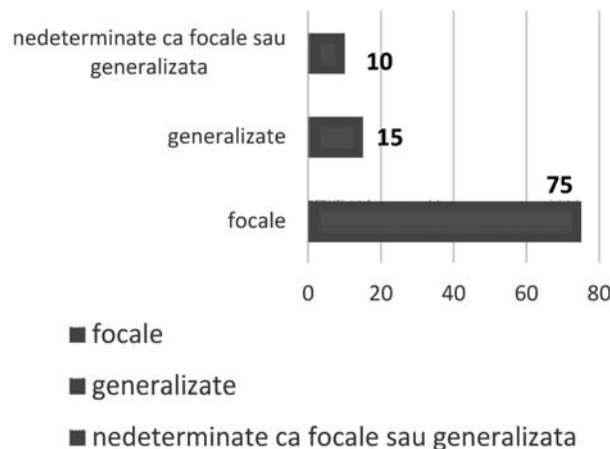


Fig.2. Structura convulsiilor cu debut precoce (%)

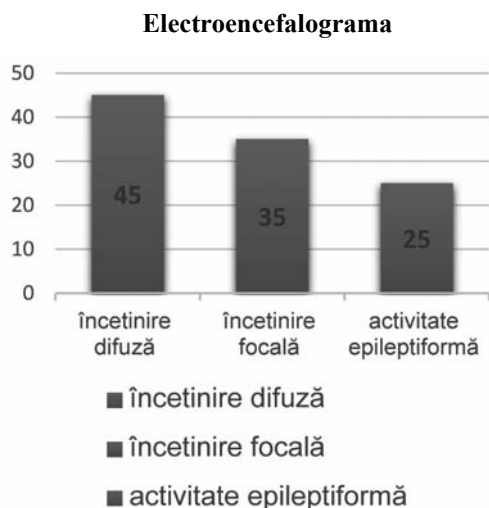


Fig.3. Tipurile de trasee EEG în rândul copiilor cu AVC de tip ischemic (%)

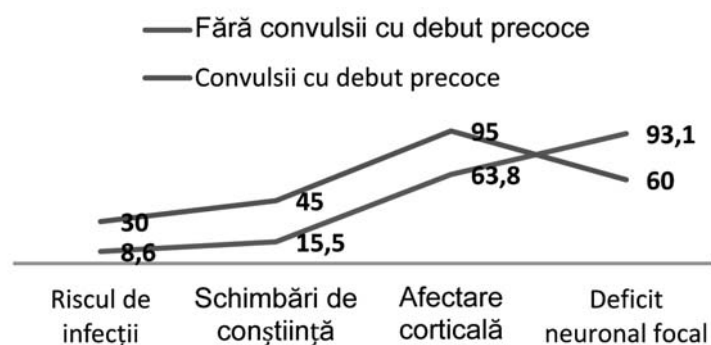


Fig.4. Particularitățile evoluției clinice în rândul copiilor cu convulsii și AVC

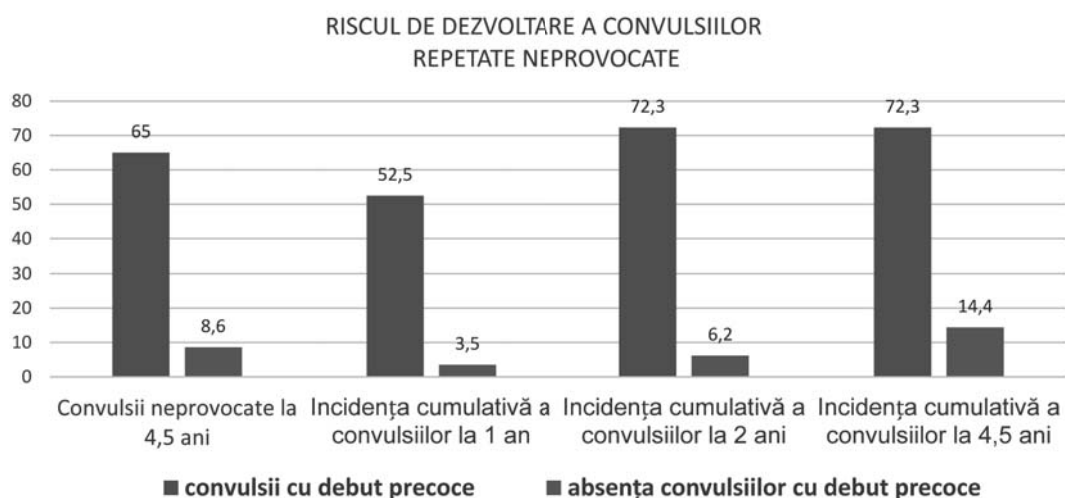


Fig.5. Riscul de dezvoltare a convulsiilor repetate neprovocate (%)

zuri debutul nu a fost posibil de determinat ca focal sau generalizat (10%). Convulsii frecvente (zilnice) au fost determinate în 12 cazuri (60%), doar o singură convulsie la debutul evenimentului ischemic a

torul Kaplan-Meier pentru a determina incidența cumulativă a convulsiilor neprovocate ulterioare. Riscul apariției convulsiilor neprovocate ulterioare la copiii cu și fără convulsii cu debut precoce l-am apreciat cu ajutorul testului log-rank. Valori statistice semnificative au fost considerate valorile cu $p < 0.05$.

Rezultate: Lotul de studiu a fost constituit din 78 de copii, care au corespuns după toate criteriile de includere în studiu.

Convulsii cu debut precoce au fost depistate la 20 dintre cei 78 de copii (25,6 %), vârsta medie a debutului fiind la $1,4 \pm 1.9$ ani, ce s-a adeverit a fi cu mult mai mică comparativ cu cei ce nu au dezvoltat acest tip de convulsii - $3,2 \pm 6.2$ ani, $P < 0.001$. Dintre aceștia, la 20 (90%) convulsiile au constituit prima manifestare a tabloului clinic. Structura acceselor convulsive a fost următoarea: accese focale au fost determinate în 15 cazuri (75%), la 3 copii s-au remarcat accese generalizate (15%) și în 2 ca-

zuri a fost remarcată în 5 cazuri (25%). La 3 dintre pacienți (15%) s-a dezvoltat status epilepticus.

În grupul de studiu în tabloul EEG s-au atestat următoarele modificări: încetinire difuză a traseului

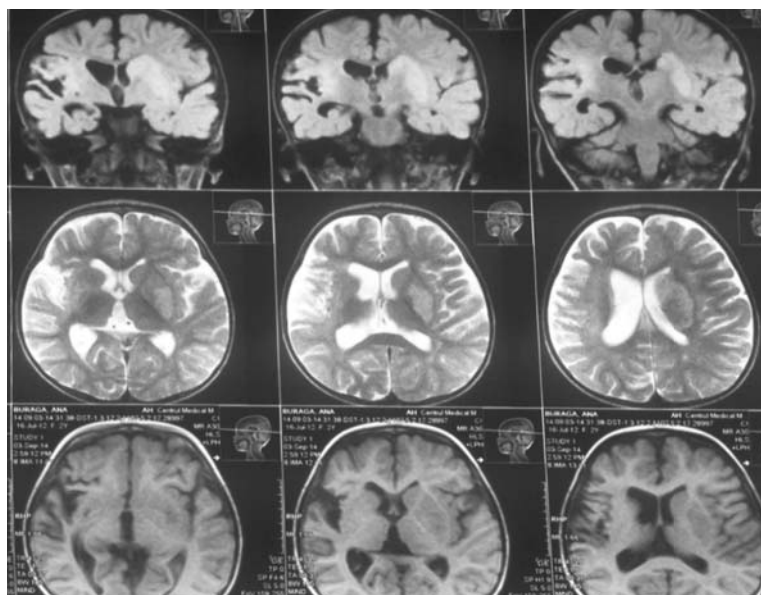


Fig. 6. Tabloul RMN caracteristic pentru AVC tip ischemic în bazinul a.c.m.pe stânga. Modificări atrofico-chistice-gliotice probabil postischemice sau postinflamatorii în lobii fronto-temporali pe dreapta.

în 8 cazuri (40%), încetinire focală în 7 cazuri (35%) și activitate epileptiformă în 5 cazuri (25%).

Copiii ce au dezvoltat convulsii cu debut precoce, spre deosebire de cei care au manifestat convulsii cu debut tardiv au avut o predispunere către infecții ca factor de risc pentru AVC (30% vs 8.6%; $P=0.03$), afectare corticală mai frecventă (95% vs 63.8%; $P=0.01$), precum și tulburări de cunoștință chiar de la debut (45% versus 15.5%; $P=0.01$). Deficitul neuronal focal a fost mai frecvent în rândul copiilor cu accese convulsive cu debut tardiv (60% versus 93.1%; $P=0.001$).

Durata studiului: Durata studiului a fost de $53,7 \pm 48.8$ luni. Convulsiile cu debut precoce nu au influențat mortalitatea după stadiul acut de AVC (0% versus 8.6%; $P=0.32$).

Pe durata a 4,5 ani, convulsii neprovocate au dezvoltat 13 copii (65%) din lotul celor cu convulsii cu debut precoce și 5(8,6%) din lotul fără convulsii cu debut precoce. Incidența cumulativă de dezvoltare pe

parcursul acestor ani a acceselor convulsive repetate în ambele loturi a constituit 52.5% și 3.5% la 1 an de la debut, 52.5% și 6.2% la 2 ani, 72.3% și 14.4% la 4,5 ani. Copiii din lotul de convulsii cu debut precoce au un risc semnificativ mai mare pentru dezvoltarea convulsiilor repetate în anii ce urmează după AVC, comparativ cu cei la care accesele au debutat mai tardiv ($P<0.001$). Crizele repetate ulterioare, în mare parte (67%) au debutat pe parcursul primului an după AVC –ul ischemic vs 27% după 2 ani de evoluție.

Convulsiile cu debut precoce și epilepsiile post AVC

Dintre cei 20 de copii la care au fost determinate convulsii cu debut precoce, la 13 dintre ei (65%) acestea au continuat și după șapte zile de la apariția evenimentului ischemic acut. La un copil (5%) ce a suferit accese repetate s-au determinat noi leziuni ischemice, determinate pe RMN.

Tabelul 1.

Caracteristicile de bază ale pacienților

Convulsii	№	N (%)	Cu debut precoce		Cu debut tardiv		P
			№	N (%)	№	N (%)	
Număr de pacienți	78	(100)	20	(25.6)	58	(74.4)	
Vârsta de debut			1,4 ± 1.9		3,2 ± 6.2		<0.001
Factori de risc							
Patologia cardiacă	23	(29.5)	7	(35.0)	16	(27.6)	0.58
Coagulopatii	20	(25.6)	6	(30.0)	14	(24.1)	0.77
Patologii vasculare	19	(24.4)	4	(20.0)	15	(25.9)	0.77
Infecții	11	(14.1)	6	(30.0)	5	(8.6)	0.03

Vasculite	7	(9.0)	0	(0)	7	(12.1)	0.18
Patologii metabolice	6	(7.7)	3	(15.0)	3	(5.2)	0.17
Afecțiuni hematologice	2	(2.6)	0	(0)	2	(3.4)	1.0
Afectare corticală							
Afectare corticală	56	(71.8)	19	(95.0)	37	(63.8)	0.01
Localizare bilaterală	15	(19.2)	5	(25)	10	(17.2)	0.52
Starea generală							
Afectare neurologică focală	66	(84.6)	12	(60)	54	(93.1)	0.001
Alterarea stării de conștiință	18	(23.1)	9	(45.0)	9	(15.5)	0.01
Durata studiului							
Durata medie (luni)	55.6±48.4		73.0±52.2		49.0±45.6		0.62

Doisprezece din cei 13 copii care au dezvoltat convulsii cu debut tardiv (92%), au dezvoltat mai mult de un episod de convulsii neprovocate ulterioare, ce au fost definite ca epilepsie post AVC. Patru copii (20%) au dezvoltat epilepsie refractară la tratament, necesitând asocierea mai multor remedii antiepileptice. Șaptesprezece copii (21.8%) au dezvoltat epilepsie post AVC ($P < 0.001$). Epilepsiile post AVC au fost diagnosticate la copiii de vârstă mai mică (3.6 ± 5.6 versus 8.7 ± 5.9 ani; $P = 0.002$). Din păcate, profilaxia cu remediile antiepileptice utilizate nu a scăzut recurența acceselor ulterioare (50% versus 37.5%; $P = 0.67$).

Discuții: În studiul de față am constatat că frecvența copiilor ce au dezvoltat convulsii cu debut precoce după AVC ischemic a fost de 25,6%, comparativ cu alte studii, ce prezintă valori cuprinse între 19% și 44% [3,4]. Potrivit studiilor existente, incidența acestor convulsii în rândul copiilor este mai înaltă decât la adulți [2,9]. Datele studiului nostru confirmă acest fapt prin incidența crescută a acestei patologii la vârstele mai mici ale copiilor, comparativ cu copii de vârstă mai mare.

S-a determinat o legătură dintre convulsiile cu debut precoce și epilepsia post AVC. Incidența cumulativă de dezvoltare a convulsiilor cu debut tardiv a fost de 72.3% până la 4,5 ani de urmărire. Copiii care au avut convulsii cu debut precoce au dezvoltat epilepsie post AVC în 60% cazuri. Studiile existente arată faptul că acei copii care au dezvoltat convulsii post AVC sunt mai predispuși pentru dezvoltarea epilepsiei în viitor, fapt ce a fost confirmat și în studiul nostru. În prezentul studiu ne-am propus să identificăm factorii de risc pentru recurența convulsiilor după debutul AVC-lui ischemic, dar nu am constatat diferențe statistice semnificative legate de vârstă sau sexul copiilor incluși în studiu, sau de utilizarea remediilor antiepileptice cu scop profilactic. S-a determinat că drogurile antiepileptice folosite în stadiile inițiale ale AVC-lui pentru cuparea acceselor convulsive acute, nu ar reduce riscul de dezvoltare al epilepsiei. De asemenea, studiile anterioare efectuate în populația adultă au demonstrat că nu ar fi necesară folosirea medicamentelor antiepileptice în stadiile inițiale pentru prevenirea recurențelor convulsiilor ulterioare. Totodată ținem să menționăm, că tactica terapeutică este diferită în populația adultă vs cea pediatrică și că se impun

studii suplimentare pentru a demonstra cu certitudine această ipoteză.

Concluzii:

În urma acestui studiu am constatat că majoritatea copiilor din lotul celor cu convulsii cu debut precoce au dezvoltat accese de convulsii recurente după faza acută de AVC. Considerăm necesară studierea în continuare a relației dintre convulsiile cu debut precoce, a celor cu debut tardiv și riscul de dezvoltare al epilepsiei post AVC, precum și elaborarea unei metode eficiente de prevenire a convulsiilor recurente ulterioare.

Bibliografie

1. Agrawal N, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates. In: *Stroke*. 2009; nr.40, p.25-28.
2. Beslow LA, Abend NS, Gindville MC. Pediatric Intracerebral Hemorrhage: Acute Symptomatic Seizures and Epilepsy. In: *JAMA Neurol*. 2013, p.1-7.
3. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. In: *Journal of child neurology*. 2010, vol. 15, p. 316-324.
4. Ferguson PL, Smith GM, Wannamaker BB, Thurman DJ, Pickelsimer EE, Selassie AW. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. In: *Epilepsia*. 2010, vol.51, p. 891-898.
5. Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. In: *Pediatrics*, 2007, vol. 119, p. 495-501.
6. Leone MA, Tonini MC, Bogliun G. Risk factors for a first epileptic seizure after stroke: a case control study. In: *J Neurol Sci*. 2009, vol. 277, p. 138-142.
7. Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, Mowinkel P, Gjerstad L. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors--a long-term prospective controlled study. In: *Epilepsia*. 2011, vol. 46, p. 1246-1251.
8. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. In: *Epilepsia*. 2011, vol.52 (Suppl 7) p. 2-26.
9. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Morgenstern LB. Is it time for a large, collaborative study of pediatric stroke? In: *Stroke*, 2015, vol.36.

Cristian-Ștefan Berghea-Neamțu^{1,2}, Claudiu Matei^{1,3}
**TROMBECTOMIA MECANICĂ, O OPORTUNITATE ÎN MANAGEMENTUL
ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC PEDIATRIC?**

¹Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină

²Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

³Clinica Polisano Sibiu

SUMMARY

MECHANICAL THROMBECTOMY, AN OPPORTUNITY IN PEDIATRIC ISCHEMIC STROKE MANAGEMENT?

Keywords: endovascular treatment, pediatric stroke, mechanical thrombectomy.

Theme topicality. The data looking the results on mechanical thrombectomy in pediatric ischemic stroke (IS) using modern devices are limited.

Material and methods consist in inventory of recent literature medical data on mechanical thrombectomy in pediatric ischemic stroke.

Results. Revision the literature data revealed 22 cases of mechanical thrombectomy done with modern devices in pediatric ischemic stroke which shows the partial or complete vessel recanalization in all cases (100%) and a favorable clinical result in 20 cases (91%). In each of these cases were used modern devices of reperfusion (suction catheters and stent-retrievers), Solitaire ones in 11 cases (50%), Penumbra suction devices in 4 cases (18%), respectively, and thrombectomy devices, such as Capture, Phenox, Revive and Trevo, each in one single case (5%). In 3 cases (14%) were necessary more than one device. The Penumbra device (from second line) was necessary in each case.

Conclusions. The preliminary studies suggest that mechanical thrombectomy using modern devices could be a safe and efficient treatment option in children and adolescents with acute ischemic stroke.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: tratament endovascular, accident vascular cerebral pediatric, trombectomie mecanică.

Actualitatea temei. Datele privind rezultatele trombectomiei mecanice în accidentul vascular cerebral (AVC) ischemic pediatric utilizând dispozitive moderne sunt limitate.

Materialul și metoda constau în inventarierea datelor din literatura medicală recentă privind trombectomia mecanică în AVC ischemic la copil.

Rezultate. Revizuirea datelor din literatură a scos la iveală 22 de cazuri de trombectomie mecanică efectuată cu dispozitive moderne în AVC ischemic pediatric care arată recanalizarea parțială sau completă a vasului în toate cazurile (100%) și rezultat clinic favorabil în 20 de cazuri (91%). Au fost utilizate în fiecare dintre aceste cazuri dispozitive moderne de reperfuție (catetere de aspirație și stent-retrievers), respectiv stent-retriever Solitaire în 11 cazuri (50%), dispozitiv de aspirație Penumbra în 4 cazuri (18%), iar dispozitivele de trombectomie Capture, Phenox, Revive și Trevo au fost utilizate în numai 1 caz (5%). În 3 cazuri (14%) au fost necesare mai multe dispozitive. Dispozitivul Penumbra (de linia a doua) a fost necesar în fiecare caz.

Concluzii. Studiile preliminare sugerează că trombectomia mecanică cu dispozitive moderne ar putea fi o opțiune de tratament sigură și eficientă la copiii și adolescenții cu AVC ischemic acut.

Introducere. Ghidurile de management al AVC ischemic la adult susțin, fără echivoc, în cazuri specifice, utilizarea intravenoasă a activatorului de plasminogen tisular (IV-tPA)¹¹, a trombectomiei mecanice și a trombolizei.

Pediatrii încă manifestă prudență referitor la succesul terapeutic al trombolizei similară cu cea de la adult. În ciuda diferențelor substanțiale în ceea ce privește farmacocinetica trombolitică (favorabilă copiilor) și răspunsul la doză, terapia cu r-tPA la copii

poate fi considerată sigură numai dacă se au în vedere criteriile de selecție riguroasă.¹¹

Trialul de tromboliză în AVC ischemic pediatric (TIPS)⁶ și cele mai recente recomandări ale Colegiului Regal de Pediatrie și Sănătate a Copilului (RCPCH)¹ reprezintă reperul de management actual în AVC ischemic pediatric acut.

Mai multe studii recente au demonstrat beneficii semnificative din punct de vedere statistic pentru trombectomie mecanică la pacienții adulți cu acci-

dent vascular cerebral ischemic acut (AIS) consecutiv ocluziei vaselor mari.^{3-4,6-7,13}

La copii însă, majoritatea AIS se datorează arteriopatiei intracraniene, în care trombectomia mecanică este discutabilă din cauza pereților arteriali inflamați și friabili.

În acest context, rolul trombectomiei mecanice la populația pediatrică nu este încă clar stabilit. Bazat pe rapoartele recent publicate, orientările recent actualizate ale American Heart Association sugerează că trombectomia mecanică poate fi luată în considerare la pacienții pediatrici cu AIS provocat de ocluzia vaselor mari.¹⁰

Recent, în 2016,⁸ studiul „Mechanical thrombectomy in pediatric acute ischemic stroke: Clinical outcomes and literature review”, revizuiind datele din literatură, a scos la iveală 22 de cazuri de trombectomie mecanică efectuată cu dispozitive moderne în AIS pediatric, care arată recanalizarea parțială sau completă a vasului în toate cazurile (100%) și rezultat clinic favorabil în 20 de cazuri (91%). Au fost utilizate dispozitive moderne de reperfuzie în fiecare dintre aceste cazuri (catetere de aspirație și stent-retrievers), respectiv stent-retriever Solitaire în 11 cazuri (50%), dispozitiv de aspirație Penumbra în 4 cazuri (18%), iar dispozitivele de trombectomie Capture, Phenox, Revive și Trevo au fost utilizate în numai 1 caz (5%). În 3 cazuri (14%) au fost necesare mai multe dispozitive. Dispozitivul Penumbra (de linia a doua) a fost necesar în fiecare caz.¹⁴

Alte cinci trialuri de control, randomizate (RCT) au arătat beneficiul terapeutic al trombectomiei mecanice la pacienții cu ocluzii vasculare mari acute în circulația anterioară.^{3-4,6-7,13} O meta-analiză centralizată a acestor cinci RCT a arătat faptul că numărul minim necesar pentru a proba eventuale rezultate clinice bune folosind trombectomie mecanică este de aproximativ cinci studii. Constatarea, în comparație cu studiile anterioare negative, este probabil legată de o selecție îmbunătățită a pacienților, de fereastra de timp optimă până la tratament și de eficacitatea dispozitivului.

Nu există date fiabile RCT privind utilizarea tPA intravenoasă sau a trombectomiei mecanice la populația pediatrică, aparent din cauza incidenței scăzute a AIS și a incidenței ridicate a mimărilor de AVC care pot întârzia recunoașterea AIS în ferestrele terapeutice stabilite.¹⁵ A fost încercat un studiu multicentric internațional privind siguranța și studiul posologiei (studiu TIPS) pentru evaluarea utilizării tPA i.v. la copii, care a fost încheiat prematur din cauza înrolării de pacienți total insuficientă.

Datele disponibile privind utilizarea trombectomiei mecanice la populația pediatrică sunt și mai limitate. Ellis și colaboratorii au descris tratamentul endovascular în AIS pediatric și au raportat o rată de recanalizare parțială sau completă de 74% și o rată a

complicațiilor de 29%, deși această revizuire a inclus 20 de cazuri de tromboliză intraarterială și a avut o utilizare relativ scăzută a recuperatoarelor stent moderne sau a cateterelor de aspirație. Literatura referitoare la tratamentul endovascular al AIS pediatric folosind dispozitive moderne este limitată la serii mici de cazuri.

Referitor la timpul necesar până la intervenție la adulți, orientările actuale pentru tratamentul celor cu ocluzie vasculară mare în circulația anterioară pledează pentru un termen de șase ore de la debutul simptomului,¹⁰ alte date sugerând o perioadă de până la opt ore.⁴ Toți pacienții din studiile vizând ocluziile vasculare mari în circulația anterioară au primit tratament în decurs de opt ore.

Ferestrele de timp pentru trombectomie în circulația posterioară nu sunt clar stabilite, deși mulți dintre pacienții descriși aici au suferit trombectomie la peste opt ore de la debut și totuși au avut rezultate clinice bune.

Rata complicațiilor intra- și postprocedură de trombectomie mecanică exclusivă la copii este scăzută.

Ellis și colaboratorii, într-un studiu, au demonstrat doar la un singur pacient cu ICH, 1caz din 11 (9,1%), căruia i s-a efectuat trombectomie mecanică și care a primit, de asemenea, și tPA intraarterial, comparativ cu 7 din 23 de pacienți (30,4%) cărora li s-a administrat intraarterial numai tPA.

Selecția dispozitivului de trombectomie în cazul AIS pediatric poate fi orientată funcție de mai mulți factori. În general, lipsa de tortuozitate vasculară la acești pacienți permite manevrarea ușoară a cateterului și desfășurarea dispozitivelor de trombectomie. Sistemul de aspirație de 0,325 inch, Penumbra, ar putea să se acomodeze mai bine,² la dimensiunea mai mică a vaselor la copii, în intervalul de 2,0-3,0 mm. Dispozitivele de stent-retriever mai mari, dimensionate la 4 mm în diametru pot induce vasospasm sever, în special la pacienții cu vârsta sub 2 ani.¹² Sistemele mai mici, cum ar fi cateterul de reperfuzie Penumbra 3 Max sau stent retriever-ul de 3 mm („Trevo”)⁹ pot fi de ajutor în aceste cazuri. Totuși, au existat situații în care utilizarea stent-retriever-ului supradimensionat, adus la recanalizarea vasului atunci când trecerile inițiale cu dispozitive mai mici au eșuat.

În prezent, în afară de considerentele prezentate, este dificil să se compare în mod direct eficacitatea diferitelor dispozitive de trombectomie din cauza eșantioanelor mici și încrucișarea între dispozitive sau trombolitice.

Limitările studiilor se datorează:

- numărului mic al eșantionului de pacienți, deși acesta reflectă incidența relativ scăzută a AVC ischemic la populația pediatrică;

- evaluării retrospective fără un grup de control, fapt care conferă o tendință de selecție a intervenției endovasculare;

- utilizării studiilor observaționale limitate la serii de cazuri și rapoarte de caz, fapt care permite raportarea părtinitoare și lipsa monitorizării standardizate a imaginilor.

Cu toate acestea, rezultatele preliminare sunt încurajatoare și ar trebui să determine luarea în considerare a trombectomiei la pacienții pediatrici selecțai corespunzător.

Concluzii. Datele din literatură consultate sugerează că trombectomia endovasculară ar putea fi un tratament sigur și eficient pentru ocluzia vaselor mari la populația pediatrică.

Acknowledgment:

This work has been conducted in the Pediatric Clinic Hospital Sibiu, within Research and Telemedicine Center in Neurological Diseases in Children – CEFORATEN proiect (ID 928 SMIS-CSNR 13605) financed by ANCSI with the grant number 432/21.12.2012 thru the Sectoral Operational Programme “Increase of Economic Competitiveness”.

Mulțumiri:

Acest studiu a fost realizat în Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, în cadrul Centrului de Cercetare și Telemedicină în Bolile Neurologice la Copii – proiectul CEFORATEN (ID 928 SMIS-CSNR 13605), grantul cu numărul 432/21.12.2012 finanțat de către ANCSI prin Programul Operațional Sectorial ”Creșterea competitivității Economice”.

Bibliografie

1. Stroke in Childhood. Clinical Guidelines for Diagnosis, Management and Rehabilitation. (2017). Available from: <http://sci-hub.la/http://www.rcpch.ac.uk/stroke-guideline>

2. Bernard TJ, Rivkin MJ, Scholz K ș.a. Emergence of the primary pediatric stroke center: Impact of the thrombolysis in pediatric stroke trial. *Stroke* 2014; 45: 2018-2023

3. Berkhemer OA, Beumer D, Fransen PS ș.a. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20

4. Campbell BC, Kleinig TJ, Mitchell PJ ș.a. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009-1018

5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK ș.a. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-1030

6. Huded V, Chauhan B, Kamath V ș.a. Mechanical thrombectomy using Solitaire in a 6-year-old child. *J VascIntervNeurol* 2015; 8: 13-16

7. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E ș.a. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-2306

8. Madaelil TP, Kansagra AP, Moran C ș.a. Mechanical thrombectomy in pediatric acute ischemic stroke; *IntervNeuro radiol.* 2016; doi: 10.1177/1591019916637342

9. Navia P, Larrea JA, Pardo E ș.a. Initial experience using the 3MAX cerebral reperfusion catheter in the endovascular treatment of acute ischemic stroke of distal arteries. *J Neurointerv Surg.* Epub ahead of print 15 July 2015. DOI: 10.1136/neurintsurg-2015-011798

10. Powers WJ, Biller J, Derdeyn CP ș.a. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020-303

11. Rivkin MJ, deVeber G, Ichord RN ș.a. Thrombolysis in Pediatric Stroke Study. *Stroke* (2015) 46(3):880–5. doi:10.1161/strokeaha.114.008210

12. Savastano L, Gemmete JJ, Pandey AS ș.a. Acute ischemic stroke in a child due to basilar artery occlusion treated successfully with a stent retriever. *J Neurointerv Surg.* 2015. Epub ahead of print 8 July 15. DOI: 10.1136/neurintsurg-2015-011821

13. Saver JL, Bonafe A, Goyal M ș.a. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285-2295

14. Vega RA, Anene-Maidoh TI, Chan JL ș.a. Mechanical thrombectomy for pediatric stroke arising from an atrial myxoma: Case report. *J NeurosurgPediatr* 2015; 15: 301-305

15. Yarbrough CK, Beyer AB, Ong CJ ș.a. Endovascular thrombectomy for anterior circulation stroke: Systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: 3177-3183

Corina Cazan^{1,2}

PATOLOGIA VASCULARĂ SISTEMICĂ CU RISC PENTRU ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII

¹Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină

²Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

SUMMARY

SYSTEMIC VASCULAR DISORDERS AND THE RISK FOR ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN

Keywords: systemic vascular disorders, hypernatremia, pediatric stroke

Stroke is defined as a sudden loss of brain function caused by a decreased cerebral blood flow in affected areas. Stroke is a rare condition in pediatric populations with significant morbidity and an estimated incidence of between 1.3-13/100.000 patients. Pediatric stroke includes 3 different subtypes: acute ischemic stroke, hemorrhagic stroke and cerebral venous sinus thrombosis. The etiology of stroke is multifactorial and includes congenital heart disease considered the major risk factor responsible for nearly 30% of pediatric strokes, thrombotic states, sepsis, vasculitis, meningitis. Systemic vascular disorders leading to pediatric stroke include volume depletion or systemic hypotension and hypernatremic dehydration. Hypernatremic dehydration is common in children, especially during pathological conditions such as infectious gastroenteritis, increase free water loss, inadequate fluid intake, inappropriately reconstituted infant formula and inadequate breast feeding. Neurological sequelae of the cerebral insult consisted of generalized seizures, bilateral motor deficit, aphasia and cognitive deficits. Hemorrhagic encephalopathy is a recognized complication of hypernatremia attributed to excessively rapid rehydration and correction of serum osmolarity. Several studies suggest that inflammation and infectious mechanisms may be involved in the pathogenesis of the arterial ischemic stroke in children. The profile of inflammatory biomarkers in ischemic arterial stroke is essential in diagnosis evaluation and therapeutic involvement.

