

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

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.831-005.4-053.2

SPRINCEAN MARIANA

EPIDEMIOLOGIA, DETERMINANTELE
ȘI PREDICȚIA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL
ISCHEMIC LA COPII

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultanți științifici:

Sv. Hiu

HADJIU Svetlana, doctor habilitat în științe medicale, profesor
universitar, specialitatea 321.05 – *Neurologie clinică*

Revenco

REVENCO Ninel, doctor habilitat în științe medicale, profesor
universitar, specialitatea 322.01 – *Pediatrie și neonatologie*

Spinei

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

Autor:

M. Sprincean

SPRINCEAN Mariana, doctor în psihologie,
conferențiar universitar



CHIȘINĂU, 2022

© Sprincean Mariana, 2022

CUPRINS

Adnotare (în limbile română, engleză și rusă)	5
Lista abrevierilor	8
Introducere	10
1. PARTICULARITĂȚILE ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPIL	22
1.1. Aspecte generale ale accidentului vascular cerebral ischemic la copii	22
1.2. Epidemiologia și determinantele accidentului vascular cerebral ischemic la copii	30
1.3. Patogeneza accidentului vascular cerebral ischemic la copii	42
1.4. Manifestări clinice și imunologice ale accidentului vascular cerebral ischemic la copii	49
1.5. Particularitățile tratamentului accidentului vascular cerebral ischemic la copii.....	57
1.6. Concluzii la capitolul 1	64
2. MATERIAL ȘI METODE DE INVESTIGAȚIE	66
2.1. Caracteristica generală a studiului: grupul de cercetare, etapele și designul studiului .	66
2.2. Metodele de cercetare	75
2.3. Metodele de evaluare statistică	86
2.4. Concluzii la capitolul 2	90
3. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI PROFILUL DETERMINANTELOR ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII	92
3.1. Cercetarea morbidității, mortalității și dizabilității în cazul accidentului vascular cerebral ischemic la copil în funcție de vârstă în Republica Moldova	92
3.2. Determinantele accidentului vascular cerebral ischemic la copii în funcție de vârstă la nivel național	99
3.3. Rolul consultului medico-genetic în profilaxia accidentului vascular cerebral ischemic perinatal la femeile însărcinate din grupul cu risc înalt și suportul medico-psihologic acordat copilului și familiei acestuia	132
3.4. Concluzii la capitolul 3	150

4. CARACTERISTICA MANIFESTĂRILOR CLINICE, IMAGISTICE ȘI IMUNOLOGICE ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII	157
4.1. Manifestările clinice ale accidentului vascular cerebral ischemic la copii	157
4.2. Aspecte imagistice ale accidentului vascular cerebral suportat în copilărie	167
4.3. Expresivitatea unor parametri imunoenzimatici în accidentul vascular cerebral ischemic la copii	199
4.4. Corelații clinico-funcționale, imagistice și imunologice în accidentul vascular cerebral ischemic la copii	210
4.5. Concluzii la capitolul 4	214
5. STUDIUL PROCEDEELOR DE PREDICȚIE SUGESTIVE PENTRU APARIȚIA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII ȘI AL VALORII BIOMARKERILOR IMUNOENZIMATICI	221
5.1. Valoarea biomarkerilor imunoenzimatici în evoluția accidentului vascular cerebral ...	222
5.2. Rolul biomarkerilor imunoenzimatici (proteinei S100B și VEGF) în prognosticul tulburărilor neurologice după un accident vascular cerebral ischemic la copii	233
5.3. Determinarea riscului apariției accidentului vascular cerebral ischemic în funcție de vârsta copilului	245
5.4. Estimarea prin metode matematice a unor factori predictivi pentru sechele neurologice și elaborarea algoritmilor de conduită în accidentul vascular cerebral ischemic la copii	256
5.5. Concluzii la capitolul 5	269
Concluzii generale și recomandări	274
Bibliografie	280
Anexe	299
Declarația privind asumarea răspunderii	355
CV-ul autorului	356

ADNOTARE

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

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

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

Domeniul de studiu: neurologie, pediatrie

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

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

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

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

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

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

ANNOTATION

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

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

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

Studied area: neurology, pediatrics

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

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

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

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

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

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

АННОТАЦИЯ

Спринчан Мариана. Эпидемиология, факторы риска и прогноз ишемического инсульта у детей.

Диссертация на соискание учёной степени доктора habilitat медицины. Кишинёв, 2022.

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

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

Область исследования: неврология, педиатрия.

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

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

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

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

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

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

LISTA ABREVIERILOR

- Ac – anticorpi
AIT – atac ischemic tranzitoriu
APA – anticorpi antifosfolipidici
AVC – accident vascular cerebral
AVCH – accident vascular cerebral hemoragic
AVCI – accident vascular cerebral ischemic
AVCIF – accident vascular cerebral ischemic fetal
AVCIN – accident vascular cerebral ischemic neonatal
AVCIP – accident vascular cerebral ischemic pediatric
AVCP – accident vascular cerebral perinatal
AVCTH – accident vascular cerebral cu transformare hemoragică
CADASIL – arteriopatie cerebrală autozomal dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)
CD105 – endoglină
CMV – citomegalovirus
CNTF – factor neurotrofic ciliar
CT – tomografie computerizată (computed tomography)
DEȚC – displazie ereditară a țesutului conjunctiv
EEG – electroencefalografie
EHIP – encefalopatie hipoxic-ischemică perinatală
ELISA – testul imunosorbant legat de enzimă
EN – encefalopatie neonatală
ENG – endoglină
ETF – ecografie transfontanelară
FN – factor neurotrofic
HI – hipoxic-ischemic
HS – herpes simplex
IH – ischemie hipoxică
IL-6 – interleukina-6
IP USMF – Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
IQ – coeficient de inteligență
LCP – leziune cerebrală perinatală
LCR – lichid cefalorahidian
LPV – leucomalacie periventriculară
MC – malformație congenitală

MELAS – miopatie mitocondrială, encefalopatie, acidoză lactică și episoade asemănătoare AVC (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes)

NIHSS – scala de AVC a Institutului Național de Sănătate (National Institutes of Health Stroke Scale)

n.n. – nou-născut

NSG – neurosonografie

NT – neurotrofină

OI – osteogeneză imperfectă

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

PC – paralizie cerebrală

RD – regiune de dezvoltare (Nord, Centeru, Sud)

RM – Republica Moldova

RMN – rezonanță magnetică nucleară

ROT – reflexe osteotendinoase

s.a. – săptămâni amenoree

sm – sindrom

SN – sistem nervos

SNC – sistem nervos central

ST – scleroză tuberoasă

TC – tulburare comportamentală

TD – tulburare de dezvoltare

TMU – tulburare motorie ușoară

TR – tulburare reziduală

TSC – tromboza sinusului cavernos

TVC – tromboză venoasă cerebrală

VEGF – factor de creștere vascular endotelial

VG – vârstă de gestație

24h – 24 de ore

INTRODUCERE

Actualitatea temei și importanța problemei abordate. Accidentul vascular cerebral (AVC) este o boală rară la copii, cu o incidență de 2-13/100 000 și un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității [1, p. 42; 2, p. 132]. AVC ischemic (AVCI) apare cel mai des în perioada prenatală și în primele 28 de zile de la naștere, cu o frecvență de 1:4 000 de nou-născuți vii [3, p. 2]. Factorii de risc și manifestările clinice ale AVC-lui la copil și la adolescent sunt diferite față de AVC la adult. Printre factorii etiologici ai AVC la copii menționăm: encefalopatiile neonatale, unele sindroame genetice, anomaliile de dezvoltare a vaselor cerebrale (cel mai frecvent – anomaliile arteriovenoase), stările protrombotice ereditare sau dobândite etc. [4, p. 398.]. La copilul mic, AVC este însoțit de probleme motorii, de vorbire și de sensibilitate. De asemenea, AVC-ul poate avea loc în timpul sarcinii sau imediat după naștere, fără simptome marcante [1, p. 44]. Uneori, la nou-născutul care suferă un AVC simptomele clinice sunt subtile sau AVC-ul este asimptomatic până la vârsta de 4-8 luni, în unele cazuri se constată convulsii sau paralizie. Ca rezultat, mulți copii riscă să nu primească tratamentul adecvat. Aceasta este o patologie cu un grad înalt de invalidizare care, în 12% cazuri, duce la letalitate, iar în 70% cazuri provoacă un deficit neurologic stabil [5, p. 205].

Acuratețea și rapiditatea stabilirii diagnosticului de AVC la copil, precum și tratamentul administrat devreme sunt importante pentru evitarea apariției ulterioare a complicațiilor neurologice [6, p. 173] sau a recurenței AVC (repetat), frecvența căruia constituie în jur de 30% printre copii [7, p. 17]. Studiile privind AVC-ul pediatric efectuate în perioada 1990-2005 îl plasează în topul celor 20 de cauze de deces printre copii la nivel global [3, p. 2]. Unele studii demonstrează că 10-25% din 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 [2, p. 134].

AVC-ul pediatric include trei subtipururi: *AVC ischemic* (este definit ca un infarct focal brusc, diagnosticat prin neuroimagerie sau la autopsie, și poate rezulta în AVCI arterial – cel mai comun tip de AVC, după o ocluzie bruscă a unei artere – 50% cazuri), *tromboza sinusului cavernos* (CVST, este un infarct venos, după tromboza în sistemul venelor superficiale sau profunde, în 1:4 cazuri asociat cu morbiditate majoră) și *AVC-ul hemoragic* (AVCH, reprezintă ruptura spontană a unui vas cerebral, cel mai frecvent la nivelul arterelor mici, a unui anevrism cerebral sau a unei malformații arteriovenoase cerebrale) [7, p. 10]. Unii clinicieni relatează că AVCH la copii se întâlnește în circa 50% din cazuri, iar alții descriu o frecvență mai înaltă a

AVCI – până la 67-85% din cazuri [8, p. 20]. Diagnosticul rapid și exact al AVC este vital, iar abordarea terapeutică diferă în funcție de tipul acestuia la copii [8, p. 22; 9, p. 36].

Etiologia AVCI la copii este multifactorială, iar afecțiunile congenitale de cord sunt responsabile de AVCI în circa 30% cazuri. Alți factori de risc cunoscuți sunt patologii vasculare, stările protrombotice, septicemia și siclemia [10, p. 2018; 11, p. 185]. Neuroinflamarea reprezintă unul dintre principalele mecanisme care stau la baza apariției și dezvoltării AVCI. În acest context, este actuală și importantă aprecierea nivelului periferic al markerilor inflamatorii, responsabili pentru debutul și patogeniza AVCI sau pentru recuperarea acestuia [10, p. 2019; 11, p. S227]. Studiile clinice și investigațiile cercetătorilor din domeniu au arătat că răspunsurile inflamatorii după AVCI la copii sunt diferite de răspunsurile respective la adulți [12, p. 191].

Datele literaturii științifice biomoleculare pun în evidență rolul major al biomarkerilor în diagnosticarea și evaluarea prognosticului neurologic, patogenizei și recuperării după AVCI la copii. În lista biomarkerilor sunt incluși unii markeri inflamatorii: citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-6, IL-1 β , dar și alte molecule și factori biologici, incluzând factorul de creștere vascular endotelial (VEGF), factorul ciliar neurotrofic (CNTF), proteina S100B, endoglina CD105, anticorpii antifosfolipidici etc. [13, p. 1117]. Proteina S100B este cel mai studiat biomarker în AVCI. Aceasta posedă proprietăți intracelulare și extracelulare. Intracelular, proteina S100B este parte a homeostazei calciului, transferând astfel semnalele de la mesagerii secundari ai acestuia [14, p. 201]. Proteina S100B este implicată în diferențierea celulară și progresia ciclului celular și în inhibarea apoptozei, dacă este aplicată în condiții experimentale. Extracelular, atât în fiziologia normală, cât și în condiții traumatiche, proteina S100B promovează neurogeneza și plasticitatea neuronală, acționează neuromodulator și intensifică procesele implicate în memorie și învățare [14, p. 205].

Endoglina (ENG, cunoscută și ca CD105) este un receptor asociat cu factorul de creștere β (TGF β) și este necesară atât pentru vasculogeneză, cât și pentru angiogeneză [15, p. 863]. Angiogeneză este importantă în dezvoltarea vascularizării cerebrale și în patogeniza bolilor vasculare cerebrale, inclusiv în cazul AVC la copii. Ischemia induce o creștere semnificativă a densității microvasculare – un semn al angiogenezei în penumbra infarctului cerebral. În plus, angiogeneza intensificată a fost asociată cu ameliorarea rezultatelor funcționale atât la modelele animale, cât și la pacienții cu AVC. Studiile efectuate de Choi E.J., Walker E.J. ș.a. au arătat că ENG a fost foarte exprimată în regiunea de penumbră a leziunii AVC uman, unde a fost atestată o creștere a angiogenezei [16, p. 796].

Cercetătorii McCann S.K., Cramond F. ș.a. au demonstrat că după un AVCI crește nivelul de citokine ca urmare a sporirii producției de celule inflamatorii, gliale și neuroni prin IL-1, IL-6, IL-10, factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) și factorul de creștere transformator beta (TGF- β), acesta din urmă fiind cel mai studiat în cazul AVC [17, p. 396].

Factorul de creștere vascular endotelial (VEGF) a fost asociat recent cu factorul ciliar neurotrofic (CNTF) ca biomarker important în AVC [18, p. 543]. La modelele animale, CNTF, care este reglat endogen în cadrul unui debut al AVCI, mediază neurogeneza și procesele antiinflamatorii [19, p. 1373]. S-a constatat că VEGF participă la procesele de ateroscleroză, arteriogenează, edem cerebral, neuroprotecție, neurogeneză, angiogenează, în fenomenele ce se dezvoltă în creierul postischemic și în repararea vaselor, totodată au fost observate efectele celulelor stem transplantate în AVCI experimental. Factorii de creștere vascular (incluzând VEGF-A, VEGF-B și factorul de creștere placentar sau PlGF) au roluri importante în dezvoltarea și funcționarea sistemelor circulatorii și nervoase, astfel a fost argumentată implicarea lor în AVC prin interacțiunea acestor sisteme [20, p. 1263]. VEGF posedă acțiuni trofice și protectoare directe asupra neuronilor, astfel încât ambele procese – vascular și neuronal – sunt relevante pentru AVCI. Mai multe studii au evidențiat efectele ischemiei cerebrale asupra expresiei VEGF și a receptorilor acestui marker enzimatic, în special în zona de penumbră ischemică (la hotarul dintre centrul focarului ischemic și regiunea de lângă marginea exterioară a acestuia). Această regiune, care înconjoară miezul infarctului, rămâne reperfuzabilă în așteptare, iar rezultatul clinic după AVCI este puternic influențat de fatalitatea penumbrei. VEGF-A este mediatorul principal al angiogenezei cerebrale, care crește în valori numerice după AVCI la rozătoare și la oameni [19, p. 1373]. Astfel, angiogeneza creierului este un proces bine controlat, care este reglat de factorii de creștere derivați neuroectodermici care leagă receptorii tirozinkinazelor exprimați de celulele endoteliale [21, p. 462].

La copii manifestările clinice ale AVCI sunt diferite față de cele prezente la adult – ele sunt obscure și cu polimorfism clinic variabil în funcție de vârsta copilului. Acestea fac dificilă diagnosticarea unui AVCI, în special în primele șase ore de la debutul bolii. Doar 30% din copiii cu AVCI vor prezenta manifestări clinice confirmate prin investigații imagistice în fereastra terapeutică [22, p. 625]. Copiii de vârstă fragedă pot prezenta manifestări atipice, pe când cei de vârstă mai mare prezintă manifestări neurologice similare cu cele descrise la adulți [23, p. 238]. La copiii mai mari, pe lângă manifestările neurologice precum hemipareza, afazia, hemianopsia, în 30% cazuri va fi prezentă cefaleea, crizele convulsive, înregistrate la 20-48% din pacienți [24, p. 731]. Prezența simptomelor neurologice nespecifice și variabile impune cercetarea tuturor cazurilor de boală cu debut acut la copilul mic, pentru a exclude riscul unui posibil AVCI, fiind

recomandată efectuarea investigațiilor prin imagistică cerebrală în fiecare caz [25, p. 69; 26, p. 784].

Referitor la tratamentul AVCI la copil există opinii contradictorii [27, p. S130; 28, p. 740]. Deși mortalitatea după AVC la copii este mai mică decât la adulți (3-6%), se atestă o rată mai înaltă a morbidității – în circa 70% din cazuri. Aceasta impune crearea unor centre de îngrijire și de reabilitare a pacienților pediatrici cu AVC, o abordare multidisciplinară, evaluare și tratament înalt specializat [29, p. S105; 30, p. 269; 31, p. 70]. Reabilitatea de lungă durată după un AVCI la copil și evaluarea follow-upului este foarte importantă [32, p. 326; 33, p. 145]. Epidemiologia, profilul factorilor de risc și predicția AVC la copii constituie o temă de o deosebită actualitate pentru pediatria și neuropediatria contemporană, atât de la noi din țară, cât și de peste hotare, și reprezintă un obiect extrem de valoros al studiului științific.

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

Domeniul de studiu: medicină – pediatrie, neurologie pediatrică, problematica diagnosticului accidentului vascular cerebral la copii în funcție de vârstă

Scopul și obiectivele cercetării

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

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

1. Studiul morbidității, dizabilității și mortalității prin accident vascular cerebral ischemic neonatal și pediatric în Republica Moldova (2010-2020).
2. Studiul specificului determinantelor (factorilor prenatali și celor postnatali) implicate în apariția accidentului vascular cerebral ischemic în funcție de vârsta copilului.
3. Estimarea rolului consultului medico-genetic în profilaxia accidentului vascular cerebral ischemic perinatal la femeile însărcinate din grupul cu risc înalt.
4. Analiza și structurarea particularităților clinico-paraclinice ale accidentului vascular cerebral ischemic în perioada acută în funcție de vârsta copilului.
5. Cercetarea unor modificări imunoenzimaticice și aprecierea rolului unor markeri în apariția accidentului vascular cerebral ischemic neonatal și pediatric.

6. Determinarea prin metode matematice predictive a riscului apariției accidentului vascular cerebral ischemic în funcție de vârsta copilului, factorii determinanți și modificările imunoenzimatic.

7. Elaborarea algoritmilor de conduită pentru următoarele categorii: (1) femei/familii cu risc de naștere a unui copil cu accident vascular cerebral ischemic; (2) de diagnostic al accidentului vascular cerebral ischemic la copii în funcție de vârstă.

Metodologia cercetării științifice s-a bazat pe clasificarea accidentelor vasculare cerebrale la copii, elucidate în *Clasificarea statistică a bolilor și a problemelor de sănătate înrudite*, revizia a zecea, modificările australiene (ICD-10-AM), pe conceptul fiziopatologic, de diagnostic actual al AVCI la copii, elucidat în multe surse actuale din literatura de specialitate. Studiul complex clinico-paraclinic, retrospectiv-prospectiv tip caz-control a fost realizat în baza unui chestionar special structurat, în care au fost înregistrate rezultatele examenelor clinice, celor paraclinice și rezultatele examinărilor speciale. Ca suport pentru studierea frecvenței AVCI la copii au fost folosite datele de la Centrul Național de Management în Sănătate. Datele au fost analizate utilizând programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc) și EXCEL, cu ajutorul funcțiilor și al modulelor acestor programe. Analiza statistică a fost aplicată pentru estimarea corelațiilor dintre datele etiologice, patofiziologice și clinico-paraclinice ale AVCI neonatal și pediatric și influența unor factori studiați, predictivi pentru dezvoltarea sechelelor neurologice.

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

Rezultate principial noi pentru știință și practică. Cercetarea structurii AVCI (incidența, prevalența, morbiditatea și mortalitatea) la copiii din RM a permis recunoașterea acestei boli drept cauză majoră de morbiditate și invaliditate neurologică infantilă. Analiza

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

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

Valoarea aplicativă a lucrării. Analiza structurii AVCI la copiii de diferite vârste în RM a permis aprecierea frecvenței bolii în raport cu populația generală, obținerea indicilor privind incidența și prevalența cazurilor de boală, morbiditatea, invaliditatea și mortalitatea copiilor prin AVCI. Rata mare a determinantelor provocatoare de AVCI la copii a impus necesitatea unui consult medico-genetic al femeilor însărcinate din grupul cu risc înalt și a unui screening obligatoriu la toți copiii predispuși către această boală. Estimarea mecanismelor neuroendocrin-imune la copiii cu AVCI a permis aprecierea gradului de implicare a unor biomarkeri cercetați în

corelație cu dimensiunile focarului ischemic al AVCI și cu vârsta copilului. Datele noi obținute privind rolul unor markeri specifici ai neuroinflamației, ai stresului oxidativ, ai angiogenezei, printre care interleukina-6, proteina S100B, factorul vascular endotelial de creștere, endogлина (CD105), factorul ciliar neurotrofic, contribuie la predicția evoluției manifestărilor neurologice la pacienții cu AVCI și la implementarea unor strategii moderne de diagnostic și de tratament, prin adaptarea integrativă cerebrală în condițiile citoprotecției neuronale și ale neuroplasticității proceselor vasculare. Sistematizarea riscurilor AVCI la copii a condus la optimizarea managementului de diagnostic, de tratament și de profilaxie, precum și la elaborarea unui protocol clinic de diagnostic al AVCI la copil.

Aportul personal al autorului la elaborarea lucrării. Elaborarea conceptului desfășurării studiului, colectarea materialului clinic, selectarea metodelor de cercetare, elaborarea chestionarului și fișelor-cod pentru fiecare pacient, procesarea anchetelor de protocol, participarea nemijlocită la evaluarea diagnosticului clinic, colectarea și evaluarea analizelor de laborator, selectarea procedeeleor de investigații paraclinice de diagnostic și de tratament, analiza datelor curente, analiza statistică a tuturor materialelor acumulate, procesarea statistică și comentariile evidențelor, precum și structurarea și redactarea tezei, au fost realizate de către autor. De asemenea, autorului aparține elaborarea clasificării clinico-etiologice a AVCI la copil, a algoritmului de diagnostic prenatal pentru patologii fetale, a algoritmului de diagnostic prenatal și de conduită terapeutică în caz de suspectare a AVCI perinatal, a algoritmului de diagnostic și de conduită a pacientului pediatric cu AVCI prin prisma aspectelor clinico-patogenetice, a modelului utilizării resurselor psihopedagogice de recuperare a copiilor care au suportat AVCI și a altor algoritmi de diagnostic și de conduită.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere

1. Profilul determinantelor AVCI la copii este asociat cu o multitudine de condiții etiologice, printre care menționăm factorii pre- și postnatali, care adesea se asociază sau rămân a fi necunoscuți.
2. Aprecierea aspectelor fiziopatologice complexe ale AVCI la copii, ce reflectă influența determinantelor, generează un șir de reacții patologice cu complicații neurologice de durată.
3. Importanța valorii de diagnostic a unor biomarkeri neuronali în cunoașterea aspectelor patogenetice și în diagnosticarea timpurie a disfuncțiilor neuropsihice la copiii cu AVCI.
4. Creșterea valorilor serice ale biomarkerilor (VEGF, CNTF, S100B) este asociată cu un grad mai înalt de severitate a bolii, exprimat prin perturbarea homeostazei.

5. Prezența inflamației este mediată de creșterea semnificativă a valorilor IL-6, S100B, CNTF, ceea ce conduce la depresie neurologică timpurie și la extinderea infarctului.

6. Creșterea concentrațiilor serice, ale biomarkerilor imunoenzimatici la copiii cu AVCI sugerează implicarea lor în procesele de neuroinflamație și neurodistrucție. Valorile circulante reduse ale CD105 reflectă deficitul lor în creier și depresia mecanismelor de neuro-, angio- și vasculogeneză.

7. Tabloul clinic al AVCI la copii se manifestă în funcție de specificul determinantelor, în funcție de vârstă, de dereglările fiziopatologice ale SNC, dar și de profilul dereglărilor neuroimune – verigi patogenetice care nu sunt studiate suficient.

8. Semnele și simptomele AVCI la copii se dezvoltă treptat, iar manifestările neuropsihice și cele motorii evoluează în timp. Nu sunt încă studiate complet dinamica și continuitatea sindroamelor neurologice în AVCI la copii în perioada acută și la distanță.

9. Studiul parametrilor clinici, neurofiziologici, neuroimagingistici și neuroimuni ca biomarkeri ai gradului de maturizare și lezare neuronală în etapele timpurii ale AVCI neonatal și pediatric este valoros pentru predicția tulburărilor reziduale și constituie o direcție prioritară în estimarea diagnosticului evolutiv și a prognosticului leziunilor cerebrale perinatale.

10. Optimizarea diagnosticului și a predicției AVCI la copii crește semnificativ în baza analizei tulburărilor neurologice la distanță în viziunea elaborată conform conceptului continuumului perioadelor de neurodezvoltare a copilului.

11. Se impune necesitatea tratamentului antiinflamator în perioada acută a AVCI pentru reducerea proceselor de inflamație și de distrucție din creier.

12. Optimizarea diagnosticului și a tratamentului AVC se poate realiza în baza aplicării unui algoritm de diagnostic și de tactică terapeutică ce prevede aplicarea unui complex de metode de evaluare clinică, neuroimagingistică, neurofuncțională și teste neuroimunoenzimatică, însă aceasta întâlnește anumite obstacole metodologice, majorând astfel riscul dezvoltării consecințelor neurologice și consolidând direcțiile terapeutice de cercetare prioritare.

13. Elucidarea particularităților clinico-paraclinice evolutive ale AVCI la copii îmbunătățește diagnosticarea timpurie a bolii și a dereglărilor neurologice la distanță.

14. Markerii moleculari ai inflamației sunt fezabili în gestionarea AVCI în faza acută a bolii, fundamentând potențialul terapiilor antiinflamatorii și neuroprotectoare.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute în cadrul studiului științific, aplicarea metodelor de predicție a AVCI la copil au fost implementate în Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1; în procesul didactic postuniversitar pentru medicii-rezidenți neurologi, neurologi-pediatri,

pediatri și de alte specialități; în procesul de educație continuă la Clinica de Neurologie Pediatrică a Departamentului *Pediatrie* al IP USMF *Nicolae Testemițanu*, la Catedra de biologie moleculară și genetică umană a IP USMF *Nicolae Testemițanu*; în instruirea medicilor-neuropediatri, pediatri, medicilor de familie din țară. Au fost înregistrate 4 brevete de invenție, 14 certificate de inovator și 12 acte de implementare a rezultatelor.

Rezultatele obținute au fost aprobate în cadrul ședinței comune a cercetătorilor științifici din cadrul Institutului Mamei și Copilului, în ședințele Seminarului Științific de Profil al Institutului Mamei și Copilului și ale Seminarului Științific de Profil din cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie. Rezultatele cercetării au fost expuse la 38 de conferințe internaționale, fiind publicate în 60 de lucrări științifice la tema tezei.

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

XIV-lea al SNPCAR, Predeal, România, 2019; The 5th European Stroke Organisation Conference, ESOC 2019, Milano, Italia; Conferința Internațională Bienala Chișinău – Sibiu, Chișinău, 2019; Ziua Bolilor Rare, Chișinău, 2019; Zilele USMF *Nicolae Testemițanu*, Chișinău, Moldova, 2019; The 6th Congress of the European Academy of Neurology. Virtual Congress, May 2020; ESOC 2020, Virtual Congress; Conferința Internațională de Inventică *Pro Invent*, Cluj-Napoca, România, 2020; Zilele USMF *Nicolae Testemițanu*, Chișinău, Moldova, 2020; Salonul cercetării și invențiilor, Iași, România, 2021. Participarea în cadrul a două proiecte: 15.817.04.32 A *Evaluarea factorilor determinanți ai morbidității și mortalității copiilor prin maladii genetice și profilaxia lor în populația Republicii Moldova (anii 2015-2018)*; Proiectul: *Evaluarea factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a accidentelor vasculare cerebrale în populația Republicii Moldova* din cadrul Programului de Stat: 15.856.04.02A *Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a accidentelor vasculare cerebrale*.

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

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este expusă pe 279 pagini de text de bază, procesate la calculator, și include adnotări în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 310 de titluri și 5 anexe. Materialul iconografic conține 37 de tabele, 102 figuri.

Introducerea reflectă actualitatea și importanța problemei cercetate prin conturarea conceptelor ei principale, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și semnificația practică a lucrării, implementarea rezultatelor științifice; este reflectată aprobarea rezultatelor lucrării; este prezentat rezumatul tezei pe capitole.

Capitolul 1 (*Particularitățile accidentului vascular cerebral ischemic la copil*) cuprinde analiza aspectelor generale ale AVCI la copii. S-a pus accentul pe evidențierea evoluției conceptuale a tematicii date. De asemenea, au fost relevate reperele evoluției teoretice și practice

a cercetării AVCI la copii. În acest compartiment au fost analizate principalele concepte ale tezei, cele mai importante aspecte metodologice ale cercetării. Investigarea epidemiologiei și a determinantelor AVCI la copii a fost fundamentată din punct de vedere teoretico-metodologic în contextul celor mai noi elaborări științifice în domeniu. Totodată, în capitol au fost prezentate aspectele patogenetice, particularitățile clinice și imunologice, dar și particularitățile de tratament ale AVCI neonatal și pediatric.

Capitolul 2 (*Material și metode de investigație*) prezintă analiza aspectelor metodologice ale cercetării accidentului vascular cerebral ischemic neonatal și ale celui pediatric. Au fost analizate metodele principale utilizate în studiu – metodele de investigare imunoenzimatică. În acest capitol au fost expuse principalele aspecte ce se referă la grupul de cercetare, la etapele și la designul studiului. S-a pus accentul pe evidențierea valorii și a contribuției metodologiei selectate și implementate în studiul dat. În acest compartiment al tezei au fost analizate metodele de evaluare statistică și diversitatea de abordări ale explorărilor imagistice de diagnostic la copii. De asemenea, au fost prezentate repererele generale ale studiului de tip retrospectiv și prospectiv, nerandomizat și de cohortă caz-control pentru aprecierea determinantelor și a factorilor de risc ai AVCI la copii.

Capitolul 3 (*Aspecte epidemiologice și profilul determinantelor accidentului vascular cerebral ischemic la copii*) cuprinde expunerea cercetărilor proprii cu privire la aspectele epidemiologice și profilul determinantelor AVCI la copii. Analiza efectuată vizează cercetarea unor asemenea elemente precum morbiditatea, dizabilitatea și mortalitatea în condițiile AVCI neonatal și pediatric. Tot în acest compartiment se oglindește investigația răspândirii AVCI în funcție de zona geografică a Republicii Moldova. A fost prezentată stratificarea determinantelor implicate în apariția AVCI în funcție de vârsta copilului. Studiul factorilor de risc ai AVC ischemic la copil și adolescent, care se constată a fi diferiți față de AVCI la adult, reprezintă aspectul principal reflectat în acest capitol. De asemenea, a fost cercetat rolul consultului medico-genetic în profilaxia AVCI perinatal la femeile însărcinate din grupul cu risc înalt. Profilaxia AVCI la copii în cadrul consultului medico-genetic prin calcularea riscului și elaborarea algoritmilor de conduită pentru familiile cu risc de naștere a unui copil cu AVCI reprezintă un subiect foarte complex și actual al științei medicale, al neurologiei generale și celei pediatrice.

Capitolul 4 (*Caracteristica manifestărilor clinice, imagistice și imunologice în accidentul vascular cerebral ischemic la copii*) de asemenea conține expunerea cercetărilor proprii. Aici au fost analizate caracteristicile clinice, imagistice și imunoenzimatiche ale AVCI la

copii. Au fost relevate și reliefate dimensiunile multiaspectuale ale complicațiilor timpurii și ale celor tardive ale AVC la copii în funcție de vârstă. S-a pus accentul pe manifestările clinice și aspectele imagistice. Totodată, au fost relevate asemenea aspecte precum expresivitatea unor parametri imunoenzimatici în AVCI neonatal și pediatric în contextul analizei caracteristicilor clinico-imagistice. În acest compartiment al tezei au fost analizate și corelațiile dintre modificările imunoenzimatică în funcție de tipul și dimensiunile AVCI la copii prin evidențierea celor mai relevante aspecte teoretice și practice în cercetarea acestuia la pacienții-copii.

Capitolul 5 (*Studiul procedurilor de predicție sugestive pentru apariția accidentului vascular cerebral ischemic la copii și al valorii biomarkerilor imunoenzimatici*) include studiul rolului predicției în apariția accidentului vascular cerebral ischemic la copii și al valorii biomarkerilor imunoenzimatici. Analiza efectuată în acest compartiment al lucrării cuprinde cercetarea valorii unor biomarkeri imunoenzimatici în prognosticul tulburărilor neurologice după accidentul vascular cerebral. De asemenea, în acest capitol au fost descrise aspectele ce țin de determinarea riscului apariției AVCI în funcție de vârsta copilului. Totodată, a fost prezentată estimarea unor factori predictivi și elaborarea algoritmului de conduită în caz de AVCI la copii, aplicând metode matematice.

Fiecare compartiment conține sinteza rezultatelor obținute pe baza analizei materialului propriu prin prisma cunoștințelor fundamentale incluse în aspectele clasice ale patogenezei și fiziopatologiei AVCI neonatal și pediatric, compararea rezultatelor proprii cu datele din literatura de specialitate.

Concluziile generale întregesc tabloul investigațiilor realizate, iar recomandările propuse conțin soluții fezabile pentru problemele abordate, precum și unele proiecte de perspectivă.

1. PARTICULARITĂȚILE ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPIL

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

1.1. Aspecte generale ale accidentului vascular cerebral ischemic la copii

Din totalitatea preocupărilor majore ale savanților din domeniul neurologiei putem menționa multiple aspecte, dintre care se desprinde problematica AVCI la copii. Astfel că AVCI reprezintă o preocupare importantă permanentă a neurologilor și una dintre problemele prioritare din domeniul medicinei [32, p. 335].

Pe parcursul ultimelor decenii, atât în lume, cât și în Republica Moldova, se constată o situație alarmantă în ceea ce privește starea de sănătate neuropsihică a copiilor. Morbiditatea, mortalitatea copiilor, precum și invalidizarea neuropsihică sunt înalte [33, p. 148]. Incidența AVCI la copii, care în marea majoritate a cazurilor sunt însoțite de dereglări în dezvoltarea psihoneurologică, de asemenea rămâne a fi una înaltă. În structura morbidității copiilor de vârstă mică (0-3 ani) din RM, patologia neurologică constituie 65-70% [34, p. 227]. Incidența AVCI la copii este mai joasă comparativ cu adulții, dar recent aceasta a crescut datorită recunoașterii mai bune a bolii (2,5-2,7 la 100 000 copii anual în anii '90 ai sec al XX-lea și până la 10,7 la 100 000 anual în 2002), AVC aflându-se printre primele 10 cauze ale mortalității în copilărie.

Problematica AVCI la copii nu este studiată îndeajuns în etapa actuală a dezvoltării științei, cauzele fiind multiple, complexe, iar boala evoluând foarte rapid, așa încât cercetările anterioare sunt depășite de realitatea la zi [35, p. 4]. Cercetarea mai aprofundată a etiologiilor și a manifestărilor AVCI la copii se confruntă cu dileme etice și morale în diagnosticarea acestora în etapele timpurii. Factorii etiopatogenetici ai AVCI sunt diverși, în unele cazuri din tabloul general pot lipsi factorii de risc, ca element determinant pentru diagnosticarea lor [36, p. 743].

În plan teoretic, pe parcursul ultimului secol, AVCI la copii a început să preocupe în mod prioritar savanții din toate țările lumii, iar metodele imagistice de investigație au devenit indispensabile

pentru diagnostic [37, p. 28]. Astfel, AVC la copil este specificat ca o urgență neurologică majoră, fiind o cauză primordială de morbiditate și de mortalitate [38, p. 66]. În perioada neonatală, unul din 2 500-4 000 de copii născuți vii se prezintă cu AVC, iar la copiii cu vârsta de peste o lună – 1,2-8 la 100 000 [8, p. 21]. Manifestările clinice ale AVC la copii, spre deosebire de cele la adulți, sunt variate în funcție de vârstă, deseori sunt obscure, cu un polimorfism clinic variabil. De asemenea, AVC se poate manifesta în timpul sarcinii sau imediat după naștere, fără simptome marcante [35, p. 6]. Rata mortalității prin AVC pediatric constituie între 5% și 10% [39, p. 248]. Mai mult de jumătate din supraviețuitori au sechele neurologice pe termen lung și 10-20% suferă de recidive ale AVC. Aceste argumente condiționează crearea unor centre de urgență, de îngrijire și de reabilitare a pacienților pediatrici cu AVC, o abordare multidisciplinară, evaluare și tratament înalt specializat [2, p. 135], solicitări semnificative asupra sistemului de sănătate, asupra familiilor și comunității.

Studiul epidemiologiei, determinantelor și aspectelor predictive ale AVCI la copii constituie o problemă actuală pentru neurologia contemporană atât la noi în țară, cât și peste hotare. În prezent, în RM incidența AVCI este în creștere [40, p. 7; 41, p. 10]. În aceste condiții, este necesar studiul aspectelor predictive și al celor terapeutice ale AVCI la copii în stadiile ontogenetice timpurii de dezvoltare, în vederea optimizării resurselor medicale, psihologice și pedagogice.

Conform definiției formulate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), AVC reprezintă o patologie de cauză vasculară, manifestată prin semne de afectare rapid progresivă, focală sau globală a activității cerebrale, care poate duce la deces, cu simptome care durează cel puțin 24 de ore. În aceeași definiție se include și ocluzia arterială sau de tromboză venoasă, care duce la apariția AVC ischemic [42].

Potrivit Clasificării OMS, AVCI poate fi de mai multe tipuri: AVCI *tranzitoriu* (AIT), ce reprezintă o ischemie într-o zonă localizată a creierului, cu deficit motor până la 24 de ore (de la câteva minute până la câteva ore), fără sechele neurologice; AVCI *involutiv*, caracterizat prin ischemie cerebrală acută cu deficit motor mai mult de 24 de ore, cu involuție completă a acestuia timp de 21 de zile; AVCI *lacunar* – un tip de accident vascular cerebral în care fluxul de sânge este blocat într-un grup de artere foarte mici din interiorul creierului, în principal în cele care furnizează sânge în zonele profunde ale creierului. În aceste tipuri de infarct, leziunile ischemice cerebrale au un diametru de la 2 până la 20 mm; AVCI *în evoluție*, caracterizat printr-o evoluție lent-progredientă, de la câteva ore până la câteva zile. Simptomele clinice persistă mai mult de trei săptămâni, iar deficitul motor evoluează/regresează în aproximativ 30 de zile. În evoluție progredientă, poate evolua spre AVCI *constituit* – acesta reprezintă o consecință a distrugerii neuronale în teritoriul vascular lezat, care se va manifesta clinic cu deficit motor cert instalat [42, 43].

În opinia mai multor cercetători (Mallick A.A., Ganesan V. ș.a.), AVCI este definit atunci când apare un deficit neurologic focal ce durează mai mult de 24h, cu evidențierea neuroimagică a infarctului cerebral [9, p. 37]. În cazul unui deficit neurologic care se restabilește înainte de 24h și neexistând modificări neuroradiologice, evenimentul poartă denumirea de *atac ischemic tranzitoriu*. Dacă manifestările clinice durează mai puțin de 24h, dar există semne neuroradiologice de infarct, se consideră, un AVCI realizat.

Potrivit autorilor G. Jeong et al, AVCI la copii este definit ca un infarct focal brusc al țesutului cerebral, diagnosticat prin neuroimagică sau la autopsie, care poate conduce la AVCI arterial sau la infarct venos. Un AVCI apare atunci când există o ocluzie bruscă a uneia sau a mai multor artere cerebrale. La copii, AVCI arterial este cel mai frecvent subtip, reprezentând puțin peste jumătate din toate accidentele vasculare cerebrale [4, p. 397].

Conform lui Nelson K.B., AVC este un eveniment vascular cerebral ce apare în timpul vieții fetale sau neonatale timp de 28 de zile după naștere, având dovezi radiologice de infarct arterial focal al creierului [36, p. 745], fiind înregistrat de 17 ori mai des în perioada perinatală decât mai târziu, în copilărie.

În definiția din Clasificarea australiană a bolilor, perioada perinatală se începe de la 20 de săptămâni complete (140 de zile) de gestație și durează până la sfârșitul celei de-a 28-a zi completă după naștere, iar perioada neonatală cuprinde 28 de zile după naștere (ziua 0, sfârșind exact cu a 27-a zi completă) [42, 43].

În opinia unor cercetători, AVCI perinatal reprezintă o grupă de afecțiuni eterogene, caracterizate prin tulburarea focală a fluxului sangvin cerebral din cauza trombozei arteriale sau venoase, sau embolizării vaselor cerebrale din săptămâna a 20-a de gestație până la a 28-a zi de la naștere, confirmate prin rezultatele studiilor de neuroimagică sau neuropatologice [44, p. 3266].

Mult timp, AVCIP era considerat o boală rară. În lucrările sale, scrise cu mai bine de 100 de ani în urmă, Sigmund Freud a vorbit despre importanța AVCIP în geneza PC, care în majoritatea cazurilor bolii sunt asociate cu „ruptura, embolia și tromboza vaselor cerebrale” [1, p. 50]. Autorii Mirsky D.M., Beslow L.A. sugerează că incidența AVCIP variază în funcție de frecvența investigațiilor imagistice, iar rata AVCI perinatal este de 1:2 500 [45, p. 241].

În Clasificarea ICD-10, AVCIN este prezentat în compartimentul P91 – *Alte tulburări ale stării cerebrale a nou-născuților* (ischemie cerebrală, chisturi periventriculare la n.n. etc.) [43].

AVCPI include trei mari categorii: AVCIF, AVCIN și AVCI fetal sau neonatal presupus. Focarele ischemice cerebrale depistate în timpul sarcinii, înainte de debutul travaliului sau în perioada neonatală timpurie (în prima săptămână după naștere) cu semne clare de pierdere de țesut se numesc *AVCI fetal* [44, p. 325; 46, p. 241]. AVCIN este împărțit în două grupuri, în funcție de perioada de

debut al simptomelor: atac neonatal *timpuriu* (simptomatic în primele trei zile de la naștere, de obicei asociat cu procesul de naștere, incluzând embolia placentară, infecția timpurie și encefalopatia hipoxic-ischemică difuză) și AVCI *tardiv* (apare în intervalul 4-28 de zile de viață, de obicei asociat cu tulburări ce apar în perioada neonatală târzie, cum ar fi boli de inimă, tromboză venoasă și embolie, infecție postnatală) [47, p. 159; 48, p. 186].

În studiul lui Poisson S.N. et al., AVCI la copii este împărțit în două grupe principale: AVCI *perinatal* (care apare înainte de vârsta de 28 de zile) și AVCI *pediatric* (între 28 de zile de viață și 18 ani). Printre cauzele AVCI la copii se regăsesc următoarele disfuncții: boli cardiace congenitale (MCC), arteriopatia focală, disecția arterială cervicocefalică, boli reumatice, metabolice sau genetice (CADASIL – arteriopatia cerebrală autozomal dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie, boala Fabry, homocisteinuria, sindromul MELAS – miopatie mitocondrială, encefalopatie, acidoză lactică și episoade asemănătoare AVC, sm Ehlers-Danlos (tipul IV), sm Marfan; displazia fibromusculară etc.) [30, p. 302-303].

Autorii Rosa M., De Lucia S. et al. menționează în lucrările lor că AVCI la copii se poate prezenta cu simptome subtile, în special în rândul n.n. și copiilor de vârstă mică. Potrivit cercetătorilor, manifestările clinice și factorii de risc ai AVCI la copii sunt diferiți de cele ale adulților, prin urmare, boala poate fi considerată o entitate nosologică independentă [1, p. 45]. Culegerea datelor anamnestice și examenul clinic obiectiv sunt foarte importante pentru stabilirea unui diagnostic corect al AVCI la copii.

Un grup de autori au constatat la n.n. o incidență a AVCI de 1,72/100 000 printre cei 1129 de copii confirmați cu AVCI arterial. Se menționează că principalele manifestări clinice la n.n. au fost convulsiile (88%) și semnele neurologice difuze (54%), iar la copiii mai mari – deficitale focale (77%). Dintre toți n.n., 44% nu prezentau factori de risc identificabili. La copiii mai mari s-au evidențiat arteriopatia (49%), tulburările cardiace (28%) și tulburările protrombotice (35%). Mortalitatea cauzată de AVCI la copii a constituit 5% [49, p. 60].

Studierea naturii biopsihosociale a persoanei cunoaște o lungă cale istorică, fiind o problemă dezbătută pe larg din timpurile Antichității până în prezent, interesând mai mulți cercetători, printre care Hipocrate, Galaenus etc., numeroși medici, filozofi și psihologi. Marele cugetător antic Aristotel a elaborat ”principiul conformității educației cu natura psihică a copilului”, sesizând că în dezvoltarea sa ontogenetică copilul trece prin mai multe perioade de vârstă, fiecare din ele având trăsături specifice [50, p. 925]. Cele mai productive cercetări științifice, care au schimbat cardinal viziunea multor specialiști în domeniu și care au sesizat necesitatea cunoașterii particularităților de vârstă, a diferențelor individuale ale copiilor cu retard în dezvoltare, au fost realizate în trei perioade mari. Prima perioadă – de la mijlocul sec. XIX până la începutul sec. XX – se caracteriza prin încercări de a clasifica deficiența

psihoneurologică în cazul AVC; a doua perioadă – de la începutul secolului XX până la sfârșitul celui de Al II-lea Război Mondial – este semnificativă prin dezvoltarea principiilor determinării cantitative a gradului reținerii dezvoltării psihoneurologice după AVC; a treia – de la sfârșitul anilor 1940 până în prezent – e o perioadă direcționată spre studiul cauzelor etiologice ale AVC [51, p. 165; 52, p. 3]. Cercetările întreprinse asupra copiilor cu AVCI conceptualizează că vârsta fragedă a copilăriei este considerată una decisivă și totodată critică în dezvoltarea fiecărui individ [53, p. 121; 54, p. 425]. Dezvoltarea subiecților cu AVCI este influențată în mod direct de particularitățile neuropsihice din această etapă ontogenetică, iar unele modele psihocorecționale și metodologiile educaționale bine determinate ar putea îndruma părinții cu copii deficienți.

Imaturitatea SN la copiii de până la trei ani poate constitui o premisă importantă în vederea unei stimulări psihocomportamentale a copiilor după AVCI. Reabilitarea timpurie a copiilor cu AVCI este importantă grație fenomenului plasticității sporite a creierului în primii trei ani de viață. Cercetătorii Ballantyne A.O., Spilkin A.M. susțin că acest fenomen specific copilului de vârstă fragedă, dar și antrenamentul zilnic, ameliorează rezultatele neurologice fatale programate [55, p. 2979].

Referitor la diagnosticarea AVC la copii, există întârzieri semnificative. Factorii care conduc la amânarea diagnosticului sunt incidența scăzută a bolii, prezentarea clinică variabilă, accesul limitat la neuroimagistica urgentă cu scop de diagnostic și conștientizarea joasă a AVC-lui în rândul medicilor și îngrijitorilor. În ciuda raportării de aproape un deceniu din partea diferitor centre internaționale a întârzierilor prejudiciale ale AVC la copii, s-au înregistrat progrese mici în ceea ce privește reducerea numărului acestora, fapt ce exclude accesul la intervențiile de urgență pentru a minimiza gradul de leziuni cerebrale [56, p. 30].

Cercetarea AVCI la copii în RM a fost posibilă grație implementării Proiectului *Evaluarea incidenței, prevalenței, factorilor de risc, cercetarea aspectelor clinice, neuroimagistice, neurofiziologice și de remediere neurotrofică a accidentelor vasculare cerebrale la copii* din cadrul Programului de stat cu tema *Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a AVC*. Proiectul a fost realizat de un grup de cercetători în domeniul medicinei și neurologiei sub conducerea profesorului universitar, academicianului AȘM Stanislav Groppa. Problematika AVC la copii în RM reprezintă o preocupare a unor asemenea cercetători autohtoni, precum S. Hadjiu, N. Revenco, M. Gavriiliuc, V. Lisnic, V. Lacusta, C. Călcâi, N. Lupușor, M. Sprincean etc. [57–68].

AVCH apare după o perturbare focală a circulației cerebrale în urma ruperii unui anevrism sau a embolizării arteriale sau venoase, proces confirmat neuroimagistic. Copiii care suferă un AVC rămân frecvent cu consecințe dramatice pentru tot restul vieții. În ciuda semnificației clinice și socioeconomice, nu există strategii clinice eficiente pentru contracararea acestei boli. Strategiile

neuroprotectoare care pot fi derivate din mecanismele fiziopatologice ale AVCI se află în curs de studii clinice și experimentale.

AVCI perinatal reprezintă cea mai frecventă formă de infarct cerebral la copii, cu o incidență de la 1:2 800 până la 1:5 000 nașteri vii. Printre cauzele principale ale AVCI perinatal se consideră embolul cerebral, care provine de la placentă prin foramenul oval. Majoritatea factorilor de risc la n.n. sunt legați de patologia vasculoplacentară și cea traumatică (leziuni la arterele cervicocerebrale, care provoacă tromb/embolus în timpul procesului de naștere) [69, p. e1402].

Se presupune că inflamația materno-fetală conduce la vasculită, care afectează selectiv arborele carotidian și provoacă tromboză focală cu AVC ulterior. Pe baza rezultatelor preclinice obținute se atestă că îmbinarea dintre stresul protrombotic și arterita intracraniană selectivă, ce rezultă din activarea imună a mamelor gestante, joacă un rol mare în patofiziologia AVCI uman [70, p. 16].

Un studiu internațional de analiză clinică și imagistică a AVCIN simptomatic a sumarizat diverse prezentări clinice, factori de risc, investigații, tratamente și rezultate timpurii ale AVCI. Cele mai importante simptome înregistrate au fost convulsiile (72%) și semnele neurologice nonfocale (63%) [69, p. e1403].

Alte studii raportează că 60% din n.n. au simptome timpurii, exprimate prin crize focale recurente în primele trei zile de viață, și aproximativ 40% nu prezintă simptome specifice în perioada neonatală, iar AVC este recunoscut mai târziu, odată cu apariția tulburărilor motorii, întârzierilor în neurodezvoltare, deficienței cognitive sau a convulsiilor [70, p. 17].

Diagnosticul AVC prenatal este dificil, însă se poate confirma cu ușurință prin examenul timpuriu de ecoencefalografie craniană și imagistică prin RMN cerebrală. Ultima are un rol-cheie în diagnosticarea AVCI, dar și o valoare importantă de predicție a rezultatului neurodezvoltării copilului. Majoritatea copiilor care au suportat AVC prezintă în continuare sechele neurologice: PC, epilepsie, probleme cognitive sau comportamentale. Copiii cu un istoric de AVCN unilateral au un risc înalt pentru deficite cognitive și tulburări de vorbire în cursul dezvoltării, care apar mai târziu – la vârsta preșcolară și cea școlară [68, p. 24]. De o importanță majoră este descoperirea predictorilor de prognostic vizavi de abilitățile afectate și a modului de prevenire sau de ameliorare a acestora. Contează tipul AVC la n.n., și anume: născut la termen sau prematur, simptomatic la naștere sau cu o prezentare întârziată. Cu toate acestea, în prezent nu există dovezi pentru utilizarea terapiei anticoagulante preventive în scop de protecție neonatală.

Rezultatele mai multor studii arată că AVC pediatric duce la mortalitate (sub 10-25% decedează) și morbiditate (până la 25% vor face o recurență, iar sub 66% vor avea deficiențe neurologice persistente, epilepsie, probleme de învățare sau de dezvoltare) semnificative [69, p. e1404]. Deprecierea neurologică în copilărie va avea un impact major asupra calității vieții copilului și al

familiei, dar și asupra costurilor economice și afective. Consecutivitatea în care apar simptomele la sugari și la copii contează pentru evoluția bolii, iar istoricul de evenimente asociate unui AVCI tranzitoriu este pozitiv la o treime din copii [70, p. 13].

Recunoașterea la timp a AVC pediatric presupune consultarea neurologică rapidă, internarea în secțiile de AVC pentru acordarea unui management de diagnostic (imagistică cerebrală) și de tratament etiologic și patogenetic coerent, pentru îmbunătățirea rezultatelor.

Diagnosticarea AVC pediatric se bazează pe recunoașterea manifestărilor clinice în funcție de vârstă și de sistemul vascular cerebral implicat. Simptomele AVC în copilăria mică sunt de obicei nespecifice, iar la copiii mai mari deseori se manifestă prin deficite neurologice focale, cum este hemiplegia acută [71, p. 135]. Examenul neurologic trebuie să evidențieze cele mai subtile simptome ce presupun un AVC, să includă monitorizarea parametrilor vitali, să identifice daunele neurologice și să presupună diagnosticul prezumtiv și topografia cerebrală implicată. De regulă, trebuie să se excludă unele boli sistemice care cresc riscul AVC. Simptomele sugestive pentru afectarea unui teritoriu vascular cerebral sunt următoarele: (1) artera carotidă internă – hemipareză, afazie și hemianopsie; (2) artera cerebrală anterioară – hemipareză, în special la nivelul membrelor inferioare; (3) artera cerebrală mijlocie – hemipareza membrelor superioare, hemianopsie și afazie; (4) artera cerebrală posterioară – hemipareză, hemianopsie, ataxie și amețeală; (5) artera bazilară – dificultăți de respirație, senzoriale sau tulburări de echilibru, ataxie, nistagmus, opistonus, tremor și vomă; (6) artera cerebeloasă – deficit senzorial, dureri de cap, febră, vărsături și semne cerebeloase [72, p. 176].

Este cunoscut faptul că deficitele neurologice acute pot fi cauzate de tumori, tulburări ale SNC, inclusiv leucoencefalita diseminată acută, cerebelită, leucoencefalopatia posterioară reversibilă, hemiplegia alternantă, tulburări metabolice, epilepsie și boli psihogenice. Astfel, diagnosticul diferențial al AVC la copii trebuie să excludă toate patologii asociate cu deficitele neurologice acute, iar neuroimagistica este crucială în definirea diagnosticului, alte teste fiind necesare în funcție de tabloul clinic [73, p. 18]. Prematurii au un risc sporit de AVCI cu deficiențe mentale de la gradul moderat la cel sever [80, p. 49], care se datorează în circa 17-32% vârstei gestaționale mai mici de 34 de săptămâni și greutatea foarte mici la naștere [74, p. 46].

Una dintre patologii care se dezvoltă după AVC este PC, definită de Atelierul internațional de definire și clasificare a paraliziei cerebrale de la Bethesda, Maryland (11-13 iulie 2004), ca o maladie ce include un grup de tulburări de dezvoltare neprogressive a funcției motorii și/sau posturale, care cauzează limitarea activității copilului [82, p. 428]. Evaluarea n.n. și a copiilor de vârstă mică după AVCI ne oferă informații necesare pentru adaptarea lor la condițiile existenței umane în societate, bazată pe comportamente, competențe și cunoștințe [54, p. 424; 77, p. 5].

Cercetările din anii 1980 relevă că sulfatul de magneziu administrat antenatal are un rol neuroprotector prin descreșterea ratei hemoragiilor intraventriculare la copiii prematuri cu greutate foarte mică la naștere, născuți de la mame cu preeclampsie [78, p. 46-47]. În continuare, au apărut numeroase ipoteze în ceea ce privește rolul sulfatului de magneziu ca neuroprotector antenatal (exercită efecte vasodilatatoare asupra vaselor cerebrale fetale, diminuând hipoxia și/sau ischemia indusă), cu efecte antiinflamatoare (diminuează producerea citochinelor proinflamatorii și a radicalilor liberi prin reducerea morții neuronilor cerebrali), cu acțiune reglatoare asupra receptorilor de glutamat-NMDA (micșorează trecerea calciului intracelular și modulează aportul intracelular de cationi și apă, prevenind liza celulară) [78, p. 69]. Unele studii observaționale sugerează că copiii prematuri născuți de la mame care au primit $MgSO_4$ au avut o rată mai scăzută a PC, comparativ cu cei născuți prematur de femeile care nu au fost expuse acestei terapii [79, p. 148]. Alte studii recente constată că sulfatul de magneziu administrat înainte de naștere reduce riscul PC la aproximativ 90% din n.n. cu greutatea mai mică de 1500 grame [80, p. 225]. Însă, există cercetători precum Greenfield et al. care susțin că un astfel de tratament nu are dovezi substanțiale [81]. Rezultatele studiilor randomizate denotă că sulfatul de magneziu administrat antenatal nu reduce semnificativ riscul hemoragiilor intraventriculare, al surdității și al tulburărilor comportamentale [80, p. 226].

Astfel, studiile actuale și rezultatele acestora au motivat cercetătorii autohtoni în ceea ce privește cercetarea problematicii neuroprotecției antenatale, supravegherea neonatală și evaluarea la distanță a copiilor născuți prematur. În RM, implementarea programului de supraveghere neonatală prin follow-upul neonatal a fost realizată de către un grup de cercetători și specialiști în domeniul medicinei în frunte cu profesorul universitar Petru Stratulat [82, 83], fiind continuată de cercetătorii autohtoni S. Hadjiu, L. Ețco, V. Petrov, A. Curteanu, I. Opalco, A. Burlacu, L. Pînzari, L. Crivceascaia, D. Rotaru, M. Sprincean și alții [84–89]. Potrivit datelor follow-upului, programul medical de supraveghere continuă a n.n. cu risc de sechele neurologice are ca scop de a scădea incidența rezultatelor neurologice negative și severitatea acestora [94, p. 336] prin depistarea cât mai devreme a anomaliilor neurocomportamentale, intervenție timpurie multidisciplinară, acordarea suportului medical și psihologic familiei [90, p. 51].

Examenul neurologic al copilului mic, parte integrantă a evaluării neurodezvoltării, face parte din programul de supraveghere la distanță și este descris în unele protocoale de cercetare la un nivel insuficient și nesatisfăcător [78, p. 132]. Examinarea neurologică în cadrul programului de supraveghere la distanță poate identifica copiii cu dereglări neurologice ușoare, moderate sau severe în funcție de greutatea la naștere a copilului și severitatea handicapului neurologic [91, p. 179], dereglările neurologice majore [91, p. 185] și cele minore [92, p. 1221; 93, p. e7961]. Aylward et al. menționează că o rată înaltă a dereglărilor neurologice minore se întâlnește la 50-70% din prematuri, cu o corelație

invers proporțională între greutatea la naștere și vârsta gestațională [76, p. 428], 17% din prematuri necesitând un program special de instruire în școli, în comparație cu o rată de 2,3-8% din copiii născuți la termen [94, p. 1114].

SNC al copilului din grupul de risc e potențial supus unor perturbări în neurodezvoltare [95, p. 14], iar pericolul crește după unele patologii (AVC, hemoragii intraventriculare, leucomalacie periventriculară și convulsii) [102, p. 269]. Sunt citate și alte afecțiuni, precum traumatismul extra- sau intracranian, tulburările respiratorii, infecțiile, encefalopatia hipoxic-ischemică, retardul în dezvoltarea intrauterină [95, p. 17] și măsurile de reanimare, care pot provoca complicații neurologice și AVCI la nou-născuți [97, p. 382]. Aceste stări deseori duc la apariția paraliziei cerebrale, hidrocefaliei etc. la copii [104, p. e1169].

Diverse studii, printre care și cele efectuate de Ehrenhanz ș.a., au constatat o legătură între problemele perinatale și deficitul psihoneurologic, care s-au dovedit a fi într-o corelație directă [99, p.1258], cu o prevalență de 21-36% [92, p. 1218]. Dereglările neuropsihice măresc riscul IQ subnormal sau deficitul cognitiv și de învățare la copiii din grupul de risc [76, p. 431]. Deși dizabilitățile majore sunt adesea identificate în timpul copilăriei, disfuncțiile neurologice cu o intensitate ușoară devin mai evidente pe măsură ce copilul atinge vârsta școlară. În perioada copilăriei fragede este extrem de dificil de a determina dacă problemele neurologice sunt tranzitorii sau dacă acestea reflectă apariția unui handicap permanent. Situațiile descrise necesită o estimare cronologică complexă în cadrul programului de evaluare neurologică la distanță.

1.2. Epidemiologia și determinantele accidentului vascular cerebral ischemic la copii

Epidemiologia, profilul factorilor de risc și predicția AVCI la copii sunt teme de o deosebită actualitate pentru pediatria și neuropediatria contemporană, atât de la noi din țară, cât și de peste hotare, și reprezintă obiecte extrem de valoroase ale studiului științific.

AVC este o boală rară la copii și adolescenți, deseori subestimată, cu un impact major asupra morbidității și mortalității. Incidența AVC pediatrică este de 2-13/100 000 copii pentru AVCI, 1-5/100 000 pentru cel hemoragic și 0,67/100 000 copii pentru TVC. AVCI cel mai des apare în perioada prenatală și în primele 28 de zile cu o frecvență de 1:4 000 de n.n. vii [9, p. 36]. AVCI fetal apare între săptămâna a 14-a de gestație până la naștere. AVCP este determinat de o leziune ischemică ce apare de la a 20-a săptămână de gestație până la 28 de zile postnatal. Acesta apare la 1 din 2 300-5 000 de n.n. vii, rata mortalității estimate fiind de 3,49/100 000 anual [1, p. 51]. AVCIN reprezintă o subcategorie a AVCP, care duce la o morbiditate semnificativă, deficite neurologice și cognitive pe termen lung, inclusiv PC, epilepsie, dizabilități de neurodezvoltare, tulburări comportamentale, afectarea văzului și a

limbajului. La unii copii AVCIN este recunoscut retrospectiv, când apare hemipareză sau convulsiile [100, p. 808].

Etiologia AVCI în copilărie este multifactorială [77, p. 5]. Potrivit unor autori, se evidențiază cinci grupuri principale de factori etiologici ai AVC pediatric: (1) boli ale sistemului sangvin (boala Shenlain-Genocha, anemia aplastică, hemofilia, hemoglobinopatiile, leucemia, sindromul von Hippel-Lindau); (2) diverse tipuri de trombocitopenii, coagulopatii și vasculopatii; (3) MCC; (4) tulburări congenitale de metabolism; (5) vasculite (vasculita reumatică, vasculita cerebrală primară, bolile Moyamoya, Tacayasu, Behcet ș.a.) [47, p. 158].

Etiologia AVCI la copii este diferită față de cea la adult. Variatele aspecte etiopatogenetice ale AVCI la copii sunt concepute, preponderent, prin prisma factorilor de risc. Investigațiile privind stabilirea etiologiei și a mecanismelor fiziopatologice celulare ale ischemiei cerebrale la copii pot orienta cercetările raționale și strategiile terapeutice în AVCI pediatric [34, p. 135]. Deși AVCI la adulți este bine studiat, cercetările privind AVCI în copilărie sunt mult mai sărace. În opinia autorilor Makhija S., Aneja S. ș.a., printre cei mai des întâlniți factori de risc ai AVCI la copii sunt infecțiile, traumatismul craniocerebral, MCC, tulburările metabolismului homocisteinei și trombofilia ereditară sau dobândită [101, p. 582]. Aceiași autori consideră că infecția căilor respiratorii superioare condiționează apariția unei reacții inflamatorii locale a pereților vasculari, cu dezvoltarea arteriopatiei cerebrale [101, p. 583]. Arteriopatia după o traumă și un efort fizic sporit reprezintă o cauză de AVCI în 17-33%. Printre cauzele AVC menționăm arteriopatiile, tulburările cardiace, tulburările protrombotice, infecțiile, deficitul de fier și biomarkerii serici.

Arteriopatiile nonaterosclerotice se împart în *neprogresive* (arteriopatii cerebrale focale și arteriale) și *progresive* (boala Moyamoya, angeita primară a SNC) [102, p. 539]. Braun K.P., Rafay M.F. et al. menționează că arteriopatia cerebrală focală unilaterală este cel mai frecvent tip de arteriopatie în AVC în copilărie, fiind asociată cu un risc înalt de evenimente recurente la copiii cu AVCI arterial [103, p. 300].

Boala Moyamoya este o tulburare cerebrovasculară ocluzivă, caracterizată prin ocluzia totală sau parțială a arterei carotide, afectând fluxul sangvin spre creier. De multe ori se asociază cu AVC recurent, tulburări cognitive și convulsii. Arteriopatia cerebrală focală unilaterală și boala Moyamoya, potrivit autorilor Lee E.H. et al., sunt cele mai frecvente subtipuri de arteriopatii identificate la copii [104, p. 487]. Autorii Kim S.K., Cho B.K. includ boala Moyamoya în lista maladiilor cu risc de AVCI, descriind-o ca fiind o boală rară, progresivă [105, p. 93].

În peste jumătate din cazurile AVCI la copii sunt asociate bolilor genetice [106, p. 108; 107, p. 146]. Printre acestea menționăm: scleroza tuberoasă (ST), displazia fibromusculară, sm MELAS, displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv (DEȚC), siclemia, teleangiectazia hemoragică ereditară

(sm Osler-Weber-Rendu), hiperhomocisteinemia, homocisteinuria, boala Fabry, xantomatoza cerebrotendinoasă etc.

Având în vedere condițiile actualei cercetări, este necesară descrierea mai multor patologii genetice, printre care *scleroza tuberoasă*, o maladie genetică cu transmitere autozomal dominantă, făcând parte din grupul facomatozelor și care presupune leziuni benigne, neinvazive în diferite organe. În cazul a 67% din pacienții cu ST, această maladie a rezultat din mutații genetice *de novo* [108, p. 658]. În seria de pacienți raportați de centrul Mayo Clinic (Rochester M.N., USA), mai mult de 90% prezintă leziuni ale pielii, circa 90% – semne de patologie cerebrală, 70-90% – anomalii renale, iar circa 50% – hamartoame retiniene. În ST există un risc de evenimente embolice, AVCH, hemoragie într-o ruptură a tumorii sau a unui vas anormal.

Conform cercetătorilor Curatolo P., Moavero R., de Vries P.J., ST este o patologie proteică: distribuția aleatorie, numărul, mărimea și localizarea leziunilor provoacă variate manifestări clinice [109, p. 739]. De cele mai multe ori, semnele clinice la copiii mici sunt obscure, astfel fiind necesare examene imagistice pentru a stabili un diagnostic timpuriu [108, p. 671]. Autorii arată că 56% din pacienți au fost diagnosticați la vârstă adultă și 2/3 din ei au avut simptome din copilărie.

Sistematizând mai multe aspecte ce țin de patologii genetice cu risc de AVCI, cercetătorul Schini-Kerth V.B. descrie *homocisteinuria* drept cauză a AVCI care ar trebui suspectată în prezența fenotipului marfanoid, a retardului mental asociat cu dislocarea cristalinului și, ocazional, a pectusului excavatum. Deși boala este asociată, de obicei, cu AVCI, apariția bruscă a acesteia ca urmare a homocisteinuriei este foarte rară în copilăria timpurie [110, p. 272]. Deficiențele nutriționale de acid folic sau vit. B12 pot provoca, de asemenea, hiperhomocisteinemie, ce duce la AVC.

În lucrările cercetătorilor Persu A. ș.a. se menționează că *displazia fibromusculară* (FMD) este o afecțiune cu predispunere ereditară, ce determină creșterea celulelor în interiorul pereților arterelor [111, p. 1369]. Aceasta duce la îngustarea arterelor, cauzând reducerea fluxului sangvin prin vase, ulterior cu apariția anevrismelor și disecțiilor în arterele carotide și a AVC hemoragic.

Potrivit savanților Sproule D.M, Kaufmann P., *sindromul MELAS*, sau mitopatia mitocondrială, reprezintă o tulburare neurodegenerativă multisistemică și progresivă, cu risc de AVCI la copii [112, p. 134]. Cazurile sm MELAS pot să apară sporadic sau în cadrul transmiterii ereditare pe linie maternă, cu o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice.

Descoperirile din genetică au confirmat rolul mutațiilor genice în etiologia AVCI la copii și astfel au schimbat cardinal viziunea multor specialiști privitor la etiologia AVC [113, p. 16]. În timp ce unele dintre aceste boli au fost recunoscute zeci de ani drept cauze ale AVC, cum ar fi sm Ehlers-Danlos (tipul vascular), altele au ajuns recent în atenție ca fiind cauze ale AVC (cele legate de colagenul de tip IV). Dintre cele mai frecvente menționăm: sm Ehlers-Danlos, sm Marfan, osteogeneza

imperfectă, displazia spondiloepifizală, acondrogeneza, sm Stickler, angiopatia ereditară, sm Alport, hematuria familială benignă etc. [113, p. 17].

Unii cercetători au obținut rezultate relevante privind riscul *sindromului Ehlers-Danlos* (SED) în etiologia AVCI la copii. Acest sindrom reprezintă un grup eterogen de boli ereditare ale țesutului conjunctiv, cauzate de mutații ale genelor ce reprezintă diferite tipuri de colagen (I, III, V etc.), caracterizat prin hiperextensibilitatea pielii, hipermobilitate articulară și fragilitate tisulară [114, p. 3]. Unii cercetători menționează că anomaliile țesutului conjunctiv determină riscul de AVCI la copii [115, p. 78]. Tipul IV vascular se caracterizează prin fragilitate tisulară mărită: fragilitatea vaselor, rupturi vasculare sau anevrism disecant de aortă. Brooke B.S., Arnaoutakis G. constată că 15% din pacienții cu SED suferă un AVC până la vârsta de 20 de ani [116, p. 134].