Accidentul vascular cerebral este definit ca o pierdere bruscă a funcției cerebrale cauzată de un flux sanguin cerebral scăzut în zonele afectate. Accidentul vascular cerebral este o afecțiune rară la vârsta pediatrică, cu morbiditate semnificativă la diferite categorii de vârstă. Incidența este estimată la 1.3-13/100.000 pacienți [4,6].

În perioada perinatală incidența este estimată la 1 din 1.600-5.000 de nașteri cu risc major pentru prematur și cu indice înalt de frecvență pentru atacul ischemic arterial și tromboza de sinus venos cerebral [8].

Rata mortalității este apreciată la 20-40% cu distribuția de 20% pentru accidental vascular ischemic și 30% pentru accidentalul hemoragic, recurența atacului este de 6-15% cu majorarea ratei de mortalitate la această categorie [7].

Accidentul vascular cerebral pediatric include 3 subtipuri: accident vascular cerebral ischemic, accident vascular cerebral hemoragic și tromboza sinusurilor venoase cerebrale. Etiologia ischemică și trombotică a accidentului vascular cerebral este raportată în practica clinică cu rata frecvenței de 67-85%. În perioada perinatală, accidentul vascular cerebral are particularități clinice și fiziopatologice asimilate encefalopatiei hipoxice ischemice cu manifestări nespecifice: apnee, hipotonie, dificultăți de alimentare, convulsii

și iritabilitate [7]. Studiile clinice multicentrice recente, și se citează Studiul Internațional pentru accidentalul vascular cerebral la vârsta pediatrică, raportează determinismul multifactorial și include boala cardiacă congenitală considerată principalul factor de risc responsabil pentru aproape 30% din accidentele pediatriche, arteriopatiile, vasculopatiile, vasculitele (meningita, lupus eritematos sistemic postinfecțios, poliarterita nodoasă, arterita Takayasu, dermatomiozita, boala inflamatorie intestinală, sindromul hemolitic uremic, artrita reumatoidă), afecțiuni hematologice și coagulopatii (hemoglobinopatii, purpura trombocitopenică, trombocitoza, policitemia, coagularea intravasculară diseminată, leucemia, deficiența de vitamină K, consum de contraceptive), boli de metabolism (afecțiuni mitocondriale – sindromul MELAS, aminoaciduria, boala Fabry) și trauma [4,6,7].

În clasificarea afecțiunilor vasculare sistemice acute cu risc major pentru accidentalul vascular cerebral ischemic sunt incluse: febră > 48 ore, sepsis, deshidratarea acută cu colaps hipovolemic, hipotensiunea sistemică, hipernatremia, acidoza, hipoxia, vasculite, meningita acută, otita, sinuzita, mastoidita acută [9].

Date epidemiologice recente se referă la incidența crescută și complicațiile de tipul deshidratării hipernatremice care survin la nou-născutul alimentat natu-

ral inadecvat la 48 ore post-partum [3,5]. Deshidratarea hipernatremică survine ca o complicație în gastroenterita acută infecțioasă de etiologie bacteriană, virală sau parazitară, cu pierdere importantă de apă. Deshidratarea hipernatremică este asociată unui aport inadecvat de lichide, greșeli de alimentație, formulă incorect reconstituită și aport inadecvat de lapte de mamă [3,5,9].

Aportul insuficient în primele zile de viață, la nou-născut alimentat natural, determină scăderea în greutate și persistența icterului neonatal. Scăderea în greutate este acompaniată la nou-născut de deshidratare hipernatremică și complicații majore: insuficiența acută renală, edem cerebral, accident vascular ischemic, hemoragie cerebrală și tromboză de sinus cavernos cu risc pentru creșterea mortalității la nou-născut în stare critică [1,3].

Encefalopatia hemoragică este complicație recunoscută în deshidratarea acută cu hipernatremie care survine în boala diareică acută la sugar. Complicațiile hemoragice sunt atribuite rehidratării excesive pentru refacerea volumului intravascular și intracelular și corecției rapide a hiperosmolarității. Mecanismul hemoragiei constă în leziuni endoteliale induse de hiperosmolaritate la care participă schimburile membranare cu deshidratare intracelulară. În deshidratarea hiperosmolară sunt descrise multiple hemoragii pericapilare, tromboze capilare, hemoragii intraparenchimale și tromboza de sinus venos [4,6,9].

În patogenia accidentului vascular arterial ischemic la copil sunt implicate mecanisme inflamatorii și infecțioase. Factorii de risc infecțioși implicați în etiologie sunt: istoric de infecție cu virus varicelo-zosterian, mycoplasma pneumoniae, enterovirus. Studiile de evaluare a biomarkerilor implicați în patogenia accidentului vascular ischemic sugerează creșterea semnificativă pentru markeri sistemici de activare endotelială și markeri inflamatori – dimeri D, proteina C reactivă, citokine specifice TNF- α , IL-2, IL-6 și IL-8. Cercetări recente susțin conceptul de ADAMTS13 redus, o protează de tip Willebrand Factor (vWF), care corespunde nivelurilor ridicate ale vWF, ca factor de risc pentru accident vascular arterial ischemic. Matrix metaloproteinazele (MMP) sunt endopeptidaze dependente de zinc, care vizează proteinele extracelulare, au un rol important în patogenia proceselor inflamatorii neurologice. Nivelul crescut este identificat în lichidul cefalorahidian și plasmă în relație cu activarea citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IL-1beta) și distrugerea structurii proteice mielinice. Ipoteza studiilor susține că pacienții la vârsta pediatrică prezintă o marcată reacție inflamatorie post-accident vascular

cerebral ischemic arterial posibil a fi cuantificată prin biomarkeri specifici, inclusiv MMP [2].

Concluzii. Accidentul vascular cerebral la vârsta pediatrică înregistrează o incidență în creștere cu risc major în perioada perinatală. Etiologia multifactorială include patologia vasculară sistemică, deshidratarea hipernatremică, hipotensiunea sistemică, acidoză, hipoxia, sepsis, vasculite. Profilul pentru biomarkeri inflamatori în accidentul vascular ischemic este esențial pentru diagnostic și decizia terapeutică.

Mulțumiri:

Acest studiu a fost realizat în Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, în cadrul Centrului de Cercetare și Telemedicină în Bolile Neurologice la Copii – proiectul CEFORATEN (ID 928 SMIS-CSNR 13605), grantul cu numărul 432/21.12.2012 finanțat de către ANCSI prin Programul Operațional Sectorial ”Creșterea competitivității Economice”.

Bibliografie

1. Boskabadi H et al. Evaluation of Sodium in Jaundice Infants, International Journal of Pediatrics, Vol.3, N.3-1, Serial No.17, May 2015
2. Buerki SE, Grandgirard D, Datta AN, Hackenberg A, Martin F. Inflammatory markers in pediatric stroke: an attempt to better understanding the pathophysiology, European Journal of Paediatric Neurology, 2016 Mar; 20(2): 252-260
3. Gomes SM, Fernandes CA, Ramos H, Fernandes E, Santos M. Breastfeeding-associated hypernatraemic dehydration, Einstein. 2009; 7(2 Pt 1): 206-10
4. Kluckaa Jozef, Petr Stouraca, Roman Stoudeka. Ischemic stroke in paediatrics – narrative review of the literature and two cases, Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016; 160:XX
5. Lindner G, Funk G. Hypernatremia in critically ill patients. J Crit Care 2013; 28(2): 216.e11-20
6. Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. Pediatric Neurology, 2016; 56: 8-17. doi:10.1016
7. Rosa M. et al. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues, Italian Journal of Pediatrics, 41:95, 2015
8. Sachdeva Anupam, Dutta AK, Rana KS. Stroke in Children. Advances in Pediatrics. Chapter 126, p. 1054, 2012
9. Salih MA. et al. Stroke from systemic vascular disorders in Saudi children. The devastating role of hypernatremic dehydration, Saudi Med J 2006; Vol. 27 Supplement 1: S97-S102.

Nadejda Lupușor^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}, Cornelia Calcîi^{1,2}, Mariana Sprincean^{1,2}, Svetlana Hadjiu^{1,2}

ASPECTE MEDICO-SOCIALE ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL LA COPII

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS IN STROKE IN CHILDREN

Keywords: stroke, children, paediatric stroke, stroke outcome, neurological impairment, social participation

Pediatric stroke is associated with significant morbidity and mortality for children around the world. The long-term outcomes of this pathology results in major motor disorders, cognitive impairment, epilepsy, and social integration disorders. These disorders are a major cause of acquired disability in childhood and significantly influence the quality of life of these children and their families. Although survival in stroke is a key indicator, its medical-social peculiarities are an important feature for children and provide information on how stroke complications affect the child and its ability to function at home, at school, and in community environment.

РЕЗЮМЕ

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: инсульт, дети, педиатрический инсульт, последствия инсульта, неврологические нарушения, социальное участие

Педиатрический инсульт связан со значительной заболеваемостью и смертностью среди детей во всем мире. В конечном счете, эта патология приводит к серьезным двигательным расстройствам, когнитивным расстройствам, эпилепсии и нарушениям социальной интеграции. Эти расстройства являются основной причиной инвалидности, приобретенной в детстве, и существенно влияют на жизнь этих детей и их семей. Хотя выживаемость при инсульте является ключевым показателем, ее медико-социальные характеристики являются важной функцией для детей и предоставляют информацию о том, как осложнения инсульта влияют на ребенка и его способность функционировать в домашних условиях, в школе и в сообществе.

Introducere. Accidentul vascular cerebral (AVC) pediatric constituie o problemă majoră de sănătate, fiind asociat cu morbiditate și mortalitate semnificativă pentru copiii din întreaga lume [8]. Incidența anuală a AVC-ului la copii variază de la 1,3 la 13 la 100 000 de copii (cu vârsta între 29 zile și 18 ani) și aproximativ de 1 la 4000 de nou-născuți vii, cu tendință de creștere în ultimele decenii [8]. Deoarece reprezintă o cauză majoră a invalidității dobândite în copilărie, impactul AVC-ului asupra copilului și familiei acestuia este substanțial (tab.1). Pe termen lung această patologie are drept consecințe tulburări motorii majore, cel mai des hemiplegie, tulburări cognitive, epilepsie și tulburări de integrare socială.

Concluziile unui studiu efectuat pe copiii ce au suportat AVC, în cadrul căruia au fost urmăriți acești copii de la debutul AVC și până la 1-15 ani (în medie 7 ani), a fost că numai 2 copii (10%) din cei 20 studiați s-au recuperat complet, 5 din ei au prezentat pe termen lung tulburări ușoare, 6 copii- tulburări moderate, 3 copii-

handicapuri severe și 2 copii au decedat. La fel, rezultatele acestui studiu au arătat că 55% din copii au prezentat tulburări neurologice și neuropsihologice [11].

Tabelul 1.

Consecințele AVC-ului la copii [10]

Accidentul vascular cerebral la copii	
Mortalitatea	0,2-15%
Recurența AVC	14-30%
Recuperare completă	20-30%
Dizabilități severe	20-30%
Epilepsie	15%
Reducerea calității vieții	50%

Într-un alt studiu efectuat pe un lot de 33 de copii cu AVC care au fost urmăriți timp de 2 ani, două treimi dintre copii au prezentat probleme neurologice reziduale, pe când Nasiri și colab. au relatat recuperarea completă la 45% din cei 123 de copii cu AVC studiați [10].

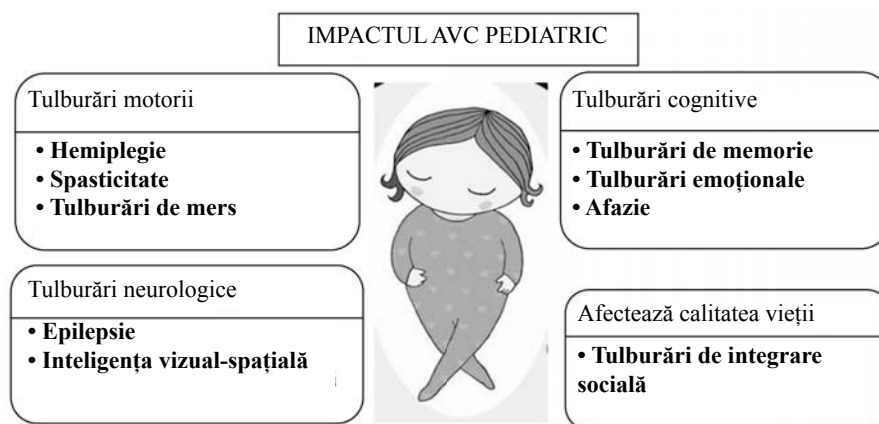


Fig.1. Consecințele pe termen lung ale AVC-ului

Consecințele pe termen lung ale AVC-ului la copil (fig.1) sunt diverse, fiind influențate, în special, de vârsta copilului la care a debutat acesta, la fel și de zona creierului care a fost afectată.

Tulburări motorii

Deficitul motor este simptomul cel mai frecvent al AVC-ului, în special la copiii mai mari, și rămâne a fi una din dizabilitățile cele mai frecvente, cu impact semnificativ asupra independenței pacienților pentru activitățile de bază în viața de zi cu zi, precum și asupra integrării sociale. Studiile recente au raportat că mai mult de jumătate dintre copiii care au suportat AVC prezintă tulburări motorii reziduale, în special de tip hemiplegie, care afectează activitățile și independența copilului [12].

Deficitele motorii pot varia pe parcursul dezvoltării copilului deoarece reprezintă o integrare complexă între factorii pur motori (așa ca slăbiciunea, distonia, spasticitatea, complicațiile ortopedice), dezvoltarea motorie în timpul copilăriei și influența factorilor comportamentali [1].

Într-un studiu cu 37 de copii care au suportat AVC, 15 copii au avut hemipareză, de severitate variată, și un copil a dezvoltat paraplegie [10].

Conform unor studii recente, AVC-ul constituie principala cauză a paraliziei cerebrale unilaterale la copiii născuți la termen [10], astfel că Chambriet și al. au găsit că paralizia cerebrală unilaterală, la 30% din copiii incluși în studiu era provocată de AVC ischemic neonatal [6].

Prognosticul consecințelor motorii după un AVC depinde și de vârsta copilului când a survenit acesta, astfel că AVC la un copil născut prematur crește riscul paraliziei cerebrale de 2 ori față de un copil născut la termen. De asemenea după un AVC la copiii născuți prematur, jumătate din ei vor prezenta paralizie cerebrală, dezvoltând forma unilaterală, iar altă jumătate forma bilaterală, în timp ce la copiii născuți la termen cu paralizie cerebrală cauzat de un AVC, 94% din copii vor avea forma unilaterală, și doar 6% bilaterală [6].

Tulburări neurologice/cognitive

Comparativ cu adulții, copiii afectați de AVC prezintă un risc mai mare pentru epilepsie. Rata convulsiilor în perioada precoce după AVC este raportată în diferite studii ca fiind de 25-58%, iar epilepsia secundară AVC-ului de 20-25%. Convulsiile precoce au fost un factor predictor al epilepsiei secundare [7].

Dintre alte tulburări neurologice depistate la acești pacienți face parte și compromiterea inteligenței vizuale spațiale, care reprezintă abilitatea copilului de a percepe vizual ceea ce-l înconjoară și de a vedea cu precizie forme și structuri.

În timp ce deficitele motorii sunt ușor de observat, **deficitele cognitive** sunt mult mai subtile și devin evidente odată cu integrarea la grădiniță sau școală, când copilul este solicitat din punct de vedere cognitiv.

Cele mai afectate domenii sunt cele ale limbajului, atenției, memoria și tulburările emoționale [9]. Unele cercetări recente relatează că majoritatea copiilor după un AVC prezintă tulburări cognitive, tulburări emoționale și de comportament care influențează în mod semnificativ calitatea vieții acestor copii. Astfel, un studiu efectuat de o echipă de cercetători din Germania a raportat că 59% din copiii cu AVC au dezvoltat tulburări psihiatrice, comparativ cu doar 14 % din copiii din lotul de control cu boli cronice. Alte studii au raportat, de asemenea, la pacienții cu AVC dificultăți de învățare și atenție, anxietate, impulsivitate în proporție de 50% și tulburări emoționale de 25% [2,3]. La rândul lor Pavlovic și colab. efectuând un studiu pe copii care au suportat AVC au evidențiat tulburări neuropsihologice la 75 % din ei [11].

Există o serie de factori care determină impactul AVC asupra copilului în ceea ce privește performanțele neuropsihologice, și anume: vârsta copilului la debutul AVC-ului, sediul leziunii și tipul AVC-ului.

Vârsta

Conform mai multor studii efectuate în mai multe țări (Anderson et al., 2010; Block și colab., 1999; Lansing și colab., 2004; Max, Bruce, Keatley și Delis, 2010), vârsta mai mică la debutul AVC-ului este un

factor de risc pentru tulburările cognitive [5]. Pavlovic și colab. consideră că vârsta mai mică la debutul AVC-ului este unul din predictorii pentru un prognostic mai puțin favorabil, iar cei care au suferit un AVC în perioada medie a copilăriei au avut cel mai bun prognostic. Aceleași rezultate le-au raportat și Allman & Scott, 2013, Everts și colab., 2008, Jacobs, Harvey și Anderson, 2007 [5].

Sediul leziunii

În ceea ce privește sediul leziunii AVC-ului, s-a constatat că leziunile combinate corticale și subcorticale s-au dovedit a fi cele mai nefavorabile din punctul de vedere al tulburărilor cognitive, în timp ce accidentul din regiunea corticală are un rezultat cognitiv mai slab decât accidentul din regiunea subcorticală (Steinlin și colab., 2004). De Schryver L.M. și colab. au raportat rezultate conform cărora tulburările cognitive mai severe s-au întâlnit la copiii cu leziuni mai mari care au implicat regiuni funcționale importante ale cortexului [9].

Alte studii ce au analizat complicațiile pe termen lung ale AVC la copii au stabilit că există o relație între leziunile putamenului ventral, cortexului prefrontal medial și prezența Sindromului de Hiperactivitate și Deficit de Atenție [2].

Tipul AVC (ischemic vs hemoragic)

Rolul potențial al tipului de AVC asupra consecințelor neurologice pe termen lung nu este clar stabilit, cu toate că sunt studii care demonstrează că tulburările neurologice sunt mai mari în cazul unei ischemii decât al unei hemoragii [5].

Tulburări ale competențelor sociale

Competențele sociale cuprind mai multe capacități ale copilului de a interacționa cu lumea socială. Problemele psihosociale sunt unele dintre cele mai persistente și dezolante probleme raportate de către familiile copilului cu leziuni cerebrale [4]. Competențele sociale slabe, care pot rezulta în urma unui AVC, poate duce la izolare socială, la reducerea stimei de sine și chiar la boli psihice, comportament antisocial și criminal [7].

Există studii care demonstrează că după AVC, copiii experimentează schimbări în relația de prietenie cu colegii, sprijin social scăzut din partea colegilor și abilități de integrare și participare socială mai scăzute [7].

Unele studii nu au găsit asocieri între vârsta de debut a AVC-ului și tulburările sociale, în timp ce altele au raportat rate mai mari de tulburări psihosociale la copiii care au suportat un AVC perinatal [3].

De asemenea, studiile care au măsurat volumul AVC și au evaluat factorii predictorii pentru consecin-

țele AVC au relatat că volumul mai mare a prezis abilități sociale mai slabe [7].

Concluzii.

Deși prognosticul AVC pediatric este mai bun decât cel în cazul adulților, tulburările neurologice, așa ca epilepsia, tulburările cognitive și de integrare socială pe termen lung, influențează semnificativ calitatea vieții acestor copii. Ar fi necesară o monitorizare detaliată pe termen lung a consecințelor AVC-ului la copii. Această analiză ar determina nevoile copilului pentru suportul fizic, psihologic și social și ar reprezenta o evaluare pentru managementul individual de reabilitare după un AVC suportat în copilărie.

Bibliografie

1. deVeber G., Adam K. *Life After Perinatal Stroke*. Stroke 2013; 44:3265-3271.
2. Everts R., Pavlovic J. et al. *Cognitive Functioning, Behavior, and Quality of Life After Stroke in Childhood*. Child Neuropsychology 2008;14(4):323-338.
3. Greenham M., Anderson V. and al. *Early predictors of psychosocial functioning 5 years after paediatric stroke*. Developmental Medicine & Child Neurology 2017;59:1034-1041.
4. Greenham M. et al. *Psychosocial Function in First Year Poststroke*. Developmental Medicine & Child Neurology 2017;59:1027-1033.
5. Jacomb I., Porter M. et al. *Cognitive outcomes of pediatric stroke*. Child Neuropsychology 2016;24(3):287-303.
6. Kirton G. A. *Cerebral palsy secondary to perinatal ischemic stroke*. Clin Perinatol. 2006;33(2):367-86.
7. Lo W., Gordon A. et al. *Social competence following neonatal and childhood stroke*. International Journal of Stroke 2014(9):1037-1044.
8. Mallick A.A., O'Callaghan F.J.K. *The epidemiology of childhood stroke*. Eur J Paediatr Neurol 2010;14:197-205.
9. Max, J. E., Mathews, K. et al. *Psychiatric disorders after childhood stroke*. Journal of the American Academy Child Adolescence Psychiatry 2002;41(5):555-562.
10. Nasiri J., Ariyana A. et al. *Neurological outcome after arterial ischemic stroke in children*. Adv Biomed Res 2016;5:107.
11. Pavlovic, J., Kaufmann, F. et al. *Neuropsychological problems after paediatric stroke: Two year follow-up of Swiss children*. Neuropediatrics 2006;37(1):13-19.
12. Yvon E. *Long-term motor, functional, and academic outcome following childhood ischemic and hemorrhagic stroke: A large rehabilitation center based retrospective study*. Dev Neurorehabil 2016;14:1-8.

Ana Guragata, Ala Donos, Ala Jivalcovschi, Tatiana Casâmov
MALNUTRIȚIA LA COPIL - CORELAȚII CLINICE ȘI SCORUL Z
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
IMSP Institutul Mamei și Copilului,
Clinica „Em. Coșaga”, secția pediatrie, boli metabolice, malnutriție și reanimare

SUMMARY

MALNUTRITION IN CHILD-CLINICAL CORELATION AND Z SCORE

Keyword: Malnutrition, child, Z score.

Introduction: *Malnutrition is a chronic nutrition disorder caused by insufficient energy and protein intake.*

Objective of the study: *Identify the most common causes that led to malnutrition and calculate the Z weight score for baby length aged 0-2 years .*

Materials and methods: *The prospective study involved 50 children aged between 0 and 2 years admitted to the Institute of Mother and Child, Clinic „Em. Coșaga” pediatric department, metabolic diseases and malnutrition.*

Results: *The most common causes of malnutrition in the children are gastrointestinal tract diseases, errors due to the early transfer of children to an artificial or mixed diet. Calculation of Z weight score for baby length aged 0-2 years has made it possible to assess the degree of malnutrition.*

РЕЗЮМЕ

МАЛЬНУТРИЦИЯ У РЕБЕНКА- КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ И Z- СКОР

Ключевые слова: дети, мальнурития, Z-скор.

Актуальность: *Мальнурития это хроническое нарушение питания вследствие недостаточного приема белка и энергии.*

Цель исследования: *Выявить более частые причины ведущие к мальнуритии и вычислять Z скор вес соответственно длины ребенка для определения степени.*

Материалы и методы: *Проспективное исследование включило 50 детей с мальнуритией в возрасте от 0 до 2 лет поступивших на лечение в Институт Матери и Ребенка, Клинику „Em. Coșaga”, отделение педиатрии, метаболических заболеваний и мальнуритии.*

Результаты: *Наиболее частыми причинами мальнуритии у детей были заболевания желудочно-кишечного тракта и ранний перевод на смешанное и искусственное вскармливание. Вычисление Z- скоры вес соответственно длины ребенка позволило уточнить степень мальнуритии.*

Introducere. Malnutriția este o tulburare cronică de nutriție, cauzată de insuficiența aportului energetic și proteic.

Conform datelor OMS, diagnozele dominante ale mortalității infantile sunt infecțiile respiratorii acute, bolile diareice și factorii perinatali în egală măsură (≈19%). La fiecare al doilea copil decedat în urma acestor patologii, a fost diagnosticată malnutriția.

Actualitatea temei. Malnutriția este o problemă de sănătate publică, din perspectiva mortalității, precum și din punctul de vedere al deficienței psihologice, adaptaționale și, uneori, organice, care se poate manifesta în timp, la copiii cu tulburări ale stării de nutriție [2].

Malnutriția severă constituie o cauză indirectă de deces la sugari, iar în asociere cu alte afecțiuni

poate să constituie mai mult de 50% din decesele sub 5 ani [1].

Datele furnizate privind decesele în rândul copiilor ce suferă de malnutriție, vorbesc despre actualitatea problemei.

Scopul lucrării. Analiza corelației clinice în malnutriție, diagnosticul gradului de manifestare, luând în considerare scorul Z.

Obiectivele cercetării

1. Identificarea celor mai frecvente cauze ce au dus la malnutriție.
2. Evidențierea erorilor frecvente în alimentația copiilor cu malnutriție.
3. Calcularea scorului Z greutate pentru lungime pentru copii cu vârsta de 0-2ani.

Materiale și metode. Studiul efectuat se bazează pe o analiză retrospectivă a datelor clinice și paracli-

nice ale 50 copii cu malnutriție, care s-au aflat la tratament în Spitalul Clinic Republican de Copii „Em. Coțaga” în perioada anilor 2015 - 2016.

Fiecare caz a fost analizat în conformitate cu următorul protocol clinic:

1. Date generale: nume, prenume, anul nașterii, gen.

2. Diagnoza, data internării și data externării, nr. de zile-pat petrecute în staționar

3. Acuzele la internare: lipsa poftei de mâncare, refuzul mâncării, vomă, scaun frecvent, capricios, copil neliniștit, hipodinamie, tuse.

4. Anamneza vieții copilului de vârstă fragedă: de la a căta sarcină este născut, evoluția gravidității, greutatea la naștere, maladiile suferite.

5. Tipul de alimentație: naturală, artificială, mixtă.

6. Datele examenului obiectiv: starea pacientului (satisfăcătoare, de gravitate medie, gravă, foarte gravă), vârsta, greutatea la naștere, greutatea la internare, indicii antropometrici, statutul obiectiv al organelor și sistemelor.

7. Examen paraclinice:

- analiza generală a sângelui: nr.de eritrocite, hemoglobina, leucocite, viteza de sedimentare a hematiilor;

- analiza biochimică a sângelui: ALAT, ASAT, proteina generală, glicemia, calciu;

- radiografia cutiei toracice.

- examenul ultrasonografic al organelor interne (ficat, pancreas, rinichi, splină).

8. Analiza stării nutriționale cu calcularea scorului Z și prezentarea graficelor personalizate.

Pentru analiza statutului nutritiv al copiilor studiați a fost utilizat software-ul «WHO Anthro» (Software-ul WHO Anthro pentru calculatoarele personale, versiunea 3, 2009: un program pentru aprecierea înălțimii și dezvoltării copiilor în lumea întreagă. Geneva: WHO, 2009. <http://www.who.int/childgrowth/software/ru/>).

Acest program pentru calculator este proiectat pentru analiza rezultatelor cercetării în domeniul nutriției copiilor.

Datele antropometrice au fost introduse în modulele „Notă individuală” și „Analiza stării nutriționale”, rezultatele au fost prelucrate în concordanță cu standardele OMS (există, de asemenea, valori etalon CNMS) și prezentate sub forma unor grafice.