Cinman N. menționează că *osteogeneza imperfectă* (OI), numită și boala oaselor fragile, reunește un grup de afecțiuni monogenice, cauzate de mutații în genele COL1A1 și COL1A2 (responsabile de sinteza procolagenului tip I) [117, p. 46]. Moleculele de procolagen de tip I sunt alcătuite din două lanțuri alfa1 (I), codificate de gena COL1A1 de pe cromozomul 17, și un lanț alfa2 (II), codificat de gena COL1A2 de pe cromozomul 7 [118, p. 603]. Complicațiile posibile din OI includ ruperea anevrismului cerebral și a arterelor vertebrale fenestrate, dezvoltarea sindromului de tip Moyamoya, a unei fistule carotidian-cavernoase, a disecției arterei cervicale și a celei vertebrale [119, p. 393].

Dean J.C. descrie *sindromul Marfan* (SM) cu o mare variabilitate clinică și manifestări pleiotrope [120, p. 726]. În SM este afectată fibrilina 1, esențială pentru formarea matricei extracelulare, incluzând biogeneza și menținerea fibrelor elastice din structura normală a țesutului conjunctiv [113, p. 16], care formează microfibrile, parte a fibrelor elastice care penetrează în piele, ligamente și vasele sangvine. SM predispune la AVC (dilație aortică, prolaps de valvă mitrală, anevrism de aortă). Cea mai frecventă complicație neurovasculară în SM este disecția de aortă [121, p. 257; 122, p. 680].

Carette M.F., Nedelcu C., Tassart M., cercetând riscul apariției AVCI la copiii cu *teleangiectazie hemoragică ereditară* (sm *Osler-Weber-Rendu*), o tulburare genetică autozomal dominantă ce duce la formarea anormală a vaselor de sânge în piele, mucoase și adesea în organe ca plămâni, ficatul și creierul, au constatat că AVCI apare ca o complicație majoră în 10-19% din cazurile cu sm *Osler-Weber-Rendu* [123, p. 745]. Embolismul paradoxal provocat de malformațiile arteriovenoase pulmonare este principalul mecanism al AVCI la acești pacienți.

În studiile efectuate de Schiffmann R., Fuller M., Clarke L.A. se menționează că AVCI poate fi comun *bolii Fabry* – o afecțiune ereditară X-lincată, caracterizată printr-o tulburare de stocare lizozomală cauzată de deficiența activității alfa-galactozidazei [124, p. 1183].

Într-o altă lucrare, cercetătorii Gallus G.N., Dotti M.T., Federico A. oglindesc legătura dintre *xantomatoza cerebrotendinoasă*, o tulburare ereditară cauzată de mutațiile genei CYP27A1, caracterizată prin depozitarea anormală a lipidelor în organismul uman, și AVCI [125, p. 145]. Boala se caracterizează prin tulburarea metabolismului lipidelor (colesterolul), se formează xantomi, care se acumulează în creier și în tendoane, majorând riscul AVCI [126, p. 43].

Referitor la AVCP ischemic, Jeong G., Lim B.C., Chae J.H. au constatat că cea mai frecventă cauză a acestuia este hipoxia intrauterină cronică, ce duce la modificarea patologică a funcției metabolice și a celei respiratorii a placentei, care se produce sub influența infecțiilor acute sau cronice, tulburărilor circulației fetoplacentare și complicațiilor din perioada perinatală, toate ducând la o alimentare insuficientă cu sânge a structurilor cerebrale și, în consecință, la formarea focarelor ischemice la făt și la n.n. [4, p. 397].

În lucrările sale, Steinlin M.A. susține că AVCIN poate apărea din următoarele cauze: patologia maternă, a sarcinii, a fătului și cea a nașterii [3, p. 2]. Iar potrivit lui Kirton A., de Veber G., AVCI perinatal cel mai des are următoarele cauze etiologice: siclemia, neuroinfecțiile, MCC, hiperhomocisteinemia, dehidratarea, tulburările de coagulare etc. [44, p. 3266; 127, p. 103]. AVCIN cel mai des apare în urma ocluziei arterei cerebrale medii; mai rar, se întâlnește în bazinul arterei carotide interne și arterelor cerebrale anterioare și celor posterioare.

Etiologia AVCP însă nu este elucidată pe deplin. Date despre cauzele acestei boli sunt reflectate în unele articole științifice [128, p. 727; 129, p. 150]. Studiile anterioare privind AVCP se bazează pe un număr mic de copii, neavând un grup de comparație suficient [129, p. 157]. Deși se consideră că preeclampsia și restricția de creștere intrauterină sunt factori de risc independenți pentru AVCP, studiile anterioare au inclus doar copiii cu deficiență motorie pe termen lung, neconfirmând diagnosticul prin imagistică cerebrală.

Astfel, studierea *factorilor de risc prenatali* trebuie corelată cu următoarele evenimente: infarctul cerebral, tromboza vaselor cerebrale, ischemia cerebrală în bazinul arterei cerebrale medii (ACM), posterioare (ACP) și anterioare (ACA), poncefalia etc. [130, p. 422], care sunt responsabile de PC hemiplegică, riscul crescând considerabil în prezența mai multor factori de risc.

Infertilitatea nu este un factor de risc semnificativ pentru AVCP, dar e un predictor al acestei boli [131, p. 929]. Medicamentele de stimulare ovariană sporesc riscul apariției AVCP, tratamentul infertilității fiind asociat cu complicații trombotice la n.n. [132, p. 2678].

Preeclampsia, factor de risc major pentru AVCP, care ar rezulta dintr-un defect vascular în placenta cu reducerea fluxului sangvin uteroplacentar, crește riscul de tromboză neonatală, encefalopatie neonatală și afectare motorie după un AVCP. Relația dintre tulburările protrombotice, preeclampsie, disfuncția placentară și AVCP urmează a fi studiată [133, p. 875].

Unele studii raportează că *corioamnionita* este un factor de risc independent pentru AVCP, prezența căreia poate crește probabilitatea apariției simptomelor neonatale [132, p. 2681]. Unele studii asociază anomaliile ritmului cardiac fetal cu AVCP. Deși stresul fetal și scorul Apgar scăzut sugerează adesea un diagnostic clinic de asfixie la naștere, aceste complicații nu reflectă întotdeauna un eveniment hipoxic-ischemic global [133, p. 876]. Totuși, mai multe studii de imagistică denotă că sugarii diagnosticați cu asfixie la naștere au avut un infarct arterial focal.

Evenimentele tromboembolice originare dintr-un vas intracranian, extracranian, din inimă sau placentă poate duce la un AVC care apare în perioada perinatală [134, p. 1786]. În astfel de cazuri se recomandă analiza histologică placentară, screeningul trombofil atât la sugar, cât și la mamă, examene ce includ identificarea APA, a lipoproteinei (a) și investigații pentru excluderea unei trombofilii ereditare, în special CPR, proteină S, antitrombină III, mutația factorului V Leiden și protrombină.

Factorii de risc postnatali. La vârsta pediatrică și la cea juvenilă, interacțiunea factorilor de risc multipli, precum afecțiunile trombofile și factorii de risc neconvenționali, contribuie la patogeneza AVC pediatric [135, p. 189]. *Arteriopatiile* stenozante ale vaselor cerebrale intracraniene de calibru mare stau la baza a circa jumătate din cazurile de AVCI la vârstele preșcolară și școlară [136, p. 2593]. Copiii cu *siclemie* prezintă un risc înalt pentru AVCI, de aceea fiecare simptom neurologic în debut trebuie evaluat ca expresie a unui posibil eveniment cerebrovascular [136, p. 2590].

Privitor la *bolile cardiace congenitale*, AVCI reprezintă încă o problemă clinică relevantă, iar tehnicile intervenționale au demonstrat un progres semnificativ [137, p. 1785]. Se recomandă ecocardiograma transtoracică, pentru identificarea trombilor intracardiaci [138, p. 53], sau ecocardiografia transesofagiană [138, p. 56].

În bolile cardiace congenitale, geneza evenimentelor cerebrovasculare poate fi multifactorială, astfel încât este necesar să se caute condiții suplimentare de risc trombotic înalt, cum ar fi deficiența de proteină C, proteină S, antitrombină III, valori mari ale lipoproteinei (a) și homocisteinemie, APA, mutația factorului V Leiden și protrombina G20210A [136, p. 2593].

Sursele cardioembolismului la vârsta pediatrică, ale bolilor cardiace emboligenice sunt în mare parte diferite față de cele ale adultului. Se disting bolile cardiace congenitale ale n.n. (bolile de inimă cianogene, adesea diagnosticate în perioada prenatală prin ecografie fetală) și cele care pot apărea de-a lungul anilor (comunicarea interatrială) [139, p. 85]. Alte maladii cardiace emboligene sunt valvulopatiile dobândite și tumorile cardiace [139, p. 86]. La copiii cu boli cardiace congenitale, complicațiile cerebrovasculare pot apărea atât în faza preoperatorie, cât și în cea intraoperatorie [139, p. 87]. Corecția chirurgicală timpurie a dereglărilor cardiace congenitale complexe cianogene reduce riscul AVC. Tetralogia Fallot a fost recunoscută ca factor de risc major pentru AVCI din cauza șuntului intracardiac dreapta–stânga [140, p. 49].

Tratamentul chirurgical al atreziei tricuspide prin procedeul Fontan permite supraviețuirea pacienților cu boli cardiace congenitale [141, p. 114]. Pacienții operați au însă o incidență înaltă a complicațiilor cerebrovasculare (de la 1,4% la 19%) [142, p. 1677]. Imagistica cerebrală prin RMN evidențiază leziunile ischemice atât în faza preoperatorie (5-25% cazuri), cât și în cea postoperatorie (0-19% cazuri) [142, p. 1680]. Riscul de AVCI la copiii cardiopatici crește în timpul chirurgiei cardiace – <1% [141, p. 115].

Unele sindroame genetice (Down, Williams, Alagille etc.) se pot manifesta atât prin boli cardiace congenitale, cât și prin modificări stenozante ale arterelor cerebrale, incluzând o arteriopatie Moyamoya și dilatații anevrismale ale vaselor cerebrale [143, p. 23]. Identificarea timpurie a acestor sindroame reduce complicațiile cerebrovasculare [142, p. 1680].

Malformațiile arteriovenoase apar în mod normal izolate, dar totodată pot fi asociate cu entități sindromice specifice, precum sm PHACE, boala Rendu-Osler-Weber, boala Sturge-Weber și sm Williams [144, p. 31]. *Sindromul PHACE* se caracterizează prin: 1) malformații ale fosei posterioare (hipoplazie cerebeloasă); 2) hemangiom facial cu extensie posibilă la gât și regiunea orbitală; 3) anomalii vasculare cerebrale congenitale ale sistemului venos; anomalii de origine coronariană și persistența anastomozelor embrionare, cu posibilă evoluție în cadrul sm Moyamoya; 4) anomalii cardiace; 5) anomalii oftalmologice: glaucom, colobom, macrofalmie, criptofalt și hipoplazia nervilor optici [145, p. 272].

Telangiectazia hemoragică ereditară (HHT) sau boala Rendu-Osler-Weber, este o afecțiune dominantă autozomală, caracterizată prin telangiectazii și malformații cutanate, mucoase și organe viscerele [146, p. 843]. Clinic boala apare cu hemoragii nazale recurente, sângerare gastrointestinală și malformații arteriovenoase hepatice, pulmonare și cerebrale [145, p. 274]. Se exclude administrarea rt-PA, impunând strategiile de reperfuzie și trombectomia mecanică [146, p. 844].

La vârsta pediatrică, pe lângă malformațiile arteriovenoase, există câteva alte patologii specifice care pot provoca hemoragii cerebrale intraparenchimatoase, subarahnoidiene sau mixte (cerebromeningeale), adesea atipice din punctul de vedere al localizării și evoluției, precum boala Moyamoya, sm vasoconstricției reversibile și TVC [146, p. 843].

Etiologia TVC are o gamă largă de factori și este adesea multifactorială, ceea ce necesită o analiză aprofundată a factorilor de risc multipli și a condițiilor predispozante. Prezentarea clinică este polimorfă. Durerea de cap reprezintă principalul simptom atât la debut, cât și în cursul bolii, dar nu are caracteristici specifice [139, p. 84]. RMN cerebrală evidențiază trombi în sinusul ocluzat, de comun cu angio-RMN (studiul sinusurilor venoase cerebrale). În caz de incertitudine, este justificată utilizarea angiografiei convenționale [147, p. 208]. La presupunerea unei TVC cu leziuni parenchimatoase, valorile D-dimerilor sunt crescute în aproape toate cazurile [148, p. 543].

De asemenea, există numeroase cauze rare ce trebuie luate în considerare în diagnosticul etiologic al AVC, în special la copii și la tineri. Diagnosticul unei boli rare în astfel de cazuri necesită o evaluare anamnestică atentă, un examen clinic general precis, cu căutarea semnelor bolii în siturile extracerebrale și constatare neuroimagistică [146, p. 845].

Boala Fabry, boală lizozomală cauzată de deficiența enzimei alfa-galactoidaza, a cărei genă este localizată pe cromozomul Xq22, deseori se manifestă cu un atac ischemic tranzitoriu sau AVC minor, sau poate fi lacunar din cauza implicării vaselor mici [149, p. 718]. Diagnosticul presupune: la băieți – dozarea activității enzimaticice și testul molecular, la fete – analiza genetică directă [149, p. 721].

Homocistinuria este o afecțiune ereditară a metabolismului metioninei, cu niveluri înalte de homocisteină și metabolitul său de metionină, caracterizată prin apariția timpurie a evenimentelor trombotice venoase și arteriale în diferite vase. Valorile de homocisteină sunt mai mari de 100 umol/L în homocistinuria clasică, în hiperhomocisteinemie – între 20 și 100 umol/L [150, p. 562].

Aciduria metilmalonică (MMA) și *deficitul de ornitină transcarbamilază (OTC)* sunt cele mai frecvente patologii cu debut la vârsta adultă în grupul de acidurii organice și tulburări ale ciclului ureei. MMA și OTC trebuie suspectate la pacienții cu encefalopatie și/sau episoade ictale cu acidoză metabolică și hiperamonemie [151, p. 35].

Sindromul MELAS se suspectează la copii și adolescenți care prezintă episoade de tip cerebral, epilepsie și acidoză lactică. Diagnostic: acidoză lactică în sânge și în LCR, RMN cerebrală cu spectroscopie protonică, biopsie musculară – aspecte tipice de „fibre roșii zdrențuite”, analiza genetică a ADN-ului mitocondrial [152, p. 83].

Sindromul antifosfolipidic (APA), coagulopatie dobândită responsabilă de multiple evenimente trombotice venoase și arteriale, poate fi primar sau asociat cu colagenopatii autoimune, reprezentând principalul mecanism patogenetic al complicațiilor cerebrovasculare [153, p. 497]. Diagnostic: pozitivitatea factorului anticoagulant lupic sau prezența APA sau a anti-β2 glicoproteinelor, de preferință de tip IgG, cu titru mediu sau mare, confirmată cu trei luni mai târziu, pentru a permite un diagnostic definit al sindromului APA [153, p. 498].

Anemia cu celule în seceră homozigotă (siclemia) este una dintre cele mai frecvente cauze al AVC la copii și cel mai frecvent factor de risc al AVC la copiii de culoare (riscul de AVC e de 200-400 de ori mai mare), cu o incidență de 11% și atacuri de cord silențioase de 17-35% la vârsta de 18 ani [154, p. 17]. Factorii de risc majori pentru un prim eveniment cerebrovascular sunt debitul puternic (>200 cm/sec.) la nivelul arterei cerebrale medii și prezența infarctelor cerebrale evidențiate de RMN, în special în grupa de vârstă <5 ani [154, p. 21].

Bolile ereditare ale țesutului conjunctiv reprezintă factori de risc majori în etiologia AVCI la copii, referindu-se la unele patologii rare, ce rezultă din modificări structurale și/sau morfofuncționale ale proteinelor constitutive ale matricei extracelulare a țesutului conjunctiv [155, p. 48].

Rinichiul polichistic autozomal dominant este o boală a țesutului conjunctiv ce apare la vârsta juvenil-adultă, cu chisturi renale și hepatice multiple și cu înrăutățirea funcției renale (sunt identificate două gene responsabile pentru boală – PKD1 și PKD2, ce codifică polichistina-1 și, respectiv, polichistina-2) [156, p. 1656]. Manifestările vasculare includ aneurisme intracraniene (16%), alterații dolicoectatice și disecții ale vaselor intracraniene, disecții ale aortei toracice și aneurisme coronariene [156, p. 1661]. Se recomandă efectuarea unui examen neinvaziv cu angiografie CT sau RMN a vaselor intracraniene, în prezența a cel puțin unui membru al familiei cu rinichi polichistic și istoric de hemoragie subarahnoidă [157, p. 1024].

Sindromul Marfan constă în afectarea țesutului conjunctiv, cu mod de transmitere autozomal dominant, manifestat clinic cu dismorfism scheletic, anomalii oculare, dilatarea rădăcinii aortice cu sau fără insuficiență de valvă și dilatare asimptomatică a sacului dural [158, p. 572]. Se exprimă cu un risc crescut de eșec al valvei aortice și disecție aortică, drept cauză izolată a AVC minor, în absența altor caracteristici ale bolii, în special aneurismul aortic [158, p. 575]. Diagnostic: mutație a genei FBN1 de pe cromozomul 15q21.1, care codifică proteina fibrilară 1 ECM.

Sindromul Ehlers-Danlos cuprinde un grup de boli ereditare ce afectează țesuturile conjunctive. Există șase variante principale și un număr din ce în ce mai mare de subtipuri aparent rare [159, p. 41]. Tipul IV este cel mai predispus la complicații vasculare cauzate de ruperea vaselor arteriale mari și mijlocii [160, p. 195]. La pacienții cu acest sindrom, se sugerează abținerea de la terapia endovasculară invazivă (cateterismul și arteriografia), din cauza riscului de rupere vasculară. Acestea trebuie să fie înlocuite cu angio-CT și angio-RMN. De asemenea, este indicată administrarea celiprololului beta-blocant pentru a reduce incidența rupturilor și disecțiilor arteriale [159, p. 42].

Pseudoxantomul elastic (PXE) este o tulburare progresivă ereditară a țesutului conjunctiv, cu complicații ale pielii, oculare și cardiovasculare [161, p. 4]. AVCI poate rezulta dintr-o patologie ocluzivă sau disociativă a vaselor mari și, mai puțin frecvent, din una a vaselor mici, cu infarcte lacunare și leziuni ischemice subcorticale silențioase. Diagnostic: biopsia pielii și analiză genetică (mutații în gena ABCC6 de pe cromozomul 16p13.1, ce codifică proteina 6) [162, p. 883].

Neurofibromatoza de tip 1 (NF1) este o afecțiune genetică cu moștenire autozomal dominantă caracterizată prin modificări ale pielii și neoplasme maligne sau benigne în diverse zone anatomice la nivelul SN [163, p. 1810]. Modificările vasculare ating mai multe sectoare ale creierului și constau atât în leziuni de tip stenoocluziv, cât și dilatare responsabilă de AVC hemoragice-ischemice, hemoragice și

subarahnoid. Diagnostic: mutația genei supresoare tumorale NF1 de pe cromozomul 17q11.2 care codifică proteina neurofibromina citoplasmatică [164, p. 61].

Osteogeneza imperfectă este o boală moștenită autozomal dominantă, caracterizată prin fragilitatea osoasă, fracturi frecvente și deformarea scheletului [165, p. 12]. OI este asociată cu malformații dentare, colorație albăstruie a sclerei, DEȚC și surditate. Au fost identificate șapte fenotipuri clinice cu evoluție și severitate diferită. Leziunile cerebrovasculare constau în fistule carotidocavernose, disecția vaselor epiaortice, arteriopatii stenoocluzive intracraniene și aneurisme intracraniene. Majoritatea pacienților au o mutație în una din două gene ce codifică lanțurile de collagen de tip 1 (COL1A1 și COL1A2) [165, p. 14].

Displazia fibromusculară este o boală a vaselor mari și mijlocii neinflamatorii și nonaterosclerotice de etiologie necunoscută [166, p. 176]. Poate predis pune la stenoza, ocluzii, aneurisme sau disecții la nivelul districtelor vasculare arteriale, implicând arterele renale, carotidele extracraniene și arterele vertebrale; poate fi asimptomatică sau cu AIT/AVC prin disecția vaselor arteriale sau hemoragie subarahnoidă [166, p. 181].

Boala Moyamoya este o afecțiune rară, caracterizată prin prezența stenoocluziilor bilaterale, ce implică artera carotidă intracraniană internă și vasele poligonului Willis, și o circulație arterială anormală la baza creierului. A fost descoperită o asociere cu locusul 17q25, în timp ce mutațiile din genele RNF213, ACTA2 și GUCY sunt implicate în geneza bolii [167, p. 924]. Aceasta apare în principal cu leziuni ischemice la copii și hemoragice la adulți [167, p. 927].

Sindromul Sneddon (SS) reprezintă o vasculopatie trombotică neinflamatoare rară, caracterizată prin asocierea cu bolile cerebrovasculare [168, p. 79]. Tulburarea apare în principal sporadic, deși au fost raportate unele cazuri familiale cu moștenire autozomal dominantă. La copii, sindromul poate fi atribuit deficitului de adenzin deaminază 2 (ADA2) prin mutația genei CECR1 [168, p. 80].

Patologiile legate de *mutațiile COL4A1/COL4A2* sunt prezente cu diferite fenotipuri autozomal dominante clinico-neuroradiologice, incluzând hemoragiile cerebrale în perioada prenatală și cea neonatală, care au ca rezultat chisturi porencefalice, AVC la vârsta juvenil-adultă, în principal AVC de tip subcortical și ischemic. Neuroradiologic: leucoencefalopatie cu severitate variabilă, uneori predominant posterioară, micro- sau macrosângerare la locul subcortical, infarcte lacunare, spații perivascularare dilatate, aneurisme ale arterelor cerebrale intracraniene și chisturi porencefalice în cazuri cu debut timpuriu, pre- și perinatal [169, p. 63]. Diagnostic: mutație a genei ce codifică subunitatea 1 a collagenului de tip IV pe cromozomul 13q34 [169, p. 65].

Microangiopatia cerebroretiniană cu calcificări și chisturi este o boală multisistemică, autozomal recesivă, cu debut la vârsta pediatrică, în unele cazuri provocată de o mutație a genei CTC1 [170, p. 543], care se poate asocia cu manifestări neurologice.

Arteriopatia cerebrală tranzitorie (TCA), cea mai frecventă patologie vasculară cerebrală la copii, se poate datora unui răspuns inflamator la agenții infecțioși virali. Dacă apare în termen de 12 luni de la infecția cu varicela, aceasta este definită drept arteriopatie post-varicelă [171, p. 620]. Diagnosticul de TCA trebuie avut în vedere la copiii care prezintă un AVC cu stenoză la nivelul tractului distal al arterei carotide interne și al celui proximal al cerebralei medii sau anterioare, precum și leziuni ischemice la nivelul ganglionilor bazali în teritoriul ramurilor perforante [171, p. 623].

Riscul de recurență a unui AVCI la copii este de 15-20%, iar atacurile ischemice tranzitorii apar în 5-20% din cazuri [172, p. 155]. Riscul este înalt în special în cazul unei vasculopatii și în prezența unui factor genetic al trombofiliei [172, p. 156]. Mortalitatea prin AVCI la copii constituie aproximativ 16%, riscul putând ajunge la 40% în cazul unei boli preexistente grave sau poate scădea la 3% la copiii care au fost anterior sănătoși. Doar o jumătate din numărul copiilor supraviețuitori se recuperează complet sau au sechele neurologice minime. Vârsta fragedă, sexul masculin, infarctul bilateral sau voluminos sunt factori de prognostic nefavorabil [173, p. 738]. Mai multe studii indică probleme de lungă durată și o calitate a vieții redusă pentru adolescenți.

Factorii de risc ce duc la AVCI recurent sunt: (1) infecțiile: micoplasma, varicela, enterovirusul, parvovirusul, neuroborelioza, meningita (bacteriană și tuberculoasă); (2) vasculopatiile: arteriopatia cerebrală tranzitorie/vasculita postinfecțioasă, disecția arterială, sm Moyamoya și displazia fibromusculară, boli ale țesutului conjunctiv, vasculopatii metabolice (boala Fabry); (3) tulburările cardiace: malformațiile congenitale, endocardita, valvulopatiile, cardiomiopatiile, aritmiile; (4) tulburările de coagulare: siclemia, trombofilia (ereditară sau dobândită), sideropenia; (5) bolile metabolice: bolile mitocondriale (MELAS), anomaliile ciclului de uree (deficiența de ornitină carbamil transferază), homocistinemia, boala Fabry; (6) medicamentele/tratamentele: L-asparaginaza, terapia cu corticosteroizi pe termen lung [172, p. 156].

Arteriopatia, vasculopatiile și unele polimorfisme genetice sunt printre factorii care pot majora riscul de AVCI recurent la copii. Conform Lanthier și colab., copiii cu AIS și factori de risc multipli au un risc mai mare de AIS recurent decât cei cu un singur factor de risc [174, p. 373].

Arteriopatia cerebrală focală a copilăriei (ACF) a fost definită ca stenoză vasculară a creierului, care nu are legătură cu alte etiologii specifice [136, p. 2590]. Cel mai important factor de risc pentru ACF este infecția tractului respirator superior, în special la copiii de vârstă școlară timpurie [142, p. 2592]. Se constată concentrații mari de proteină C reactivă, precum și de amiloid seric A la copiii cu arteriopatie, ceea ce crește riscul de AVC recurent [136, p. 2594].

G. deVeber et al. denotă că recidiva AVCI a fost semnificativ mai frecventă în rândul copiilor cu vasculopatie decât la cei fără vasculopatie [142, p. 1678]. Siclemia este unul dintre cele mai frecvente motive genetice de anemie, cu o mutație a genei hemoglobinei (subunitatea β) în

cromozomul 11 [154, p. 21], care determină arteriopatie progresivă în principal la arterele mari ale vasculaturii cerebrale anterioare, cu îngustarea progresivă a vaselor [167, p. 925]. AVC la pacienții cu siclemie este o cauză principală a dizabilității și morbidității, iar prevalența AVC la copii și adulții tineri cu această boală este de 3,75%, cu un vârf al prevalenței la 2-5 ani [175, p. 288].

Însă, cel mai frecvent recidivele AVCI apar la copiii și adolescenții cu patologii cronice ale inimii și vaselor de sânge, hipertensiune arterială, boli ale sistemului circulator.

Bolile cardiace, precum malformațiile congenitale și problemele cardiologice dobândite, sunt factori de risc „clasici” ai AVC la copii. Într-un studiu realizat de Vazquez Lopez și colab. [173, p. 731], în cadrul unei observații de 15 ani de urmărire a tuturor copiilor spitalizați pentru boli de inimă, în mare parte cardiomiopatie congenitală, 74 au suferit un AVCI. Iar în studiul lui Veber și colab., singurul factor de risc semnificativ statistic pentru reapariția AVCI a fost arteriopatia, chiar dacă un nou episod ischemic a fost observat la 11 copii din 15 cu boală cardiacă [49, p. 1312]. Rodan și colab. menționează că supapa mecanică și afecțiunile protrombotice sunt factori de risc independenți pentru AVCI recurent [176, p. 104]. La rândul lor, Per și colab. au observat un AVCI recurent în 7% din cazurile grupului analizat, iar infecția și cateterismul cardiac pentru majoritatea bolilor cardiace congenitale au constituit cel mai important risc pentru AVC din acest grup [177, p. 596].

Trombofilia. Conform studiului realizat de G. deVeber și colab., alți factori de risc protrombotic, precum deficiența de antitrombină, lipoproteina crescută (a) și asocierea mai multor factori protrombotici, au fost considerate cu risc de recurență a AVCI. O singură tulburare protrombotică s-a constatat la 269 de copii cu AVC, iar mai mulți factori protrombotici – la 88 [71, p. 134].

Recent, mai multe rapoarte au indicat relații între *polimorfisme genetice* specifice și reapariția AVC la copii. Însă, datele publicate pe această temă sunt dificil de interpretat și necesită confirmare pe baza unui lot mai mare de pacienți cu AVC. Un studiu a demonstrat că unul dintre copiii cu AVC recurent a fost homozigot pentru metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR) 677C > polimorfism T [178, p. 1042]. Totodată, un alt studiu a vizat că 677C > polimorfismul T în gena MTHFR a fost prezentă la pacienții care au suferit un AVC recurent, precum și la cei care au avut multipli factori de risc pentru AVCI [172, p. 156]. Anterior, starea de transport a alelei T a 677C > polimorfismul T în gena MTHFR s-a dovedit a majora riscul de AVC la copii, spre deosebire de polimorfismul 1298A > C în gena MTHFR [1879 p. 338]. Într-un grup de circa 900 de pacienți pediatrici cu AVCI din Canada, Marea Britanie și Germania, un eveniment AVC ulterior a fost diagnosticat la aproape 18% din pacienți cu mutații izolate în FV la 6060, precum și în FII la rs1799963, care nu a fost asociat în mod semnificativ individual cu AVCI recurent [142, p. 1676]. Iar Per și colab. au identificat mutația Leiden FV și homocistinurie la copiii cu AVC [177, p. 598; 178, p. 1045].

Astfel, multitudinea factorilor prenatali și postnatali contribuie la apariția AVCI, iar cunoașterea acestora permite realizarea unor măsuri de predicție eficiente. De aceea, diagnosticul timpuriu și gestionarea eficientă a AVCI în copilărie sunt dependente de o echipă pediatrică multidisciplinară experimentată, care include medici de urgență, neurologi, neurochirurghi, neuroradiologi, hematologi, cardiologi, pediatri, anesteziști, reabilitologi, geneticieni etc. [180, p. 2645].

1.3. Patogeneza accidentului vascular cerebral ischemic la copii

AVCI rezultă prin scăderea bruscă sau dereglarea circulației sangvine într-o zonă a creierului, ceea ce condiționează apariția unor tulburări neurologice în funcție de sectorul afectat. AVCI este un termen nespecific care la copii apare ca o consecință a unui grup eterogen de cauze, inclusiv tromboza, embolia și hipoperfuzia cerebrală.

Timpul de apariție a AVCI este scurt, astfel, în câteva secunde până la minute după pierderea fluxului sangvin într-o regiune a creierului, se inițiază rapid cascada ischemică, ce cuprinde o serie de evenimente biochimice, care ulterior provoacă dezintegrarea membranelor celulare și moarte neuronală cu localizare în centrul infarctului. La debutul AVCI se constată o hipoperfuzie focală severă, ceea ce duce la excitotoxicitate și procese oxidative, care la rândul lor cauzează leziuni microvasculare, disfuncția barierei hematoencefalice, inițiind inflamația postischemică. Toate aceste evenimente exacerbează leziunea inițială și pot provoca leziuni cerebrale permanente [2, p.133]. Volumul daunelor permanente depinde de mai mulți factori, printre care menționăm gradul și durata ischemiei, capacitatea creierului de recuperare și posibilitatea proceselor de refacere a zonei ischemice cerebrale.

Este cunoscut faptul că inflamația joacă un rol important în patogeneza AVCI. Experimental și clinic, creierul răspunde la leziuni ischemice printr-un proces inflamator acut și prelungit, caracterizat prin activarea rapidă a microgliei, producerea de mediatori proinflamatori și infiltrarea diferitelor tipuri de celule inflamatorii (inclusiv neutrofile, diferite subtipuri de celule T, monocite/macrofage și alte celule) în țesutul cerebral ischemic. Aceste evenimente celulare conduc în mod direct la leziuni cerebrale ischemice [9, p. 36].

În faza acută a AVCI, mediatorii proinflamatori (citokinele și chemokinele) sunt eliberați rapid din țesutul lezat [10, p. 2017]. Acești mediatori induc expresia moleculelor de adeziune pe leucocite și astfel favorizează aderența și migrarea transendotelială a leucocitelor circulante. În faza subacută (de la ore până la zile), leucocitele infiltrate eliberează citokine și chemokine, care amplifică în continuare răspunsurile inflamatorii ale creierului, provocând infiltrarea leucocitelor, ducând în cele din urmă la perturbarea barierei hematoencefalice, edem cerebral, moarte neuronală și transformare hemoragică [10, p. 2018].

În cercetarea modificărilor imunoenzimatic, un factor important îl constituie neuroinflamarea. În cazul AVCI, indiferent de etiologie, moartea neuronilor este asociată cu o scădere a fluxului de sânge și, prin urmare, a celui de oxigen și glucoză în țesutul cerebral.

Neuroinflamarea este mecanismul fiziopatologic principal care stă la baza dezvoltării AVCI la copii. Se cunoaște că gradul de creștere a densității vaselor în penumbra ischemică este corelat pozitiv cu rata de supraviețuire a pacienților cu AVCI. În plus, angiogeneza mărită a fost asociată cu ameliorarea rezultatelor funcționale atât la modelele animale, cât și la pacienții cu AVC [10, p. 2018]. În lucrările unor cercetători se afirmă că, după AVCI, mecanismele neuroinflamatorii sunt asociate cu sechele musculare grave, iar debutul în timpul copilăriei are consecințe asupra calității vieții copilului și a familiei, cu depreciere emoțională majoră pentru societate și familie.

În lucrarea sa, Coelho Junior H.J. descrie neuroinflamarea ca unul dintre principalele mecanisme care stau la baza apariției și dezvoltării AVC. Considerând că răspunsurile inflamatorii după AVC la copii sunt diferite de cele la adulți, este actuală și importantă aprecierea nivelului periferic al markerilor inflamatorii, responsabili pentru patogeneza AVC și recuperarea după acesta [10, p. 2019].

În lista biomarkerilor pentru diagnosticarea și evaluarea prognosticului neurologic, a patogenezei și a recuperării copiilor după AVCI sunt incluse citokinele proinflamatorii (IL-6, IL-1 β) și alte molecule și factori biologici, incluzând factorul vascular endotelial de creștere, factorul ciliar neurotrofic, proteina S100B, endoglina CD105, anticorpii antifosfolipidici etc. [12, p. 15; 79, p. 37]. Cercetările efectuate descriu proteina S100B, cu proprietăți intracelulare și extracelulare, ca fiind unul dintre cei mai studiați biomarkeri în AVCI. Intracelular, proteina S100B este parte a homeostazei calciului, transferând astfel semnalele de la mesagerii secundari [13, p. 105]. Această proteină este implicată în diferențierea celulară și progresarea ciclului celular și este implicată în inhibarea apoptozei, dacă este aplicată în condiții experimentale. Extracelular, atât în fiziologia normală, cât și în condiții patologice, contribuie la promovarea neurogenezei și plasticității neuronale, are acțiuni neuromodulatoare și intensifică procesele implicate în memorie și învățare [14, p. 202]. Funcțiile fiziologice ale proteinei S100B s-au dovedit a fi dependente de concentrațiile acesteia în lichidele organismului – nivelul scăzut (nivelurile nanomolare) este benefic, iar cel crescut (nivelurile micromolare) este corelat cu efectele dăunătoare. Majorarea nivelurilor extracelulare ale proteinei S100B duce la disfuncții neuronale sau la moartea celulelor din cauza unui răspuns inflamator ce stimulează astrocitele și microglia pentru recrutarea și producerea citokinelor proinflamatorii. Ulterior cresc nivelurile extracelulare de calciu, se activează oxidul azotic, acestea având efecte dăunătoare. Sunt relevante unele efecte ale proteinei dependente de receptorul pentru produse endoglicante avansate (RAGE), influențat de nivelurile înalte ale proteinei S100B, care provoacă activarea genelor proinflamatorii [14, p. 203].

Cercetătorii Choi E.J., Walker E.J. au studiat endoglină (ENG, cunoscută și ca CD105) – un receptor asociat cu factorul de creștere β (TGF β), necesară atât pentru vasculogeneză, cât și pentru angiogeneză, și importanța acesteia în dezvoltarea vascularizării cerebrale și în patogeneza bolilor vasculare cerebrale, inclusiv în cazul AVCI la copii [16, p. 796]. ENG este o componentă esențială a complexului de activare a sintezei de oxid de azot endotelial. Studiile pe animale au arătat că deficiența ENG afectează recuperarea după AVC, precum și reglarea tonusului vascular, ceea ce contribuie la patogeneza malformațiilor arteriovenoase cerebrale și a vasospasmului.

Datele literaturii de specialitate denotă că AVCI este cauzat de ocluzia unei artere cerebrale. Ischemia induce o creștere semnificativă a densității microvasculare, un semn al angiogenezei în penumbra infarctului cerebral. Ebinger M., Ipsen N., Leonards C.O. ș.a. au studiat gradul de creștere a densității vaselor în penumbra ischemică, corelat pozitiv cu rata de supraviețuire a pacienților cu AVC [21, p. 463]. Potrivit autorilor, angiogeneza mărită a fost asociată cu ameliorarea rezultatelor funcționale atât la modelele animale, cât și la pacienții cu AVC.

Studiile efectuate de Choi E.J., Walker E.J. ș.a. au arătat că ENG este foarte exprimată în penumbra ischemică umană, atestând o creștere a angiogenezei [16, p. 797]. Rolul ENG în AVC este foarte complex. Expresia ENG amplifică semnalizarea TGF β și promovează remodelarea noului perete vascular. Supraexpresia ENG protejează, de asemenea, împotriva apoptozei celulelor endoteliale induse de TGF β . Reducerea apoptozei celulelor vasculare după hipoxie îmbunătățește aportul de sânge la țesutul ischemic. Se sugerează că creșterea expresiei ENG în celulele endoteliale ar putea fi periculoasă, deoarece permeabilitatea barierei hematoencefalice a fost mărită în unele dintre capilarele ce exprimă un nivel ridicat de ENG, care a fost însoțită de infiltrarea celulelor mononucleare în țesuturile cerebrale din jur [15, p. 868]. Aceste constatări sugerează că supraexpresia pronunțată a ENG ar putea afecta integritatea peretelui vasului. Alternativ, lipsa expresiei ENG poate indica daune vasculare severe, care ar putea provoca deteriorarea neurologică pe termen lung sau tulburări cognitive după AVCI acut.

Cercetătorii McCann S.K., Cramond F. și coaut. au demonstrat că în urma AVCI crește nivelul de citokine ca urmare a sporirii producției de celule inflamatorii, gliale și neuroni cu IL-1, IL-6, IL-10, a factorului de necroză tumorală-alfa (TNF- α) și a factorului de creștere transformator-beta (TGF- β), cel mai studiat în cazul AVC [17, p. 398]. IL-1 β și TNF- α au fost asociate cu exacerbarea leziunilor în AVCI, totodată s-a constatat că IL-6, IL-10 și TGF- β au efecte neuroprotectoare.

Choi E.J., Walker E.J. au cercetat factorul de creștere endotelial-vascular, care a fost asociat recent cu factorul CNTF ca biomarker important în AVC. Autorii sugerează că la modelele animale CNTF, care este reglat endogen în cadrul unui debut al AVC, mediază neurogeneza și antiinflamația [18, p. 542].

Odată cu actualizarea literaturii științifice biomoleculare, biomarkerii în AVCI au cunoscut o revizuire marcantă în ultimii ani. În afară de rolul de diagnostic și prognostic al unor markeri inflamatori, multe alte molecule și factori biologici au fost adăugați în listă, incluzând citokine derivate din țesuturi, molecule asemănătoare factorului de creștere, hormoni și micro-ARN [14, p. 201]. Până în prezent, biomarkerii reprezintă o posibilă provocare în diagnosticarea și evaluarea prognostică a debutului, patogenezei AVC și recuperării pacienților. Multe molecule sunt încă în curs de investigare și pot deveni biomarkeri promițători și încurajatori. Cercetarea experimentală și cea clinică ar trebui să completeze această listă și să facă noi descoperiri în acest domeniu, pentru a îmbunătăți diagnosticul și tratamentul AVC pediatric [65, p.16404].

Mecanismele compensatorii ale creierului îl protejează pe acesta de hipoxie și ischemie moderată [181, p. 10018]. Însă, după o ischemie severă progresează hipoperfuzia creierului și are loc deteriorarea cerebrală ireversibilă. Deși perfuzia modificată poate contribui la producerea unor procese ireversibile, distribuția leziunilor observate după AVCI nu corespunde gradului de afectare a fluxului sangvin ischemic și nici deprivarea energiei neuronale nu explică daunele celulare. Alți factori, cum ar fi perturbările în funcția astrocitelor, homeostazia calciului, metabolismul radicalilor liberi, reglarea acido-bazică și neurotransmițătorii excitatori, de asemenea, probabil, mediază moartea neuronală ischemică [182, p. 16]. Un rol aparte în dezvoltarea AVCIN îl au anomaliile placentare, ce reprezintă factorii de stres intrauterin subacut-cronic. Procesele trombotice la nivelul placentei au fost asociate atât cu AVC-ul arterial, cât și cu cel venos. Inflamația lichidului amniotic asociată cu AVCIN cere o atenție deosebită.

Datele clinice și cele pe modele experimentale privind ischemia cerebrală la rozătoarele n.n., în baza experimentelor efectuate de Antoine Giraud ș.a., au arătat că patofiziologia leziunilor perinatale ale creierului este multifactorială. S-a demonstrat că creierul neonatal este unic, având o reacție dependentă de vârstă la hipoxie-ischemie și AVC arterial focal [183].

Celulele mononucleare activate activează trombocitele prin expresia factorilor tisulari. Activarea monocitelor mediată de citokine condiționează sinteza de trombină dependentă de FT și activarea cascadei coagulării. Unele structuri, cum sunt grupările de neutrofile specializate, sunt implicate în reglarea inflamației și a coagulării. Aceste procese celulare și moleculare activează coagularea, iar citokinele proinflamatorii și monocitele/macrofagele activate s-au dovedit a fi prezente în peretele arterelor susceptibile pentru AVCIN [25, p. 69]. În cadrul inflamației, nu doar că sunt afectate proteinele procoagulante, ci sunt destabilizate și mecanismele anticoagulante. De exemplu, sinteza glicozaminoglicanilor pe suprafața endoteliului este scăzută din cauza inflamației și a mecanismelor anticoagulante provocate prin inhibarea factorilor tisulari și interacțiunea antitrombinei cu proteinazele serice, aceste mecanisme fiind dăunătoare. Activitatea antitrombinei se reduce din

cauza epuizării sale, fiind contracarată în activarea celulelor mononucleare și în generarea trombinei. O altă proteină anticoagulantă, trombomodulina, care acționează prin inhibarea activității procoagulante a trombinei, s-a dovedit a fi scăzută sub influența TNF- α . Conform surselor bibliografice, putem constata că procesele inflamatorii ce au loc în placentă, circulația sistemică și arterele susceptibile, reprezintă o parte din patogenia AVCIP [10, p. 2018].

Guiraut C. ș.a. consideră că citokinele proinflamatorii, cum sunt IL-1 β și TNF- α , provoacă vasoconstricție prin creșterea sintezei endotelinei-1. Astfel, concentrația plasmatică de endotelină-1 este mărită în timpul endotoxemiei. De asemenea, endotelina-1 conduce la creșterea producției anionilor superoxizi, eliberarea citokinelor și inducerea efectelor protrombotice, asociate cu vasospasmul indus de endotelina-1. Astfel, vasoconstricția ar putea fi un factor-cheie în patogenia AVCIN [184, p. 14]. După câteva ore de la naștere, are loc remodelarea ductului arterial, care la n.n. este provocată de concentrațiile plasmatică scăzute ale prostaglandinei E2 (PGE2, produsă de placentă) și de presiunea mărită a oxigenului. Ulterior se declanșează o vasoconstricție, în timpul acestui proces fiind recrutate și trombocitele. Aceste două mecanisme ar putea acționa în mod similar asupra arterelor cerebrale fetale, ceea ce poate declanșa un vasospasm focal [17, p. 399]. Copiii prematuri sunt mai des afectați de corioamnionită decât cei născuți la termen; cu toate acestea, sunt mai puțin afectați de AVCIN. Declanșarea cascadelor inflamatorii din cadrul AVCIN s-a atestat mai des la copiii născuți la termen.

Inflamația și coagularea sunt procese strâns legate în mod bidirecțional. De exemplu, trombina, un activator al cascadei de coagulare, poate să inducă expresia citokinelor și a chemokinelor proinflamatorii de către celulele endoteliale. Trombocitele sunt implicate nu numai în coagulare, pentru a proteja organismul de deteriorarea peretelui arterial, ci și în captarea și eliminarea agenților bacterieni. Prin urmare, procesul trombotic este asociat cu migrarea celulelor imune la locul leziunii, proces denumit *imunotrombotic* [69, p. e1406]. Trombocitele activate au un rol important în imunotromboză; acestea contribuie la migrarea neutrofilelor și a monocitelor, aderența și activarea lor inducând un răspuns proinflamator. Celulele imune pot induce o inflamație devastatoare în interiorul peretelui unei artere trombozate, ceea ce declanșează o ocluzie și tromboză ulterioară, așa cum s-a observat în coagularea intravasculară diseminată ulterior sepsisului. Prin urmare, procesele imunotrombotice care apar în interiorul lumenului și procesele inflamatorii fac parte dintr-un cerc vicios, ce relevă fiziopatologia AVCI, chiar și în cadrul unui proces embolic primar declanșator al inflamației peretelui arterial.

Pe baza constatărilor clinice și preclinice expuse mai sus, concluzionăm că AVCIP rezultă din mecanismele comune de inflamație și ischemie hipoxică (IH). Inflamația sensibilizează imediat creierul prenatal la acest tip de leziuni postnatale [10, p. 2017]. La n.n., o astfel de expunere inflamatorie prenatală (de exemplu, din cauza corioamnionitei) poate fi implicată în agravarea leziunilor IH.

Prima fază lezională în AVCIP are loc între 0 și 6 ore după expunerea la IH sau la asocierea cu infecție/inflamație. 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 IH duce la activarea diverselor mecanisme de răspuns celular în interiorul neuronilor, ulterior are loc supraexpresia IL-1 β , sinteza TBF- α provocată de factorul nuclear-kB (NF κ B), activarea inflamazomului. Aceste fenomene promovează în continuare activarea celulelor gliale, creșterea inflamației prin eliberarea de specii reactive de oxigen (SRO) și activarea mai multor molecule inflamatorii. Stresul celular neuronal asociat cu AVCI este condiționat în principal de asocierea dintre insuficiența energetică, excesul de Ca₂ + intracelular și eliberarea glutamatului, precum și dezechilibrul ionic și stresul oxidativ. Toate aceste mecanisme determină moartea celulelor neurale. Moartea celulară, necroza și necroptoza apar între 0 și 6 ore după expunerea la IH sau la alte mecanisme patogenetice asociate.

Coelho Junior H.J. ș.a. au constatat că expunerea la lipopolizaharide și IH duce la formarea unui cerc vicios, în care are loc autodistrugerea neuronală susținută de mediatorii inflamației IL-1 β , TNF- α , atestându-se producerea speciilor reactive de oxigen (ROS) și apoptoza indusă de proteinele kinaze activate de mitogen (MAPK) [10, p. 2018]. Lipopolizaharidele de comun cu IH produc activarea glijală și sinteza moleculelor neurotoxice, precum metaloproteinaza matricială indusă de IL-1 β , oxidul nitric (NO) și sintaza inductibilă a NO (iNOS). În timp ce creierul este influențat de lipopolizaharide și IH, NO și IL-1 β , acesta, prin degradarea laminei vaselor intracerebrale, este potențat de efectul obținut prin distrugerea barierei hematoencefalice (BHE). Urmează pătrunderea mediatorilor proinflamatori și/sau neurotoxici prin BHE. Necroptoza reprezintă moartea celulară timpurie și este declanșată de mediatorii inflamatori TNF- α și receptori din familia TNF (TNFR): TNFR-1, FAS și TLR (preponderent TLR-3 și TLR-4). *Necrozomul* este un complex ce necesită prezența receptorului activat, care interacționează cu proteinele kinaze (RIP-1, RIP-3), și a pseudokinazei (MLKL) pentru a realiza necroptoza. Toate mecanismele prin care MLKL induce moartea celulară nu sunt elucidate complet. S-a demonstrat că expresia cerebrală a TNF- α a fost declanșată sub acțiunea lipopolizaharidelor și expunerea la IH.

Faza secundară apare între 24 și 72 de ore după AVCI pediatric și include procese precum apoptoza celulară, anoikizisul și autofagia. În ansamblu, aceste procese vor induce și în continuare activarea endoteliului vaselor cerebrale, posibil cu lezarea BHE și infiltrarea leucocitelor în creier. Studiile preclinice au arătat că mecanismele apoptotice au rol neuroprotector.

Este cunoscut faptul că mecanismele morții celulare prin apoptoză și autofagie se intersectează și că autofagia poate bloca apoptoza prin sechestrarea mitocondriilor. Declanșarea autofagiei imediat după IH neonatală poate fi un mecanism neuroprotector care va limita apoptoza. De asemenea,

autofagia poate fi implicată în moartea celulară indusă de IH. În plus, o altă formă de apoptoză – anoikizisul – ar putea urma după expunerea la IH și/sau inflamație [8, p. 20].

Cunoștințele actuale privind etiologia și mecanismele fiziopatologice ale AVCI pediatric atribuie un rol important mecanismelor neuroinflamatorii ce provoacă pierderea integrității celulare și distrugerea țesuturilor. Mecanismele leziunilor celulare includ excitotoxicitatea, stresul oxidativ, producția de radicali liberi, apoptoza și inflamația. Factorii genetici s-au dovedit, de asemenea, a fi mediatori importanți ai mecanismelor fiziopatologice în AVCIP.

În timpul evenimentului ischemic are loc un stres metabolic, numeroase perturbații ionice și o cascadă complexă a proceselor biochimice și moleculare care determină în cele din urmă moartea neuronală. Datele investigațiilor mai multor cercetători indică faptul că acidoza celulară și tulburările biochimice inițiate de homeostazia ionică intracelulară anormală pot fi deosebit de importante în determinarea supraviețuirii celulelor nervoase.

Studiile clinice și cele observaționale denotă că răspunsurile inflamatorii după AVCI sunt diferite la n.n. în comparație cu adulții [185, p. 19]. Mecanismele genetice ale diferitor mediatori majori ai inflamației, cum sunt oxidaza NADPH, IL-1 β , IL-1 α sau ambele IL-1 $\alpha\beta$, nu au efect neuroprotector la n.n., comparativ cu efectul la adulți [30, p. 314].

Neuroinflamarea este unul dintre principalele mecanisme ce stau la baza apariției și dezvoltării AVCI. Studiile clinice și cele științifice au arătat că răspunsurile inflamatorii după AVCI la copii sunt diferite față de adulți. Neuroinflamația și infecția sunt cele mai comune cauze etiopatogenetice, provocând AVCIP. În studiile realizate de Guiraut C. et al. [184, p. 12] este caracterizată vasculopatia ca fiind una dintre cele mai frecvente cauze ale AVCIP – în 35,5% din cazuri, iar infecțiile intracraniene au fost plasate pe locul patru ca frecvență. Iar Brochu M.E. et al. au arătat că etiologia vasculară (33%) este una dintre cele mai frecvente cauze ale AVC la copii, cu toate acestea, infecțiile intracraniene au prevalat. În plus, Murray K.N. et al. [186, p. 13] au raportat infecțiile intracraniene ca fiind cele mai comune cauze ale AVC la copii.

Mecanismele inflamatorii care însoțesc infecțiile provoacă coagularea prin mai multe căi [183, p. 12; 187, p. 549]. 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 ale factorilor de coagulare, cum ar fi fibrinogenul. Astfel, pot exista șanse mari de suprapunere a factorilor și a cauzelor atât infecțioase, cât și vasculare, având în vedere faptul că mecanismul de producere a AVC în cadrul infecției intracraniene evocă adesea o vasculopatie catastrofală.

Inflamația este caracterizată ca un fenomen procoagulant puternic. Proteina C reactivă (CRP), citokinele proinflamatorii (IL-1 β , IL-6) și factorul de necroză tumorală (TNF- α) sunt mediatorii

implicați în inflamația materno-fetală, aceștia pot induce activarea imună maternă și/sau sindromul de răspuns inflamator fetal (SRIF). CRP contribuie la creșterea activității factorilor tisulari (FT) *in vivo*. Expunerea celulelor endoteliale la citokinele proinflamatorii, cum ar fi TNF-a, declanșează activarea endoteliului, producerea de FT și eliberarea propeptidei factorului von Willebrand (vWF), care contribuie la activarea și agregarea plachetară. Microparticulele (MP) sunt: (1) produse de o mare varietate de celule activate și (2) sunt eliberate de trombocite, macrofage și celule endoteliale în timpul infecției bacteriene [184, p. 14, 188].

Fiziopatologia AVCIP este multifactorială. Cunoștințele actuale atribuie un rol important mecanismelor neuroinflamatorii ce condiționează pierderea integrității celulare și distrugerea țesuturilor. Mecanismele leziunilor celulare includ excitotoxicitatea, stresul oxidativ, producția de radicali liberi, apoptoza și inflamația [185, p. 18]. Factorii genetici s-au dovedit, de asemenea, a fi mediatori importanți ai mecanismelor fiziopatologice în AVCIP.

Stresul metabolic din timpul evenimentului ischemic, precum și perturbările ionice și cascada complexă a proceselor biochimice și moleculare, determină în cele din urmă moartea neuronală. Datele unor investigații arată că acidoza celulară și tulburările biochimice inițiate de homeostazia ionică intracelulară anormală pot fi importante în determinarea supraviețuirii supreme a celulelor nervoase [186, p. 13]. Aceste aspecte vizează evenimentele biochimice inițiate de ischemie și rolul lor potențial în determinarea supraviețuirii celulelor creierului.

1.4. Manifestări clinice și imunologice ale accidentului vascular cerebral ischemic la copii

AVCI se definește ca fiind "un sindrom clinic cu evoluție rapidă, manifestat prin tulburarea globală sau focală a funcției cerebrale, cu durata mai mare de 24 de ore sau care duce la deces fără niciun motiv nonvascular evident" [189, p. 14; 190, p. 117]. O altă definiție remarcă o corelație dintre aspectele clinice ale AVCI și cele imagistice, astfel că: "AVCI este un sindrom clinic caracterizat printr-un deficit neurologic legat de teritoriul de perfuzie al unei artere cerebrale și dovada neuroradiologică a unei leziuni ischemice" [191, p. 266].

Manifestarea clinică a AVCI la copil este variată în funcție de vârstă, de artera implicată și de cauză [3, p. 2]. Simptomele focale, în special hemiplegia, sunt prezente cel mai frecvent în AVCH și variază după diferiți autori [4, p. 397]. Prezentarea clinică a AVCI este diversă, se pot întâlni simptome comune AVCH, precum modificarea conștienței, convulsii etc. [192, p. 20].

Diagnosticul AVCI la copii este adesea unul întârziat, deoarece semnele și simptomele pot fi subtile și nespecifice, tratamentul fiind deseori limitat [193, p. 1380]. Mai mulți autori menționează că nici cauzele definitive în majoritatea AVC pediatrice, în special neonatale, nu au fost stabilite, fiind

necesare studii largi de caz-control pentru a înțelege manifestările clinice timpurii și patogeneza în cazul în care rezultatele tratamentului trebuie îmbunătățite [69, p. e1406].

Autorii DeLaroche A.M., Sivaswamy L. consideră că AVCI la copii sunt unele dintre cele mai frecvente complicații ale hipoxiei și ischemiei în prima săptămână de viață [194, p. 42]. Lee J. et al. descriu că complicațiile în urma AVCI perinatal variază în funcție de tipul accidentului și că unii copii pot avea un rezultat neurologic normal, pe când alții dezvoltă PC (58%), EP (39%), tulburări de limbaj (25%) și de comportament (22%). În alte cazuri, simptomele motorii pot fi observate mai târziu după naștere [195, p. 304; 196, p. 419]. Autorii altui studiu consideră că la n.n., spre deosebire de copiii de vârstă fragedă sau adolescenți, nu există semne clinice sugestive pentru un diagnostic prezumtiv de AVCP, iar recunoașterea afecțiunii se bazează pe datele imagistice [3, p. 5]. Autorii Lai M.C., Yan S.N. au constatat că printre copiii cu AVCI perinatal constatările radiologice specifice și lipsa simptomelor la n.n. sunt asociate cu un risc înalt de PC [127, p. 112], în special formele hemiparetice [197, p. 837].

AVCI atât în sistemul arterei cerebrale mijlocii, cât și în artera cerebrală posterioară se poate manifesta prin convulsii ale unei jumătăți a corpului, în timp ce AVCI în sistemul arterei cerebrale medii se poate manifesta doar prin convulsii ale mâinii și feței. Convulsiile izolate la un picior pot fi întâlnite în AVCIN cu localizare în sistemul arterei cerebrale anterioare, iar cele izolate la extremitățile superioare sunt caracteristice în implicarea părții posterioare a arterei cerebrale medii [198, p. 35]. Autorii Gelfand A.A., Glass H.C. menționează că în caz de implicare a arterei cerebrale medii se observă convulsii atipice (sughit, clipirea ochilor, fixarea privirii, mestecarea, suptul, nistagmus vertical și aducția degetului mare) [199, p. 8], astfel de convulsii fiind rareori izolate. Au fost raportate atacuri de apnee sau atacuri cianotice, probabil de natură epileptică.

AVC-urile, indiferent de vârsta de debut, pot fi hemoragice (subarahnoidiene sau intraparenchimatoase) sau ischemice. Tipul AVC variază în funcție de vârsta pacientului și de etiologie, care este diferită la copil față de adult. Sunt descriși peste 70 de potențiali factori de risc al AVC la copil și la adult. Deseori însă ischemiile sunt rezultatul unor vasculopatii nonaterosclerotice, embolii cardiace sau tulburări de coagulabilitate. La copil, AVC se poate produce ca urmare a bolilor cardiace congenitale, bolilor cardiace dobândite, maladiilor infecțioase sau inflamatorii, tulburărilor vasculare, bolilor hematologice, malformațiilor cerebrovasculare sau traumatismelor cerebrale; cu toate acestea, pentru o treime din AVC etiologia rămâne nedeterminată [200, p. 70].

AVCI perinatal este cea mai frecventă formă de infarct cerebral la copii, având o incidență de la 1/2 800 până la 1/5 000 nașteri vii. Una din principalele cauze ale AVCI perinatal este embolia vaselor cerebrale, care provine de la placentă prin foramenul oval. Majoritatea factorilor de risc la n.n. sunt legați de patologia vasculoplacentară și cea traumatică (leziuni la arterele cervicocerebrale, care duc la tromb/embolus în timpul procesului de naștere) [70, p. 17]. În unul din studii se menționează că

inflamația materno-fetală duce la o vasculită ce afectează selectiv arborele carotidian, provocând tromboză focală și, ulterior, AVCI. Pe baza rezultatelor preclinice se atestă că asocierea dintre stresul protrombotic și arterita intracraniană selectivă din activarea imună a mamelor gestante pare să joace un rol în patofiziologia AVCI uman [184, p. 13].

Un studiu internațional de analiză clinică și imagistică a AVCIN simptomatic a sumarizat diverse prezentări clinice, factorii de risc, tipul investigațiilor, tratamentele și rezultatele timpurii în AVCI. Cele mai importante simptome clinice raportate au fost convulsiile (72%) și semnele neurologice nonfocale (63%) [69, p. e1406].

Cu toate acestea, unele studii menționează că aproximativ 40% din copii nu prezintă simptome specifice în perioada neonatală, acestea sunt recunoscute mai târziu, odată cu apariția tulburărilor motorii, întârzierilor de dezvoltare, deficienței cognitive sau convulsiilor [70, p. 20].

Diagnosticul AVCI prenatal este dificil, însă se poate confirma cu ușurință prin examenul ecoencefalografic și RMN cerebrală efectuate cât mai devreme posibil. RMN are un rol-cheie în diagnosticarea AVCI, dar și o valoare importantă de prognostic pentru a prezice rezultatul neurodezvoltării copilului. Majoritatea copiilor care au suportat AVCI prezintă în continuare sechele neurologice: paralizie cerebrală, epilepsie, probleme cognitive sau comportamentale [70, p. 21]. Copiii cu un istoric de AVCIN unilateral au un risc înalt pentru deficitele abilităților cognitive în cursul dezvoltării. Mulți din ei vor dezvolta în evoluția lor tulburări de vorbire și alte deficite cognitive superioare, care apar mai târziu, la vârsta preșcolară și cea școlară [200, p. 68]. Unii autori menționează că de o importanță majoră este determinarea predictorilor de prognostic al AVCIN, precum și modalitățile de prevenire a acestuia. Totuși, în prezent nu există dovezi pentru utilizarea terapiei anticoagulante preventive cu scop de protecție neonatală [70, p. 16].

Este notabil faptul că AVCIP duce la morbiditate și mortalitate semnificative. Dintre toate cazurile, aproximativ 10-25% vor fi cu deces, până la 25% din bolnavi vor avea o recurență și până la 66% vor avea deficiențe neurologice persistente sau vor dezvolta epilepsie, probleme de învățare sau probleme ale dezvoltării [201, p. 104]. Până la o treime din copiii care au avut un AVCI au un istoric de evenimente recente compatibile cu AVCI tranzitoriu [71, p. 134]. Deprecierea neurologică în timpul copilăriei va avea un impact major asupra calității vieții copilului și a familiei, dar și asupra cheltuielilor economice și emoționale ale societății [202, p. 433]. Recunoașterea timpurie a AVCIP presupune consultarea neurologică de urgență și internarea, pentru acordarea unui management de diagnostic și de tratament etiologic/patogenetic coerent, cu scop de îmbunătățire a rezultatelor.

Diagnosticarea AVCIP se bazează pe recunoașterea simptomelor în funcție de vârstă și de vasul implicat. Semnele AVCI în copilăria mică sunt de obicei nespecifice, iar la copiii mai mari, deseori se atestă deficite neurologice de focar, cum este hemiplegia acută [71, p. 135; 203, p. 78]. Examenul

neurologic trebuie să evidențieze cele mai subtile simptome pentru un posibil AVCI, să includă monitorizarea parametrilor vitali, să identifice daunele neurologice și să presupună diagnosticul prezumtiv și topografia vasului implicat. De regulă, trebuie să se excludă unele boli sistemice care majorează riscul de AVCI [72, p. 177]. Neuroimagistica este crucială în definirea diagnosticului, alte teste fiind necesare în funcție de tabloul clinic. Astfel, AVCIP este mai bine recunoscut printre practicieni ca o entitate semnificativă din punct de vedere clinic [204, p. 41].

În ultimii ani se acordă o mare atenție biomarkerilor serici ai inflamației și hipercoagulabilității în AVCI la copii [13, p. 1117]. Potrivit cercetătoarei de Veber G.A., proteina C reactivă este frecvent mărită în cazurile acute de AVC. Un studiu canadian a înregistrat nivele înalte ale markerilor AVC la adulți (IL-6, IL-10, GM-CSF, IL-1Ra) [49, p. 60]. O cercetare a patru mediatori imuni la copii, inclusiv CRP, amiloidul seric A (SAA), mieloperoxidaza și factorul de necroză tumorală (TNF) α , a constatat că în grupul cardioembolic al AVC valorile CRP și ale mieloperoxidazei au fost mai mari comparativ cu grupul idiopatic. Atât grupurile cardioembolice, cât și cele arteriopatie au avut amiloidul seric A majorat, comparativ cu grupul idiopatic. În grupul arteriopatice, valorile înalte ale CRP și ale amiloidului seric A au fost predictive pentru AVCI arterial recurent [184, p. 15].

Datele din literatura științifică biomoleculară pun în evidență rolul major al biomarkerilor în diagnosticarea, evaluarea prognosticului neurologic, a patogenezei AVC la copii și recuperării acestora. Pe lângă rolul de diagnostic și de prognostic al unor markeri inflamatori, cum este IL-6, TNF- α sau IL- 1β , multe alte molecule și factori biologici, în compartimentul seric sau în plasmă, au fost adăugați pe listă, citokinele (miocine, adipokine), moleculele de tip factor de creștere, hormoni și micro-ARN. Nivelul periferic al factorilor imunolubili și al celulelor imune trebuie să sugereze date fie despre debutul și patogeneza AVC, fie despre recuperarea după acesta [9, p. 36].

Rezultatele unor studii sugerează că neurotrofinele, printre care VEGF și eritropoietina (EPO) au capacitatea de a activa mai multe căi intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotectoare [205, p. 1158]. Stimularea neuroregenerării celulelor nervoase la n.n. prin utilizarea tratamentului cu factori neurotrofici și/sau celule stem mezenchimale este promițătoare și reprezintă noi strategii terapeutice, care vor avea scopul de corecție a deficitelor neurologice și de ameliorare a calității vieții sugarilor după AVCIP [206, p. 1711; 207, p. 207].

Opțiunile actuale de tratament al AVCI perinatal sunt limitate și se concentrează în principal pe îngrijirea de susținere, deoarece prezentarea AVCI perinatal este dincolo de fereastra de timp a strategiilor curente de tratament [208, p. 2234, 209, p. 410]. Prin urmare, tratamentul actual este axat pe intervențiile terapeutice care stimulează regenerarea țesutului cerebral deteriorat. Studiile pe modele animale cu AVCI suportat arată că creierul are capacitatea de intensificare a proceselor neurogenice după astfel de leziuni, prin promovarea proliferării și diferențierii celulelor neurale [210, p. 35]. Cu

toate acestea, neurogeneza nu este menținută pe termen lung, ceea ce împiedică în consecință reparația completă și duce la consecințe negative ulterior în viață. Stimularea neuroregenerării creierului la n.n. prin tratamentul cu factori neurotrofici și/sau celule stem mezenchimale este promițătoare [211, p. 69], iar eficacitatea factorilor de creștere neurotrofică, incluzând eritropoetina, factorul neurotrofic derivat din creier, factorul de creștere endotelial vascular, factorul neurotrofic derivat de la nivelul glii și terapia cu celule stem mezenchimale este dovedită, atât în studiile experimentale pe AVC, cât și în primele studii clinice pentru leziuni cerebrale ischemice neonatale.

Studiile științifice denotă că AVCI este definit prin pierderea funcției cerebrale cauzate de diminuarea fluxului sangvin cerebral în aria afectată [212, p. 108]. După ce se produce un AVC, aportul de sânge la țesutul cerebral afectat este redus, ceea ce duce la privarea de oxigen a celulelor creierului. Angiogeneza apare în creierul uman după un AVC suportat.

Neuroregenerarea în AVCI este determinată de regenerarea țesuturilor, a celulelor sau a produselor celulare [213, p. 378]. Astfel de mecanisme pot include generarea de noi neuroni, modificarea glii, axonilor, mielinei sau sinapselor. Numărul și diametrul colateralelor preexistente din țesuturile sănătoase și capacitatea lor de remodelare sunt determinante critice ale severității leziunii ischemice ca urmare a obstrucției arteriale. Extinderea colaterală în ischemie necesită proliferarea celulelor endoteliale și murale, recrutarea leucocitelor și remodelarea matricei extracelulare. Dovezile științifice sugerează că factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) participă la aceste procese. Deși studiile de testare a VEGF exogen, care sugerează că acesta poate mări dimensiunile colateralelor, s-au confruntat cu rezultate variate [214, p. 312]. Izoformele multiple ale VEGF, receptorii și căile intracelulare, la care se adaugă inaccesibilitatea circulației colaterale, fac dificilă determinarea efectului direct asupra remodelării colateralelor. Majoritatea studiilor au administrat o singură formă de VEGF, controlul asupra concentrației lui fiind limitat, ceea ce a dus la edem tisular, vascularizare defectă și afectarea creșterii vaselor [214, p. 314].

Neurotrofinele activează diferite căi de semnalizare intracelulară, care exercită efecte neuroprotectoare [215, p. 16]. Factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF), membru al familiei de neurotrofine a factorilor de creștere, se regăsește oriunde în creier, adică și la periferie, fiind un neuroprotector semnificativ împotriva leziunilor cerebrale HI neonatale, *in vivo* [216, p. 389]. În opinia autorilor Kearney J.B., Kappas N.C., VEGF a fost asociat recent cu BDNF ca biomarker al AVC [217, p. 4529]. La modelele animale, CNTF, reglat endogen în cadrul unui debut al AVC, mediază neurogeneza și procesele antiinflamatorii [218, p. 1124; 219, p. 506]. Până în prezent nu există dovezi cu privire la rolul CNTF plasmatic în AVC, deși nivelurile circulante ale acestei neurotrofine s-au dovedit a fi importante în scleroza amiotrofică laterală [220, p. 318].

Studiile semnate de Jacobi ș.a. privind utilizarea antagoniștilor VEGF administrat sistemic, sugerează că VEGF endogen poate contribui la remodelarea ischemică colaterală [221, p. 2425]. S-a demonstrat participarea factorilor de creștere vasculară endotelială în procesele de ateroscleroză, arteriogenază, edem cerebral, neuroprotecție, neurogenază, angiogenază, în fenomenele postischemice cu repararea ulterioară a vaselor, precum și efectele acestora asupra 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 de semnalizare VEGF reprezintă obiective potențiale importante pentru tratamentul AVC în perioada acută și în cea cronică [222, p. 671].

VEGF (incluzând VEGF-A, VEGF-B și factorul de creștere placentar sau PlGF) au roluri importante în dezvoltarea și funcționarea sistemelor circulatorii și nervoase. VEGF au fost implicate în toate fazele dezvoltării vasculare, inclusiv neurovasculare: vasculogeneza sau producția de novo a vaselor de sânge din celulele precursorare mezenchimale; angiogeneza sau germinarea capilarelor noi de la vasele existente și arteriogeneza sau mărirea canalelor arteriolare anastomotice ca răspuns la gradientele de presiune sangvină [223, p. 489]. În plus, VEGF exercită efecte trofice și protectoare directe asupra neuronilor, astfel încât ambele efecte – vascular și neuronal – sunt relevante pentru AVC [224, p. 64]. A fost evidențiat impactul ischemiei cerebrale asupra expresiei VEGF și a receptorilor săi, în special în zona de graniță ischemică sau de penumbră. Această regiune, care înconjoară miezul infarctului, rămâne reperfuzabilă, iar rezultatul clinic după AVC este puternic influențat de fenomenul penumbrei.

VEGF-A este unul din mediatorii principali ai angiogenezei cerebrale, având valori mărite după AVC la rozătoare și la oameni [225, p. 4]. Angiogeneza creierului este un proces bine controlat, fiind reglat de factorii de creștere derivați neuroectodermici, care se leagă de receptorii tirozinkinazelor, exprimați pe celulele endoteliale [226, p. 758]. În creierul de șobolan, angiogeneza este completă în jurul zilei a 20-a postnatale. Cu toate acestea, în creierul adult, în condiții patologice cum este HI și creșterea tumorii cerebrale, celulele endoteliale pot prolifera. Dovezile actuale sugerează că angiogeneza fiziologică în creier este reglată prin mecanisme similare celor din angiogeneza patologică indusă de tumori sau de HI [227, p. 1734]. Mitogenul celular endotelial de inducție în hipoxie, factorul de permeabilitate vasculară și VEGF joacă un rol esențial în majoritatea acestor procese. VEGF se exprimă în condițiile angiogenezei mărite, la fel ca și în neuroectodermul embrionic, în glioblastoame și în jurul infarctului (prin niveluri reduse în absența angiogenezei, ca și în neuroectodermul adult). Totodată, inducerea angiogenezei prin factori de creștere (proangiogeneza) ar putea fi o terapie rațională pentru AVC [226, p. 759].

VEGF este important în morfogeneza ramificată. Datele prezentate de Du H., Li P. et al. demonstrează că densitatea colateralelor și ramificația vasculară sunt strâns legate [225, p. 5]. Puține studii au analizat dacă VEGF endogen mediază creșterea colaterală. Se sugerează că VEGF care acționează prin VEGFR-1 mediază remodelarea colateralelor. Aceasta este în contrast cu rolul VEGFR-1 ca inhibitor al VEGF în timpul dezvoltării. Astfel, este dificil de măsurat semnalizarea VEGFR-1 din motivul activității sale slabe de kinază [228, p. 11037]. S-a constatat că expresia VEGF determină densitatea colaterală, iar valorile înalte ale VEGF contribuie la formarea colateralelor în embrion.

Totodată, eritropoietina joacă un rol important în supraviețuirea neuronală [229, p. 3218]. Nu numai injecția intracerebroventriculară directă, ci și administrarea sistemică a eritropoietinei umane recombinante (rhEPO) au redus semnificativ volumul infarctului după ocluzia arterei cerebrale medii (MCAO) la rozătoarele adulte și într-un model de HI la animalul n.n. Ischemia focală cerebrală permanentă activează receptorul EPO în creierul neonatal. Astfel, EPO poate juca un rol important în leziunile ischemice în creierul în curs de dezvoltare. Aydin A. și colab. au raportat că administrarea sistemică a EPO la animalele neonatale imediat după HI cerebrală a corectat deficiențele de memorie spațială pe termen lung. Însă, nu există destule date privind efectul EPO asupra protecției creierului și reducerii deficitului senzomotor după AVCI la n.n. Recent, Wang și colab. au raportat despre amplificarea neurogenezei cu EPO în zona subventriculară (SVZ) după AVC la rozătoarele adulte [229, p. 3223].

Recuperarea după un AVCI de dimensiuni mari este de obicei limitată, iar terapia celulară pentru pacienții cu deficite neurologice fixe este în curs de dezvoltare. Mai multe studii clinice recente au investigat terapia cu celule stem mezenchimale (MSC) la acești pacienți. Mai mult, până în prezent, diverse studii pe animale au indicat efectele neuroprotectoare ale transplantului de MSC în AVCI. Numeroase cercetări clinice au demonstrat, de asemenea, efectele de siguranță, fezabilitate și neuroprotecție la pacienții cu AVCI. Timpul optim, abordarea și doza celulară în transplant sunt aspecte importante pentru aplicarea clinică reușită [230, p. 4]. Cercetările efectuate de van Velthoven C.T. și colab. privitor la terapia cu MSC denotă rezultate eficiente în modelele experimentale de AVCIP. Potrivit acestor studii, tratamentul leziunilor cerebrale HI prin transplantul MSC în modele animale n.n. s-a dovedit a fi eficient în reducerea volumului leziunii și în ameliorarea rezultatului funcțional [216, p. 391].

Efectul benefic al transplantului MSC în tratarea leziunilor cerebrale neonatale poate fi explicat prin marea plasticitate a creierului neonatal [230, p. 5]. Acesta se află încă într-o fază activă din punctul de vedere al dezvoltării, conducând la o mai bună eficiență a transplantului MSC decât cea observată în experimentele pe modele adulte cu AVC. Neurogeneza și remodelarea axonală stau la baza rezultatelor

funcționale îmbunătățite în urma tratamentului cu MSC după leziuni cerebrale HI neonatale [231, p. 212]. MSC reacționează la nevoile mediului cerebral ischemic prin secreția mai multor factori de creștere, citokine și alte molecule bioactive, îndreptate spre a regla procesele de deteriorare și cele de reparare. Celulele parenchimale reacționează la secretomul MSC și contribuie la stimularea proceselor de reparare. Proprietățile adaptive intrinseci ale MSC le fac excelente pentru o terapie nouă în tratarea efectelor devastatoare ale AVCIP.

Rezultatele raportate de studiile științifice sugerează că VEGF reprezintă prima moleculă care determină specificitatea densității colaterale preexistente în țesutul normal. Colateralele se formează într-o manieră dependentă de VEGF în timpul embriogenezei. VEGF participă în morfogeneza ramificată, iar eritropoietina are o semnificație majoră în supraviețuirea neuronală [232, p. 495]. Factorii neurotrofici și MSC pot fi determinanți în mecanismele de recuperare după AVCIP, iar tratamentul ce le include poate avea un rol important în terapiile ulterioare.

Datele din literatura de specialitate evidențiază rolul factorilor genetici protrombotici ce se asociază cu AVCI din copilărie, care pot include factorul V Leiden, protrombina G20210A, metilentetrahidrofolat reductaza (MTHR), lipsa lipoproteinei (a) și a proteinei C dobândite, factori protrombotici incluzând APA și lupus anticoagulant. Examinarea rolului homocisteinei plasmatice la copiii thailandezi cu AVCI arterial și la cei sănătoși a constatat că cei cu homocisteină plasmatică mai mare de percentila 95 au avut un risc înalt pentru dezvoltarea AVCI [233, p. 66]. Studii suplimentare de cohortă și caz–control au investigat rolul polimorfismelor genetice pentru o varietate de factori, inclusiv TNF-a-308G>A, VCAM1 c.1238G>C, scindare VWF proteaza ADAMTS13, inhibitor-1 de activator al plasminogenului, interleukina-6-174G/C, citocromul b-245 alfa C242T, glutatation peroxidaza, E-selectina 98G>T, proteina Z ATG haplotip, promotor de peroxidază de glutatation și CTLA-4 și CD28 [208, p. 2234]. Cu toate acestea, rezultatele variază și constatările nu sunt încă disponibile. Ulterior, dovezile pentru investigarea genetică și tulburările protrombotice dobândite sunt inconsecvente și neconcludente. Iar constatările raportate sunt influențate de limitări metodologice, inclusiv lipsa controalelor concurente, caracterul selectiv al populațiilor de pacienți și implicarea adulților în intervale neconsiderate de referință a factorilor hemostatici.

Rolul mutațiilor protrombotice și al polimorfismelor, cum sunt mutația factorului Leiden V, mutația genei protrombinei, deficiența congenitală a componentelor sistemului anticoagulării, polimorfismele genice ale ciclului de schimb de homocisteină și D-dimerul ca marker al trombozei intravasculare, sunt discutabile [234, p. 1401]. Tulburările genetice în asociere cu condițiile din timpul nașterii și din perioada postnatală (naștere prelungită, sepsis neonatal sau asfixie perinatală) pot majora semnificativ riscul unui AVCI. Într-un studiu realizat de Simchen M.J. s-a constatat o creștere de 8,5 ori a riscului unui AVCI arterial în cazul în care mama a avut o mutație G1691A a genei factorului V

Leiden, precum și de 2,1 și 3,8 ori în prezența unei mutații a factorului II G20210A sau a APA dobândiți, comparativ cu grupul de control [233, p. 67].

Autorii Simchen M.J., Goldstein G. ș.a. consideră că trombofiliile ereditare determinate de mutațiile în sistemele homeostazice reprezintă factori de risc ai AVCI la copii de la 10% la 15% din cazuri [233, p. 68]. Cercetările polimorfismelor genelor metilentetrahidrofolatreductazei (MTHFR), factorului Leiden, protrombinei și fibrinogenului au demonstrat rolul acestor factori în apariția AVCI la copii și adulți, în timp ce rolul tulburărilor metabolismului homocisteinei în etiologia AVCI la copii până în prezent nu a fost demonstrat pe deplin.

Nu este cunoscut tipul răspunsului farmacologic la copiii cu AVCI în caz de reperfuzie și de aplicare a terapiilor preventive secundare, nici dacă acestea sunt diferite față de cele la adult, deoarece pot fi datorate diferențelor de dezvoltare în sistemele hemostatice. În plus, rezultatele și efectele adverse ale intervențiilor după AVCI în creierul imatur sunt susceptibile de a se deosebi de cele la adult, cu un eșec considerabil de a atinge obiective normale în dezvoltare, acestea fiind la fel de importante ca și pierderea funcției [235, p. 172]. În timp ce unele principii de îngrijire a adultului sunt relevante pentru copii, aplicarea directă a recomandărilor pentru adulți în tratamentul copiilor este discutabilă. Complexitatea în diagnosticul și gestionarea AVCI la copii se corelează direct cu mai multe variabile: cu variabilitatea vârstei la care a avut loc debutul afecțiunii, cu diversitatea cauzelor și cu condițiile complexe legate de comorbiditate. Toate aceste variabile necesită regimuri specifice de diagnosticare și de gestionare, printr-un mod de administrare complexă a AVCI pediatric [233, p. 68].

Până în prezent nu se știe încă ce factori de risc se asociază în producerea AVCIP. Având în vedere prevalența înaltă a AVCIN, probabilitatea mare a tulburărilor invalidizante severe, în special PC, prevenirea acestei boli reprezintă o necesitate. Cu toate acestea, în prezent există obstacole semnificative pentru prevenirea reală a AVCIN la copii.

1.5. Particularitățile tratamentului accidentului vascular cerebral ischemic la copii

Opiniile referitoare la tratamentul AVCIP sunt contradictorii [8, p. 19]. Sunt importante reabilitarea de lungă durată după un astfel de eveniment la copil și evaluarea follow-up [236, p. 14]. Deși la copii mortalitatea după AVCIP este mai mică decât la adulți (3-6%), se atestă o rată mai înaltă a morbidității în circa 70% din cazuri. Aceasta impune crearea unor centre de îngrijire și de reabilitare a pacienților pediatrici cu AVCI, cu abordare multidisciplinară, evaluare și tratament înalt specializat.

În studiul realizat de Incecik F. et al. se menționează că reabilitarea după un AVCI la copii este un proces progresiv, dinamic, a cărui scop este orientat spre acordarea unui ajutor persoanei cu deficiență, astfel ca aceasta să ajungă la nivelul său optim de activitate fizică, cognitivă, emoțională, comunicativă, socială și/sau funcțională. E necesară reabilitarea continuă a persoanei după un AVCI

pentru deficiențele persistente legate de spasticitate, disfuncții ale extremității superioare și/sau inferioare, dureri ale umerilor și centrale, mobilitate/mers, disfagie, vedere și comunicare [181, p. 1001]. Autorii menționează că reabilitarea după un AVCI trebuie să fie începută cât mai curând după debutul evenimentului, odată ce pacientul este stabil din punct de vedere medical și poate realiza obiectivele de reabilitare și recuperare.

Potrivit unor studii de metaanaliză, reabilitarea poate fi efectuată într-o serie de instituții medicale, incluzând unități de reabilitare pentru pacienți, clinici de îngrijire ambulatorie, clinici comunitare, programe și centre de recreere, servicii de externare timpurie etc., în cadrul cărora activează o echipă de specialiști înalt calificați și cu o pregătire specială (neurologi, fizioterapeuți, terapeuți ocupaționali, logopezi, psihologi și asistenți medicali), care îi ajută pe pacienți să-și recupereze capacitățile, folosind o varietate de intervenții de reabilitare [27, p. S130]. Convulsiile, tulburările de neurodezvoltare și cele comportamentale, afectarea vederii și a limbajului de asemenea sunt supuse corecției [227, p. 1734]. Terapiile aplicate promovează gradul de creștere a densității vaselor în penumbra ischemică [213, p. 374] și sporirea angiogenezei, ameliorează rezultatele funcționale atât la modelele animale, cât și la ființele umane cu AVCI [237, p. 500]. În AVCI perinatal, accentul este pus pe intervențiile terapeutice care stimulează regenerarea țesutului cerebral deteriorat [237, p. 502]. Studiile actuale se concentrează pe eficacitatea factorilor de creștere neurotrofică, incluzând eritropoietina, BDNF, VEGF, CNTF, factorul neurotrofic derivat de la nivelul gliiei, EPO și terapia cu MSC atât în studiile experimentale pe AVCI, cât și în cele clinice [213, p. 380]. Timpul optim și abordarea corectă sunt aspecte importante pentru aplicarea clinică reușită [226, p. 756].

Măsurile de îngrijire ale n.n. cu AVCI includ controlul convulsiilor, optimizarea oxigenării și corectarea deshidratării și a anemiei [238, p. 9]. Terapia antiplachetară, precum aspirina și anticoagularea cu heparină cu greutate moleculară mică (LMWH) sau cu heparină nefracționată (UFH), este rar indicată din cauza riscului redus de AVCI recurent; cu toate acestea, trebuie să fie luate în considerare la n.n. cu risc înalt pentru un AVCI recurent, care rezultă din trombofilie documentată, sau cu risc de boli cardiace congenitale. Terapia trombolitică și trombectomia mecanică sunt rareori luate în considerare la n.n., deoarece nu există dovezi pentru utilizarea lor [239, p. 2635]. Deși procedurile endovasculare, precum trombectomia mecanică, sunt utilizate uneori la copiii mai mari cu ocluzie arterială, dimensiunea mică a arterei n.n. împiedică aplicarea dispozitivelor endovasculare curente la această categorie de vârstă.

Programul de intervenție timpurie bazat pe dovezi disponibile de evaluare a sugarii a arătat eficacitatea terapiei de reabilitare prin mișcare comparativ cu masajul, cu scop de îmbunătățire a abilităților manuale a celor cu hemipareză unilaterală cu vârsta mai mică de 12 luni [240, p. 212]. Terapia prin mișcare a îmbunătățit abilitatea manuală mai mult decât masajul la acești copii.

Nu există încă studii bazate pe dovezi pentru tratamentul pe termen lung și prevenirea AVCI la copil. La vârsta pediatrică, recomandările de abordare terapeutică în faza acută sunt extrapolate în mare parte de la adulți: (1) monitorizarea temperaturii corporale 36,5–37°; (2) evitarea hiper- sau hipoglicemiei; (3) controale ale tensiunii arteriale; (4) tratamentul crizelor epileptice; (5) monitorizare în secția de terapie intensivă, în caz de ischemie voluminoasă sau de fosă posterioară și tulburări ale conștienței (se ține cont de necesitatea decompresiei); (6) inhibarea agregării plachetare cu acid acetilsalicilic (3-5 mg/kg), acidul acetilsalicilic cu dipiridamolul sau monoterapie cu clopidogrel sunt posibile la copii; (7) heparinizare (subcutanată sau intravenoasă), în cazul indicațiilor specifice (embolie cardiacă, disecție extracraniană); (8) efectul trombolizei a fost dovedit la copii, există riscuri mari în comparație cu adulții.

Deoarece factorii de risc și prognosticul spontan la copii nu sunt aceiași ca la adulți, efectul terapeutic și indicațiile trebuie evaluate cu precizie și făcute cu mare atenție. Profilaxia pe termen lung depinde de factorii de risc (vasculopatii) și se realizează, fără indicații speciale, cu acid acetilsalicilic (3-5 mg/kg) timp de câțiva ani [238, p. 12]. În cazul apariției crizelor epileptice, administrarea timpurie a medicamentelor anticonvulsivale este indicată pentru a preveni convulsiile și a minimiza daunele ischemice rezultate în urma repetării acestora [240, p. 210]. Prevenirea evenimentelor tromboembolice este efectuată în funcție de factorii predispozanți și profilul de risc al fiecărui pacient. În cazul prezenței condițiilor predispozante clare, tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin trei luni la bebeluși și cel puțin șase săptămâni la n.n., pe când în evenimentele trombotice idiopatice tratamentul durează o perioadă mai lungă de șase luni la copil și trei luni la n.n. Dacă persistă factorii de risc, precum terapia cu L-asparaginază, linii venoase centrale sau APA, profilaxia secundară continuă până la înlăturarea factorilor respectivi [238, p. 16].

Terapia anticoagulantă cu heparină, în absența unui infarct hemoragic sau a altor contraindicații specifice, este indicată la copiii cu AVCI acut asociat cu boli cardiace emboligene, cu risc ridicat de reemboalizare timpurie [241, p. 1472]. Pentru pacienții pediatrici cu AVC cardioembolic este indicat să se continue terapia cu heparină sau anticoagulante anti-vitamina K orale timp de cel puțin un an sau până la remediarea afecțiunii cardiace existente. În cazul în care riscul de evenimente tromboembolice este înalt, terapia anticoagulantă va fi prelungită. Terapia cu heparină în absența contraindicațiilor specifice e indicată la copiii cu leziuni ischemice, chiar dacă au o componentă hemoragică secundară unei TVC [242, p. 1099].

Privitor la terapia cu heparină aplicată sugarilor care necesită doze mai mari și care cresc rapid în greutate în câteva săptămâni, grupul de cercetători sugerează monitorizarea terapiei cu heparină cu greutate moleculară mică, cu metode adecvate, precum doza de anti-factor X activat.

La pacienții pediatrici cu AVCI și boli cardiace cu defect septal atrial major, ca o cauză probabilă a evenimentului ischemic cerebrovascular, în afară de un foramen oval patent (PFO), corecția chirurgicală sau endovasculară este indicată atât pentru reducerea riscului de AVC, precum și pentru prevenirea complicațiilor cardiace. La acești copii, tratamentul insuficienței cardiace este indicat pentru a micșora riscul de AVC și evenimentele cardioembolice sistemice [243, p. 2335].

În prezent, tromboliza intravenoasă nu este aprobată la copii, deoarece pacienții cu AVC sub 18 ani au fost excluși din studii. Numeroase rapoarte de caz privind tratamentul trombolitic timpuriu în AVC au vizat în principal adolescenții, cu rezultate în mare măsură favorabile. Tromboliza intravenoasă ar putea fi luată în considerare la adolescentul mai mare, care se încadrează în criteriile de eligibilitate ale adultului, în cadrul ghidurilor furnizate pentru adult și în centrele care au o cale pentru tromboliză și o echipă de AVC pediatric. Lipsa dozelor codificate de trombolitic intravenos și intraarterial la copil reprezintă un avantaj teoretic al trombectomiei mecanice, în special la cel mai mic copil [244, p. e28]. Din cauza complicațiilor semnalate în timpul trombolizei intraarteriale, tehnicile endovasculare sunt disponibile numai în centrele specializate în tratamentul copilului cu AVC, care au neuroradiologi de intervenție calificați.

La pacienții cu TVC, administrarea de steroizi nu este recomandată, deoarece aceștia pot agrava procesul trombotic continuu și, respectiv, agravează tabloul clinic. Corectarea condițiilor de hipovolemie sau de hipotensiune arterială la acești bolnavi este indicată ca factor ce agravează procesul trombotic, în special la copiii de vârstă neonatală [245, p. 1319]. În TVC cauzată de leziuni ischemice sau hemoragice cu risc de herniere sau hipertensiune intracraniană malignă și în absența unor boli sistemice care afectează negativ prognosticul lor, cum ar fi, de exemplu, o trombofilie paraneoplazică, hemicraniectomia decompresivă este indicată ca măsură de salvare. La unii subiecți cu crize epileptice de debut și leziuni parenchimatose ischemice sau supratentoriale, ceea ce reprezintă singurii predictorii ai convulsiilor epileptice timpurii, trebuie aplicată terapia antiepileptică [245, p. 1321]. Iar terapia anticoagulantă orală trebuie adaptată la terapia cu heparină nefracționată sau cu heparină cu greutate moleculară mică.

Însă, nu există claritate în ceea ce privește durata tratamentului, care ar trebui totuși continuat timp de cel puțin trei luni prin monitorizare cerebrală cu angio-RM sau angio-CT. Ulterior, durata tratamentului anticoagulant depinde de prezența factorilor de risc și a patologiilor predispozante și de faptul dacă aceștia pot fi amovibili sau tratabili, reducând astfel puterea trombofilă. Selectarea terapiei trebuie să se bazeze pe discutarea fiecărui caz individual cu un medic cu experiență în patologii de coagulare: o abordare rezonabilă necesită o durată minimă de 3-6 luni în cazul factorilor de risc tranzitorii sau amovibili, 6-12 luni în cazul TVC idiopatice sau nedeterminate, al trombofiliei severe cu risc înalt de recidive cerebrale [246, p. 1409]. Nu există date suficiente pentru a evalua eficacitatea

anticoagulantelor anti-factor II sau anti-factor X active în tratamentul TVC. La cei cu depreciere neurologică rapidă atribuibilă extinderii/progresării trombozei, în ciuda terapiei medicale, se ia în considerare tratamentul endovascular cu tromboliză locoregională și/sau trombectomie mecanică pentru a obține o recanalizare a sinusului venos ocluzat [247, p. 386].

La pacienții pediatrici cu AIT, AVCI, encefalopatie vasculară multi-infarct sau TVC, care au valori mari de homocisteină plasmatică (>100 mmol/L), trebuie evaluată prezența homocistinuriei. Pacientul cu suspectare are semne clinice caracteristice [247, p. 368], iar pe baza răspunsului la administrarea vit. B6, formele de piridoxină sensibile se disting de formele non-piridoxină sensibile. Diagnosticul se confirmă prin prezența mutației în gena metioninei beta-sintetaza codificată pe cromozomul 21. Pentru formele clasice de homocistinurie se recomandă inițierea terapiei cu betaină și vitamina B6 la o doză de 300-600 mg/zi, luând în considerare dacă este sau nu o formă cu răspuns la B6. Dozele vit. B6 trebuie menținute la un nivel cât mai scăzut și asociate întotdeauna cu folat (de preferință acid folic sau folinat de calciu) [110, p. 272]. Regimul alimentar cu conținut redus de metionină și administrarea de betaină sunt recomandate atât în formele B6 clasice, cât și în cele fără răspuns la homocistinuria clasică.

În cazul pacienților cu sindromul Ehlers-Danlos, forma vasculară (tipul IV), este indicată administrarea celiprololului beta blocant pentru a reduce incidența rupturilor și disecțiilor arteriale [115, p. 78]. Terapia în sm MELAS este simptomatică, idebenona și carnitina au arătat rezultate încurajatoare la unii pacienți, în timp ce utilizarea acidului valproic pentru convulsii este contraindicată, având în vedere efectele nocive asupra funcției mitocondriale [152, p. 82].

În AVCI, AIT sau TVC pediatric în prezența unui sm APA, în absența contraindicațiilor, este recomandată terapia cu anticoagulate pe termen lung, la o valoare INR între 2 și 3 [248, p. 402]. Terapia antiplachetară este indicată celor cu AVCI sau AIT la găsirea ocazională a factorului lupus anticoagulant sau APA cu titru scăzut și fără criterii de diagnostic pentru sm APA.

Terapia siclemiei include transfuzii cronice, administrarea de hidroxiuree și transplantul de celule stem hematopoietice (TCSE) [154, p. 19]. Terapia de transfuzie simplă repetată sau eritrocitofereza (ECA) periodică reprezintă indicația principală pentru prevenirea primară sau secundară a evenimentelor cerebrovasculare. Medicamentul citostatic hidroxiureea induce o creștere a concentrației de Hb fetală, care interferează cu polimerizarea HbS și este alternativă/complementară transfuziei cronice pentru a reduce complicațiile deja cunoscute (infecțioase, imunizare, supraîncărcare marțială). Eritrocitofereza se realizează pentru a elimina rapid celulele în formă de seceră și a reduce viscozitatea sângelui.

Tratamentul de lungă durată cu betablocante și/sau inhibitori ACE este indicat la pacienții cu sm Marfan cu sau fără complicații cerebrovasculare, în încercarea de a reduce stresul hemodinamic și

de a întârzia progresarea dilatării anevrismice a arterelor [158, p. 577]. Iar la cei cu neurofibromatoză de tip 1 și arteriopatie Moyamoya cu circulație de compensare intracraniană slabă, este indicat să se evalueze intervenția de revascularizare cu bypass suplimentar și intracranian pentru a reduce riscul de evenimente ischemice ale creierului [164, p. 63]. În AVCI și disecție a vaselor epiaortice, strategiile de reperfuție în faza acută nu diferă de cele aplicate la cei fără disecție, aceasta nefiind o contraindicație pentru tromboliza intravenoasă cu rt-PA [249, p. 2602].

Referitor la pacienții cu AVCI și disecție carotidă ca factor cauzal, nu există dovezi precum că terapia anticoagulantă are avantaje față de terapia antiplachetară. În general, terapia anticoagulantă este preferată în cazul trombilor în lumenul arterial, a pseudoanevrismului sau a stenozei severe, în timp ce terapia antiplachetară este de preferat în infarctele cerebrale extinse sau disecție intracraniană, mai ales dacă este implicată artera vertebrală, pentru riscul de hemoragie subarahnoidă [250, p. 207].

Chirurgia bypass este indicată pacienților cu sm Moyamoya care au leziuni ischemice agravate sau perfuzie cerebrală inadecvată. Se recomandă tratamentul hipovolemiei, hipertermiei și hipocapniei în perioada perioperatorie pentru a reduce riscul de complicații cerebrovasculare [167, p. 927]. În așteptarea intervenției de revascularizare, se face tratamentul cu aspirină, care trebuie continuat după intervenția în sine pentru o perioadă variabilă și cu evaluarea datelor clinice și neuroimagistice. Terapia anticoagulantă nu este indicată la toți pacienții cu acest sindrom din cauza riscului de hemoragie cerebrală asociată cu ruperea vaselor nou-formate. Terapia cu steroizi pentru o perioadă de 3-6 luni este indicată la cei cu suspiciune de arteriopatie cerebrală tranzitorie în combinație cu medicamente antivirale (dacă există o infecție recentă cu varicelă) și prin monitorizarea cu metode angiografice neinvazive (angiografie RMN) [249, p. 2561].

În AVCI asociat cu foramen oval patent, opțiunile terapeutice (agenți antiplachetari, anticoagulante) trebuie evaluate de la caz la caz, luând în considerare, de asemenea, riscul de complicații sau limitarea în viața de zi cu zi, care implică utilizarea pe o perioadă lungă de timp a medicamentelor antiplachetare și anticoagulante [251, p. 992].

Tratamentul anticoagulant cu heparină standard sau cu heparine cu greutate moleculară mică este indicat la sugarii cu AVCI, în prezența bolilor cardiace emboligene cu risc mare de recurență sau a unei afecțiuni trombofile grave [252, p. 23]. Abordarea terapeutică se bazează pe deshidratare, terapia anticoagulantă cu durata de la 3-6 săptămâni până la trei luni, cu heparină standard timp de 5-10 zile, urmată de tratament cu LMWH sau cu utilizarea LMWH de la debut [253, p. 209]. Ischemia cu componentă hemoragică necesită evaluare imagistică în prima săptămână, iar terapia anticoagulantă – doar în prezența unei extensii de tromboză.

În AVCIP asociat cu proteze valvulare cardiace, strategiile de prevenție primară și secundară se bazează pe utilizarea anticoagulantelor orale în cazul valvelor mecanice, cu un INR diferențiat în

funcție de tipul de proteză (mitrală sau aortică) și orice factor de risc tromboembolic concomitent, dar și pe utilizarea agenților antiplachetari la pacienții cu proteze biologice (după primele trei luni de terapie anticoagulantă) [254, p. 2396].

La copiii cu migrenă hemiplegică, migrenă de bază sau evenimente ischemice cerebrale anterioare este contraindicată utilizarea triptanilor ca terapie simptomatică a atacului [255, p. 53].

Astfel, privitor la AVCIP, nu există studii care să evalueze eficacitatea terapiilor preventive sau în faza acută, de aceea recomandările sunt extrapolate de la cele referitoare la AVCI, în general, validate mai ales la vârsta adultă și la vârstnici. Ca și la adulți, tratamentul constă în aspecte organizatorice, măsuri generale de sprijin și medicamente antitrombotice.

În cele mai multe cazuri, cu un tratament adecvat, copilul se recuperează complet după un AVCI. Totodată, diagnosticul tardiv și terapia incorectă pot avea consecințe severe: mortalitate la fiecare cinci cazuri, 10% dintre copii vor avea nevoie de îngrijire constantă, iar în 70% din cazuri sunt posibile tulburări permanente sau temporare sub formă de paralizie, retard al dezvoltării, pierdere a memoriei, vorbire afectată, dificultăți la înghițit, tulburări ale funcțiilor vizuale sau motorii etc.

Managementul de diagnostic și de tratament al AVCI la copii este limitat din cauza insuficienței de studii și investigații [44, p. 3269]. De asemenea, lipsesc ghidurile bazate pe dovezi relevante referitoare la îngrijirea pacienților pediatrici cu AVCI, recomandările de tratament în astfel de cazuri fiind preluate din ghidurile pentru adulți. Acest domeniu reprezintă o direcție de cercetare amplă.

Sistematizând datele din literatura de specialitate, se conturează *scopul lucrării*, care constă în cercetarea epidemiologiei, determinantelor și particularităților clinico-paraclinice ale AVCI în funcție de vârsta copilului pentru analiza mortalității și a dizabilității prin AVCI și propunerea unor metode de predicție pentru n.n. și copii. Scopul este realizat prin îndeplinirea următoarelor *obiective*: studiul morbidității, dizabilității și mortalității AVCIN și pediatic în RM (2010-2020); studiul specificului determinantelor (factorilor prenatali și postnatali) implicate în apariția AVCI în funcție de vârstă; estimarea rolului consultului medico-genetic în profilaxia AVCI perinatal la femeile însărcinate din grupul cu risc; analiza și structurarea particularităților clinico-paraclinice ale AVCI în perioada acută în funcție de vârsta copilului; cercetarea unor modificări imunoenzimatică și aprecierea rolului unor biomarkeri în apariția AVCI perinatal și pediatic; determinarea prin metode matematice predictive a riscului AVCI în funcție de vârsta copilului, factorii determinanți și modificările imunoenzimatică; elaborarea algoritmilor de conduită pentru următoarele categorii: (1) femei/familii cu risc de naștere a unui copil cu AVCI; (2) diagnosticul AVCI la copii corelat cu vârsta.

1.6. Concluzii la capitolul 1

1. AVCI, în perioada recentă de dezvoltare a neuroștiințelor și științelor medicale, se configurează a fi un subiect extrem de important de preocupare pentru societatea contemporană, în genere, în efortul ei susținut de a-și asigura o dezvoltare durabilă și stabilă.
2. În pofida creșterii gradului de conștientizare, AVCI din copilărie este adesea trecut cu vederea de către profesioniștii din domeniul sănătății. Acest fapt este condiționat de: gradul redus de recunoaștere a AVCI pediatric, datele insuficiente în literatura de specialitate privitor la AVCP, numărul mic de cercetări ale AVC la copii, frecvența înaltă a bolilor ce imită această afecțiune, subtilitatea simptomelor, accesul întârziat la expertiza neuroimagică cu scop de diagnostic.
3. Studiarea epidemiologiei, a determinantelor și predicția AVCI la copii este de așteptat să crească presupunerea clinică a AVCI, să reducă diagnosticul ratat și întârziat și să ajute la elucidarea unei incidențe precise a AVCI pediatric în Republica Moldova.
4. Multiplele aspecte teoretico-metodologice ale problematicii AVCI sunt concepute preponderent prin prisma noțiunilor de bază, elucidarea și precizarea cărora este necesară în cercetarea ulterioară privind epidemiologia, factorii de risc și predictivi ale AVCI la copii.
5. Problematika AVCI trebuie studiată pe larg în aspect de apreciere a determinantelor și a metodelor de predicție, în ciuda existenței unor astfel de date, deoarece acestea nu acoperă toate aspectele necesare pentru prevenirea apariției AVCI la copii.
6. Cercetările expuse în acest capitol au arătat că variatele aspecte etiopatogenetice ale AVCI la copii sunt concepute preponderent prin prisma determinantelor acestei boli.
7. Prin studiul modificărilor imunoenzimatice s-a constatat că neuroinflamarea constituie mecanismul fiziopatologic principal care stă la baza dezvoltării AVCI la copii.
8. Drept urmare a estimării importanței biomarkerilor în AVCIN și AVCIP, se constată că nivelul periferic al biomarkerilor inflamatorii implicați în patogeneza AVCI sunt importanți pentru aprecierea răspunsurilor inflamatorii apărute după un AVCI la copii.
9. Implementarea reușită a direcțiilor de predicție a AVCI va permite colectarea unor date precise privind incidența și rezultatele acestuia la nivel național, identificarea priorităților pentru viitoarele cercetări în colaborare și ameliorarea metodelor de îngrijire în cadrul instituțiilor pediatrice terțiare din Republica Moldova.
10. Rezultatele studiilor sugerează că tratamentul AVCI la adult nu poate fi extrapolat la copil, iar terapia promptă și reabilitarea adecvată contribuie la reducerea sechelelor târzii și la îmbunătățirea calității vieții pacienților și a familiilor acestora.

11. În literatura de specialitate, AVCI pediatric este cercetat pe loturi mici de pacienți, nu sunt elucidate suficient particularitățile patofiziologice și cele clinice în funcție de vârsta copilului, nici relația dintre gradul leziunii și rezultatele neurologice la distanță. Nu sunt specificate simptomele clinice la diferite vârste ale copilului. Până în prezent, în Republica Moldova nu există studii prospective și statistici reale referitor la ponderea copiilor cu AVCI și nici date despre abordarea diagnostică și clinică a unor astfel de copii, fapt pentru care studiul prezent se consideră actual, de importanță științifică și clinică evidentă.

2. MATERIAL ȘI METODE DE INVESTIGAȚIE

În capitolul de față vom analiza aspectele metodologice ale cercetării accidentului vascular cerebral ischemic neonatal (AVCIN) și pediatric (AVCIP) acut. Vor fi analizate metodele principale utilizate în studiu, precum cele de examinare imunoenzimatică. În capitol vor fi expuse principalele aspecte care se referă la grupul de copii cercetați, la etapele și la designul studiului. Vom pune accentul pe evidențierea valorii și a contribuției metodologiei selectate și implementate în studiul dat. În acest compartiment al tezei vom analiza metodele de evaluare statistică și diversitatea de abordări legate de explorările imagistice de diagnostic la copii. Studiul a fost realizat în cadrul Proiectului Evaluarea incidenței, prevalenței, factorilor de risc, cercetarea aspectelor clinice, neuroimagistice, neurofiziologice și de remediere neurotrofică a accidentelor vasculare cerebrale la copii din cadrul Programului de stat Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a AVC.

2.1. Caracteristica generală a studiului: grupul de cercetare, etapele și designul studiului

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

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

prin metoda ELISA, la 53 de copii cu diagnosticul confirmat de AVCI a fost apreciat nivelul seric al unor parametri imunoenzimatici, precum: VEGF, proteina S-100B, CNTF, IL-6, APA și endoglina CD105. Totodată, astfel de analize imunologice s-au efectuat și la 53 de copii din lotul de control.

Astfel, pentru a analiza aspectele epidemiologice, manifestările clinice și rezultatele neurologice în cadrul studiului retro- și prospectiv, au fost estimate datele din 510 fișe de boală ale cazurilor diagnosticate cu AVCI acut suportat în copilărie, repartizate pe categorii de vârstă: nou-născut – 362 (71%, 95 ÎI [68,99-73,01]), copil – 148 (29%, 95 ÎI [26,99-31,01]). Iar analiza manifestărilor imagistice, neurofuncționale și imunologice a fost efectuată pe baza rezultatelor obținute de la cei 108 pacienți cu AVCI din cadrul studiului prospectiv.

Studiul a permis elucidarea particularităților epidemiologice și stratificarea manifestărilor clinico-paraclinice ale AVCI la copiii cu diferită vârstă, precum și determinarea unor metode de predicție a acestei boli la nou-născuți și la copii.

Au fost desfășurate următoarele tipuri de studii:

1. **Studiul descriptiv integral** pentru a analiza incidența, prevalența, dizabilitatea și mortalitatea la copiii care au suportat AVCIN sau AVCIP acut în aa. 2010-2020.

2. **Studiul de cohortă de prognostic:**

$$n = (Z)^2 \frac{P(1-P)}{e^2} \quad (1)$$

unde:

P – incidența AVC pediatric, estimată între 2-13/100 000, constituie în medie $P=0,0075$;

$Z=1,96$ pentru intervalul de încredere de 95,0%;

$e=0,03$ – eroarea acceptată;

$n=0,0075 \times 0,9925 (1,96/0,03)^2 = 31,74$; $n \times$ design efect (1,5) = 47,6 și cu rata de 10,0% de non-răspuns eșantionul reprezentativ a cuprins 53 de copii cu AVCI.

Cercetarea științifică a fost realizată consecutiv în câteva etape.

În I-a etapă a inclus studiul descriptiv integral (2010-2020) în funcție de timp, spațiu și persoană – analiza aspectelor evolutive și a structurii AVCI neonatal și a celui pediatric în Republica Moldova (2010-2020), în baza unui studiu analitic observațional (incidența, morbiditatea și mortalitatea) retro- și prospectiv, efectuat în Clinica de Neurologie Pediatrică a Departamentului *Pediatrie* al IP USMF *Nicolae Testemițanu* cu secțiile respective din cadrul IMSP IMC și IMSP SCM nr. 1; distribuția cazurilor de AVCI pe teritoriul RM (în diferite regiuni), distribuția pacienților după vârstă și sex. A fost efectuată analiza profilului determinantelor implicate în declanșarea AVCI în populația pediatrică din RM în funcție de

categoria de vârstă, de asemenea au fost estimate cazurile diagnosticate cu AVCIN și cu AVCIP în aa. 2010-2020 (510 copii) prin prisma manifestărilor clinice și paraclinice evolutive.

În etapa a II-a, studiul de prognostic a fost desfășurat în două direcții: (1) pe femeile însărcinate cu risc de naștere a copiilor cu AVCI (153 gravide) și (2) pe un lot de copii care au suportat AVCI acut (108 copii). Primul studiu a avut ca scop analiza rezultatelor examinărilor femeilor însărcinate prin metode de diagnostic prenatal neinvaziv (ultrasonografia fetală și screeningul biochimic: dublu/triplu test) și invaziv (amniocenteza cu studiul cariotipului fetal), efectuate la gravide la Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală în corespundere cu *Programul național de evaluare a gravidelor și profilaxie a patologiilor ereditare*. Cu acest scop au fost evaluate rezultatele obținute de la 153 de femei însărcinate în cadrul consultului medico-genetic, cărora le-a fost oferită consiliere medico-genetică în vederea profilaxiei și predicției patologiei cerebrale la copii.

De asemenea, în această etapă, în cadrul studiului prospectiv, au fost identificați copiii care au suportat AVCIN sau AVCIP acut în aa. 2017-2020 (108 copii). Studiul a permis evidențierea și particularizarea manifestărilor clinico-paraclinice ale AVCIN și AVCIP în funcție de determinantele implicate (perinatale și postnatale) și vârsta pacientului. A fost efectuată o analiză detaliată a factorilor prenatali asociați cu risc în apariția AVCIN, de asemenea a fost estimată importanța consultului medico-genetic în astfel de cazuri, au fost elucidate simptomele clinice caracteristice vârstei studiate prin examenul neurologic, cu utilizarea și implementarea scalei PedNIHSS (aprecierea gradului de severitate cu implicarea funcțiilor SNC în AVCI prin calcularea unor variabile).

În conformitate cu obiectivele de cercetare, am efectuat un studiu prospectiv în perioada anilor 2017-2020 pe un eșantion de 53 de copii care au suportat AVCI neonatal sau pediatric acut, la care, concomitent cu evaluarea clinică după scala PedNIHSS, am determinat concentrația serică a IL-6, VEGF, CNTF, proteina S-100B, endoglina CD105, APA. Astfel de examinări au fost efectuate și la 53 de copii din lotul de control. Totodată, nivelurile serice VEGF și ale proteinei S-100B au fost apreciate la acești copii și peste șase luni după AVCI. Pentru comparație, am luat în considerare nivelele serice ale markerilor investigați la copiii din lotul de control. Rezultatele obținute s-au caracterizat printr-o variație statistic semnificativă a concentrațiilor serice a acestor biomarkeri. Am încercat să explicăm unele mecanisme patogenetice ale AVCI prin evidențierea rolului citokinelor proinflamatorii (IL-6, CNTF), VEGF, APA în remediarea citoprotecției neuronale și a neuroplasticității vasculare. Am cercetat markerii de laborator ai angiogenezei – proteina S-100B și endoglina CD105 și rolul lor în formarea prognosticului neurologic la copiii cu AVC.

Prelucrarea statistică a datelor obținute prin efectuarea unor analize de comparație între lotul de cercetare (L_1) alcătuit din 53 de copii cu AVCIN sau AVCIP și lotul de control (L_0) – 53 copii fără AVCI.

În etapa a III-a a avut loc aprecierea prognosticului complicațiilor neurologice la pacientul cu AVCI: a fost apreciată prin metode de analiză matematică relația dintre determinantele implicate în AVCI, vârsta copilului, particularitățile clinice în etapa de confirmare a diagnosticului, modificările imunoenzimaticice și riscul apariției complicațiilor neurologice. Au fost propuse unele metode predictive de profilaxie a riscului AVCI și a complicațiilor neurologice la copil. Prelucrarea statistică a datelor obținute a fost efectuată prin cercetarea corelațiilor și analiza multivariată a cauzelor implicate în dezvoltarea AVCI, a manifestărilor clinice, imagistice și imunologice în funcție de vârsta copilului, astfel a fost calculat riscul de apariție a complicațiilor neurologice.

A IV-a etapă a inclus elaborarea algoritmului de conduită a femeilor/familiilor cu risc de naștere a unui copil cu AVCI și a algoritmului de diagnostic și conduită a nou-născuților și a copiilor cu AVCI. Elaborarea Protocolului Clinic Național *Accidentele vasculare cerebrale la copil*, cu scop de profilaxie, diagnosticare timpurie și tratament de certitudine al AVC la pacienții pediatrici, pentru medici și populația din R. Moldova.

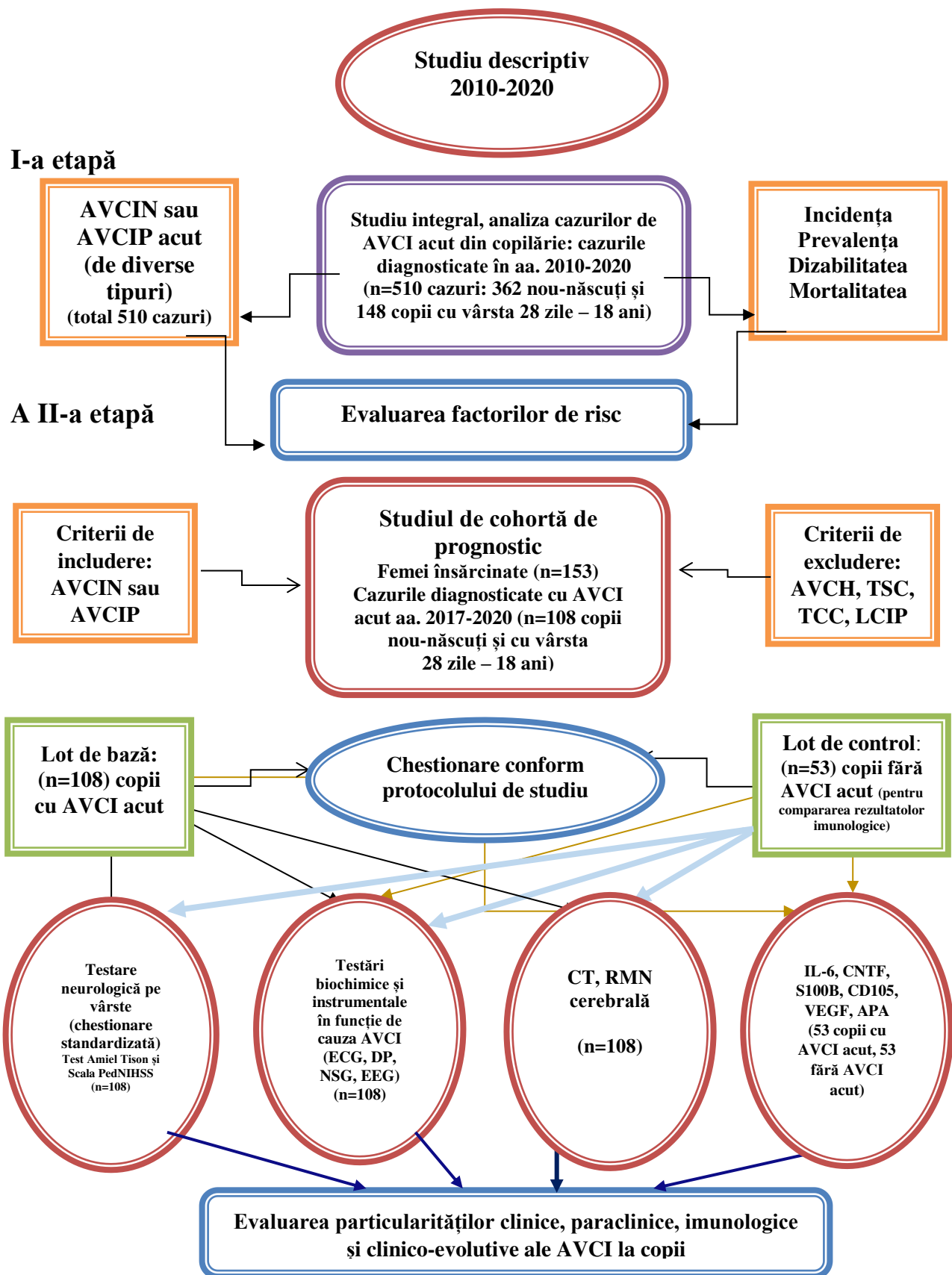
În contextul realizării studiului, în calitate de repere conceptuale și metodologice au servit următoarele criterii de includere/excludere a pacienților în această cercetare:

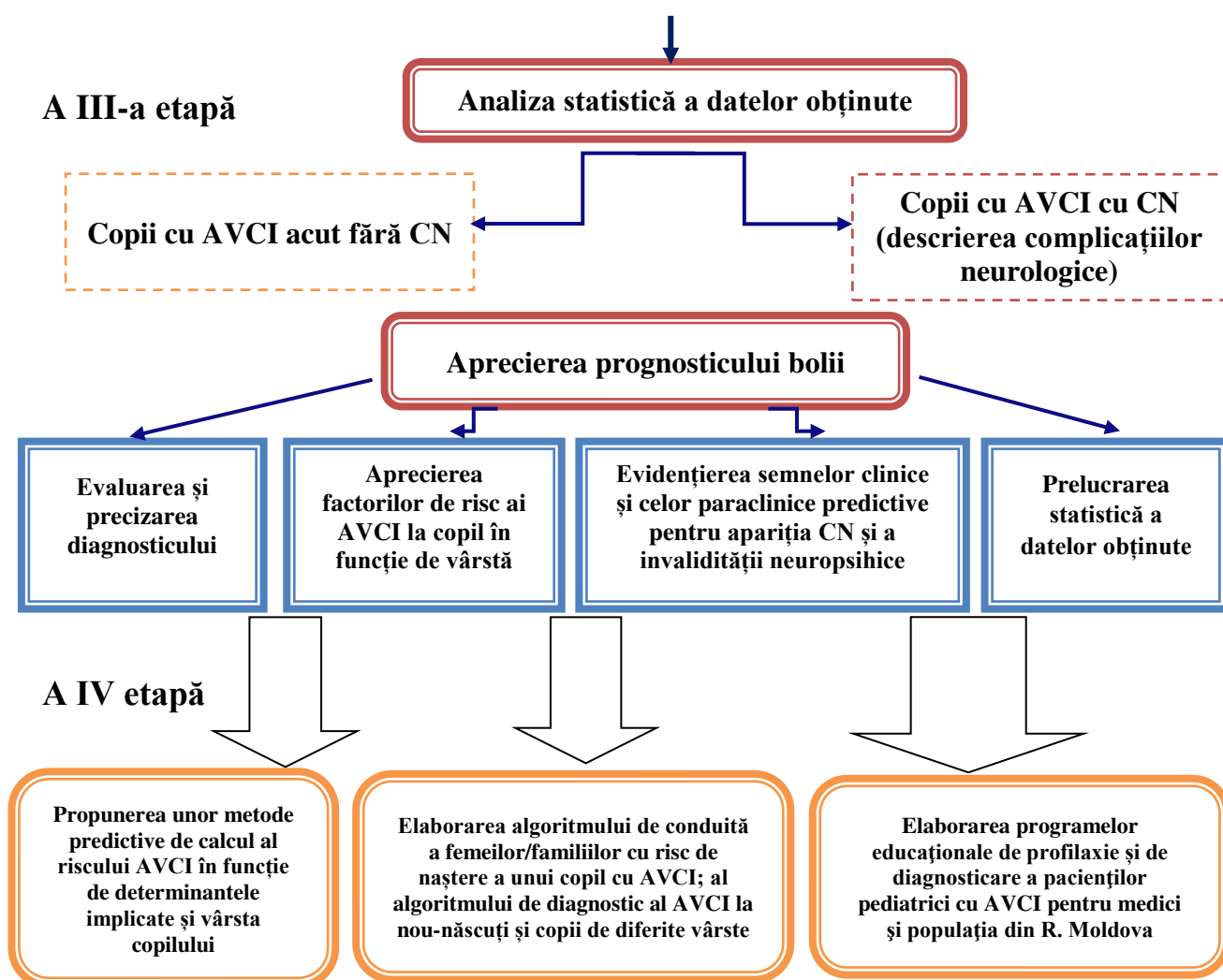
Criterii de includere a pacienților în studiu:

1. Copil cu accident vascular cerebral ischemic acut de diverse tipuri
2. Copil cu vârsta de nou-născut (0–28 zile)
3. Copil cu vârsta între 28 de zile și 18 ani
4. Femei gravide
5. Consimțământul informat al părinților sau al îngrijitorilor

Criterii de excludere din studiu:

1. Copil cu accident vascular cerebral hemoragic
2. Tromboza sinusurilor venoase
3. Copil cu vârsta mai mare de 18 ani
4. Copil cu traumă craniocerebrală acută
5. Copil prematur
6. Lipsa acordului informat al părinților sau al îngrijitorilor





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

Fig. 2.1. Designul general al studiului

Studiul I de tip retrospectiv, cu cercetarea și analiza a 402 fișe medicale ale cazurilor diagnosticate cu AVCI acut la copii (aa. 2010-2016), și studiul prospectiv, nerandomizat a 108 de copii care au suportat AVCI acut (aa. 2017-2020). În studiul prospectiv, toți cei 108 copii cu AVCI acut confirmat au fost supuși evaluării conform examenului neurologic Amiel-Tison și Gosselin (dezvoltat pentru copii pe diferite grupe de vârstă). De asemenea, copiii din lotul de studiu cu vârsta mai mare de trei luni au fost evaluați prospectiv prin scala pedNIHSS, adaptată pentru copii. Din cei 108 de copii

examinați, 82 (75,9%; 95%ÎI [71,79-80,01]) au prezentat deficit motor, 45 (41,7%; 95%ÎI [36,96-46,44]) – convulsii, 19 (17,6%; 95%ÎI [13,94-21,26]) – tulburări de conștiență. Totodată, din toți acești copii, 87 (80,6%; 95%ÎI [76,79-84,41]) s-au prezentat cu un AVCI unilateral, iar 77 (71,3%; 95%ÎI [66,95-75,65]) au fost depistați cu semne de afectare a teritoriului circulației arterei cerebrale medii și celei anterioare.

Totodată, în această etapă a studiului am evaluat un grup de femei gravide, având în vedere faptul că elaborarea metodelor de predicție a AVCI la copii poate fi posibilă doar în cadrul consultului medico-genetic. La gravidele luate în studiu, acest tip de consult s-a efectuat în cadrul Secției de genetică medicală al IMSP IMC și în Secția consultativă a IMSP SCM nr. 1 din mun. Chișinău. La ora actuală, potrivit mai multor autori, consultul medico-genetic reprezintă una dintre cele mai răspândite și eficiente metode de diagnostic și de profilaxie a afecțiunilor ereditare, inclusiv a patologiilor fetale ce apar în perioada perinatală. Consultul medico-genetic este considerat pilonul, veriga principală ce unește mai multe aspecte din domeniile medical, genetic, psihologic, pedagogic și social.

În timpul consultului medico-genetic al familiilor cu risc înalt pentru patologie cerebrală, am acumulat informația necesară referitor la anamneza eredocolaterală, ceea ce ne-a permis să alcătuim pedigree-ul, adică arborele genealogic al fiecărei familii din grupul de risc. Aceste date cu privire la anamneza bolii, anamneza familială, condițiile socioeconomice, demografice, consangvinitatea (gradul de rudenie a părinților) au fost acumulate în timpul convorbirilor, discuțiilor cu părinții, rudele și persoanele care îngrijesc copiii bolnavi. Metodele utilizate în cadrul consultului medico-genetic sunt următoarele: culegerea datelor anamnestic, alcătuirea arborelui genealogic al familiei cu copii bolnavi, examinarea psihoneurologică a subiecților în baza sindroamelor clinice, diagnosticul prenatal, metodele de laborator citogenetice, molecular genetice, biochimice, screeningul, USG. La rândul său, efectuarea diagnosticului prenatal permite preîntâmpinarea nașterii copiilor cu patologii fetale, deoarece determină prognosticarea sănătății copilului din grupele cu risc genetic înalt pentru patologiile neurologice perinatale.

Studiul II (clinico-imunoenzimatic) de tip prospectiv, nerandomizat, de prognostic a fost realizat la Clinica de Neurologie Pediatrică a Departamentului *Pediatrie* al USMF *Nicolae Testemițanu*, în secțiile de psihoneurologie ale IMSP IMC, în IMSP SCM nr. 1 în perioada anilor 2017–2020. Studiul a inclus examinări imunoenzimatice ale unor markeri, precum: IL-6, proteina S100B, VEGF, endoglina CD105, CNTF, APA în perioada acută a bolii, de asemenea ale VEGF și proteinei S100B peste șase luni după AVCI. Pentru realizarea acestui obiectiv, am selectat 69 de copii, din ei 8 nu au îndeplinit criteriile de includere, 5 au refuzat să participe, 3 au prezentat alte motive. În studiu au rămas 53 de copii cu AVCI:

Au fost estimate următoarele componente de bază: corelațiile dintre valorile serice ale biomarkerilor neuroinflamatori (BN) (IL-6, proteina S100B, VEGF, endoglina CD105, CNTF și APA), precum și corelațiile acestora cu punctajul scalelor de evaluare a gradului de suferință a pacientului, cu rezultatele imagistice și electrofiziologice, cu rezultatele neurologice ale copiilor după AVCI. Cercetarea BN a fost posibilă grație Proiectului *Evaluarea incidenței, prevalenței, factorilor de risc, cercetarea aspectelor clinice, neuroimagistice, neurofiziologice și de remediere neurotrofică a accidentelor vasculare cerebrale la copii* din cadrul Programului de stat *Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a AVC*, având în vedere costul și dificultățile metodologice (se utilizează excepțional cu scop științific) ale metodei. Proiectul a fost realizat în Departamentul *Pediatrie* al USMF *Nicolae Testemițanu*.

Părinții copiilor incluși în studiu au fost informați despre necesitatea efectuării cercetărilor cu scop științific, de la ei a fost obținut acordul informat pentru participare în studiu. Despre necesitatea examinărilor au fost informate toate instanțele implicate, de asemenea studiul a fost coordonat cu șefii de clinici, șefii secțiilor de neurologie și cu medicii-neuropediatri. Am colaborat cu Laboratorul biochimic de diagnostic al USMF *Nicolae Testemițanu* privitor la efectuarea examinărilor imunologice, astfel încât să păstrăm confidențialitatea datelor obținute. Datele cu privire la numărul total și structura pacienților incluși în studiu, în funcție de criteriul de vârstă, sunt redată în mod exhaustiv și sistematizat în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Numărul total și structura pacienților incluși în studiu (în funcție de vârstă)

Pacienți investigați	Pacienți investigați		Inclusiv			
			băieți		fete	
	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%
Total AVCI	510	100	317	62,2%	193	37,8%
n.n.	362	71,0	242	47,4	120	23,5
Copii (28 zile – 18 ani)	148	29,0	75	14,7	73	14,3
Studiul retrospectiv	402	78,8	245	48,0	157	30,8
n.n.	291	57,1	197	38,6	94	18,4
Copii (28 zile – 18 ani)	111	21,7	48	9,4	63	12,4
Studiul prospectiv	108	21,2	72	14,1	36	7,1
n.n.	71	13,9	45	8,8	26	5,1
Copii (28 zile – 18 ani)	37	7,3	27	5,3	10	2,0

În cadrul cercetării actuale, pentru determinarea și analiza factorilor de risc, anamnezei vieții, istoricul bolii, tabloul clinic și paraclinic al AVCI la copii a fost aplicat un chestionar elaborat pentru studiul prezent (Anexa 1). Au fost incluși în studiu 510 copii cu AVCI acut, dintre care 402 au fost examinați retrospectiv, iar 108 copii – prospectiv.

Structura în funcție de sex a copiilor incluși în studiu se prezintă cu predominarea băieților – 317 (62,2%; 95%ÎI [57,9-66,4]) față de fete – 193 (37,8; 95%ÎI [33,6-42,1]), fără diferențe statistice semnificative între loturi, ambele fiind reprezentate cu o cotă mai mare de băieți ($\chi^2=0,038$; $gl=1$; $p>0,05$). Printre copiii cu AVCI neonatal, 242 (66,9%; 95 CI 64,43-69,37) au fost băieți, iar 120 (33,1%; 95 CI 30,63-35,57) – fete. În studiul prospectiv de analiză, într-un lot de 108 copii, 72 (66,7%; 95%ÎI [62,16-71,24]) erau băieți și 36 (33,3%; 95%ÎI [28,76-37,84]) erau fete cu AVCIN sau AVCIP.

Din numărul total de 510 cazuri cu AVCI acut la copii, potrivit rezultatelor studiului, 362 (71%, 95 ÎI [68,99-73,01]) cazuri au suferit AVCI în perioada neonatală, 148 (29%, 95 ÎI [26,99-31,01]) – în perioada copilăriei fragede și în adolescență. Printre cazurile cu AVCI neonatal, 242 (66,9%; 95 ÎI [64,43-69,37]) au fost băieți, iar 120 (33,1%; 95 ÎI [30,63-35,57]) – fete. S-a constatat că la nou-născuți a fost afectată preponderent circulația anterioară și cea medie – 228 (63,0%; 95 ÎI [60,46-65,54]), precum și emisfera cerebrală stângă – 245 (67,7%; 95 ÎI [65,24-70,16]). Leziuni cerebrale multifocale s-au constatat la 1/3 dintre copii – 119 (32,9%; 95 ÎI [30,43-35,37]).

Pentru monitorizare au fost selectați copiii cu AVCI, au fost evaluate antecedentele perinatale și cele de până la îmbolnăvire, factorii cu risc înalt pentru dezvoltarea AVCI. În abordarea AVCI acut la copii au fost urmărite aspectele: gradul de afectare a SNC la naștere și mai târziu la copiii care au suportat AVCI acut, evoluția manifestărilor neurologice pe parcursul perioadei neonatale și al copilăriei, evoluția manifestărilor clinice pe parcursul primelor luni după AVCI (manifestările paroxistice, performanțele motorii, cognitive și comportamentale: comunicarea, memoria, inteligența, adaptabilitatea socială). De asemenea, au fost apreciate: (1) dereglările imunoenzimaticice ale VEGF, CNTF, IL-6, endoglina, APA și proteina S100B, precum și ale VEGF și proteinei S100B apreciate în perioada acută și la șase luni după AVCI; (2) traseele EEG; (3) caracteristicile imagistice CT și RMN cerebrală.

Pacienții au fost examinați în secțiile de profil neurologic, secția de reanimare și neurologia nou-născutului. Observația periodică a pacienților s-a efectuat repetat, în funcție de diagnozele stabilite și vârsta copilului. Toate datele au fost incluse în chestionar (anexa 1): anchetarea, cu introducerea datelor despre factorii de risc, determinantele, rezultatele clinice după testul Amiel Tison (la n.n. și copiii până la 3 luni) și scala pedNIHSS (după 3 luni). Pentru aprecierea modificărilor funcționale și structurale la nivelul creierului, au fost utilizate examene suplimentare: CT și RMN cerebrală, EEG. Investigațiile au fost făcute în condiții de staționar. EEG a fost efectuată în funcție de indicațiile existente pentru aceasta. Examinările imagistice au fost realizate la 108 copii cu AVCI acut neonatal sau pediatric în lotul cu studiu prospectiv. Rezultatele investigațiilor suplimentare au permis

confirmarea diagnosticului AVCI acut la copil, aprecierea dimensiunilor focarului ischemic cerebral, precum și aprecierea prognosticului bolii.

Studiul clinic-immunoenzimatic prospectiv a fost realizat pe un lot de 53 de copii cu AVCI neonatal sau pediatric, selectați din grupul general de cercetare, înrolați în studiu în perioada acută a bolii, și la 53 de copii din lotul de control, care se considerau sănătoși și nu prezentau careva probleme de sănătate. S-au evaluat corelațiile nivelurilor serice ale markerilor serici ai AVCI cu gradul de severitate a AVCI punctat după testul Amiel Tison și scala PedNIHSS, manifestările imagistice și electroencefalografice. Astfel, nivelurile serice modificate ale markerilor imunoenzimatici s-au corelat cu variabilele selectate pentru comparație ale AVCI la copii.

În general, studiul a fost inițiat pentru evaluarea clinico-neurologică a copiilor cu AVCI acut, aprecierea simptomelor sugestive pentru AVCI, selectarea metodelor de explorare imunologică, funcțională, imagistică și prelucrarea statistică a rezultatelor obținute. Sinteza rezultatelor clinico-paraclinice a permis abordarea diagnosticului în funcție de vârstă, evidențierea factorilor predictivi pentru AVCI, elucidarea prognosticului bolii, aprecierea factorilor de risc pentru invaliditatea neuropsihică și susținerea terapiilor neuroprotectoare.

2.2. Metode de cercetare

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

Metodele generale de cercetare utilizate:

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

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

1. Directe:
 - a) Interviul (anamneza);
 - b) Consultul medico-genetic;
 - c) Examenul clinic neurologic cu utilizarea metodei Amiel Tison și Gosselin și a scalei de evaluare PedNIHSS adaptată pentru copii cu AVCI (în funcție de vârstă și factorii de risc implicați); la pacienții în comă cerebrală am utilizat scala Glasgow;
 - d) Îndeplinirea formularului (de către investigator).

2. Indirecte:
 - a) Date bibliografice (statistici oficiale, rapoarte, studii, sinteze);
 - b) Extragerea datelor din documentația medicală.

În chestionar au fost evaluați următorii itemi:

I. Caracteristicile sociodemografice ale familiei: 1. Structura familiei; 2. Starea materială și socială a familiei; 3. Vârsta părinților; 4. Starea de sănătate a părinților; 5. Ocupația acestora; 6. Antecedente ante-, peri-, neo- și postnatale ale subiecților investigați. 7. Parametrii antropometrici la naștere și pe parcursul vieții.

II. Factorii de risc prenatali și postnatali.

III. Evaluarea copiilor prin examene clinice adaptate la vârsta copilului și explorări NSG, EEG, CT și RMN cerebrală.

IV. Examenul imunoglobulinelor.

V. Evaluarea diagnozelor confirmate.

VI. Evaluarea tratamentului administrat.

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

Teste clinice utilizate în studiu

Examenul neurologic după Amiel-Tison și Gosselin se folosește pentru aprecierea performanțelor neuropsihice ale copilului și include următoarele capitole: date generale despre copil, examinarea neurologică complexă a n.n., de la 1 la 9 luni, de la 10 la 24 luni, la copiii mai mari de 24 luni și până la 6 ani. Prin evaluarea neurologică după Amiel-Tison și Gosselin putem determina performanțele neuropsihomotorii ale copilului. Examenul se sfârșește cu *Fișa de sinteză*, conform căreia vom aprecia gradul disfuncțiilor neuropsihomotorii: funcția motorie, funcția cognitivă, funcția vizuală de origine centrală, funcția auditivă, comunicarea, comportamentul/atenția, creșterea somatică, funcția respiratorie, funcția digestivă, funcția vizuală, condițiile sociofamiliale etc. Examenul screening Amiel-Tison și Gosselin aplicat la copiii cu AVC a permis aprecierea performanțelor dezvoltării neurologice și confirmarea diagnozelor evolutive. Datele obținute au fost codificate pentru a ușura calculele matematice.

Scala PedNIHSS în AVC la copii. Scala de AVC a Institutului Național de Sănătate (NIHSS) se utilizează pentru măsurarea cantitativă a AVC legat de deficitul neurologic acut, instrument care și-a dovedit fiabilitatea și valabilitatea predictivă pentru rezultatul AVC în rândul adulților (anexa 2). Scala a fost dezvoltată prin consensul experților în pediatrie și în sănătatea adulților și a fost ajustată în funcție de particularitățile de maturare a funcțiilor neurologice și cognitive ale copilului, având în vedere capacitatea acestuia de a înțelege instrucțiunile. Astfel, scala a fost adaptată pentru măsurarea

cantitativă a AVC la copii – adaptarea pediatrică (PedNIHSS). În unul din studii a fost apreciată fiabilitatea PedNIHSS într-o cohortă de 25 de copii, fiind considerată ca bună până la excelentă pentru toate elementele scalei la o medie de trei zile după debutul simptomelor bolii. PedNIHSS este recomandată pentru utilizare la copiii cu suspectare a unui AVC, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, și, în mod ideal, trebuie aplicată la sosirea în departamentul de urgență, pentru a determina eligibilitatea intervențiilor. Poate fi folosită la copii de la patru luni de viață, conform unor studii.

Printre parametrii evaluați se consideră variabilele clinice, și anume: nivelul conștienței, îndeplinirea comenzilor, mimica – oculomotricitatea, funcția vizuală și câmpul vizual, starea nervilor cranieni – paralizia facială, motilitatea membrului superior, motilitatea membrului inferior, ataxia membrelor, sensibilitatea, limbajul (repetare, citire, denumire, fluentă și cuvânt), disartria, extincția și neatentia.

Investigatorul trebuie să aleagă un răspuns, chiar dacă evaluarea completă întâmpină obstacole precum un tub endotraheal, barieră lingvistică, traume/bandaje orotraheale. Starea pacientului se punctează după o gradație specială în funcție de răspunsul obținut la stimuli între 0 și 2–3–4 puncte (acordate la abilitățile investigate). Un punctaj „3” se oferă numai dacă pacientul nu face nicio mișcare (în afară de reflexe de postură) ca răspuns la stimularea nociceptivă. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani (sau copii mai mari cu abilități lingvistice premorbide <6 ani), se notează elemental limbajului pe baza observațiilor de înțelegere a limbajului și a vorbirii în timpul examinării. Punctajul poate fi între 0 și 34 puncte. „0” – se consideră punctajul acordat unui pacient „normal” sau sănătos; 34 – unui pacient grav afectat.