Rezultate și discuții. Studiul dat a inclus 2 etape: la prima etapă a constat în aprecierea individuală a copiilor cu malnutriție. S-au luat în calcul următoarele date:

1. Analiza datelor generale și datelor anamnestice

2. Aprecierea datelor clinice și paraclinice, durata tratamentului

3. Sinteza analizei individuale a datelor obiective a copiilor cu malnutriție

Analiza datelor generale și anamnestice

Studiul a inclus 50 copii cu malnutriție cu vârstă medie de 10 ± 7 , 3 luni. Conform vârstei două treimi

din copii aveau sub 1 an, inclusiv 17 copii sub 6 luni și 16 între 6 și 12 luni. Din categoria de vârstă până la 2 ani făceau parte 17 copii.

Durata tratamentului în staționar, la majoritatea copiilor (25 copii), a constituit 14 zile, 12 copii au fost internați pentru 4-5 săptămâni, 13 au fost externați în termene de până la 7 zile. Copiii cu durata cea mai mică a aflării în staționar au suferit de insuficiență de lactază, fapt ce a permis să fie înlăturată cauza malnutriției în termene mai restrânse.

Din numărul total de copii cu malnutriție, 6 copii au fost prematuri, iar restul cu masa la naștere în jurul a 3000 g. Marea majoritate a copiilor (47) erau la prima internare în IMSP IMC Clinica „Emilian Coțaga”.

Menționăm că au fost incluse în studiu doar cazurile cu malnutriție de gradele II și III. În calitate de diagnostic de bază, malnutriția a fost stabilită la 1/3 dintre copii. La majoritatea copiilor (52 %), malnutriția s-a dezvoltat drept complicație a bolii de bază. Ca patologie concomitentă, malnutriția a fost diagnosticată la 24% de copii cu

afectarea sistemului respirator, în 60% cazuri (IRVA – 10 copii, pneumonie – 20 copii). Au fost constatate cazuri unice de patologie a SNC (microcefalie, encefalopatie, sindromul hiperexcitabilității SNC). Dereglări funcționale ale organelor tractului digestiv, au fost atestate la 8 copii. Procese inflamatorii ale tractului gastrointestinal la diferite nivele (esofag, stomac, intestin subțire și gros) au fost diagnosticate la 5 copii. Cu aceeași frecvență, au fost diagnosticate defecte înăscute ale organelor digestive (sindromul LED, palatoschizis, sindromul Pierre-Robin). Afecțiunile organelor tractului urogenital, au constituit 8% din cazuri. La 25% de copii, s-a depistat anemie fiero-deficitară, iar trei copii prezentau cardiopatie congenitală. În 10% cazuri, s-au diagnosticat anomalii congenitale rare, ca hemangiomul, timomul, hipotiroidia.

Din anamneză, s-a stabilit că doar 9 (18%) copii au beneficiat de alimentație naturală: la alimentație artificială se aflau 18 (36%) copii, dintre care 11 (22%) copii erau hrăniți cu amestecuri adaptate- PreNAN, NAN fără lactoză, Nestogen, iar 7 (14%) copii cu formule neadaptate (lapte de vaci); alimentație mixtă cu formule Nestogen, Hipp, Belact au primit 15 (30%) copii. Predominarea pastelor făinoase în alimentație la 9 copii (18%) a fost cauza malnutriției cu intoleranță la gluten.

În secția de malnutriție 40% copii au urmat alimentația mixtă cu formulele PreNAN, NAN fără lactoză. Alimentație artificială au primit 30 (60%) copii, cu formule menționate, utilizându-se suplimentar Hipp, Belact.

După criteriul rangul nașterii, 50% din copiii studiați proveneau din prima sarcină, 25% din a doua și alți 25% din a treia sarcină sau mai mult. Cu aceeași frecvență s-a atestat atât sarcina normală cât și cea patologică. Conform datelor privind patologia sarcinii, a prevalat anemia (26%), cote a câte 8% au constituit pie-

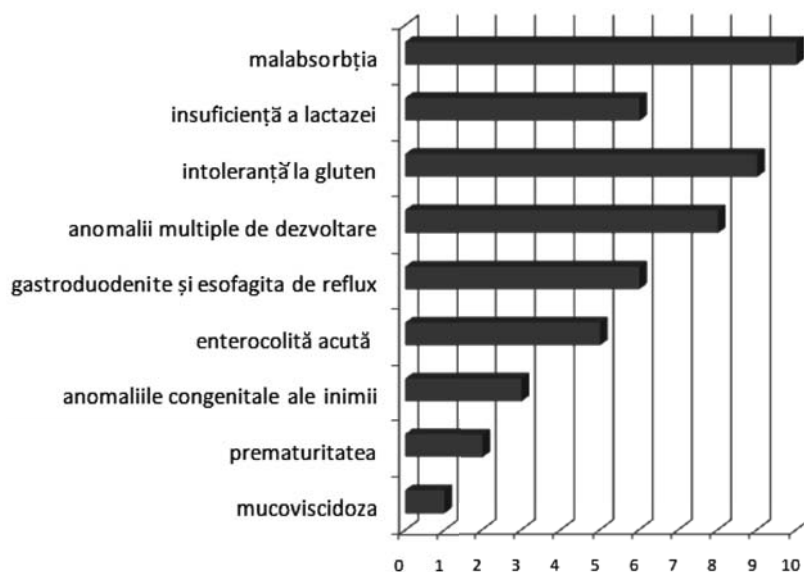


Fig. 1 Cauzele malnutriției la copiii studiați.

lonefrita, preeclampsia și iminența de avort. Operația cezariană s-a atestat la 7 femei, precum și cazuri unice de preeclampsie, iminență de naștere prematură, fibrom uterin, hipotensiune arterială, infecții respiratorii acute.

Dezvoltarea malnutriției exogene, ca urmare a gastroduodenitei sau a enterocolitei acute s-a diagnosticat la 24% de copii; ca urmare a malformațiilor multiple de dezvoltare (hemangiom masiv, sindromul Pierre-Robin, fistulă traheo-esofagiană)- câte 2 cazuri din fiecare patologie menționată. Prezența factorilor endogeni în malnutriție s-a stabilit la 18% din copii; factorii alimentari (formule lactate neadaptate, produse făinoase în exces, intoleranță la lactoză) s-au decelat la 58% din copii.

La jumătate din copiii cu malnutriție, primele semne ale bolii au fost voma și diareea. La $\frac{1}{4}$ din copii, maladia a debutat cu IRVA sau bronhopneumonie. Tratament în condiții de ambulator au primit 30% din copii, dintre care la 3 li s-au administrat antibiotice, iar celorlalți - tratament simptomatic.

Cercetările au evidențiat că 60% copii au fost internați în stare gravă și foarte gravă, ceilalți 40% copii au fost spitalizați în stare de gravitate medie.

La internare 66% din copii au avut semne evidente de malnutriție. La 22% au fost identificate obiectiv simptome catarale cu modificări patologice în pulmoni sau sindrom obstructiv. Semnele de deshidratare au fost prezente la 40% din copii. Flatulența s-a remarcat la 26 din cei 50 copii tratați. 40% copii au avut hepatomegalie moderată, la un copil splenomegalie. În timpul spitalizării, s-a atestat vomă și diaree în proporții egale- 24%.

Analiza datelor paraclinice a copiilor studiați cu malnutriție

Deregări hematologice sub formă de anemie de diferit grad au prezentat 40% din copii, anemie moderată fiind atestată la 11 copii, anemie ușoară la 8.

De asemenea la 40 % copii s-a depistat o creștere a VSH-ului (mai mult de 10 -15 mm/h), valori înalte ale VSH (mai mult de 30 mm/h) la 6 copii. Leucocitoza a fost identificată în analiza sângelui la $\frac{1}{3}$ din copii.

Aproximativ în aceeași proporție s-a constatat creșterea transaminazelor și hipoproteinemia. Hipoglicemia s-a stabilit la 11 din cei 50 de copii. Concentrația fosfatazei alcaline și GTP-ul au fost crescute la 4 copii. Tulburări electrolitice au fost depistate la 44% din copii, o treime din pacienți aveau scăzut nivelul calciului, la 5 copii s-a identificat o creștere a concentrației potasiului în sânge.

În coprocitogramă la o treime din copii leucocitele erau în număr de 2-10 în câmpul de vedere, la 5 copii numărul de leucocite a fost mai mare de 10-20. Eritrocite unice în analiza scaunului s-au identificat la 20% dintre pacienți.

Coprocultura a relevat o creștere a florei condiționat patogene (*Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonia*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter agglomerans*) la un sfert dintre copii, la trei copii s-au identificat stafilococi.

Examen radiologic a fost efectuat unui număr de 23 copii. Semne de pneumonie au fost detectate la 26% dintre pacienți, de bronșită la 16%. Creșterea indicelui cardio-toracic pe radiofotografie s-a observat la 30% din copii, cu timus reacție la 14% dintre pacienți.

Examenul ecografic a identificat: semne de hepatomegalie la o treime din copii; semne de pancreatită la 41 copii; extinderea și deformarea sistemului bazineto-caliceal renal la 56% din copiii investigați.

Studiul ECG realizat la 26(52%) copii a constatat următoarele: tulburări de repolarizare miocardică (42%), bloc de ram drept incomplet al fascicului Hiss (20%).

Studiul EcHO-cardiografic cu Doppler s-a efectuat

la 11 pacienți. EcHO-semne ale stenozei arterei pulmonare au fost constatate la 8%, prezența coardei false la 8%, insuficiență mitrală sau aortică gr.I-II la 6%.

Terapie intensivă au urmat 21 de copii, durata tratamentului fiind în medie de 4,5 zile. Alimentație dietetică (NAN fără lactoză), sau ALFARE au primit 11 copii, nutriție parenterală - 10 copii, în perioada aflării în secția de terapie intensivă.

Rezultate și discuții. Etapa dată a inclus o analiză a datelor studiului antropometric, în conformitate cu normele OMS, în care s-a calculat scorul Z în evaluarea malnutriției la copii.

Datele antropometrice ale fiecărui copil au fost prelucrate cu suportul programului WHO Anthro, obținând scorul Z și graficele de dezvoltare a copiilor. Am folosit imagini grafice pentru o vizualizare optimă a dezvoltării fizice a copilului pe curbe normative standard.

Graficul individual al statutului nutrițional indică cât de aproape este masa corporală la lungime / înălțime în grupul general studiat, de distribuția normală.

Vedem că Z-scorurile copiilor luați în studiu sunt deplasate spre stânga de-a lungul axei absciselor raportată la curba normativă (fig.2). Din graficele prezentate mai putem concluziona faptul că grupul copiilor selectați pentru studiu a fost ales corect.

La etapa următoare a cercetării, în funcție de rezultatele obținute în cursul "Evaluării individuale", am divizat copiii în două grupuri după gradul malnutriției. În primul grup au fost incluși copiii al căror scorul Z făcea parte din diapazonul $-3 \leq Z < -2$ DS (DS – Deviația standard), prin urmare cu hipotrofie de gradul II. Numărul lor a fost de 24. În al doilea grup, având scorul Z mai mic de - 3 DS ($Z < -3$ DS), au fost incluși 26 de copii cu gradul III de malnutriție.

Vârsta medie a copiilor din primul grup a fost egală cu $10,5 \pm 7,3$ luni, din al doilea grup - $9,4 \pm 7,6$ luni, diferență statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). Printre copiii studiați au fost 36 (72%) fete și 14 (28%) băieți, inclusiv în primul grup 20 fete și 4 băieți, în al doilea - 16 fete și 10 băieți.

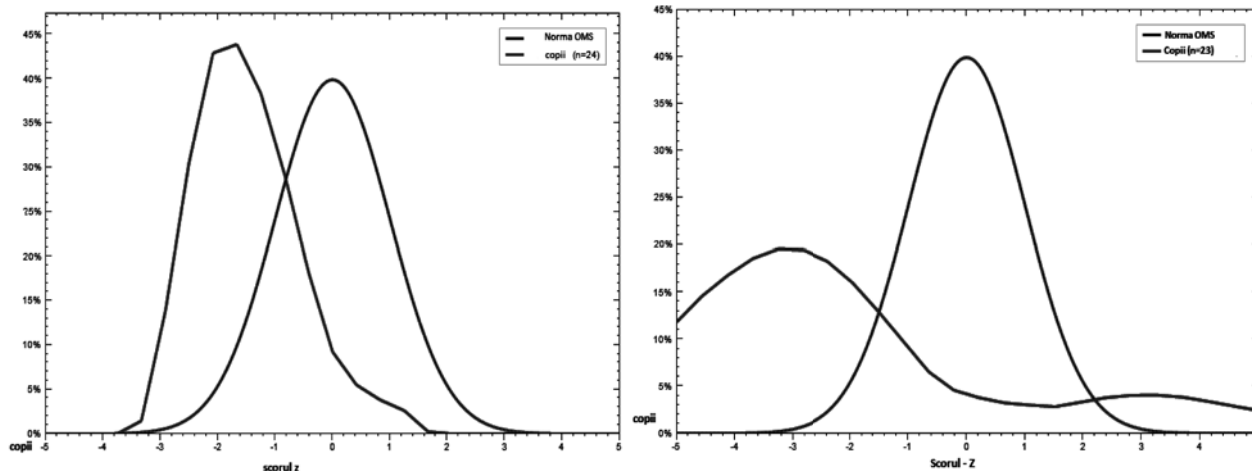


Fig. 2. Starea nutrițională a copiilor din primul și al doilea grup după indicatorul greutatea raportată la lungime.

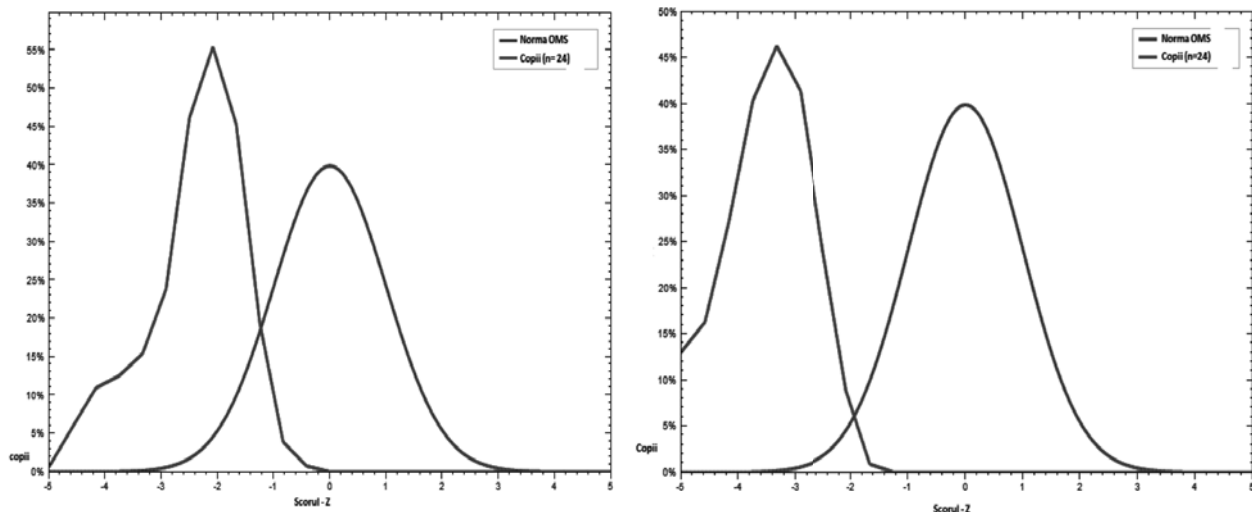


Fig. 3. Starea nutrițională a copiilor din ambele grupuri după indicatorul masa corporală raportată la vârstă.

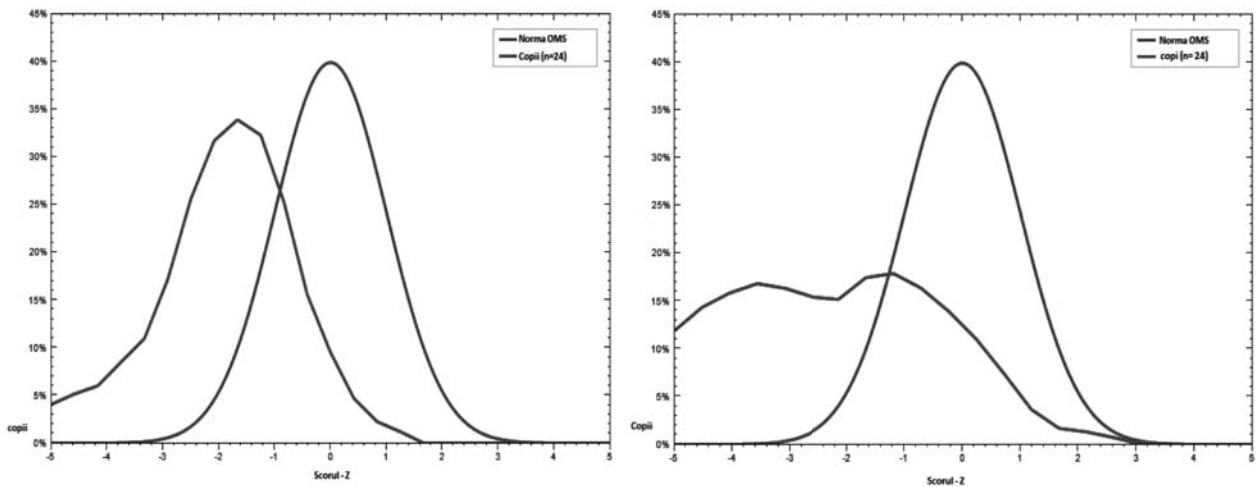


Fig. 4. Starea nutrițională a copiilor din primul și al doilea grup după indicatorul lungimea corpului raportată la vârstă.

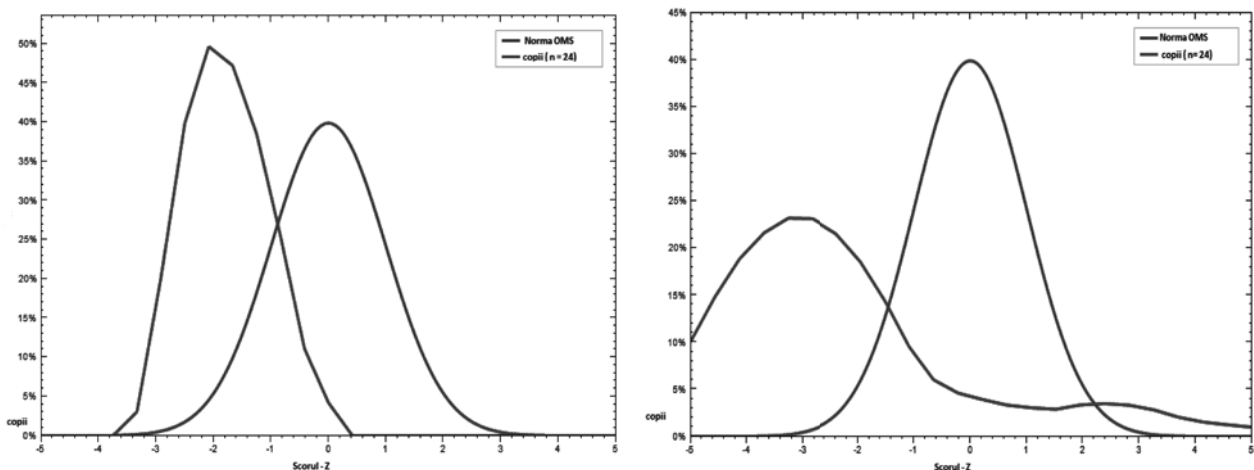


Fig. 5. Starea nutrițională a copiilor din primul și al doilea grup după indicatorul IMC raportat la vârstă.

Rezumând datele antropometrice ale analizei individuale a copiilor din fiecare grup, am obținut următoarele grafice, care demonstrează în mod clar, repartizarea grupurilor de copii în raport cu curba normativă: cu cât e mai mare gradul de malnutriție, cu atât e mai deplasată spre stânga curba stării de nutriție.

Comparând durata tratamentului copiilor incluși în studiu, am constatat că durata medie de spitalizare, în primul grup a fost de $7,75 \pm 2,77$ zile, iar în al doilea de $16,07 \pm 1,09$ zile ($p < 0,01$). Prin urmare, cu cât e mai mare gradul de malnutriție, cu atât e mai complicat și îndelungat tratamentul.

Analiza indicilor sângelui periferic, a relevat că odată cu creșterea severității malnutriției sporește gradul de severitate al anemiei, fapt ce poate indica un sindrom de malabsorbție secundar la nivelul tractului digestiv, iar tulburările de absorbție a microelementelor duc la scăderea hemopoiezei.

Leucocitoza în primul grup a constituit 20,8%, iar

în al doilea – 15,4%, ceea ce poate fi argumentat de micșorarea răspunsului imun în malnutriția severă. Accelerarea VSH a fost identificată la fiecare al treilea copil din primul grup și la fiecare al doilea din grupul doi. Modificările mai evidente ale VSH-ului la copiii cu malnutriție de gradul III pot fi explicate prin durata bolii și prezența bolilor concomitente.

Analiza statutului metabolic al copiilor a evidențiat creșterea activității transaminazelor plasmatice de 1,5 ori mai frecvent la copiii din al doilea grup. Disproteinemia cu reducerea proteinei totale s-au observat cu o frecvență egală în ambele grupuri. Hipoglicemia a fost de 2,5 ori mai frecventă la copiii cu malnutriție severă. Reducerea nivelului calciului în plasma sanguină în ambele grupuri s-a atestat cu aceeași frecvență. Astfel, gradul tulburărilor metabolice este în concordanță cu gradul de malnutriție.

În cadrul cercetării, am evaluat prevalența și structura modificărilor existente a organelor interne:

pneumonia, potrivit datelor studiului radiologic, a fost de 2 ori mai frecventă în al doilea grup de copii cu malnutriție severă. Hepatomegalia potrivit studiilor ecografice, s-a evidențiat la 41,7% din copiii cu malnutriție severă și în 30,7% din cei cu malnutriție moderată. Frecvența pancreatitei reactive, pe grupuri a constituit 78% în primul și respectiv 88,5% în al doilea.

Tabelul 1.

Indicatorii statutului metabolic și a patologiilor organelor interne la copiii studiați

Indicatorii biochimici	Copii cu malnutriție de gradul II n=24	Copii cu malnutriție de gradul III n=26
Majorarea activității transaminazelor plasmaticice	8 (33,3%)	13 (50%)
Hipoproteinemie	15 (62,5%)	14 (53,8%)
Hipoglicemie	3 (12,5%)	8 (30,8%)
Hipocalcemie	8 (33,3%)	9 (34,6%)
Pneumonie (radiografia plămânilor)	4 (16,7%)	9 (34,6%)
USG a organelor interne: - hepatomegalie - pancreatită reactivă	8 (30,7%) 18 (78%)	10 (41,7%) 23 (88,5%)

Concluzii

1. Cele mai frecvente cauze ale malnutriției la copiii studiați au fost maladiile tractului gastrointestinal (gastroduodenita, enterocolita), cu dezvoltarea secundară a sindromului de malabsorbție; plus factorii prenatali (malformații congenitale, prematuritate și fibroza chistică).

2. Erori frecvente în alimentație au fost transferul timpuriu al copiilor la alimentația artificială sau mixtă, cu utilizarea laptelui de vaci și produselor făinoase. La copiii cu malnutriție alimentați natural, cauza principală a malnutriției a fost insuficiența de lactază.

3. Calcularea scorului Z- greutate pentru lungime la copiii în vârstă de 0-2 ani, a permis obiectivizarea gradului de malnutriție. Crearea graficelor individuale după evaluarea completă a copiilor cu diferit grad de malnutriție, a permis vizualizarea deplasării curbelor indicilor studiați față de distribuția normală după vârstă, conform nomogramelor OMS.

Bibliografie

1. Center for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. CDC growth charts: United States. www.cdc.gov/growthcharts/, May 30, 2000.

2. Colta Mihai Ioan, Spitalul de urgență copii Sf.Maria, Terapie Nutrițională Iași, 2000

3. Patricia Queen Samour and Kathy King// Handbook of Pediatric Nutrition Third Edition// 2005, p.391-403.

4. Jahoor F., Badaloo A., Reid M. et al. Protein metabolism in severe childhood malnutrition // Ann Trop Paediatr. 2008, p. 281.

Luminița Dobrotă^{1,2}, Mihai-Leonida Neamțu¹
ASTMUL – FACTOR SEMNIFICATIV DE RISC PENTRU AVC

¹Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină

²Centrul de Cercetări și Telemedicină în Bolile Neurologice la copil, Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

SUMMARY

ASTHMA – SIGNIFICANT RISK FACTOR IN STROKE

Keywords: asthma, stroke, cerebro-vascular and cardiovascular disease.

Theme topicality. The association of asthma with an increased risk of stroke has been reported by several studies. Their lack of consistency and not only that makes the studies continuation necessary. Nevertheless, the results are inconsistent and incoherent. The investigation of the relation between asthma and the risk of stroke through a systematic analysis of published research for this topic is the central goal of this approach.

Material and methods. Were identified the suitable studies for analysis by searching in medical databases until 2016, studies that have used fixed and random patterns (depending on the given situation) thanks to which they were

evaluated and grouped their specific risk rates (HR) and confidence interval (95% CI). Have also been analyzed the association between different subgroups and the features of some studies. The risk of introducing systematic errors for published research was evaluated using Egger test.

Results. Six studies were eligible for a retrospective assessment which included hundreds of thousands of participants and thousands of cases of stroke. In the latest study, asthma was statistically significant associated with stroke high risk, and the unified HR was 1.32 (95% CI: 1.13-1.54, $I^2 = 80.4\%$). The subgroups analysis revealed the fact that the asthma-stroke association was higher in female (HR = 1.42, 95% CI: 1.15-1.76) as well as in prospective cohort studies (HR = 1.52, 95% CI: 1.21-1.91).

Conclusions. Asthma is statistically significant associated with a high risk of stroke. Hence, the conclusion can get a clinical significance and a great importance for public health.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: astm, AVC, boală cerebrovasculară și cardiovasculară

Actualitatea temei. Asocierea astmului cu un risc crescut de accident vascular cerebral (AVC) a fost semnalată de mai multe studii. Lipsa de coerență ale acestora, și nu numai, face necesară continuarea lor. Cu toate acestea, rezultatele sunt inconsistente și incoerente. Obiectivele lucrării sunt acelea care investighează relația dintre astm și riscul de AVC printr-o analiză sistematică a cercetărilor publicate pentru această temă.

Material și metodă. Au fost identificate studiile pretabile pentru analiză prin căutare în baze de date medicale până în 2016, studii în care s-au utilizat modele cu efect fix sau aleator (în funcție de situație), grație cărora au fost evaluate și grupate ratele de risc specifice ale studiilor (HR) și intervalele de încredere de 95% (IC). De asemenea, au fost analizate asocierile între diferite subgrupuri și caracteristici ale unor studii. Riscul introducerii unor erori sistematice pentru publicațiile analizate a fost evaluat utilizând testul lui Egger.

Rezultate. Au fost eligibile pentru o evaluare retrospectivă 6 articole care au cuprins sute de mii de participanți și mii de cazuri de AVC. În cel mai recent dintre studii, astmul a fost asociat statistic semnificativ cu un risc de AVC, HR-ul studiilor unificate fiind 1,32 (95% CI: 1,13-1,54, $P = 80,4\%$). Analiza subgrupelor a relevat faptul că asocierea astmului cu riscul de AVC a fost mai mare la pacienții de sex feminin (HR = 1,42, CI 95%: 1,15-1,76) și în studiile prospective de cohortă (HR = 1,52, 95% CI: 1,21-1,91).

Concluzii. Astmul este asociat cu un risc crescut de AVC semnificativ statistic. Concluziei i se poate atribui o însemnătate clinică și o importanță deosebită pentru sănătatea publică.

Introducere. AVC se distinge ca o problemă deosebită de sănătate publică, fiind a 2-a cauză de deces și a 3-a cauză de invaliditate [9]. În ultimii ani, mortalitatea prin AVC a scăzut, dar numărul absolut de pacienți, rata de supraviețuire, povara globală corelabilă cu AVC și handicapul prin AVC sunt în creștere [6]. Incidența AVC, funcție de vârstă, a crescut în țările subdezvoltate [6].

În prezent, pe mapamond, suferinzi de astm sunt peste 300 milioane de persoane. Prevalența astmului în diferite țări, după Global Initiative for Asthma-GINA, variază de la 1% la 18% [8].

Există studii care sugerează posibilitatea apariției AVC pe fundalul inflamației cronice, considerându-se că aceasta joacă un rol important în apariția AVC [12].

În acest context, evaluarea meta-analitică a tuturor studiilor de cohortă disponibile pentru examinarea asocierii dintre astm și riscul de AVC este oportună și, în egală măsură, necesară.

Metodologie. Aceasta a fost efectuată în conformitate cu protocolul de meta-analiză, avându-se în vedere studiile observaționale din bazele de date medicale publicate până în iunie 2016. Reperele-cheie de căutare au fost: astmul, AVC, boala cerebrovasculară și bolile cardiovasculare. În analiză au fost incluse și au fost evaluate calitativ, în conformitate cu Scala New-

castle-Ottawa, șase studii controlate (nealeatorii) [13], următoarele studii de cohortă:

a) astmul, inclusiv astmul copilului și astmul la debut la adulți;

b) incidența AVC total (AVC ischemic, AVC hemoragic sau mortalitate prin AVC); review-ul și meta-analiza riscului de astm și AVC.