Metode de investigare imunoenzimatică

Metodele imunoenzimatică aplicate în cercetare după metoda ELISA au permis estimarea calitativă a nivelelor serice ale unor markeri inflamatori: citokine proinflamatorii, precum IL-6, dar și ale altor factori biologici, incluzând VEGF, CNTF, proteina S100B, endoglina CD105, APA, atât la pacienții cu AVCI acut, cât și la copiii sănătoși. Nivelele serice ale markerilor studiați, obținute de la copiii sănătoși, s-au considerat a fi valori de referință pentru efectuarea calculului statistice.

În continuare, prezentăm metodele imunoenzimatică de investigare utilizate în cercetarea clinică. În cercetare au fost incluși copii cu AVCI în perioadele acută și la șase luni distanță după suportarea fenomenului acut al bolii, care au fost examinați prin metode paraclinice complexe prin determinarea:

- nivelului seric al citokinelor proinflamatorii (IL-6);
- nivelului seric nivelului factorilor de creștere: VEGF, CNTF;
- altor molecule și factori biologici: proteina S100B, endoglina CD105;
- markerilor bolilor autoimune: anticorpii antifosfolipidici.

Folosind metoda imunoenzimatică, concentrațiile serice ale variabilelor selectate pentru studiu au fost apreciate la pacienții cu AVCI în perioada acută, precum și la copiii din lotul de control. Analiza VEGF și a proteinei S100B a fost efectuată la șase luni distanță la copii după suportarea unui AVCI acut.

Analiza imunoenzimatică ELISA s-a efectuat la analizatorul biochimic SHENERGY-H1 (SUA, firma *Biotech*). Astfel de examinări se utilizează exclusiv cu scop științific de cercetare. Este cunoscut faptul că, în diagnosticarea diferitor boli asociate cu lezarea structurilor creierului, se aplică diverse metode (neurovizualizare, examenul electrofiziologic), însă în ultimii ani se acordă tot mai multă atenție diagnosticului de laborator, incluzând aprecierea proteinelor neurospecifice (PNS), moleculelor biologice active specifice țesutului cerebral, care îndeplinesc funcții specifice ale SNC. Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurate ale țesutului nervos, ceea ce permite diagnosticarea timpurie a multor patologii. Unele neurotrofine, printre care și VEGF, au capacitatea de a activa mai multe cai intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.

Factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) face parte dintr-o subfamilie de factori de creștere, e cunoscut inițial ca factor de permeabilitate vasculară (VPF) și reprezintă o proteină de semnal produsă de celulele care stimulează formarea vaselor de sânge. VEGF poate contribui la remodelarea ischemică a vaselor colaterale și recent a fost asociat ca biomarker al AVCI. VEGF este implicat atât în vasculogeneză (formarea de novo a sistemului circulator embrionar), cât și în angiogeneză (creșterea vaselor de sânge provenite din vasculatura preexistentă [2, p. 134]). Funcția normală a VEGF este determinată de crearea unor vase noi de sânge în timpul dezvoltării embrionare, precum și a vaselor de sânge după leziunile ischemice sau traumatice, sau în mușchi în urma exercițiilor fizice și a unor circulații colaterale pentru a ocoli vasele de sânge blocate. De asemenea, VEGF participă la fenomenele implicate în neurogeneză, angiogeneză, arteriogeneză, neuroprotecție, ateroscleroză, edem cerebral, creier postischemic, în procesele de reparare a vaselor și în efectele celulelor stem transplantate, în AVCI experimental. Factorii de creștere vasculară endotelială (VEGF, incluzând VEGF-A, VEGF-B și factorul de creștere placentar sau PlGF) au un rol important în dezvoltarea și funcționarea variatelor sisteme circulatorii și a celui nervos, deci nu trebuie să fie surprinzător faptul că le găsim implicate în AVCI, care presupune interacțiunea acestor sisteme [20, p. 1259].

Factorul neurotrofic ciliar (CNTF) este o citokină pleiotropă care face parte din familia neurokinelor (citokine hematopoietice). Greutatea moleculară a CNTF este de aproximativ 24 kDa [256, p. 587]. CNTF își îndeplinește funcția biologică și cu ajutorul receptorilor CNTFR, receptorul factorului inhibitor al leucemiei (LIFR-beta) și gp130 [270, p. 591]. Primul pas în semnalarea CNTF

este obligatoriu dat de CNTFR, apoi urmează gp130 și, în cele din urmă, recrutarea LIFR. CNTF menține supraviețuirea și funcționarea celulelor nervoase în bolile degenerative și promovează creșterea axonală. Nivelurile sangvine ale CNTF reflectă concentrația acestuia în țesutul cerebral.

Proteina S100B este cel mai studiat biomarker în AVCI. Aceasta posedă proprietăți intracelulare și extracelulare. Intracelular, proteina S100B este parte a homeostazei calciului, transferând astfel semnalele de la mesagerii secundari [13, p. 105]. Proteina S100B este implicată în diferențierea celulară și progresarea ciclului celular, de asemenea și în inhibarea proceselor de apoptoză, dacă este aplicată în condiții experimentale. Extracelular, atât în fiziologia normală, cât și în condiții traumatiche, proteina S100B participă în promovarea neurogenezei și a plasticității neuronale, efectuează acțiuni neuromodulatoare și sporește procesele implicate în memorie și învățare [14, p. 1117].

Endoglina (ENG, cunoscută și ca **CD105**) este un receptor asociat cu factorul de creștere β (TGFB) și este necesară atât pentru vasculogeneză, cât și pentru angiogeneză [16, p. 796]. Angiogeneza este importantă în dezvoltarea vascularizării cerebrale și e implicată în patogeneza bolilor vasculare cerebrale, inclusiv în cazul AVCI la copii. Ischemia induce o creștere semnificativă a densității microvasculare – un semn al angiogenezei în penumbra infarctului cerebral [187, p. 549]. Gradul de creștere a densității vaselor în penumbra ischemică este corelat pozitiv cu rata de supraviețuire a pacienților cu AVCI. În plus, angiogeneza mărită a fost asociată cu ameliorarea rezultatelor funcționale atât la modelele animale, cât și la pacienții cu AVCI. Studiile efectuate de Choi E.J., Walker E.J. ș.a. au arătat că ENG a fost exprimată excesiv în regiunea de penumbră ischemică a AVCI uman, unde a fost atestată o creștere a angiogenezei [16, p. 797].

Interleukina-6 (IL-6) reprezintă o interleucină care acționează atât ca o citokină proinflamatorie, cât și ca o miocină antiinflamatoare [17, p. 396]. Rolul IL-6 ca miocină antiinflamatoare este mediat prin efectele sale inhibitoare asupra IL-1 și prin activarea IL-1ra și IL-10. Există unele dovezi că IL-6 poate fi utilizată ca marker inflamator pentru AVCI.

Anticorpii antifosfolipidici (APA) sunt markeri ai bolilor autoimune, care pot activa celulele endoteliale, trombocitele și cascadele de coagulare în procesele patologice. APA induce o stare proinflamatoare și procoagulantă în celulele endoteliale microvasculare ale creierului uman. Ischemia locală datorată trombilor din vasele mici face permeabilă bariera hematoencefalică [257, p. e1102]. La pacienții cu AVCI, APA declanșează adeziunea leucocitară și activează complementul, astfel mărește permeabilitatea barierei hematoencefalice. Fluxul de autoanticorpi și citokine eliberate în circulația periferică ar putea condiționa neurotoxicitatea. Urmează eliberarea de IL-6, care duce la deteriorarea celulelor neuronale și a astrocitelor la pacienții cu AVCI, așa cum se întâmplă la subiecții cu boli autoimune [258, p. 278].

Pentru realizarea obiectivelor propuse, am utilizat teste imunofermenative pentru aprecierea cantitativă a concentrațiilor serice ale VEGF, CNTF, proteinei S100B, endoglinei CD105, APA și IL-6. De la pacienții cu AVCI confirmat imagistic și cei din lotul de control.

Metoda constă în următoarele: pacientul de vârstă pediatrică este examinat din punct de vedere clinic și paraclinic, se evidențiază tabloul clinic ce constată lezarea structurilor cerebrale, totodată se colectează 2-3 ml de sânge venos, se centrifughează, se separă serul, apoi se păstrează la o temperatură constantă de -20°C , din acest ser se determină concentrația VEGF, a proteinei S100B și a endoglinei CD105. Nu se permite recongelarea probelor. Astfel se măsoară nivelul seric al markerilor studiați.

Kitul Enzyme-Linked Immunosorbent Assay protein S100B (Cloud-Clone Corp. Elisa, Proteins Antibodies Assay Kits, ISO 9001:2008 13485:2003. Registered. For research use only, not for use in diagnostic procedures. USA) este un test de analiză imunoenzimatică ce măsoară nivelurile proteinei S100B și VEGF la om și la șobolan prin metoda de analiză imunofermenativă (ELISA). Testul se bazează pe conjugarea VEGF, a proteinei S100B cu anticorpii specifici. Cu ajutorul sistemului de testare, anticorpii policlonali generați împotriva VEGF uman și proteinei S100B umane sunt folosiți pentru a capta VEGF și proteina S100B din eșantion. Alți anticorpi VEGF și ai proteinei S100B specifici monoclonali de șoarece, fiind conjugați cu biotina, detectează VEGF și proteina S100B capturată. După adăugarea enzimei avidina, a soluției-substrat și soluției-stop, se determină cantitatea VEGF și a proteinei S100B. O curbă standardizată demonstrează legătura directă dintre densitatea optică (DO) și concentrația VEGF sau proteina S100B; adică, cu cât mai mare este DO, cu atât mai înaltă este concentrația VEGF și, separat, a proteinei S100B în eșantion (Cloud-Clone Corp. Elisa, Proteins Antibodies Assay Kits, ISO 9001:2008 13485:2003). Metoda a fost elaborată pentru măsurarea cantității de VEGF și proteina S100B în culturi de celule, țesuturi omogene și în fluidul biologic (ser, plasmă) la om și la șobolan. Este recomandată utilizarea duplicatelor de eșantion și a standardelor. Poate fi obținut un rezultat cu aproximație prin analiza regresiei liniare. Unele date care au valori extreme pot fi eliminate din analiză, pentru obținerea unor rezultate consecvente. Măsurările se fac în ng/mL sau pg/mL.

Placa prevăzută în acest kit a fost acoperită în prealabil cu un anticorp specific proteinei S100B. Standardele sau eșantioanele sunt apoi adăugate la godeurile de microplacă corespunzătoare cu un anticorp conjugat cu biotină specifică proteinei S100B. Apoi, avidina conjugată cu peroxidază (HRP) sunt adăugate la fiecare godeu de microplacă și incubat. După adăugarea soluției de substrat TMB, numai acele godeuri ce conțin S100B, anticorpu conjugat cu biotină și avidină conjugată cu enzimă, vor prezenta o schimbare de culoare. Reacția enzimă-substrat este încheiată prin adăugarea soluției de acid sulfuric care schimbă culoarea, este măsurată spectrofotometric la o lungime de undă de $450\text{ nm} \pm 10\text{ nm}$. Concentrația de proteină S100B în probe este apoi determinată prin compararea DO a probelor

la curba standard. Pentru fiecare marker în kit se prevede o placă ce este acoperită în prealabil cu un anticorp specific proteinei studiate, de exemplu VEGF, ENG CD105, IL-6, APA.

VEGF participă în multe procese implicate în creierul postischemic, în AVCI experimental având efecte benefice la refacerea vaselor și a celulelor stem transplantate. Toți factorii de creștere vasculară endotelială (incluzând VEGF-A, VEGF-B și PlGF) au mai multe roluri importante în dezvoltarea și funcționarea sistemelor circulatorii și nervoase [228, p. 11037].

VEGF exercită efecte trofice și protectoare directe asupra neuronilor, astfel încât ambele influențe, vasculară și neuronală, sunt importante pentru AVCI [225, p. 7]. Mai multe studii au evidențiat efectele ischemiei cerebrale asupra expresiei VEGF și a receptorilor acestuia, în special în zona de graniță ischemică sau de penumbră ischemică. Această regiune, care înconjoară miezul infarctului, rămâne reperfuzabilă în așteptare, iar rezultatul clinic final al AVCI este puternic influențat de evoluția acestei zone de limită. VEGF-A este un mediator important al angiogenezei cerebrale, care după un AVCI este majorat la rozătoare și la ființele umane [228, p. 11038]. La rândul său, angiogeneza creierului este un proces bine controlat, care este reglat de factorii de creștere derivați neuroectodermici care leagă receptorii tirozinkinazelor exprimați de celulele endoteliale.

VEGF a fost asociat recent cu factorul CNTF ca biomarker important al AVC [18, p. 545]. La modelele animale, CNTF, care este reglat endogen în timpul debutului AVCI, mediază neurogeneza și procesele antiinflamatorii [19, p. 1373].

CNTF are principii particulare de testare. Kitul Quantikine (R&D System) Human CNTF se utilizează pentru aprecierea CNTF uman în straturile superioare ale culturilor celulare, în ser și plasmă. În acest sens se folosește tehnica de imunoanaliză cantitativă de tip enzime "sandwich". Anticorpul monoclonal specific pentru identificarea CNTF este fixat pe o microplășetă. Standardele și probele sunt fixate în godeuri și CNTF este conjugat de anticorpul imobilizat. După spălare, se adaugă un anticorp policlonal cu enzimă specifică conjugată pentru fixarea CNTF. Apoi, o soluție de substrat este adăugată în godeuri, colorându-se în funcție de nivelul CNTF legat în etapa inițială. Se măsoară intensitatea colorării, care este direct proporțională cu concentrația CNTF. Testul prezintă o metodă imunoenzimatică calorimetrică, fiind utilizat în determinarea cantitativă a concentrației CNTF în ser. Măsurările se fac în ng/mL sau pg/mL.

Pentru determinarea concentrației CNTF, în fiecare eșantion la început se va determina valoarea de absorbție pe axa Y și se va trage o linie orizontală pe curba standardizată. La punctul de intersecție se va trasa o linie verticală spre axa X și se vor citi concentrațiile CNTF corespunzătoare.

Pentru efectuarea analizei statistice comparative, corelaționale, predictive și de prognostic, am considerat ca valori de referință nivelurile serice ale markerilor studiați (ENG CD105, VEGF, S100B,

CNTF, IL-6, APA), obținute de la copiii din lotul de control. Rezultatele calculelor statistice sunt elucidate în capitolele respective.

Consultul medico-genetic

Consultul medico-genetic reprezintă un model de asistență medicală specializată și este cea mai răspândită metodă de profilaxie a patologiei ereditare. În programul de preîntâmpinare a maladiilor genetice, acest tip de consult este considerat pilonul ce unește strâns diferite aspecte din domeniile medical, genetic, psihologic, pedagogic și social și în complexul metodelor indirecte de examinare a femeii gravide cu țel de profilaxie a bolilor ereditare și congenitale. Acest act medical specializat și complex, prin care se pune sau se evaluează diagnosticul unei boli, se precizează natura sau componenta ei genetică și se acordă un sfat genetic bolnavului sau familiei sale, este deosebit de valoros în abordarea sarcinii.

Primul obiectiv al consultului genetic constă în selectarea pacientelor gravide care trebuie evaluate pentru a efectua profilaxia bolilor SNC, printre care și a AVCI. Obiectivele studiului au inclus realizarea unui diagnostic clinic cât mai precis posibil. Acest lucru este deseori dificil, dar absolut necesar, deoarece condiționează direct prognosticul unei sarcini sau al unei boli, calitatea îngrijirii medicale, prevenirea complicațiilor și corectitudine în oferirea sfatului genetic. În studiu au fost incluse femeile însărcinate care au prezentat date alarmante la ultrasonografia fetală, în total – 153 de gravide.

Al doilea obiectiv este stabilirea naturii sau a componentei genetice a bolii; aceasta este o activitate specifică medicului-genetician care, pe baza istoricului familial și a explorărilor genetice, trebuie să diferențieze bolile genetice de cele condiționate genetic sau negenetice.

Al treilea obiectiv al consultului genetic este acordarea sfatului genetic – o acțiune absolut caracteristică consultului genetic, prin care bolnavului sau rudelor sale cu risc li se explică: natura și consecințele bolii (istoria naturală, prognosticul), riscul de recurență și căile prin care riscul poate fi redus sau prevenit (opțiunile reproductive, posibilitățile de diagnostic prenatal) etc.

Consultul se începe cu cercetările clinico-genealogice. Culegerea datelor anamnestice se efectuează standardizat, luându-se în considerare informația a cel puțin trei generații. Arborele genealogic se alcătuiește cu utilizarea simbolurilor clasice, internaționale, utilizate în genetica medicală. Esența consultului medico-genetic constă în determinarea prognosticului nașterii unui copilul cu patologii ereditare și congenitale, în explicarea posibilității unei evoluții nefavorabile a sarcinii și în ajutorul femeii (familiei), în cazul confirmării acesteia, ca să ia o decizie privind nașterea copilului. Un rol aparte în cadrul consultului medico-genetic acordat femeilor însărcinate îi revine diagnosticului prenatal genetic pentru malformații congenitale și anomalii cromozomiale, care se realizează la nivel populațional prin intermediul testelor de screening biochimic (α -fetoproteina, β -HCG, estriol

neconjugat, PAPP-A) și ecografic, precum și utilizând tehnologii de diagnostic prenatal citogenetic și molecular-genetic.

În studiul realizat am folosit metoda de evaluare a femeilor însărcinate conform Programului național de supraveghere a femeilor gravide. Am colectat datele de la 1437 de femei gravide privitor la următoarele teste de diagnostic: datele ecografice, rezultatele screeningului biochimic, rezultatele diagnosticului prenatal invaziv (amniocenteza). În urma analizei datelor obținute, am selectat 153 de gravide din grupul de risc înalt, care au fost incluse în studiu. Evaluarea acestora a inclus mai multe etape: 1) consultul medico-genetic; 2) diagnosticul prenatal și 3) elaborarea planului de profilaxie a patologiilor fetale la gravide.

Diagnosticul prenatal (DP) reprezintă o serie de proceduri de diagnostic pentru a obține informații despre embrion sau făt și permite să se efectueze cea mai timpurie analiză a genelor copilului.

DP *neinvaziv* cuprinde: ultrasonografie fetală, examen ecografic (în trimestrele II-III de sarcină), examinarea fătului și evaluarea dezvoltării acestuia, precum și a aspectului diverselor organe, evoluția fătului în dezvoltare și data probabilă a nașterii, în concordanță cu diferite părți ale corpului fătului.

Screeningul biochimic se face prin dublu test și triplu test – unele dintre cele mai utilizate și informative metode de DP neinvaziv în vederea diagnosticării markerilor ultrasonografici ai unor suferințe fetale.

Metode *invazive* de DP: amniocenteza, cu studiul cariotipului fetal la a 16-a – a 18-a săptămână antenatal (s.a.). Amniocenteza presupune o puncție amniotică, poate fi făcută începând cu săptămâna 15 de sarcină (trimestrul al II-lea). Se examinează lichidul amniotic.

Altă metodă este biopsia de vilozități coriale, care poate fi realizată începând cu a 10-a – a 12-a săptămână de sarcină (trimestrul I), metodă ce permite analiza cromozomială a trofoblastului corial în diviziune spontană (din prima zi) și analiza cromozomială a fibroblastelor cultivate din vilozitățile coriale (după zece zile).

Metodele de DP se aplică pe larg, iar medicul-neurogenetician, în cadrul consilierii medico-genetice, informează corect și în volum deplin, pe înțelesul probandului, rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații [259, p. 15].

Explorările imagistice de diagnostic utilizate la copii

Ecografia transfontanelară (ETF) permite vizualizarea structurilor creierului și a ventriculelor cerebrale, pe secțiuni coronare și sagitale ale creierului, la copilul cu vârsta de până la 12–18 luni cu fontanela anterioară deschisă. ETF oferă posibilitatea evaluării dimensiunilor scizurii interemisferice în coraport cu linia mediană, a dimensiunii ventriculelor cerebrale, a dilatării spațiilor pericerebrale, a

anomaliilor structurilor creierului, a diverselor malformații cerebrale. În cadrul ETF se apreciază indicele ventricular (IV), precum și mărirea ventriculului lateral (VL) și a ventriculului trei (V3). Astfel, ETF reprezintă un procedeu metodologic de elecție în procesul de diagnosticare a hemoragiilor intracraniene. Însă, în cadrul ETF, edemul cerebral și ischemia cerebrală nu pot fi reflectate exact din perspectivă ecografică, deci ETF poate fi apreciată ca o investigație de rutină în diagnostic.

În cadrul studiului dat, ETF a fost efectuată la ecograful ALOKA 630, ce utilizează transductori liniari cu frecvența de 5 Hz. Astfel, metoda dată a fost aplicată la distanță, în baza calendarului individual, tuturor copiilor incluși în investigație, atunci când intervenea o agravare sau un stadiu acut al stării de sănătate.

Rezultatele acumulate au arătat modificări patologice sugestive, care au fost depistate la 45 de copii ($44,81 \pm 2,5\%$) din grupurile de studiu I și II.

Tomografia computerizată (CT) craniană în acest studiu a fost utilizată pentru a evidenția dinamica modificărilor structurale la nivelul creierului. În general, CT implică exhaustiv procedura de determinare cantitativă a absorbției radiațiilor Röntgen. Aceste radiații X traversează țesutul cerebral în cantități infime, ceea ce permite monitorizarea și observarea modificărilor anatomice structurale. Totodată, structurile străbătute ale țesutului cerebral absorb parțial și selectiv radiațiile X, în funcție de densitatea și intensitatea acestora.

Potrivit cercetătorului Popescu V., procedura CT presupune scanarea din unghiuri multiple a creierului. Aceste procedee se pot realiza prin secțiuni consecutive (cel mai frecvent, cu grosimea de 2–5 mm în plan axial) [32, p. 319]. Intensitatea fasciculului de radiație X în procesul de traversare a creierului poate fi determinată prin diverse facilități tehnice ale aparatului. Ca rezultat, se poate reconstrui în plan virtual, pe ecranul unui computer, o imagine unică a acestui proces complex.

Cercetarea imagistică a creierului poate fi executată prin secțiuni axiale, dar și prin secțiuni sagitale, coronale sau frontale. În cazuri mai rare, creierul poate fi studiat imagistic prin secțiuni atipice, adaptate regiunii cerebrale investigate, sau în funcție de forma craniului. În cadrul investigației de față, CT craniană a fost utilizată în cazurile în care se impunea identificarea și constatarea unor schimbări structurale ale creierului. În acest sens, aparate și utilaje de la diferite centre medicale au fost utilizate pentru a furniza datele necesare pentru studiul dat. În cadrul studiului nostru au fost examinați prin metoda CT – 242 copii (164 n.n. și 78 copii), dintre care au fost selectați 108 copii cu AVCI.

Tomografia prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) reprezintă o tehnică neinvazivă de imagistică medicală, care permite vizualizarea aspectului anatomic și a proceselor fiziologice ale corpului uman, prin utilizarea unui câmp magnetic puternic și a undelor radio.

Ca rezultat al aplicării procedurii date, fluxul de protoni din corpul uman are tendința să se ordoneze ca urmare a influenței energetice din partea câmpului magnetic extern prin emiterea unei

unde de radiofrecvență de către țesutul creierului. Într-o perioadă anumită de timp, protonii din corpul uman, sub aceste influențe, se excită și se transformă, căpătând o intensitate energetică înaltă. Se atestă o emisie de unde radio caracteristice unui anumit tip de țesut cerebral imediat după ce protonii din corpul uman trec într-o stare de relaxare.

De regulă, se măsoară două constante specifice de relaxare a țesutului: T1, care oferă informații anatomice, ceea ce reprezintă timpul de relaxare longitudinală, și indică variabila cronologică și timpul necesar „magnetizării”, și T2, care oferă detalii de diagnostic și de densitate protonică și indică asupra timpului de relaxare transversală, măsurând durata de menținere a „magnetizării” de către o substanță sau un țesut. Conform celor relatate de cercetătorul Popescu V., procedura RMN presupune o diferențiere netă între substanța albă și substanța cenușie, cea care conține o cantitate mai mare de H⁺ [32, p. 498].

RMN oferă informații care nu pot fi obținute cu ajutorul altor investigații, fiind o metodă de elecție, ca și în cazul CT. În studiul de față, studierea creierului prin metoda RMN a făcut posibilă vizualizarea la pacienți a următoarelor reacții: atrofii corticale, atrofii subcorticale, dilatări ale ventriculelor cerebrale de grad variat, mielinizări incomplete, atrofii hipocampice, chisturi atrofile intracerebrale, chisturi gliodependimare minore sau majore, encefalomalacii multichistice, cavități porencefalice etc. În decursul desfășurării studiului s-a constatat că unele anomalii imagistice s-au asociat în multe dintre cazurile investigate. Similar cu investigarea prin CT, metoda RMN a fost aplicată aceluiași număr de copii incluși în studiu – 242 (164 n.n. și 78 copii), dintre care au fost selectați 108 copii cu AVCI.

Metode de explorare electrofiziologică

Electroencefalografia (EEG) se folosește pe scară largă în afecțiunile neurologice pediatrice. Activitatea electrică cerebrală se măsoară prin aplicarea electrozilor pe suprafața scalpului. O descărcare electrică înregistrată sub forma unui grafic reprezintă un sumar al manifestării unor potențiali excitatori și inhibitori postsinaptici din dendritele neuronilor piramidali. Metoda EEG se aplică în cele mai multe cazuri și este indicată pacienților aflați în stare de veghe, în perioada de adormire și/sau în somn.

Potrivit cercetătorului Kaplan P.W., traseele EEG la copii pot înregistra o varietate de aspecte în funcție de vârsta pacientului-copil, de gradul de maturizare a SNC și în corelație directă cu tipul crizelor suferite de acesta [260, p. 39]. În urma aplicării electrozilor sunt înregistrate artefacte distorsionate. În aceste cazuri, interpretarea rezultatelor se complică și devine necesară o mai mare exigență și un profesionalism înalt al medicului-specialist.

Conform analizei efectuate de cercetătorul Micheu C.I. [261, p. 29], starea de somn, în cazul în care este indusă medicamentos, poate cauza dificultăți precum:

a) determină apariția unor anomalii, cum ar fi întârzierea în maturizare, care pot fi identificate și constatate în stare de veghe, cu preponderență;

b) o anume activitate mărită beta cu amplitudine înaltă, indusă medicamentos, poate doar mima vârfuri, cauzând erori în estimare;

c) în procesul de adormire sau în timpul somnului superficial, sunt frecvent observabile descărcările de vârfuri;

d) în perioada de somn se intensifică activitatea lentă a organismului, fiind variabilă ca frecvență și amplitudine, denaturând semnificativ imaginea de ansamblu în investigarea cazului.

În contextul investigației date, au fost determinate următoarele aspecte patologice la copiii incluși în studiu: descărcări paroxistice specifice, cum ar fi descărcările de vârfuri focale și/sau generalizate; descărcări paroxistice nespecifice; activitate hipovoltată (sub 50 μV), predominant 4–5 Hz; polivârfuri; polivârfuri-undă; vârfuri-undă rapide sau lente; unde ascuțite etc.

Toți copiii au fost examinați prin metoda electroencefalografică pentru a aprecia starea bioelectrică a creierului la copilul cu AVCI acut și riscul de dezvoltare a epilepsiei după boală. Astfel, EEG a fost efectuată în perioada acută a AVCI și la distanța de șase luni după boală. Au fost luați sub control copiii cu accese epileptice, pentru supraveghere și aprecierea sechelelor neurologice la distanță.

2.3. Metodele de evaluare statistică

În contextul analizei și evaluării statistice a rezultatelor obținute în cercetarea pacienților cu AVCI, au fost utilizate componenta Excel a suitei Microsoft Office și programele SPSS 22.0 (SPSS Inc), suplimentate de mai multe funcții și module ale acestor softuri. Sistematizând aspectele metodologice ale studiului, vom descrie tehnicile statistico-medicale utilizate în cercetare, în strictă conformitate cu cele mai bune practici în domeniu și cu standardele general aprobate de comunitatea științifică [262, p. 324].

Media aritmetică reprezintă indicatorul cel mai utilizat pentru caracterizarea tendinței principale a studiului. În cazul cercetării de față, media aritmetică calculată pentru o colectivitate statistică s-a dovedit a avea acea valoare care s-ar fi obținut dacă toți factorii ar fi exercitat o influență constantă asupra tuturor unităților înregistrate. Media aritmetică simplă, care de regulă exprimă un nivel mediu, anihilând abaterile individuale, netipice, a avut un impact important asupra sistematizării datelor în cadrul studiului dat, deoarece, în cel mai generalizat mod, media aritmetică simplă este cuprinsă între valoarea cea mai mare și valoarea cea mai mică a rezultatelor obținute în urma efectuării studiului. Astfel, media aritmetică a fost utilizată în toate etapele cercetării: în studiul de tip retrospectiv și prospectiv, nerandomizat, de cohortă și caz-control.

Dispersia reprezintă media pătratelor abaterilor de la media aritmetică. Indicatorul dispersiei se referă la „împrăștierea” valorilor dintr-un șir de date. Acest mod de calcul a fost unul important în cercetarea de față, mai cu seamă în contextul studiului retrospectiv și nerandomizat, precum și în investigația de cohortă, acolo unde au fost utilizate un volum extins de date statistice și a fost necesar de specificat abaterile de la media aritmetică obținută.

Eroarea standard (ES), de regulă, denotă cât de exact este capabilă să aproximeze media calculată din valorile unei serii. De exemplu, în cercetarea dată, ES a fost utilizată pentru a determina mai corect media populației din care a fost extras lotul de copii incluși în studiu, în baza căruia s-au executat măsurătorile. Frecvența relativă a unui grup din eșantionul selectat reprezintă ponderea unităților statistice în volumul total al colectivității din care a fost selectat grupul de pacienți incluși în cercetare, care au valoarea caracteristică cuprinsă între limita inferioară și cea superioară a grupului respectiv de copii cu AVCIN sau AVCIP. Prin calculul ES se exprimă raportul dintre frecvența absolută a grupului de pacienți incluși în cercetare și volumul eșantionului (eventual înmulțit cu 100) și se transformă în coeficienți sau în procente. Suma frecvențelor relative este 1 sau 100, după cum sunt exprimate în coeficienți sau în procente. Calcularea erorii standard a permis evitarea unor calcule eronate în contextul studiului de față, deci a adus un aport semnificativ la calitatea cercetării.

Coeficientul de corelație (Pearson) reprezintă un indicator al asocierii liniare dintre două variabile. Prin urmare, este o măsură a gradului în care reprezentarea bivariată sub forma unei diagrame de dispersie se apropie de o dreaptă. Coeficientul de corelație ia valori între -1 și $+1$ inclusiv, cu semnificația de asociere pozitivă/negativă după semnul coeficientului și de lipsă de asociere pentru $r_{XY} = 0$.

Pentru aprecierea deosebirilor dintre grupurile de pacienți incluși în cercetare, s-a folosit testul Mann-Whitney „U” în cazul dispersiilor neparametrice și criteriul Student în cazul dispersiilor parametrice.

Testul Student a fost utilizat pe larg în studiul dat, fiind un pilon metodologic în analiza statistică efectuată pentru compararea mediei unei caracteristici la două populații diferite, la care se raportează rezultatele obținute în investigația de față. Caracteristica studiată trebuie să fie una cantitativă, măsurabilă. Testul t Student reprezintă, de fapt, o familie de teste statistice care pot fi aplicate în diferite situații practice. Astfel: se poate testa dacă o medie a unei serii de valori obținute prin măsurători pe un lot de pacienți este compatibilă cu o medie teoretică dată sau știută dinainte; cu ajutorul acestui test se pot compara mediile a două loturi diferite de pacienți, atunci când se știe că dispersiile sunt diferite; prin aplicarea testului Student se pot compara mediile a două loturi diferite, atunci când se știe că dispersiile sunt egale; se pot compara mediile obținute prin măsurători pe loturi

numite ”pereche”. Prin urmare, testul Student a constituit o modalitate utilă pentru sistematizarea statistică a datelor colectate în cercetarea de față.

Testul Mann-Whitney ”U” este echivalentul nonparametric al testului t neîmperecheat, folosit pentru compararea variabilelor ordinale. În studiul de față am recurs la acest test în perspectiva identificării și evaluării deosebirilor dintre grupurile de pacienți incluși în cercetare.

Testul χ^2 (chi pătrat) al lui Pearson a fost utilizat pentru a măsura potrivirea dintre datele categoriale obținute ca rezultat al investigațiilor și modelul multinomial prin care se prognozează frecvența relativă a rezultatelor din fiecare categorie posibilă a populației vizate. De obicei, dacă modelul este corect, cercetătorii constată că numărul de rezultate să fie, cu mici abateri, valoarea așteptată anterioară. La fel a fost și în cazul studiului de față. S-a constatat că modelul a fost selectat și aplicat în conformitate cu criteriile impuse, răspunzând așteptărilor, fiind conform ipotezelor inițiale de cercetare.

Testul ANOVA reprezintă o modalitate statistico-matematică prin care se testează dintr-odată mediile pentru mai multe loturi de pacienți incluși în cercetare. În practică, studiul de față a demonstrat cu lux de amănunte că testul ANOVA este aplicabil când trei sau mai multe loturi de pacienți prezenți în cercetare sunt supuse la tratamente diferite, urmărindu-se să se stabilească dacă efectele tratamentului sunt diferite în unul sau în mai multe dintre loturile experimentale. Testul ANOVA, în contextul cercetării întreprinse, a facilitat comparația celor trei medii dintr-odată pentru grupurile de pacienți incluși în studiu. De regulă, dacă nu se constată diferențe semnificative, tratamentul experimental folosit nu poate fi considerat ca fiind mai eficace. Dacă însă testul evidențiază diferențe semnificative, exact ca în cazul cercetării de față, este nevoie ca studiul statistic să fie continuat prin aplicarea unor teste de comparare a două loturi de copii cu AVCIN și cu AVCIP.

Regresia logistică este destinată modelării relației dintre o mulțime de variabile independente X_i (categoriale, continue), pe de o parte, și o variabilă dependentă dihotomică (nominală, binară) Y , pe de altă parte. O astfel de variabilă dependentă apare, de regulă, atunci când reprezintă apartenența la două clase, categorii: prezență/absență, da/nu etc. Ecuația de regresie obținută, de un tip diferit de celelalte regresii discutate, oferă informații despre: importanța variabilelor în diferențierea claselor; clasificarea unei observații într-o anumită clasă sau categorie. Regresia logistică permite determinarea prognosticului. În contextul studiului de față, prognosticul s-a referit la rezultatele posibile ale unei boli, în cazul nostru – AVCIN și AVCIP, și la frecvențele cu care acestea sunt așteptate să apară la copiii din categoria dată de pacienți.

Sensibilitatea este probabilitatea de a avea testul pozitiv, atunci când ești bolnav, sau proporția celor cu test pozitiv printre bolnavi, adică pacienții confirmați cu maladia respectivă în coraport cu toți copiii cu AVCIN sau AVCIP în populație. Sensibilitatea unui test este puterea sau capacitatea acestuia

de a descoperi sau a identifica maladia, disfuncția sau boala. Cu cât testul sau procedura de diagnostic sunt mai sensibile, riscul este mai mic să rămână bolnavi nenotificați sau nedepistați ca urmare a examinării. Astfel, $1-Sn$ = proporția FN, adică cu cât sensibilitatea este mai mare, cu atât avem mai puțini pacienți fals negativi. Acest indicator a adus un plus de valoare studiului de față prin faptul că a contribuit la acuratețea formării grupurilor de copii cu AVCIN sau AVCIP, incluși în cercetare.

Specificitatea reprezintă probabilitatea de a fi diagnosticat negativ, atunci când pacientul este sănătos. Cu alte cuvinte, este proporția celor cu test negativ printre populația sănătoasă. Se relevă astfel numărul celor sănătoși cu test negativ în coraport cu toate persoanele sănătoase din populație. Un test devine foarte util pentru a pune diagnosticul de boală, în condițiile în care acesta este pozitiv, pentru că specificitatea este invers proporțională cu rata fals pozitivilor ($1-Sp$ = proporția fals pozitiv). În contextul studiului dat, diagnosticarea copiilor cu AVCIN și AVCIP a fost foarte strâns legată de utilizarea indicatorului specificității, în perspectiva excluderii cazurilor neclare de diagnosticare a copiilor luați în studiu.

Eficacitatea diferitor indici și metode de diagnostic de laborator de apreciere a afectării parenchimului renal a fost determinată în cercetarea de față cu ajutorul analizei ROC (Receiver Operator Characteristic). Curba ROC este un mijloc de a exprima relația dintre sensibilitatea și specificitatea unui test de diagnosticare. Această metodă permite descrierea preciziei testului și se poate folosi pentru a compara în mod practic două teste diferite pentru diagnosticarea aceleiași boli. Curba ROC se ia în considerare atunci când se construiește și se identifică exact procentul de cazuri real pozitive (sensibilitate) pe abscisă și procentul de rezultate fals pozitive (specificitate) pe ordonată. Astfel, valorile se eșalonează pe axe de la o probabilitate de 0 până la o probabilitate de 1.

Un test cu o bună putere de delimitare va ocupa partea stângă superioară a graficului: astfel, măririi progresiv sensibilitatea, nu există nicio pierdere de specificitate, atâta timp cât sensibilitatea nu a atins niveluri maxime. Un test mai puțin performant are o curbă ROC ce se coboară mai aproape de diagonala graficului. În aceste cazuri, curba ROC parcurge traseul din partea stângă inferioară spre partea dreaptă superioară a graficului. Precizia globală a testului poate fi descrisă prin suprafața de sub curba ROC, denumită AUC (Area Under Curve). Prin urmare, cu cât este mai mare această suprafață, cu atât este mai calitativ testul. Astfel, eficiența modelului în sensul de eficacitate de diagnostic a indicelui utilizat se identifică și se estimează după scala de expertiză unanim acceptată pentru valorile AUC. În concluzie, în ceea ce privește calitatea modelului obținut, vom sublinia că aceasta poate fi determinată de următoarele valori: în cazul în care $AUC > 0,9$, modelul este de o calitate excelentă; atunci când valorile sunt cuprinse între $0,9 > AUC > 0,8$, un model poate fi de o eficacitate foarte bună, iar o calitate bună înseamnă valori de $0,8 > AUC > 0,7$. În toate cazurile posibile, diferențele, legăturile și dependențele se considerau statistic semnificative în cazul în care $p < 0,05$.

Analiza de corelație a permis stabilirea, în contextul studiului de față, a legăturii dintre două caracteristici fundamentale pentru eșantionul de pacienți selectat.

În general, coeficientul de corelație poate fi cuprins între minus unu (-1), zero și plus unu (+1). În situația în care valoarea coeficientului dat se apropie de (+1), înseamnă că între cele două fenomene ce corelează este atestată o conexiune foarte puternică și trainică. Valoarea pozitivă (+) a coeficientului de corelație denotă că conexiunea de dependență dintre fenomenele respective este directă. Cu alte cuvinte, în asemenea situație ambele fenomene evoluează în același sens și în aceeași direcție. În situația în care valoarea coeficientului de corelație se apropie de (-1), înseamnă că între cele două fenomene aflate într-un coraport de apropiere ar exista o legătură foarte puternică, dar inversă, în sens opus: crește un fenomen – scade cel cu care se corelează.

Interpretarea coeficientului de corelație de asemenea devine relevantă în contextul studiului de față. Astfel, corelația cuprinsă între ± 1 denotă o concordanță foarte puternică în evoluția acelor fenomene. În cazul în care corelația e cuprinsă între $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$, se constată o corelație puternică. Atunci când corelația e cuprinsă între $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$, se poate trage concluzia că există o valoare medie a corespondenței dintre fenomene. Dacă corelația capătă valori între $\pm 0,0$ și $\pm 0,29$, aceasta denotă existența unei legături slabe între fenomene. În cazuri marginale, corelația cu valoare de 0 semnifică faptul că legătura dintre fenomene în mod practic o putem considera inexistentă. Pentru a analiza rezultatele studiului caz-control în cercetarea dată, au fost calculați următorii indicatori: raportul probabilității (RP, eng. OR); totodată, semnificația statistică a rezultatelor pentru 95,0% dintre copii incluși în studiu s-a determinat prin mărimea intervalului de încredere ($\hat{I}95 - 95CI$). Marea majoritate a rezultatelor cercetării efectuate au fost prezentate și expuse prin intermediul unei diversități de tipuri și categorii de tabele, grafice și diagrame.

2.4. Concluzii la capitolul 2

1. În scopul realizării obiectivelor cercetării, a fost efectuat studiul de tip retrospectiv și prospectiv, nerandomizat, de cohortă, caz-control. În studiul retrospectiv au fost evaluate 402 fișe medicale ale copiilor care au suportat AVCI. 108 copii cu AVCI au fost evaluați prospectiv, iar 53 din ei au fost supuși examinărilor imunoenzimaticice. Lotul de control a inclus 53 de copii de aceeași vârstă care se considerau sănătoși, iar rezultatele analizei generale de sânge și parametrii biochimici sangvini au fost în limitele normei.

2. Pentru aprecierea determinantelor și a factorilor de risc ai AVCI, în cadrul studiului a fost utilizată metoda anamnetică, ce a inclus colectarea datelor despre starea sociodemografică și materială a familiei, starea de sănătate a părinților până la conceperea copilului și a mamei în timpul sarcinii, date despre evoluția sarcinii și a travaliului (diagnosticul prenatal), starea de

sănătate a copilului în perioada de nou-născut și în cea de dezvoltare până la îmbolnăvire, simptomele/sindroamele neurologice prezente până la momentul adresării.

3. Pentru elucidarea particularităților clinice evolutive ale AVCI neonatal și pediatric, a fost efectuat studiul clinic observațional, care a inclus metode de testare clinică (examenul neurologic Amiel Tison și Gosselin, scala PedNIHSS, evaluarea suplimentară prin metode neurofiziologice și de imagistică cerebrală).

4. Pentru elucidarea particularităților fiziopatogenetice ale AVCI, într-un lot de 53 de copii selectați din lotul de bază și 53 din lotul de control, au fost efectuate investigații specifice (evaluarea concentrațiilor serice ale interleukinei 6, proteinei S100B, factorului de creștere vascular endotelial, endoglinei CD105, factorului ciliar neurotrofic, anticorpilor antifosfolipidici în perioada acută a bolii, și ale VEGF și proteinei S100B peste șase luni după boală).

5. Luând în considerare obiectivele proiectate și centrate pe realizarea sarcinilor propuse pentru ameliorarea rezultatelor cercetării, au fost aplicate instrumente moderne de prelucrare statistică a datelor obținute.

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

Capitolul al treilea include aspectele epidemiologice și profilul determinantelor AVCI la copii. Analiza prezentată în acest compartiment al lucrării cuprinde cercetarea unor asemenea elemente precum morbiditatea, dizabilitatea și mortalitatea în condițiile AVCI neonatal și pediatric. Tot aici se întreprinde investigația răspândirii AVCI în funcție de zona geografică a Republicii Moldova. Va fi prezentată stratificarea determinantelor implicate în apariția AVCI în funcție de vârsta copilului. Studiul factorilor de risc ai AVC ischemic la copil și adolescent, care se constată a fi diferiți față de AVCI la adult, reprezintă aspectul principal reflectat în acest capitol. De asemenea, va fi cercetat rolul consultului medico-genetic în profilaxia AVCI perinatal la femeile însărcinate din grupul cu risc înalt. Profilaxia AVCI la copii în cadrul consultului medico-genetic prin calcularea riscului și elaborarea algoritmilor de conduită pentru familiile cu risc de naștere a unui copil cu AVCI reprezintă un subiect foarte complex și actual al științei medicale, neurologiei generale și neurologiei pediatrice.

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

AVC 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 [1, p. 55].

AVCI pediatric (AVCIP) e însoțit de o morbiditate și o mortalitate semnificative printre copii și adulți. Studiile efectuate în perioada 1990-2005 privind AVC pediatric îl plasează în topul celor 20 de cauze de deces printre copii la nivel global [250, p. 502]. Unele cercetări demonstrează că 10-25% din copiii afectați decedează, 25-30% au AVC repetat, 66% vor dezvolta sechele neurologice, tulburări comportamentale și de învățare, printre care dificultăți de înțelegere și retard cognitiv-verbal [129, p. 153].

Recunoașterea timpurie a AVCIP presupune o consultare neurologică și abordarea imagistică cât mai rapidă, tratament inițiat cât mai devreme posibil. Acestea țin de examinarea epidemiologică, prezentarea clinică, diagnosticul diferențial, aprecierea factorilor de risc și cauzali, precum și gestionarea corectă a AVC pediatric [263, p. 625]. Există mai multe condiții care la copii pot determina AVC. Copiii cu scleroză tuberoasă au un risc mare de evenimente embolice și pot avea, de asemenea, AVCH secundar la hipertensiune, hemoragie într-o tumoră sau ruptura unui vas anormal. Homocisteinuria poate cauza AVCI și ar trebui să fie suspectată în prezența retardului mental asociat cu dislocarea cristalinului și, ocazional, pectus excavatum.

Deficiențele nutriționale de acid folic sau de vitamina B12 pot provoca, de asemenea, hiperhomocisteinemie, ceea ce duce la AVC. Displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv sunt factori de risc în circa 10% cazuri. Recunoașterea manifestărilor cerebrovasculare, neurologice, sistemice și radiografice ale acestor boli genetice poate conduce la teste de diagnostic specifice bolii la pacienți selectați cu AVC. Abordarea comprehensivă a pacientului va asigura stabilirea diagnosticului de certitudine, ceea ce este primordial pentru alegerea tacticii de tratament și evoluția ulterioară a bolii. În familiile cu risc înalt este necesar de a efectua consilierea genetică, pentru a reduce rata morbidității, a mortalității și a ameliora calitatea vieții pacienților și a rudelor acestora [6, p. 173].

Nou-născuții care suferă de AVCIP sunt expuși riscului unor probleme de neurodezvoltare, care apar după acest fenomen [2, p. 134]. AVCIP poate produce deficite severe neurologice și cognitive pe termen lung, inclusiv paralizie cerebrală, epilepsie, dizabilități de neurodezvoltare, tulburări comportamentale, afectarea funcției vizuale și a limbajului. La unii copii, AVC neonatal este recunoscut cu întârziere (date confirmate în unele studii retrospective). Diagnosticarea are loc atunci când copiii afectați vor prezenta hemipareză sau convulsii după primele luni de viață sau mai târziu, la vârsta de 8-12 luni [1, p. 57].

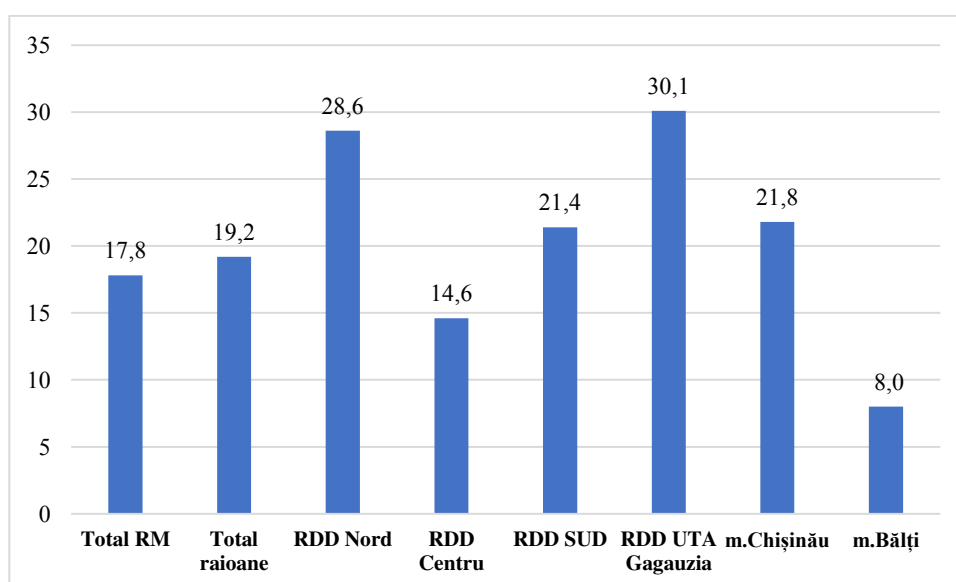
Ratele morbidității prin AVCI la copiii cu vârsta de până la 18 ani le putem urmări din datele statistice obținute ca rezultat al studiului acestora în raioanele RM pe perioada anilor 2015-2020. Am analizat datele din toate Regiunile de Dezvoltare (RD): RD Centru, RD Sud, RD Nord și RD UTA Găgăuzia, ce reflectă situația morbidității prin AVCI pe republică (tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Ratele morbidității prin AVCI la copii în RD Nord, RD Centru și RD Sud

Municipiul/ raionul	AVCI fetal	AVCI neonatal 0-28 zile	AVCI 28zile – 1 an	AVCI 1-3 ani	AVCI 3-7 ani	AVCI 7-18 ani	TOTAL	Populația	La 100 mii populație
Mun. Chișinău	1	16	3	2	3	3	28	128 350	21,8
Mun Bălți		1		1			2	25 026	8,0
Total municip.	1	17	3	3	3	3	30	153 376	19,6
RD Nord	1								28,6
Dondușeni	1					1	2	7 488	26,7
Drochia	1	1					2	15 801	12,7
Râșcani								12 568	0,0
Edineț		3					3	14 590	20,6

Fălești		1					1	19 199	5,2
Florești		2				1	3	16 866	17,8
Briceni		1		1	1		3	12 835	23,4
Glodeni		2			2		4	11 711	34,2
Ocnița		2			1	1	4	8 476	47,2
Soroca		4			2		6	17 857	33,6
Sângerei		1					1	19 961	5,0
RD Centru							36	246 266	14,62
Anenii Noi		1					0	16 416	0,0
Călărași		1					1	13 340	7,5
Criuleni		4					4	16 362	24,4
Dubăsari		2					2	6 925	28,9
Cantemir		1					1	15 380	6,5
Căușeni						1	1	18 250	5,5
Cimișlia		2			1		3	10 525	28,5
Hâncești		2		1			3	24 323	12,3
Ialoveni		1				1	2	21 927	9,1
Nisporeni		1					1	13 627	7,3
Orhei		1	1		1	1	4	25 291	15,8
Rezina		1				1	2	10 234	19,5
Strășeni		1				1	2	19 810	10,1
Șoldănești	1	1				1	3	9 142	32,8
Telenești	1	2	1			1	5	15 332	32,6
Ungheni		1				1	2	25 798	7,8
RD Sud									21,4
Basarabeasca							0	4 943	0,0
Cahul		2		2	1		5	24 165	20,7
Leova		1			1	2	1	10 815	9,2
Ștefan-Vodă		1			1	2	4	15 100	26,5
Taraclia	1	2				1	4	7 938	50,4
RD UTA Găgăuzia		6	1	0	1	2	10	33 180	30,1
Comrat		3					3	14 633	20,5
Ciadâr-Lunga		2	1		1	2	6	14 014	42,8
Vulcănești		1					1	4 533	22,1
Total raioane	5	56	4	4	12	18	99	516 175	19,2
Total RM	6	67	6	7	14	19	119	669 551	17,8

Dinamica morbidității, dizabilității și mortalității prin AVCI la copii cu vârsta de până la 18 ani o putem urmări prin analiza descriptivă a studiului integral în Republica Moldova pe perioada anilor 2017-2020 (figurile 3.1, 3.2, 3.3, 3.4). Numărul redus de cazuri cu AVCI la copii în mun. Bălți este determinat, posibil, de nerecunoașterea bolii la termene timpurii, în special la nou-născuți, și de atribuirea gradului de dizabilitate după vârsta de doi ani celor care au fost asimptomatici sau cu simptome minore la naștere. Deseori la n.n. simptomele neurologice sunt exprimate prin crisparea pumnului sau scăderea ne semnificativă a forței musculare într-un membru sau hemicorp. Cu regret, aceste simptome nu sunt recunoscute ca parte a unui AVCI, iar diagnosticul este eronat (ca, de exemplu, EHIP). Odată cu înaintarea în vârstă a copilului și intrarea în funcție a unor sectoare ale creierului nefuncționale până la vârsta de 11-12 luni, perioadă în care activitatea motorie fiziologică este în dezvoltare activă, se conturează o hemipareză, iar tablourile imagistice confirmă că acest copil a suportat un AVCI.



Notă. RD – regiune de dezvoltare, RM – Republica Moldova.

Fig. 3.1. Dinamica incidenței AVCI la copii în RD și în RM, valoarea medie anuală, 2017-2020 (la 100 000 populație)

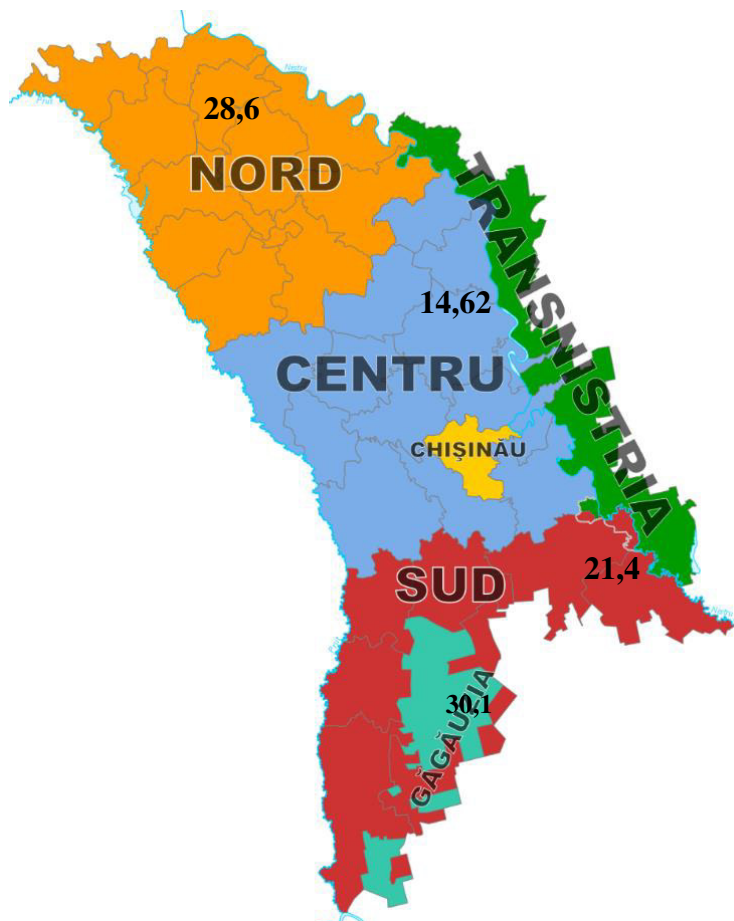


Fig. 3.2. Distribuția incidenței AVCI pe zonele Republicii Moldova, 2017-2020 (la 100 mii populație)

Analiza dizabilității primare prin AVCI la copii denotă scăderea cu un sfert (-24,5%) a indicatorului dizabilității la sfârșitul perioadei de studiu (a. 2020 – 2,1 cazuri/ 100 000 copii) față de începutul perioadei (a. 2016 – 2,8/100 000). Pe parcursul perioadei incluse în analiză, observăm cele mai mari valori ale dizabilității în anii 2017 și 2018 cu valoarea de 3,7 cazuri la 100 000 copii.

Dinamica indicatorului dizabilității repetate, determinată în al doilea an după AVCI și în următorii ani, respectă aceeași legitate. Cazurile înregistrate în 2020 (11,6/100 000) sunt cu 23,9% mai puține decât în 2016 (15,3/100 000). Cel mai mare nivel al dizabilității repetate provocate de AVCI a fost înregistrat în anul 2017 și a constituit 16,9 cazuri la 100 000 copii (figura 3.3).

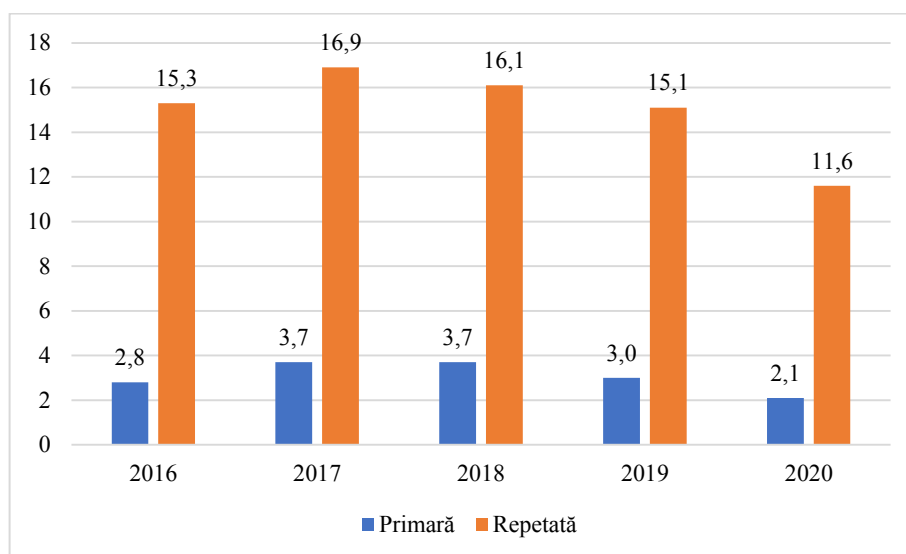


Fig. 3.3. Ratele dizabilității prin AVCI la copii în RM, 2016-2020 (cazuri la 100 000 copii)

Dinamica indicatorului mortalității este reflectată detaliat (figura 3.4, tabelul 3.2.), cele mai înalte cifre observându-se în RD Sud, urmată de RD Centru, apoi de RD Nord.

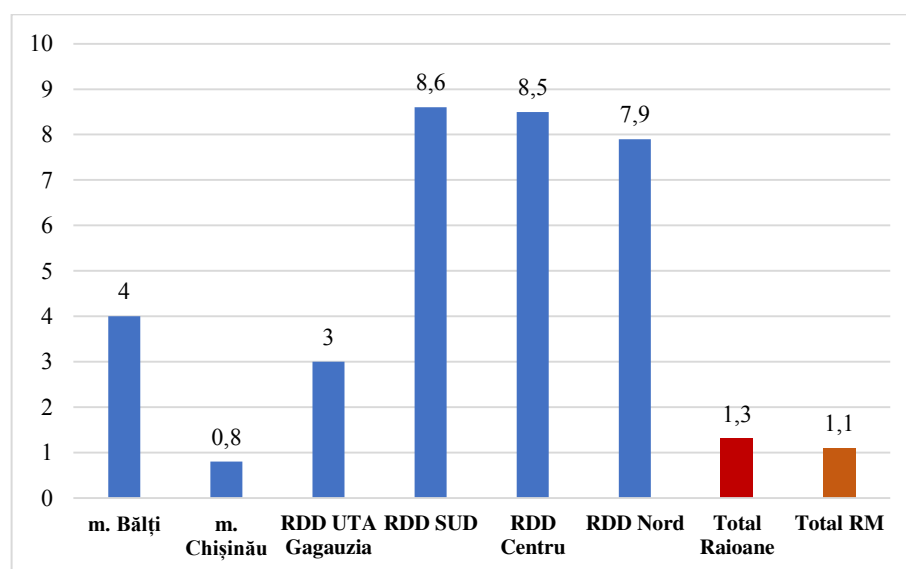


Fig. 3.4. Ratele mortalității prin AVCI la copii în RD și în RM, valoarea medie anuală, 2017-2020 (la 100 000)

Tabelul 3.2. Ratele mortalității prin AVCI la copii în RD Nord, RD Centru și RD Sud

Municipiul/raionul	2015	2016	2017	2018	2019	Valoarea medie
Mun. Chișinău				0,8		0,8
Mun. Bălți	4,0				4,0	4,0
Total municip.	0,7			0,7	0,7	0,7
RD Nord						7,9
Briceni	7,8			7,8		7,8
Dondușeni			13,4			13,4
Drochia		6,3	6,3			6,3
Edineț						
Fălești					5,2	5,2
Florești	5,9		5,9			5,9
Glodeni						
Ocnița		11,8				11,8
Râșcani	8,0					8,0
Sângerei				5,0	5,0	5,0
Soroca		5,6	11,2			8,4
RD Centru						8,5
Anenii Noi	6,1					6,1
Călărași					7,5	7,5
Cantemir						
Criuleni		6,1				6,1
Dubăsari				14,4	14,4	14,4
Hâncești						
Ialoveni	4,6				4,6	4,6
Nisporeni						
Orhei			4,0			4,0
Rezina		9,8				9,8
Strășeni						
Șoldănești				10,9		10,9
Telenești		6,5		6,5		6,5
Ungheni						
RD Sud						8,6
Basarabeasca		20,2	20,2			20,2
Cahul	4,1			4,1		4,1
Căușeni						
Cimișlia						
Leova			9,2			9,2
Ștefan-Vodă					6,6	6,6
Taraclia						
RD UTA Găgăuzia				3,0		3,0
Comrat						
Ceadâr-Lunga						
Vulcănești				22,1		22,1
Total raioane	1,2	1,4	1,5	1,4	1,2	1,34
Total RM	1,0	1,0	1,2	1,2	1,0	1,08

Mortalitatea prin AVCI la copii înregistrează o creștere neînsemnată cu 3,2%, evoluând de la 1,01 cazuri la 100 000 copii în anul 2015 până la 1,05 cazuri la 100 000 copii în 2019. Pe

parcursul anilor incluși în studiu, cel mai mare indicator a fost înregistrat în 2018 (1,18/100 000), ce se corelează cu indicele înalt al dizabilității în acest an (figura 3.5).

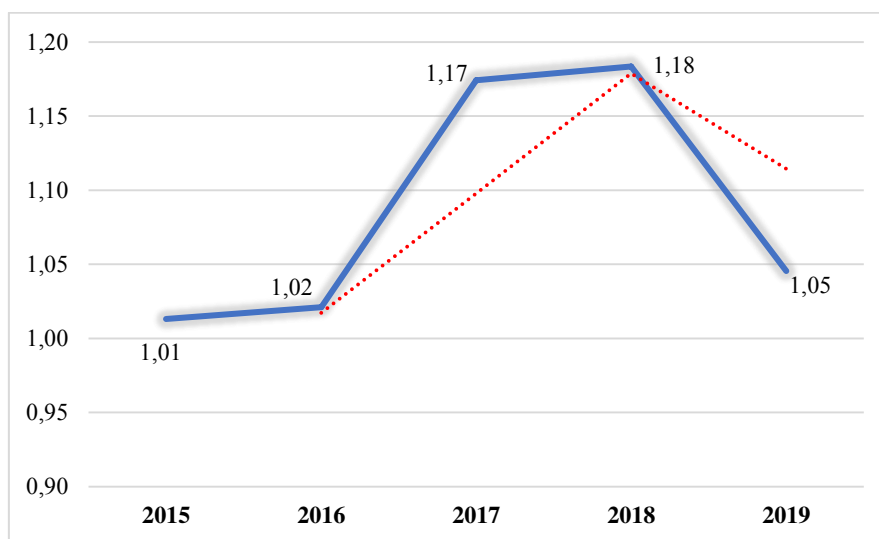


Fig. 3.5. Ratele mortalității prin AVCI la copii, 2015-2019 (la 100 000 populație)

În urma studiului retrospectiv realizat am dedus că, în cazurile de AVCI la copii, asemenea aspecte cum sunt morbiditatea, dizabilitatea și mortalitatea trebuie cercetate în funcție de vârsta pacienților incluși în cercetare.

Din perspectiva perioadei neonatale și a celei pediatrice, problematica morbidității, dizabilității și mortalității provocate de AVCI reprezintă dimensiuni relevante și actuale în studiul epidemiologiei AVCI la copii.

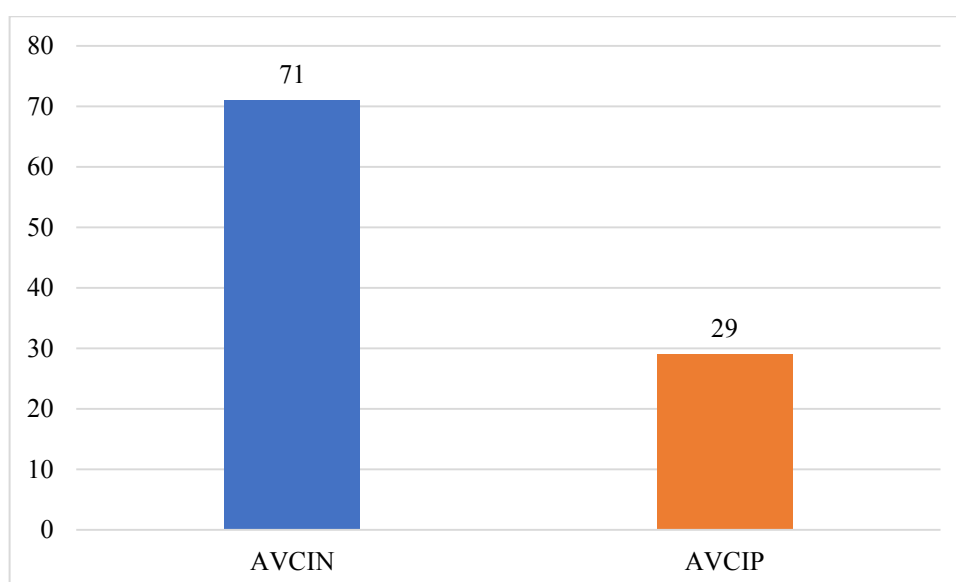
3.2. Determinantele accidentului vascular cerebral ischemic la copii în funcție de vârstă la nivel național

Etiologia AVCI reprezintă o problemă importantă în cercetarea clinică. De obicei, nu există un singur factor cauzal predominant în etiologia acestei afecțiuni la copii. Diversitatea factorilor de risc creează o populație eterogenă de pacienți. În plus, studiile axate pe etiologia AVC pediatric sunt relevante pentru AVC ischemic, dar nu și pentru cel hemoragic. Unele studii au analizat evoluția AVC ischemic și a celui hemoragic pentru aprecierea riscului dezvoltării acestei boli la copii, dat fiind faptul că mai mult de jumătate din ei dezvoltă dizabilități la o vârstă timpurie și în perioada preșcolară [263, p. 622]. Totodată, factorii de risc pentru dezvoltarea AVC la copil și la adolescent sunt diferiți față de cei la adult. Printre factorii etiologici ai AVCI la copii pot fi menționați: encefalopatiile neonatale, unele sindroame genetice, displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv, malformațiile congenitale de cord,

trombofiliile ereditare și cele dobândite, siclemia, tulburările metabolice, infecțiile virale herpetice și factorii de mediu [1, p. 58; 264, p. 5117]. De asemenea, starea de sănătate a copilului este influențată și de alți factori, cum ar fi: starea de sănătate a părinților copilului, a mamei în timpul sarcinii, totodată și a fătului, a copilului în perioada de dezvoltare.

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

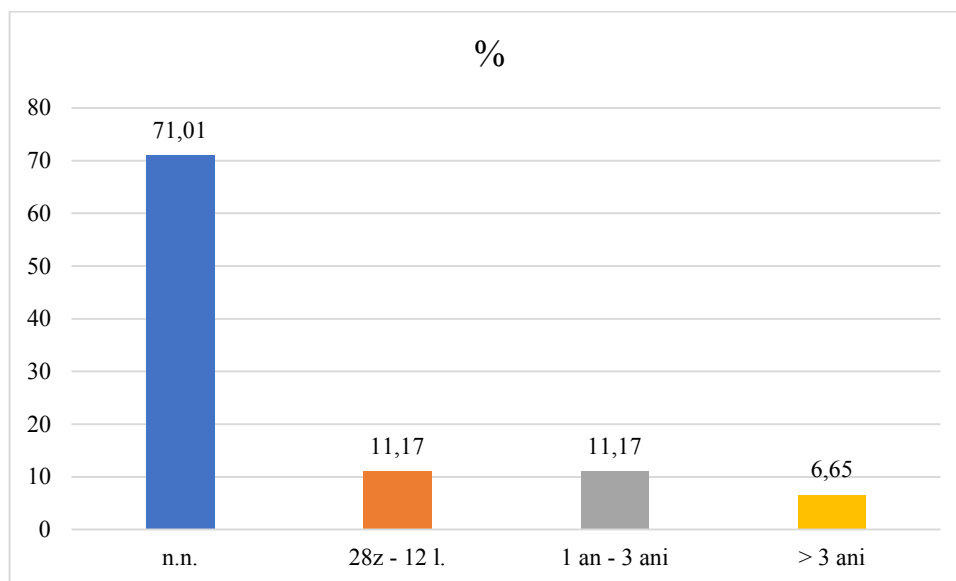
Distribuția AVCI la copii în funcție de vârstă demonstrează că din numărul total de 510 copii care au suportat AVCI, potrivit rezultatelor studiului, 362 (71%, 95_{CI} 68,99-73,01) au suferit AVCI în perioada neonatală, iar 148 (29%, 95_{CI} 26,99-31,01) – în perioada copilăriei fragede sau în adolescență (figurile 3.6, 3.7).



Notă. AVCIN – accident vascular cerebral ischemic neonatal, AVCIP – accident vascular cerebral ischemic pediatric.

Fig. 3.6. Distribuția AVCI la copil în funcție de vârstă (%)

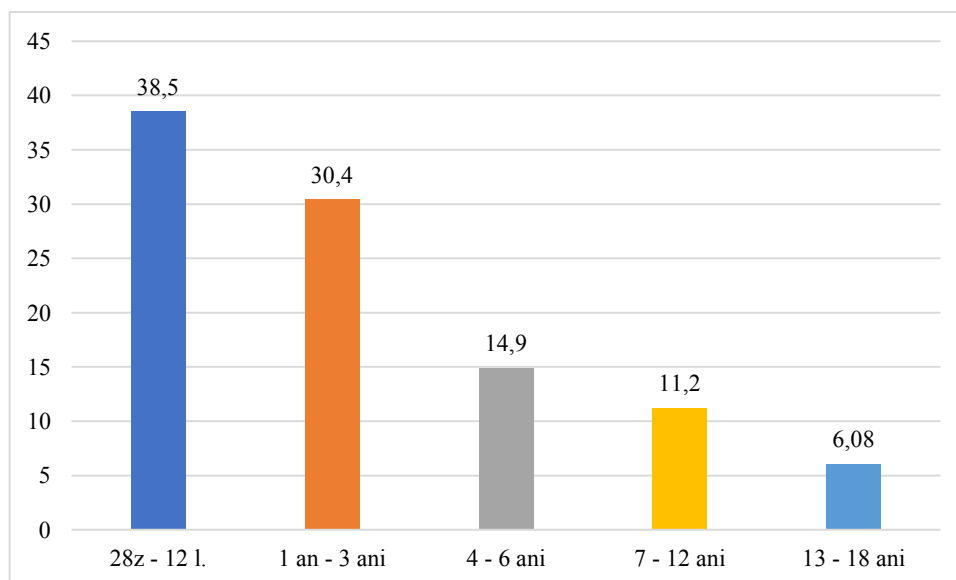
Observăm că cea mai mare rată a AVCI s-a constatat la n.n. (71,01%), urmată de vârsta de sugar și cea de copil mic (22,34%).



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

Fig. 3.7. Distribuția AVCI la copii în funcție de vârstă, în lotul total de studiu (%)

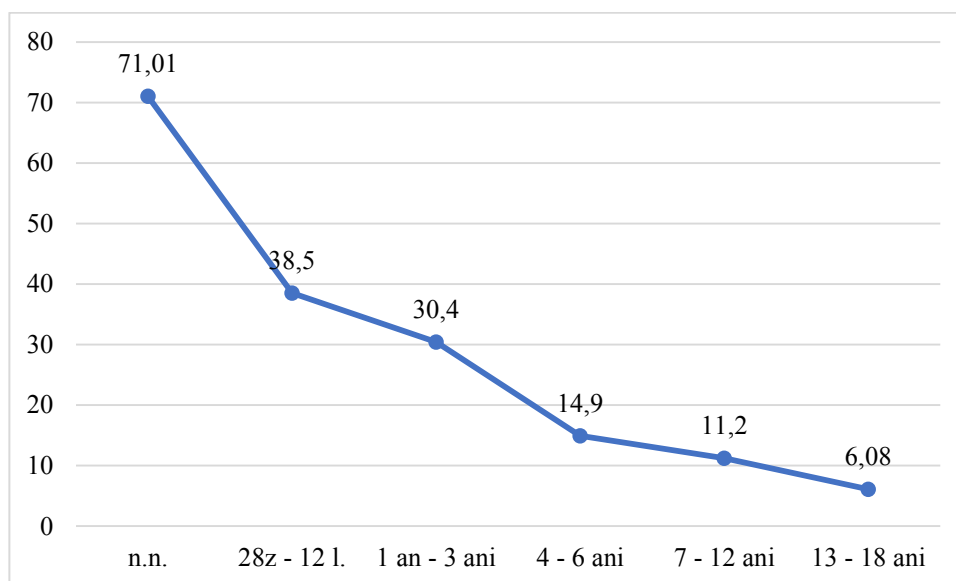
Distribuția AVCIP reflectă o rată crescută a bolii în perioada de n.n. și la copiii la vârsta de sugar și de copil mic (68,9% din lotul de copii cu AVC pediatric sau 20% din lotul total de studiu), cu o scădere semnificativă a cazurilor după vârsta de 3 ani: preșcolar (4–6 ani), școlar (7–12 ani), adolescent (13–18 ani), (figura 3.8).



Notă. z – zile, l - luni.

Fig. 3.8. Distribuția AVCI la copii în funcție de vârstă, în lotul de studiu cu AVCI pediatric (%)

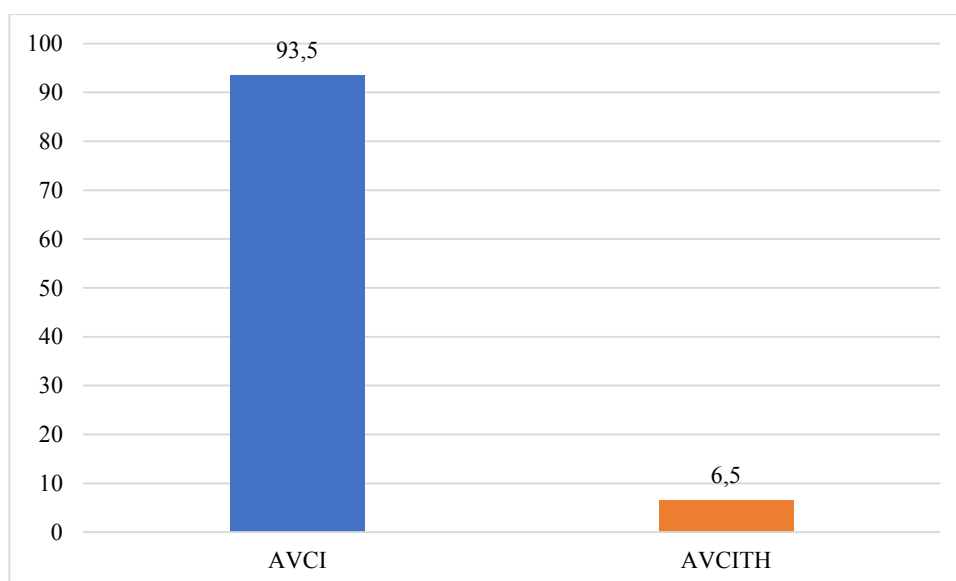
De asemenea, se remarcă și curba cazurilor AVCI la copii de diferite vârste, observându-se o scădere a cazurilor de boală odată cu creșterea copilului, ceea ce se asociază cu maturizarea SNC (figura 3.9).



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

Fig. 3.9. Curba cazurilor AVCI la copii în funcție de vârstă, în lotul total de studiu (%)

Structura AVCI la copiii cercetați în funcție de evoluție și forma clinică este următoarea: AVCI necomplicat – 477 (93,5%; 95%ÎI [92,41-94,59]) și AVCITH – 33 (6,5%; 95%ÎI [5,41-7,59]) (Fig. 3.10). La unii copii, AVCI pe parcursul bolii în evoluție s-a complicat prin focare cu transformare hemoragică a focarului ischemic. Acești copii n-au fost excluși din studiu, deoarece debutul bolii a fost inițial cu aspect ischemic.



Notă. AVCI – accident vascular cerebral ischemic, AVCITH – accident vascular cerebral ischemic cu transformare hemoragică.

Fig. 3.10. Tipurile de AVC la copiii investigați în funcție de evoluție și de forma clinică (%)

S-a constatat că în structura AVCI la copiii incluși în studiu, în funcție de sex, predomină băieții – 317 (62,2%; 95% ÎI [57,9-66,4]), în comparație cu fetele – 193 (37,8; 95% ÎI [33,6-42,1]). Astfel, o vulnerabilitate înaltă pentru AVCI se întâlnește cu predominanță la sexul masculin.

Având în vedere caracteristica preponderent rurală a Republicii Moldova, majoritatea copiilor sunt originari din zona rurală – 307 (60,2%; 95% ÎI [55,9-64,4]) cazuri, acest fapt fiind relaționat, posibil, cu riscurile mari în această categorie a populației.

Referitor la numărul de copii în familie, s-a constatat că cel mai frecvent familiile incluse în studiu au doar câte un copil – 319 (62,5%; 95% ÎI [58,3-66,7]) cazuri. Următoarea categorie numerică de copii: câte doi copii în familie – 100 (19,6%; 95% ÎI [16,2-23,1]) cazuri, câte trei copii – 43 (8,4%; 95% ÎI [6,0-10,8]) cazuri etc. Datele prezentate au o diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2=52,385$; $gl=3$; $p<0,001$), (tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. **Repartizarea numărului de copii în familiile copiilor incluși în studiu, abs., %**

	Abs.	P, %	95% ÎI
1 copil	319	62,5	58,3-66,7
2 copii	100	19,6	16,2-23,1
3 copii	43	8,4	6,0-10,8
≥ 4 copii	48	9,4	6,9-11,9

Printre familiile cu mai mulți copii, sunt cazuri de prezență a altor copii cu diverse boli – 7 (1,4%; 95% ÎI [0,4-2,4]) cazuri. Maladiile întâlnite sunt: PC, boli genetice, MC cord, MC creier, scleroza tuberoasă și încă un caz de AVC.

Condițiile de trai ale familiilor incluse în studiu sunt caracterizate predominant ca fiind *bune* – 200 (39,2%; 95% ÎI [35,0-43,5]) sau *satisfăcătoare* – 217 (42,5%; 95% ÎI [38,3-46,8]) cazuri. Printre acestea există însă și familii care locuiesc în condiții *nefavorabile* – 35 (6,9%; 95% ÎI [4,7-9,1]) cazuri (figura 3.11).

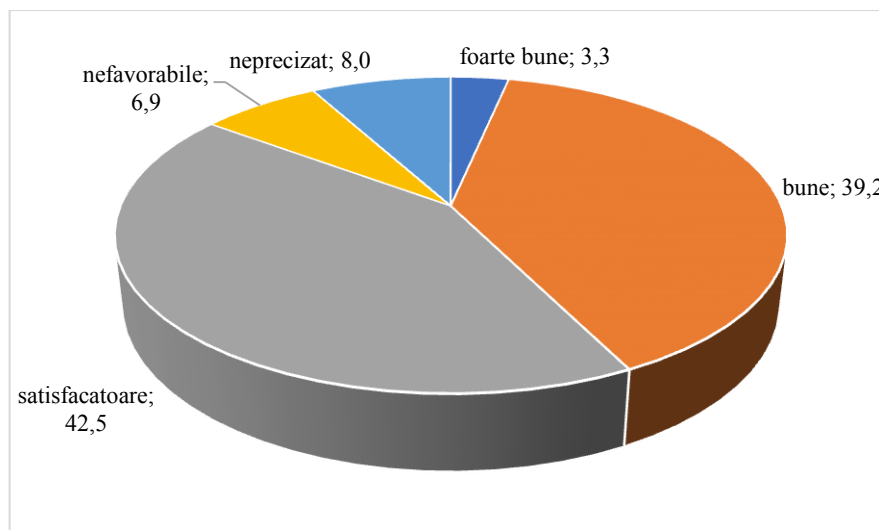


Fig. 3.11. Structura condițiilor de trai ale familiilor copiilor incluși în studiu (%)

Potrivit datelor lui Kirton A., deVeber G., AVCI perinatal cel mai des apare pe fundalul următoarelor cauze etiologice: neuroinfecții, malformații congenitale de cord, hiperhomocisteinemie, deshidratare, tulburări de coagulare etc. [44, p. 3266]. Ocluzia arterei cerebrale medii este o cauză frecventă a AVCI, care apare în contextul unor neuroinfecții ce determină arteriopatii inflamatorii fără componentă trombotică. Aceasta mai rar se întâlnește în bazinul arterei carotide interne și al arterelor cerebrale anterioare și celei posterioare. De asemenea, este posibilă afectarea câtorva artere ca rezultat al meningitei, emboliei, trombofiliei, arteriopatiilor, degradării unui tromb mare în câțiva mici. Trombofilia primară, cauzată de mutații ale genelor sistemului hemostatic, reprezintă un factor de risc major pentru AVCI în 10-50% din cazuri la pacienții cu vârsta sub 18 ani din populația de rasă europeană [175, p. 289; 265, p. S110]. Una sau mai multe stări protrombotice au fost identificate la un număr de la 20% până la 50% din copiii care au prezentat AVCI [266, p. 652]. Principalele mutații asociate cu stări protrombotice sunt prezente în factorul V Leiden, protrombină G20210A, metilentetrahidrolat reductază (MTHFR; C677 T și A1298 C), proteina C, proteina S, antitrombină și lipoproteină (a). Majoritatea experților în AVC consideră că coagulopatia reprezintă un potențial factor de risc pentru un AVC care funcționează, de regulă, în combinație cu alți factori, în loc să fie un mecanism causal independent. Astfel, este rezonabil să se depisteze stările protrombotice la pacienții cu alte stări concomitente relevante pentru AVC. Trebuie să fie luată în considerare homocisteina în cazul în care este înaltă, de asemenea o dieta specifică sau suplimentarea cu folat, vitamina B6 sau vitamina B12, chiar și la femeile gravide. În general, pacienții cu tendință protrombotică trebuie să fie direcționați la consultația hematologului.

Analiza anamnezei obstetricale denotă prezența unei evoluții nesatisfăcătoare a sarcinii în mai mult de jumătate din cazuri. Vârsta părinților la nașterea copilului este un factor ce ar trebui să influențeze conștientizarea de către părinți a responsabilității față de copil. Unul dintre factorii de risc în apariția patologiilor perinatale îl reprezintă vârsta maternă, îndeosebi de până la 18 ani și cea care depășește 30 de ani. Majoritatea – 434 (85,1%; 95% ÎI [82,0-88,2]) – mamelor copiilor afectați de AVCI aveau vârsta în intervalul de 18-35 de ani și, fiind cu preponderență din grupa de vârstă 25-35 de ani – 256 (50,2%; 95% ÎI [45,9-54,5]) cazuri. Repartizarea mamelor în funcție de vârstă și lotul de studiu, precum și diferența statistică, au fost analizate minuțios (tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Repartizarea mamelor copiilor incluși în studiu în funcție de grupa de vârstă (abs., %)

Vârsta mamelor copiilor incluși în studiu	Abs.	P, %	95% ÎI
<18 ani	5	1,0	0,1-1,8
18-25 ani	178	34,9	30,8-39,0
25-35 ani	256	50,2	45,9-54,5
>35 ani	45	8,8	6,4-11,3
Neprecizată	26	5,1	3,2-7,0

Vârsta taților copiilor afectați de AVCI, de asemenea, în majoritatea cazurilor se încadrează în intervalul de vârstă 18-35 de ani – 380 (74,5%; 95% ÎI [70,7-78,3]) cazuri. La fel ca și mamele, aproximativ jumătate dintre tați, la nașterea copilului cu AVCI, au făcut parte din grupa de vârstă 25-35 de ani – 290 (56,9%; 95% ÎI [52,6-61,2]), (tabelul 3.5). Repartizarea în funcție de vârsta tatălui a stabilit că în studiu 483 (94,7%, 95% ÎI [93,71-95,69]) copii au fost din familii complete. O parte din copii au crescut în familii cu mame solitare – 27 (5,3%, 95% ÎI [4,31-6,29]) cazuri.

Tabelul 3.5. Repartizarea taților copiilor incluși în studiu în funcție de grupa de vârstă (abs., %)

Vârsta taților	Abs.	P, %	95% ÎI
<18 ani	3	0,6	0,0-1,3
18-25 ani	90	17,6	14,3-21,0
25-35 ani	290	56,9	52,6-61,2
>35 ani	87	17,1	13,8-20,3
Neprecizată	13	2,5	1,2-3,9

Unii părinți ai copiilor din cercetarea actuală sunt supuși acțiunii unor factori nocivi. Acestor factori au fost supuși atât mamele, cât și tații copiilor care au suportat AVCI. Un răspuns pozitiv în această privință a fost obținut de la 25 (4,9%; 95% ÎI [3,0-6,8]) mame și 178 (34,9%; 95% ÎI [30,8-39,0]) de tați incluși în studiu.

Se poate constata că tații sunt supuși într-o măsură mai mare factorilor nocivi și că există o diferență statistic semnificativă în acest sens (tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Prezența factorilor nocivi la părinții copiilor incluși în studiu (abs., %)

	Lotul de studiu (n=510)			p
	Abs.	P, %	95% ÎI	
Mame	25	4,9	3,0-6,8	$\chi^2=54,7$; gl=1; p<0,001
Tați	178	34,9	30,8-39,0	

Factorii nocivi determinați la părinții care au fost supuși acțiunii acestora sunt: fumatul, consumul de alcool, de droguri, de medicamente. Mamele au menționat fumatul în 12 (2,4%; 95% ÎI [9,2-14,8]) cazuri, consumul de medicamente în 7 (1,4%; 95% ÎI [0,4-2,4]), consumul de alcool în 5 (1,0%; 95% ÎI [0,1-1,8]) cazuri, consumul de droguri în 2 (0,4%; 95% ÎI [0,0-0,9]) cazuri în lotul general de studiu. Fumatul a fost unul dintre cei mai frecvenți factori întâlniți la mamele cu factori de risc (48%).

După cum a fost menționat anterior, tații sunt supuși acțiunii factorilor nocivi într-o măsură mai mare decât mamele. Fumează 180 (35,3%; 95% ÎI [31,1-39,4]) din tații copiilor cu AVC, consumă alcool 12 (2,4%; 95% ÎI [1,0-3,7]) tați, consumă droguri 2 (0,4%; 95% ÎI [0,0-0,9]), medicamente – 1 (0,2%; 95% ÎI [0,0-0,6]) tată. Aceste date au constituit fundamentul pentru sintetizarea unor informații cu privire la ratele părinților în funcție de factorii nocivi la care au fost supuși (figura 3.12).

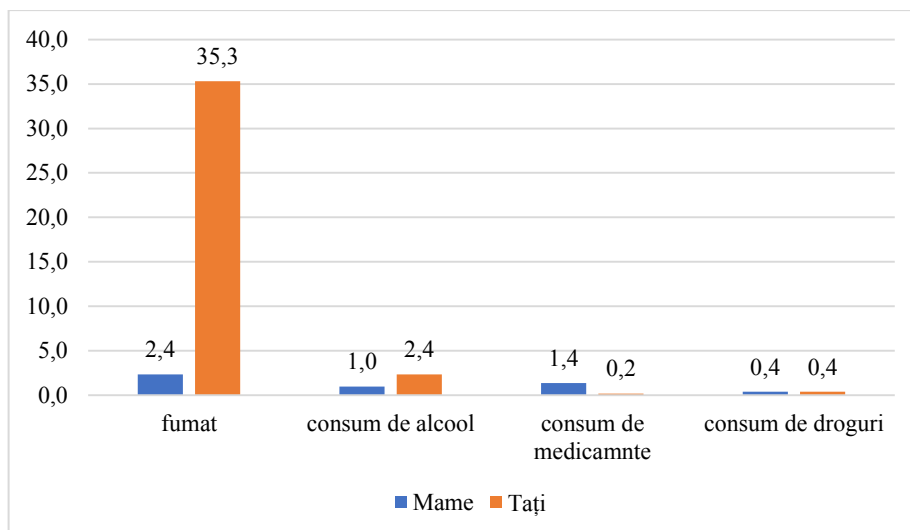
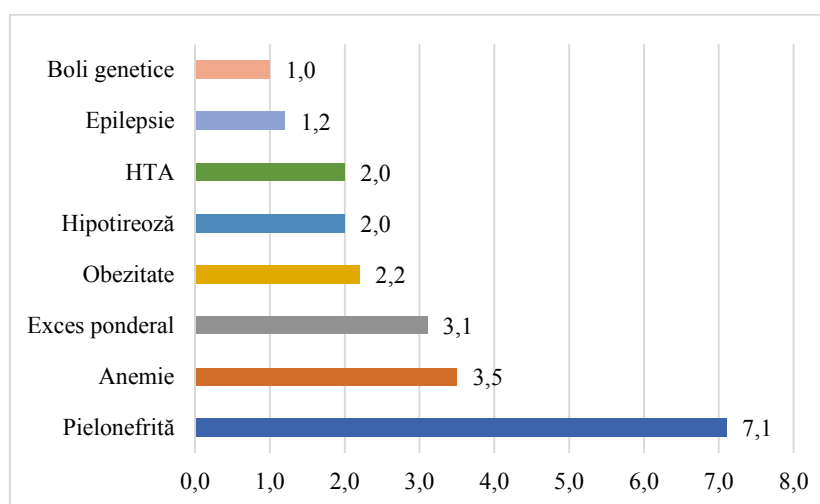


Fig. 3.12. Ratele prezenței factorilor nocivi la părinții copiilor incluși în studiu (%)

După cum putem observa din datele prezentate anterior, există diferențe statistic veridice între prezența factorilor nocivi la mamele și la tații copiilor cu AVCI incluși în studiu.

În ceea ce privește starea de sănătate a mamei, s-au declarat sănătoase 415 (81,4%; 95% ÎI [78,0-84,8]) femei. Cea mai frecventă problemă de sănătate a fost pielonefrita – 36 (7,1%; 95% ÎI [4,9-9,3]) cazuri, urmată de anemie – 18 (3,5%; 95% ÎI [1,9-5,1]) cazuri. Pe locul trei se află excesul ponderal – 16 (57,4%; 95% ÎI [1,6-4,7]) cazuri. Alte patologii relativ frecvent întâlnite sunt: obezitatea, hipotireoză și hipertensiunea arterială (figura 3.13).



Notă. HTA – hipertensiune arterială.

Fig. 3.13. Frecvența maladiilor care afectează starea de sănătate a mamelor copiilor incluși în studiu (%)

Spre deosebire de mamele luate în studiu, s-au declarat sănătoși 487 (95,5%; 95% ÎI [93,7-97,3]) dintre tați. Structura comorbidităților la tații copiilor cercetați este diferită de cea a mamelor, pe prim plan fiind excesul ponderal – 13 (2,5%; 95% ÎI [1,0-3,7]) cazuri. Următoarea maladie în funcție de frecvență este hipertensiunea arterială – 10 (2,0%; 95% ÎI [0,6-2,9]) cazuri. Deși mai rar întâlnită la bărbați, hipotireoza este pe locul trei în topul comorbidităților menționate de tații copiilor cu AVCI – 8 (1,6%; 95% ÎI [0,4-2,4]) cazuri (figura 3.14.). Alte patologii depistate în timpul completării chestionarului sunt cazuri unice, cu interval de încredere ce nu confirmă veridicitatea lor statistică.

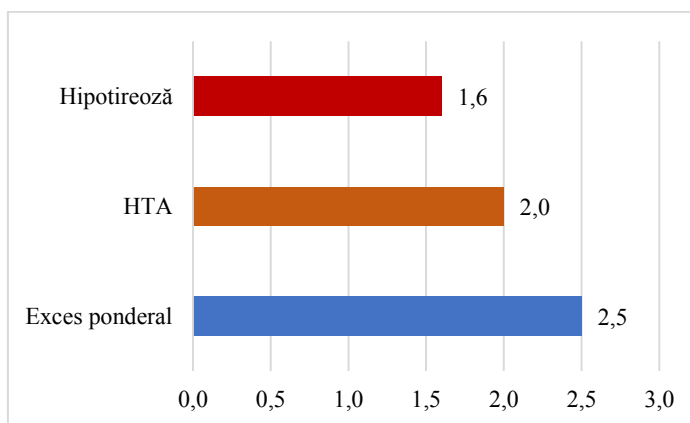


Fig. 3.14. Frecvența bolilor care afectează starea de sănătate a taților copiilor incluși în studiu (%)

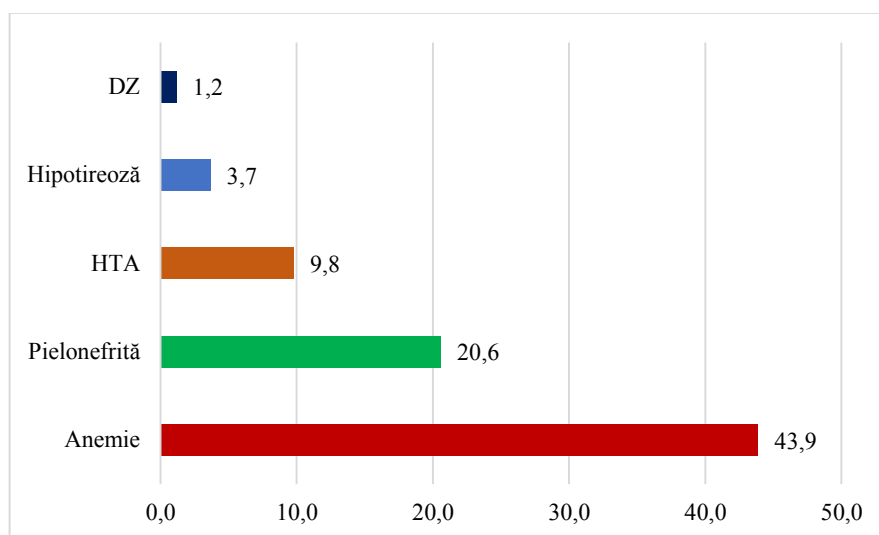
Conform datelor din literatura de specialitate, anumite antecedente prenatale pot influența dezvoltarea unor patologii la făt și, respectiv, la nou-născut, inclusiv AVCI. În studiul prezent, antecedente prenatale au fost înregistrate în 141 (27,65%, 95% ÎI [25,62-29,58]) cazuri (tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Prezența antecedentelor prenatale (abs., %)

Cauze prenatale	Abs.	P, %	95% ÎI
Avorturi medicale	49	9,6	7,1-12,2
Avorturi spontane	45	8,8	6,4-11,3
Infertilitate și tratamentul infertilității	72	14,1	12,56-15,64
Tabagism	23	4,5	2,7-6,3
Sarcini stagnate în evoluție	11	2,2	0,9-3,4
Afecțiuni genetice în familie	7	1,4	0,4-2,4
Afecțiuni protrombotice	4	0,8	0,0-1,5
Substanțe chimice și munca cu acestea	4	0,8	0,0-1,5
Consangvinitate	1	0,2	0,0-0,6
Alcoolism	1	0,2	0,0-0,6

Analizând intervalele de încredere de 95% ale antecedentelor prenatale, se poate constata că o valoare semnificativă statistic au următorii factori: afecțiunile genetice în familie, avorturile medicale și cele spontane în anamneză, sarcinile anterioare stagnante, tabagismul, substanțele chimice și munca cu acestea.

În cadrul cercetării curente am evaluat și bolile asociate la mamă în timpul sarcinii. Cea mai frecventă patologie întâlnită a fost anemia – 224 (43,9%; 95% ÎI [39,6-48,2]) cazuri. Fenomenul depistat este foarte îngrijorător, deoarece ne vorbește despre faptul că femeile nu au fost pregătite preconcepțional și, posibil, nu au avut o conduită a sarcinii la un nivel satisfăcător și în corespundere cu protocoalele naționale în vigoare. Pielonefrita, care a înregistrat cote înalte și în perioada pregestațională, este pe locul doi în lista maladiilor din timpul sarcinii – 105 (20,6%; 95% ÎI [17,1-24,1]) cazuri. Hipertensiunea arterială, care este un semn nefavorabil în timpul sarcinii, deoarece poate fi o manifestare a preeclampsiei sau a eclampsiei, aceasta fiind periculoasă atât pentru mamă, cât și pentru făt, a fost diagnosticată la 50 (9,8%; 95% ÎI [7,2-12,4]) gravide. Într-o proporție mai mică a fost înregistrată hipotireoza, care este o continuitate a afecțiunii preexistente sarcinii – 19 (3,7%; 95% ÎI [2,1-5,4]) cazuri, și diabetul zaharat – 6 (1,2%; 95% ÎI [0,2-2,1]) cazuri (figura 3.15). Alte maladii decât cele enumerate au fost înregistrate în cazuri unice și nu prezintă veridicitate statistică.



Notă. DZ – diabet zaharat, HTA – hipertensiune arterială.

Fig. 3.15. Frecvența bolilor asociate în timpul sarcinii la mamele copiilor incluși în studiu (%)

Din lotul general de studiu, doar o treime dintre gravide au avut o evoluție fiziologică a sarcinii – 162 (31,8%; 95% ÎI [27,7-35,8]) cazuri. Analizând complexitatea de elemente

patologice, s-a stabilit că, în medie, fiecărei gravide îi revin 2,4 elemente ce determină o evoluție patologică a sarcinii. Acest fenomen poate fi atribuit factorilor de risc pentru dezvoltarea AVC la copil. Elementele și frecvența lor în evoluția patologică a sarcinii sunt analizate detaliat în cadrul studiului (tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Frecvența elementelor de evoluție patologică a sarcinii (abs., %)

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

În structura patologiei placentei, uneori asociată cu multiple tipuri de afectare (de exemplu, maturare tardivă și formațiuni chistice), care a constituit 21 (14,6%) cazuri, cel mai frecvent s-a întâlnit maturarea tardivă cu 45 (31,3%) cazuri sau maturarea timpurie a placentei cu 41 (28,5%) cazuri, formațiuni chistice în 36 (25%) cazuri, placenta praevia în 28 (19,4%) și atașamentul jos în 15 (10,4%) cazuri.

Infecțiile intrauterine determinate în loturile de studiu au inclus preponderent infecția cu herpes simplex de tipul I (HS tip I) în 55 (10,8%; 95% ÎI [9,43-12,17]) cazuri și citomegalovirusul (CMV) în 18 (3,5%; 95% ÎI [2,68-4,32]) cazuri în lotul general de studiu.

Antecedentele perinatale pot condiționa apariția consecințelor directe la copil prin dezvoltarea AVC la acesta. În cadrul studiului actual, copiii au fost supuși acțiunii diferitor antecedente perinatale cu o frecvență înaltă. Astfel, unui copil îi revin aproximativ 1,3-1,4 antecedente: în lotul retrospectiv – 1,2 antecedente, iar în lotul prospectiv – 1,5 antecedente. Prin urmare, unii copii au fost supuși mai multor factori de risc perinatali. Deoarece fiecare dintre acești factori are un impact major, se analizează frecvența fiecărui factor de antecedente perinatale identificat (tabelul 3.9). Cele mai frecvente cauze ce au condus la apariția AVCI la n.n. au fost cele care au determinat hipoxie cerebrală, printre care menționăm: ruptura prematură a membranelor, hipoxia intrauterină, dereglările ritmului cardiac fetal, circulația fetală persistentă și terapia de oxigenare membranală, circulația de cordon ombilical și patologia acestuia, asfixia n.n., policitemia n.n.

Tipul de prezentare a fătului la naștere, catalogat ca antecedent perinatal, de asemenea poate influența dezvoltarea unui AVCI. Per total, în cazurile în care a fost cunoscută prezentarea fătului la naștere, au fost înregistrate 432 (84,7%; 95% ÎI [83,11-86,29]) prezentări craniene, care sunt considerate cele mai favorabile, prezentări pelviene în 63 (12,4%; 95% ÎI [10,94-13,86]) cazuri și alte tipuri de prezentări în 15 (2,9%; 95% ÎI [2,15-3,65]) cazuri (figura 3.16).

Tabelul 3.9. Frecvența antecedentelor perinatale în lotul de studiu (abs., %)

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

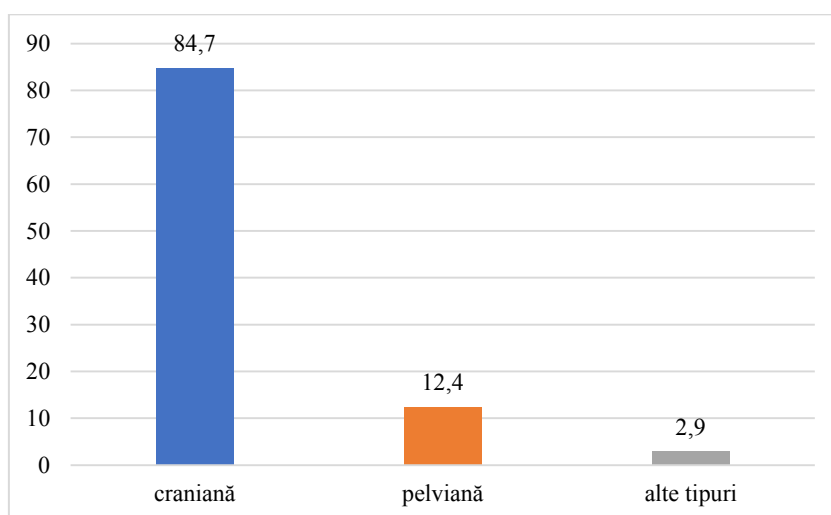


Fig. 3.16. Ratele prezentării fătului la naștere (%)

Au născut fără intervenții obstetricale suplimentare 378 (74,1%; 95% ÎI [70,3-77,9]) de femei, în celelalte cazuri au fost necesare diferite tipuri de intervenție, cea mai frecventă fiind operația cezariană – 62 (12,2%; 95% ÎI [9,3-15,0]) cazuri, urmată de utilizarea extractorului cu vacuum – 41 (8,0%; 95% ÎI [5,7-10,4]) cazuri (figura 3.17).

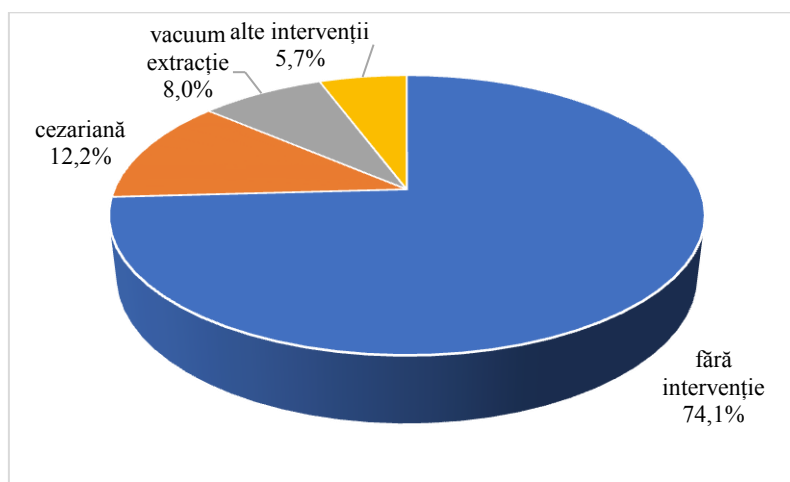


Fig. 3.17. Structura intervențiilor obstetricale la naștere (%)

Scorul Apgar înregistrat îndată la naștere, ce reflectă starea de sănătate a n.n. sau gradul de suferință a acestuia, s-a încadrat în intervalul de 4-7 puncte în 1/3 cazuri – 161 (31,6%; 95% ÎI [27,5-35,6]) copii, altă treime este reprezentată de scorul 7-8 puncte – 193 (37,8%; 95% ÎI [33,6-42,1]) copii (tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. **Frecvența valorilor scorului Apgar imediat după naștere la copiii incluși în studiu (abs., %)**

Valori scor Apgar	Abs.	P, %	95% ÎI
0-3 puncte	48	9,4	6,9-11,9
4-7 puncte	161	31,6	27,5-35,6
7-8 puncte	193	37,8	33,6-42,1
9-10 puncte	5	1,0	0,1-1,8
Neprecizat	103	20,2	16,7-23,7

La 5 minute după naștere, scorul Apgar s-a îmbunătățit, ajungând la 7-8 puncte la jumătate din copiii incluși în studiu – 265 (52,0%; 95% ÎI [47,6-56,3]) cazuri (tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. **Frecvența valorilor scorului Apgar la 5 minute după naștere la copiii incluși în studiu (abs., %)**

Valori scor Apgar	Abs.	P, %	95% ÎI
0-3 puncte	9	1,8	0,6-2,9
4-7 puncte	81	15,9	12,7-19,1
7-8 puncte	265	52,0	47,6-56,3
9-10 puncte	50	9,8	7,2-12,4
Neprecizat	105	20,6	17,1-24,1

Evaluarea în dinamică a valorilor scorului Apgar ne permite să rezumăm că valorile respective s-au îmbunătățit semnificativ din punct de vedere statistic ($\chi^2=101,0$; $gl=4$; $p>0,001$) la 5 minute după naștere (figura 3.18).

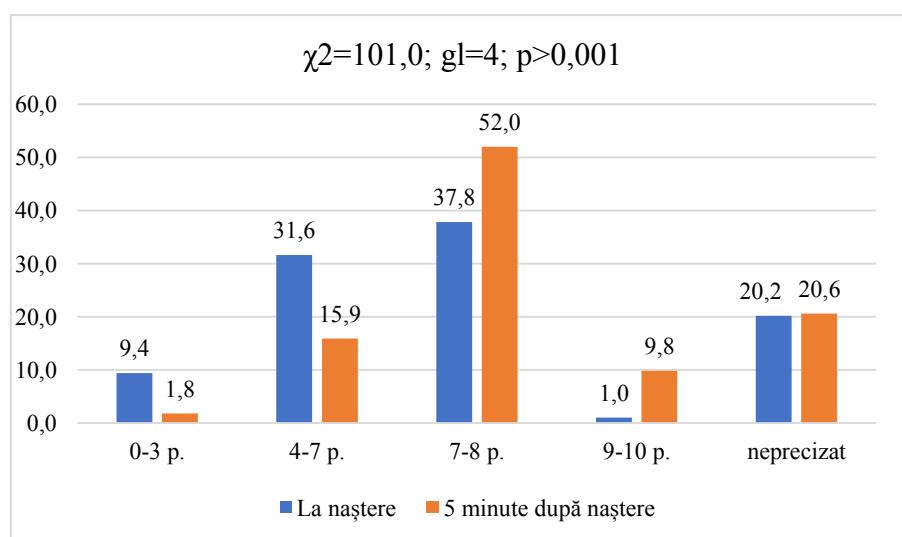


Fig. 3.18. **Evoluția în dinamică a valorilor scorului Apgar la naștere și la 5 minute după naștere (%)**

Din lotul total de copii cu AVCI, 332 (65,1%, 95% ÎI [62,99-67,21]) au avut la naștere hipoxie de diferit grad. A prevalat hipoxia de gradul II – 188 (36,86%; 95% ÎI [34,76-39,04]) cazuri din lotul total de studiu sau 56,62% (95% ÎI [53,88-59,32]) din cei cu hipoxie. Cea de gradul III s-a întâlnit în 79 (15,49% (95% ÎI [13,9-17,1]) cazuri, 23,79% (95% ÎI [21,46-26,14]) din contul celor cu hipoxie (figura 3.19).

Devine evident faptul că hipoxia deseori este responsabilă de apariția AVCI, astfel că cea de grad mediu-sever sau sever a fost confirmată în majoritatea cazurilor de AVCI la copiii nou-născuți, ceea ce demonstrează necesitatea efectuării măsurilor de profilaxie și de tratament preventiv la acest lot de copii pentru a reduce numărul de accidente vasculare. Totodată, copiii născuți cu un grad de hipoxie și cei cu presupunere de AVC trebuie să fie monitorizați în dinamica creșterii și evaluați cu scop de recunoaștere a bolii și de administrare a unui tratament timpuriu.

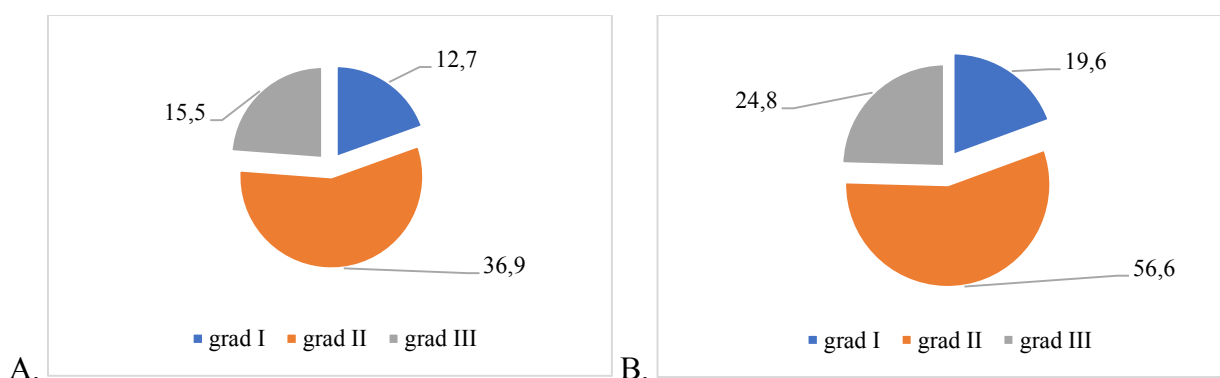


Fig. 3.19. Structura hipoxiei la naștere în funcție de gradul de severitate în lotul total de studiu (A) și în lotul de copii născuți cu hipoxie (B), %

O altă afecțiune care poate fi atribuită la antecedentele postnatale responsabile de apariția AVC este trauma la naștere. Aceasta a fost suportată de 15 (2,9%; 95% ÎI [1,4-4,4]) copii.

Parametrii antropometrici la naștere pot reflecta starea de sănătate a nou-născutului și eventualele riscuri ce pot influența patologia preexistentă caracteristică acestei perioade a copilăriei. Greutatea medie a copiilor incluși în studiu a constituit $3257,1 \pm 33,26$ (95% ÎI [3193,1-3321,2]) grame, cu cea mai mică valoare de 860,0 g și cea maximă de 5300,0 g (figura 3.20). Retard de creștere intrauterină au avut 68 (13,3%; 95% ÎI [11,79-14,81]) copii, supraponderalitate – 6 (1,18%; 95% ÎI [0,72-1,68]) copii.

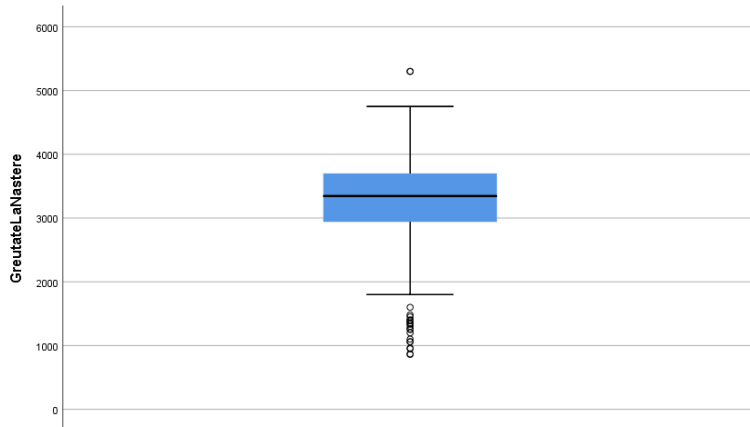


Fig. 3.20. Valoarea medie a greutății la naștere a copiilor incluși în studiu (grame)

Luând în considerare faptul că în studiu au fost incluși copii cu o problemă de sănătate, și anume AVCI, este important să urmărim dinamica parametrilor antropometrici pe parcursul primului an de viață și la momentul adresării. Astfel, s-a stabilit că la vârsta de nouă luni greutatea copiilor din lotul general a crescut de 2,7 ori, ajungând în medie la $8771,4 \pm 362,34$ g (figura 3.21).

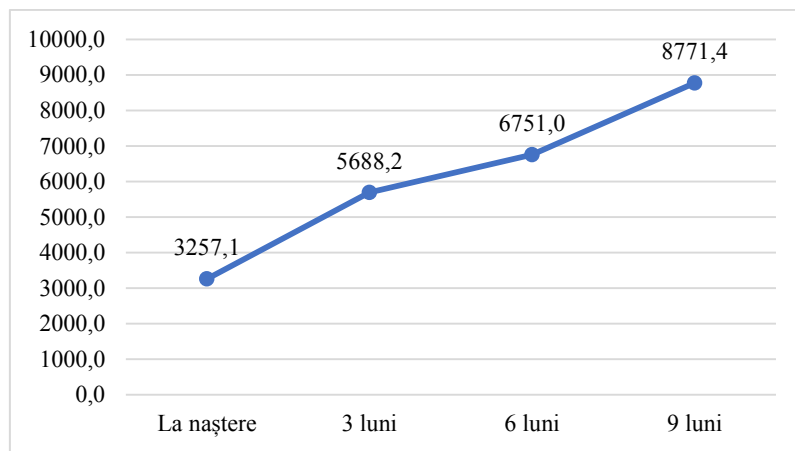


Fig. 3.21. Dinamica valorii medii a greutății copiilor incluși în studiu pe parcursul primului an de viață (grame)

La adresarea pentru probleme de sănătate, greutatea medie a copiilor a constituit $5952,7 \pm 407,35$ g. Deci, copiii care sufereau de AVCI prezentau reținere de creștere a greutății corporale.

Talia copiilor la naștere a constituit $50,4 \pm 0,23$ (95% ÎI [50,0-50,9]) cm, cu cea mai mică valoare de 30,0 cm și cea maximă de 59,0 cm (figura 3.22).

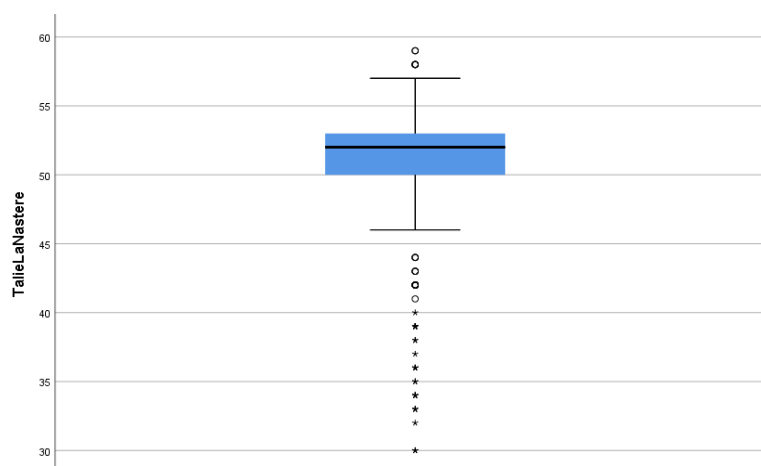


Fig. 3.22. Valorile medii ale taliei la naștere a copiilor incluși în studiu (centimetri)

În ce privește dinamica taliei copiilor cu AVC, aceasta a înregistrat o creștere de 1,4 ori, ajungând la 12 luni la valoarea medie de $76,4 \pm 0,68$ cm. La momentul adresării, la fel ca și la măsurătoarea greutății, copii cu AVCI aveau în medie $78,3 \pm 1,44$ cm.

Perimetrul craniului la naștere a fost de $34,0 \pm 0,12$ (95% ÎI [33,7-34,2]) cm, cu valoarea minimă de 22,0 cm și cea maximă de 52,0 cm (figura 3.23).

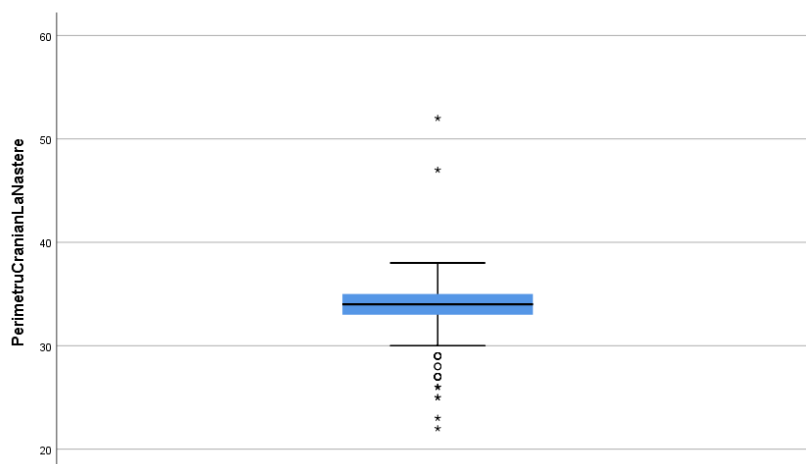


Fig. 3.23. Valorile medii ale perimetrului craniului la naștere la copiii incluși în studiu (centimetri)

Perimetrul craniului la copiii cu AVCI luați în studiu a evoluat în mod similar, denotând o creștere de 1,3 până la $44,2 \pm 0,86$ cm (figura 3.24).

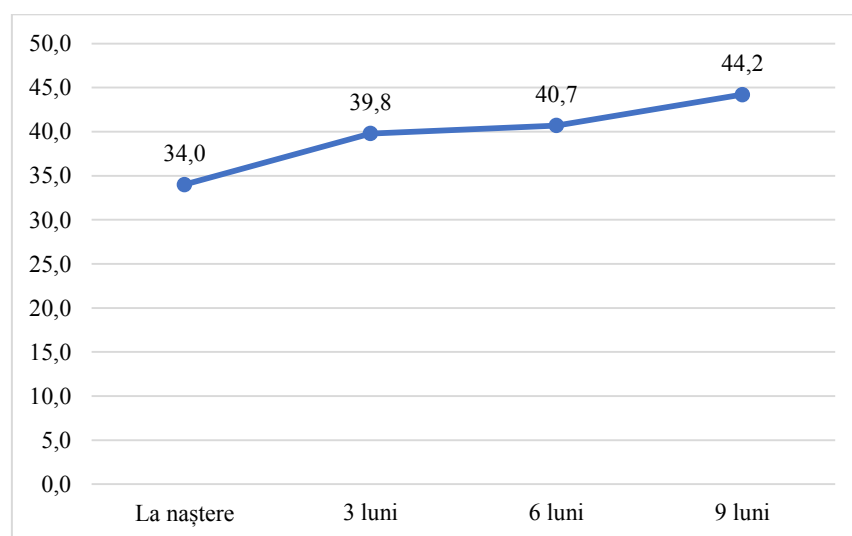


Fig. 3.24. Dinamica perimetrului craniului copiilor incluși în studiu, primul an de viață (centimetri)

Rezultatele obținute referitor la datele antropometrice ale copiilor cu AVCI evidențiază valori medii normale, cu o dezvoltare corespunzătoare la vârsta de nou-născut, însă cu o afectare a acestor parametri, în special a greutateii corporale și a perimetrului cranian, la vârsta de nouă luni, ceea ce relaționează cu afectarea neurodezvoltării.

Diagnosticarea unui AVCI în perioada de n.n. este un proces destul de complicat. Până la confirmarea acestei boli se presupun mai multe probleme de sănătate. De aceea, este important să se efectueze un diagnostic diferențial de certitudine. Copiii incluși în studiu au fost evaluați pentru mai multe диагноze, deseori asociate. Astfel, per total, fiecărui copil îi revin 3,4 диагноze. La naștere cel mai frecvent a fost specificat diagnosticul de tulburări de tonus muscular – 288 (56,5%; 95% ÎI [47,1-65,8]) cazuri, urmat de ischemia cerebrală neonatală cu 94 (18,4%; 95% ÎI [16,68-20,12]) și leziunea cerebrală hipoxică sau anoxică cu 274 (53,7%; 95% ÎI [44,3-63,1]) cazuri, alte диагноze s-au întâlnit cu o frecvență mai rară (tabelul 3.12).

Diagnosticul de AVCI a fost confirmat la naștere în doar 18,8% cazuri în lotul total de studiu sau în 26% cazuri la cei cu AVCIN. În restul cazurilor (74%), diagnosticul a fost confirmat mai târziu, spre finele perioadei de nou-născut, la copiii cu manifestări clinice obscure și cu диагноze confuze, în baza rezultatelor examenelor imagistice efectuate, tratamentul în aceste cazuri fiind unul întârziat. Astfel, copiii nou-născuți prezentau mai multe semne de afectare cerebrală, sugestive nu numai pentru diagnosticul de AVCI, ci și pentru alte boli. În plus, unele din stările confirmate la naștere au condiționat dezvoltarea AVCI în perioada postnatală.

Tabelul 3.12. Frecvența diagnozelor puse în discuție la naștere în lotul de studiu (abs., %)

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

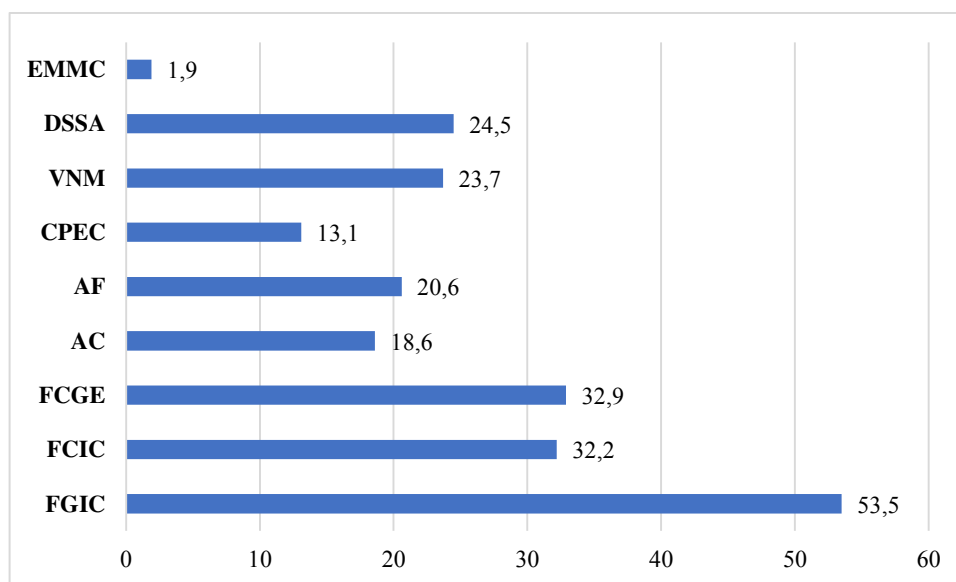
Unele diagnoze suspectate la naștere au exprimat gradul de suferință a SNC, fiind asociate cu gradul de severitate sau cu manifestările clinice. Leziunea cerebrală a fost caracterizată prin două tipuri de afectare – *hipoxică* și *anoxică*, prima fiind predominantă, cu manifestare din perioada intrauterină (tabelul 3.12). La pacienții care au suportat diverse tipuri de leziune cerebrală a fost presupus riscul de a face un AVCI. Aproape jumătate dintre copiii cu afectare hipoxică de gradele II și III au suportat un AVCI neonatal.

Cu scop de diagnostic, toți copiii nou-născuți incluși în studiu au fost examinați prin neurosonografie. În doar 4 (1,1%; 95% ÎI [0,55-1,65]) cazuri examenul neurosonografic a avut un aspect normal. Cel mai frecvent au fost identificate ecodensități periventriculare – 219 (60,5%; 95% ÎI [57,93-63,07]), stază periventriculară – 139 (38,4%; 95% ÎI [35,84-40,96]), ecodensități periventriculare – 139 (38,4%; 95% ÎI [35,84-40,96]), formațiuni chistice – 116 (32%; 95% ÎI [29,55-34,45]) cazuri. Calcinatele, care indică o suferință intrauterină, identificate la naștere au avut, la fel, preponderent o localizare periventriculară – 20 de cazuri. Frecvența modificărilor depistate la examenul neurosonografic la naștere la copiii n.n. diagnosticați cu AVCIN este prezentată în tabelul 3.13.

Tabelul 3.13. **Frecvența modificărilor depistate la examenul prin neurosonografie la naștere la n.n. incluși în studiu (abs., %)**

Manifestări neurosonografice	Abs.	P, %	95% ÎI
Aspect normal	4	1,1	0,55-1,65
Stază periventriculară	139	38,4	35,84-40,96
Ecodensități periventriculare	219	60,5	57,93-63,07
grad moderat	171	78,1	75,3-80,9
grad avansat	48	22	19,1-24,7
Formațiuni chistice periventriculare	116	32	29,55-34,45
Ventricule laterale dilatate	62	17,1	15,12-19,08
Calcinat periventriculare	20	5,5	4,3-6,7

Asocierea AVCI cu alte patologii diagnosticate la copii este descrisă în literatura de specialitate. Aceste comorbidități deseori determină severitatea AVCI și rezultatele neurologice la distanță. Astfel, pentru confirmarea AVCI și depistarea unor patologii cerebrale asociate AVCI sau a consecințelor acestuia, copiii din studiul realizat au fost supuși examenului prin imagistică cerebrală (CT și/sau RMN cerebrală). Rezultatele obținute demonstrează prezența la copiii care au suportat AVCI a unor modificări exprimate prin focare gliotice intracerebrale de variate dimensiuni (de la milimetrice la centimetrice) – 273 (53,5%; 95% ÎI [51,29-55,71]) cazuri, formațiuni chistice intracerebrale cu diverse localizări – 164 (32,2%; 95% ÎI [30,13-34,27]), formațiuni chistice glioependimare – 168 (32,9; 95% ÎI [30,82-34,98]), atrofie corticală – 95 (18,6%; 95% ÎI [16,88-20,32]), atrofie în regiunea frontală – 105 (20,6%; 95% ÎI [18,81-22,39]) cazuri etc. (figura 3.26).

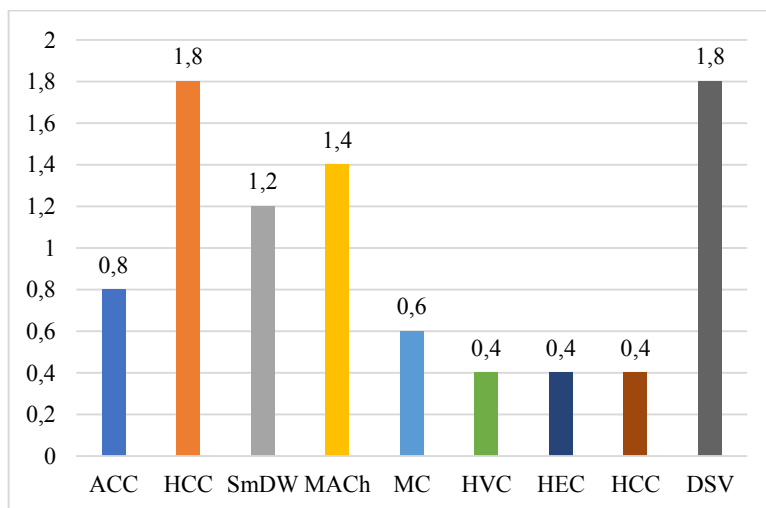


Notă. EMMC – encefalomalacie multichistică, DSSA – dilatarea spațiului subarahnoidian, VNM – ventriculomegalie, CPEC – cavități pencefalice, AF – atrofie frontală, AC – atrofie corticală, FCGE – formațiuni chistice glioependimare, FCGE – formațiuni chistice intracerebrale, FGIC – focare gliotice intracerebrale.

Fig. 3.26. **Modificări imagistice evolutive depistate la copiii care au suportat AVCI (%)**

Modificările elucidate în figura 3.26 sunt rezultatul AVCI suportat, precum și focare gliotice intracerebrale, formațiuni chistice intracerebrale și glioependimare. Totodată, modificările de tipul atrofie corticală sau frontală, dilatarea sistemului ventricular și celui subarahnoidian, cavități porencefalice, encefalomalacie multichistică, sunt rezultatul leziunilor hipoxic-ischemice suportate în perioada perinatală. Cu toate acestea, encefalomalacia multichistică și porencefalia pot apărea și ca rezultat al acțiunii combinate a factorului hipoxic-ischemic cu cel vascular, uneori și cu cel infecțios.

De asemenea, examinările prin imagistică cerebrală au identificat prezența anomaliilor de dezvoltare a creierului la 44 (8,6%; 95% ÎI [7,36-9,84]) de copii incluși în studiu. Printre acestea pot fi enumerate: agenezia 4 (9%) sau hipogenezia corpului calos – 9 (20,5%) cazuri, sindromul Dandy-Walker – 6 (13,6%) cazuri, malformația Arnold Chiari – 7 (16%), microcefalia congenitală – 3 (6,8%), malformații ale cerebelului – 4 (9%) cazuri, exprimate prin hipogenezia simplă a vermisului în 2 (50%) cazuri sau hipogenezia emisferelor cerebeloase alte în 2 (50%) cazuri, hidrocefalie congenitală – 2 (4,6%) cazuri, dilatarea intrauterină a sistemului ventricular – 9 (20,5%) cazuri (figura 3.27). Malformațiile creierului deseori pot fi responsabile de dezvoltarea AVC, dintre cele depistate la copii din studiul nostru cităm sindromul Dandy-Walker, malformația Arnold Chiari, hidrocefalia congenitală. La unii n.n. cu AVCI au fost identificate afecțiuni ale encefalului care au apărut în perioada fetală sau în cea neonatală, sugestive pentru un AVC suportat perinatal, printre care chistul cerebral în 24 (4,7%; 95% ÎI [3,76-5,64]) cazuri. Aceste date pot indica o suferință hipoxic-ischemică intrauterină și pot fi urmate de dezvoltarea unui AVCI în perioada copilăriei.



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

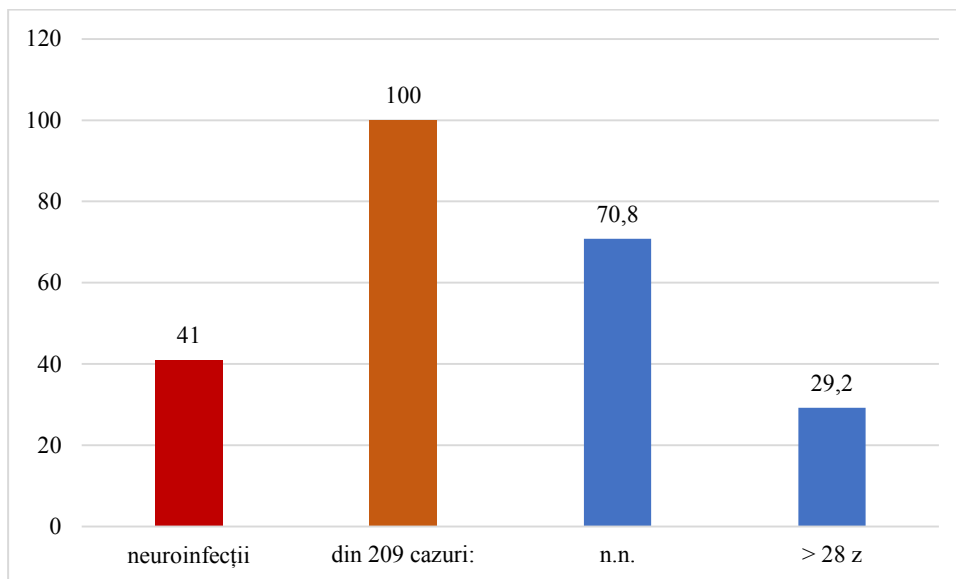
Fig. 3.27. Anomaliile de dezvoltare a creierului, depistate la copiii cu AVCI (%)

Se consideră că ocluzia arterei cerebrale medii este o cauză frecventă a AVCI la copii. Aceasta se atestă mai des în bazinul arterei cerebrale medii, mai rar se întâlnește în bazinul arterei carotide interne și al arterelor cerebrale anterioare și celor posterioare. De asemenea, este posibilă afectarea câtorva artere ca rezultat al meningitei, emboliei, trombofiliei, arteriopatiilor, degradării unui tromb mare în câțiva mici. Despre astfel de cazuri vom discuta în cele ce urmează.

Conform datelor din literatura de specialitate, unele infecții pot afecta SNC al copiilor în perioada intrauterină. În funcție de perioada în care creierul fetal a fost supus acțiunii infecției, la făt pot apărea necroze ce evoluează în formațiuni chistice, uneori apar calcinate periventriculare. În cadrul studiului actual ne-am propus să analizăm cele mai frecvente infecții suportate de copii, cum ar fi: virusul herpes simplex (VHS), citomegalovirusul (CMV), toxoplasmoza. Au fost analizate nivelurile imunoglobulinelor specifice, obținute din probele sangvine, cu identificarea imunoglobulinelor IgM și IgG care permit evaluarea stadiului infecției.

Este cunoscut faptul că prin cercetarea IgM poate fi identificată perioada acută în care virusul acționează asupra sănătății ființelor umane. O altă cauză a AVCI sunt infecțiile SNC asociate cu AVCI, care pot fi clasificate în variate tipuri virale, bacteriene, parazitare și fungice. Infecția determinată de virusul herpetic prin implicarea SNC întotdeauna este un motiv pentru spitalizare. Tyler K.L., care analizează în studiile sale encefalita herpetică, raportează hemoragia intracraniană la 2,7% și AVCI la 5,6% din pacienții cu vârstă pediatrică [267, p. 559]. Analiza IgM pentru virusul HS tipurile I, II și HS VI și CMV a fost efectuată la cei 362 n.n. A fost depistată infecție acută cu virusul HS tipul I în perioada neonatală, exprimată prin encefalită herpetică la 4 (1,1%; 95% ÎI [0,55-1,65]) copii, și HS tipul II la 2 (0,55%; 95% ÎI [0,21-0,99]) n.n., iar infecția cu CMV în forma sa activă a fost depistată la 3 (0,8%; 95% ÎI [0,32-1,28]) copii. Toxoplasmoza congenitală n-a fost depistată în acest lot de copii.

O parte din copiii cu AVCI au asociat această boală pe fundalul unor neuroinfecții virale sau bacteriene (meningite, encefalite). Astfel, neuroinfecțiile au fost depistate în 209 (40,9%; 95% ÎI [38,82-43,18]) cazuri, atât în grupul de n.n. (148 copii – 70,8%), cât și la copiii mai mari, în special sugari și copii de vârstă mică (61 copii – 29,2%), (figura 3.28).



Notă: n.n. – nou-născut, z – zile.

Fig. 3.28. Frecvența neuroinfecțiilor la copiii cu accident vascular cerebral ischemic în lotul total de studiu (%)

Prezența neuroinfecției a fost confirmată la internarea pacienților în Clinica de neurologie pediatrică prin examenul lichidului cefalorahidian (LCR), clinic, biochimic și imunologic. Printre neuroinfecțiile suportate s-a diagnosticat meningita bacteriană în 105 (50,2%) cazuri (printre care și trei cazuri de meningită tuberculoasă), encefalita – 55 (26,3%) cazuri, meningoencefalita – 49 (23,5) cazuri (figura 3.29).

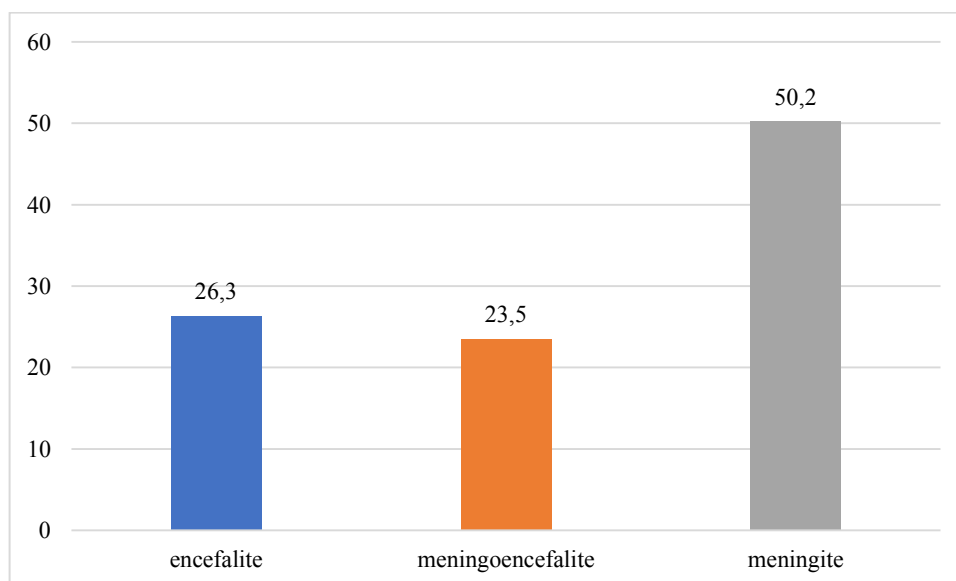


Fig. 3.29. Tipul neuroinfecțiilor depistate la copiii cu AVCI în funcție de etiologie (%)

S-a confirmat debutul viral cu variate tulpini în 104 (49,8; 95% ÎI [46,34-53,26]) cazuri, dintre care urmate de complicații bacteriene la 49 (47,1%) copii, și debutul bacterian cu diverși germeni patologici pe fundal de alte boli somatice la 105 (50,2; 95% ÎI [46,74-53,66]) copii.

Potrivit datelor lui Carod Artal F.J., marea majoritate a virusurilor herpetice provoacă o varietate de leziuni ale pielii, membranelor mucoase ale ochilor și ale altor organe, precum și ale sistemului nervos, sub formă de encefalită, meningoencefalită, meningită.