Rezultate. Evaluarea detaliată finală a permis includerea pentru meta-analiză a 6 studii de cohortă [3,12], 4 din Statele Unite [12], 1 din China și 1 din Taiwan [3]. Pentru participanții incluși în meta-analiză, în număr de 524 637, s-au raportat 6 031 AVC, cu moduri diferite de prezentare, ca accident total [3], raportare separată funcție de subtipurile de astm [13] și rezultate separate funcție de subtipurile de AVC. Eșantioanele de studiu au variat de la mii la sute de mii de cazuri, cu perioade de urmărire variind de la 7,3 la 14 ani. Studiile au inclus ambele sexe, atât masculin, cât și feminin; studiile selectate au fost de înaltă calitate.

Heterogenitatea (HR) a fost folosită ca măsură de evaluare a asocierii în cadrul studiilor. HR a fost obținută utilizând modele cu efect fix sau aleator (în funcție de situație). Au fost realizate grafice de tipul Forest pentru a evalua vizual HR și CI (95%), corespunzător pentru fiecare dintre studiile analizate.

Analizele subgrupurilor au fost efectuate în funcție de sex (masculin sau feminin), design-ul studiului (prospectiv și retrospectiv), durata de urmărire (<10 ani sau ≥10 ani) și statutul de fumător sau nefumător. HR, în cadrul studiilor, a fost evaluată utilizând statistica I^2 , cu valori de 25%, 50% și 75%, reprezentând gradele scăzute, medii și, respectiv, înalte de heterogenitate. Riscul introducerii de erori sistematice în cazul studiilor analizate a fost evaluat utilizând examinarea vizuală a unor grafice de tip pâlnie și testul Egger privind simetria acestor grafice. Studiul realizat de Iribarren și colaboratorii [12] a avut cea mai mare influență asupra indicatorului HR, valoarea acestuia, fără acest studiu, fiind de 1,38 (95% CI: 1,29-1,49). De asemenea, analiza de sensibilitate nu a arătat heterogenitate a valorilor HR în cadrul studiilor analizate.

Astmul a fost asociat cu un risc crescut de AVC pentru:

- participanții de sex feminin;
- alte subgrupuri rezultate din analiza diferitelor caracteristici ale studiului (statutul de fumător, tipul de studiu – prospectiv).

Referitor la heterogenitate sunt de relevat următoarele:

- în cazul studiilor cu o perioadă de urmărire mică, precum și în cazul studiilor prospective, s-a observat lipsa heterogenității ($I^2 = 0\%$);
- un nivel de heterogenitate scăzut s-a constatat în cazul studiilor care au luat în considerare statutul de fumător ($I^2 = 16,0\%$), precum și în cazul celor care nu au avut în vedere acest aspect ($I^2 = 36,8\%$);
- pentru celelalte subgrupuri analizate, heterogenitatea observată a fost moderată sau crescută.

Discuții. Analizele sistematice și meta-analiza arată că astmul a fost asociat cu un risc crescut, semnificativ statistic, de dezvoltare a AVC. Mai mult, asocierea a persistat și a rămas statistic semnificativă în mai multe subgrupuri obținute prin stratificare în funcție de diferitele caracteristici ale studiului și ale participanților.

Mecanismele prin care astmul s-ar putea implica în patogenia AVC sunt diverse. Efectele imunologice/inflamatorii cunoscute ale astmului ar putea influența riscul de AVC, așa cum rezultă și din câteva studii care atestă faptul că astmul este o boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii [11]; inflamația face parte și din traiectoria altor câteva boli nontransmisibile, care sunt fie puternici factori de risc pentru AVC, fie sunt asociați direct cu AVC; exemplu:

- creșterea nivelului seric al hs-CRP relevă inflamația căilor respiratorii și poate servi ca marker surogat al acesteia în astm;
- mai mult decât atât, creșterea nivelului seric al hs-CRP poate fi un predictor al inflamației căilor respiratorii în astmul bronșic [11];
- cercetări recente (Chawes LK., 2016) [2], con-

form teoriei existenței unei activități inflamatorii de grad redus pre-simptomatice, premergătoare unei boli, investighează modul în care studiile privind funcția pulmonară neonatală și hiperreactivitatea bronșică confirmă această teorie; rezultatele constată că o inflamație sistemică de grad redus ar putea face parte din traiectoria de dezvoltare a astmului și alergiilor, dar posibil, și a altor câteva boli nontransmisibile, ale bunăstării și modernității.

- alte câteva studii arată coexistența astmului cu fumatul [4] sau/și cu câteva boli nontransmisibile (morbidități majore) ale bunăstării și modernității, cum ar fi diabetul [8], hipertensiunea, inactivitatea fizică, dieta nesănătoasă [1], obezitatea și ateroscleroza [5], care reprezintă toți factorii de risc major pentru AVC;

o studiile ulterioare care au arătat că astmul poate fi asociat cu un risc crescut de AVC [7];

o asocierea fumatului cu AVC rezidă în intricarea/medierea relației dintre astm și AVC; o meta-analiză relevă asocierea dintre fumat și AVC (HR = 1,51; 95% CI: 1,45-1,58); o altă meta-analiză apreciază că amplitudinea asocierii astmului cu AVC este similară asocierii dintre fumat și AVC (HR = 1,51; 95% CI: 1,45-1,58).

o utilizarea medicației antiastmatice ar putea contribui la asocierea unui AVC, așa cum rezultă dintr-un alt studiu, deși rezultatele ar trebui interpretate cu prudență, deoarece medicația fiind o reflectare a severității astmului bronșic implică, de fapt, severitatea acestuia în relația cu AVC;

o analiza funcției de sex relevă faptul că astmul a fost puternic asociat cu riscul de AVC la sexul feminin (HR = 1,42; 95% CI: 1,15-1,76), în timp ce asocierea cu sexul masculin a fost ne semnificativă statistic (HR = 1,19; 95% CI: 0,09-1,43); explicația ar putea veni de la faptul că hormonii sexuali pot juca un rol important în modularea inflamației imunologice în astm [14], rol care, însă, într-un studiu prospectiv confirmă o asociere mai puternică între inflamația sistemică și scăderea funcției pulmonare la sexul masculin decât la cel feminin; deci, aceste observații pot indica o diferență funcție de gen a mecanismelor asocierii astmului cu AVC și a inflamației sistemice de grad redus cu funcția pulmonară, modulate de hormonii sexuali;

o riscul de AVC, din studiile prospective de cohortă (HR = 1,52; 95% CI: 1,21-1,91; $I^2 = 0\%$) a fost mai puternic decât cel din studiile de cohortă retrospective (HR = 1,24; 95% CI: 1,03-1,50; $I^2 = 93,6\%$).

În **concluzie**, această revizuire sistematică și meta-analiză oferă dovezi clare că astmul este un factor semnificativ de risc pentru AVC. Având în vedere prevalența și incidența ridicată a astmului și a AVC în populația generală, asocierea observată dintre astm și AVC are importanță clinică și publică pentru sănătate. Sunt necesare, însă, mai multe studii pen-

tru a explora mecanismele care stau la baza acestei asocieri și pentru a elucida cauzalitatea care leagă astmul și accidentul vascular cerebral.

Acknowledgment:

This work has been conducted in the Pediatric Clinic Hospital Sibiu, within Research and Telemedicine Center in Neurological Diseases in Children – CEFORATEN project (ID 928 SMIS-CSNR 13605) financed by ANCSI with the grant number 432/21.12.2012 thru the Sectoral Operational Programme “Increase of Economic Competitiveness”.

Mulțumiri:

Acest studiu a fost realizat în Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, în cadrul Centrului de Cercetare și Telemedicină în Bolile Neurologice la Copii – proiectul CEFORATEN (ID 928 SMIS-CSNR 13605), grantul cu numărul 432/21.12.2012 finanțat de către ANCSI prin Programul Operațional Sectorial ”Creșterea competitivității Economice”.

Bibliografie

1. Brigham EP, Hansel N, Kolahdooz F ș.a. Association between Western diet pattern and adult asthma: a focused review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:273-280
2. Chawes LK. Low-grade Disease Activity in Early Life precedes Childhood Asthma and Allergy (dmsc thesis) Danish medical journal, 2016
3. Chung WS, Chen YF, Lin CL ș.a. Increased stroke risk among adult asthmatic patients. *Eur J Clin Invest* 2014;44:1025-1033
4. Coogan PF, Castro-Webb N, Yu J ș.a. Active and passive smoking and the incidence of asthma in the Black Women’s Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:168-176

5. Ding D. Deleterious effect of smoking on ischemic stroke outcomes: Implications for the role of chronic inflammation on atherosclerotic plaque pathogenesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 596-597

6. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R ș.a. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;383:245-254

7. Liu Y, Wang J, Zhang L ș.a. Relationship between C-reactive protein and stroke: a large prospective community based study. *PLoS ONE* 2014;9:e107017

8. Mueller NT, Koh WP, Odegaard AO ș.a. Asthma and the risk of type 2 diabetes in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Res ClinPract* 2013;99:192-199

9. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013;369:448-457

10. Ólafsdóttir I S, Gíslason T, Gudnason V ș.a. CRP is associated with lung function decline in men but not women: A prospective study; *Respiratory Medicine* January 2013 Volume 107, Issue 1, pages 91-97

11. Shimoda T, Kishikawa R, Obase Y ș.a. Allergy Asthma Proc. 2015;36:e23-8. [PubMed]

12. Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE ș.a. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1520-1525

13. Wells GSB, O’Connell D. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available at: <http://www.ohri.ca/programs/clinicalepidemiology/oxford.asp>

14. Wen L, Li K, Ni H ș.a. Asthma and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis; *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 25, No. 3 (March), 2016: pp 497–503; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.030>

Raluca Maria Costea^{1,2}, Bogdan Neamțu^{1,2,3}
AVC PERINATAL – DATE DIN LITERATURĂ ȘI PREZENTARE DE CAZ

¹Centrul de Cercetare și Telemedicină în Bolile Neurologice la Copii

²Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

³Universitatea “Lucian Blaga” Sibiu, Facultatea de Medicina

SUMMAR

PERINATAL STROKE – LITERATURE REVIEW AND CASE PRESENTATION

Keywords: perinatal stroke, hemiplegia, cerebral palsy, epilepsy

The perinatal stroke, an ischemic or hemorrhagic event specific to the period 20th week gestational age and 28th postnatal days, is the most common cause of hemiplegic cerebral palsy. Characterized by a significant morbidity, the perinatal stroke associates long-term neurological deficits: in motor, cognitive, behavioral, somatosensory and language skills. The authors perform a review of the literature data and present the case of a 9-month-old infant diagnosed with presumed perinatal arterial ischemic stroke. The infant, with restrictive intrauterine growth and good postnatal adaptation, shows at the age of 4-5 months asymmetric, left dominant prehension. He refers late for specialized investigations due to the persistent chronic motor deficit in the right limbs, despite intensive physical therapy. The neurological examination confirms the diagnosis of spastic right hemiparesis, and growth restriction including of the cranial perimeter. The brain MRI reveals the chronic arterial vascular etiology, the aspect being suggestive of sequelae stroke in the deep and superficial territory of the left medium cerebral artery. Prothrombotic risk factors have not been identified. In evolution, the patient will associate symptomatic focal epilepsy and hyperkinetic behavior. Early initiation of multimodal rehabilitation therapy and multidisciplinary approach allowed improvement in motor deficit, limiting late orthopedic complications.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral perinatal, hemiplegie, paralizie cerebrală, epilepsie

Accidentul vascular cerebral perinatal reprezintă un eveniment ischemic sau hemoragic specific intervalului de vârstă între săptămâna 20 gestatională și ziua 28 postnatal, fiind cea mai frecventă cauză de paralizie cerebrală hemiplegică. Caracterizat printr-o morbiditate semnificativă, AVC perinatal asociază deficite neurologice pe termen lung: motorii, cognitive, psihoafective, somatosenzoriale și de limbaj. Autorii efectuează o trecere în revistă a datelor din literatura de specialitate și prezintă cazul unui sugar de sex feminin în vârstă de 9 luni diagnosticat cu stroke ischemic arterial perinatal. Sugarul, cu restricție de creștere intrauterină, cu adaptare postnatală bună, prezenta la vârsta de 4-5 luni prehensiune asimetrică, deficitară dreaptă. Se prezintă tardiv pentru investigații de specialitate în contextul persistenței deficitului motor cronic de hemicorp drept după integrarea în program de kinetoterapie. Examenul neurologic confirmă diagnosticul de hemipareză dreaptă spastică, restricție de creștere inclusiv a perimetrului cranian. IRM cerebral relevă etiologia vasculară arterială cronică, aspectul imagistic fiind sugestiv pentru AVC sechelar în teritoriul profund și superficial al arterei cerebrale medii stângi. Nu au fost identificați factori de risc protrombotici. În evoluție pacienta va asocia epilepsie focală simptomatică și comportament hiperkinetic. Inițierea timpurie a terapiei de reabilitare multimodală și abordarea multidisciplinară a permis ameliorarea deficitului motor și limitarea complicațiilor tardive.

Introducere. Accidentul vascular cerebral perinatal reprezintă un eveniment ischemic sau hemoragic specific intervalului de vârstă între săptămâna 20 gestatională și ziua 28 postnatal, fiind cea mai frecventă cauză de paralizie cerebrală hemiplegică. Caracterizat printr-o morbiditate semnificativă, AVC perinatal asociază deficite neurologice pe termen lung: motorii, cognitive, psihoafective, somatosenzoriale și de limbaj. Predomină mecanismul ischemic în 80% din cazuri [1,2].

AVC perinatal ischemic este definit conform consensului workshopului Institutului Național de Boli

Neurologice și Accident Vascular Cerebral (NIH) ca ”un grup de afecțiuni heterogene caracterizate printr-o difuncție focală a fluxului vascular cerebral, survenită în intervalul de vârstă 20 de săptămâni de gestație și ziua 28 postnatal, secundară trombozei sau embolismului arterial sau venos cerebral, disfuncție confirmată neuroimagic sau neuropatologic” [3]. Sunt luate în considerare momentul injuriei și mecanismul (ischemic/hemoragic, venos/arterial) pentru încadrarea în cele 5 sindroame clinico-radiologice distincte ale AVC perinatal. Se disting cu tablou acut simptoma-

tic în perioada neonatală: AVC acut neonatal arterial, AVC neonatal hemoragic, tromboză sinovenoasă cerebrală neonatală, și ca AVC presupus perinatal: AVC presupus perinatal ischemic arterial și infarctul venos periventricular [4,5].

Cu o incidență între 1/2300 și 1/5000 nou-născuți vii în cazul AVC neonatal se consemnează o rată a mortalității anuale de aproximativ 3,49/100 000 nou-născuți vii [4,5,6]. AVC perinatal prezintă dimorfism sexual în favoarea sexului masculin datorită existenței unor diferențe intrinseci sex-specifice ale căilor implicate în apoptoză în perioada perinatală și a caracterului protector al hormonilor estrogeni în fața injuriei ischemice [2,6].

Material și metodă. Autorii prezintă cazul unui sugar de sex feminin în vârstă de 9 luni, internat în Compartimentul de Neurologie Pediatrică al Spitalului de Pediatrie Sibiu pentru investigarea unui deficit motor cronic de hemicorp drept.

Din istoric reținem la vârsta de 4-5 luni prehensiune asimetrică, dreaptă deficitară. Se inițiază kinetoterapie Vojta cu persistența deficitului motor la nivelul hemicorpului drept, deși ameliorat, motiv pentru care se adresează Serviciului de Neurologie Pediatrică pentru investigații.

Din antecedentele personale reținem: genitori sănătoși, nou-născut dismatat cu restricție de creștere intrauterină inclusiv de perimetru cranian, greutatea la naștere 2650 g, perimetru cranian 32 cm (sub percentila 3), naștere spontană, în prezență craniană la vârsta gestațională de 42 săptămâni, cu adaptare postnatală bună – Apgar 9 la 1 minut.

La internare prezintă stare de nutriție ușor deficitară cu greutatea 8000 g (percentila 10-25, WHO), microcefalie. Examenul neurologic relevă sialoree, mișcări repetate de protruzie linguală, tulburare de coordonare pentru masticatie, achiziții de motricitate grosieră inegale: control al șezutului la nivel de 5 luni,

menține poziția patrupeadă, schița de mers patrupead alternant, asimetric cu sprijin pe pumnul drept, deficit motor de hemicorp drept, predominant brahial, spasticitate la nivelul membrelor drepte, cu postură preferențială în pumn, police addus, prehensiune globală dificilă dreaptă cu transfer rapid spre stânga, hipotonie axială, reacții de postură patologice (asimetrice) – Vojta, Collis orizontal, Peiper. Achiziții cognitive corespunzătoare vârstei. Agitație psihomotorie.

Anamnestico-clinic se stabilește diagnosticul de hemipareză spastică cronică, aparent neprogresivă, restricție de creștere intrauterină, inclusiv perimetrul cranian.

Rezultate. Investigațiile biologice efectuate în corelație cu restricția de creștere intrauterină exclud infecția TORCH maternofetală.

IRM cerebral nativ cu difuzie și tractografie relevă: encefalomalacie chistică în teritoriul profund și superficial al arterei cerebrale medii stângi, frontotemporo-parietal, cu modificări gliotice periferice, cu efect retractil, cu deplasarea structurilor liniei mediane spre stânga, cu lărgirea compensatorie a ventriculului lateral stâng. Corp calos prezent cu grosime redusă. Transformare chistică a nucleului caudat, putamen și *globus pallidus* precum și parțial a talamusului de partea stânga. Absența fasciculului longitudinal superior stâng, a fasciculului longitudinal inferior stâng și a fasciculului uncinat pe secvența de tractografie. Aspectul este sugestiv pentru AVC cronic în teritoriul profund și superficial al ACM stângi (Figura 1).

Nu au fost identificați factori de risc protrombotici (lipoproteina (A), homocisteina, proteina C, proteina S, ATIII, polimorfisme genetice pentru trombofilie). Au fost excluse malformațiile cardiace congenitale.

Studiul electroencefalografic relevă o asimetrie a traseului de fond, cu unde ritm delta hipovoltat în derivațiile stângi sugerând focar lezional FCT stâng, cu rare elemente epileptiforme.

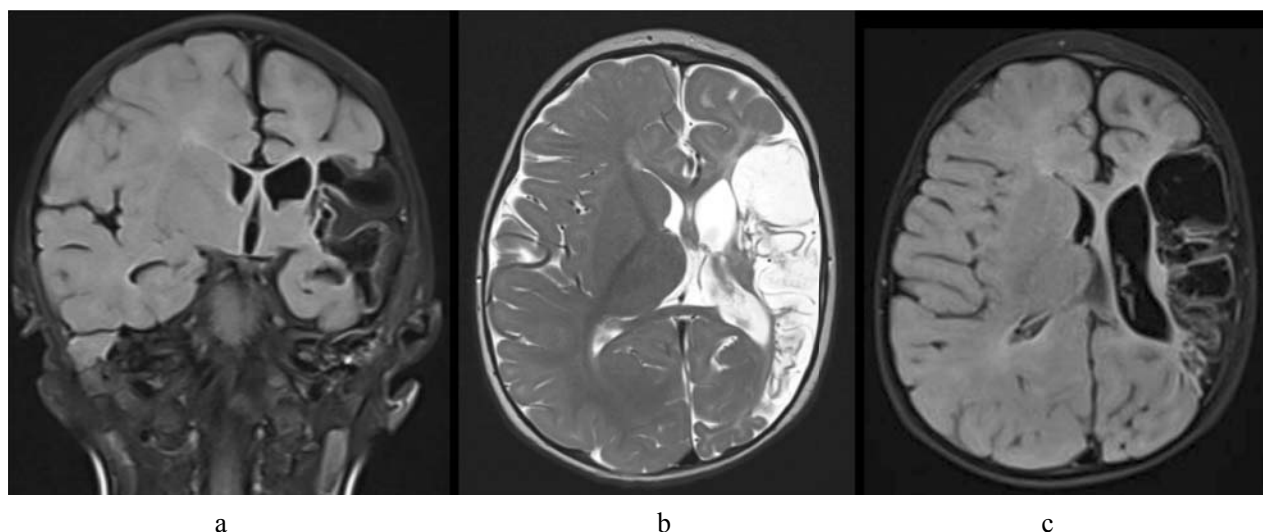


Fig. 1. IRM cerebral: AVC sechelar în teritoriul profund și superficial al ACM stângi (1a: secțiune coronală FLAIR, 1b: secțiune axială T2, 1c: secțiune axială FLAIR)

Discutii. *Tabloul clinic* de hemipareză cronică probabil neprogresivă, în cazul unui sugar cu adaptare postnatală bună și cu restricție de creștere intrauterină sugerează etiologia antenatală, structural-malformativă: stroke perinatal, malformație cerebrală. Se consideră improbabilă hemipareza cronică secundară unui proces expansiv cerebral (tumoră cerebrală, abces cerebral, hematom cronic cerebral posttraumatic) datorită absenței progresiei simptomatologiei și a contextului anamnestice evocator.

IRM cerebral confirmă etiologia vasculară, arterială, și caracterul cronic al leziunilor caracterizat prin absența restricției de difuzie și prezența encefalomalaciei, gliozei, atrofiei sau degenerării walleriene, diagnosticul final fiind de hemipareză dreaptă congenitală secundară unui presupus AVC ischemic arterial.

În 2007, panelul experților organizat de NIH definește AVC perinatal ischemic presupus prin infarct cronic focal ca identificat neuroimagic, în absența unui episod acut în antecedente corespunzător momentului înjuriei, în cazul unui pacient născut la termen fără istoric neurologic neonatal care prezintă ulterior, secundar înjuriei vasculare, deficite neurologice sau crize. Se exclud injuriile globale („watershed”, leucomalacia periventriculară, encefalopatia hipoxic-ischemică) [3,7].

Paralizia cerebrală hemiplegică spastică, cel mai frecvent semn *clinic* pentru presupusul stroke ischemic perinatal, permite în coroborare cu evaluarea imagistică identificarea retrospectivă a mecanismului vascular [1,8]. La examinarea clinică a unui sugar cu AVC perinatal se pot constata în afara deficitului neurologic focal și alte semne: plagiocefalie, torticolis, crize epileptice, deficit vizual, strabism. 70-80% din pacienții cu stroke ischemic arterial perinatal vor dezvolta deficite motorii [1].

Cazul nostru respectă datele din literatură care stabilesc ca topografie preferențială teritoriul arterei cerebrale medii (ACM), tromboza fiind mai puțin documentată în teritoriul arterei cerebrale anterioare și posterioare. Într-un studiu recent, strouk în ACM reprezintă 83% din leziunile focale vasculare, 66% implicând emisfera cerebrală stângă. Ipoteza sugerată se referă la originea arterei carotide stângi din aortă, care permite accesul mai facil al embolilor cardiaci în circulația cerebrală, luând în considerare și persistența de canal arterial, foramen ovale patent și circulația fetală [1,9,10].

Deși în cazul nostru nu au putut fi identificați *factori de risc* pentru AVC, restricția de creștere intrauterină ar putea sugera o patologie placentară.

Diada maternofetală trebuie luată în considerare în identificarea etiopatogeniei AVC perinatal. Riscul pentru stroke este major în perioada perinatală asociată cu un status protrombotic tranzitoriu. Creșterea lipoproteinei (A) este considerată cel mai important factor de risc protrombotic neonatal. Prezența a cel

puțin un factor protrombotic crește substanțial incidența AVC, în cazul unui studiu de la 24% la 68% în cazul nou-născuților [2,11,12,13,14].

Tabelul 1.

Factori de risc pentru AVC perinatal ischemic
(modificat după Cheong et al. [14] și Gacio et al. [7])

Factori materni

Primiparitate
Status protrombotic (*lipoproteina A*, polimorfisme genetice, factor V Leiden (G1691A), MTHFR (C677T), protrombina (G20210A);
Factori genetici (mutații ale COL4A1 – AVC hemoragic)
Boli autoimune (sindrom antifosfolipidic, lupus sistemic)
Abuz substanțe (cocaina)
Infertilitate/medicamente de stimulare ovariană

Factori antepartum

Status fiziologic protrombotic/de hipercoagulabilitate (activare a factorilor de coagulare V, VII, VIII, IX, X, XII, von Willebrand, fibrinogen, reducere a activității fibrinolitice)
Preeclampsie
HTA gestațională
Diabet gestațional
Oligohidramnios
Sindromul de transfuzie geamă-geamă
Hemoragie materno-fetală
Infecții congenitale (TORCH, varicelă)
Anomalii ale cordonului ombilical (de inserție, lungime sau vase)

Factori intrapartum

Factorii inflamatori (ruptura prelungită a membranelor, sindrom febril matern în special asocierea cu gastroenterită)
Travaliu prelungit
Suferință fetală (bradicardie fetală/Apgar <7 la 5 min)
Intervenții în timpul nașterii (forceps, vacuum, operație cezariană de urgență)
Oxygenare membranaară extracorporală

Afecțiuni ale placentei (corioamniotită, tromboză)

Factori legați de nou-născut

Status protrombotic fiziologic
Context cardiovascular: Foramen ovale patent
 Șunt tranzitoriu de la dreapta la stânga
 Boală cardiacă congenitală/chirurgie vasculară
Hipoglicemie
Infecții (meningită, sepsis)

Conform datelor clinice și modelelor experimentale animale de ischemie cerebrală neonatală *patogenia injuriei cerebrale perinatale* este multifactorială și incomplet elucidată.

Pentru a elucidă mecanismele implicate în AVC perinatal arterial au fost create modele animale de AVC prin ligatura permanentă (MCAO) sau tranzito-

rie a ACM (tMCAO) la soarecii P7 și P10. În cazul modelelor animale menționate anterior și în cazul modelului rozator neonatal hipoxic-ischemic se identifică 3 mecanisme de acțiune ce induc moarte celulară și leziune cerebrală: excitotoxic, oxidant și inflamator. Hipoxia-ischemia globală sau focală determină un proces distructiv precoce prin excitotoxicitate secundară acumulării de glutamat și de alte molecule excitotoxice în spațiile extracelulare după depolarizarea membranei neuronale, efluxul de glutamat și asimilarea deficitară a acestuia [2,15,16].

Imaturitatea cerebrală determină un model particular de responsivitate la acțiunea injuriei hipoxic-ischemice sau focale arteriale, în cazul nou-născutului la termen manifestată focal la nivelul substanței cenușii (striat, talamus și cortex) [2].

Există o susceptibilitate crescută a creierului imatur la stres oxidativ datorită expresiei superioare a receptorului glutamat, compoziției diferite a subunităților individuale ale receptorului NMDA și interacțiunii cu cascadele de semnalizare. Consumul crescut de oxigen, niveluri mai mari de fier și o expresie mai scăzută a mai multor enzime antioxidante endogene determină o vulnerabilitate a creierului imatur la acțiunea radicalilor liberi. Se remarcă o activare a căilor de apoptoză pentru a compensa supraproducția neuronală – proces fiziologic în dezvoltarea cerebrală [2,15,16].

Creierului imatur este specific coexistența mai multor mecanisme de moarte celulară (necroză, apoptoză, autofagie) ce determină un continuum de diferite stadii de moarte celulară. În cazul AVC neonatal apoptoza reprezintă un factor principal în moartea neuronală în centrul zonei ischemice, deși până în prezent s-a considerat că moartea neuronală precoce, în centrul focalului ischemic, este corelată cu necroza, iar apoptoza și autofagia determină moarte celulară tardivă, în zona de penumbră. Modul și momentul morții celulare este dependent de tipul celular. Astfel, de exemplu, moartea progenitorilor oligodendrocitari prin mecanism caspaz-3 dependent apare predominant tardiv după momentul acțiunii factorului ischemic. Mecanismele extrinseci implicate în apoptoza coexistă cu cele intrinseci (mitochondrial dependente) [2,15,16].

În studiile clinice și de tranziție se observă un raspuns inflamator particular la injuria ischemică în creierul neonatal. Astfel deleția genetică a diferitor mediatori majori ai inflamației (NADPH oxidaza, 118 interleukina 1b (IL-1b), IL-1a) nu corelează cu efectul neuroprotector în creierul neonatal. Deși activarea microglială a fost considerată factor favorizant al injuriei cerebrale prin producția mediatorilor inflamatori și a radicalilor liberi, studiile recente sugerează că microglia poate avea un rol dublu, nociv și benefic, în funcție de heterogenitatea populației macrofagice, originea acestora, microglia reziduală versus monocite infiltrate, fenotip. Microglia poate contribui în faza de regenerare cronică la remodelarea matricei extracelulare prin producția

de mediatori inițial cu potențial nociv. Datele recente susțin existența unei subpopulații microgliale cu rol regulator pro- și antiinflamator neuronal. Rolul microgliei în îndepărtarea detritusurilor apoptotice este susținut de acumularea de neuroni apoptotici și agravarea injuriei ischemice în studiile cu depleție microglială. Prin monitorizarea rapidă a alterării homeostazice a barierei hematoencefalice intervine în menținerea integrității vasculare [2,15,16].

Particulară este și structura restrictivă a barierei hematoencefalice. Studiile recente relevă că diferențele intrinseci de dezvoltare a membranei bazale și de formare a matricei extracelulare pot contribui la o mai bună conservare a integrității barierei hematoencefalice după accident vascular cerebral arterial neonatal. Este încă incert dacă rezistența mai mare a barierei hematoencefalice neonatale în cazul AVC cerebral este o cauză sau o consecință a reducerii infiltrării leucocitare [2,15,16].

Follow-up și tratament: Inițierea timpurie a terapiei de reabilitare multimodală și abordarea multidisciplinară (kinetoterapie, terapie ocupațională, logopedie, aplicarea terapiei prin contenție) a permis ameliorarea deficitelor neurologice și limitarea complicațiilor ortopedice. Se temporizează astfel utilizarea ortezelor gleznă-picior și infiltrațiile de toxină botulinică pentru ameliorarea spasticității și prevenirea contracturilor distale. Pacienta este integrată în program de monitorizare ortopedică.

În studiile clinice terapia de inducere a mișcării prin contenție și-a dovedit eficiența în hemipareză. S-a demonstrat că un control excesiv al motricității de către emisferul cerebral nonlezional, ipsilateral, pare să reprezinte plasticitate maladaptată. O posibilă terapie complementară poate fi reprezentată de stimularea magnetică transcraniană, care ar putea ameliora recuperarea după injuria acută ischemică [2].

În prezent în presupusul stroke ischemic perinatal abordarea terapeutică este limitată din perspectiva neuroregenerării. Majoritatea studiilor vizează neuroprotecția și neuroregenerarea în cazul injuriei acute – strokului neonatal.

Conform studiilor clinice multicentrice, hipotermia reprezintă o opțiune terapeutică eficientă de neuroprotecție în fața injuriei ischemice acute, limitând mortalitatea și complicațiile neurologice severe. Studiile predominante pe modele animale enunță ca posibile efecte biologice: efectul antiinflamator, reducerea stresului oxidativ și conservarea energiei. Totodată oferă o feastră terapeutică pentru regenerare și pentru asocierea metodelor complementare de tratament [2].

Administrarea de factori de creștere, de tipul eritropoetinei, stimulează neurogeneza și promovează recuperarea după injuria difuză sau focală ischemică acută [2].

Elucidarea mecanismelor patogenetice în AVC perinatal este esențială pentru abordarea terapeutică în viitor. Datele recente care susțin relativa integrita-

te a barierei hematoencefalice după strokul neonatal limitând penetranța anumitor categorii de substanțe terapeutice pot influența dezvoltarea de noi terapii. Promovarea terapeutică a angiogenezei și remodelării vasculare ar putea limita înjurarea cerebrală și accelera recuperarea. Deși modelele terapeutice propuse până în prezent ce vizează căile excitotoxice, oxidative și inflamatorii au avut eficiență limitată, au fost identificați agenți terapeutici utilizați în profilaxia continuă antiepileptică care ar trebui evitați datorită promovării apoptozei neuronale, secundar cu atrofie corticală și declin cognitiv [2].

Se conturează ca alternative terapeutice transplantul de celule stem și terapii pe bază de celule, inclusiv celule stem mezenchimale/celulele progenitoare, fără a putea fi încă elucidat mecanismul de acțiune: repararea prin înlocuirea neuronilor morți sau prin stimularea micromediului (a genei ce modelează expresia factorilor de creștere și a moleculelor inflamatorii) care permite remodelarea și ameliorarea funcției neurologice. Administrarea de celule stem din cordonul ombilical uman poate induce reparare/regenerare în cazul înjurii ischemice prin neuroprotecție directă, reducerea neuroinflamației, producția de factori de creștere, angiogeneză și neurogeneză, dar mecanismele exacte sunt în prezent necunoscute. Utilizarea celulelor progenitoare endoteliale ar putea fi preferată datorită capacității de diferențiere în celule endoteliale mature critice în repararea endoteliului și vasculogeneză. Sunt necesare studii pentru a stabili siguranța și efectele temporale și spațiale înainte de examinarea studiilor clinice [2].

Prognostic. Prognosticul tardiv al AVC perinatal este marcat de plasticitatea neuronală raportată vârstei. Studii recente implicând rozatoare nou-născute contestă însă capacitatea superioară de regenerare neuronală endogenă, acțiunea de reparare fiind limitată și tardivă comparativ cu a adultului, probabil secundar

inducerii deficitare a angiogenezei după ischemie focală. Accelerarea proliferării endoteliale apare tardiv în zona ischemică începând cu ziua a 14-a în modelul animal P7. Un alt factor care limitează repararea endogenă este modelul de diferențiere a celulelor care proliferază în zona subventriculară în creierul postnatal. Astroglia și absența proliferării neuronale și oligodendrogliale inhibă regenerarea în ariile ischemice. Absența maturării oligodendrogliale cu afectarea mielinizării tracturilor de substanță albă ar putea explica deficitul funcțional tardiv. Dimensiunea focarului ischemic, implicarea tractului corticospinal, a ganglionilor bazali și a capsulei interne sunt considerați factori de prognostic negativ [2].

Pacientul nostru achiziționează mersul la vârsta de 15 luni, respectând concluziile studiilor conform cărora în absența infarctelor bilaterale, majoritatea pacienților cu AVC perinatal achiziționează mersul la 14 luni [2].

În evoluție la vârsta de 1 an și 8 luni, asociază crize focale motorii de hemicorp stâng, subintrante, ce necesită inițierea profilaxiei antiepileptice continue. Prognosticul tardiv respectă datele din literatură conform cărora afectarea corticală se corelează cu prognostic nonmotor tardiv rezervat, respectiv cu morbiditate cognitivă și de limbaj și cu un risc crescut de epilepsie simptomatică focală [17].

Conform studiilor clinice pacienții cu epilepsie asociază un risc crescut de morbiditate neuropsihologică. S-a constatat în cadrul unui studiu longitudinal un nivel ridicat al disfuncțiilor cognitive la copiii cu hemiplegie, la aproximativ 25% din lotul de studiu. Totodată, strokul perinatal se asociază cu tulburări severe ale propriocepției. Având în vedere posibila asociere a strokului ischemic perinatal stâng cu neglijarea stimulilor vizuali bilaterali, predominant în dreapta, pacienta noastră va necesita evaluare în dinamică a abilităților vizospațiale [17].

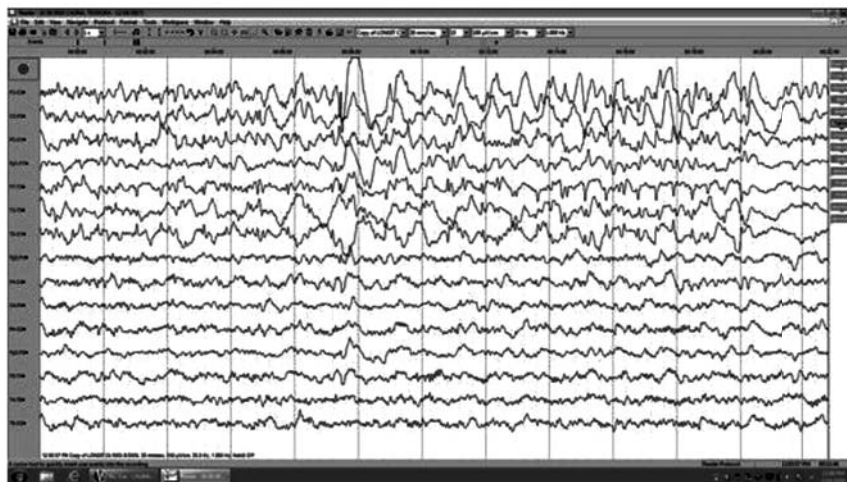


Fig. 2. Electroencefalograma (vârsta 1,8 ani): Traseu de fond asimetric, hipervoltat și lent în derivațiile stângi cu descărcări recurente de vârfuri și complexe varf-undă. Focar lezional/epileptogen stâng.

Evaluarea psihologică a pacientei noastre la vârsta de 20 luni relevă comportament hiperkinetic și achiziții perceptiv-cognitive și de limbaj expresiv în limitele largi ale normalului, pacienta fiind integrată în program de stimulare cognitivă.

Deși în general în AVC perinatal se mențin funcțiile executive, este descrisă o rată crescută de asociere cu tulburările de atenție. Tulburările de limbaj expresiv se regăsesc la aproximativ 20-25% din pacienții cu stroke perinatal. Afectarea emisferului cerebral drept asociază predominant erori morfologice și sintaxa și narație limitată [17].

Deși în general riscul de recurență este mic 2-3%, acesta crește în prezența factorilor protrombotici sau a patologiei cardiace congenitale [4,18].

Concluzii.

AVC perinatal reprezintă un grup bine structurat de afecțiuni cerebrovasculare cu potențial morbid motor și neuropsihologic, și o cauză importantă de paralizie cerebrală hemiplegică.

Nu a fost identificat un factor etiologic primar, AVC perinatal fiind determinat de o asociere de factori materno-fetali.

Elucidarea mecanismelor patogenetice ar putea promova identificarea de terapii noi de profilaxie, neuroprotecție, reorganizare și neuroregenerare.

Inițierea timpurie a terapiei de reabilitare multimodală și abordarea multidisciplinară permit ameliorarea deficitelor neurologice și limitarea complicațiilor tardive.

Mulțumiri:

Acest articol a fost realizat în Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, în cadrul Centrului de Cercetare și Telemedicină în Bolile Neurologice la Copii – proiectul CEFORATEN (ID 928 SMIS-CSNR 13605), grantul cu numărul 432/21.12.2012 finanțat de către ANCSI prin Programul Operațional Sectorial ”Creșterea competitivității Economice”.

Bibliografie

1. Lee CC, Lin JJ, Lin KL, Lim WH, Hsu KH, Hsu JF et al. Clinical Manifestation, Outcomes, and Etiologies of Perinatal Stroke in Taiwan: Comparisons between Ischemic, and Hemorrhagic Stroke Based on 10-year Experience in Single Institute. *Pediatr Neonatology*. 2017; 58(3): 270-277
2. Fernandez-Lopez D, Natarajan N, Ashwal S, Vexler ZS. Mechanisms of perinatal arterial ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2014, 34, 921-932
3. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics*. 2007; 120(3): 609-16.
4. Swaiman FK, Ashwal S, FerrieroDM, Schor NF,

Finkel RS, Gropman AL, Pearl PL, Shevell M. Swaiman's *Pediatric Neurology E-Book: Principles and Practice* – e349-e363

5. Laugesaar R, Kolk A, Tomberg T, Metsvaht T, Lintrup M, Varendi H, Talvik T. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study. *Stroke*. 2007; 38(8): 2234-40.

6. Manwani B, Bentivegna K, Benashski SE et al. Sex differences in ischemic stroke sensitivity are influenced by gonadal hormones, not by sex chromosome complement. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2015; 35(2): 221-229.

7. Gacio S, Giacomelli FM, Klein F. Presumed perinatal ischemic stroke. A review. *Arch Argent Pediatr* 2015

8. Mercuri E, Barnett A, Rutherford M, Guzzetta A, Haataja L, Cioni G, Cowan F, Dubowitz L. Neonatal cerebral infarction and neuromotor outcome at school age. *Pediatrics*. 2004; 113(1 Pt 1): 95-100.

9. Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, Deveber G, Rivkin MJ, Hernandez M, Carpenter J, Yager JY, Lynch JK, Ferriero DM. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. International Pediatric Stroke Study Investigators. *Pediatrics*. 2011

10. Govaert P, Matthys E, Zecic A, Roelens F, Oostra A, Vanzieleghem B. Perinatal cortical infarction within middle cerebral artery trunks. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 82(1): F59-63.

11. Goldenberg NA, Bernard TJ, Hillhouse J et al. Elevated lipoprotein (A), small apolipoprotein (A), and the risk of arterial ischemic stroke in North American children. *Haematologica*. 2013; 98(5): 802-807.

12. Gelfand AA, Croen LA, Torres AR, Wu YW. Genetic Risk Factors for Perinatal Arterial Ischemic Stroke. *Pediatric Neurology*. 2013

13. Lehman LL, Rivkin MJ. Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome. *Pediatr Neurol*. 2014

14. Cheong JL, Cowan FM. Neonatal arterial ischaemic stroke: obstetric issues. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009

15. Mineyko A, Kirton A. The Black Box of Perinatal Ischemic Stroke Pathogenesis. *Journal of Child Neurology*. 2011

16. Giraud A, Guiraut C, Chevin M, Chabrier S, Sébire G. Role of Perinatal Inflammation in Neonatal Arterial Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*. 2017

17. Kirton A, Deveber G. Life after perinatal stroke. *Stroke*. 2013

18. Lehman LL, Beate J, Kush Kapur, Danehy AR, Bernson-Leung ME, Malkin H, Rivkin MJ, Trenor CC. Workup for Perinatal Stroke Does Not Predict Recurrence. *Stroke*. 2017

Luminița Dobrotă
**ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC RECURENT LA COPIL –
CONSIDERATII PRIVIND FACTORII DE RISC**

Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină

SUMMARY

PEDIATRIC RECURENT ISCHEMIC STROKE – RISK FACTORS REFLECTIONS

Keywords: pediatric ischemic stroke, risk factors, recurrence.

Theme topicality. *Although the incidence of ischemic stroke in children is much lower than those in adult, ischemic stroke is found among the top ten causes of death during childhood. It often remains undiagnosed, and if the diagnosis is established, it is delayed. There are differences between age groups regarding risk factors. Differential diagnosis is ample, sometimes difficult to accomplish, perhaps due to the multitude of nonspecific signs.*

Material and methods. *Identifying risk factors for pediatric ischemic stroke using the latest data from the medical literature.*

Results. *The risk factors involved in pediatric ischemic stroke are: cardiac, haematological, infectious, vascular, metabolic, oncological, traumatic and toxicological ones.*

Conclusions. *Ischemic stroke in children differs from adult stroke through risk factors, etiology and evolution.*

REZUMAT

Cuvinte-cheie: AVC la copil, factori de risc, recurență.

Actualitatea temei. *Deși incidența AVC la copil este mult mai redusă decât cea de la adult, AVC se regăsește printre primele 10 cauze de deces în perioada copilăriei. Rămâne adesea nedagnosticat, iar dacă diagnosticul este stabilit, se face cu întârziere. Există diferențe între grupele de vârstă. În ceea ce privește amploarea factorilor de risc. Diagnosticul diferențial este amplu, uneori dificil de realizat, probabil și din cauza multitudinii de semne nespecifice.*

Material și metodă. *Identificarea factorilor de risc pentru AVC pediatric, utilizând datele cele mai recente din literatura de specialitate.*

Rezultate. *Factorii de risc implicați în AVC pediatric sunt: cardiaci, hematologici, infecțioși, vasculari, metabolici, oncologici, traumatici și toxicologici.*

Concluzii. *AVC ischemic la copil diferă de AVC la adult prin factorii de risc, etiologie și evoluție.*

Introducere. Accidentul vascular cerebral (AVC) ischemic este mult mai frecvent la adult. Cu toată frecvența redusă din perioada copilăriei, AVC poate fi diagnosticat chiar și la nou-născuți. La o incidență de 0,6-7,9/100.000 copii/an, morbiditatea și mortalitatea pot fi redutabile (3,4%, la sugar). Incidența este, de asemenea, mai crescută la băieți decât la fete. Alte date din literatură redau o rată de deces de 10-25%, o rată a recurenței de 25% și o frecvență a dizabilităților de până la 66%.

Se descriu două mari categorii de AVC: perinatal (începând cu ultimele 18 săptămâni de gestație și până la 30 zile după naștere) și al copilăriei (de la 1 lună la 18 ani). AVC pediatric rămâne adesea nedagnosticat, iar dacă diagnosticul este stabilit, se face cu întârziere. AVC pediatric se regăsește printre primele 10 cauze de deces în perioada copilăriei și, conform statisticilor, este la fel de frecvent ca și tumorile cerebrale la copil [2,3].

Dacă la adult cei mai frecvenți factori de risc sunt, în ordine descrescătoare, HTA, fumatul, diabetul zaharat și hipercolesterolemia, pe toată perioada copilăriei, există diferențe între grupele de vârstă. Astfel, la copiii mici, malformațiile cardiace, unele boli genetice, sicklemia și patologia infecțioasă sunt recunoscute ca cei mai frecvenți factori de risc, în timp ce la adolescenți/adulții tineri vasculopatiile (disecția arterială), stările de hipercoagulabilitate, ateroscleroza prematură și migrena ocupă primele locuri.

Un raport efectuat în urma unui studiu multicentric, care a evaluat peste 600 copii cu AVC ischemic, cu vârste cuprinse între 29 zile și 18 ani, arată o rată de 53% pentru diverse arteriopatii, de 31% pentru malformații cardiace și de 24% pentru infecții. Malformațiile cardiace sunt cei mai importanți factori de risc pentru accidentul vascular cardio-embolic. Sicklemia a intervenit cu un risc de 300 ori mai mare

pentru AVC, urmată de anemia feriprivă, sindromul antifosfolipidic și mutațiile factorului V Leiden [2]. Imagistica a decelat arteriopatia generatoare de AVC într-o proporție de 53%. Cele 277 imagini arteriopatie au fost: arteriopatii focale cerebrale (25%), boala moyamoya primară și secundară (22%), disecții (20%), vasculite (12%), arteriopatie datorată sicklemiei (8%), arteriopatie postvariceloasă (7%), diverse (4%) și nespecificate (3%).

Arteriopatia focală cerebrală a fost definită, în cursul studiului, ca acea stenoză arterială focală neexplăcată la copiii cu AVC. Etiologia rămâne necunoscută și, cel mai probabil, este multifactorială: fie inflamația sau vasculita datorate infecției (varicela) sau unei boli autoimune, fie ocluzia/stenoză tromboembolică arterială, fie disecția arterială intracraniană, spasmul arterial sau factorii protrombotici.

Boala moyamoya, descrisă ca și stenoză progresivă a arterelor carotidiene interne, cu formare de vase colaterale, își datorează denumirea japoneză imaginii asemănătoare fumului de țigară dată de multitudinea de vase colaterale. Boala moyamoya secundară se asociază frecvent cu neurofibromatoza, sindromul Down și sindromul Williams [5,6].

Disecția arterială recunoaște frecvent un accident traumatic (recunoscut în câteva din cazurile analizate), deși este descrisă și disecția spontană. Bolile de țesut conjunctiv, respectiv sindromul Ehlers-Danlos și sindromul Marfan, sunt predispozante pentru disecția arterială [5,6].

Dintre erorile de metabolism, câteva sunt asociate cu AVC. Arteriopatia cerebrală autozomal-dominantă, cu infarcte subcorticale și leukoencefalopatie (CADASIL) se datorează unei mutații a genei Notch3, localizată pe brațul scurt al cromozomului 19, producând o degenerare progresivă a musculaturii netede din peretele vaselor implicate. Clinic, se descrie cel mai adesea migrena, accidentul vascular debutând în copilăria târzie. CADASIL se asociază cu boala Fabry (deficiența de galactozidază A), homocistinuria (deficitul de cistationin-beta sintetaza) și sindromul Menkes (anomalie în transportul cuprului), toate entități extrem de rare. Encefalopatia mitocondrială, asociată cu acidoză lactică și episoade AVC-like (MELAS), este rezultatul mutației ADN-ului mitocondrial, așa încât accidentul metabolic generează AVC. Episoadele AVC-like sunt descrise ca și hemipareză temporară, la care se pot asocia convulsii focale sau generalizate, migrenă recurentă, vărsături, statură mică, surditate, demență. MELAS se diagnostichează în prezența următoarelor criterii: episoade AVC-like, encefalopatie (convulsii sau demență), acidoză lactică, prezența fibrelor roșii neregulate la biopsia musculară scheletală [5,6].

Din punct de vedere clinic, principalele manifestări ale sugarilor cu AVC ischemic sunt: convulsii focale, alterarea stării de conștiență [1]. Copilul cu

AVC poate prezenta hemipareză, afazie, tulburări de vedere. Indiferent de frecvența manifestărilor la vârsta adultă, convulsiile, cefaleea și letargia nu sunt întâmplătoare în copilărie [1].

Diagnosticul diferențial este amplu, uneori dificil de realizat. Probabil și din cauza multitudinii de semne nespecifice. Hemoragia intracraniană, anevrismele, malformațiile arterio-venoase sau tromboza venoasă cerebrală se pot confunda cu AVC ischemic pediatric [6]. Afecțiuni fără origine vasculară pot mima un AVC ischemic: tumorile cerebrale, paralizia Todd, migrena complicată, hemiplegia familială, sindromul PRES (encefalopatia reversibilă posterioară), accidentul metabolic, meningoencefalita, bolile demielinizante, hipertensiunea intracraniană idiopatică, diverse intoxicații, cerebelita postinfecțioasă, psihozele [2,3].

Pornind de la dificultatea de diferențiere a diagnosticului de AVC ischemic la copil, abordarea etiologică și a factorilor de risc pe grupe de afecțiuni este binevenită.

Patologia cardiacă. Este de departe cea mai frecventă cauză de AVC. Copiii care au necesitat intervenție chirurgicală cardiacă (inclusiv, cateterizare) prezintă un risc de până la 50% de a dezvolta AVC ischemic în următoarele 72 ore de la intervenție. Statusul cianogen persistent predisune la policitemie sau anemie, la rândul lor generatoare de AVC ischemic [8,9].

Patologia hematologică. Peste 285 din 100 000 de copii afectați de sicklemie prezintă AVC și mai mult de 2/3 din aceștia prezintă AVC recurent. Mecanismul patogen nu este foarte bine cunoscut: posibil, anemia, ocluzia microvasculară, staza cu reperfuzie alterată și disfuncția endotelială [8].

Patologia infecțioasă. Varicela (infecția consemnată până la 1 an înainte de debut) poate determina infarct bazal glial; vasculita din HIV este consecința trombocitopeniei. Alte infecții responsabile sunt: micoplasma, chlamydia, enterovirus, parvovirus 19, gripa A, coxsackie, febra Rocky Mountain, meningita TBC, brucella etc. (7).

Patologia vasculară. Malformațiile arterio-venoase asociate sindroamelor neurocutanate (Osler-Weber-Rendu, Sturge-Weber, neurofibromatoza etc.) reprezintă o altă importantă cauză de AVC, după perioada de sugar. Sindromul arterelor turtuoase, vasospasmul secundar hemoragiei subarahnoidiene și displazia fibromusculară sunt citate ca alte modificări ale structurii vasculare [8, 9, 10].

Patologia metabolică. Copiii cu sindrom Marfan au un risc crescut pentru complicații ischemice neurovasculare. Pacienții cu scleroză tuberoasă au risc crescut pentru accidente embolice, dar pot avea și accidente hemoragice secundare hipertensiunii, hemoragiei intratumorale sau secundare rupturii vaselor anormale. Homocistinuria poate cauza AVC, astfel încât ar trebui suspectată în prezența retardului mental

asociat cu cataractă și, ocazional, pectus excavatum. Deficiența nutrițională în acid folic și vitamină B₁₂ pot provoca hiperhomocisteinemie și, consecvent, AVC [8, 9, 10].

Vascularile cerebrale, deși reprezintă o cauză mai puțin comună în copilărie, pot avea o frecvență crescută la vârste mai mari de 14 ani, așa încât afecțiunile precum boala Kawasaki, purpura Henoch-Schonlein, poliarterita nodoasă, arterita Takayasu, artrita juvenilă reumatoidă, LES, boala inflamatorie intestinală, sarcoidoza, sindromul Sjogren, boala Behcet ar trebui considerate în prezența unor semne și simptome caracteristice [8, 9, 10].

Patologia oncologică. Atât leucemia, cât și limfoamele maligne crează o stare de hipercoagulabilitate și hipervâscozitate care să constituie triggeri pentru tromboza venoasă. Tratatamentul cu L-asparaginază contribuie la statusul trombotic venos, mai ales atunci când se asociază cu corticoterapia. Terapia radiantă pentru gliomul de chiasmă optică poate cauza vasculopatie care poate fi succedată de AVC chiar și ani după încetarea tratamentului [8, 9, 10].

Traumatismele, în special cele ale extremității cefalice sau ale regiunii cervicale, pot genera disecție arterială, care, nerecunoscută în următoarele 24 ore, provoacă în următoarele câteva zile injurie importantă vasculară [7].

Intoxicațiile diverse se pot constitui în factori de risc pentru AVC: amfetaminele, cocaina, contraceptivele orale, supradozajul de alcaloizi de seară cornută (pentru tratamentul migrenei). Consumul de cocaină și metamfetamina pot produce AVC ischemic prin hipertensiune și vasospasm [4].

Recurența AVC poate fi frecventă după un accident ischemic la copil (6-20%). Un studiu de cohortă efectuat cu 52 pacienți cu AVC cu debut în copilăria târzie și la care s-a studiat imagistica cerebrală a arătat că recurența AVC ischemic după 5 ani a fost de 66%. Recurența a fost recunoscută doar la pacienții cu imagistică cerebrală anormală.

Concluzii. AVC ischemic la copil diferă de AVC la adult prin factorii de risc, etiologie și evoluție.

Mulțumiri:

Acest studiu a fost realizat în Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, în cadrul Centrului de Cercetare și Telemedicină în Bolile Neurologice la Copii – proiectul CEFORATEN (ID 928 SMIS-CSNR 13605), grantul cu numărul 432/21.12.2012 finanțat de către ANCSI prin Programul Operațional Sectorial ”Creșterea competitivității Economice”.

Bibliografie

1. Ahmadzadeh KL, Bhardwaj V, Johnson SA, Kane KE. Pediatric stroke presenting as a seizure. *Case Rep Emerg Med* 2014;2014:838537.
2. Amlie-Lefond C, Gill JC. Approach to acute ischemic stroke in childhood. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014;16:276.
3. Anderson V, Gomes A, Greenham M et al. Social competence following pediatric stroke: Contributions of brain insult and family environment. *Soc Neurosci* 2014; 9: 471-483.
4. Bennett KS, Morita DC. Drugs in pediatric ischemic stroke. *Curr Drug Targets* 2012; 13: 917-924.
5. Gumer LB, Del Vecchio M, Aronoff S. Strokes in children: A systematic review. *Pediatr Emerg Care* 2014; 30: 660-664.
6. Mackay MT, Chua ZK, Lee M et al. Stroke and nonstroke brain attacks in children. *Neurology* 2014; 82: 1434-1440.
7. Moraitis E, Ganesan V. Childhood infections and trauma as risk factors for stroke. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:527.
8. Numis AL, Fox CK. Arterial ischemic stroke in children: Risk factors and etiologies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 422.
9. Smith S. Ischemic stroke in children: Ischemic stroke in children and young adult: Etiology and clinical features. In: UpToDate: 2012
10. Steinlin M. A clinical approach to arterial ischemic childhood stroke: Increasing knowledge over the last decade. *Neuropediatrics* 2012; 43: 1-9.

Angela Ciuntu
**SUPPORTUL FACTORULUI DE CREȘTERE DERIVAT DIN TROMBOCITE
ÎN PATOGENIA GLOMERULONEFRITEI LA COPII**

IMSP Institutul Mamei și Copilului
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

SUMMARY

**SUPPORT OF THE PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR
IN THE PATHOGENESIS OF GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN**

Keywords: platelet-derived growth factor (PDGF), glomerulonephritis, biomarkers, children.

In the research 60 children with primary glomerulonephritis in different clinical-evolutionary stages were examined for the platelet-derived growth factor (PDGF-BB) concentration.

The PDGF-BB level in the urine increased in 3.5-3.7 times in the steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) and steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) onset time in opposition to the control group. During the remission period, PDGF-BB levels in the urine reached the control level in acute glomerulonephritis nephritic syndrome and remained elevated in SSNS and SRNS, although they were decreased relative to the values of the acute period. The evaluation of urinary PDGF-BB concentration in children with glomerulonephritis is a biochemical marker suitable for the severity determination of the pathological process, the estimation of sclerotic changes in the kidneys, the differentiation of SSNS and SRNS and the estimation of the effectiveness of the implemented treatment.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ФАКТОРА РОСТА, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ ТРОМБОЦИТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF), гломерулонефрит, биомаркеры, дети.

В данной работе была исследована концентрация полученных из тромбоцитов факторов роста (PDGF-BB) в моче у 60 детей с первичным гломерулонефритом в различные клинические стадии развития заболевания.

В острой фазе клинических проявлений у больных с стероид-чувствительным нефротическим синдромом (СЧНС) и стероид-резистентном нефротическим синдромом (СРНС) уровень PDGF-BB в моче увеличивался в 3.5-3.7 раза по сравнению с контрольной группой. В период ремиссии уровни PDGF в моче достигали контрольного уровня при нефритическом синдроме острого гломерулонефрита (ОГН) и оставались повышенными при СЧНС и СРНС, по сравнению с острой фазой заболевания. Оценка концентрации PDGF-BB в моче у детей с гломерулонефритом является биохимическим маркером для определения тяжести патологического процесса, оценки склеротических изменений в почках, дифференциации СЧНФ и СРНФ, оценки эффективности проведенного лечения.

Introducere. Factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) este unul dintre numeroșii factori sau proteine care reglează creșterea, diviziunea celulară avînd un rol important în angiogeneză. Prin recrutarea de celule mezenchimale în glomeruli și interstițiul renal, PDGF participă la dezvoltarea normală a rinichilor. Proliferarea, migrația și activarea celulelor mezenchimale sunt principalele efecte mediate de PDGF[2].