Virusul herpes simplex (tipurile I și II) cauzează encefalită virală acută, cu localizare predominantă în lobi temporali și în sistemul limbic, însă doar în 50-70% din cazuri poate fi identificat [268, p. 213]. Acesta determină deseori AVC cu o morbiditate și o mortalitate substanțiale. Gnann J.W., Whitley R.J. Jr. ș.a. consideră că infecțiile SNC măresc riscul AVCI, provocând inflamația locală a parenchimului cerebral și a meningelor, prin inflamația sistemică, modificări ale coagulării și disfuncție endotelială, uneori cu ischemia țesutului cerebral [269, p. 13].

Un alt mecanism descris evidențiază invazia virală directă a peretelui vascular, ulterior cu proliferarea celulelor musculaturii netede, creșterea producției de citokine sau asocierea acestor două mecanisme, inflamația fiind o cauză comună în progresarea procesului patologic.

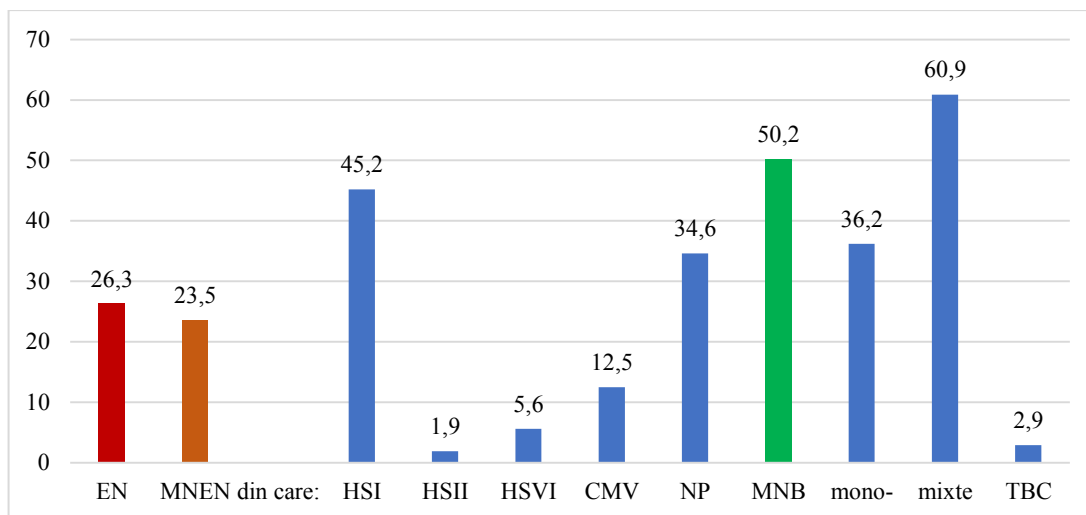
Mai mult, inflamația persistă chiar și după ce infecția se rezolvă, ceea ce crește riscul unui AVCI mai târziu, după infecția suportată cu HSV.

Astfel, infecția cu virusul herpetic poate predispute creierul spre dezvoltarea unui AVCI, prin inflamație sistemică, provocând o stare de hipercoagulabilitate tranzitorie sau leziuni endoteliale.

Cauzele encefalitelor virale în studiu au fost depistate în 32,5% cazuri. Aceste infecțiuni au fost provocate de virusul HS de tipul I (47 cazuri), HS tipul II (2 cazuri), HS tipul VI (6 cazuri), CMV (13 cazuri). În restul 34,6% cazuri virusul n-a fost identificat, iar diagnosticul a fost apreciat doar în baza modificărilor specifice ale LCR (figura 3.30).

Cu toate acestea, deseori germele patogen putea fi suspectat în baza manifestărilor clinice specifice pentru unele infecții, precum enterovirusul, virusul gripal etc. În formele provocate de bacterii, acestea deseori au avut etiologie mixtă.

În doar trei cazuri a fost identificată etiologia tuberculoasă. La copiii cu neuroinfecții, AVCI s-a dezvoltat ca o complicație în evoluția meningitelor și a encefalitelor.



Notă. EN – encefalită, MNEN – meningoencefalită, HSI – herpes simplex tipul I, HSII – herpes simplex tipul II, HSVI – herpes simplex tipul VI, CMV – citomegalovirus, NP – neprecizate, MNB – meningită bacteriană, mono- – un singur agent patogen bacterian, TBC – tuberculoză.

Fig. 3.30. Tipul germenului patogen în neuroinfecții la copiii cu AVCI în lotul de studiu (%)

Autorii Mahale R.R., Mehta A. și colab. remarcă *factorul infecțios* în dezvoltarea AVC. Conform autorilor, infecția cu varicelă poate duce la infarctul ganglionilor bazali. Infecția cu virusul herpetic tipul I poate cauza un AVC secundar vasculitei induse de acest virus, vasculopatie cu anevrisme ulterioare sau hemoragie în contextul trombocitopeniei imune [270, p. 129]. Între 5% și 12% din copiii cu meningită bacteriană, meningită tuberculoasă sau encefalită virală vor avea un AVC din cauza vasculitei locale și a trombozei. Neurobruceloza, infecțiile cerebrale și ale regiunii cervicale, precum mastoidita sau infecțiile periorbitale, rămân cauze majore de AVCI [104, p. 487]. *Encefalita* este definită ca fiind o disfuncție neurologică determinată de inflamația parenchimului cerebral. Mecanismele de apariție a encefalitei sunt multiple, infecțioase (numeroși viruși, bacterii, paraziți și ciuperci) sau neinfecțioase, acestea având deseori un mecanism autoimun (cunoscute sub denumirea de ”encefalomielită diseminată acută”) [270, p. S.129]. În literatura de specialitate au fost raportate mai multe infecții ce provoacă AVCI la copii: micoplasma, enterovirusul, varicela, encefalita japoneză, virusul gripal, SIDA etc. În studiul realizat de noi, infecțiile SNC s-au întâlnit atât în AVCIN, cât și în cel pediatric. Însă, germenul patogen n-a fost identificat în unele cazuri.

Potrivit unor cercetători, boala cardiacă este cea mai frecventă cauză de AVCI în copilărie, reprezentând până la o treime din toate cazurile [30, p. 311,]. La copiii cu o intervenție cardiacă sau cateterism, aproape 50% din AVC apar în decurs de 72 de ore după intervenție. Leziunile cianotice prelungite provoacă policitemie și anemie, ambele crescând riscul de tromboembolism și infarct cerebral. Cheagurile embolice pot apărea la copiii cu cardiomiopatii,

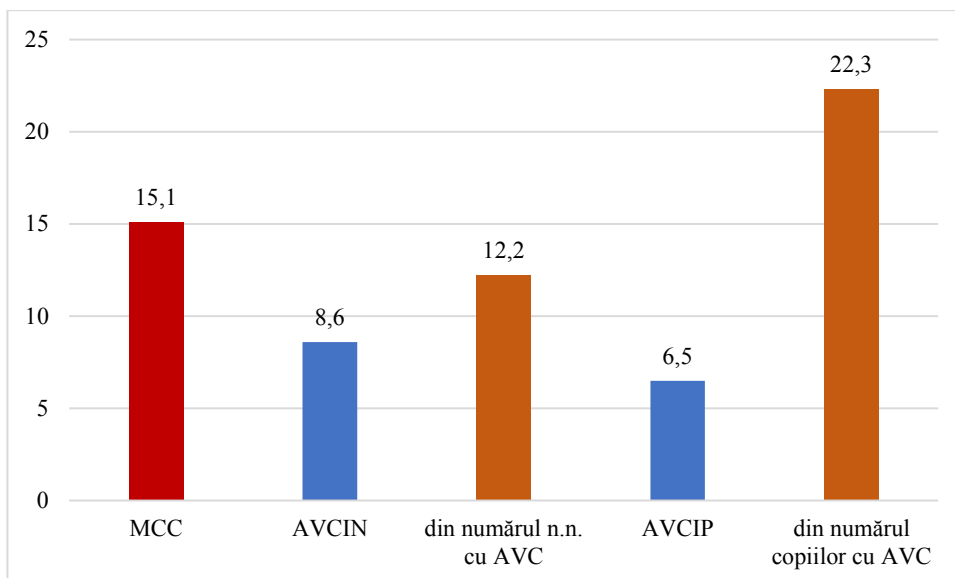
boli reumatice și cardiace, valve protetice sau vegetații valvulare din endocardită. Un foramen oval patent (FOP) se poate produce la peste 35% din persoanele cu vârsta de la 1 la 29 de ani și poate servi ca un portal pentru evenimentele embolice venoase pentru a trece de la dreapta la stânga inimii [9, p. 38]. În cazul în care un copil se naște cu un defect cardiac sau cu anomalii cardiace congenitale, riscul de a avea un AVC este mai mare. Bolile de inimă, cum ar fi reumatismul cardiac, pot apărea mai târziu în copilărie. AVC nu este, de regulă, primul semn al bolilor de inimă. Adesea patologiile inimii sunt diagnosticate la copii înainte de apariția unui AVC. Bolile de inimă ce includ bolile cardiace congenitale (de ex., defect septal atrial sau ventricular, stenoză aortică sau boli cardiace congenitale complexe) și boli cardiace dobândite (de ex., endocardită, miocardită, aritmie, valvele cardiace artificiale) pot provoca embolii vasculare arteriale, acești pacienți putând suferi, de asemenea, o embolie vasculară atunci când sunt supuși cateterismului cardiac sau chirurgiei cardiace. Anomaliile vasculare congenitale, malformațiile vasculare arteriovenoase reprezintă cea mai frecventă cauză a AVC hemoragic la copii. Perioada maximă de debut este vârsta de 12 ani, aceasta fiind considerată ca ”o bombă” ascunsă în corp.

Unii copii incluși în studiu au fost diagnosticați cu malformații congenitale de cord (MCC) – 77 (15,1%; 95% ÎI [12,0-18,2]) cazuri. Formele clinice ale MCC sunt prezentate în tabelul 3.14, cel mai frecvent tip fiind defectul de sept ventricular (DSV), urmat de defectul de sept atrial (DSA). Conform datelor din literatura de specialitate, MCC deseori se pot asocia cu forme severe de AVCI.

Tabelul 3.14. **Tipul malformațiilor cardiace congenitale la copiii incluși în studiu (abs., %)**

Malformații cardiace congenitale	Abs.	P, %	95% ÎI
Defect de sept ventricular	9	1,8	0,6-2,9
Defectul de sept atrial	14	2,7	1,3-4,2
Tetralogia Fallot	5	1,0	0,1-1,8
Persistența canalului arterial	15	2,9	1,5-4,4
Alte MCC	34	6,7	4,5-8,8

În perioada de n.n. au fost confirmați cu AVCI cauzat de MCC 44 de copii, iar cu AVCIP – 33 de copii. Din totalul nou-născuților diagnosticați cu AVCIN, în 12,2% cazuri AVCI a fost cauzat de MCC, iar în cazul AVCIP – 22,3%. Frecvența AVCIN și a AVCIP în lotul total de studiu este redată în figura 3.31. Aceste date se corelează cu rezultatele relatate în literatura de specialitate [132].



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

Fig. 3.31. Frecvența malformației congenitale de cord și a accidentului vascular cerebral ischemic, în funcție de vârstă, la copiii din lotul total de studiu și la cei din lotul cu AVCIN sau AVCIP (%)

O cauză frecventă inclusă în grupul determinantelor AVC, discutată de către cercetătorii Ohene-Frempong K., Weiner S.J. ș.a., este factorul hematologic. Lucrările acestor cercetători denotă că siclemia (SCD) este o cauză frecventă de AVC pediatric, care apare în 285 de cazuri la 100 000 de copii afectați [175, p. 289]. AVC-ul la acești copii poate să apară până la vârsta de 18 luni, dar în majoritatea cazurilor se manifestă după vârsta de cinci ani. AVCI se atestă mai frecvent la o vârstă mai tânără (mică), în timp ce AVCH apare mai frecvent la copiii mai mari și la adulți. Verduzco L.A., Nathan D.G. consideră că două treimi din copiii cu SCD care au avut AVC anterior, dar rămân netratați, vor avea o recurență în viitor [264, p. 5119]. Fiziopatologia exactă a SCD nu este clară, deși implică, probabil, elemente de anemie, ocluzie microvasculară, stază, provocând reperfuzie fiziologică și disfuncție endotelială [266, p. 651]. Coagularea anormală a sângelui, care include coagularea intravasculară sistemică, deficiența vitaminei K, trombocitele scăzute și bolile hepatice, poate provoca AVC hemoragic. Cazuri de SCD în studiul de față nu au fost depistate.

Factorul vascular este menționat de Roach S.E. ș.a. drept factor de risc în etiologia AVCI la copii. Malformațiile arteriovenoase (AVM) sunt cele mai frecvente cauze de AVCH din copilărie, dar pot provoca, de asemenea, un AVC trombotic [180, p. 2645]. AVM pot fi asociate cu sindroame neurocutanate, cum ar fi sindromul Osler-Weber-Rendu (telangiectazie

hemoragică ereditară), boala Sturge-Weber, neurofibromatoza sau sindromul von Hippel-Lindau. Moyamoya este o altă cauză vasculară majoră de AVC în copilărie și este asociată cu diverse condiții, cum ar fi sindromul Down, neurofibromatoza și siclemia [180, p. 2649]. În studiul nostru, n-au fost depistați pacienți cu astfel de patologii.

În continuare, în calitate de factor determinant al AVC, cercetătorii Papandreou D., Malindretos P., Arvanitidou M. descriu *factorul sindromic*, precum și *tulburările metabolice*. Arteriopatiile determinate genetic sunt recunoscute din ce în ce mai mult ca o cauză a AVCI la copii [271, p. 13]. O arteriopatie genetică, determinată de o deficiență de adenozin deaminază 2 (ADA2), a fost raportată cu caracteristici clinice care includeau febră intermitentă, AVC lacunar din perioada copilăriei timpurii, modificările histopatologice incluzând integritatea endotelială compromisă, activarea celulară endotelială și inflamația [272, p. 69; 273, p. 2275]. Factorul sindromic se întâlnește rar și implică sindromul Marfan (copii cu risc mare de complicații neurovasculare ischemice), scleroza tuberoasă (copii cu un risc mare de evenimente embolice și care pot avea, de asemenea, AVCH secundar la o hipertensiune arterială, hemoragie într-o tumoră sau ruptura unui vas anormal). În studiul realizat de noi, AVCI s-a diagnosticat într-un caz cu sindromul Marfan, scleroza tuberoasă – 1 caz, displazia fibromusculară – 1 caz, sindromul MELAS – 2 cazuri, displazia țesutului conjunctiv – 4 cazuri, sindromul Alport – 1 caz, sindromul Ehlers Danlos – 1 caz.

Tulburările metabolice responsabile de AVCI la copil includ homocisteinuria, care ar trebui să fie suspectată în prezența retardului mental asociat cu dislocarea cristalinelor și, ocazional, pectus excavatum [271, p. 15]. Într-un caz al unui copil cu homocisteinurie, în studiul realizat de noi s-a diagnosticat AVCIP.

Alte tulburări metabolice includ deficiențe nutriționale de acid folic sau de vitamina B12, care pot provoca, de asemenea, hiperhomocisteinemie, ceea ce duce la AVC. De asemenea, există un risc înalt pentru AVCI secundar trombozei și arteriosclerozei premature, aceasta din urmă fiind cauzată și de tulburări lipoproteice familiale [263, p. 624]. Pacienții cu homocisteinurie au o angiogeneză și o elasticitate vasculară insuficient dezvoltate, sângele formând ușor embolie, ceea ce le include în grupul cu risc înalt de apariție a AVC la copii. Este important să se efectueze evaluarea hiperhomocisteinemiei la copiii tratați cu medicamente antiepileptice combinate (două sau mai multe preparate), deoarece acest lot de pacienți au un risc mare pentru deficitul de acid folic și dereglarea concentrațiilor plasmatice de homocisteină. Hiperhomocisteinemia a fost prezentă la doi dintre copiii cu AVCI cărora li s-au administrat mai multe antiepileptice pe termen lung. În astfel de cazuri, suplimentarea cu acid folic reduce semnificativ riscul dezvoltării AVCI la copiii tratați cu droguri antiepileptice combinate.

Vasculita cerebrală constituie o cauză mai puțin comună a AVCIP, întâlnită la copiii mai mari de 14 ani [274, p. 229; 275, p. 189]. Arteriopatiile pot fi vizualizate prin examene de imagistică cerebrală [136, p. 2590]. Deși vasculita idiopatică este diagnosticată cel mai frecvent, semnele și simptomele de vasculită sistemică în boala Kawasaki, Henoch-Schonlein (HSP), poliarterita nodoasă, arterita Takayasu, artrita reumatoidă juvenilă, lupusul eritematos sistemic, boala inflamatorie a intestinului, sarcoidoza, sindromul Sjogren sau boala Behcet trebuie luate în discuție. Copiii cu astfel de patologii sunt predispuși de a dezvolta un AVC din cauza faptului că arterele din creier sunt neregulate sau înguste. În cazul în care un copil se naște cu o arteriopatie, de multe ori aceasta nu este detectată de timpuriu. Cu toate acestea, copiii cu artere neregulate ar trebui să fie monitorizați de o echipă care gestionează AVC, deoarece aceștia prezintă un risc înalt de a avea recidivă. Leziunile mecanice la nivelul capului și al gâtului pot provoca un AVCI la acești copii. În unele boli autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, copiii sunt predispuși la leziuni inflamatorii în vasele sangvine ale creierului, ceea ce duce la AVCI. Din toți copiii investigați pentru AVCIP, la patru au fost confirmate boli sistemice, printre care și lupusul eritematos sistemic – la un copil.

Factorii oncologici sunt descriși de un șir de autori, printre care Noje C., Cohen K., Jordan L.C. Copiii cu cancer au un risc înalt pentru AVCI, ca urmare a bolii lor, a tratamentului ulterior și a susceptibilității la infecții [23, p. 239]. Hemoragia intracraniană poate complica o tumoră intracraniană. Leucemia și limfomul pot crea o stare de hipercoagulabilitate. Tratamentul cu L-asparaginază scade nivelurile plasmatiche de antitrombină și poate declanșa tromboză venoasă la copiii cu leucemie care primesc concomitent prednison. Radioterapia în gliomurile chiasmei optice sau în alte tumori din regiunea supraselară poate provoca vasculopatii care duc la AVCI, acestea putând fi precedate de atacuri ischemice tranzitorii (AIT), începând de la luni și chiar după ani de tratament. În cadrul studiului realizat de noi au fost diagnosticați trei copii care au dezvoltat AVCIP după tratamentul realizat asupra proceselor tumorale intracerebrale.

Trauma este descrisă în calitate de factor determinant al AVCI la copii de către cercetătorii Mackay M.T. și Wiznitzer M. Copiii care au suportat traume craniocerebrale și cervicale au riscul de a dezvolta un eveniment ischemic ulterior, disecția carotidei sau a arterelor vertebrale [276, p. 134]. Hiperextensia sau leziunile de rotație în timpul traumatismelor craniene minore, coliziunile de vehicule cu motor, sporturile, cum ar fi luptele, sau chiar manipularea chiropractică pot duce, de asemenea, la accidente vasculare cerebrale. Simptomele de disecție arterială traumatică pot fi întârziate cu 24 de ore, iar riscul este mai mare în termen de câteva zile de la leziunile vasculare. La doi copii care s-au prezentat cu anamneză pozitivă pentru

traumatism craniocerebral cu comoție cerebrală s-a diagnosticat AVCIP peste 3–6 luni după accidentul suportat.

Drogurile de asemenea reprezintă un factor major de risc în etiologia AVCI la copii. Riscurile asociate consumului de droguri – atât ilicite, cât și prescrise – vizează în special adolescenții. Infarctele cerebrale și hemoragia au fost raportate la pacienții cu abuz de droguri, cum ar fi amfetaminele, ecstasy, cocaina, fenciclidina (PCP) și cleiul sniffing. Substanțele stimulante și heroina pot provoca, de asemenea, vasculopatii care predispun la infarct cerebral. Adolescențele care utilizează contraceptive orale au un risc mai mare de tromboză venoasă cerebrală. Suprasolicitarea acestor preparate în tratamentul migrenelor acute este asociată cu un risc înalt de evenimente ischemice.

La fel, unele preparate antiepileptice, precum valproatele, carbamazepina, lamotriginele etc., pot determina tulburări hematologice și limfatice frecvente, cu scăderea numărului globulelor albe, creșterea numărului eozinofilelor, reducerea numărului trombocitelor, deficit de acid folic, agranulocitoză, scăderea numărului globulelor roșii, eritroblastopenie, reticulocitoză. Toate aceste modificări provoacă probleme de coagulabilitate și metabolice, uneori cu declanșarea mecanismelor responsabile de dezvoltarea AVC. În studiul realizat de noi, AVCI s-a diagnosticat la trei copii cu epilepsie care se aflau la tratament cronic cu preparate antiepileptice, precum carbamazepina (1 copil), Depakin chrono, asociat cu lamotrigină (2 copii). De asemenea, tulburări de coagulare au fost constatate la copii cu infecții virale acute, predominant la sugari – 3 cazuri. Este constatat faptul că infecția tractului respirator superior determină inflamația locală a peretelui vascular, cu dezvoltarea arteriopatiei cerebrale și creșterea potențialului protrombotic sangvin. Arteriopatia, rezultată dintr-un factor traumatic și o activitate fizică sporită, determină un AVC în 17–33% din cazuri [135, p. 190].

Trombocitopenia este o altă cauză a AVC și presupune scăderea trombocitelor sub valori de $150\ 000/\text{mm}^3$. Aceasta poate fi descoperită întâmplător la efectuarea unei hemograme. Trombocitopenia dobândită este frecvent întâlnită în practica pediatrică, cel mai adesea în cadrul unor infecții virale (virusul Epstein Bar, CMV, varicela, Rickettsii, parvovirus, protozoare) și la folosirea unor medicamente (diuretice tiazidice, captopril, interferon, ibuprofen/nurofen). Purpura trombocitopenică idiopatică este frecventă la copii. Forma acută este recunoscută aproape în exclusivitate la copii, iar diagnosticul este stabilit prin excluderea altor cauze. Trombocitopenia dobândită a fost constatată la trei copii în prezența cauzelor descrise mai sus.

Ca rezultat al cercetării s-a constatat că, la nivel național, cei mai frecvenți factori de risc pentru AVCI la copilul n.n. sunt cei legați de suferința hipoxică a fătului și a nou-născutului, precum și de infecțiile sistemului nervos central, suportate la această vârstă (86,8% cazuri).

AVCIN care apare în rezultatul unor MCC se întâlnește mai rar (12,2% cazuri); totodată, alte cauze declanșatoare ale acestei boli se atestă foarte rar (1%) la această categorie de copii (tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Cauzele AVCI în lotul de nou-născuți (abs., %)

Cauzele AVCI	Nr. abs.	%, 95 _{CI}
Suferință hipoxic-ischemică perinatală	166	45,9; 95%ÎI [43,28-48,52]
Infecții ale SNC	148	40,9; 95%ÎI [38,32-43,48]
Malformație congenitală de creier	44	12,2; 95%ÎI [10,48-13,92]
Policitemie	2	0,5; 95%ÎI [0,21-0,99]
Homocisteinurie ereditară	1	0,25; 95%ÎI [0,02-0,58]
Trombocitopenie ereditară	1	0,25; 95%ÎI [0,02-0,58]
TOTAL	362	100

Etiologia AVCIN poate fi dependentă de unele componente legate cu patologia maternă, patologia sarcinii, cea a fătului și a nașterii copilului (tabelul 3.16). Prin analiză comparată am constatat că una dintre cele mai frecvente cauze ale AVCIN este hipoxia intrauterină cronică, care duce la o modificare patologică a funcției metabolice și a celei respiratorii a placentei. Modificările la nivelul placentei se produc adesea sub influența infecțiilor acute și a celor cronice, a tulburărilor circulației fetoplacentare și a altor complicații din perioada perinatală, care conduc la o alimentare insuficientă cu oxigen a structurilor creierului și, în consecință, la apariția focarelor ischemice cerebrale la făt și la nou-născut. Gestoza târzie a sarcinii de asemenea poate fi un factor etiologic important, ca și patologiile sarcinii și nașterii (anomaliile placentei și ale cordonului ombilical, infecțiile, oligohidroamniosul, polihidroamniosul), patologiile fătului și ale nou-născutului (bolile hematologice, tulburările metabolice congenitale etc.).

Tabelul 3.16. Factorii de risc potential, asociați cu AVCI perinatal

Factori materni	Factori fetal / neonatali	Factori nespecificați
Infertilitate și tratamentul acesteia	Suferință hipoxică a fătului / nou-născutului	Sexul copilului – masculin
Afecțiuni autoimune materne și sindromul antifosfolipidic	Circulație fetală persistentă și terapia de oxigenare membranală	
Patologia placentei	Infecții fetale / neonatale și meningite	
Preeclampsie	Patologie cardiacă congenitală	
Eclampsie	Restricție de creștere intrauterină	
Corioamniotită	Policitemie fetală / neonatală	
Ruptura veche de membrane (mai mult de 24 ore)	Trombofilie ereditară	

Am constatat că factorii cu risc înalt pentru AVCI la copiii mai mari de 28 de zile sunt determinați de dereglările neuroinflamatorii ca rezultat al neuroinfecțiilor în aproape jumătate din cazuri (41,2%). Alți factori determinanți ai AVCIP sunt legați de terapiile intervenționale în MCC (22,3% din cazuri). Unele malformații ale SNC (sindromul Dandy Walker, anomalia Arnold Chiari și hidrocefalia congenitală) și sindroame genetice, întâlnite la copiii din studiul realizat, pot provoca AVCI la copii în 17,5% din cazuri. Alte patologii implicate în dezvoltarea AVCIP se întâlnesc mai rar – până la 19% (tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Cauzele AVCIP în lotul de studiu (abs., %)

Cauzele AVCIP	Nr. abs.	%, 95 _{CI}
Infecții ale SNC	61	41,2; 95%ÎI [37,15-45,25]
Malformații congenitale de cord	33	22,3%; 95%ÎI [18,88-25,72]
Malformații ale SNC cu risc de AVC	15	10,1; 95%ÎI [7,62-12,58]
Sindroame genetice	11	7,4; 95%ÎI [5,24-9,56]
Tulburări dobândite de coagulabilitate	6	4,0; 95%ÎI [2,48-5,52]
Vasculopatii	4	2,7; 95%ÎI [1,37-4,03]
Trombocitopenie	3	2,0; 95%ÎI [0,84-3,16]
Factori oncologici	3	2,0; 95%ÎI [0,84-3,16]
Policitemie	2	1,4; 95%ÎI [0,45-2,35]
Hiperhomocisteinemie dobândită	2	1,4; 95%ÎI [0,45-2,35]
Traumă craniocerebrală în anamneză	2	1,4; 95%ÎI [0,45-2,35]
Trombofilie moștenită	1	0,7; 95%ÎI [0,03-1,37]
Etiologie nedeterminată	5	3,4; 95%ÎI [1,91-4,89]
TOTAL	148	100

Studiile efectuate de cercetătorii Rivkin M.J., Bernard T.J. și colab. au arătat că etiologia AVCI la copii este multifactorială, iar factorii de risc sunt numeroși și se completează reciproc. Pentru elucidarea cauzelor AVCIP, evaluarea pacientului trebuie să fie efectuată de o echipă multidisciplinară (genetician, neurolog, reumatolog, nefrolog etc.) [238, p. 11]. Investigațiile privind cauzele AVCI neonatal sau pediatric pot orienta specialiștii spre direcții de diagnostic și strategii terapeutice corecte. Abordarea comprehensivă a pacientului va asigura de asemenea stabilirea tacticii de urmărire a evoluției ulterioare a bolii. În familiile cu risc înalt este necesar de a efectua consilierea genetică și planificarea familială, pentru a reduce rata morbidității și mortalității și a ameliora calitatea vieții pacienților și a rudelor acestora.

Totodată, cauzele AVCIP în multe cazuri rămân idiopatice. Infecțiile sunt frecvent asociate cu AVCI, cu toate acestea, ele nu sunt considerate ca fiind un factor cauzal direct. Este important să se facă cercetarea infecțiilor la pacienții cu etiologie nedeterminată a AVCI, în special la anumite populații de pacienți, cum ar fi copiii și pacienții tineri fără factori de risc tradiționali [269, p. 13].

Factorii determinanți ai AVCI întâlniți la copiii din studiul realizat de noi, în lotul total de studiu, sunt expuși în tabelul 3.18.

Tabelul 3.18. **Cauzele AVCI la copiii din lotul total de studiu (abs., %)**

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

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

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

Profilaxia AVCI la copii trebuie realizată în cadrul consultului medico-genetic cu calcularea riscului pentru boală și elaborarea algoritmilor de conduită pentru familiile cu pericol de naștere a unui copil cu AVCI. Profilaxia patologiilor fetale în timpul sarcinii se realizează la nivel populațional prin intermediul tehnologiilor de diagnostic prenatal (DP) neinvaziv sau invaziv [277, p. 108].

Diagnosticul prenatal reprezintă totalitatea procedurilor de diagnosticare ce pot fi efectuate pentru a obține informații despre embrion sau făt și permite să se efectueze cea mai timpurie analiză a genelor copilului. Este ”metoda de aur”, standardizată pentru depistarea unei tulburări a cromozomilor fătului, avantajul ei fiind faptul că această analiză prenatală are un

procentaj de eroare scăzut față de alte investigații medicale. DP vine să soluționeze un volum impunător de probleme stringente și de aspecte critice care țin de profilaxia patologiilor fetale și preîntâmpinarea nașterii copiilor cu diferite suferințe și stări patologice, inclusiv AVCI perinatal [278, p. 612].

Una dintre metodele DP neinvazive importante este examenul ecografic (în trimestrele II-III de sarcină), care include examinarea minuțioasă a fătului și evaluarea dezvoltării lui, precum și a aspectului diverselor organe ale fătului, printre care inima (starea arterelor și a venelor mari care pornesc, respectiv intră în inima fătului), stomacul, rinichii (depistarea unor anomalii), forma și structura cutiei craniene (la această vârstă gestațională deseori se pot identifica probleme majore legate de anomaliile de dezvoltare și probleme circulatorii), aspectul feței fătului (se verifică prezența malformațiilor), se cercetează coloana vertebrală (în lungime și în secțiuni, pentru a se asigura că nu există anomalii de dezvoltare), peretele abdominal (pentru a se asigura că acoperă în totalitate organele interne), mâinile, picioarele, palmele și tălpile, placenta (poziționarea, prezența unor semne sugestive pentru suferința fătului), cordonul ombilical (se verifică cele trei vase reprezentate de două artere și o venă) pentru a evalua calitatea lichidului amniotic.

De asemenea, cu ajutorul ecografiei se determină evoluția fătului în dezvoltare și data probabilă a nașterii în concordanță diferite părți ale corpului fătului. Ultrasonografia fetală și screeningul biochimic: dublul test și triplul test reprezintă unele dintre cele mai utilizate și informative metode de DP neinvaziv în vederea diagnosticării markerilor ultrasonografici ai unui AVCI fetal.

Dintre metodele invazive de DP, cel mai frecvent este indicată amniocenteza, cu studiul cariotipului fetal la a 16-a – a 18-a săptămână antenatal (s.a.). Una dintre metodele invazive de DP este biopsia de vilozități coriale, care poate fi realizată începând cu a 10-a – a 12-a săptămână de sarcină (trimestrul I), din considerentele că celulele coriale conțin același material genetic ca și copilul. Această metodă permite o analiză cromozomială a trofoblastului corial în diviziune spontană (din prima zi) și o analiză cromozomială a fibroblastelor cultivate din vilozitățile coriale (după zece zile).

Amniocenteza presupune o puncție amniotică, ce poate fi făcută începând cu săptămâna a 15-a de sarcină (trimestrul al II-lea), deoarece se consideră că riscul de avort după această procedură făcută înainte de săptămâna a 14-a este prea mare. Lichidul amniotic extras conține celule de pe membrana amniotică internă, același material genetic ca și copilul. După aproximativ 7-9 zile, când setul de cromozomi fetali va fi reprodus în celulele amniotice cultivate și se va putea face analiza cromozomială, ce permite depistarea prezenței unei anomalii

numerice a cromozomilor. Indicațiile pentru amniocenteză sunt constrânse, recomandate de specialistul-medic în una din următoarele situații: vârsta mamei peste 35 de ani, rezultat cu suspiciune la examinarea ecografică, dacă se suspectează o boală genetică la copil, dacă există boli genetice cunoscute în familie, cum ar fi cele metabolice, distrofie musculară, mucoviscidoză etc., în cazul unei sarcini anterioare cu anomalii cromozomiale, dacă gravida estimează că are un risc de vârstă sau un risc individual prea mare în primul trimestru. Metodele de DP sunt considerate a fi niște teste sigure, aplicate pe scară largă, iar specialistul – medicul neurogenetician, în cadrul consilierii medico-genetice, informează corect și în volum deplin, pe înțeleșul probandului, rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații [279, p. 15].

Situația demografică precară, precum și cea privind sănătatea reproductivă, amenință prin reducerea potențialului fizic și intelectual al societății. Procesele negative enumerate se aprofundează, în mod paradoxal, pe fundalul progresului tehnico-științific în domeniul medical. Această discordanță se explică prin multiplele probleme de ordin social-economic și ecologic, care se răsfrâng negativ asupra sănătății copiilor, dar și prin faptul că populația aplică selectiv măsurile medico-profilactice, de screening și DP.

Actualmente, în Republica Moldova nu se cunoaște numărul exact al copiilor cu sechele după AVCI perinatal și pediatric, de asemenea lipsesc datele referitor la incidența acestora. Cu toate acestea, numărul copiilor cu paralizie cerebrală de tipul hemiplegic, sugestiv pentru un AVC suportat, este mare. Iar datele relatate în literatura de specialitate privitor la incidența AVCI la copii rămân a fi controversate pe parcursul ultimelor decenii [280].

În aceste condiții, este foarte importantă ridicarea nivelului de cultură medicală generală a populației și de cunoștințe cu privire la existența AVCI, însoțite de deficiențe în dezvoltarea copilului, deficiențe motorii, mentale, fizice și sociale. Consecințele dramatice ale acestei afecțiuni atât asupra copiilor, familiilor acestora, cât și asupra întregii societăți contemporane impun anumite cerințe și obligații în fața specialiștilor din domeniile medicale, în special din cel neurologic, cu privire la informarea societății despre pericolul major al acestei maladii severe [281, p. 516]. Un rol important în acest proces de informare, de popularizare a metodelor eficiente de ameliorare, de profilaxie și de lucru cu populația îi revine medicului-neurogenetician, în cadrul consultului genetic.

În etapa actuală de dezvoltare a științei, teoriei și practicii medicale în general, dar mai ales a celei ce ține de genetica medicală, tot mai viabilă și de mare succes este conlucrarea dintre mai multe domenii precum: medicina (genetica medicală, obstetrica, pediatria, neurologia etc.), psihologia medicală și cea corecțională, psihogenetica și altele, având scopul de a contribui

decisiv la procesul de recuperare și corecție a pacienților cu afecțiuni neurogenetice. Consultul medico-genetic reprezintă veriga principală în complexul metodelor indirecte de examinare a femeii gravide cu scop de profilaxie a bolilor ereditare și a patologiilor malformative fetale, inclusiv AVCP [282, p. 256].

Esența consultului medico-genetic constă în calcularea riscului nașterii unui copil cu patologii ereditare sau congenitale, precum și în explicarea pericolului evoluției nefavorabile a sarcinii membrilor familiei și în oferirea unui ajutor femeii/familiei, în cazul confirmării unei sarcini patologice, pentru ca aceștia să adopte o decizie rezonabilă privind întreruperea sarcinii sau nașterea copilului. Un rol aparte în cadrul consultului medico-genetic acordat femeilor însărcinate îi revine DP genetic elaborat pentru patologiile fetale, care se realizează la nivel populațional prin intermediul testelor de screening biochimic și ecografic, precum și utilizând tehnologii de DP citogenetic și molecular-genetic.

Consultul medico-genetic reprezintă una dintre cele mai răspândite și eficiente metode de diagnostic și profilaxie a patologiilor congenitale și ereditare, inclusiv a celor fetale, printre care menționăm AVCP. În programul de prevenire a bolilor ereditare, consultul medico-genetic este considerat veriga care unește diferite aspecte din domeniile medical, neurologic, genetic, psihologic, pedagogic și social [283, p. 25].

Potrivit unor date, asistența medico-genetică, inclusiv DP, trebuie prestată celor care au nevoie de aceasta, în corespundere cu indicațiile medicale, indiferent de nivelul de trai al persoanelor respective, precum și de alte condiții sociale și juridice. DP se bazează pe un principiu benevol de administrare [284, p. 89]. Este important ca consultul medico-genetic să anticipeze DP. Medicul genetician oferă femeii (cuplului) informații privind patologia pusă în discuție, evoluția bolii, inclusiv termenele și durata de manifestare a bolii. După confirmarea diagnosticului, orice decizie luată de femeie sau de cuplu trebuie acceptată cu respect și protejată în limitele drepturilor familiei și normelor juridice care determină principiile sociale și culturale ale fiecărei societăți. Doar părinții, în niciun caz lucrătorii medicali, iau decizii în privința destinului fătului.

Consultul medico-genetic repetat se efectuează la indicații în cadrul DP invaziv și al altor teste genetice neinvazive și de laborator. În modul corespunzător, familia primește informații complete și semnează *Acordul informat cu privire la investigația ulterioară sau testul genetic*, iar medicul-genetician, în activitatea sa clinică, se conduce de principiile deontologice fundamentale. Activitatea de bază a geneticianului constă în elucidarea fiecărei situații reale, referirea ei către un anumit tip, calcularea gradului de risc și formarea grupelor de risc pentru apariția unei sau altei patologii fetale.

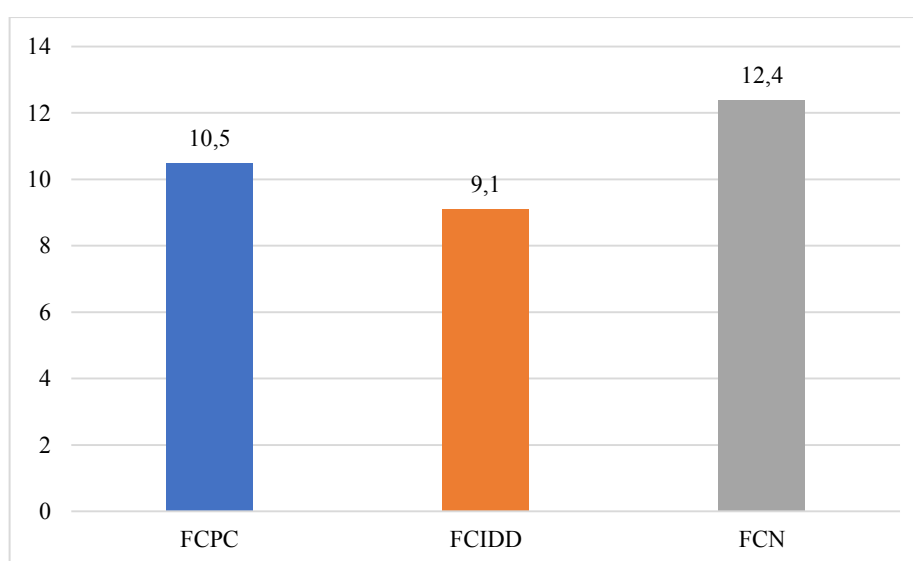
Pentru o analiză mai amplă a cauzelor AVCI la copii, am efectuat consultul medico-genetic la femeile însărcinate care prezentau risc de dezvoltare a AVC la făt. Acest consult permite examinarea femeilor care au copii ce au suferit un AVCIP, precum și a celor cu risc de dezvoltare a acestuia. Consilierea facilitează aprecierea gradului de risc la femeile însărcinate și aplicarea metodelor de profilaxie a bolii în stadiile timpurii ale sarcinii. Astfel, evaluarea prospectivă a femeilor însărcinate, efectuată cu scop de prevenire a bolii, reprezintă una dintre cele mai eficiente căi medicale de scădere a morbidității printre copii.

Primul obiectiv al consultului medico-genetic este depistarea femeilor gravide cu risc înalt pentru o patologie fetală și realizarea unui diagnostic clinic de certitudine. În cadrul studiului nostru au fost selectate 153 de femei însărcinate care prezentau unele probleme ale sarcinii cu risc mare pentru sănătatea fătului. Acestea au fost evaluate clinic, scopul fiind calcularea riscului și elaborarea planului de profilaxie a patologiei cerebrale fetale sau neonatale. În studiu au fost incluse gravidele cu antecedente agravate, cu rezultate alarmante la ultrasonografia fetală, precum necorespunderea termenului sarcinii după amenoree și conform datelor ecografice, markeri pozitivi pentru aberații cromozomiale, formațiuni chistice și focare depistate în diverse regiuni ale creierului, ventriculomegalie etc. Al doilea obiectiv, determinat de aprecierea componentei genetice a bolii, a fost realizat prin aplicarea metodelor de DP.

Este cunoscut faptul că medicul-genetician, prin activitatea sa specifică, bazată pe culegerea datelor anamnestice și clinico-genetice (istoricului familial și explorărilor genetice), trebuie să diferențieze bolile genetice de cele condiționate genetic sau nongenetice. Pentru un diagnostic corect, este necesar să fie colectate datele anamnestice referitoare la starea de sănătate a părinților până la conceperea fătului, a mamei în timpul sarcinii, la evoluția perioadei fetale și a celei din timpul nașterii, a sarcinii curente și a celor anterioare, evoluția dezvoltării somatice și neuropsihice a altor copii din familie.

Anamneza prenatală și cea perinatală a sarcinilor anterioare oferă date despre particularitățile de dezvoltare intrauterină a fătului, starea copilului la naștere și în prima lună de viață – perioadă deosebit de importantă pentru dezvoltarea ulterioară a copilului. Parametrii vizați din perioadele neonatală și postnatală includ: scorul Apgar la naștere (valorile scăzute indică asupra unei suferințe fetale), starea tonusului muscular și reactivitatea la stimuli la naștere și în perioada de dezvoltare, aspectele cronologice ale dezvoltării neuropsihice, prezența icterului prelungit (indică unele infecții intrauterine sau probleme metabolice), prezența convulsiilor neonatale (poate indica probleme carentiale sau suferință cerebrală) și în perioada postnatală etc. Prezența unui AVCP la un copil din familie necesită evaluarea sarcinii curente prin DP. Datele anamnestice evaluate ale perioadei neonatale a sarcinilor anterioare pot fi sugestive pentru un

risc înalt de probleme perinatale în sarcina curentă. Acest lucru este indicat de prezența unor modificări neurosonografice depistate în sarcinile anterioare, printre care: formațiuni chistice cu localizare în plexul coroid – 16 (10,5%), focare ischemice cerebrale de diverse dimensiuni – 14 (9,1%), focare cerebrale nespecificate – 19 (12,4%), (figura 3.32). Aceste date anamnestice sugerează necesitatea efectuării consilierii medico-genetice și a DP în sarcina curentă. Se știe că anamneza postnatală furnizează date despre dezvoltarea individului în special în primii ani de viață. Principalele date anamnestice care trebuie analizate în cadrul DP sunt legate de evoluția dezvoltării neuropsihice și somatice a copiilor din sarcinile anterioare: dezvoltarea psihomotorie, cu evidențierea principalelor achiziții (de ex., un copil cu o dezvoltare conform calendarului cronologic ține capul la trei luni, stă în șezut la șase luni, merge și vorbește la un an); prezența unor achiziții neuropsihice necorespunzătoare vârstei indică o suferință a SNC sau o boală metabolică/neurodegenerativă; creșterea staturală, ponderală și a perimetrului cranian necorespunzătoare vârstei, apreciată prin curbele de creștere comparative corespunzătoare populației, indică riscul unor boli genetice etc. După colectarea datelor anamnestice, în caz de suspectare a oricărei patologii genetice sau malformative, în continuare este recomandabil să se efectueze DP.

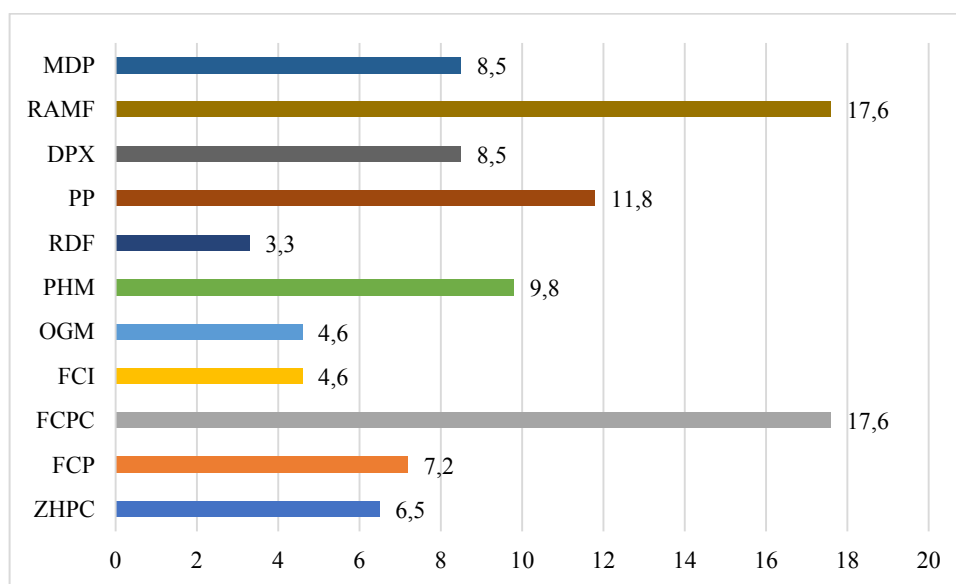


Notă. FCPC – formațiuni chistice cu localizare în plexul coroid, FCIDD – focare ischemice cerebrale de diverse dimensiuni, FCN – focare cerebrale nespecificate.

Fig. 3.32. Datele neurosonografice obținute prin anamneză din perioada fetală a sarcinilor anterioare, sugestive pentru un risc de AVCI perinatal în sarcina curentă (%)

Pentru aprecierea stării de sănătate a fătului, în continuare – a copilului n.n., și a riscurilor posibile vizavi de unele patologii, este important să analizăm următorii parametri: vârsta gestațională, care este importantă pentru aprecierea corectă a dezvoltării antropometrice a

fătului; durata travaliului – travaliul prelungit poate provoca suferință fetală, cu apariția ulterioară a unor fenomene neurologice; tipul prezentației la naștere – prezentațiile distotice (pelviană, transversală) pot produce suferință fetală când nașterea este naturală; anomaliile cordonului ombilical sau ale placentei pot fi asociate cu un retard de creștere intrauterină printr-o suferință fetală cronică; datele morfometrice (talie, greutatea, perimetrul cranian, perimetrul toracic) sunt esențiale pentru urmărirea în dinamică a dezvoltării. Aceste rezultate pot fi obținute prin examenul ultrasonografic. Datele ultrasonografice sugestive pentru dezvoltarea unui AVC perinatal care au fost evaluate sunt: zone hiperecogene în parenchimul cerebral – 10 (6,5%, 95_{CI} 4,5-8,5) cazuri, formațiuni chistice în zona periventriculară – 11 (7,2%, 95_{CI} 5,11-9,29), formațiuni chistice în plexul coroid – 27 (17,6%, 95_{CI} 14,52-20,68), focare cerebrale nespecificate, posibil ischemice – 7 (4,6%, 95_{CI} 2,91-6,29) cazuri, oligoamnios – 7 (4,6%, 95_{CI} 2,91-6,29), polihidramnios – 15 (9,8%, 95_{CI} 7,4-12,2), retard de dezvoltare fetal – 5 (3,3%, 95_{CI} 1,86-4,74), prezentație pelviană – 18 (11,8%, 95_{CI} 9,2-14,4) cazuri, duplex – 13 (8,5%, 95_{CI} 6,25-10,75), reducerea activității motorii a fătului – 27 (17,6%, 95_{CI} 14,52-20,68), micșorarea dimensiunii placentei – 13 (8,5%, 95_{CI} 6,25-10,75) cazuri (figura 3.33).



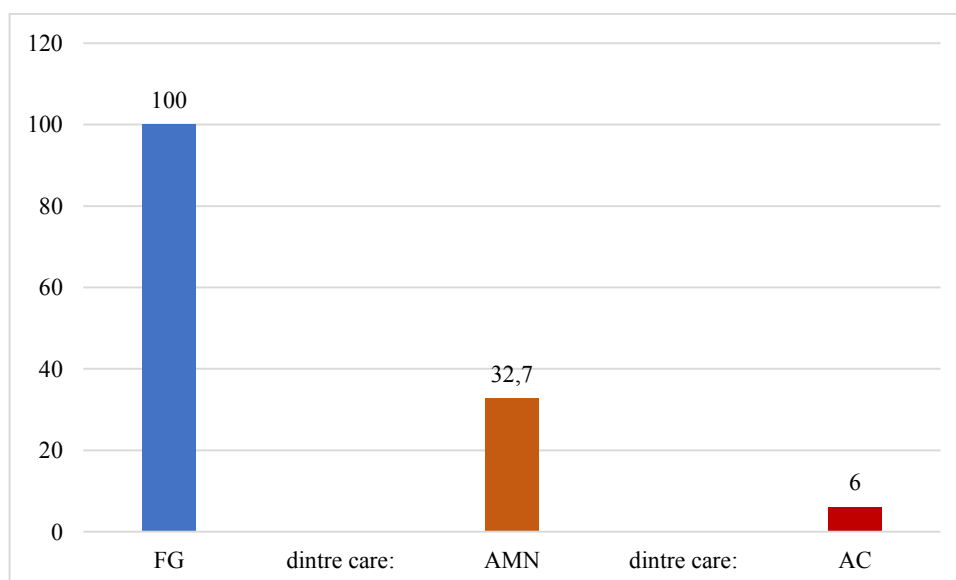
Notă. ZHPC – zone hiperecogene în parenchimul cerebral, FCP – formațiuni chistice în zona periventriculară, FCPC – formațiuni chistice în plexul coroid, FCI – focare cerebrale nespecificate, posibil ischemice, OGM – oligoamnios, PHM – polihidramnios, RDF – retard de dezvoltare fetal, PP – prezentație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

Fig. 3.33. Rezultate neurosonografice fetale sugestive pentru AVCI perinatal (%)

Rezultatele obținute la examenul ultrasonografic, efectuat la diferite termene recomandabile ale sarcinii, au permis evaluarea stării de sănătate a fătului și efectuarea măsurilor de profilaxie a problemelor apărute, sugestive pentru patologia cerebrală neonatală, inclusiv

AVCIN. Astfel, rezultatele examenului de ecografie fetală, efectuat la termenul de 12-14 s.a. la cele 153 de femei însărcinate, au fost sugestive pentru o patologie fetală cu risc de afectare cerebrală, exprimate prin markeri ecografici specifici pozitivi pentru aberații cromozomiale în nouă cazuri. În continuare, la examenul efectuat la termenul 20-21 s.a. s-au constatat formațiuni chistice în zona periventriculară, în plexul coroid și focare cerebrale nespecificate, posibil ischemice, în 45 (29,4%) cazuri. Toate cazurile cu risc de dezvoltare a patologiei cerebrale neonatale au fost supravegheate până la naștere.

Totodată, gravidelor din grupul cu risc sporit pentru patologia cerebrală fetală (formațiuni chistice în zona periventriculară – 11 cazuri, formațiuni chistice în plexul coroid – 27, focare cerebrale nespecificate, posibil ischemice – 7, retard de dezvoltare fetal – 5 cazuri), depistată prin examenul ecografic, li s-au recomandat alte investigații prin amniocenteză și explorări imagistice, luând în considerare faptul că astfel de manifestări ecografice pot fi și markeri importanți pentru unele anomalii cromozomiale (figura 3.34).



Notă. FG – femei gravide, AMN – amniocenteză, AC – anomalii cromozomiale.

Fig. 3.34. Investigații prenatale prin amniocenteză a 50 de gravide din grupul cu risc înalt (%)

Rezultatele expuse mai sus arată că în grupul de femei gravide, după examenul prin amniocenteză, în trei cazuri au fost depistate patologii cromozomiale. Aceste femei au beneficiat de consultul medical și psihologic, inițiat în scop de discuții privitor la întreruperea sarcinii. Această consiliere este parte componentă a consultului medico-genetic.

Am adus în discuție, mai sus, că semnele sugestive pentru suferința cerebrală perinatală, depistate prin ecografia fetală în cadrul DP, sunt reprezentate de formațiuni chistice și focare cerebrale nespecifice cu diverse localizări. Astfel de manifestări pot apărea în cazul în care la

mamă sau la făt există unele probleme de sănătate, deseori în contextul unei suferințe hipoxice-ischemice, de exemplu: dacă femeile însărcinate prezintă o patologie a sarcinii (iminență de avort spontan, gestoza gravidică, patologia placentei, hipertensiune arterială etc., ori trombofilie ereditară sau dobândită etc.) sau dacă fătul are unele sindroame genetice (anomalii cromozomiale: sm Down, sm Patau, sm Edwards), sau malformații congenitale cerebrale, sau infecții intrauterine (infecții TORCH) etc. Cu scop de evitare a unor probleme de sănătate la făt, se recomandă efectuarea DP pentru depistarea cazurilor de patologie gravidică, elucidarea problemelor existente și efectuarea tratamentului de certitudine a femeilor însărcinate în corespundere cu protocoalele clinice existente. Tratamentul profilactic trebuie inițiat până la apariția suferinței fetale. Cu scop de ameliorare a stării de sănătate a fătului și de prevenție a apariției patologiei hipoxice și ischemice, în toate cazurile cu risc înalt s-a efectuat tratamentul profilactic în conformitate cu Protocolul clinic național cu privire la îngrijirea gravidelor, prin administrarea de acid folic, Magne B6, complexul de vitamine din grupul B, cardiomagnil.

De asemenea, în cazul în care au apărut probleme de sănătate la făt și acestea sunt depistate, ele trebuie să fie soluționate prin tratamentul patologiei sarcinii și a infecțiilor TORCH în corespundere cu protocoalele clinice. Se recomandă administrarea tratamentului cu vitamine din grupul B, preparate de magneziu, acid folic, totodată este necesar să fie efectuată profilaxia și tratamentul patologiei depistate în sarcină și a infecțiilor TORCH. Indiferent de faptul dacă gravidele din grupul cu risc sporit pentru patologie cerebrală au beneficiat de tratament profilactic, în unele cazuri s-a depistat patologie neonatală, printre care menționăm: MCC, EHIP, ischemie cerebrală neonatală, infecții intrauterine, patologii metabolice. Părinții copilului au beneficiat de consiliere genetică și de suport psihologic în astfel de cazuri.

Totodată, în prezența patologiilor malformative fetale severe ce țin de SNC, cord și alte organe vitale, se recomandă consilierea genetică a familiei, în cadrul comisiei de specialitate, pentru luarea deciziei cu privire la întreruperea sarcinii. La această discuție se vor invita și ambii părinți, care vor fi informați despre problemele de sănătate ale copilului. Cu toate acestea, luând în considerare faptul că formațiunile chistice și alte leziuni cerebrale nespecifice, diagnosticate la examenul ecografic, nu reprezintă indicații pentru întreruperea sarcinii, în acest caz despre problemele apărute se discută cu părinții, de asemenea se recomandă efectuarea măsurilor de profilaxie și de tratament. Astfel, depistarea patologiilor apărute în timpul sarcinii la mamă și la făt determină necesitatea efectuării unei profilaxii a patologiilor fetale ale creierului, iar DP reprezintă o verigă principală în acest sistem.

În concluzie subliniem că și consilierea genetică a femeii însărcinate reprezintă un deziderat fundamental ce stă la baza profilaxiei patologiei perinatale a creierului, printre care și a

AVCI perinatal, dar și a celui pediatric. Această componentă a consultului medico-genetic permite depistarea patologiilor sarcinii, a celor genetice și malformative fetale, care pot condiționa apariția patologiilor perinatale ale creierului. Totodată, în cadrul DP pot fi depistate unele manifestări ecografice sugestive pentru astfel de patologii, care pot fi monitorizate și gestionate pe parcursul sarcinii, pentru a preveni apariția altor focare cerebrale. Deoarece patologia perinatală, printre care și AVC, reprezintă o problemă majoră de sănătate a copilului, care se poate solda cu tulburarea proceselor de neurodezvoltare, cu implicare psihologică și materială din partea familiei și a societății, este important să se efectueze consilierea psihologică a părinților care au astfel de copii, cu scop de ameliorare a suferinței acestora și pentru pregătirea lor către nașterea viitorului copil.

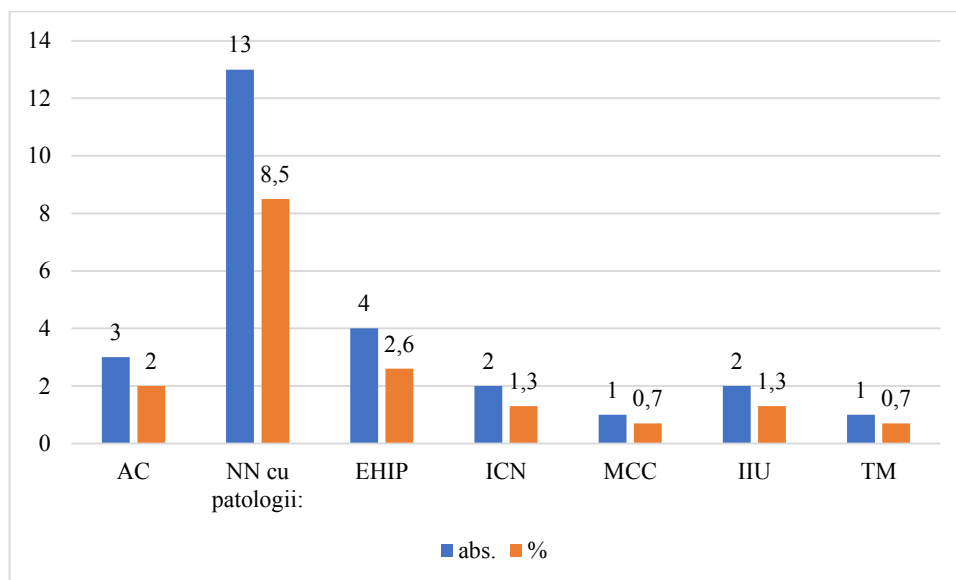
Așadar, consultul medico-genetic al femeii însărcinate cuprinde trei obiective de bază: (1) depistarea femeilor gravide cu risc înalt pentru patologia fetală; (2) efectuarea diagnosticului prenatal atunci când există indicații; (3) consilierea genetică a familiei cu risc înalt.

Consilierea genetică a familiilor și/sau a gravidelor cu risc de a naște un copil cu patologie cerebrală constă în oferirea unor informații ample privitor la problemele de sănătate existente sau cele apărute pe parcursul sarcinii și, în caz de necesitate, implicarea cu măsuri de profilaxie, tratament și consiliere psihologică. Aceste măsuri au fost realizate în cadrul studiului nostru de către specialiștii de la Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală. Deoarece consultul medico-genetic reprezintă un act medical complex ce presupune o colaborare largă cu alți specialiști, este important ca acesta să se realizeze într-o echipă multidisciplinară (după caz), în cadrul căreia geneticianul este o persoană importantă care, deseori, stabilește concluziile finale.

O altă prerogativă a consultului medico-genetic este examinarea nou-născutului și confirmarea diagnozei finale după naștere. Cu acest scop se recomandă examenul clinic al copilului, pentru excluderea unor anomalii congenitale de cord sau ale altor organe, precum și a unor infecții intrauterine sau nespecifice și a altor patologii, printre care și ale celor genetice. În toate cazurile este important să se stabilească o cooperare eficientă a medicului cu părinții copilului. Cu scop de evidențiere a unor semne minore evocatoare pentru unele boli sau sindroame, se efectuează următoarele evaluări: examinarea fenotipică a aspectului capului, feței și corpului în plan general (pentru depistarea disproporționalității părților craniului, feței, corpului sau membrelor, depistarea unor stigme disembriogenetice și a retardului fizic de dezvoltare), examenul somatic pe organe și sisteme (depistarea unor anomalități de organe și anomalii de dezvoltare), evaluarea țintită a abilităților motorii și a celor neuropsihice (relevarea tulburărilor tonusului muscular, întârzierii sau retardului de dezvoltare neuropsihomotorie, a

unor mișcări paroxistice nespecifice vârstei etc.). Evaluarea repetată a copilului în cadrul consiliului medico-genetic este necesară în caz de examen inițial incomplet sau de incertitudine a diagnosticului inițial.

În cazul în care copilul a suportat un AVCI perinatal, este important să se stabilească cauza acestuia, gradul de suferință a copilului și să se acorde suport medico-psihologic familiei, după caz (figura 3.35).



Notă. AC – anomalii cromozomiale, NN – nou-născut, EHIP – encefalopatie hipoxic-ischemică perinatală, ICN – ischemie cerebrală neonatală, MCC – malformații congenitale de cord, IIU – infecții intrauterine, PM – patologii metabolice.

Fig. 3.35. Distribuția patologiilor confirmate la nou-născuții din grupul celor 153 de gravide care au beneficiat de consiliere genetică prenatală

După cum rezultă din figura 3.35, 16 femei au necesitat consiliere medicală și psihologică în continuare, după rezolvarea sarcinii, dintre care 3 femei care au suportat avort medical pentru anomaliile cromozomiale diagnosticate la făt și 13 femei copiii cărora au fost diagnosticați cu patologii neonatale. Din copiii celor 150 de femei însărcinate, care au beneficiat de tratament profilactic al sarcinii, doar 2 (1,3%) au suportat AVCI perinatal. Astfel de cazuri vor fi abordate în continuare pentru calitatea sănătății femeii și a viitoarelor sarcini. Așadar, diagnosticul de AVCI perinatal este unul dificil și necesită implicare medicală multidisciplinară. Un deziderat obligatoriu în diagnosticarea corectă și completă este identificarea semnelor și a simptomelor sugestive pentru boală, inclusiv a celor obscure, și verificarea organelor și a sistemelor în volum deplin. Pentru realizarea acestui scop se cere colaborarea interdisciplinară cu alți clinicieni sau specialiști în explorări neurofuncționale și imagistice, în final, geneticianul fiind cel care stabilește diagnosticul de certitudine. Stabilirea naturii și a componentei genetice a bolii

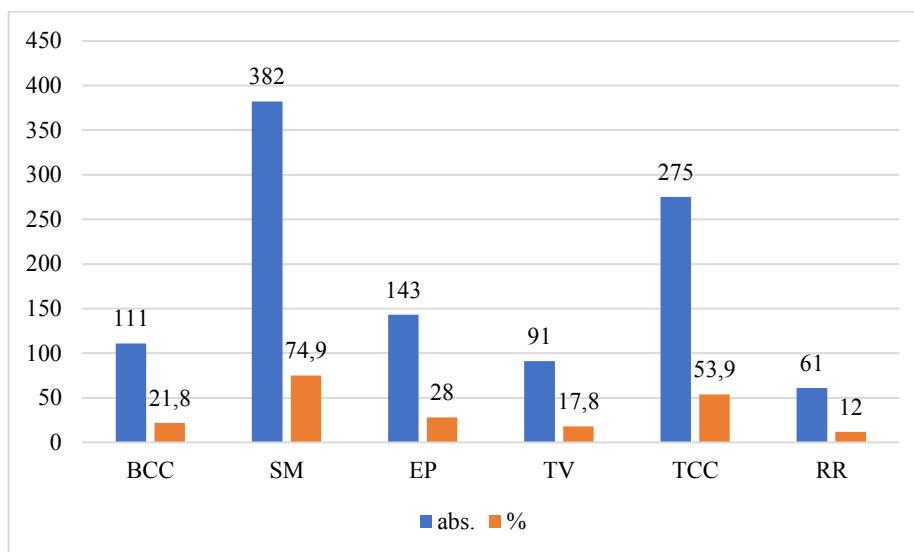
reprezintă o parte integrantă a activității medicului-genetician, fapt ce permite diferențierea bolii genetice de cele condiționate genetic sau cele nongenetice. Acest lucru se realizează prin anamneză familială și explorări genetice (analize citogenetice sau moleculare), discutate anterior. Iar algoritmul de diagnostic în cazul suspectării unui AVCI perinatal a fost elaborat ținând cont de aceste aspecte (anexele 3, 4, 5).

Resurse medicale, psihologice și pedagogice de recuperare a copiilor cu AVCI

Un alt domeniu la fel de important al actului medical este sprijinul medico-psihologic acordat copilului care a suportat un AVCI și familiei acestuia. Măsurile preventive pot fi efectuate și sunt eficiente doar în cadrul unui parteneriat dintre mai mulți specialiști: medici, psihologi și pedagogi. Este important să se conștientizeze că ameliorarea sănătății copiilor după un AVCI depinde de eficiența măsurilor de informare, de culturalizare atât a membrilor familiilor cu risc înalt, cât și a populației în întregime. Părinții trebuie să cunoască care sunt rezultatele influenței factorilor nocivi asupra sănătății copilului, printre care se numără cei exogeni (de mediu, ecologici, familiali, socioculturali, corelaționali – relațiile de consangvinitate) și cei endogeni, precum particularitățile de vârstă la care s-a produs AVCI la copil, bolile cronice ale acestuia (de inimă, hematologice, sindroame genetice, metabolice, renale, diabet zaharat, hipertensiune arterială etc.) sau deprinderile lui nocive (fumat, alcool, droguri, utilizare cronică a unor medicamente). Efectuarea măsurilor privind educația persoanelor din grupurile cu risc înalt pentru patologia cerebrovasculară reprezintă o cale esențială de ameliorare a dezvoltării copiilor care au suportat AVCI. În cadrul studiului a fost necesar să acordăm un suport medico-genetic și psihologic semnificativ copiilor după AVCI la care au fost confirmate unele patologii cronice și celor care au rămas cu consecințe neurologice pe termen lung, totodată și familiilor acestor copii, în special celor în care copiii au decedat în urma AVCI (figura 3.36).

Conform datelor din figura 3.36, o parte din copiii evaluați au suportat AVCI pe fundalul unor boli cronice (malformații congenitale de cord, malformații ale SNC, sindroame genetice, trombofilie moștenită, boli oncologice), totodată, o parte din copii au dezvoltat sechele neurologice motorii – 382 (74,9% 95% ÎI [72,98-76,82]) cazuri, din ei hemipareză cu diferit grad de severitate – 63,7% (95% ÎI [61,57-65,83]), tetrapareză – 25,9% (95% ÎI [23,96-27,84]), tetraplegie – 10,4% (95% ÎI [9,05-11,75]), epilepsie – 143 (28%; 95% ÎI [26,01-29,99]), tulburări de vorbire și limbaj – 91 (17,8%; 95% ÎI [16,1-19,5]) cazuri, probleme cognitive și comportamentale – 175 (34,3%; 95% ÎI [32,2-36,4]), cu risc de invalidizare pe tot restul vieții. Toți acești copii și familiile lor necesită să fie încadrați în grupuri de supraveghere pentru intervenții asupra problemelor de sănătate apărute. De asemenea, în perioada studiului trei copii

care au suportat AVCI recurent, au decedat la 6–12 luni după includerea în studiu. Familiile acestor copii au fost incluse în grupul de consiliere medico-genetică și psihologică.



Notă. BCC – boli cronice ale copilului, SM – sechele motorii, EP – epilepsie, TV – tulburări de vorbire, TCC – tulburări cognitive și comportamentale, RR – risc de recurență a bolii.

Fig. 3.36. Distribuția cauzelor care necesită ajutor medical și psihologic al copilului și al familiei acestuia (abs., %)

Metodele de influență psihologică sunt determinate de modul de educație aplicat în familie, care depinde de două componente: în primul rând, de schimbarea formelor de comportare a copilului în familie (față de părinți, frați, surori), la grădiniță sau la școală (colegi), iar în al doilea rând, de cunoașterea și înțelegerea de către părinți a modului de comportare a copilului în funcție de vârsta lui cronologică. Din cauza faptului că la copilul care a suportat AVCI s-a schimbat parcursul neurodezvoltării și calitatea vieții, medicii și psihologii trebuie să întreprindă măsuri direcționate care să cuprindă informații explicite referitor la necesitatea recuperării copilului și integrarea acestuia în colectivități (printr-un program individualizat de tratament de recuperare) pentru a-și obține independența școlară și socială.

Procedeele folosite sunt importante pentru ca persoanele respective să conștientizeze gradul de deficiență prezent la copilul cu consecințe neurologice după un AVCI. Dacă aceste măsuri nu se efectuează, copilul riscă să fie privat de beneficiul recuperării și să se transforme, în final, într-un adult neintegrat și instituționalizat. Programul de reabilitare a copilului după un AVCI trebuie să fie bine asigurat cu asistență medicală, psihologică și psihopedagogică. Intervenția medicamentoasă trebuie să fie efectuată în conformitate cu indicațiile individuale ale pacientului, în funcție de bolile cronice diagnosticate, după caz, și consecințele post-AVCI, în concordanță cu protocoalele clinice existente. Astfel, reabilitarea unui copil cu consecințe după

un AVCI poate avea loc doar când această problemă este abordată din punct de vedere medico-social. Se cunoaște că comportamentele neuropsihice ale copiilor după orice boală se dezvoltă ca rezultat al strategiilor de stimulare formativă timpurie. Dezvoltarea neuropsihomotorie și comportamentală a copiilor după un AVC, în cele mai multe cazuri, nu urmează un ritm firesc. O bună cunoaștere de către părinți a particularităților de dezvoltare psihoneurologică în funcție de vârsta copilului, dar și a ritmului real de dezvoltare al copilului după ce a suportat AVCI, impune necesitatea efectuării unei intervenții speciale în educarea unor comportamente neuropsihice ale copilului. Urmărind scopul de a contribui la stimularea aspectelor neuropsihice la copii în mediul familial, am constituit un parteneriat cu mamele, cu persoanele care au grijă de copiii care au suportat AVCI. Au acceptat participarea la ședințe 87 (17%) de părinți.