Funcția principală și cea mai bine studiată a PDGF, și în special a PDGFR-β/PDGF-BB și DD, este acțiunea lui mitogenică asupra celulelor mezangiale. Un alt rol major al PDGF este și acțiunea profibrotică. Ambii receptori PDGF-α și β, sunt implicați în proliferarea și activarea fibroblastelor interstițiale. Totodată, acest fenomen este insuficient cercetat, în comparație cu rolul PDGF în proliferarea mezangială [2].

Este demonstrat că PDGF-B este un mediator profibrotic puternic al fibrozei renale și un mediator proangiogenic în glomeruli. În studii recente a fost raportat rolul central și selectiv al formei dimerice PDGF-BB în activarea mezangiului prin proliferarea celulelor mezangiale și acumularea matricei glomerulare [4].

Aceste acțiuni predefinesc rolul major al PDGF în patologia renală, în special, în glomerulonefrita mezangioproliferativă și fibroza interstițială. O implicare a PDGF în alte maladii renale, ca leziunea renală

acută, cea vasculară, hipertensiunea arterială, nefropatia diabetică, sunt insuficient studiate [2].

Lipsește studiul complex cu referire la modificările PDGF în diferite variante clinic-evolutive ale glomerulonefritei la copii.

Obiectivele investigației: Evaluarea concentrației PDGF în urină la etapele clinico-evolutive ale glomerulonefritei la copii.

Material și metode de investigație. Lucrarea de față își propune să prezinte rolul markerilor biochimici în patogenia glomerulonefritei. Experiența pe care o analizăm include 60 copii bolnavi cu glomerulonefrită primară, inclusiv 25 pacienți cu glomerulonefrită acută (GNA) sindromul nefritic, 20 cu sindrom nefrotic steroid-sensibil (SNSS) și 15 cu sindrom nefrotic steroid-rezistent (SNSR). Grupul de control l-au constituit 20 copii practic sănătoși.

Criteriile de includere în studiu au fost: copii cu vârsta cuprinsă între 2-17 ani, cu GNA sindrom nefritic, sindrom nefrotic (SN) primar, clearance-ul creatininei endogene >60 ml/min/1,73m², iar criteriile de excludere au constituit pacienții cu SN congenital, SN secundar asociat cu sindroame genetice, aberații cromozomiale, maladii ale țesutului conjunctiv, vasculite, clearance-ul creatininei endogene <60 ml/min/1,73m², comorbidități cardiovasculare, hepatice, metabolice, boli acute ale organelor interne la momentul începerii studiului.

Cercetările le-am efectuat în IP IMSP Institutul Mamei și Copilului (IM și C) și în Laboratorul Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” pe baza probelor biologice colectate conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil din 13.05.2015, proces verbal nr.55). Vârsta medie a pacienților cu glomerulonefrită (GN) a constituit $8,0 \pm 0,28$ ani.

SN a fost diagnosticat în prezența edemelor, proteinuriei masive (>40 mg/m²/h sau raportului proteină/creatinină urinară $> 2,0$ mg/mg) și hipoalbuminiei ($<2,5$ g/dl) [7]. Sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) l-am determinat o dată cu normalizarea analizei de urină în decursul a 4 săptămâni, mai rar 8 săptămâni, după administrarea glucocorticoizilor și instalarea remisiunii complete [7]. Sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR) l-am considerat dominant în cazul menținerii proteinuriei până la un nivel < 3 g/dl pe parcursul a 6-8 săptămâni de tratament cu prednisolon în doză de 2 mg/kg/24 h și efectuarea ulterioară a pulsterapie cu prednisolon în doză 20-30 mg/kg/24 h N 3 (dar nu mai mult de 1 g pe parcursul unei cure) [7].

Metoda de cuantificare a concentrației PDGF în urină s-a realizat prin procedeul ELISA-sandwich. Pentru aprecierea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate am utilizat metode statistice cu aprecierea mărimii aritmetice medii [X], devierii medii pătrate, erorii medii a mărimii aritmet-

ice medii $[\pm m]$. De asemenea, am utilizat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație $p < 0,05$ (StatsDirect statistical software, version 1.9.5, 2001).

Rezultatele investigațiilor. Evaluarea clinică a pacienților cu GNA sindrom nefritic în perioada manifestărilor clinice a semnalat prezența edemelor de diferit grad localizate: pe față, abdomen, gambe, a hipertensiunii arteriale, urinei de culoarea „spălăturii de carne”, oligoanuriei. Deci, manifestările clinice atestate în perioada debutului maladiei la pacienții cu SN au fost determinate de edeme generalizate, până la anasarcă, oligoanurie, sindrom algic abdominal și dureri în regiunea lombară. Estimarea markerilor biochimici ai sângelui a evidențiat hipoproteinemie în toate subloturile cu SN. Astfel, în SNSS hipoproteinemie a constituit cca $53,3 \pm 1,27$ g/l, totodată s-au atestat corelații indirecte între nivelul proteinei totale și fibrinogen ($r_{xy} = -0,551$, $p < 0,01$); între nivelul proteinei totale și β -lipoproteide ($r_{xy} = -0,339$, $p < 0,05$); între nivelul proteinei totale și al proteinei în urină timp de 24 h ($r_{xy} = -0,373$, $p < 0,05$). Analiza biochimică a sângelui a demonstrat prezența hipoproteinemiei de cca $51,13 \pm 1,49$ g/l în SNSR, totodată, atestându-se corelații indirecte între nivelul proteinei totale și colesterol ($r_{xy} = -0,550$, $p < 0,001$); între nivelul proteinei totale și trigliceride ($r_{xy} = -0,635$, $p < 0,001$).

Rezultatele studiului nostru au demonstrat modificări majore ale indicilor metabolismului lipidic în toate subgrupurile de pacienți. Astfel, lipidele totale în SNSS au crescut, constituind cca $9,20 \pm 1,13$ g/l, și cca $12,56 \pm 1,49$ g/l în SNSR. Referitor la colesterolul total, am constatat o creștere de cca $7,43 \pm 0,34$ mmol/l în SNSS, fiind prezente corelații directe între nivelul colesterolului total și β -lipoproteide ($r_{xy} = 0,518$, $p < 0,01$) și o creștere de până la $10,05 \pm 0,95$ mmol/l în SNSR, notându-se corelații puternice directe între nivelul colesterolului total și trigliceride ($r_{xy} = 0,764$, $p < 0,001$). Astfel în prezentul studiu s-a stabilit creșterea semnificativă a colesterolului total, lipidelor totale, în comparație cu valorile normale, ceea ce este în concordanță cu rezultatele altor studii [8,10]. Analiza sumarului urinei a evidențiat proteinurie de cca $4,65 \pm 0,6$ g/l în SNSS, și $7,15 \pm 0,09$ g/l în SNSR.

În studiul de față a fost evaluată dinamica nivelului PDGF în urină la copiii cu GN. Rezultatele prezentate în tabelul 1 relevă că nivelul PDGF în urină suferă modificări diferite în raport cu variantele clinice ale GN. Astfel, conform datelor expuse în tabel, nivelul PDGF în urină practic nu s-a modificat în GNA sindrom nefritic perioada manifestărilor clinice. Indicii respectivi au crescut de 3,5-3,7 ori în SNSS și SNSR perioada de debut, față de grupul de control. În perioada remisiunii, nivelele PDGF în urină au atins nivelul de control în GNA sindromul nefritic și au rămas crescute în SNSS și SNSR, deși s-au diminuat în raport cu valorile înregistrate în acutizare.

Tabelul 1.

Nivelul PDGF-BB în urină la copiii cu glomerulonefrită

Grupuri de studiu	PDGF-BB (ng/mM creatinină)	
	acutizare	remisiune
GNA sindrom nefritic	21,4±4,67 123%	17,6±1,32 101,1%, p ₁ >0,05
SNSS	60,6±18,75** 348,3%	25,1±2,20* 144,3%, p ₁ <0,01
SNSR	64,8±11,65** 372,4%, p ₂ >0,05	40,2±5,12** 231,03%, p ₁ >0,05
Control	17,4±2,98	

Notă: diferență statistic semnificativă în raport cu valorile grupului de control: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. p₁–autenticitatea indicilor în comparație cu indicele respectiv înregistrat la etapa de acutizare; p₂–autenticitatea indicilor la compararea SNSS cu SNSR.

Discuții. O serie de studii au analizat rolul inhibiției PDGF în modelele de GN mezangioproliferativă și crescentică sau alte boli glomerulare. Unele studii au inițiat tratamentul cu întârziere după inducerea bolii, adică la un moment în care boala glomerulară a progresat la un prejudiciu tubulointerstițial. Cu toate acestea, nici unul dintre aceste studii nu ar putea distinge în mod clar efectele inhibării PDGF în glomeruli, în raport de tubulointerstițiu. Câteva studii experimentale au abordat rolul PDGF în modele de fibroză tubulointerstițială [3,6].

Expresia crescută a receptorului PDGFR-β și formei dimerice PDGF-BB în semilunile glomerulare a fost demonstrată anterior în biopsiile renale umane. La animale cu anti-GBM nefrită, ambele forme ale PDGFR-β și PDGF-BB au fost supraexprimate în semilune [5]. Ambii receptori PDGF și toți liganzii prezintă o reglementare înaltă în fibroza renală [3].

Studii recente au demonstrat implicarea semnificativă a receptorului PDGF-β (PDGFR-β) în maladiile glomerulare, în special în patogenia nefropatiei IgA. Astfel vizarea semnificativă a PDGFR-β reprezintă o strategie terapeutică viabilă pentru bolile glomerulare [9].

Rezultatele studiului efectuat de Bessa S.S. au evidențiat semnificația clinică a nivelului PDGF-BB la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu sau fără nefropatie: valorile urinare ale PDGF-BB erau crescute semnificativ la pacienții diabetici, comparativ cu valorile matorului, dar fără diferență semnificativă [1]. Aceste rezultate sunt în concordanță cu rezultatele obținute de Wang Q. care au relevat că nivelurile PDGF-BB

urinare în grupul cu macroalbuminurie au fost mai înalte comparativ cu cele din grupul cu microalbuminurie, fără diferențe semnificative [11].

Concluzii. Evaluarea concentrației PDGF-BB urinare la copiii cu glomerulonefrită reprezintă un marker biochimic relevant pentru determinarea severității procesului patologic, estimarea modificărilor sclerotice în rinichi, diferențierea sindromului nefrotic steroid-sensibil de sindromul nefrotic steroid-rezistent, precum și pentru aprecierea eficacității tratamentului aplicat.

Bibliografie:

1. Bessa S.S, Hussein T.A., Morad M.A. Urinary Platelet-Derived Growth Factor-BB as an Early Marker of Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes: An Egyptian Study Renal Failure, 2012, 34(6), pp. 670-5.
2. Boor P., Ostendorf T., Floege J. PDGF and the progression of renal disease. Nephrol Dial Transplant., 2013, vol. 29, issue suppl 1, pp. i45-i54.
3. Boor P., Konieczny A., Villa L., et al. PDGF-D inhibition by CR002 ameliorates tubulointerstitial fibrosis following experimental glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant., 2007, vol. 22, pp. 1323-31.
4. Chen Y.T., et al. Platelet-derived growth factor receptor signaling activates pericyte-myofibroblast transition in obstructive and post-ischemic kidney fibrosis. Kidney Int., 2011, 80(11), pp. 1170-81.
5. Fujigaki Y., Sun DF., Fujimoto T., et al. Cytokines and cell cycle regulation in the fibrous progression of crescent formation in antiglomerular basement membrane nephritis of WKY rats. Virchows Arch., 2001, vol. 439, pp. 35-45.
6. Jürgen F., Eitner F., Alpers E. C. A New Look at Platelet-Derived Growth Factor in Renal Disease. J Am Soc nephrol., 2008, vol. 19, pp. 12-23.
7. KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis. Kidney, 2012, Int.Suppl 2, pp.139-274.
8. Krishnaswamy D., Indumati V., Sathishkumar D., et al. Serum proteins, initial and follow up lipid profile in children with nephritic syndrome. J Applied Bio Pharma Tech., 2011, vol. 2, pp. 59-64.
9. Nakagawa T., Inoue H., Sasahara M. Platelet-derived growth factor and renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012, 21(1), pp.80-5.
10. Sreenivasa B., Manjunatha B., Nivil Joseph. Comparative study of lipid profile abnormalities in first episode and relapse cases of childhood nephrotic syndrome. J Contemp Pediatr., 2016, 3 (4), pp. 1297-1300.
11. Wang Q., Guan Q., Chen F. The changes of platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) in T2DM and its clinical significance for early diagnosis of diabetic nephropathy. Diabetes Res Clin Pract., 2009; 85, pp. 166-70.

Rodica Selevestru¹, Ana Colța¹, Andriana Rusu¹, Ina Garbi², Mariana Guzgan², Victor Rascov²,
Ianos Adam¹, Liliana Toma, Svetlana Șciuca¹
THE IMPACT OF HABITUAL ASPIRATION ACCIDENTS ON RESPIRATORY SYSTEM IN CHILDREN

¹ State University of Medicine and Pharmacy „N. Testemițanu”, Clinics of Pneumology,
Department of Pediatrics, Chișinău, Republic of Moldova

²IMSP Mother and Child's Institute, Department of pediatric Endoscopy, Chișinău, Republic of Moldova

SUMMARY

Key words: pulmonology, foreign body, aspiration, bronchoscopy.

Actuality. Injury due to foreign body aspiration (FBA) is a common and serious pediatric emergency, requiring prompt recognition and early treatment to minimize the potentially serious and sometimes fatal consequences. FB aspiration continues to be a cause of childhood morbidity and mortality, usually in pre-school children.

Materials and methods. A cohort study includes 106 patients hospitalized during 2011-2016 in Pneumology, Mother and Child's Institute, diagnosed with FBA, confirmed via bronchoscopy. Foreign body extraction was carried out by means of rigid bronchoscopy after thorough aspiration and prevention of mucosal bleeding.

Results. The average age (aa) is $1,9 \pm 0,17$ years. The lot was divided into 3 groups according to childhood stages: the most frequent FBA was estimated in toddlers - 88,9%: 95 CI, 81,1-94 cases, aa $1,57 \pm 0,06$ years; in children >3y.o. - 8,5%: 95CI, 4-15,5 cases, aa $6,4 \pm 1,1$ years; and rarely in infants - 2,8%: 95CI, 0,6-15,5 cases, aa $0,76 \pm 0,11$ years (F statistic = 93,5; $p < 0,0001$).

The majority of foreign bodies were found in bronchial tree 89,6%: 95CI, 82,2-94,7; without designation - in 6 children - 5,7%: 95CI, 2,1-11,9; in trachea and larynx 2 and 3 cases (1,9%: 95CI, 0,2-6,6 and 2,8%: 95CI, 0,6-8).

Conclusion. FBA predominates in girls - 57,5%: 95CI, 47,6-67,1 cases. The most vulnerable age is from 1 to 3 y.o. when children are more often exposed to habitual accidents (F statistic = 93,5; $p < 0,0001$). There are evidences of a critical situation in countryside, comparative with urban localities. By localization the most frequent lodgement of foreign bodies was in bronchi.

REZUMAT

IMPACTUL ACCIDENTELOR HABITUALE DE ASPIRAȚIE ASUPRA SISTEMULUI RESPIRATOR LA COPII

Cuvintele cheie: pneumologia, corp străin, aspirație, bronhoscopie.

Actualitatea. Leziune datorată aspirației de corp străin (ACS) este o urgență pediatrică majoră și serioasă, ce necesită identificarea promptă și tratamentul precoce pentru a minimiza consecințele potențiale grave dar uneori și fatale. Aspirația de corp străin continuă să fie cauza morbidității și mortalității infantile, mai ales a copiilor de vârstă antepreșcolară și preșcolară.

Materiale și metode. Studiul de cohortă include 106 pacienți internați în perioada anilor 2011-2016 în secția Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului, diagnosticați cu aspirație de corp străin, confirmată bronhoscopic. Corpurile străine au fost îndepărtate prin intermediul bronhoscopiei rigide după aspirația minuțioasă și profilaxia hemoragiei din mucoasa bronșică.

Rezultate. Vârsta medie a pacienților este $1,9 \pm 0,17$ ani. Lotul a fost divizat în 3 grupe după perioadele copilăriei: cel mai frecvent ACS a fost evidențiată la antepreșcolari - 88,9%: 95 CI, 81,1-94 cazuri, vârsta de $1,57 \pm 0,06$ ani; la copii cu vârsta mai mare de 3 ani - 8,5%: 95CI, 4-15,5 cazuri, $6,4 \pm 1,1$ ani; și rar la sugari - 2,8%: 95CI, 0,6-15,5 copii cu vârsta $0,76 \pm 0,11$ ani (F statistic = 93,5; $p < 0,0001$).

Majoritatea corpurilor străine au fost depistați în arborele bronșic 89,6%: 95CI, 82,2-94,7; fără precizare - la 6 copii - 5,7%: 95CI, 2,1-11,9; în trahee și laringe 2 și 3 cazuri respectiv (1,9%: 95CI, 0,2-6,6 și 2,8%: 95CI, 0,6-8).

Concluzie. ACS predomină la fete - 57,5%: 95CI, 47,6-67,1 cazuri. Cea mai vulnerabilă vârstă este cuprinsă în intervalul 1-3 ani când copiii sunt predispuși accidentelor habituale (F statistic = 93,5; $p < 0,0001$). Există dovezi de situație critică în localități rurale comparativ cu cele urbane. După localizare mai frecvent a fost depistat sediul corpurilor străine în bronhii.

Introduction.

Tracheobronchial foreign bodies are defined as a solid or liquid body, with external (rhino-pharyngeal) origin that reached tracheobronchial tree of organic or non-organic genesis or with internal provenience from lung or mediastinum (blood, pus, caseum tuberculosis) [2].

Injury due to foreign body aspiration (FBA) is a common and serious pediatric emergency, requiring prompt recognition and early treatment to minimize the potentially serious and sometimes fatal consequences. FB inhalation continues to be a cause of childhood morbidity and mortality, usually in preschool children [1]. According to the literature, pediatric tracheobronchial FBA consists approximately 31,02% from medical emergencies among the whole population [3].

The statistics shows us that during 2000, ingestion or aspiration of a foreign body (FB) was responsible for more than 17,000 emergency department visits in children younger than 14 years in the United States [4]. Approximately 80 percent of pediatric FBA episodes occur in children younger than three years, with the peak incidence between one and two years. At this age, most children are able to stand, are apt to explore the world via the oral route and are more susceptible to FB injuries due to their lack of molar teeth, and poor swallowing coordination [1, 5].

Onset of symptoms is predominantly sudden. These presenting complaints depend widely on the location where the body lodged. Nasal objects tend to cause unilateral, offensive, and chronic discharge that is usually unexplained. Inhaled foreign objects induce prompt gagging, choking, and distress as they pass down through the vocal cords and epiglottis. Tracheal bodies have this clinical triad: asthmatoïd wheeze, audible slap from the rubbed trachea, and palpable thud. Penetration syndrome, i.e. choking and intractable coughing followed by vomiting characterizes endobronchial bodies [6].

Diagnosis of AFBs is a real dilemma. Recently, Heyer et al. developed diagnostic criteria. Two out of the following three are considered diagnostic and recommend bronchoscopy for confirmation: foal hyperinflation on Rx, witnessed choking crisis, leukocytosis $>10\ 000$ [6].

Bronchoscopy is invariably indicated on the basis of reliable history alone even when symptoms are minimal, and imaging studies are negative. Secondary bronchoscopy should be done in patients with persistent signs and symptoms to rule out overlooked organic foreign body particles or to remove persistent granulation tissue to avoid long-term complications necessitating lobectomy. The long duration of the procedure, presence of dense granulation tissue, and type of foreign body are important predictors of complications. Bronchoscopy should be regarded as an expert procedure and done with great care to avoid a lot of serious (up to lethal) complications [7].

Materials and Methods.

Purpose of the study was to assess the cases of FBA in children based upon age, gender, locality and level of respiratory tract lesion. We made a cohort study which included 106 patients hospitalized during 2011 - 2016 in Pneumology, Mother and Child's Institute. The diagnosis of a FBA was confirmed via fibro- or rigid bronchoscopy performed with general inhalative anesthesia and manual assisted respiration. The extraction of the foreign body executed by means of an appropriate forceps through rigid bronchoscopy after thorough aspiration and prevention of mucosal bleeding with solution of aminocaproic acid. Statistics has been calculated in EpiInfo software.

Discussions and results.

It was established that pediatric FBA in respiratory tract is more frequent among girls 57,5%: 95CI, 47,6-67,1 cases (61 girls) and 42,5%: 95CI, 32,9-52,4 cases (45 boys) (fig. 1).

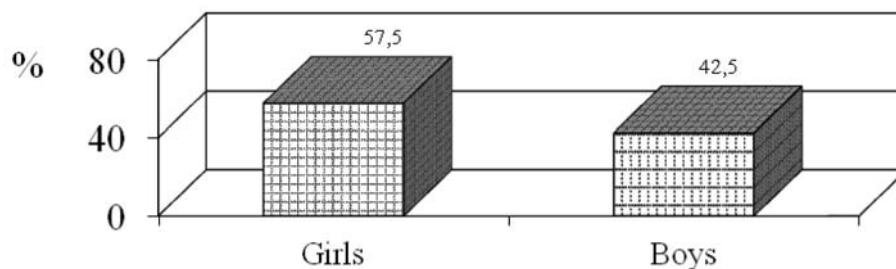


Fig. 1. Gender distribution of pediatric foreign body aspiration

Despite this fact the most international studies present male sex predominance as a characteristic feature of this condition. In a meta-analysis study Alaaddin shows male to female ratio from 1,4:1,0 up to 1,7:1,0 [6, 8, 9].

This discordance can not be explained by prevalence of female-children in Republic of Moldova. According to the National Statistics Office of Republic of Moldova during last 10 years male to female ratio of new-born children was constantly showing the pre-

dominance of male children (approximately 1,05:1,0).

The average age (aa) is $1,9 \pm 0,17$ years, variation 0,6–14 years. The lot was divided into 3 groups according to childhood stages: the most frequent FBA (88,9%: 95 CI, 81,1–94) is estimated in toddlers, aa $1,57 \pm 0,06$ years; minimal age – 1 year, maximal age – 3 years, media – 1,5787 years, moda – 1 year; in

children >3y.o. – 8,5%: 95CI, 4–15,5 cases, aa $6,4 \pm 1,1$ years; minimal age – 3 years, maximal age – 14 years, media – 6,4444 years, moda – 5 years; and rarely in infants – 2,8%: 95CI, 0,6–15,5 cases, aa $0,76 \pm 0,11$ years (F statistic = 93,5; $p < 0,0001$); minimal age – 0,6 years, maximal age – 0,9 years, media – 0,7667 years, moda – 0,6 years (fig. 2).

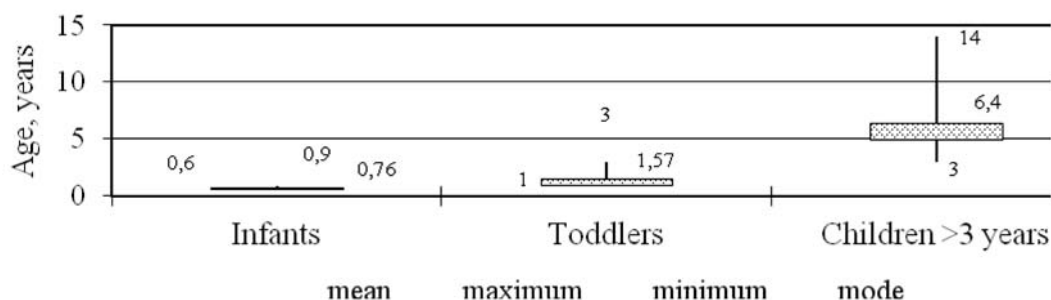


Fig. 2. Age distribution of patients with FBA diagnosis according to the childhood stages.

A lot of authors published basically the same statistical data: more than 80% of cases are below 3 years, of which the peak frequency occurs in 1–2 years age group [7, 10].

There is a prevalence of accidental FBA in children from countryside – 67%: 95CI, 57,2–75,8 cases, less often this event occurs in children from cities – 24,5%: 95CI, 16,7–33,8 and episodically – in children from municipalities (8,5%: 95CI, 4–15,5).

The majority of foreign bodies were found in the bronchial tree 89,6%: 95CI, 82,2–94,7; without designation – in 6 children – 5,7%: 95CI, 2,1–11,9; in trachea and larynx 2 and 3 cases (1,9%: 95CI, 0,2–6,6 and 2,8%: 95CI, 0,6–8).

Some other studies show localization of the foreign bodies in the right main bronchus in 55,1% patients followed by left main bronchus in 18,8%, trachea in 17,1%, vocal cord in 7,4% and both bronchus in 16 1,6%, not found during bronchoscopy in 8,7% cases [10].

Clinical case.

Patient D.A., female 2 years old, hospitalized in the Pneumology Department, Mother and Child's Institute Chişinău, Republic of Moldova. Patient's condition was severe, caused by a suspected foreign body in the bronchial tree. Patient's complains: rare semiproductive cough, subfebrility $37,2^{\circ}\text{C}$, FR - 32 resp./min, FCC -110/min., T/A - 95/60 mm Hg, SaO_2 - 96%. The condition started for 3 weeks with febrile temperature ($38,5^{\circ}\text{C}$).

Aspiration scenario (without acrocyanosis, but with cough) with food particles, (biscuits) in the respiratory tract two days prior to the elevation of body temperature. Was being treated for three days with ceftriaxon solution intra muscular, then with Prefix suspension per os without positive dynamics. Past life history: patient is

second born, second pregnancy (first child healthy girl 7 y.o). The pregnancy went through without complications. The baby was delivered at 42 weeks of gestation naturally, body mass - 2940 grams, height 49 cm. The patient was breast dead for the first 2 weeks, afterwards was transferred on artificial baby formula Belact. The introduction of other foods was at 6 months. Previous medical history: D.A was diagnosed with pneumonia at 5 months, 1 year, 1.5 years and underwent successful antibacterial treatment with no further complications. Risk factors: patient is a passive smoker (father smokes); high humidity in the apartment. During general examination was discovered: pale skin, adipose tissue diffusely reduced, pink mucosa. Physical development with body mass deficiency II grade and high posture (body mass 10.3 kg (p_{3-10}), height 89 cm (p_{90-97})). Nutritional disorder I-II grade. Malnutrition II grade: IP - 0,85; IN -0,83; IMC - 13 (p_{0-3}); $\text{D}\% = 14.87\%$.

While examining the respiratory system free nasal airflow is observed. Inspection: respiratory rate 32 per minute. Percussion: tympanic sound on the upper right part of the right hemithorax and right medio-basal submatity. During auscultation vesicular murmur is medially decreased; during superficial desperation were detected bilateral diffuse dry sibilant exploratory rales that disappeared during deep breathing and after cough. During deep breathing in the region of the right hilum were detected dry rales with a low tonality.

Blood pressure: 95/60 mm/Hg (N 95-50 mm/Hg). Cardiac sounds are rythmic, loud, heart rate 110/min. Oral mucosa is wet, rose, furred tongue (whitish tint). Adipose tissue diffusely reduced. Abdominal palpation was painless, anterior abdominal wall was soft. Liver is localized +1 cm below right ribs. Defecation: 1 – 2 per 24 hours. Nephro-urinary system was without pathologies.

In order to establish a presumptive diagnosis was performed a differential diagnosis with 2 main pathologies that have a clinical presentation that is similar to our case: lobar pneumonia and an obstruction Syndrome. Presumptive diagnosis was established: Acute respiratory infection. Segmental pneumonia S4-S5 on the right side in the stage of incomplete resorption. Acute obstructive bronchitis. Foreign body in the bronchial tree? Respiratory failure I grade. Moderate malnutrition. Hereditary bronchia-pulmonary disease? A typical infection (TORCH)?

We developed a personalized diagnostic algorithm: general blood test, biochemical blood testing (ALAT, ASAT, bilirubin, lipase, Cl), fecal matter cytological analysis, microscopical and microbiological examination of the sputum, abdominal ultrasound, chest X-ray, bronchoscopy, bronchoscopic lavage with a bacteriological examination, sweat test.

After obtaining the test results blood and biochemical testing was in the normal range. Results: Hb 120 g/l, Leu- $6,9 \times 10^9/l$, ESR - 8mm/h; ALAT - 15 UI/ml, ASAT - 38 UI/ml, Urea - 3,3 mmol/l, Creatinin - 47 $\mu\text{mol/l}$, Total bilirubin - 8,1 mmol/l, α -amilaza - 47 UI/ml, Cl results could be appreciated as negative below 40 mmol/ml: nr. 1- 20,1 mmol/ml; nr. 2 - 29,26 mmol/ml, nr. 3- 10,1 mmol/ml.

During abdominal and chest ultrasound were discovered hepatomegaly which does not exclude the presence of a hepatic inflammatory process and a reactive pancreatitis. Free liquid in thoracic cavity was not found.

On the chest X-ray (fig. 3) was observed an accentuated vascular net, hila are overrating with the mediastinal opacity. An atelectasis of the medium lobe on the right side was detected. On the left side the lung is transparent, CTI=0,53.

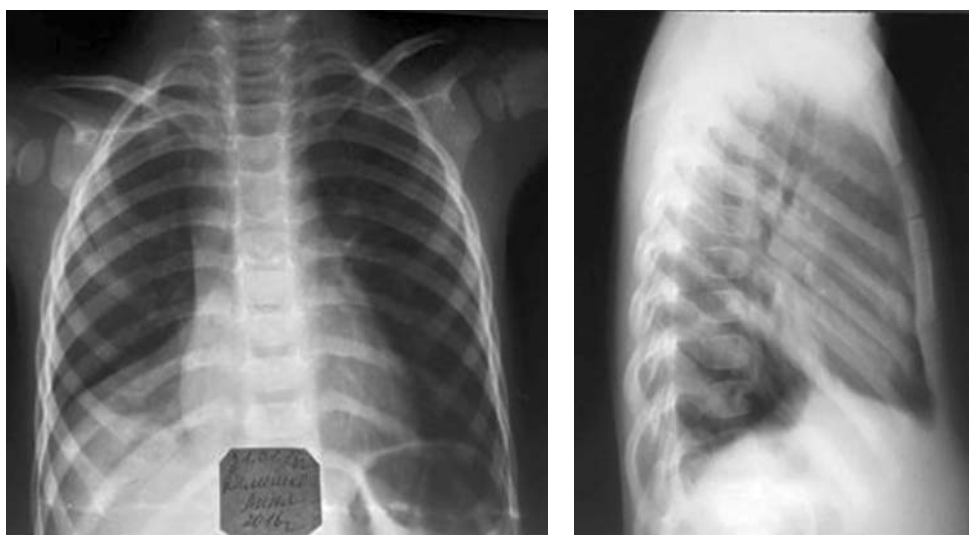


Fig. 3 Patient's chest X-Ray 2 days after aspiration scenario (with biscuits)

After 3 weeks of ambulatory treatment at home, followed by treatment in hospital on the repeated chest X-Ray (figure 4) was found pneumonic infiltration with expiation among right medium lobe. Diaphragm was net, sinuses were free. There was established a positive dynamic.

Positive dynamics (figure 5) after succesfull extraction of the foreign body was radiologically confirmed: resorbtion of the pulmonary infiltration and free sinuses wer found.

Microbiological examination with an antibioci resistance test was performed and were detected: *Streptococci viridans* 10^6 , *Staphylococcus aureus* 10^6 (sensible to: oxacilini, ampicilini, cefazoloni, cefamed, gentamicini, claritromicini, azitromicini).

While performing the rigid bronchoscopy in the right medium lobar bronchus was identified and extracted fragments of the suspected foreign body (particles of nuts) (figure 6) localized between masses of

granular tissue. A bacteriological imprint and a lavage with aminocapronic acid was effected. The left side was clean with no deregulation of airflow. Foreign body in the right medial lobar bronchus which was extracted. Bilateral purulent endobronchitis.

Second endoscopic control showed circular fibrin plates in the part where the foreign body was discovered which were extracted. Lavage with amino-capronic acid was effected. Fibrinous endobronchitis on the right side II grade.

After paraclinical examinations was established a final diagnosis: Segmentary pneumonia right S4-S5 complicated with atelectasis, acute evolution. Acute respiratory failure I grade. Foreign body in the right bronchial tree (organic - fragments of nuts). Bilateral purulent/fibrinous endobronchitis. Patient was treated with combined antibacterial medication (semi synthetic penicilines and aminoglycozides, because patient was treated at home with cefalosporins II and III



Fig. 4. Chest X-Ray during hospitalization



Fig. 5 Chest X-Ray after successful extraction of the foreign body

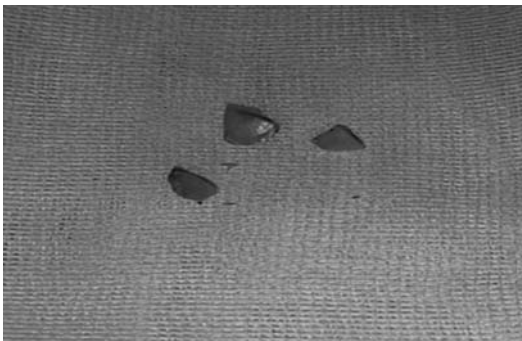


Fig. 6 Fragments of nut-shell similar to identified and extracted ones.

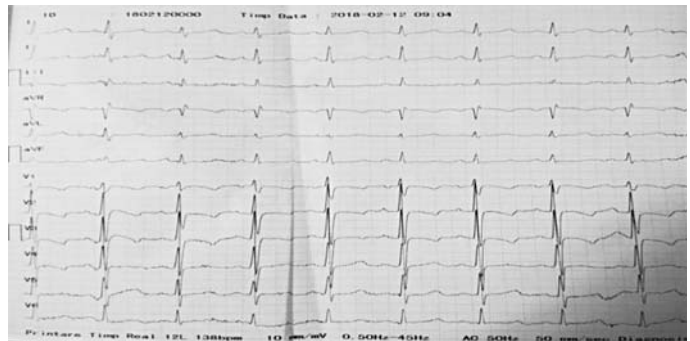


Fig. 7 ECG – Sinus rhythm, HR 130/min, electric axis 60-90°.

generation) and anti-inflammatory steroid treatment with a positive dynamic.

Patient was released from the hospital in a good condition. Chest X-Ray after 10 days is recommended. Even though child's mother describes aspiration scenario as running with biscuits, bronchoscopy findings show us some fragments of nut-shell. That is why parents should be alerted and ensure a proper alimentary and habitual regimen to prevent aspiration of foreign bodies.

In order to prevent FBA we should take into account some advices: a child requires continuous supervision, parents should be educated by family doctors and peditres avout riscs of wrong alimentation of toddlers with sunflower seeds, grapes, nurs, pop-corn, small candies etc. Toys with small dimentions are forbidden to small children. While eating, small children are recommended to avoid other activities. [11;12]

Conclusion.

FBA predominates in girls – 57.5%: 95CI, 47.6-67.1 cases. The most vulnerable age is from 1 to 3 y.o. when children are more often exposed to habitual accidents (F statistic = 93.5; $p < 0,0001$). There are evidences of a critical situation in countryside, comparative with ur-

ban localities. By localization the most frequent lodgement of foreign bodies was in bronchi, more frequently is affected the right bronchus then the left one. A child requires continuous supervision, parents should be educated by family doctors and peditres avout riscs of wrong alimentation of toddlers with sunflower seeds, grapes, nurs, pop-corn, small candies etc.

References.

1. Pasaali D., Lauriello M., Bellussi L., et al. Foreign body inhalation in children: an update. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010. 30(1): 27–32
2. Dehgani N., Ludemann J.P. Aspirated foreign bodies in children: BC Children Hospital emergency room protocol. *BCMJ*, Vol. 50, No. 5, 2008, page(s) 252-25
3. Ibekwe U M. Otorhinolaryngological emergencies in a Tertiary Hospital in Port Harcourt. *Niger J Clin Pract.* 2017; 20:606-9
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonfatal choking-related episodes among children--United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:945
5. Fadel E Ruiz, MD. Airway foreign bodies in children. UpToDate database. Last review 31.05.2017

6. Alaaddin M Salih, Musab Alfaki, Dafalla M Alam-Elhuda Airway foreign bodies: A critical review for a common pediatric emergency World J Emerg Med. 2016; 7(1): 5–12

7. Ciftci AO, Bingöl-Koğlu M, Senocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukçu N. Bronchoscopy for evaluation of foreign body aspiration in children. Journal of Pediatric Surgery, 2003; 38(8):1170-6

8. Kaur K, Sonkhya N, Bapna AS. Foreign bodies in the tracheobronchial tree: a prospective study of fifty cases. Indian Journal of Otolaryngology and Head Neck Surgery. 2002; 54:30–34

9. Shlizerman L, Ashkenazi D, Mazzawi S, Harefuah

RY. Foreign body aspiration in children: ten-years experience at the Ha'Emek Medical Center. Harefuah. 2006; 145:569–571. 631

10. Nader S, Soheila N, Fagher R, Hassan A, Foreign body aspirations in Infancy: a 20-year experience. International Journal of Medical Sciences 2009; 6(6):322-328

11. Chiu CY, Wong KS, Lai SH, Hsia SH, Wu CT. Factors predicting early diagnosis of foreign body aspiration in children. Pediatric Emergency Care. 2005; 21:161–164

12. Şciuca S., Ababii I., Maniuc M. Protocol clinic national. Aspirația corpurilor străine în căile respiratorii la copil, Chişinău, 2015, p. 31

© A.E. Dubchak, A.V. Milevskiy, N.N. Obeid

A.E. Dubchak*, **, A.V. Milevskiy*, N.N. Obeid***
ORGAN-PRESERVING SURGERY ON UTERINE APPENDAGES IN WOMEN WITH INFERTILITY AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE OVARIES

* SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kiev),

** PL Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education of Health of Ukraine

*** Communal Enterprise central city hospital №1, (Zhitomir)

SUMMARY

Key words: infertility, surgical treatment, appendages of the uterus, ovarian reserve.

The article presents data on the status of functional activity of the ovaries in women with infertility after organ-preserving operations on the pelvic organs.

The aim of the study was to analyze the organ-saving operations on the uterine appendages in women with infertility and to study their effect on the ovarian functional activity.

Materials and methods. A total of 120 women of childbearing age with a tubal peritoneal infertility factor and benign ovarian formations, an ectopic pregnancy, who underwent surgical treatment for uterine appendages, were divided into groups: I group - 76 (63.7%) women, surgical treatment was carried out in the planned order on the ovaries (group 1a) and on the fallopian tubes (group 1b), 44 (36.7%) to the patients (group II) - surgical treatment was performed urgently on the ovaries (group 2a) and on the fallopian tubes (group 2). OV The ovarian reserve was studied on the basis of the definition of antimüllerian hormone, the level of FSH, counting the number of antral follicles, determining the volume of ovaries.

Results. Operative interventions in the tubal peritoneal factor of infertility inhibit the OR within the first month after the operation, which is manifested by a decrease in the concentration of AMH in all groups. It was revealed that in the 2nd group after urgent surgery the value of this hormone was 2.2 times lower than in group 1 in patients, the operation was carried out in a planned order ($2.1 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$), ($p \leq 0.05$) and the volume of ovaries decreased to $5.9 \pm 0.4 \text{ cm}^3$ due to cystectomy and ovarian resection. A decrease in the AF was found to be 4.6 ± 0.2 . In group 2b, in patients with urgent surgery performed on the fallopian tubes and ovaries, the concentration of AMH ranged from 1 to 1.5 g/ml, averaging $1.1 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$. The data obtained correspond to the ultrasound parameters of the assessment of the ovarian reserve. In the 2nd group, the volume of the ovaries decreased to $5.9 \pm 0.4 \text{ cm}^3$ due to cystectomy and ovarian resection. There was a decrease in AF to 4.6 ± 0.2 , a decrease in AMH to $1.6 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$.

The conclusion. The functional condition of the ovaries in women with infertility after organ-preserving operations on the uterine appendages largely depends on the planned surgical treatment and the concomitant volume of surgical intervention.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ НА ПРИДАТКАХ МАТКИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЯИЧНИКОВ

Ключевые слова: бесплодие, хирургическое лечение, придатки матки, овариальный резерв.

Материалы и методы. Обследовано 120 женщин репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и доброкачественными образованиями яичников, внематочной беременностью, которым проведено хирургическое лечение на придатках матки, они были распределены на группы: I группа – 76 (63,7%) женщин, хирургическое лечение которым было проведено в плановом порядке на яичниках (1а группа) и на маточных трубах (1б группа), 44 (36,7%) пациенткам (II группа) - хирургическое лечение было проведено в ургентном порядке на яичниках (2а группа) и на маточных трубах (2б группа). Овариальный резерв изучен на основании определения антимюллера гормона, уровня ФСГ, подсчета количества антральных фолликулов, определения объема яичников.

Результаты. Оперативные вмешательства при трубно-перитонеальном факторе бесплодия угнетают ОР в течении первого месяца после операции, что проявляется снижением концентрации АМГ во всех группах. Выявлено, что во 2-а группе после ургентных операций значение этого гомона было ниже в 2,2 раза, чем в 1-а группе у пациенток, котрым операция проводилась в плановом порядке, ($2,1 \pm 0,1$ нг/мл), ($p \leq 0,05$) а объем яичников уменьшился до $5,9 \pm 0,4$ см³ за счет цистэктомий и резекции яичников. Выявлено снижение АФ до $4,6 \pm 0,2$. Во 2б группе у пациенток, у которых ургентные операции проводились на маточных трубах и яичниках, концентрация АМГ варьировала от 1 до $1,5$ нг/мл, составляя в среднем $1,1 \pm 0,2$ нг/мл. Полученные данные соответствуют V3 параметрам проведенной оценки овариального резерва. Во 2-а группе объем яичников уменьшился до $5,9 \pm 0,4$ см³ за счет цистэктомий и резекции яичников. Выявлено снижение АФ до $4,6 \pm 0,2$, снижение АМГ до $1,6 \pm 0,3$ нг / мл.

Заключение. Функциональное состояние яичников у женщин с бесплодием после органосохраняющих операций на придатках матки в значительной степени зависит от плановости хирургического лечения и сопутствующего объема оперативного вмешательства.

Nowdays, the preservation of the reproductive function of women after surgical treatment of gynecological diseases acquires a great social and medical importance due to increased incidence among young women and lack of sufficiently clear ideas about the women health condition after such surgery.[1, 2]. The frequency of organ-preserving surgery varies widely in reproductive age women (7-26% in relation to all gynecological operations on pelvic organs). It is determined by the specialization of the hospital - emergency care, treatment of infertile couples, endocrinology department and other [3]. Until now, surgical intervention is the main method of treatment the tumor-like formations of the ovaries and allows to establish a pathomorphologic diagnosis [4]. Surgical treatment does not exclude recurrence of the disease, damage of healthy ovarian tissue and a pronounced inflammatory reaction in the perifocal zones of exposure [5]. Besides, surgery on the ovaries reduces their functional and morphological reserve, causes subsequent inefficiency in the use of assisted reproductive technologies [4, 5].

An important part of the reproductive potential of women is the functional status of the ovaries, or ovarian reserve (OR) - the ability of the ovaries to provide growth of full-blown follicles [6] with fertile eggs. It is the OR that reflects the functional state of the reproductive system and determines the success of infertility treatment [1, 6-9].

Chronic inflammatory diseases of the pelvic organs reduce the reproductive potential of woman, violate the ovarian blood flow, damage autoimmune

tissue, lead to hormonal disorders in the tissues of the ovaries [1, 10, 11]. The age of the woman, the nature of the menstrual cycle, the concentration of FSH, inhibin B, АМГ, the volume of the ovaries and the number of antral follicles are the main markers of ovarian functional activity. [3, 12].

The aim of the study was to analyze the organ-presrving operations on the ovaries and fallopian tubes among the women with infertility and to study its effect on the functional activity of the ovaries.

Materials and methods

120 women of reproductive age with a tubal peritoneal factor of infertility, benign ovarian formations, an ectopic pregnancy, who underwent organ-preserving surgical intervention on the ovaries and fallopian tubes, (the main group) were examined. The control group (group 3), (n = 20) consisted of conditionally healthy women of similar age who did not have surgical interventions on the ovaries in the anamnesis.

All operations on the ovaries and fallopian tubes, which are made by laparotomy, were performed according to Pfannensthil. A different synthetic suture material was used through the surgery. Skin stitching was carried out by applying a cosmetic suture. Laparoscopy was performed according to the traditional method, under endotracheal anesthesia using the laparoscope Karl Storz 7 (Germany) and Olympus (Japan) after appropriate examination and training of women.

The following indicators and methods such as serum FSH concentration, АМГ blood content, ultra-

sonic ovarian volume determination, counting the number of antral follicles were used to determine the ovarian functional activity. Hormonal studies were performed on day 2-3 of the menstrual cycle or on the 2nd-3rd day of menstrual reactions after surgery and 30 days after surgery.

Ultrasonography plays an important role in evaluation of PR and monitoring the response of ovaries to stimulation. The volume of ovaries was determined on the 2nd-5th days of the cycle and was calculated on the basis of three measurements made in two perpendicular planes, according to the following formula:

$$V = 0.5236 \times L \times W \times T,$$

where L is the length, W is the width, and T is the thickness of the ovary.

The volume of the ovary is less than 3 cm, indicating a deficiency of RR [12]. Ultrasonic count of antral follicles is the most accurate method for evaluating OP. To predict the result of the IVF program and the transfer of embryos prior to the onset of stimulation, the number of small antral follicles (2-5 mm in diameter) is determined.

There are three options for interpretation this indicator: inactive ovaries (5 and fewer follicles), normal (5-15) and polycystic (more than 15) [12]. The authors indicate that the most predictive value for the outcome of ovarian stimulation is the number of antral follicles; but the woman's age and the volume of the ovaries are less significant. Ultrasonography and dopplerometric examination was performed with device Acuson X 300 (Siemens, Germany) transvaginal sensor (scanning frequency of 9-4 Hz) and device Verso (Siemens, Germany).

The data obtained were processed according to the rules of the parametric (t-test of the Student) and non-parametric statistics. Differences were considered significant at $p \leq 0.05$. The results were evaluated before and after the operation and 3 months after the surgical treatment for a set of clinical, laboratory indicator and ultrasound scan of the pelvic organs.

Results of the study and their discussion.

All the examined women were of reproductive age; the average age was 29.5 ± 1.3 years. There was no statistical difference between the age groups. The majority of those surveyed were aged 26-35 years (in group I - 77.7%, in II - 75.0%). Almost half of the women did not become pregnant within 6-10 years (38 (50.0%)). Patients with infertility between 2 and 5 years were in slightly smaller percentage. A significant difference in the duration of infertility was not revealed in the examined women ($p > 0.05$). The early onset of sexual activity was the main reason of infertility in the first examined group and the chronic inflammatory disease was the main reason of infertility in the second examined group.

Due to the anamnesis 7 (9,2%) of the examined first group had an ectopic pregnancy, 1 (1.3%) of them - twice cases, in the examined 2 groups - 8 (18.2%) cases, in 2 (4.5%) twice. The missed pregnancy in first trimester was in 2 (2.6%) patients of the first group, twice - in 1 (1.3%) of them; in 5 (11.3%) - in the second group, twice in 2 (4.5%) in women. First trimester spontaneous abortions were in 4 (5.3%) women from group 1, twice in 1 (1.3%) of the examined, in 5 women (11.4%) from 2 group, twice in 1 (1.3 %) of the examined 2 groups. There was a combination of several causes of infertility in 9 patients (11,8%) from first group and 19 (27,2%) from second group.

Analysis of anamnestic data showed that the majority of patients in the main group had aggravated heredity (35.0%), familial oncological pathology (18.3%), various forms of family endocrinopathy mainly of autoimmune genesis (20.8%). Reasons for treatment the examined patients were benign ovarian formations, ovarian apoplexy, an ectopic pregnancy on the background of tubal peritoneal infertility.

76 (63.7%) from group 1 were undergo planned surgery and 44 (36.7%) patients from the 2 group had urgent surgical treatment. 40 women (Ia, main group) underwent operative intervention. 18 had a cystectomy for the dermoid cyst and cyst of the yellow body, 16 women underwent biopsy, drills or ovarian resection for PCOS, 6 women had ovarian stitching or coagulation. Planned operative treatment on the fallopian tubes was routinely performed in 36 women (2-b group, main): 2 (5,5%) of women underwent ectopic pregnancy or saktosalpinx 1 (2.8%), fimbrioplasty - in 8 patients (22.2%), salpingo-preparation for ectopic pregnancy in 12 (33.3%) women, salpingo-ovariolysis in 18 (50.0%) women. Depending on the access, laparoscopy using monopolar or bipolar electrosurgery was performed in 54 women from group 1 (in 28 patients in the 1a group and 26 patients in the 1b group), and laparotomy in 22 patients from the 1st group (12 in 1a and 10 in the 1b group).

In urgent order were performed 19 surgical interventions on the ovaries (group 2, primary): ovary repair or coagulation for ovarian apoplexy in 11 patients and ovarian cystectomy in 8 women. 25 women from the main group were operated in urgent order (2 b group). Operative intervention was performed on the fallopian tubes: one of them (one-sided) was performed in 4 (16.0%) women for ectopic pregnancy (3 (12.0%) or saktosalpinks (1 (4.0%)), salpingo-preparation for ectopic pregnancy in 21 (84.0) patients. Laparoscopy using monopolar or bipolar electrosurgery was in 24 women (11 patients 2a and 13 - 2b group), and laparotomy - in 20 patients from both groups (in 8 women 2a and in 12 patients of group 2b). Operative intervention was carried out simultaneously on the ovaries and fallopian tubes in 55,8% of women.

When determining the volume of the ovarian tissue before the operation, it was established that the echographic pattern in the women of the first and second group was characterized by a decrease in the volume of the ovarian tissue adjacent to the formation, which ranged from 5.2 to 7.6 cm³, on the average, $V = 6.9 \pm 0, 6$ cm³ in the first and $V = 6.2 \pm 0.2$ cm³ in the second group, respectively (Table 1).

On the echogram, from 2 to 4 antral follicles were visualized (AF = 3.2 ± 0.2 in the first and 3.1 ± 0.3 in the second group). In patients of group 1-b, the echographic pattern was characterized by a decrease in the volume of the ovarian tissue, which ranged from 4.7 to 6.9 cm³, on average, $V = 6.1 \pm 0.3$ cm³. Decrease in the number of antral follicles (AF = 4.8 ± 0.3) was revealed in comparison with the control group.

The volume of the ovaries was significantly lower in

women who underwent cystectomy than in patients after resection the cyst with bipolar electrodes. The volume of the ovaries is one of the most reliable markers of its functional ability, so it is quite logical that the volume of the ovaries and antral follicles number decreases.

Analyzing the echographic pattern in patients 1-b group, we established the ovary volume of 6.1 ± 0.3 cm³ with a visualization of 6.1 ± 0.5 antral follicles and normal blood flow. In women from the 2-b group an increase in the volume of the ovaries was established to 7.2 ± 0.3 cm³. 6.2 ± 0.5 antrum follicles were visualized.

Prior to surgery, we did not find differences in groups among FSH and AMG levels, determined on the 2-4 day of the menstrual cycle (Table 1). Decrease in the volume of the ovaries and the amount of AF was revealed (Table 2) after surgical treatment in both groups., mainly due to ovarian resection and cystectomy.

Table 1.

Indicators of the ovarian reserve in the surveyed women before the operation.

Group	Ovarian reserve			
	V cm ³	AF	FSH, MO/л	AMG нг/мл
1-a (n=40)	5,6±0,8 o	6,6±0,1 Δ, o, B	6,4±0,2*, Δ	2,9±0,1*, B, Δ
1-б (n=36)	8,1±0,4* o	3,7±0,2 o	5,9±0,3	2,2±0,3 Δ
2-a (n=19)	5,9±0,3B o	3,4±0,4 o, B	8,1±0,3 o	0,9±0,2 o
2-б (n=25)	7,1±0,2 o	4,8±0,4 o	7,5±0,4	1,1±0,2 o
3 (n=20)	13,4±0,5	12,8±0,3	5,6±0,8	3,5±0,5

Notes: 1. * - the difference is reliable relative to 1-b group; 2. Δ - the difference is reliable relative to group 2a;
3. c - the difference is reliable relative to the 2-b group. 4. o - the difference is reliable relative to group 3

Operative treatment due to the tubal peritoneal factor of infertility inhibit the OR within 1 month after the operation, which is manifested by a decrease in the concentration of AMG in all groups (Table 2)[1, 2]. The value of this hormone was 2.2 times lower (0.9 ± 0.2 ng / ml.) in the 2-nd group after urgent surgery comparing with the 1 st group of patients who underwent the planned surgical treatment. (2.1 ± 0.1 ng / ml), ($p \leq 0.05$). Analyzing the amount of intervention on the ovary, we found that 18 patients in the 1st subgroup and in 8 women in the 2nd group who underwent a cystectomy with ovarian tissue left had the higher level of AMH than in women after resection, biopsy, ovarian doryling or bipolar electrodes ($p \leq 0.05$). The concentration of AMG ranged from 1 to 1.5 g / ml, averaging 1.1 ± 0.2 ng / ml. in patients from group 2b after urgent surgical treatment on ovaries and fallopian tubes. The data obtained correspond to the ultrasound parameters of the assessment of the ovarian reserve.

Te volume of the ovaries decreased to 5.9 ± 0.4 cm³ due to cystectomy and ovarian resection in the second group. There was a decrease in AF to 4.6 ± 0.2 , and decrease in AMH to 1.6 ± 0.3 ng / ml. Such changes in the ovarian reserve in the postoperative

period can be explained by the volume of surgical intervention not only on the ovaries, but also on the fallopian tubes. Moreover, there were detected the endometrioid cysts in 7 women from 1-b group and in 6 women from 2-b group which also negatively affected the ovarian reserve of women.

Thus, it has been established that operative intervention on the ovaries and fallopian tubes, irrespective of nosology, is a provoking factor in the reduction of OR.

Evaluation of the OP 3 months after the surgery showed that 65 (85.5%) of the women from group 1, who underwent operative treatment on a routine basis, ovarian volume and the number of antral follicles corresponded to those of healthy women (Table 3).

Less pronounced normalization of ovarian reserve indicators was noted in women after urgent operations. The ovary volume and the number of antral follicles increased in comparison with the postoperative period in 27 among 44 women, although they remained below the values from the 1st group and the data of healthy women (see Table 3). It can be explained by the use of additional coagulation in connection with bleeding due to apoplexy of the ovary and ectopic pregnancy.

Thus, the conducted studies showed the decrease of OR parameters in a group of women who underwent ur-

Table 2.

Parameters of the ovarian reserve in the examined women one month after surgical treatment.

Group	Ovarian reserve			
	V cm ³	AFΦ	FSG, MO/л	AMG нг/мл
1-a (n=40)	5,6±0,8 o	6,6±0,1 Δ, o, B	6,4±0,2*, Δ	2,1 ±0,1*, B, Δ
1-б (n=36)	8,1±0,4* o	3,7±0,2 o	5,9±0,3	2,2±0,3 Δ
2-a (n=19)	5,9±0,4B o	3,4±0,4 o, B	8,1±0,3 o	0,9±0,2 o
2-б (n=25)	7,1±0,2 o	4,8±0,4 o	7,5±0,4	1,1±0,2 o
3 (n=20)	13,4±0,5	12,8±0,3	5,6±0,8	3,5±0,5

Notes: 1. * - the difference is reliable relative to 1-b group; 2. Δ - the difference is reliable relative to group 2a;
3. c - the difference is reliable relative to the 2-b group. 4. o - the difference is reliable relative to group 3

Table 3.

Indicators of ovarian reserve in the examined women 3 months after surgical treatment.

Group	Ovarian reserve			
	V, cm ³	AF	FSG, MO/л	AMG нг/мл
1-a (n=40)	10,6±0,5*, Δ, o	11,1±0,5 Δ, B	4,1±0,2	3,8±0,3 *, Δ
1-б (n=36)	12,4±0,4Δ	12,4±0,3 Δ	3,2±0,5Δ, B, o	2,3±0,2
2-a (n=19)	8,6±0,6 o	9,3±0,6 o	7,9±0,4 o	3,1±0,3
2-б (n=25)	9,4±0,3 o	8,4±0,2 o	6,3±0,1	1,9±0,1 o
3 (n=20)	13,4±0,5	12,8±0,3	5,6±0,8	3,5±0,5

Notes: 1. * - the difference is reliable relative to 1-b group; 2. Δ - the difference is reliable relative to group 2a;
3. c - the difference is reliable relative to the 2-b group. 4. o - the difference is reliable relative to group 3

gent surgical treatment due to ovarian cyst and ovarian apoplexy with use of coagulation. There was a decrease in the studied indicators of ovarian functional activity as a result of removal the part of the ovary tissue.

Conclusions

The leading cause of infertility in women after urgent surgery was the previously transferred inflammatory process of genital tract, the formal and spontaneous abortions, the transferred operations on the pelvic organs and the abdominal cavity. The women who were operated in a planned manner - the early onset of sexual activity and the transferred inflammatory disease of genital tract

The majority of patients who underwent surgery on the ovaries and fallopian tubes had indications of burdened heredity, family oncological pathology, various forms of family endocrinopathies, mainly of autoimmune genesis.

The condition of the ovarian reserve in women with infertility after organ-preserving operations on the ovaries and fallopian tubes largely depends on the planned surgical treatment and the concomitant volume of surgical intervention. Cystectomy or ovarian resection, even in a sparing volume, is accompanied by a risk of a decrease in primordial and antral follicles. AMG is the most sensitive to intraoperative damage and the indicative marker of the ovarian reserve. Surgical treatment with maximum preservation of healthy tissue allows to save the functional activity of the ovaries and the reproductive health of women.