Astfel, s-au efectuat traininguri la care familia și îngrijitorii au fost informați despre cauzele bolii și specificul problemelor cu care s-a confruntat copilul lor în timpul bolii și după aceasta; de asemenea, aceștia au fost incluși activ în recuperarea comportamentelor neuropsihice pierdute după un AVCI suportat. S-a optat pentru ca persoanele responsabile de copil să cunoască unele date despre cauzele și evoluția AVCI, specificul acestuia la copiii lor, factorii de risc implicați în manifestarea bolii la copil, particularitățile individuale de educare și dezvoltare a acestor copii după maladie, metodele de profilaxie existente, metodele specifice de joc și metodologiile de formare a comportamentelor psihomotorii, socioafective și cognitiv-verbale recomandabile acestor copii. Mulți dintre părinții participanți la training (68 părinți, 78,2%) au acordat esențial mai mult timp pentru joacă cu copiii lor, au fost motivați pentru a căuta metode noi de stimulare a dezvoltării acestora, totodată au insistat pentru prelungirea activităților de recuperare motorie și psihologică propuse. Majoritatea mamelor care au observat progresul în dezvoltarea copiilor, obținut prin intermediul terapiilor efectuate, au dorit să-și lărgescă nivelul de cunoștințe privind însușirea metodologiei de recuperare și de corecție psihologică a copiilor lor.

Pentru aprecierea nivelului de dezvoltare a comportamentelor psihomotor, socioafectiv și cognitiv-verbal, psihologii au utilizat metoda Portage, care presupune elaborarea unui program psihopedagogic individual pentru fiecare copil care a suportat boala. Testul conține un șir de probe de dezvoltare psihocomportamentală, adaptate după metoda Portage clasică, dar modificate în funcție de caz, de forma clinică a bolii, de vârsta copilului și gradul de dezvoltare a acestuia.

Metoda Portage

Resursele de recuperare a copiilor cu AVCI trebuie să fie complexe și unificate, conținând câteva componente de bază: medicale, psihologice și psihopedagogice, din perspectiva

acestei metodologii. Acestea pot fi completate individual în funcție de problemele de sănătate ale copilului. Termenul "resurse de recuperare" ce se utilizează în prezent presupune influență psihologică, psihocorecție, optimizare, dezvoltare, formare, consult medico-genetic și profilaxie. Prin aceste servicii putem influența potențialul, capacitatea, premisele biologice și cele dobândite ale copilului, de asemenea le putem redresa în concordanță cu influența psihologică exercitată asupra lui de unii factori, în cazul nostru – AVCI. În tabelul 3.18 propunem tipologizarea resurselor de recuperare a copilului după AVCI prin implementarea acestora în funcție de necesitățile copilului (tabelul 3.18).

Tabelul 3.18. **Resurse de recuperare al copilului cu AVCI**

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

I. Resursele care fac parte din prima categorie se pot tipologiza după următoarele criterii: în funcție de caracteristica metodei de abordare medicală a procesului de corecție a pacienților cu AVCI din perspectiva gradului de severitate și a stadiului de evoluție a bolii, precum resurse de recuperare medico-genetice, profilactice, paliative, terapeutice, chirurgicale etc.

II. Resursele din cea de-a doua categorie se pot grupa la rândul lor în resurse psihoterapeutice, psihogenetice, psihometrice, care țin de consilierea psihologică, psihosenzorială, psihoemoțională, stimulativă, hipnotică etc.

III. Din categoria resurselor pedagogice de recuperare și corecție a copiilor cu AVCI remarcăm resursele psihocorecționale, educațional-formative, instructiv-distractive etc.

Aplicarea metodică a resurselor medico-psihopedagogice de recuperare a copiilor după AVCI este mai eficientă în cazul în care este efectuată de o echipă multidisciplinară, cu diverși specialiști, în colaborare cu rudele și familia copilului. Cu toate acestea, familia rămâne mediul cel mai comun și mai cunoscut pentru copil, reprezentând celula principală care poate fi implicată în corecția problemelor apărute la copilul care a suportat un AVCI. Doar în mediul familial se pot însuma toate condițiile obligatorii pentru aplicarea metodelor de corecție pentru a obține progrese în neurorecuperarea copilului.

Familia, părinții, în special mamele copiilor care au suportat AVCI, necesită suportul psihologic al specialiștilor. Astfel, este important să se elaboreze modelul de utilizare a

resurselor de recuperare în mediul social, aplicate în cazul copilului cu AVCI. Acest model a fost elaborat în cadrul studiului întreprins de echipa de cercetare (figura 3.37).

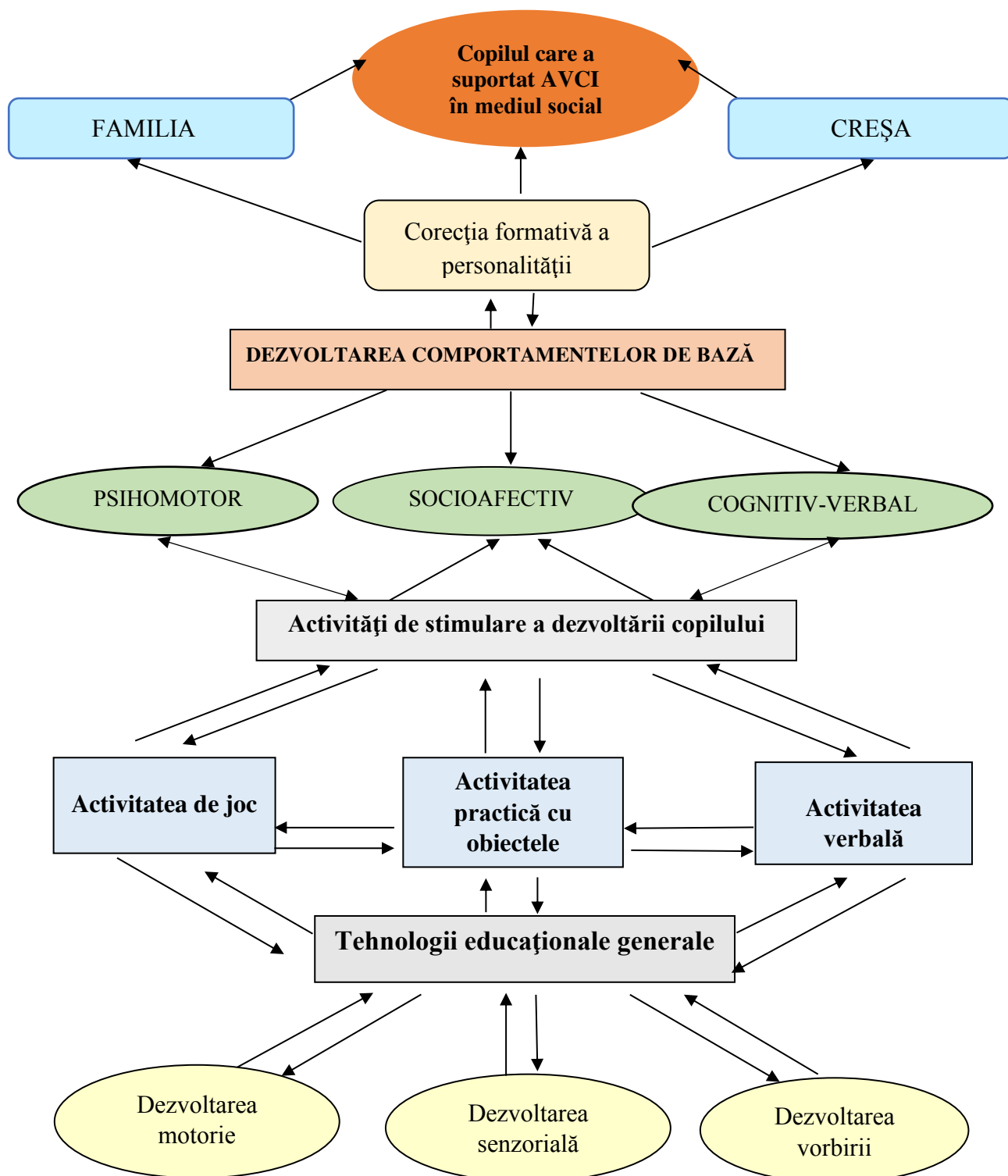


Fig. 3.37. Modelul utilizării resurselor psihopedagogice de recuperare a copiilor care au suportat AVCI

Astfel, utilizarea resurselor psihopedagogice de recuperare a copilului după AVCI se bazează pe trei piloni fundamentali vizând, în final, dezvoltarea comportamentelor: I – socioafectiv, II – cognitiv-verbal și III – psihomotor, fiecare diferențiat pe trei nivele: 1) elaborarea tehnologiilor educaționale generale; 2) amplificarea activităților de stimulare a dezvoltării copilului; 3) dezvoltarea comportamentelor psihice de bază.

Scopul final al selectării și implementării resurselor de recuperare a copiilor după AVCI este ameliorarea proceselor psihologice în cadrul strategiilor complexe de stimulare. Menționăm că:

1. Resursele de recuperare ale copiilor după AVCI sunt variate și se completează reciproc doar ca rezultat al aplicării unui complex de metode de recuperare medico-psihopedagogice.

2. Studiarea particularităților de neurodezvoltare ale copiilor cu vârsta de până la trei ani, care au suportat un AVCI, reflectă date despre rezultatele obținute în cadrul tratamentelor de corecție al acestui domeniu și despre corectitudinea strategiilor de tratament aplicate.

Consilierea psihologică a familiilor care au copii cu AVCI

Experiența și cunoștințele acumulate privind particularitățile psihoneurologice ale copiilor cu AVCI ne-au permis să ajutăm atât subiecții cercetați care au suportat AVCI, prin implementarea unor modele psihocorecționale utilizate în cadrul programului psihopedagogic individual de formare, cât și familia, îngrijitorii și cadrele ce instruiesc acești copii, prin informarea acestora despre importanța stimulării psihocomportamentale timpurii. Un rol major l-a avut consilierea psihologică. Fiind o metodă educativă, de susținere a persoanelor în situații critice, consilierea psihologică reprezintă un suport psihologic valoros pentru membrii familiei care au copii cu un AVCI suportat, în primul rând pentru mamele acestor copii.

În primul rând, AVCI la copil este considerat întâi de toate o adevărată problemă familială. În al doilea rând, în ceea ce privește conceptul AVC, acesta reunește lipsa, pierderea sau afectarea unei structuri și/sau a unei funcții (anatomică, fiziologică sau psihologică) a individului. În acest context, accidentele vasculare cerebrale sunt privite ca fiind probleme grave de sănătate, însoțite de diverse tulburări de ordin motor, fizic și psihic. În ciuda faptului că copiii care au suportat un AVCI sunt ocrotiți și îngrijiți de multe organizații guvernamentale sau private și neguvernamentale, deseori aceștia nu-și află rostul în societate, reprezentând o provocare pentru societatea civilă autohtonă și cea internațională.

Mediul social determină poziția sa față de problema copiilor care au suportat AVCI. Acești copii necesită o atitudine specială din partea concetățenilor, din partea statului, un ajutor eficient și adesea înalt calificat din partea specialiștilor în integrare și protecție socială, ceea ce

este prevăzut și în legislația în vigoare. În cadrul consilierii psihologice, am acordat o atenție deosebită comunicării și relațiilor dintre copilul care a suportat AVCI și adulți. Ameliorarea abilităților de comunicare a acestor copii cu persoanele apropiate (părinți, rude) determină formarea relațiilor pozitive sau negative dintre aceștia și, în final, contribuie la dezvoltarea comportamentului socioafectiv.

S-a constatat că dezvoltarea unor relații specifice se află în corelație directă cu conținutul alocuțiunii preferate de copil. În acest sens remarcăm cele două criterii de selecție caracteristice copiilor care au suportat AVCI: (1) criteriul de vârstă și (2) cel specific individual. De exemplu, copiii de vârstă fragedă preferă, ca și conținut al comunicării, vorbirea și jucăriile. Această practică se îmbogățește în situația dată, fiind urmată de un gest expresiv, capabil să răspundă la necesitățile și așteptările micuțului. Comunicarea de acest fel contribuie la formarea relațiilor de simpatie, de atracție ale copilului cu adultul favorit.

Deci, familia și relațiile dintre părinte și copil au un rol central în neurodezvoltarea copilului de vârstă fragedă care a suferit un AVCI. Perioada critică în educația și, respectiv, dezvoltarea acestui copil este determinată de momentul în care părinții încă nu conștientizează suferința copilului lor.

Cu cât mai devreme familia va fi informată despre problemele de sănătate ale copilului, cu atât mai rapid și mai eficient aceasta va contribui la educarea corecțională a copilului care are nevoie de ajutor. De asemenea, este necesar ca părinții să perceapă că rezultatele recuperării copilului lor depind de forma clinică a bolii și de particularitățile individuale ale acestuia.

În acest sens, este vorba de un proces de interacțiune reciprocă între părinte și copil. Deci, educația în familie depinde de două componente vizând schimbarea, în primul rând, a formelor de comportare a copilului și, mai apoi, a reprezentării părinților despre modul de comportare a copilului la o etapă determinată de dezvoltare.

Aceste procese obiective (acțiuni țintite) complică realizarea scopurilor educative ale părinților care întâmpină unele dificultăți în educare, deoarece nu cunosc particularitățile de dezvoltare ale copiilor care au suportat AVCI.

Însă, pentru copilul cu AVCI părinții constituie modelul social vizând comportarea, atitudinile și relațiile. Astfel, relațiile binevoitoare și suportul din partea părinților au un rol determinant în educația copilului, în dezvoltarea motricității și a altor abilități afectate de AVCI. Includerea timpurie a copilului cu probleme de sănătate în grupul de copii cu dezvoltare conform vârstei din creșă, precum și a părinților acestuia în categoria părinților cu copii dezvoltați normal, reduce încordarea psihologică ce domină în familiile copiilor vizați.

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. În desfășurarea acestui studiu, pe baza analizei cazurilor de boală incluse în cercetare, s-a constatat că morbiditatea prin AVCI la copii în RM este în creștere. Cele mai multe cazuri de boală la copii au fost diagnosticate în raioanele RD Nord (28,6%), urmate de cele din RD Sud (21,4%) și din RD Centru (14,62%). Recunoașterea la timp a AVCI la copii presupune o consultare neurologică și examene imagistice cât mai rapide, un tratament inițiat cât mai devreme posibil.

2. Ratele morbidității prin AVCI la copiii cu vârsta de până la 18 ani în raioanele RM, în perioada anilor 2015-2020, reflectă situația morbidității respectivă pe republică. S-a observat o creștere a indicatorului incidenței AVCI în RD UTA Găgăuzia – 30,1%, în RD Nord – 28,6%, mun. Chișinău – 21,8%, RD Sud – 21,4%, RD Centru – 14,6%, mun. Bălți – 8%, în total pe raioane – 17,8%, iar pe țară – 17,8%. Ratele morbidității prin AVCI la copii au variat pe raioane și pe categorii de vârstă, cea mai mare incidență a fost calculată în raioanele de nord și în UTA Găgăuzia, în special la nou-născuți.

3. S-a observat o scădere cu un sfert (-24,5%) a indicatorului dizabilității primare la sfârșitul perioadei de studiu (a. 2020 – 2,1 cazuri la 100 000 copii) față de începutul perioadei (a. 2016 – 2,8 cazuri la 100 000 copii), cele mai mari valori ale dizabilității fiind înregistrate în anii 2017 și 2018 cu valoarea de 3,7/100 000. De asemenea, s-a observat o dinamică a indicatorului dizabilității repetate ce respectă aceeași legitate cu dizabilitatea primară. Cazurile înregistrate în anul 2020 (11,6/100 000 copii) sunt cu 23,9% mai puține decât în 2016 (15,3/100 000). Cel mai mare nivel al dizabilității repetate induse de AVCI a fost înregistrat în a. 2017 și a constituit 16,9/100 000 copii. Dizabilitățile neuropsihice și cele motorii sunt comune la copiii cu AVCI, cele mai frecvente fiind: handicapul motor – 74,9%, printre care hemipareza – 63,7%, tetrapareza – 25,8%, tetraplegia – 10,4%, epilepsia – 28%, tulburările de vorbire – 17,8%, problemele cognitive și comportamentale – 53,9%.

4. Dinamica indicatorului dizabilității în anul 2020 (11,6/100 000 copii) este cu 23,9% mai mică decât în 2016 (15,3/100 000 copii), iar cel mai mare nivel al dizabilității prin AVCI a fost înregistrat în a. 2017 și a constituit 16,9/100 000 copii. Mortalitatea prin AVCI la copii a avut o creștere neînsemnată – cu 3,2%, evoluând de la 1,01 cazuri la 100 000 copii în 2015 la 1,05/100 000 în 2019. Pe parcursul anilor incluși în studiu, cel mai mare indicator a fost înregistrat în anul 2018 (1,18 cazuri la 100 000 copii), ce se corelează cu indicele înalt al dizabilității în acest an.

5. În numărul total de 510 copii care au suportat AVCI s-a observat o pondere crescută a cazurilor la nou-născuți – 362 (71%, 95_{CI} 68,99-73,01), față de copiii cu vârsta între 28 de zile

și 18 ani – 148 (29%, 95_{CI} 26,99-31,01) cazuri, cu o rată mai mare la grupa de vârstă 28 de zile – 2 ani (68,9% din lotul de copii cu AVCI pediatric, sau 20% din lotul total de studiu), urmată de vârsta de 2-4 ani (8,1%), apoi de 4-6 (6,8%), 6-8 ani (6,08%) și mai mari de 10 ani (6,08%) și cu o scădere semnificativă a cazurilor la vârsta de 8-10 ani (4,04%).

6. În AVCI, s-a constatat o vulnerabilitate înaltă predominant la băieții – 317 (62,2%; 95% ÎI [57,9-66,4]) cazuri, în comparație cu fetele – 193 (37,8; 95% ÎI [33,6-42,1]); majoritatea copiilor au fost originari din zona rurală – 307 (60,2%; 95% ÎI [55,9-64,4]) cazuri, acest fapt fiind relaționat cu riscurile mari în această categorie a populației, iar familiile incluse în studiu au cel mai frecvent doar câte un copil – 319 (62,5%; 95% ÎI [58,3-66,7]) cazuri.

7. În funcție de evoluția și forma clinică a AVCI la copii, s-a constatat următoarea structură: AVCI necomplicat – 477 (93,5%; 95%ÎI [92,41-94,59])cazuri, iar AVCI cu transformare hemoragică – 33 (6,5%; 95%ÎI [5,41-7,59]). Copiii cu debut inițial ischemic n-au fost excluși din studiu.

8. S-a determinat că, în mai mult de jumătate din cazuri, la copiii care au suportat AVCI evoluția sarcinii la mame a fost nesatisfăcătoare. În 141 (27,65%, 95% ÎI [25,62-29,58]) cazuri au fost înregistrate antecedente prenatale. Printre cele mai frecvente probleme de sănătate asociate la mamă în timpul sarcinii a fost anemia – 224 (43,9%; 95% ÎI [39,6-48,2]) cazuri, urmată de pielonefrită cu 105 (20,6%; 95% ÎI [17,1-24,1]) și hipertensiunea arterială cu 50 (9,8%; 95% ÎI [7,2-12,4]) cazuri etc. Din lotul general de studiu, 162 (31,8%; 95% ÎI [27,7-35,8]) de gravide au avut o evoluție fiziologică a sarcinii, fiecărei gravide îi revin 2,4 elemente care condiționează o evoluție patologică a sarcinii, iar acest fenomen poate fi atribuit factorilor de risc pentru dezvoltarea AVCI la copil.

9. Printre cele mai frecvente cauze ce au determinat o evoluție patologică a sarcinii au fost: gestoza tardivă (42,5%; 95% ÎI [38,3-46,8]), iminența de avort (35,3%; 95% ÎI [31,1-39,4]), patologia placentei (28,2%; 95% ÎI [24,3-32,1]), hipertensiunea arterială (19,2; 95% ÎI [15,8-22,6]), infecțiile intrauterine (14,3; 95% ÎI [12,56-15,64]) etc. Examenul ecografic este important pentru monitorizarea sarcinii cu scopul de identificare a cauzelor AVCI și de profilaxie a acestei boli.

10. Cele mai frecvente cauze care au condiționat apariția AVCI la nou-născut au fost: hipoxia la făt (34,1%; 95% ÎI [32,0-36,2]), patologia membranelor fetale (34,1%; 95% ÎI [31,1-39,4]), ruptura prematură a membranelor (14,5%; 95% ÎI [11,5-17,6]), dereglările ritmului cardiac fetal (24,7%; 95% ÎI [22,79-26,61]), circularea cordonului ombilical (23,9%; 95% ÎI [20,2-27,6]) și patologia acestuia (20,4%; 95% ÎI [16,9-23,9]), asfixia n.n. (19,6%; 95% ÎI

[17,84-21,36]) etc. Scorul Apgar la naștere a fost constatat scăzut (4-7 puncte) în 1/3 cazuri – 161 (31,6%; 95% ÎI [27,5-35,6]) copii cu AVCI.

11. S-a constatat că pacienții-copii incluși în studiu au fost evaluați pentru mai multe диагноze, deseori asociate, per total fiecărui copil îi revin 3,4 диагноze. Diagnosticul de AVCI a fost confirmat la naștere în doar 18,8% cazuri din lotul total de studiu sau la 26% din cei cu AVCI neonatal. Cel mai frecvent diagnostic la naștere a fost cel de tulburări de tonus muscular – 288 (56,5%; 95% ÎI [47,1-65,8]) cazuri, urmat de leziunea cerebrală hipoxică sau anoxică – 274 (53,7%; 95% ÎI [44,3-63,1]) și ischemia cerebrală neonatală – 94 (18,4%; 95% ÎI [16,68-20,12]) cazuri. În 74% din cazuri, diagnosticul a fost confirmat mai târziu, spre finele perioadei de nou-născut, la copiii cu manifestări clinice obscure, în baza rezultatelor imagistice efectuate, tratamentul în aceste cazuri fiind întârziat sau ratat.

12. Examenul neurosonografic a reliefat un aspect normal doar în 4 (1,1%; 95% ÎI [0,55-1,65]) cazuri. Cel mai frecvent au fost identificate modificări prin stază periventriculară (38,4%; 95% ÎI [35,84-40,96]), ecodensități periventriculare (60,5%; 95% ÎI [57,93-63,07]), formațiuni chistice (32%; 95% ÎI [29,55-34,45]), ventricule laterale dilatate (17,1%; 95% ÎI [15,12-19,08]), calcinate periventriculare (4,5%; 95% ÎI [4,3-6,7]), ceea ce reflectă suferința fetală și riscul dezvoltării unui AVCI.

13. La examinările prin imagistică cerebrală au fost identificate concomitent anomalii de dezvoltare ale creierului la 44 (8,6%; 95% ÎI [7,36-9,84]) copiii, printre care agenezia – 4 (9,1%; 95% ÎI [4,77-13,43]) sau hipogenezia corpului calos – 9 (20,5%; 95% ÎI [14,42-26,58]) cazuri, sindromul Dandy-Walker – 6 (13,6%; 95% ÎI [8,43-18,77]), malformația Arnold Chiari – 7 (15,9%; 95% ÎI [10,39-21,41]), microcefalia congenitală – 3 (6,8%; 95% ÎI [3,0-10,6]), malformații ale cerebelului – 4 (9,1%; 95% ÎI [4,77-13,43]), hidrocefalie congenitală – 2 (4,5%; 95% ÎI [1,36-7,64]), dilatarea intrauterină a sistemului ventricular – 9 (20,5%; 95% ÎI [14,42-26,58]) cazuri. Sindromul Dandy-Walker, malformația Arnold Chiari și hidrocefalia congenitală au putut fi responsabile de dezvoltarea AVCI.

14. La o parte din copiii care au suportat AVCI au fost depistate modificări imagistice exprimate prin focare gliotice intracerebrale de variate dimensiuni (de la milimetrice la centimetrice) – 273 (53,5%; 95% ÎI [51,29-55,71]) cazuri, formațiuni chistice intracerebrale cu diverse localizări – 164 (32,2%; 95% ÎI [30,13-34,27]), formațiuni chistice gliodependimare – 168 (32,9%; 95% ÎI [30,82-34,98]), atrofie corticală – 95 (18,6%; 95% ÎI [16,88-20,32]), atrofie în regiunea frontală – 105 (20,6%; 95% ÎI [18,81-22,39]) cazuri etc., care au apărut ca rezultat al ischemiei cerebrale sau al unor infecții.

15. O parte din copiii cu AVCI au asociat această boală pe fundalul unor neuroinfecții virale sau bacteriene (meningite, encefalite), care au fost depistate în 209 (40,9%; 95% ÎI [38,82-43,18]) cazuri, atât în grupul de n.n. (148 copii – 70,8%), cât și la copiii mai mari, în special sugari și copii de vârstă mică (61 copii – 29,2%; 95% ÎI [26,06-32,34]). Encefalita herpetică cu HS tipul I în perioada neonatală a fost depistată la 4 (1,1%; 95% ÎI [0,55-1,65]) copii și cu HS tipul II – la 2 (0,55%; 95% ÎI [0,21-0,99]), iar cu CMV – la 3 (0,8%; 95% ÎI [0,32-1,28]) copii.

16. Printre neuroinfecțiile suportate s-a diagnosticat meningita bacteriană – 105 (50,2%; 95% ÎI [46,74-53,66]), inclusiv cu 3 cazuri de meningită tuberculoasă, encefalita – 55 (26,3%; 95% ÎI [23,25-29,35]) și meningoencefalita – 49 (23,4%; 95% ÎI [20,47-26,33]) cazuri. Debutul viral cu variate tulpini a fost confirmat în 104 (49,8; 95% ÎI [46,34-53,26]) cazuri, dintre care 49 (47,1%) au urmat cu complicații bacteriene, debutul bacterian cu diverși germeni patologici pe fundal de alte boli somatice – în 105 (50,2; 95% ÎI [46,74-53,66]) cazuri. Cauzele encefalitelor virale au fost depistate în 32,5% cazuri, provocate de virusul HS de tipul I (47 cazuri), HS tipul II (2 cazuri), HS tipul VI (6 cazuri), CMV (13 cazuri), iar în restul 34,6% cazuri virusul n-a fost identificat, iar diagnosticul a fost apreciat doar în baza modificărilor specifice ale LCR.

17. Unii copii cu AVCI incluși în studiu au fost diagnosticați cu malformații congenitale de cord – 77 (15,1%; 95% ÎI [12,0-18,2]) cazuri. Formele clinice ale MCC au fost variate, cel mai frecvent tip fiind defectul de sept atrial (1,8%; 95% ÎI [0,6-2,9]), urmat de defectul de sept ventricular (2,7%; 95% ÎI [1,3-4,2]). Astfel, MCC deseori se pot asocia cu forme severe de AVCI. Din totalul nou-născuților diagnosticați cu AVCIN, în 12,2% din cazuri AVCI a fost cauzat de MCC, iar la cei cu AVCIP – 22,3% cazuri.

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

19. S-a constatat că factorii cu risc înalt pentru AVCI la copiii mai mari de 28 de zile sunt determinați de dereglările neuroinflamatorii ca rezultat al neuroinfecțiilor în aproape jumătate din cazuri (41,2%). Alți factori determinanți ai AVCIP sunt legați de terapiile intervenționale în MCC (22,3%). Unele malformații ale SNC (sindromul Dandy Walker, anomalia Arnold Chiari și hidrocefalia congenitală) și sindroame genetice, întâlnite la copiii din

studiul realizat, pot provoca AVCI la copii în 17,5% din cazuri. Alte patologii responsabile de dezvoltarea AVCIP se întâlnesc mai rar – până la 19%.

20. În baza rezultatelor studiului realizat pe parcursul anilor 2010-2020, în Clinica de Neurologie Pediatrică a Departamentului *Pediatrie* al USMF *Nicolae Testemițanu*, concluzionăm că AVCI la copii se întâlnește cu predominanță în lotul de nou-născuți, iar factorii de risc potențial asociați cu AVCI sunt determinați de patologia infecțioasă, cea perinatală, cardiacă, anomaliile encefalului, bolile genetice și alte cauze întâlnite destul de rar, precum: sindroame genetice, tulburări dobândite de coagulabilitate, policitemie, vasculopatii, trombocitopenie, trombofilie moștenită, hiperhomocisteinemie dobândită, traumă craniocerebrală în anamneză, factori oncologici etc.

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

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

23. Rezultatele obținute la examenul ultrasonografic efectuat la diferite termene recomandabile ale sarcinii au permis evaluarea stării de sănătate a fătului și efectuarea măsurilor de profilaxie a problemelor apărute, sugestive pentru patologia cerebrală neonatală, inclusiv AVCI neonatal, toate cazurile depistate cu risc de dezvoltare a patologiei cerebrale neonatale fiind supravegheate până la naștere, iar la o parte din femei li s-au recomandat investigații prin amniocenteză și explorări imagistice.

24. Consilierea genetică a femeii însărcinate reprezintă unul dintre dezideratele fundamentale care stau la baza profilaxiei patologiei perinatale a creierului, printre care și a AVCI perinatal, dar și a celui pediatric. Această componentă a consultului medico-genetic permite depistarea patologiilor sarcinii, a celor genetice și malformative fetale, care pot

condiționa apariția patologiilor perinatale ale creierului. Totodată, în cadrul DP pot fi depistate unele manifestări ecografice sugestive pentru patologiile, care pot fi monitorizate și gestionate pe parcursul sarcinii pentru a preveni apariția altor probleme cerebrale.

25. Deoarece patologia perinatală, printre care și AVCI, reprezintă o problemă majoră de sănătate a copilului, care se poate solda cu tulburarea proceselor de neurodezvoltare, cu implicare psihologică și materială din partea familiei și a societății, este important să se efectueze consilierea psihologică a părinților care au astfel de copii, cu scop de reducere a suferinței acestora și pentru pregătirea lor către nașterea viitorului copil.

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

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

28. Diagnosticul de AVCI perinatal este unul dificil, necesită implicare medicală multidisciplinară pentru identificarea semnelor și a simptomelor sugestive pentru boală, inclusiv a celor obscure, și verificarea tuturor organelor și a sistemelor. Pentru realizarea acestui scop, este importantă colaborarea interdisciplinară cu alți clinicieni sau specialiști în explorările neurofuncționale și imagistice, în final, geneticianul fiind cel care stabilește diagnosticul de certitudine. Stabilirea naturii și a componentei genetice a bolii reprezintă o parte esențială specifică activității medicului-genetician, fapt ce permite diferențierea bolii genetice de cele condiționate genetic sau de cele nongenetice.

29. Efectuarea măsurilor privind educația persoanelor din grupurile cu risc înalt pentru patologia cerebrovasculară reprezintă o cale esențială de ameliorare a dezvoltării copiilor care au suportat AVCI. Suportul medico-genetic și psihologic al copiilor după AVCI la care au fost confirmate unele patologii cronice și al celor care au dezvoltat consecine neurologice pe termen lung, totodată și al familiilor acestor copii, în special al celor la care copiii au decedat în urma bolii, este esențial.

30. Programul de reabilitare a copilului după un AVCI trebuie să fie bine organizat, cu suport de asistență medicală, psihologică și psihopedagogică. Intervenția medicamentoasă trebuie să fie efectuată în conformitate cu indicațiile individuale ale pacientului, în funcție de bolile cronice diagnosticate, după caz, și consecințele post-AVCI, în concordanță cu protocoalele clinice existente. Astfel, reabilitarea unui copil cu consecințe după un AVCI este posibilă doar atunci când abordarea acestei probleme este privită sub aspectul medico-social.

31. Aplicarea metodică a resurselor medico-psihopedagogice de recuperare a copiilor după AVCI e mai eficientă dacă este efectuată de o echipă multidisciplinară, cu diverși specialiști, în colaborare cu rudele și familia copilului, familia rămânând mediul cel mai comun pentru copil și reprezentând sectorul principal care poate fi implicat în corecția problemelor apărute la copil după AVCI, pentru a obține progrese în neurorecuperare.

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

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

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

În capitolul de față vor fi analizate caracteristicile clinice, imagistice și imunoenzimaticice ale AVCI la copii. AVC pediatric este o entitate clinică distinctă față de cea la adulți datorită aspectului său clinic unic și diverse etiologii. În plus, rolul și tipul aplicării imagisticii cu scop de diagnostic au constrângeri și considerații specifice. Intenția acestui studiu este de a revizui aspectele conceptuale ale AVCIP într-un mod detaliat pentru a oferi un cadru teoretico-practic privind manifestările clinice și imagistice ale AVCIP, pe care medicii din acest domeniu important să-l poată folosi în practica lor cu pacienții. În acest sens, un AVC la copil se caracterizează prin manifestări clinice și neurologice specifice, iar împreună cu dovezile radiologice de ischemie sau de infarct într-un anumit teritoriu arterial, poate fi diagnosticat. Simptomele unui AVC care durează mai puțin de 24 de ore sunt numite *atacuri ischemice tranzitorii*, iar AVC neonatal sau cel pediatric are o durată de peste o lună [285]. Diferențierea condițiilor prenatale de cele perinatale poate fi dificilă, astfel încât unii autori grupează aceste două perioade într-o singură categorie [286]. Astfel, în studiu vor fi abordate și evidențiate particularitățile manifestărilor clinico-paraclinice ale AVCI la copil și proporțiile multiaspectuale ale complicațiilor timpurii și tardive ale AVCI în funcție de vârsta copilului. Se va pune accentul pe manifestările clinice și aspectele imagistice. De asemenea, vor fi relevate aspecte precum: expresivitatea unor parametri imunoenzimatici în AVCIN și AVCIP în contextul analizei caracteristicilor clinico-imagistice. Totodată, în acest compartiment al tezei vor fi analizate corelațiile dintre modificările imunoenzimaticice în funcție de tipul și dimensiunile AVCI la copii prin evidențierea celor mai relevante aspecte teoretice și practice.

4.1. Manifestările clinice ale accidentului vascular cerebral la copii

Studiul manifestărilor clinice ale AVCI la copii la diferite vârste reprezintă un compartiment important al acestui domeniu. Studiul manifestărilor respective în copilărie a fost realizat pe baza datelor colectate retrospectiv din 402 fișe ale copiilor internați cu AVCI în secțiile de neurologie ale IMSP IMC și IMSP SCM nr. 1 pe parcursul anilor 2010–2016 și pe baza datelor prospective colectate de la 108 copii cu AVCI pe parcursul anilor 2017–2020. S-a decis de a efectua o analiză complexă a manifestărilor clinice obținute din datele retro- și prospective pentru a obține rezultate statistice autentice. Analiza efectuată a permis aprecierea

simptomelor sugestive ale AVCI la copiii cercetați din diferite categorii de vârstă. Cazurile de AVCI s-au diagnosticat preponderent la nou-născuți – 362 (71%, 95_{CI} 68,99-73,01), iar 148 (29%, 95_{CI} 26,99-31,01) copii au suferit AVCI după vârsta de 28 de zile postnatal. Printre copiii cu AVCI neonatal, 242 (66,9%; 95 CI 64,43-69,37) erau băieți, iar 120 (33,1%; 95 CI 30,63-35,57) – fete.

Conform surselor din literatura de specialitate, „AVCI perinatal este definit ca un sindrom neurologic acut de origine vasculară (de multiple cauze) cu debut între 20 de săptămâni de gestație și 28 de zile de viață postnatal, care este confirmat prin studii de neuroimagnostică sau neuropatologie, determinând sechele neurologice” [287]. Manifestările clinice în acest grup de copii sunt mai puțin specifice, printre cele mai frecvente numărându-se convulsiile, apneea și nivelul diminuat al conștienței. În populația pediatrică, 25% din AVCI și 43% din evenimentele de tromboză a sinusului cavernos apar la vârsta perinatală [287].

Analiza manifestărilor clinice ale AVCIN a demonstrat că acestea diferă de cele atestate la copii de alte vârste, caracterizându-se prin mai multe simptome generalizate (tabelul 4.1), relaționate cu particularitățile de dezvoltare a sistemului nervos, specifice acestei vârste.

Tabelul 4.1. Manifestările clinice ale AVCI la nou-născut (n=362), abs., %

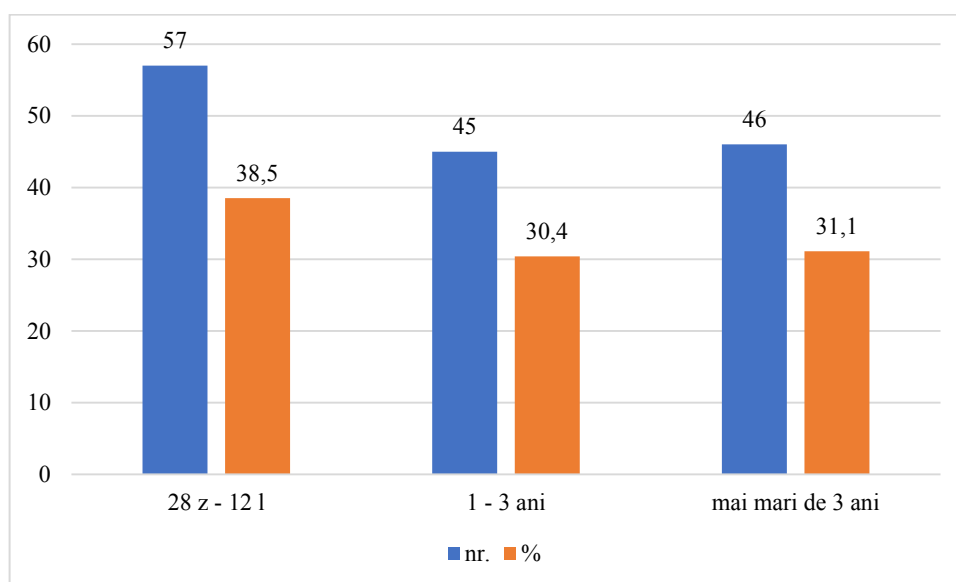
Simptome clinice	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}	P
Accese epileptice:	321	88,7	87,03-90,37	0,001
crize motorii focale cu implicarea unei extremități	211	65,7	63,05-68,35	
Accese de apnee	185	51,1	48,47-53,73	0,001
Afectarea stării de conștiență	269	74,3	72,0-76,6	0,001
Tulburări motorii generalizate (hipotonie)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

Din tabelul 4.1 rezultă că 88,7% din copiii n.n. cu AVCI au dezvoltat convulsii, dintre care 65,7% au avut manifestare focală. Printre cele mai frecvente manifestări clinice s-au întâlnit accesese de apnee, tulburările de conștiență și tulburările motorii, mai rar – tremorul, irascibilitatea, strabismul convergent. La unii copii s-a înregistrat nistagmus rotator (6,07%), clonus la un picior (5%) și alte manifestări. Astfel, copilul n.n. s-a prezentat cu semne clinice specifice mai multor tulburări ale SNC, ceea ce necesită efectuarea diagnosticului diferențial cu mai multe boli. Astfel de evenimente înregistrate în perioada neonatală sunt puternic asociate cu sechele cognitive și/sau motorii în timpul copilăriei, condiționând un anumit grad de dezabilitate.

Prezența unei asocieri de simptome clinice la vârsta de n.n. determină rezultate semnificative de regresie logistică. Rezultatele analizei prin modelarea relației dintre o mulțime

de variabile clinice independente și o variabilă dependentă dihotomică au permis evidențierea celor mai importante simptome sugestive pentru diagnosticul de AVCIN. Astfel, simptomele clinice sugestive pentru AVCI la n.n. sunt: crizele epileptice ($p=0,000$; $RR=5.118$), afectarea stării de conștiință ($p=0,006$; $RR=2.909$), tulburările motorii generalizate ($p=0,004$; $RR=3.963$), accesele de apnee ($p=0,002$; $RR=2.861$).

Prezentarea clinică a AVCI pediatric diferă în funcție de vârstă, de particularitățile de dezvoltare a SNC la copii, de artera implicată și de cauza ce a condiționat apariția bolii. Astfel, manifestările clinice ale AVCIP au fost evaluate la 148 de copii cu vârsta între 28 zile și 18 ani și au fost distribuite în funcție de etapele de dezvoltare a copilului (sugar: 28 zile – 1 an; copil mic: 1–3 ani; iar copiii-preșcolari: 4–6 ani, cei școlari: 7– 2 ani și adolescenții: 13–18 ani au fost grupați datorită asemănării simptomelor clinice ale AVCI cu cele ale adultului), (figura 4.1).



Notă. z – zile, l – luni, nr. – număr

Fig. 4.1. Distribuția copiilor cu AVCI pediatric în funcție de vârstă (abs., %)

În urma analizei s-a observat că, la sugari și copiii mici, simptomele clinice sunt în mod obișnuit obscure, iar la copiii mai mari de trei ani se aseamănă cu cele ale adultului. Simptomele clinice întâlnite la diferite vârste ale copilului sunt expuse în tabelul 4.2.

În urma analizei simptomelor AVCI la copii după vârsta de 28 de zile, s-a constatat că prezentarea clinică este corelată cu vârsta mică a copilului. La sugari (28 zile – 1 an), simptomele AVCI sunt deseori exprimate prin deficite neurologice focale subtile, care pot rămâne neobservate de părinți și medici, precum scăderea forței la nivelul unei jumătăți a corpului, utilizarea preferențială a unei mâini, crisparea pumnului sau a piciorului, de asemenea

agitație psihomotorie, crize epileptice predominant focale, uneori, în cazurile severe, tulburări respiratorii și de conștiență.

Tabelul 4.2. Manifestări clinice ale AVC la copilul de vârstă mică (n=148), abs., %

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

La copiii de vârstă mică (de la 1 până la 3 ani), simptomele clinice se caracterizează prin deficite neurologice focale, uneori subtile, cum ar fi: hemipareză, afectarea focală a mișcării, scăderea forței într-un hemicorp.

Deficitul motor deseori se poate manifesta pe o singură parte a corpului, mai frecvent pe dreapta, cu afectarea emisferei cerebrale pe stânga. Alte simptome sunt: crize epileptice predominant focale, tulburări de conștiență, agitație psihomotorie, mai rar tulburări de coordonare, tremor, nistagmus, tulburări de vedere, vărsături.

La copiii cu vârsta mai mare de trei ani, manifestările clinice sunt exprimate prin deficite neurologice focale, frecvent cu hemipareză, mai rar hemiplegie, crize epileptice focale, tulburări de conștiență, cefalee, agitație. Mai rar se constată și astfel de simptome ca ataxia, nistagmusul, vertijul, hemianopsia, tulburările de vorbire.

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

1. La copilul cu vârsta între 28 de zile și 1 an: scăderea forței la nivelul unei jumătăți a corpului ($p=0,000$; $OR=4.324$), utilizarea preferențială a unei mâini ($p=0,004$; $RR=8.588$), crize epileptice focale ($p=0,006$; $RR=3.377$), tulburări de conștiență ($p=0,003$; $RR=1.143$).

2. La copilul între 1 și 3 ani: scăderea forței într-un hemicorp ($p=0,003$; $RR=3.438$), afectarea focală a mișcării ($p=0,002$; $RR=1.178$); crize epileptice focale ($p=0,000$; $RR=3.348$), tulburări de vorbire ($p=0,004$; $RR=4.163$), agitație psihomotorie ($p=0,003$; $RR=1.114$), tulburări de conștiență ($p=0,001$; $RR=1.043$).

3. La copilul mai mare de trei ani: hemipareză ($p=0,004$; $RR=1.153$), cefalee ($p=0,001$; $RR=3.159$), tulburări senzoriale ($p=0,003$; $RR=3.156$), agitație psihomotorie ($p=0,002$; $RR=2.341$); crize epileptice focale ($p=0,000$; $RR=4.365$).

Astfel, calculele matematice privitor la simptomatologia clinică a AVCI la diferite vârste ale copilului sunt importante pentru recunoașterea bolii, cu scop de inițiere a unui tratament la etape timpurii. În tabelul 4.3 sunt prezentate manifestările clinice ale AVCI în funcție de vârstă.

Tabelul 4.3. **Prezentarea clinică a AVCI la copil în funcție de vârstă**

Vârsta	Manifestări clinice ale AVCI														
Nou-născut	<ul style="list-style-type: none"> - poate evolua fără simptome marcante - simptomele clinice pot fi subtile - orice slăbiciune focală, incluzând fața, brațul și picioarele - poate fi asimptomatic până la vârsta de 4-8 luni - uneori se constată convulsii sau paralizie motorie (frecvent de hemipareză – hemipareză) [9] - orice deficit focal - stări de letargie - stări de apnee - hipotonie - convulsii [8] 														
Sugar și copil mic (28 zile – 3 ani)	<ul style="list-style-type: none"> - debut brusc (dificultate la mers, amețeli, pierderea echilibrului sau a coordonării) - probleme motorii (amorțeală sau slăbiciune bruscă a feței, a brațului sau a piciorului) - apariția preferinței mâinii sau o întindere constantă a unei mâini înainte de vârsta de un an - hemipareză - orice slăbiciune sau deficit focal - confuzie bruscă, dificultăți de vorbire sau de înțelegere - pierderea unor abilități de dezvoltare pe măsură ce copilul crește - tulburări de vorbire și limbaj - tulburări de sensibilitate - tulburări de vedere, pierderea vederii sau vedere dublă - crize convulsive noi - tulburări senzoriale [7] 														
Copil (mai mare de 3 ani) *	<ul style="list-style-type: none"> - debut brusc - toate simptomele neurologice descrise la adulți - slăbiciune focală - hemipareză - tulburări de vorbire - afazie - hemianopsie - dureri de cap severe (în 30% cazuri), pot fi asociate cu vărsături sau somnolență - nivel scăzut al conștienței - crize convulsive (la 20-48%) [3] - ataxie - tulburări senzoriale <p>* La copiii mari, simptomele clinice ale AVC sunt asemănătoare adultului și se corelează cu teritoriul vascular afectat.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Teritoriul vascular</th> <th>Simptome</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Artera carotidă internă</td> <td>Hemipareză, afazie și hemianopsie</td> </tr> <tr> <td>Artera cerebrală anterioară</td> <td>Hemipareză, în special la nivelul membrelor inferioare</td> </tr> <tr> <td>Artera cerebrală mijlocie</td> <td>Hemipareza membrelor superioare, hemianopsie, afazie</td> </tr> <tr> <td>Artera cerebrală posterioară</td> <td>Hemipareză, hemianopsie, ataxie și amețeală</td> </tr> <tr> <td>Artera bazilară</td> <td>Dificultăți de respirație, senzoriale sau tulburări de echilibru, ataxie, nistagmus, opistotonus, tremor și vomă</td> </tr> <tr> <td>Artera cerebeloasă</td> <td>Dificultăți senzoriale, dureri de cap, febră, vomă și semne cerebeloase</td> </tr> </tbody> </table>	Teritoriul vascular	Simptome	Artera carotidă internă	Hemipareză, afazie și hemianopsie	Artera cerebrală anterioară	Hemipareză, în special la nivelul membrelor inferioare	Artera cerebrală mijlocie	Hemipareza membrelor superioare, hemianopsie, afazie	Artera cerebrală posterioară	Hemipareză, hemianopsie, ataxie și amețeală	Artera bazilară	Dificultăți de respirație, senzoriale sau tulburări de echilibru, ataxie, nistagmus, opistotonus, tremor și vomă	Artera cerebeloasă	Dificultăți senzoriale, dureri de cap, febră, vomă și semne cerebeloase
Teritoriul vascular	Simptome														
Artera carotidă internă	Hemipareză, afazie și hemianopsie														
Artera cerebrală anterioară	Hemipareză, în special la nivelul membrelor inferioare														
Artera cerebrală mijlocie	Hemipareza membrelor superioare, hemianopsie, afazie														
Artera cerebrală posterioară	Hemipareză, hemianopsie, ataxie și amețeală														
Artera bazilară	Dificultăți de respirație, senzoriale sau tulburări de echilibru, ataxie, nistagmus, opistotonus, tremor și vomă														
Artera cerebeloasă	Dificultăți senzoriale, dureri de cap, febră, vomă și semne cerebeloase														

Pentru confirmarea diagnozei de AVCI sunt necesare investigații suplimentare. Printre examinările recomandate sunt cele imagistice. Datele CT cerebrale deseori nu au identificat prezența focarului cerebral, fiind dependente de timpul când a avut loc investigația. Rezultatele

examinărilor prin RMN cerebrală au permis aprecierea topografiei și a volumului focarului patologic. S-a constatat că la nou-născuți au fost afectate preponderent artera cerebrală anterioară și artera cerebrală mijlocie – 228 (63,0%; 60,46-65,54), precum și emisfera cerebrală stângă – 245 (67,7%; 95CI 65,24-70,16). Leziuni cerebrale multifocale s-au constatat la 1/3 dintre copii – 119 (32,9%; 95 CI 30,43-35,37).

Este cunoscut că diagnosticul AVCI la copii poate fi adesea întârziat, uneori ratat, deoarece simptomele clinice sunt subtile și nespecifice, fiind atribuite inițial altor cauze decât unui AVC. Recunoașterea simptomelor sugestive pentru un AVCI, atribuite la categoria de vârstă distinctă, ameliorează diagnosticul în 66-99,7% din cazuri, dacă se utilizează calculele matematice propuse privitor la predominanța unor simptome de boală. În acest context menționăm că copiii care se prezintă cu un debut brusc al simptomelor clinice au un risc mare pentru un AVCI și trebuie supuși unei evaluări neurologice imediate, prin elucidarea simptomelor neurologice precum: 1) semne neurologice focale; 2) convulsii cu simptome neurologice asociate; 3) tulburări vizuale sau de vorbire; 4) stare mentală afectată; 5) tulburări de coordonare sau ataxie; 6) cefalee; 7) semne de tensiune intracraniană. Totodată, se cer investigații neuroimagistice urgente.

Prezența unor simptome neurologice nespecifice și variabile la n.n., sugar și copil de vârstă mică, precum cele menționate în tabelul 4.2., presupune debutul mai multor boli acute în această categorie de copii, printre care și diagnosticul de AVCI. Aceste simptome caracteristice copiilor impun necesitatea cercetării tuturor cazurilor de boală cu debut acut, prin examenul de imagistică cerebrală, pentru diagnostic diferențial și excluderea unui AVC. Uneori este necesar să se efectueze CT cerebrală pentru a exclude un AVCH, sau CT cu contrast, RMN cu venografie și angiografie pentru a exclude o malformație arteriovenoasă. Investigațiile neuroimagistice prin RMN, cu secvențele T1, T2 și difuzie ponderată și angiozonanță, sunt tehnicile esențiale pentru diagnosticarea AVC în timpul copilăriei și pentru diferențierea acestuia de alte stări patologice asemănătoare, cu toate că în multe cazuri trebuie să se recurgă la arteriografia convențională [1, p. 46].

În afară de tehnicile imagistice indicate, este important să se efectueze studii complementare pentru clarificarea etiologică [7, p. 9]. La copiii cu suspiciune de AVC ischemic arterial, imagistica prin RMN trebuie folosită ca o modalitate de diagnosticare timpurie. În cazul în care nu este posibilă RMN urgentă, imagistica prin CT cerebrală poate fi considerată o alternativă, în special la adolescenți [9, p. 38]. La copiii cu suspiciune de AVC hemoragic trebuie efectuată RMN cerebrală sau CT cerebrală.

Confirmarea diagnozei prin neuroradiologie presupune căutarea cauzei declanșatoare a AVCI. Pentru aceasta, pacientul trebuie evaluat de o echipă multidisciplinară de specialiști, printre care: neurologul, cardiologul, hematologul, geneticianul etc., cu efectuarea unor teste de diagnostic instrumental și de laborator (tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Teste de diagnostic al AVC la copii

Teste de diagnostic al AVC la nou-născut
<ol style="list-style-type: none"> 1. NSG (este neinvazivă și disponibilă, poate fi utilă doar în leziuni superficiale sau evolutive) 2. CT cerebrală (rapid și ușor disponibilă, poate identifica leziuni superficiale, însă poate fi ratat TVC și AVCI acut, risc de radiații) 3. RMN cerebrală (identifică TSV și AVCI, pacientul poate necesita sedare, MRA/MRV poate demonstra patologia vaselor, spectroscopia MR poate fi utilă în diagnosticarea tulburărilor metabolice) 4. EEG (poate completa examenul în cazul în care există activitate convulsivă asociată sau suspectată). 5. Examenul de sânge, urină, LCR (pot fi indicate) 6. Examenul placentei (poate fi indicat conform recomandărilor specialiștilor) 7. ECG/Echocardiografia (poate fi indicată pentru a evalua cauzele cardiace)
Teste de diagnostic de rutină în AVCI la copii
<ol style="list-style-type: none"> 1. RMN cerebrală 2. CT cerebrală 3. Angiografie MR sau CT cerebrală și cervicală (exclue arteriopatiile nonaterosclerotice: arteriopatii cerebrale focale, arteriale și progresivă: boala Moyamoya, angiita primară a SNC și boala celulară) * 4. CT cu contrast 5. Angiografia convențională ** 6. RMN cu venografie și angiografie 7. Ecoul Doppler 8. EEG 9. EchoCG și ECG transesofagiană (TOE) sau transtoracică *** <p>* Recomandare puternică. Se recomandă o supraveghere radiologică în desfășurare la copiii cu arteriopatii cervicale sau craniene, din motivul asocierii unui risc înalt de evenimente recurente.</p> <p>** Recomandare slabă. Angiografia convențională poate fi luată în considerare în cazurile în care incertitudinile de diagnosticare persistă după MR sau angiografie CT.</p> <p>*** Recomandare puternică. Echocardiografia și ECG trebuie efectuate la toți copiii cu AVC ischemic arterial (de exclus aneurismele septale atriale și alte malformații congenitale).</p>
Teste complementare în AVC la copii
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemograma și rata de sedimentare (hemoglobina serică și fierul) * 2. Timpul de protrombină și de tromboplastină ** 3. Biochimie sangvină cu profil hepatic și renal 4. Fibrinogen, anomalie de protrombină ** 5. Proteine S și C *** 6. Factorul V Leiden (în cazul unui AVC neonatal, și, dacă se repetă, la 3 luni) ** 7. Homocisteină și MTHFR 8. Factorii VII și VIII 9. Nivelul de antitrombină III *** 10. În caz de AVC neonatal, la mamă homocisteina, lupus anticoagulant, ANA, Ac anticardiolipinei și antifosfolipidici 11. Ac antifosfolipidici și anticardiolipinei, Ac antinucleari **** 12. Studiu cardiologic cu ultrasunete (evaluarea transesofagiană) și ECG 13. Toxice în urină 14. Studiu LCR, dacă se presupune o infecție 15. Teste de depistare a infecției cu varicelă *****

* Recomandare puternică. Un studiu complet al hemoglobinei serice și al fierului trebuie efectuat la toți copiii cu suspiciune de AVC.

** Recomandare slabă. Investigarea factorilor de protrombotică (anticardiolipin Ab (ACLA), anticoagulant lupus, antitrombină, proteină C, proteină S, rezistența la proteina C activată, factorul V Leiden, mutațiile protrombinei G20210A și MTHFR TT677) și a homocisteinei serice este rezonabilă la copiii cu AVC confirmat radiologic, unde etiologia rămâne a fi pe deplin elucidată.

*** Practică. Pentru copiii cu AVC confirmat, supuși unui screening protrombotic în cadrul stării acute, se recomandă testele fracționate (antitrombina, proteina C, proteina S).

**** Practică. Investigațiile privind anticoagulantul lupus, antitrombina, proteina C, proteina S și rezistența la proteina C activată ar trebui să fie efectuate înainte de inițierea anticoagulării.

***** Recomandare puternică. Un istoric al infecției recente (în ultimele 6 luni), în special a infecției cu varicelă, trebuie să fie elucidat la copii cu AVC presupus sau confirmat.

***** Recomandare slabă. La copiii cu AVC ischemic arterial, biomarkerii CRP, d-dimer, amiloidul seric și mieloperoxidaza sunt puțin probabile să influențeze direct managementul bolii. Nu există suficiente dovezi pentru a sprijini testarea biomarkerilor serici mai specifici pentru inflamație, vasculitele sistemice sau polimorfismele genetice.

La toți pacienții din studiul nostru au fost aplicate metodele de evaluare clinică, de laborator și instrumentale în funcție de indicațiile individuale, la discreția specialiștilor. Astfel, au fost confirmate etiologiile AVCI în funcție de rezultatele obținute (cauzele AVCI în lotul de studiu sunt expuse în capitolul anterior). Una dintre direcțiile de bază în elucidarea diagnozei este diagnosticul diferențial al AVCI cu alte multe patologii care mimează această boală. Este cunoscut că în AVC manifestările clinice prezente la pacient care durează mai puțin de 24 de ore, dar există semne neuroradiologice de infarct, se consideră, în general, un AVC ischemic. În cadrul diagnosticului diferențial, trebuie să reținem că manifestările clinice ale AVCI, în mod clasic, se caracterizează printr-un debut brusc al deficiențelor neurologice motorii, senzoriale și/sau vizuale. Cu toate acestea, recunoașterea unui AVC în copilărie este dificil, deoarece acesta are un debut frecvent insidios și un curs progresiv, fluctuant sau recurent. Conform datelor din literatură [52, p. 159], diagnosticul diferențial al AVC trebuie să fie efectuat cu mai multe patologii (tabelul 4.5).

Conform celor expuse în tabelul 4.5, efectuarea diagnosticului diferențial al AVCI la copil este un lucru anevoios, determinat de gama largă a patologiilor care mimează această boală. Astfel, la copilul cu AVC se recomandă efectuarea diagnosticului diferențial cu mai multe patologii, și anume: (I) *maladiile neurologice*: paralizia postictală Todd, migrena complicată, neuropatiile nervilor periferici, patologiile măduvei spinării; (II) *tulburările metabolice*: hipoglicemia, hiperglicemia, hiponatremia, hipernatremia, encefalopatia hepatică; (III) *maladiile infecțioase*: meningita, encefalita, abcesul intracerebral, neoplasmul; (IV) *consecințele traumatismului craniocerebral*: hematumul subdural, hematumul epidural; (V) *cauze toxice*: supradozarea medicamentoasă, botulismul. Oricum, indiferent la faptul dacă diagnosticul AVCI la copii este deseori dificil și poate fi adesea întârziat prin prezența simptomelor subtile și

nespecifice, trebuie să depunem un efort maxim pentru a evita atribuirea bolii altor cauze. Examinările imagistice prin RMN și angio-RMN sunt importante în etapele timpurii ale AVC, iar recunoașterea manifestărilor clinice și imagistice sugestive pentru AVC, atribuite la categoria de vârstă distinctă, facilitează stabilirea diagnosticului.

Tabelul 4.5. **Diagnosticul diferențial al AVC la copil**

Condiția	Debut tipic al simptomelor	Simptome posibile
AVCI	Brusc	Toate simptomele neurologice, în special slăbiciunea focală, perturbarea vorbirii, lipsa de coordonare senzorială sau de membre, ataxie
TSC	Brusc sau gradual	Cefalee, letargie, greață, vărsături sau semne de creștere a PIC
AVCH	Brusc	Toate simptomele neurologice, în special dureri de cap, vărsături, modificarea conștienței
Migrenă	Gradual	Tulburări vizuale sau senzoriale, care de obicei se rezolvă în 30 de minute, urmate de dureri de cap
Convulsii / paralizia Todd	Brusc	Convulsii cu deficiențe motorii focale
Paralizia Bell	Brusc sau gradual	Slăbiciune facială izolată, superioară sau inferioară
Tulburări de conversie (isterie)	Brusc sau gradual	Simptome neurologice precum tremurături, parestezii, paralizie, fără substrat anatomic
Sincopă	Brusc	Pierderea conștienței având un declanșator identificabil, precedat de simptome vizuale, furnicături sau transpirație
Cerebelită postinfecțioasă	Gradual	Semne cerebelare izolate
ADEM	Gradual	Encefalopatie, convulsii și deficiențe neurologice multifocale, se referă la mai multe zone din sistemul nervos central
Tumora	Gradual	Orice semn neurologic, hipertensiune intracraniană

Cu scop de apreciere a unor corelații dintre prezentarea clinică a AVCI la diferite categorii de vârstă ale copilului și alte variabile (factori imuni, imagistici etc.), a fost efectuat un studiu prospectiv de analiză a manifestărilor clinice într-un lot de 108 copii – 72 băieți (66,7%; 95%ÎI [62,16-71,24]) și 36 fetițe (33,3%; 95%ÎI [28,76-37,84]). Copiii n.n. (nr. 71 – 65,7%; 95%ÎI [61,13-70,27]) și cei cu vârsta până la 3 luni (nr. 6 – 5,6%; 95%ÎI [3,4-7,8]), cu AVCI acut, au fost supuși evaluării prospective conform examenului screening Amiel-Tison și Gosselin, care presupune colectarea datelor generale despre copil și examinarea neurologică complexă de la vârsta de n.n. până la șase ani. Acest tip de evaluare este implementat în Clinica de Neurologie Pediatrică a Departamentului *Pediatrie*. Evaluarea neurologică după Amiel-Tison și Gosselin ne permite să apreciem performanțele neuropsihice și motorii ale copilului, totodată și gradul de suferință în cazul prezenței unor probleme neurologice. Examenul se finalizează cu *Fișa de sinteză*, conform căreia apreciem gradul disfuncțiilor neuropsihice și motorii ale n.n. sau copilului. Rezultatele obținute sunt punctate pentru a putea efectua analiza statistică.

La copiii din lotul de studiu cu vârsta mai mare de trei luni (nr. 31– 28,7%; 95%ÎI [24,35-33,05]) am utilizat pentru evaluarea clinică prospectivă scala pedNIHSS, preluată de la adulți și adaptată pentru copii de către Institutul Național de Pediatrie, care prezintă un scor cantitativ ce măsoară deficitul neurologic legat de evenimentul ischemic, demonstrată ca având o fiabilitate excelentă. Punctajul obținut în urma analizei rezultatelor clinice ale pacientului cu AVCI a fost folosit pentru estimarea corelațiilor cu alte variabile.

La pacienții din studiu, în perioada acută a bolii a fost observată o gamă largă de rezultate, acestea reflectând starea copilului, de la simptome ușoare la forme severe, cu afectare neuropsihomotorie gravă (tabelul 4.6.).

Tabelul 4.6. Rezultatele evaluării după Amiel-Tison și Gosselin și scala pedNIHSS în perioada acută a AVCI la copii (abs., p, χ^2)

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

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

4.2. Aspecte imagistice ale accidentului vascular cerebral suportat în copilărie

AVC suportat în perioada de nou-născut (0-28 zile de viață, uneori începând cu 20 de săptămâni de gestație) și de copilărie (29 de zile după naștere până la 18 ani) este diferit față de cel la adulți prin manifestările sale clinice și imagistice. Sunt definite două tipuri de AVC: *ischemic* și *hemoragic*, care sunt diferite la copii în funcție de cauzele implicate, uneori prin

manifestările clinice caracteristice. La copii, AVC ischemic și cel hemoragic se întâlnesc în mod egal, 50% la 50% pentru fiecare în parte. AVCI la copii se poate prezenta cu diverse simptome neurologice diferite față de adult, frecvent cu deficit focal sau convulsii cu localizare într-o zonă ischemică de leziuni cerebrale într-un teritoriu arterial cunoscut. Consecințele AVCI la copii sunt severe și se manifestă în mai mult de 75% cazuri prin deficite neurologice pe termen lung, iar 10% dintre copii vor deceda în primele luni după îmbolnăvire [288]. De asemenea, la o parte din copii AVC poate reveni, riscul de recurență fiind estimat de unele studii la 12% la un an și 19% la cinci ani după AVCI suportat [289].

Rolul examenului prin imagistică cerebrală pentru diagnosticarea AVC este deseori decisiv, însă aplicarea acestuia la copii prezintă constrângeri și considerații specifice. Deseori neuroimagistica este crucială în definirea diagnosticului de AVCI, alte teste fiind necesare în funcție de tabloul clinic. CT este o metodă imagistică neinvazivă, care permite evaluarea diferitelor structuri ale creierului. Această investigație este rapidă și disponibilă, poate identifica leziuni superficiale, însă poate rata TSC și AVCI acut și are risc de radiații. Prin această metodă au fost examinați mai mulți copii cu suspectare de AVC, conform indicațiilor clinice. Totodată, prin examene de imagistică cerebrală putem prezice dezvoltarea arteriopatiei cerebrale, a AVC recurent și AVC după atac ischemic tranzitoriu și a altor dereglări [290, p. 89].

Printre arteriopatiile cerebrale se descrie forma focală, care apare în copilărie, se dezvoltă după o stenoză arterială intracraniană localizată și apare în circa 25% din arteriopatiile înregistrate în AVCI la copii. De asemenea, o parte din AVCI al copilului poate să apară pe fundalul arteriopatiei Moyamoya, care reprezintă o ocluzie progresivă a unui vas și implică cel mai des, în mod tipic, câteva artere, printre care: artera carotidă distală internă și artera cerebrală medie proximală sau arterele cerebrale anterioare bilaterale și, mult mai rar, arterele din circulația posterioară. Boala e determinată de formarea colateralelor sub forma „pufului de fum”, vizualizate la angiografie, denumite „colaterale Moyamoya”. Arteriopatiile sunt responsabile frecvent de AVC recurente la copii, dezvoltându-se după anemia falciformă. Uneori, în contextul arteriopatiei progresive sau al AVC recurent pe fundal de anemie falciformă, se ia în considerare și transplantul de celule stem hematopoietice [291, p. 3405]. Pe lângă acestea, vasculita la nivel de SNC reprezintă o cauză mai puțin întâlnită a AVCI arterial produs în copilărie.

Este foarte important să se efectueze diagnosticul în timp util al AVCI acut, care, cu regret, rămâne dificil din cauza următorilor factori: (1) diagnosticul diferențial al AVC la copii se face cu un număr mai mare de boli, fiind mai larg față de cel la adulți; (2) cazurile de AVC la copii se întâlnesc cu o frecvență relativ redusă comparativ cu adulții; (3) nerecunoașterea manifestărilor clinice ale AVC la copil (acestea fiind obscure la pacientul mic), inclusiv

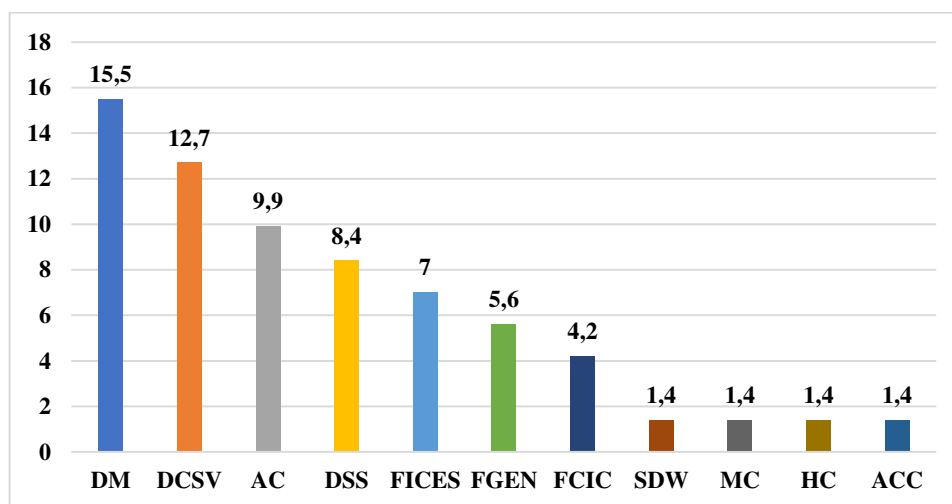
neconștientizarea faptului că copiii pot avea AVC și că tratamentul este dependent de timpul inițierii sale și în asociere cu diverși factori de risc; (4) există prea multe provocări pentru obținerea neuroimagisticii cu scop de diagnostic urgent la copii [292, p. 60]; (5) imitațiile frecvente ale simptomelor unui AVC, mai mult decât la adulți. Deseori, când avem un copil la care se suspectează un AVC, prima întrebare este dacă copilul are anume această boală sau este vorba de o mimicrie a AVC.