Bibliography

1. Gasmova U.R. The condition of the ovarian reserve in women of reproductive age who have transferred organ-saving operations to the pelvic organs: Author's abstract. diss. ... cand. honey. sciences. M., 2014. 25 p.
2. Gasparov A.S. Optimization of tactics of managing patients with acute gynecological diseases / Gasparov AS, Kosachenko AG, Torgomyan AA, Khubanshoeva L.Yu. // Laparoscopy and hysteroscopy in gynecology and obstetrics. - M., 2002. - p. 200 - 203.
3. Manukhin B. Regulation and functions of the reproductive system / Manukhin B., Tumilovich LG / Gynecological endocrinology; Clinical lectures.-2010. - № 2 - c. 21-91.
4. Kulakov V.I. Changes in the reproductive system and their correction in women with benign tumors and tumor-like formations of the ovaries / Kulakov VI, Gataulina RG, Sukhikh GT - Moscow: Triada-X, 2005. - 256 p.
5. Lipatova V.A. The condition of the ovarian reserve in patients with ovarian cysts <http://valipatov.ru/?p=4301/9>. -09.10.2016
6. Nazarenko T.A. The role of antimulylerovogo hormone in the estimation of the ovarian reserve / Nazarenko TA, Mishieva NG, Fanchenko ND // Problems of reproduction. - 2005.- No. 6.- p. 26-30.
7. Boyarsky K.Yu. The Role of Ovarian Reserve Indicators in the Treatment of Infertility by the ECO-PE Method // Treatment of Female and Male Infertility (Auxiliary Reproductive Technologies) edited by Kulakova VI, Leonova BV, Kuzmicheva LN, Medical News Agency. - M., 2005.- p. 53-60.

8. Boyarsky K. Yu. Factors determining the woman's ovarian reserve (literature review) / Boyarskiy K. Yu. and others // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2009. V. 58 (2). Pp. 65-71.)

9. Ovarian reserve and fertility: the challenges of the 21st century. Rational approach to preserving the reproductive reserve as a pledge of fertility and conscious procreation. Information letter / Ed. V.E. Radzinsky. - Moscow: Editorial staff of the magazine Status Praesens, 2015. - 24 p. ISBN 987-5-905796-68-5

10. Dubchak A. Morphological and immunohistochemical status of the endometrium during the window

of implantation of women with infertility on the background of chronic diseases of internal genital organs / Dubchak A., Zadorozhna TD, Milevskiy OV, Dovgan O.I. // Women's Health, 2015, - №6 (102) .- P. 178-181.].

11. Mostaejeran F. Evaluation of antimüllerian hormone levels before and after laparoscopic management of endometriosis / Mostaejeran F., et al. // Adv. Biomed. Res.-2015.-Vol.31.- №4.-P.182.

12. Broekmans F.J. Anti-Müllerian hormone and ovaria dysfunction / Broekmans F.J., Visser J.A., Laven J.S. et al. // Trends Endocrinol Metab.- 2008.- Nov.- Vol.19 (9) .- p. 340-347

© Mariana Sprincean, Ninel Revenco, Bejan Nadejda, Lupușor Nadejda, Călcîi Cornelia, Hadjiu Svetlana

Mariana Sprincean^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}, Bejan Nadejda¹, Lupușor Nadejda¹, Călcîi Cornelia^{1,2}, Hadjiu Svetlana^{1,2}
ASPECTE ETIOPATOGENETICE AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

ETIOPATHOGENETIC ASPECTS IN PEDIATRIC ISCHEMIC STROKE

Key words: etiopathogenesis, stroke, children, neuroinflammation.

In this article we will perform a bibliographic study on pediatric stroke etiopathogenesis. Pediatric stroke includes three subtypes: ischemic stroke, hemorrhagic and mixed. Ischemic stroke represent the loss of cerebral function caused by diminished cerebral blood flow in the affected area. Among the etiological factors in children we can mention: neonatal encephalopathies, some genetic syndromes, congenital heart malformations, hereditary dysplasia of connective tissue, vascular pathologies, cerebral vascular development abnormalities (the most common arterio-venous abnormalities), hereditary and acquired prothrombotic states, septicemia, sickle-cell disease etc.

Neuroinflammation is one of the main mechanisms underlying the development of stroke. In this context, it is important to study the inflammatory markers responsible for the onset and pathogenesis of stroke in children. Among the inflammatory biomarkers mentioned in the article are: proinflammatory cytokines such as IL-6, IL-1 β , but also other biological molecules and factors including vascular endothelial growth factor, ciliary neurotrophic factor, S100B protein, CD105 endoglin, antiphospholipid antibodies. It is important to know the neuroinflammatory mechanisms responsible for the onset and pathogenesis of pediatric stroke, because this will help assess the post-stroke inflammatory responses in children.

РЕЗЮМЕ

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: этиопатогенез, церебральный инсульт, дети, нейровоспаление.

В данной статье проводится библиографическое исследование этиопатогенеза церебрального инсульта (ЦИ) у детей. ЦИ у детей состоит из трех типов: ишемический ЦИ, геморрагический ЦИ и смешанный. Ишемический ЦИ определяется потерей церебральной функции обусловленной уменьшением церебрального кровотока в пораженной области.

Среди этиологических факторов ЦИ у детей упомянем: неонатальные энцефалопатии, некоторые генетические синдромы, врожденные пороки развития сердца, наследственные дисплазии соединительной ткани, сосудистые патологии, нарушения мозгового сосудистого развития (чаще всего артериовенозные аномалии), наследственные и приобретенные протромботические состояния, септицемия, сиклемия и т. д.

Нейровоспаление является одним из основных механизмов, лежащих в основе появления и развития ВЦИ. В этом контексте, важно изучить воспалительные маркеры, ответственные за начало и патогенез ЦИ у детей. В списке воспалительных биомаркеров, упомянутых в статье, состоят: провоспалительные цитокины, такие как IL-6, IL-1 β , но также и другие молекулы, и биологические факторы, включая фактор роста эндотелия сосудов, нейротрофический цилиарный фактор, белок S100B, эндоглин CD 105, антифосфолипидные антитела. Знание нейровоспалительных механизмов, ответственных за начало и патогенез ЦИ, важно для оценки воспалительных реакций после ЦИ у детей.

Accidental vascular cerebral (AVC) este o boală rară la copii, cu o incidență estimată între 2-13/100000 și un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității [7, 8]. AVC ischemic cel mai des apare în perioada prenatală și în primele 28 de zile cu o frecvență de 1:4000 de nou-născuți vii [7]. Factorii de risc și manifestările clinice ale AVC la copil și adolescent sunt diferiți față de adult [9]. AVC-ul poate avea loc în timpul sarcinii sau imediat după naștere, fără simptome marcante [7, 8]. ACV este o patologie cu un grad înalt de invalidizare, care în 12% cazuri duce la letalitate, iar în 70% cazuri dezvoltă un deficit neurologic stabil [11].

Studiile efectuate în anii 1990 - 2005 privind AVC-ul pediatric, îl plasează în topul celor 20 de cauze de deces printre copii la nivel global [7]. Unele studii demonstrează că 10-25% dintre copiii afectați decedează, 25-30% din ei au AVC repetat, 66% vor dezvolta sechele neurologice, tulburări comportamentale și de învățare, printre care dificultăți de înțelegere și retard cognitiv-verbal [6,7]. Unii clinicieni relatează că AVC-ul hemoragic la copii se întâlnește în circa 50%, alții descriu o frecvență mai înaltă AVC ischemic în 67-85% [8,10].

Neuroinflamarea reprezintă unul dintre principalele mecanisme care stau la baza apariției și dezvoltării AVC. În acest context, este actuală și importantă studierea reviziei literaturii privind markerii inflamatorii responsabili pentru debutul și patogeneza AVC la copii [8, 13]. Studiile clinice și investigațiile cercetătorilor din domeniu au arătat că răspunsurile inflamatorii după AVC la copii sunt diferite față de adulți [6].

Datele din literatura științifică biomoleculară pun în evidență rolul major al biomarkerilor în diagnosticarea, evaluarea prognosticului neurologic, patogenezei și recuperării AVC la copii. În lista biomarkerilor sunt incluși unii markeri inflamatorii: citokinele proinflamatorii, cum ar fi IL-6, IL-1 β , dar și alte molecule și factori biologici, incluzând factorul vascular endotelial de creștere (VEGF), factorul ciliar neurotrofic (CNTF), proteina S100B, endoglina CD 105, anticorpii antifosfolipidici (AAF) etc. [1,10,13,14].

Proteina S100B este cel mai studiat biomarker în AVC. Aceasta posedă proprietăți intracelulare și extracelulare. Intracelular, proteina S100B este parte a homeostazei calciului, transferând astfel semnale de la mesagerii secundari [1]. Această proteină este implicată în diferențierea celulară și progresia ciclului celular și este implicată în inhibarea apoptozei dacă este aplicată în condiții experimentale. Extracelular, atât în fiziologia normală, cât și în condițiile trau-

matice, proteina S100B promovează neurogeneza și plasticitatea neuronală, efectuează acțiuni neuromodulatoare și sporește procesele implicate în memorie și învățare [2]. Cu toate acestea, efectul și funcțiile fiziologice ale proteinei S100B s-au dovedit a fi dependente de nivelul concentrației, unde concentrațiile mai scăzute (nivelele nanomolare) sunt benefice, iar concentrațiile mai mari (nivelele micromolare) sunt corelate cu efectele dăunătoare [1]. Majorarea nivelelor extracelulare ale proteinei S100B s-au dovedit a duce la disfuncție neuronală sau la moartea celulelor datorită unui răspuns inflamator care stimulează astrocitele și microglia pentru ca acestea să recruteze și să producă citokine proinflamatorii, cu creșterea ulterioară a nivelurilor extracelulare de calciu și activarea oxidului de azot, cu efecte dăunătoare. Unele studii denotă diferite efecte ale proteinei S100B ce depind de receptorul pentru produse endoglicante avansate, care este reglat de nivelurile crescute a proteinei S100B și care poate provoca activarea genelor proinflamatorii [1, 2].

AVCI este cauzat de ocluzia unei artere cerebrale. După ce se produce AVCI, aportul de sânge la țesutul cerebral afectat este redus, ceea ce duce la privarea de oxigen în celulele creierului. Angiogeneza apare în creierul uman după AVC suportat. Ischemia induce o creștere semnificativă a densității microvasculare, un semn al angiogenezei, în penumbra infarctului cerebral [3, 14]. Gradul de creștere a densității vaselor în penumbra ischemică este corelat pozitiv cu rata de supraviețuire a pacienților cu AVC [1]. În plus, angiogeneza crescută a fost asociată cu ameliorarea rezultatelor funcționale atât la modelele animale, cât și la pacienții cu AVC [13].

Prima fază a leziunii în AVCI neonatal are loc între 0 și 6 ore după expunerea la hipoxie-ischemie (HI) sau infecție/inflamație plus HI [12]. Această fază se caracterizează prin diferite tipuri de moarte celulară, incluzând necroza și necroptoza. Leziunile celulare primare vor induce activarea mai multor cascade inflamatorii. Expunerea la lipopolizaharide (LPS) și la HI duce la activarea diverselor mecanisme de răspuns celular în interiorul neuronilor, ceea ce duce la o supraexpresie a IL-1 β , sinteza factorului de necroză tumorală (TBF- α) indusă de factorul nuclear-kB (NF κ B), activarea inflamasonului. Aceste fenomene vor duce în continuare la activarea celulelor gliale și creșterea inflamației prin eliberarea de specii reactive de oxigen (SRO) și a mai multor molecule inflamatorii [10].

Faza secundară apare între 24 și 72 de ore după AVCI neonatal și include procese precum apoptoza

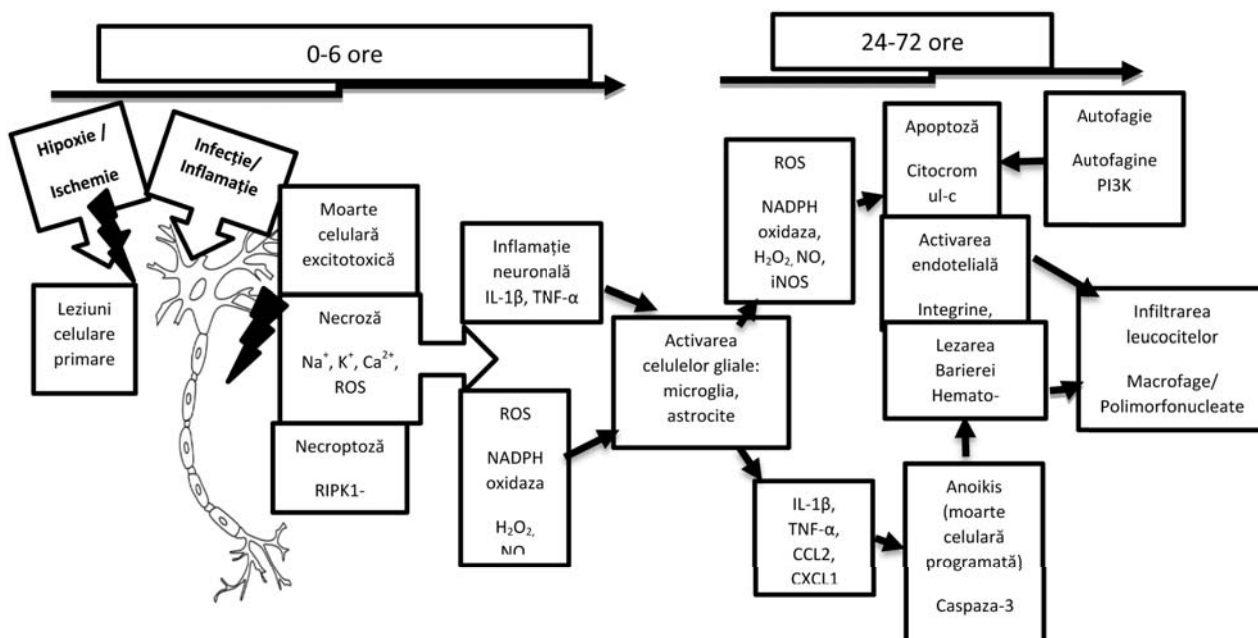


Fig.1. Mecanismele neuroinflamatorii în AVC ischemic neonatal (Antoine Giraud ș.a., 2017)

celulară, anoikizis și autofagie. În ansamblu, aceste procese vor induce activarea endoteliului vascular cerebral și, în continuare, posibil cu lezarea barierei hematoencefalice și la infiltrarea leucocitelor în creier.

Cercetătorii au demonstrat că în urma AVC cresc nivelurile de citokine ca urmare a creșterii producției de celule inflamatorii, gliale și neuronale cu IL-1, IL-6, IL-10, factorul de necroză tumorală-alfa (TNF- α) și factorul de creștere transformator-beta (TGF- β), fiind cel mai studiat în AVC [8]. IL-1 β și TNF- α au fost asociate cu exacerbarea leziunilor în cadrul AVC, în timp ce s-a constatat că IL-6, IL-10 și TGF- β au efecte neuroprotective [8].

Endoglina (ENG, cunoscută și ca CD105) este un receptor asociat cu factorul de creștere β (TGF β), fiind necesar atât pentru vasculogeneză, cât și pentru angiogeneză [5]. Angiogeneza este importantă în dezvoltarea vascularizării cerebrale și în patogeneza bolilor vasculare cerebrale. ENG este o componentă esențială a complexului de activare a sintezei de oxid de azot endotelial. Studiile la animale au arătat că deficiența ENG afectează recuperarea accidentului vascular cerebral. Deficiența ENG afectează, de asemenea, reglarea tonusului vascular, care are contribuție în patogeneza malformațiilor arteriovenoase cerebrale și a vasospasmului [7].

Studiile efectuate de Choi E.J., Walker E.J. și alții, au arătat că ENG a fost foarte exprimată în regiunea de penumbră lezională a AVC uman, unde a fost găsită o creștere a angiogenezei [5]. Rolul ENG în AVC extrem de complex. Astfel că, expresia ENG amplifică semnalaizarea TGF β (pe lung) și promovează remodelarea noului perete vascular [8]. Supraexpresia ENG protejează, de asemenea, celulele endoteliale împotriva apoptozei induse de TGF β . Reducerea apoptozei celulelor vasculare

după hipoxie îmbunătățește aportul de sânge la țesutul ischemic. Creșterea expresiei ENG în celulele endoteliale ar putea fi, de asemenea, periculoasă, deoarece permeabilitatea barierei hematoencefalice poate fi crescută în unele dintre capilarele care exprimă un nivel ridicat de ENG, fiind însoțită de infiltrarea celulelor mononucleare în țesutul cerebral adiacent [7]. Aceste constatări sugerează că supraexpresia pronunțată a ENG ar putea afecta integritatea peretelui vasului. Alternativ, lipsa expresiei ENG poate indica daune vasculare severe [5]. ENG este implicată în patogeneza leziunilor cerebrale post-ischemice la om. Anormalitatea ENG ar putea conduce la deteriorarea neurologică pe termen lung sau apariția tulburărilor cognitive după AVCI acut [7].

Factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) a fost asociat recent cu BDNF ca biomarker al AVC, deși cu unele critici [4]. La modelele animale, factorul neurotrofic (CNTF), care este reglat endogen în cadrul unui debut de AVC, mediază neurogeneza și procesele antiinflamatorii [11]. Până în prezent nu există dovezi cu privire la rolul CNTF plasmatic în AVC, deși nivelurile circulante ale acestei neurotrofine au beneficiat de mult mai multă importanță în studiul pacienților cu scleroză amiotrofică laterală [11].

Factorii de creștere vasculară endotelială (VEGF) s-au dovedit a participa la ateroscleroză, arteriogeneza, edem cerebral, neuroprotecție, neurogeneza, angiogeneza, fenomene postischemice cu repararea ulterior a vaselor, la fel, și asupra efectelor celulelor stem transplantate în AVC experimental. Cele mai multe dintre aceste procese implică VEGF-A și receptorul acestuia, VEGFR-2. Astfel că, VEGF-B, factorul de creștere placentară și VEGFR-1 au fost implicate doar în unele cazuri. Căile

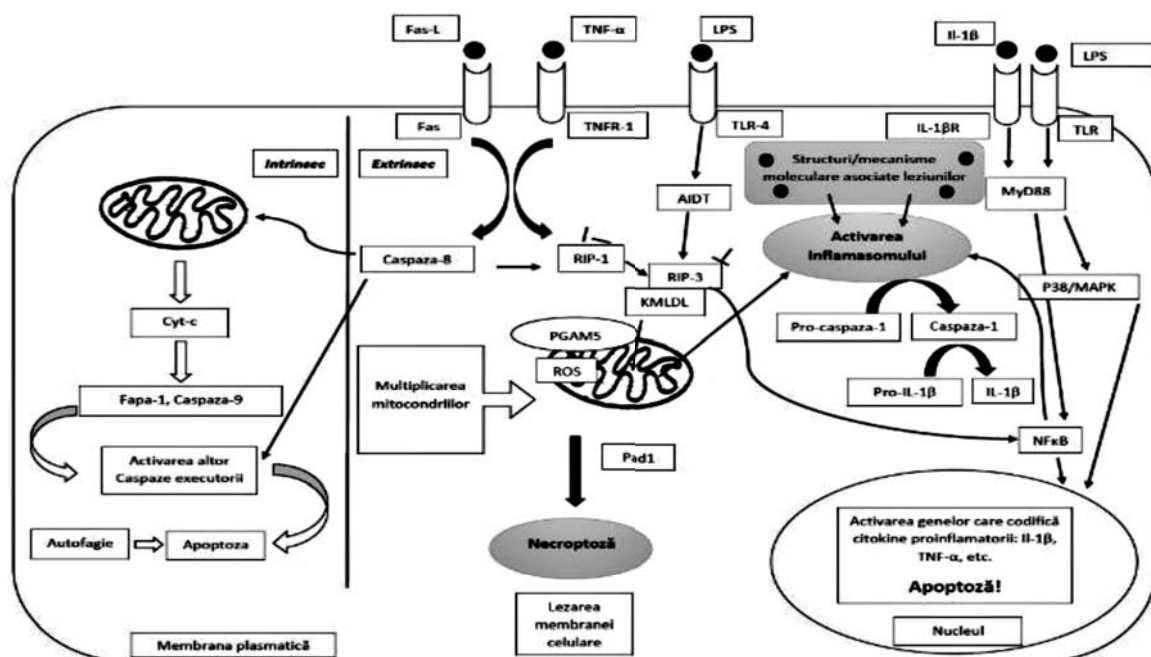


Figura 2. Moartea celulară și căile inflamatorii în neuronii lezați în AVC neonatal (Antoine Giraud ș.a., 2017)

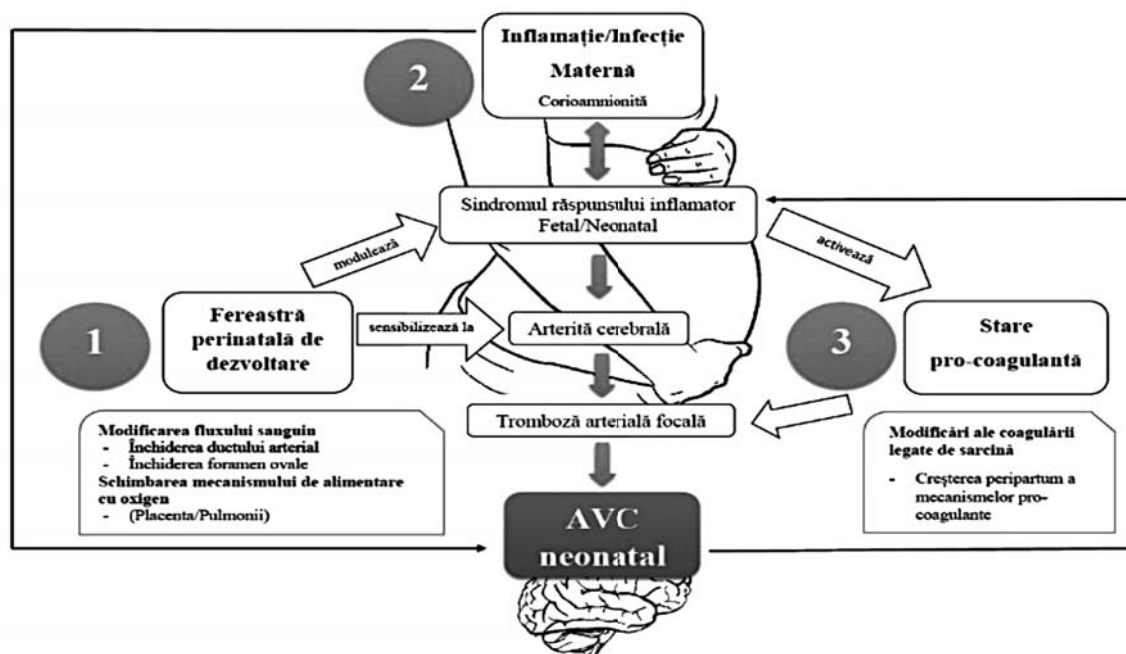


Fig. 3 Răspunsul inflamator în AVC neonatal (Clémence Guiraut ș.a., 2016)

de semnalizare VEGF reprezintă obiective potențiale importante pentru tratamentul acut și cronic al AVC [4, 11].

VEGF-A este un mediator principal al angiogenezei cerebrale, care are valori crescute după AVC la rozătoare și la oameni [4]. Angiogeneza creierului este un proces bine controlat, fiind reglat de factorii de creștere derivați neuroectodermici care se leagă la receptorii tirozinkinazelor exprimați pe celulele endoteliale [11]. În creierul de șobolan, angiogeneza este completă în jurul

zilei postnatale 20. Cu toate acestea, în creierul adult în condiții patologice cum ar fi hipoxia / ischemia și creșterea tumorii cerebrale, celulele endoteliale pot prolifera. Dovezile actuale sugerează că angiogeneza fiziologică în creier este reglată prin mecanisme similare, la fel ca și în angiogeneza patologică indusă de tumori sau de hipoxie / ischemie. Mitogenul celular endotelial de inducție în hipoxie, factorul de permeabilitate vasculară și VEGF pare să joace un rol esențial în majoritatea acestor procese [4].

VEGF se exprimă atunci când angiogeneza este crescută, ca și în neuroectodermul embrionic, în glioblastoame și în jurul infarctului. Însă, se exprimă prin niveluri scăzute în absența angiogenezei, la fel, ca în neuroectodermul adult. Pe de altă parte, inducerea angiogenezei prin factori de creștere (pro-angiogeneză) se poate dovedi a fi o terapie rațională pentru pacienții cu AVC [4, 11].

Neuroinflamația și infecția sunt cele mai comune cauze etiopatogenetice, provocând AVC neonatal.

Studiile lui Guiraut C. et al. [8] au caracterizat vasculopatia în 35,5% ca fiind una dintre cele mai frecvente cauze ale AVC, iar infecțiile intracraniane au fost plasate pe locul 4 după frecvență. Un alt studiu realizat de Brochu M.E. et al. au arătat, de asemenea, etiologia vasculară (33%) ca fiind una dintre cele mai comune cauze ale AVC, cu toate acestea, infecțiile intracraniane sau dovedit a fi cele mai frecvente [3]. Murray K.N. et al. [15] au raportat infecțiile intracraniane fiind cele mai comune cauze ale AVC la copii.

Mecanismele inflamatorii care însoțesc infecțiile pot stimula coagularea prin mai multe căi [3]. Acestea includ expresia tromboplastinei de către monocite și macrofage, creșterea nivelului seric al factorului de necroză tumorală care poate afecta funcția procoagulantă a endoteliului, inhibarea sistemelor anticoagulante din proteina C și proteina S și niveluri crescute de factori de coagulare cum ar fi fibrinogenul [6]. Astfel, pot exista șanse semnificative de suprapunere a etiologiilor atât infecțioase, cât și vasculare, având în vedere faptul că mecanismul de producere al AVC în cadrul infecției intracraniane evocă adesea o vasculopatie catastrofală.

Concluzii: Stabilirea etiologiei AVC la copii este un domeniu foarte important, fiind cauzat de factorii etiologici multipli, diferiți față de adult. Variatele aspecte etiopatogenetice ale AVC la copiii sunt concepute, preponderent, prin prisma factorilor de risc. Neuroinflamarea constituie mecanismul patogenetic principal care stă la baza dezvoltării AVC la copii. Nivelul periferic al markerilor inflamatorii responsabili pentru debutul și patogeneza AVC este important pentru aprecierea răspunsurilor inflamatorii apărute după un AVC la copii.

Bibliografie

1. Ambree O, Bergink V, Grosse L, Alferink J, Drexhage HA, Rothermundt M, Arolt V, Birkenhager TK (2016) S100B serum levels predict treatment response in patients with melancholic depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 19:pyv103

2. Bouvier D, Fournier M, Dauphin JB, Amat F, Ughetto S, Labbe A, Sapin V (2012) Serum S100B determination in the management of pediatric mild traumatic brain injury. *Clin Chem* 58:1116–1122

3. Brochu M.E., Girard S., Lavoie K., Sébire G., Developmental regulation of the neuroinflammatory responses to LPS and/or hypoxia-ischemia between preterm and term neonates: an experimental study, *Journal of neuroinflammation*, 2011, p.1-14

4. Choi EJ, Walker EJ, Shen F, Oh SP, Arthur HM, Young WL, Su H. Minimal homozygous endothelial deletion of Engwith VEGF stimulation is sufficient to cause cerebrovascular dysplasia in the adult mouse. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33:540–7.

5. Choi EJ, Walker EJ, Degos V, Jun K, Kuo R, Pile-Spellman J, Su H, Young WL. Endoglin deficiency in bone marrow is sufficient to cause cerebrovascular dysplasia in the adult mouse after vascular endothelial growth factor stimulation. *Stroke.* 2013;44:795–8.

6. 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. *Mediators of Inflammation.* 2016; 2016:19. doi: 10.1155/2016/3957958.3957958

7. Grunt S., Mazenauer L., Buerki S.E., Boltshauer E., Mori A.C., Datta A.N., Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke, *Pediatrics*, 2015, p. 1220-1228

8. Giraud A., Guiraut C., Chevin M., Chabrier Stéphane, Sébire G., Role of Perinatal inflammation in Neonatal Arterial ischemic Stroke, *Frontiers in neurology*, Volume 8, article 612, 2017

9. Guiraut C., Cauchon N., Lepage M., Sébire G., Perinatal arterial ischemic stroke is associated to maternal-fetal immune activation and intracranial arteritis, *International Journal of Molecular Science*, 2016, p. 1-17

10. Elkind M. S. V. Inflammatory markers and stroke. *Current Cardiology Reports.* 2009;11(1):12–20. doi: 10.1007/s11886-009-0003-2.

11. Liu Z, Lebrin F, Maring JA, van den Driesche S, van der Brink S, van Dinther M, Thorikay M, Martin S, Kobayashi K, Hawinkels LJ, van Meeteren LA, Pardali E, Korving J, Letarte M, Arthur HM, Theuer C, Goumans MJ, Mummery C, ten Dijke P. ENDOGLIN is dispensable for vasculogenesis, but required for vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis. *PLoSOne.* 2014;9:e86273.

12. Mann J.R., Mcdermott S., Pan C., Hardin J.W., Maternal hypertension and intrapartum fever are associated with increased risk of ischemic stroke during infancy, *Developmental Medicine&Child Neurology*, 2013, p. 58-64

13. Martinez-Biarge M., Cheong J.L., Diez-Sebastian J., Mercuri E., Dubowitz L.M., Cowan F.M., Risk factors for neonatal arterial ischemic stroke: the importance of the intrapartum period, *The Journal of Pediatrics*, 2016, p. 62-68

14. McCann S. K., Cramond F., Macleod M. R., Sena E. S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke: an update. *Translational Stroke Research.* 2016;7(5):395–406. doi: 10.1007/s12975-016-0489-z.

15. Murray K.N., Girard S., Holmes W.M., Parkes L.M., Williams S.R., Parry- Jones A.R., Systemic inflammation impairs tissue reperfusion through endothelin-dependent mechanisms in cerebral ischemia, *Stroke*, 2014, p. 1-20.