Luând în considerare cele spuse, încercăm să înțelegem că standardizarea unui protocol de imagistică al AVC la copii este destul de dificil de realizat, deoarece trebuie abordate diverse probleme pediatrice în astfel de cazuri. Barierele și limitările în acest sens sunt relaționate cu: (1) particularitățile de dezvoltare a creierului în evoluție la copilul de diferite vârste (mielinizare incompletă și continuă și organizare corticală diferită față de adult); (2) influența radiațiilor ionizante din CT și angiografia convențională la vârsta copilului și preocupările pentru acest lucru; de asemenea, CT are o sensibilitate limitată pentru detectarea AVCI acut la copil și a mimicriilor acestuia; (3) necesitatea de utilizare a anesteziei generale și/sau de sedare la copil; (4) disponibilitatea insuficientă a RMN în contextul AVCI acut la copil [293, p. 14].

La copiii internați în Clinica de Neurologie a Departamentului *Pediatrie* am atestat prezența manifestărilor clinice sugestive unui AVC, cu toate acestea, accesul limitat la examinările prin RMN cerebrală, limitările în transportarea pacientului cu dereglări severe ale stării de conștiență, utilizarea anesteziei generale în majoritatea cazurilor la copii au argumentat necesitatea examinării la internarea inițială prin CT cerebrală. Cele mai frecvente modificări identificate la CT cerebrală la spitalizarea acestor copii, confirmați ulterior cu AVCI, au fost nespecifice. Examinările prospective au fost efectuate la 242 de copii (164 n.n. și 78 copii cu vârsta între 28 zile și 18 ani) la care se presupunea un AVCI, dintre care au fost selectați 108 (44,6%) copii la care au fost depistate hipodensități de diferite dimensiuni. CT cerebrală s-a efectuat în primele 6-12 ore de la internare, după stabilizarea clinică a pacienților. În continuare vom prezenta datele privitor la cei 108 copii din lotul prospectiv: 71 (65,7%; 95% ÎI [61,13-70,627] n.n. și 37 (34,3%; 95% ÎI [29,73-38,87]) copii cu vârsta între 28 zile și 18 ani. La ceilalți 134 de copii au fost confirmate alte diagnoze. În prezența leziunilor ischemice cerebrale de dimensiuni mari sau medii, au fost depistate hipodensități în țesutul cerebral cu edem perilezional în 77 (71,3%) cazuri. În restul 31 (28,7%) de cazuri, rezultatele clinice și imagistice (CT cerebrală) au arătat necesitatea efectuării unor examinări mai aprofundate, precum RMN cerebrală.

Pe lângă hipodensitățile cerebrale, prin intermediul examenului CT la copiii n.n. au fost determinate și alte modificări cerebrale: deficit de mielinizare (n=11; 15,5%; 95% ÎI [11,21-

19,79]), dilatarea congenitală a sistemului ventricular (n=9; 12,7%; 95% ÎI [8,75-16,65]), atrofie corticală cu diverse localizări (n=7; 9,9%; 95% ÎI [6,36-13,44]), dilatarea spațiilor subarahnoidiene (n=6; 8,5%; 95% ÎI [5,2-11,8]), focare gliependimare nespecifice (n=4; 5,6%; 95% ÎI [2,86-8,32]), focare intracerebrale cu extindere subcorticală (n=5; 7,0%; 95% ÎI [3,96-10,04]), formațiuni chistice intracerebrale (n=3; 4,2%; 95% ÎI [1,81-6,59]) etc., precum și unele anomalii de dezvoltare a creierului. Astfel de modificări imagistice pot fi sugestive pentru unele infecții intrauterine, un AVCI suportat perinatal sau sunt rezultatul influenței unor factori nocivi asupra mamei în timpul sarcinii. În special, modificările sub formă de focare gliependimare nespecifice și cele intracerebrale cu extindere subcorticală, precum și formațiunile chistice intracerebrale, au fost sugestive pentru un AVCI suport în perioada perinatală. La copiii examenați prin CT, în patru cazuri au fost depistate anomalii de dezvoltare a creierului (figura 4.2).



Notă. DM – deficit de mielinizare, DCSV – dilatarea congenitală a sistemului ventricular, AC – atrofie corticală, DSS – dilatarea spațiilor subarahnoidiene, FICES – focare intracerebrale cu extindere subcorticală, FGEN – focare gliependimare nespecifice, FCIC – formațiuni chistice intracerebrale, SDW – sm Dandy Walker, MC – microcefalie congenitală, HC – hidrocefalie congenitală, ACC – agenezia corpului calos.

Fig. 4.2. Unele modificări depistate la examinarea prin CT cerebrală la n.n. din studiu (fără hipodensități), %

Modificările depistate la CT cerebrală au fost relevante pentru examinarea prin RMN cerebrală, necesară pentru detectarea unor anomalii sau leziuni ale creierului. Aceasta reprezintă un instrument cu sensibilitate înaltă față de țesuturile umane, necesară în diagnosticarea leziunilor creierului. Presupunerea unui AVC la copilul n.n. a fost considerată o indicație importantă pentru examinarea prin RMN, cu scop de confirmare a diagnozei. Având în vedere particularitățile de dezvoltare a creierului la n.n. (hidrofilia avansată), examenul imagistic la această vârstă se efectuează în regim special, cu protocol de difuzie sau difuzie ponderată (DWI)

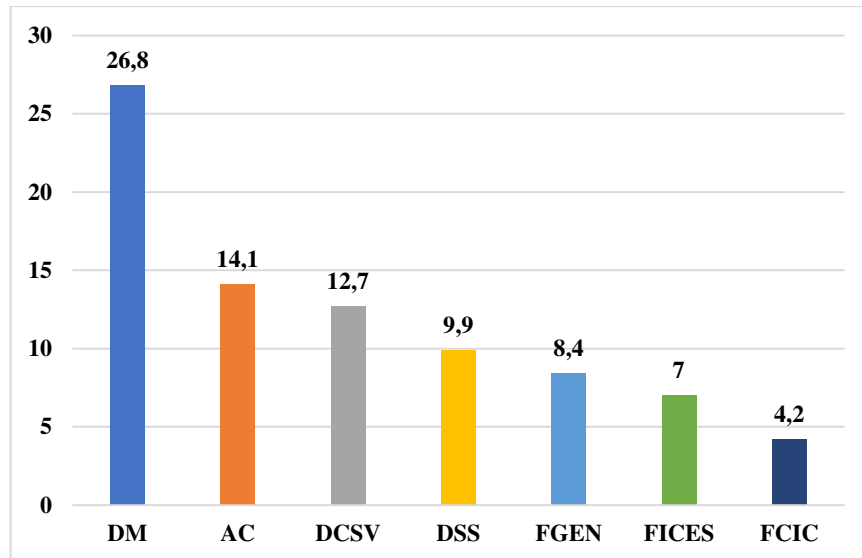
RMN, cu vizualizarea metabolismului cerebral. La majoritatea n.n. și a copiilor, examenul imagistic prin RMN a fost efectuat în prima săptămână de boală. Cei care au fost examinați în primele trei zile (în perioada acută a bolii), au prezentat pe tablourile de DWI RMN un hipersemnal în regiunile cerebrale afectate. Copiii examinați mai târziu, la 4-7 zile (perioada acută tardivă), au prezentat în imaginile T1 semnal hipointens, iar în T2 – semnal hiperintens. RMN cerebrală efectuată în primele trei zile în regim cu protocol de difuzie (DWI) este indicată ținându-se cont de faptul că RMN în regim obișnuit în această perioadă poate avea un aspect normal. De asemenea, la vârsta de n.n., luând în considerare particularitățile de dezvoltare a creierului, determinate de hidrofilia avansată, examenul imagistic cu DWI RMN este o metodă recomandată. Examinările prin RMN în regim obișnuit pot fi informative și în perioada subacută (7 zile – 3 săptămâni de boală), precum și în cea cronică – la mai mult de trei săptămâni.

În continuare vom prezenta modificările imagistice depistate la examenul prin RMN cerebrală în funcție de dimensiunile focarului ischemic. La n.n. luați în studiu, examenul imagistic inițial a fost efectuat, în majoritatea cazurilor, în prima săptămână, în cadrul apariției simptomelor de boală (tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. Modificările depistate la examinarea prin RMN cerebrală în perioada acută a AVCI la n.n. (abs., %)

Modificări imagistice	AVCI acut			P
	Abs.	P, %	ÎI 95%	
Leziuni ischemice acute milimetrice (0,5×1,0 cm)	4	5,6	2,86-8,34	$\chi^2=15,895$; gl=4; p<0,01
Leziuni ischemice acute de dimensiuni mici (1,0×3,0 cm)	18	25,4	20,24-30,56	
Leziuni ischemice de dimensiuni medii (3×5,0 cm)	37	52,1	46,17-58,03	
Leziuni ischemice de dimensiuni mari (encefalomalacie sau porencefalie)	8	11,3	7,55-15,05	
Leziuni ischemice mari cu encefalomalacie difuză și leziuni distructiv-necrotice ischemice	4	5,6	2,86-8,34	

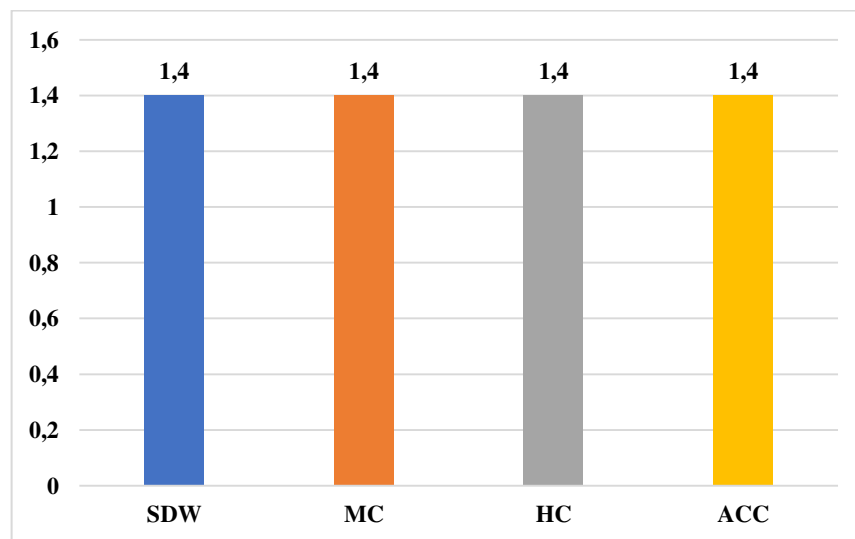
La examenul prin RMN cerebrală, pe lângă focarele ischemice, la unii copii n.n. au fost depistate și alte tipuri de modificări care, posibil, au constituit o cauză a AVCI sau au agravat evoluția acestei boli. Printre astfel de modificări, cităm: deficit de mielinizare (n=19; 26,8%; 95% ÎI [21,55-32,05]), dilatarea congenitală a sistemului ventricular (n=9; 12,7%; 95% ÎI [8,75-16,65]), atrofie corticală cu diverse localizări și de diferit grad (n=10; 14,1%; 95% ÎI [9,97-18,23]), dilatarea spațiilor subarahnoidiene (n=7; 9,9%; 95% ÎI [6,36-13,44]), focare gliependimare nespecifice (n=6; 8,5%; 95% ÎI [5,2-11,8]), focare intracerebrale nespecifice cu extindere subcorticală (n=5; 7,0%; 95% ÎI [3,96-10,04]), formațiuni chistice intracerebrale (n=3; 4,2%; 95% ÎI [1,81-6,59]) etc. (figura 4.3).



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

Fig. 4.3. Alte modificări decât cele ischemice, depistate la examinarea prin RMN cerebrală, asociate AVCI la n.n. (%)

Totodată, au fost depistate și unele anomalii de dezvoltare a creierului la n.n. cu AVCI, precum: sm Dandy Walker, microcefalia congenitală, hidrocefalia congenitală, agenezia de corp calos, toate în câte un caz. Astfel, aceste anomalii au fost constatate în 4 (5,6%, 95% ÎI [2,86-8,34]) cazuri (figura 4.4).



Notă. SDW – sindrom Dandy Walker, MC – microcefalie congenitală, HC – hidrocefalie congenitală, ACC – agenezia corpului calos.

Fig. 4.4. Anomalii de dezvoltare a creierului, depistate la n.n. cu AVCI (%)

Rezultatele examinărilor imagistice prezentate ne permit să constatăm că la nou-născuți modificările cerebrale ischemice nu sunt întotdeauna vizualizate prin intermediul CT cerebrale din primele ore de boală, sau sunt expuse incorect, ceea ce impune necesitatea unei examinări prin RMN

cerebrală cu tehnici speciale, aceasta constituind examenul de elecție cu informativitate rezonabilă la vârsta de n.n.

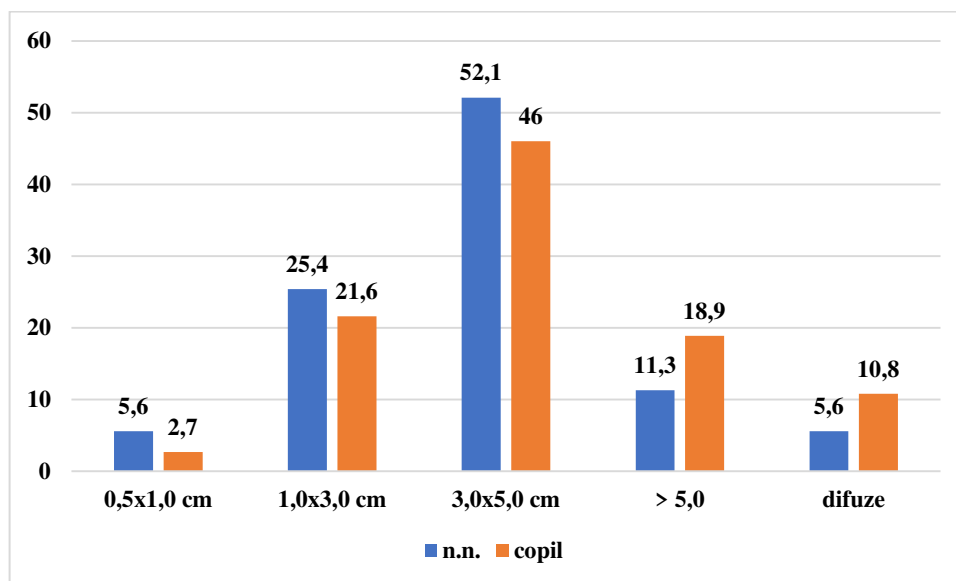
În continuare vom prezenta rezultatele examinărilor imagistice obținute de la cei 37 de copii cu vârsta între 28 de zile și 18 ani, care au fost internați în secția de neurologie cu suspectare de leziune cerebrală acută. La toți acești copii a fost efectuat examenul prin CT cerebrală din primele ore de la internare. Ca și la nou-născuți, leziunile cerebrale ischemice acute au fost vizualizate doar în cazurile ce se prezentau cu focare de dimensiuni mari sau medii. Ținând cont de faptul că evaluarea prin CT cerebrală este mai accesibilă în clinica de neurologie, acesta a fost primul examen efectuat la acest lot de copii. Rezultatele inițiale obținute au fost sugestive pentru ischemie cerebrală într-un procent limitat de cazuri, în special la copiii cu leziuni cerebrale de dimensiuni mari – 23 (21,3%; 95% ÎI [17,36-25,24]) cazuri. Modificările imagistice detectate la CT cerebrală pot indica asupra unor infecții intrauterine, unui AVCI suportat perinatal, sau pot fi rezultatul influenței unor factori nocivi în sarcină. În special, modificările sub formă de focare gliependimare nespecifice și cele intracerebrale cu extindere subcorticală, precum și formațiunile chistice intracerebrale, sunt sugestive pentru un AVCI suport în perioada perinatală. Modificările depistate la CT cerebrală sunt relevante pentru efectuarea în continuare a examenului prin RMN cerebrală. Unui astfel de examen au fost supuși toți cei 37 de copii cu presupunere de AVCI prin manifestările clinice prezente.

Deoarece examenul prin CT cerebrală nu a fost suficient pentru stabilirea diagnozei, dar ne-a ajutat să eliminăm temerile privitor la prezența unui AVC hemoragic, proces tumoral etc., a urmat evaluarea imagistică prin RMN cerebrală, care a fost efectuată la toți cei 37 (34,3%; 95% ÎI [29,73-38,87]) de copii cu suspectare de AVCI, în perioada acută a bolii. În toate cazurile examinate au fost depistate leziuni ischemice cu diferite dimensiuni, marcate prin prezența unui semnal hipointens în regimul T1 și hiperintens – în T2 (tabelul 4.9). Au prevalat leziunile ischemice de dimensiuni medii – 46% cazuri, iar cele de dimensiuni mici sau mari s-au întâlnit într-un număr mai redus de cazuri – 24,3% și, respectiv, 29,7%.

Tabelul 4.9. Modificările depistate la examinarea prin RMN cerebrală în perioada acută a AVCI la copii cu vârsta 28 zile – 18 ani (abs., %)

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

Distribuția focarelor ischemice în funcție de dimensiuni în lotul total de studii, în cadrul studiului prospectiv, este redată în figura 4.5.

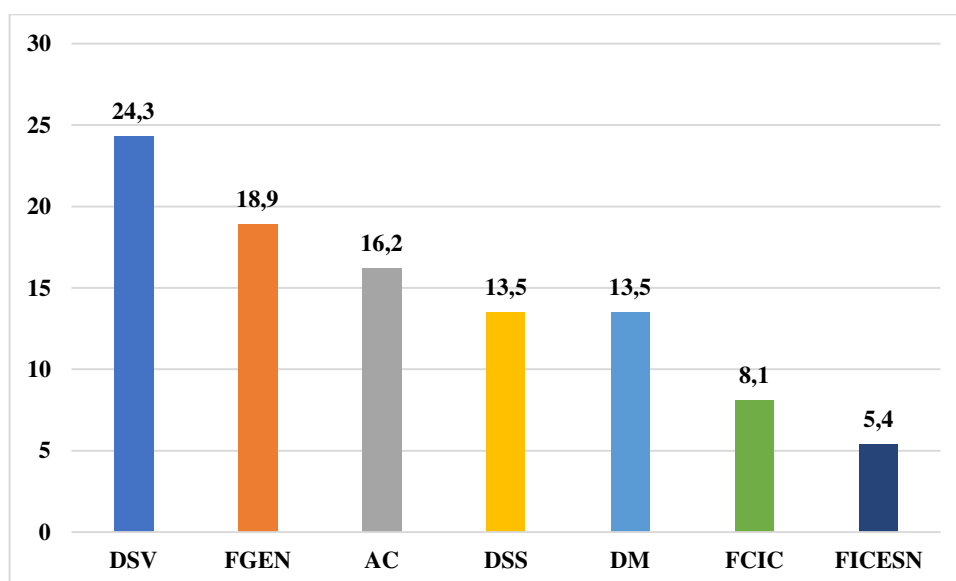


Notă. N.n. – nou născut, 0,5x1,0 cm – focare ischemice milimetrice, 1,0x3,0 cm – focare ischemice de dimensiuni mici, 3,0x5,0 cm – focare ischemice de dimensiuni medii, >5,0 cm – focare ischemice de dimensiuni mari, difuze – ficare ischemice mari cu encefalomalacie difuză și leziuni distructiv-necrotice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

Fig. 4.5. Distribuția leziunilor ischemice depistate la examinarea prin RMN cerebrală în funcție de dimensiunile focarului și vârsta pacientului (abs., %)

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

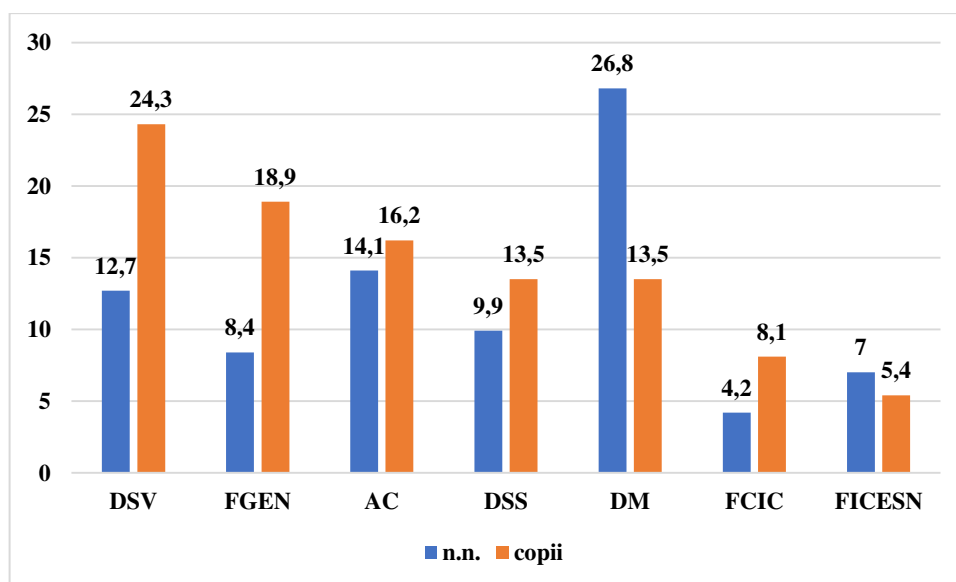
La unii copii, pe lângă focare ischemice, au fost găsite și alte tipuri de modificări care, posibil, au fost prezente până la apariția AVCI sau au determinat declanșarea bolii. Printre astfel de modificări, cităm: deficit de mielinizare (n=5; 13,5%; 95% ÎI [7,88-19,12]), dilatarea sistemului ventricular (n=9; 24,3%; 95% ÎI [17,25-31,35]), atrofie corticală cu diverse localizări și de diferit grad (n=6; 16,2%; 95% ÎI [10,14-22,26]), dilatarea spațiilor subarahnoidiene (n=5; 13,5%; 95% ÎI [7,88-19,12]), focare gliependimare nespecifice de diverse dimensiuni (n=7; 18,9%; 95% ÎI [12,46-25,34]), focare nespecifice intracerebrale cu extindere subcorticală (n=2; 5,4%; 95% ÎI [1,68-9,12]), formațiuni chistice intracerebrale (n=3; 8,1%; 95% ÎI [3,61-12,59]) etc., precum și unele anomalii de dezvoltare a creierului (figura 4.6.). Astfel de modificări, în unele cazuri combinate, au fost depistate preponderent în lotul sugariilor și al copiilor de vârstă mică.



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

Fig. 4.6. Alte modificări depistate la examinarea prin RMN cerebrală asociate AVCI la copiii cu vârsta între 28 zile și 18 ani (%)

Am făcut o comparație a modificărilor structurale cerebrale în funcție de vârstă, prezentată în figura 4.7.



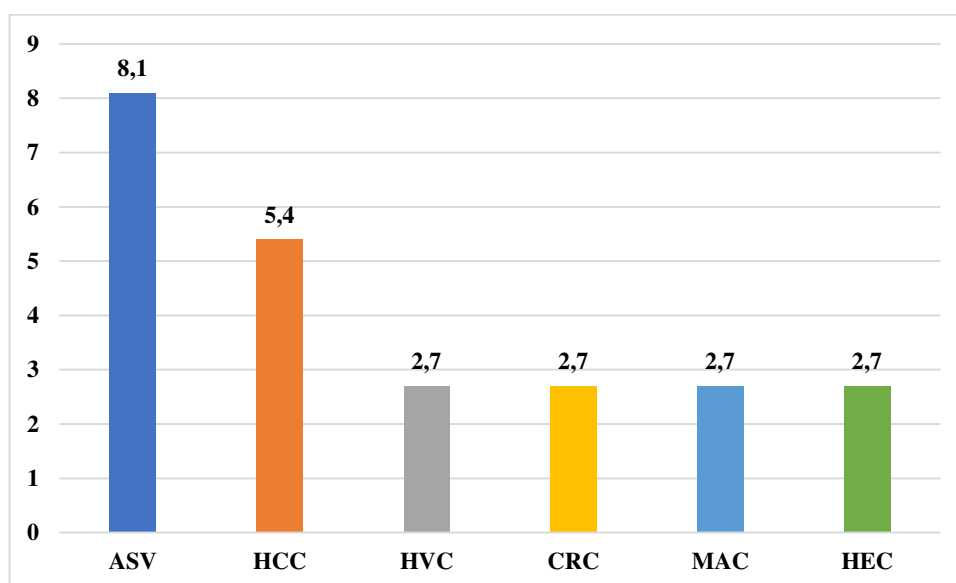
Notă. DSV – dilatarea sistemului ventricular, FGEN – focare gliependimare nespecifice, AC – atrofie corticală, DSS – dilatarea spațiilor subarahnoidiene, DM – deficit de mielinizare, FCIC – formațiuni chistice intracerebrale, FICESN – focare intracerebrale cu extindere subcorticală nespecifică.

Fig. 4.7. Alte modificări depistate la examinarea prin RMN cerebrală, asociate AVCI la copiii de diferite vârste (%)

Observăm că, la n.n., cele mai frecvente modificări asociate unui AVCI sunt deficitul de mielinizare, atrofia corticală, urmate de dilatarea congenitală a sistemului ventricular, dilatarea spațiilor subarahnoidiene etc., iar la copii, printre cele mai frecvente anomalii de structură a creierului sunt dilatarea sistemului ventricular, focarele gliependimare nespecifice de diverse dimensiuni, atrofia corticală cu diverse localizări și de diferit grad, dilatarea spațiilor subarahnoidiene și deficitul de mielinizare.

Probabil, toate aceste manifestări imagistice înglobează suferința perinatală a creierului și determină posibilele cauze ale unui AVCI la copii, iar diferențele de vârstă semnifică rezultatele proceselor de mielinizare ale SNC, intense și specifice fiecărei vârste.

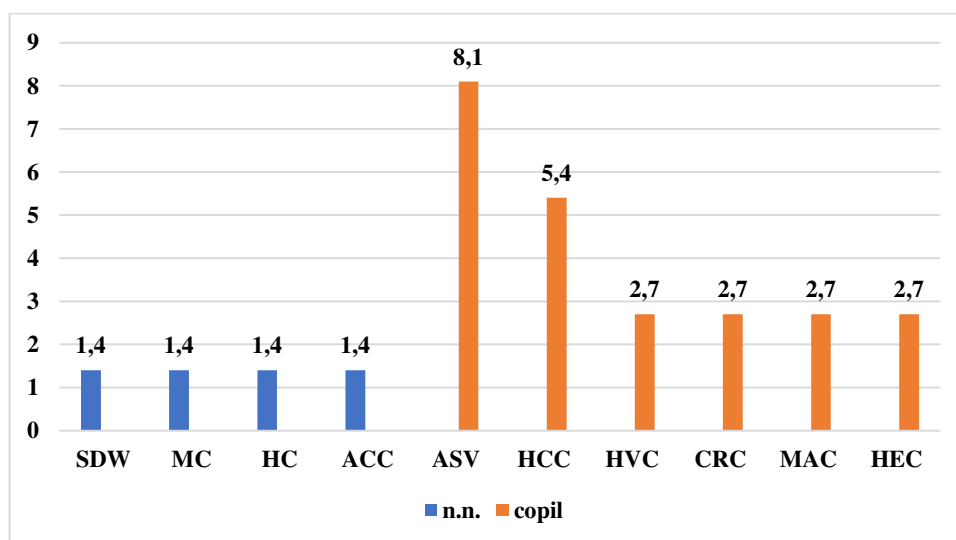
Prezentăm unele anomalii de dezvoltare ale creierului întâlnite la copilul cu AVCI, precum: anomalia de dezvoltare a sistemului ventricular (n=3; 8,1%; 95% ÎI [3,61-12,59]), hipogenezia corpului calos (n=2; 5,4%; 95% ÎI [1,68-9,12]), hipogenezia vermisului cerebelos, chistul retrocerebelar, malformația Arnold Chiari și hipogenezia emisferelor cerebeloase, fiecare câte 1 caz (2,7%; 95% ÎI [0,03-5,37]). Astfel, anomaliile de dezvoltare ale creierului, depistate la copiii cu AVCI au fost în proporție de 9 (24,3%; 95% ÎI [17,25-31,35]) cazuri (figura 4.8).



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

Fig. 4.8. Anomalii de dezvoltare ale creierului la copilul cu AVCI (examen RMN cerebral (%))

Conform graficului prezentat în figura 4.9, în lotul total de studiu, din cei 108 copii, 13 (12,04%; 95% ÎI [8,87-15,13]) au prezentat anomalii de dezvoltare ale creierului. Unele dintre cele mai severe anomalii, precum Sm Dandy Walker, microcefalia congenitală, hidrocefalia congenitală și agenezia de corp calos, s-au depistat la vârsta de nou-născut și s-au asociat cu AVCI de la această vârstă. Celelalte, precum anomalia de dezvoltare a sistemului ventricular, hipogenezia de corp calos, hipogenezia vermisului cerebelos, chistul retrocerebelar, malformația Arnold Chiari și hipogenezia emisferelor cerebeloase, s-au depistat la copilul internat pentru AVCI, nu au fost manifeste până la declanșarea epizodului de ischemie cerebrală și, posibil, au condiționat dezvoltarea bolii.



Notă. SDW – sindromul Dandy Walker, MC – microcefalia congenitală, HC – hidrocefalia congenitală, ACC – agenezia de corp calos, ASV – anomalie de dezvoltare a sistemului ventricular, HCC – hipogenezia de corp calos, HVC – hipogenezia vermisului cerebelos, CRC – chist retrocerebelar, MAC – malformația Arnold Chiari, HEC – hipogenezia emisferelor cerebeloase.

Fig. 4.9. **Anomalii de dezvoltare a creierului la n.n. și copiii cu AVCI (examen RMN), %**

Am făcut analiza rezultatelor de RMN cerebrală asociate cu vârsta copilului și localizarea topografică a focarului ischemic (figura 4.10). Pe lângă faptul că metoda de evaluare imagistică RMN ne-a permis depistarea tiparelor și a dimensiunii focarului ischemic, acest examen ne-a permis de asemenea să determinăm localizarea focarului (partea cea mai afectată a creierului), care s-a asociat cu semne neurologice distincte în funcție de artera cerebrală implicată.

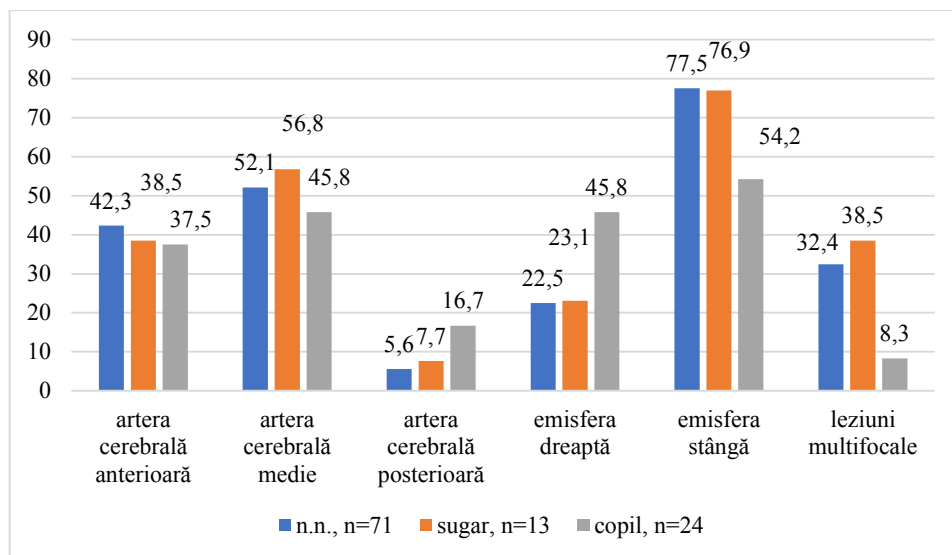


Fig. 4.10. **Rezultatele examenului prin RMN cerebrală pentru localizarea focarului ischemic în funcție de vârstă și artera implicată la n.n. și copii cu AVCI (%)**

După cum se vede în figura 4.10, la nou-născuții din studiu, cea mai afectată a fost circulația anterioară – 30 (42,3%; 95% ÎI [36,44-48,16]), cea medie – 37 (52,1%; 95% ÎI [46,17-58,03]) și emisfera stângă – 55 (77,5%; 95% ÎI [72,54-82,46]) cazuri. Leziunile multifocale au cuprins 1/3 dintre copii – 23 (32,4%; 95% ÎI [26,85-37,95]). Numărul redus de simptome focale la acest grup de copii deseori poate duce la eronarea diagnosticului, fiind presupus cel de „encefalopatie neonatală”. Cu toate acestea, prezența simptomelor generalizate trebuie să pună în discuție un eventual diagnostic de AVC neonatal, care necesită confirmare prin neuroimagistică și monitorizare continuă EEG, în special în unitățile de terapie intensivă.

Examenul prin neurovizualizare RMN a permis determinarea arterei implicate și la copiii sugari. Mai frecvent este implicată artera medie – 7 (53,8%; 95% ÎI [39,97-67,63]) cazuri, urmată de cea anterioară – 5 (38,5%; 95% ÎI [25,01-51,99]), iar cea mai implicată emisferă este cea stângă – 10 (76,9%; 95% ÎI [65,21-88,59]) cazuri. În acest grup, leziunile multifocale s-au întâlnit la 5 (38,5%; 95% ÎI [25,01-51,99]) copii.

La copiii cu vârsta mai mare de un an, neuroimagistica prin RMN a permis structurarea topografiei focarelor. Astfel, am determinat că cea mai implicată arteră este la fel cea medie – 11 (45,8%; 95% ÎI [35,63-55,97]) cazuri, urmată de cea anterioară – 9 (37,5%; 95% ÎI [27,62-47,38]) și cea posterioară – 4 (16,7%; 95% ÎI [9,09-24,31]) cazuri, iar cea mai implicată emisferă este cea stângă – 13 (54,2%; 95% ÎI [44,03-64,37]) cazuri, comparativ cu dreapta – 11 (45,8%; 95% ÎI [35,63-55,97]) cazuri. Leziunile multifocale în acest grup s-au întâlnit la 2 (8,3%; 95% ÎI [2,66-13,94]) copii.

Făcând o analiză a rezultatelor obținute în lotul de copii urmăriți în cadrul studiului prospectiv, am determinat o frecvență crescută de implicare în procesul patologic ischemic la copii a circulației medii – 55 (51,0%; 95% ÎI [46,19-55,81]) cazuri, urmată de cea anterioară – 44 (40,7%; 95% ÎI [35,97-45,43]), apoi de cea posterioară – 9 (8,3%; 95% ÎI [5,64-10,96]) cazuri, fiind mai mult implicată la copiii mai mari de un an (16,7%). Referitor la partea creierului și localizarea focarului ischemic, cea mai implicată este emisfera stângă – 78 (72,2%; 95% ÎI [67,89-76,51]) cazuri, comparativ cu cea dreaptă – 30 (27,8%; 95% ÎI [23,49-32,11]), iar distribuția difuză a ischemiei s-a întâlnit în 30 (27,8%; 95% ÎI [23,49-32,11]) cazuri, cu predominanță la sugari (38,5%) și la nou-născuți (32,4%), (figura 4.11).

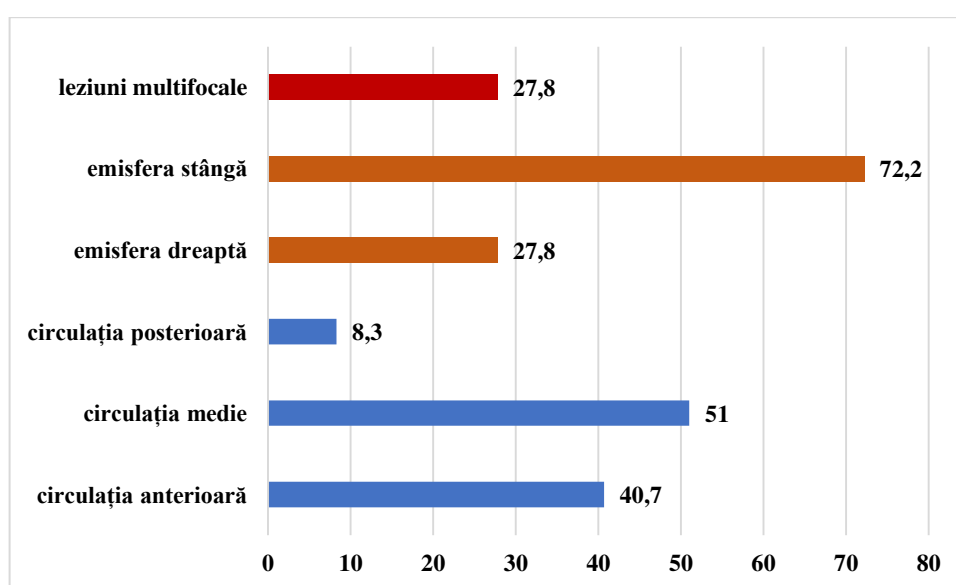


Fig. 4.11. Rezultatele examenului prin RMN cerebrală privind implicarea unei emisfere cerebrale și localizarea focarului ischemic în funcție de artera implicată, în lotul prospectiv de copii (n=108) cu AVCI (%)

Astfel, analiza comparativă a examenului efectuat prin CT și a celui prin RMN cerebrală a demonstrat că informativitatea celei din urmă metode (RMN) este mai mare pentru depistarea focarelor ischemice care caracterizează AVCI la copil. Modificările identificate în țesuturile cerebrale sunt vizualizate în proporții inegale prin metodele imagistice.

Prin CT cerebrală depistăm unele modificări ale structurii țesuturilor deja formate sau de dimensiuni mari, iar examenul prin RMN are o sensibilitate înaltă în identificarea focarelor ischemice. Focarele ischemice au fost suspectate în baza CT cerebrale în doar 23 (21,3%; 95% ÎI [17,63-25,24]) cazuri cu afectare severă a creierului, pe când prin RMN – în toate cele 108 cazuri (figura 4.12).

Există și alte examinări imagistice, precum angio-CT și angio-RMN cerebrală, care sunt utilizate atunci când presupunem o anomalie de dezvoltare a vaselor creierului. Aceste examinări se folosesc pentru diagnosticul diferențial al unui AVCI de cel hemoragic, pentru a determina cauza și topografia AVC, a defini extensia infarctului cerebral și a identifica ocluzia arterială. Starea circulației colaterale arteriale, tipul și extensia cheagului pot fi evaluate prin RMN cerebrală. Astfel de examinări au fost efectuate în unele cazuri particulare la copiii din studiu, cu scop diferențial, și vor fi expuse în cazurile clinice descrise.

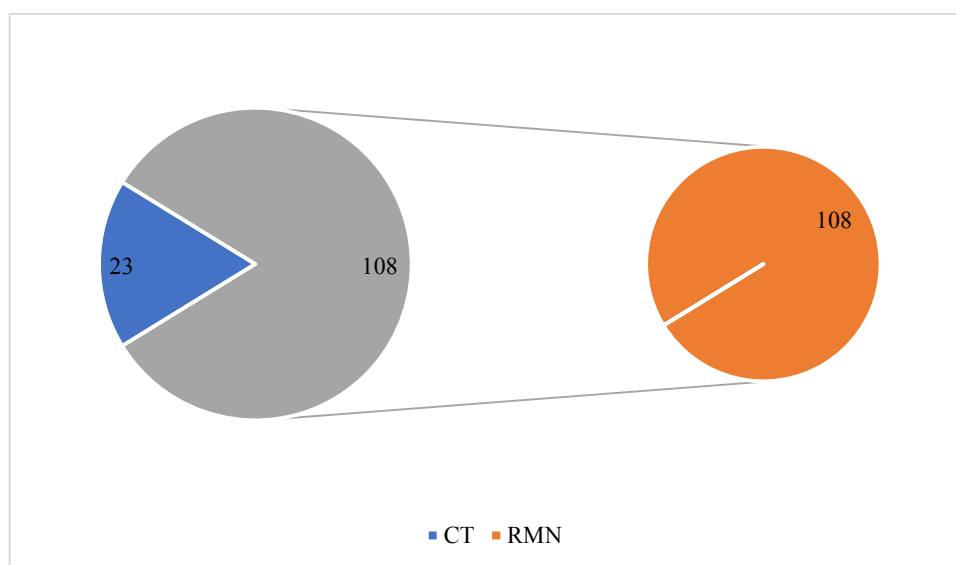


Fig. 4.12. Ratele modificărilor ischemice depistate la examenul de imagistică cerebrală prin CT și RMN la copiii cu AVCI incluși în studiu, în funcție de tipul investigației (%)

CT cerebrală oferă informații detaliate despre afectarea structurilor superficiale ale creierului, dar, într-o oarecare măsură, și despre funcționalitatea acestuia. La CT pot fi vizualizate unele procese în stadiul acut al bolii, modificările chistice și necrotice ale creierului, calcifierile, tumorile cerebrale, pot fi excluse hemoragiile acute intracerebrale. În comparație cu RMN, CT are unele dezavantaje determinate de insuficiența rezoluției de contrast a substanței albe cerebrale și a fosei posterioare. Chiar și după descoperirea imagisticii prin RMN, CT rămân totuși o metodă utilă prin disponibilitatea sa, ușurința de achiziție și capacitatea de diagnostic, fiind intenția de primă linie atunci când este vorba de evaluarea SNC și de aprecierea prognosticului în sensul dezvoltării în viitor a sechelelor neurologice (formațiuni chistice intracerebrale, dilatația ventriculelor, leucomalacie periventriculară).

S-a constatat că la examenul prin CT cerebrală în perioada acută a bolii în aproximativ $\frac{3}{4}$ din cazuri $n=23$ (21,3%; 95% ÎI [17,63-25,24]) modificări ischemice nu s-au vizualizat, au fost identificate alte tipuri de leziuni asociate AVCI. Totodată, menționăm că în perioada de 6 luni

după suportarea AVCI, la copiii din studiu s-au vizualizat modificări la examenul prin CT cerebrală sub formă de focare post-ischemice de diverse dimensiuni, corelate cu sechelele neurologice motorii, etc.

Examenul prin RMN cerebrală furnizează informații utile pentru aprecierea gradului de suferință cerebrală în AVCI, poate fi un instrument valoros în prognosticul handicapului neuropsihic. De asemenea, acesta oferă informații utile pentru diagnosticarea AVCI, pentru determinarea strategiilor de tratament în faza acută și aprecierea prognosticului. În stadiul acut al unei boli, este important să se efectueze rapid diagnosticul diferențial pentru eliminarea altor cauze și recunoașterea timpurie a AVCI. Se face diferențierea acestuia de patologii ce pot mima un AVC. Astfel, RMN cerebrală este importantă pentru diagnosticul diferențial cu patologii precum malformațiile cerebrale, tulburările metabolice sau neurodegenerative. Descoperirile imagistice din secvențele RMN facilitează determinarea mecanismelor AVC, care afectează prognosticul, și prin urmare joacă un rol important în deciziile de tratament. Este esențială evaluarea implicațiilor clinice prin descoperirile imagistice, aprecierea cu exactitate a topografiei și a gradului de extindere a leziunii. RMN cerebrală permite vizualizarea rezultatelor ischemiei și dezvoltării anormale a țesutului cerebral. Evoluțiile recente ale imagisticii RMN demonstrează o mare promisiune de detectare a dezvoltării leziunilor ischemice cerebrale focale în primele ore de boală. În combinație cu angio-RMN, această metodă permite aprecierea localizării, întinderii, mecanismului și viabilității tisulare a leziunilor date de AVC acut într-un studiu imagistic, de asemenea permite vizualizarea diferențiată a cortexului și a substanței albe, a gradului de mielinizare în funcție de vârstă.

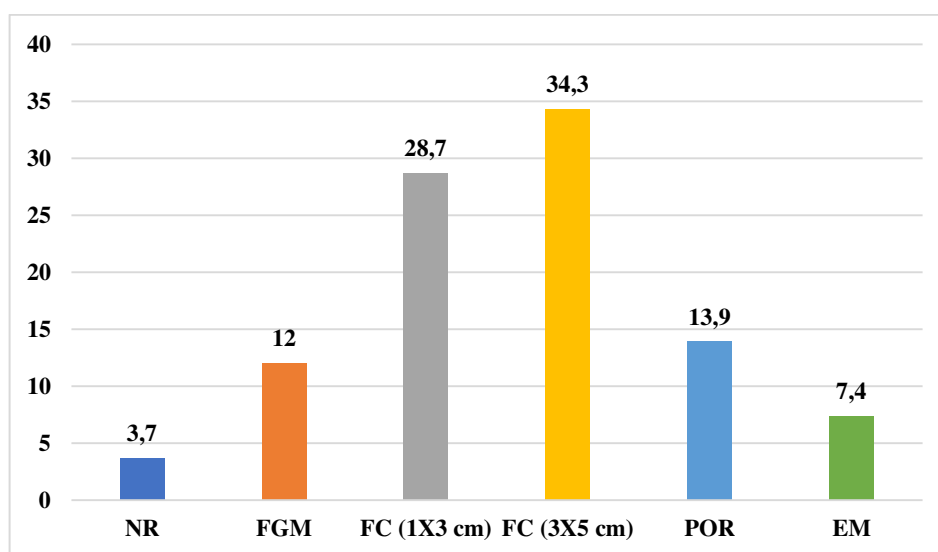
RMN cerebrală a fost efectuată în perioada acută a AVCI și la distanța de șase luni după boală la toți copiii incluși în lotul de studiu prospectiv. Spre deosebire de CT, tablourile prin examene RMN au fost mult mai informative și au permis evaluarea dimensiunilor focarului patologic la distanță, în comparație cu perioada acută a bolii. S-a constatat că modificările ischemice ale țesutului cerebral depistate în perioada acută s-au transformat evolutiv în focare gliotice sau chisturi de diverse dimensiuni, fiind atestată o diferență statistic semnificativă în acest caz (tabelul 4.10).

Urmărim evoluția focarelor ischemice în focare gliotice sau chisturi de diverse dimensiuni: focare milimetrice ($0,5 \times 1,0$ cm), formațiuni chistice sau defecte lacunare de dimensiuni mici ($1,0 \times 3,0$ cm) sau medii ($3,0 \times 5,0$ cm), chisturi porencefalice mai mari de 5,0 cm și encefalomalacie cu transformare chistică bilaterală, fiind atestată o diferență statistic semnificativă.

Tabelul 4.10. **Evoluția dimensiunilor focarelor ischemice depistate la RMN în perioada acută și la distanța de șase luni după AVCI (abs., %)**

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

Evoluție spre normalitate s-a întâlnit doar în cazul focarelor ischemice foarte mici (3,7%); de asemenea, s-a observat o ușoară reducere a focarelor ischemice de dimensiuni medii în 17 (31,5%) cazuri, posibil pe contul refacerii țesuturilor din penumbra ischemică. Leziunile de dimensiuni mari au suportat o transformare chistică. Angio-CT și angio-RMN s-au aplicat în cazuri excepționale la 8 copii cu presupunere de malformații vasculare (figura 4.13).



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

Fig 4.13. **Rata procentuală a evoluției dimensiunilor focarelor ischemice la RMN la șase luni distanță după AVCI (%)**

Rezultatele studiului sugerează că examenul creierului prin RMN cerebrală este net superior celui prin CT, permite identificarea AVCI, a topografiei și a dimensiunilor focarului

patologic, dar și a prognosticului la distanță. Însă, CT cerebrală poate fi utilizată pentru efectuarea diagnosticului diferențial.

Prezentăm cazuri clinice din practica echipei de neurologi-pediatri din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMC):

Cazul clinic nr. 1

Pacientă cu vârsta de 14 ani, internată la IMSP IMC, prezentând acuzele: slăbiciune musculară în membrul superior și în cel inferior drept, dereglări de mers, senzație de furnicături la nivelul degetelor ambelor mâini, pierderea capacității de apucare și tulburări de coordonare pe dreapta corpului, vorbire monotonă, răspuns întârziat la întrebări, scăderea memoriei, cefalee difuză, artralгии moderate în genunchi și în articulațiile talocrurare, radiocarpene și interfalagiene proximale cu tumefierea lor, redoare matinală timp de circa 30 min., febră (39° C), preponderent seara, timp de șase zile, slăbiciune generală.

Istoricul bolii. Se consideră bolnavă de cca o săptămână, când au apărut dureri lombare. Peste două zile s-a asociat febra de 38,5°C. A luat de sine stătător preparate antipiretice. Însă starea nu s-a ameliorat, febra a persistat. S-au adresat la medicul de familie, care a direcționat pacienta la IMSP IMC, Chișinău. Astfel, peste opt zile de la debutul bolii a fost internată în secția *Nefrologie* a acestei instituții.

Istoricul vieții. Antecedentele perinatale agravate, punctaj după scala Apgar – 6/8 puncte (EPHI gr. I); antecedentele vieții: la vârsta de trei luni – dermatită atopică; la 11 ani – herpes zoster (a suportat la vârsta de cinci ani varicelă); amigdalectomie totală – ianuarie 2014. Anamneza alergologică: prezintă alergie la nuci. Antecedente eredocolaterale: neagravată.

Examenul clinic la internare relevă un șir de dereglări. Starea generală: gravă, stabilă. Inspecția: tegumentele palide, uscate, sindrom Raynaud moderat. Rash malar moderat, buzele uscate cu fisuri. Pastozitate moderată a membrelor inferioare. Tumefierea și limitarea mișcărilor în articulațiile interfalangiene, metacarpofalangiene, coate, genunchi și articulațiile talocrurale. Aparatul respirator: respirație aspră; ralurile lipsesc. Aparatul cardiovascular: zgomote cardiace atenuate, bradiaritmice, suflu sistolic la apex. Tractul gastrointestinal: limba saburală, cu depuneri albicioase, abdomen moale la palpare. Ficatul se palpează sub rebordul costal +2 cm, splina nu se palpează.

Se constată **diagnosticul**: maladie difuză a țesutului conjunctiv. Lupus eritematos sistemic, evoluție acută de gradul II. Sindrom antifosfolipidic. La o săptămână de la internare, pacienta prezintă cefalee occipitală pronunțată, hipotensiune arterială (60/30 mmHg), în continuare este transferată în unitatea de terapie intensivă ATI cu suspectare a unui AVC.

Manifestări clinice: cefalee, vertij, senzație de greață, vome, lombalgii. Stare de somnolență, dificultăți la fixarea privirii. Erupții hemoragice peteșiale în cavitatea bucală, pe torace, pe membrele superioare: mâna dreaptă, palme, falange – semne de vasculită; la fel, unice pe plante bilaterale (figurile 4.14, 4.15). FCC = 82/95 bpm. TA = 86/43 mmHg. Zgomote cardiace atenuate, bradicardice; suflu sistolic la apex. Urinări rare, în cantități reduse (530 ml/24h).



Fig. 4.14. Afectarea mucoaselor (ulcere pe mucoasa cavității bucale)



Fig. 4.15. Vasculită cu necroză perivasculară

Examenul neurologic: scala Glasgow 13-14 puncte. Convergența diminuată. Nistagmus orizontal. Sensibilitate diminuată pe dreapta. La proba Barre, în piciorul drept se atestă o ușoară balansare. Forța și tonusul muscular diminuate pe dreapta, membrul superior drept – 4p, membrul inferior drept – 3p. În poza Romberg – instabilitate. Mersul dereglat, trage piciorul drept. Probele de coordonare executate incorect pe dreapta. ROT superioare și inferioare D>S, hiperreflexie.

În dinamică, starea generală se agravează: e foarte gravă, cu pericol pentru viață. Se mențin semnele de vasculită la nivelul membrelor. Se constată pastozitatea membrelor inferioare. Ganglionii limfatici periferici măriți: 1,5-2 cm. Pe pulmonii – respirație aspră, raluri sibilante. Zgomotele cardiace atenuate, suflu sistolic în toate punctele de auscultație, tendință spre bradicardie. Instabilitate hemodinamică – periodic hipotensiune. Ficatul se palpează +2 cm sub rebordul costal, splina – la rebordul costal stâng. Diureza diminuată (2,5 ml/kg/h). Semnul Giordano pozitiv bilateral. Examen neurologic: scala Glasgow 11-12 puncte – stare de somnolență. PedNIHSS: 7 puncte. Convergența diminuată. Pupilele D=S, reacția fotopupilară scăzută. Nistagmus orizontal. Sensibilitatea diminuată pe partea dreaptă a corpului. Forța și tonusul muscular diminuate pe dreapta, membrul superior drept – 3 p, membrul inferior drept – 2 p. Mersul imposibil de evaluat. Nu poate executa probele de coordonare. Reflexele

osteotendinoase: reflexul maseter – normal; reflexul bicipital: D<S; reflexul tricipital: D<S. Reflexul stiloradial: D<S; reflexele abdominale: prezente; reflexele rotuliene: D<S; reflexele achiliene: D<S; reflexe patologice – absente. Funcțiile cerebeloase: greu de apreciat. Semnele meningiene: negative. Funcțiile sfincteriene: păstrate. Tulburări ale vorbirii: răspunde greu la întrebări. Status psihic: dezorientare în timp și în spațiu.

Au fost efectuate investigațiile imagistice prin RMN cerebrală (rezultatele sunt expuse în figura 4.16). Rezultatele relevă un aspect imagistic inițial asociat cu semne sugestive pentru focare multiple de hiposemnal în T1p și hipersemnal în T2p, localizate preponderent în substanța albă a lobilor frontali, care pot fi caracteristice unui proces hipoxic-ischemic, inflamator sau demielinizant.



Fig. 4.16. Copil 14 ani, aspect imagistic prin RMN cerebrală inițial (la o săptămână de la internare): semne sugestive pentru focare multiple de hiposemnal în T1p și hipersemnal în T2p, localizate preponderent în substanța albă a lobilor frontali, ce pot fi caracteristice unui proces hipoxic-ischemic, inflamator sau demielinizant

Având în vedere agravarea în dinamică a stării pacientei, în continuare se recomandă repetarea RMN cerebrale (figura 4.17).

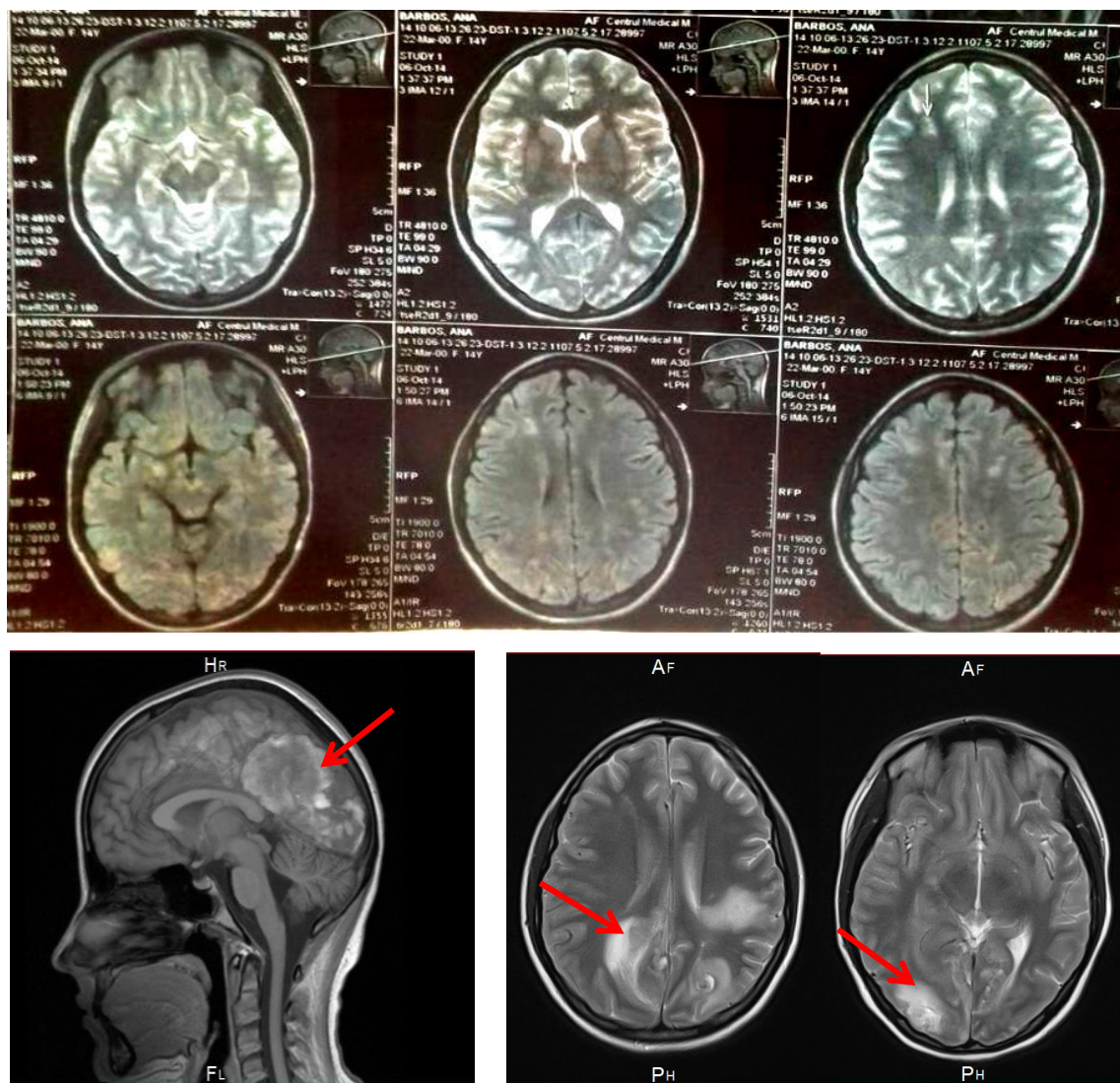


Fig. 4.17. Copil 14 ani, aspect imagistic prin RMN cerebrală (peste două săptămâni) sugestive pentru vasculită cerebrală difuză, prezentată prin multiple arii de ischemie cu transformare hemoragică la nivelul lobilor parietooccipitali bilateral și la nivelul talamusului pe stânga (8,16 mm), în aparență imagistică mixtă în T1p, T2p și FLAIR. Hematom subdural la nivelul emisferei drepte, cu diametrul transvers până la 18 mm parietooccipital pe linia mediană. Multiple microhemoragii.

Astfel, rezultatele imagistice obținute prin RMN cerebrală, efectuată peste două săptămâni de la prima examinare imagistică, relevă faptul că inițial fetița era la debutul unui AVCI pe fundal de vasculită cerebrală, care s-a agravat cu multiple arii de ischemie cu transformare hemoragică la nivelul lobilor parietooccipitali bilateral și la nivelul talamusului pe stânga (8,16 mm), în aparență imagistică mixtă în T1p, T2p și FLAIR, pe fundal de vasculită cerebrală difuză. Hematom subdural la nivelul emisferei drepte, cu diametrul transvers până la 18 mm parietooccipital pe linia mediană. Multiple microhemoragii.

Alte examinări sugestive: radiografia cutiei toracice – pneumonie pe dreapta. EGG: ritm sinusal neregulat; AE – normal. Frecvența 1 min. = 81-69-75/min. Ecocardiografie: insuficiență

mitrală gr. II; insuficiență tricuspida gr. II. Scintigrafia renală: funcțiile de filtrare glomerulară și de excreție sunt reduse.

EEG: schimbări moderate ale activității bioelectrice a creierului. Traseul lent, format din activitate lentă polimorfă, predomină undele delta de amplitudine joasă, pe care se suprapune ritmul beta, probele funcționale cu aceleași schimbări – semne de disfuncție la nivelul structurilor tronculare.

EEG peste trei săptămâni de la prima examinare electroencefalografică: schimbări moderate ale activității bioelectrice a creierului, cauzate de o hipovoltare a biopotențialelor, cu lipsa diferenței interzonale. Asimetria interemisferică patologică, activitatea iritativă și epifenomenele lipsesc.

Biopsia renală: glomerulonefrită acută proliferativă lobulară mezangiocapilară cu sindrom nefrotic. În urma examenului clinic și celui paraclinic al pacientei, s-au evidențiat următoarele criterii caracteristice LES: rash malar, fotosensibilitate, ulcerații orale, artrită, nefrită lupică cu evoluție rapid progresivă, anemie gr. III, manifestări neurologice (AVC), alopecie, anticorpi antinucleari (ANA), sindrom antifosfolipidic, scăderea C3 și C4.

Diagnostic clinic stabilit. În urma investigării cazului de către mai mulți medici-specialiști (neurolog, reumatolog, genetician, nefrolog), s-a stabilit diagnosticul clinic: maladie difuză a țesutului conjunctiv. Lupus eritematos sistemic, evoluție acută, grad înalt de activitate (artrită, afectarea mucoaselor, capilarită, vasculită, nefrită, afectarea SNC, anti-ADN, anti-ANA, Ac antifosfolipidici, Ac anticardioplinici). Sindrom antifosfolipidic. Insuficiență cardiacă, clasa funcțională II NYHA. AVC ischemic acut în bazinul ACP și ACM pe stânga, cu hemipareză pe dreapta. Afectarea SNC – vasculită cerebrală difuză cu componentă ischemică la nivelul lobilor parietooccipitali bilateral și în talamus pe stânga. Transformare hemoragică. Hematom subdural în emisfera dreaptă, multiple microhemoragii. Insuficiență cardiacă, clasa funcțională II NYHA. Nefrită lupică cu evoluție rapid progresivă. Insuficiență renală gr. I. Pneumonie pe dreapta. Anemie carențială grad II.

Pacienta a urmat tratament în conformitate cu protocoalele clinice naționale și cele internaționale pentru diagnozele confirmate. **Tratamentul complex** a inclus: pulsterapie combinată cu ciclofosfan 200 mg și metilprednisolon 500 mg; antibioticoterapie: ceftriaxon, cefoperazon, prepenem, gastroprotectoare; dezagregante: dipiridamol; anticoagulante: fraxiparină, apoi warfarex; antiinflamatoare: diclofenac, apoi meloxicam; antihipertensive; diuretice: spironolactona; enterosorbenți; antimicotice; anticonvulsivante: fenobarbital; eritropoietină 2000 U s/c.

Ca rezultat al agravării stării de sănătate a pacientei, s-au luat toate măsurile pentru a corija și a menține indicii vitali, ceea ce a dus la ameliorarea treptată a stării de sănătate. Pacienta a fost externată cu ameliorare, fiind în continuare în evidența medicului de familie și a specialiștilor de profil.

Diagnostic de supraveghere: maladie difuză a țesutului conjunctiv. Lupus eritematos sistemic, evoluție acută, grad înalt de activitate – gr. III (artrită, afectarea mucoaselor, capilarită, vasculită, nefrită, afectat SNC, anti-ADN, anti-ANA, Ac antifosfolipidici, Ac anticardiolipinici). Sindrom antifosfolipidic marcat (anticardiolipină IgM și IgG majorate, antifosfolipidele IgM și IgG majorate). Insuficiență cardiacă CF II NYHA. Anemie gr. II. AVCI lacunar la nivelul materiei albe parietal pe stânga (11x17 mm), confirmat imagistic prin RMN cerebrală. Hematom parasagital (cronic) parietooccipital pe dreapta în resorbție (9 mm). Nefrită lupică.

Peste 3 luni. Pacienta prezintă artralгии moderate (SVAD – 40-50 mm) la nivelul articulațiilor genunchilor bilateral D>S cu semne de tumefiere, redoare matinală cca 10-15 min., febră până la 38⁰C timp de o zi, cefalee periodică, slăbiciuni generale, fatigabilitate, dispnee mixtă la efort mediu. Se efectuează examenul imagistic repetat prin RMN (figura 4.18).

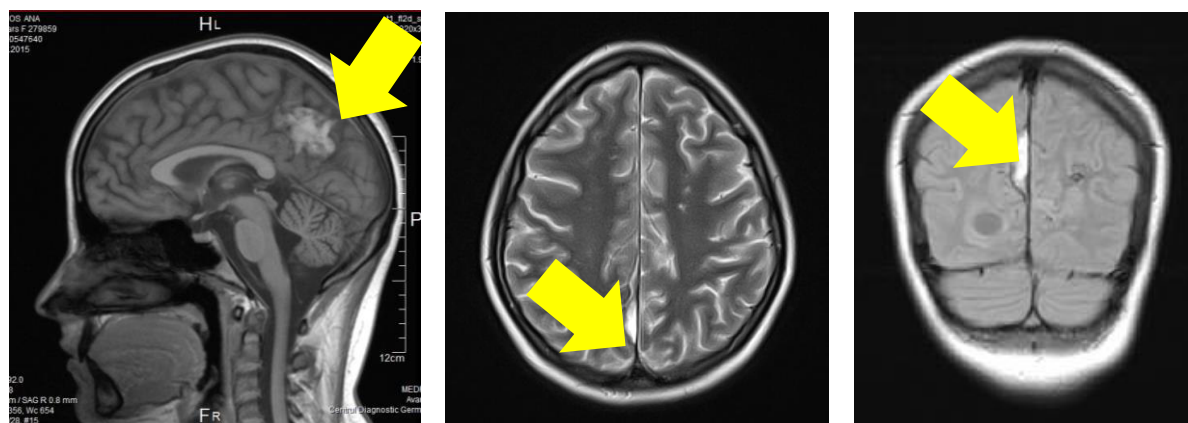
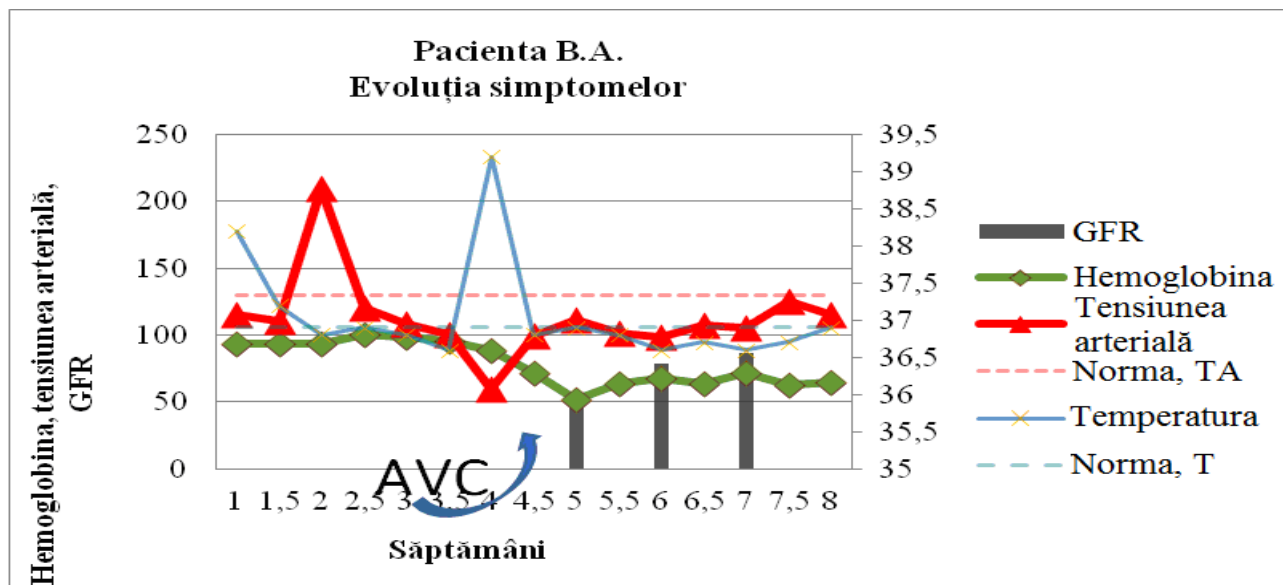


Fig. 4.18. Copil 14 ani, aspectul RMN cerebrale în dinamică (la 3 luni după externare): pe imaginile T1p, T2p și FLAIR – semne de resorbție cu diminuarea proceselor ischemice și hemoragice cerebrale – occipital bazal pe dreapta (15-5 mm) și parasagital parietooccipital pe dreapta. Restructurare de tip encefalomalacie pe conturul giral.

Rezultatele sunt cu ameliorare – semne de resorbție cu diminuarea proceselor ischemice și hemoragice cerebrale.

Tratamentul a fost continuat cu administrarea de prednisolon, warfarină, recormon și terapie simptomatică. Simptomele clinice au evoluat cu o dinamică pozitivă, iar starea pacientei s-a ameliorat (figura 4.19). Conform graficului prezentat, în continuare observăm dinamica evoluției manifestărilor clinice și paraclinice: starea generală, temperatura corpului, presiunea

arterială, hemoglobina etc. S-au constatat două puseuri cu vârfuri de agravare a stării pacientei, după care starea s-a stabilizat pe fundal de tratament.



Notă. GFR – rata glomerulară de filtrație, T – temperatura.

Fig. 4.19. **Evoluția manifestărilor clinico-paraclinice la pacienta din cazul clinic discutat**

Evoluția în dinamică a manifestărilor imagistice. RMN cerebrală peste 1 an.
Concluzie: multiple arii de encefalomalacie cu contur giral parietooccipital, bilateral. Defect lacunar (cu imbițiție Ca/hemosiderină), parietal pe stânga (11x17 mm). Depuneri focale de Ca/hemosiderină, parasagital pe dreapta, parietooccipital și subdural, pe conturul lobului occipital bazal pe dreapta (în strat 4 mm). Multiple micro-/macrohemoragii vechi.

La momentul actual, pacienta prezintă sechele după AVC-ul suportat, se află la domiciliu, fiind supravegheată de către rude, medicul de familie și asistentul social. Este încadrată în tratamentul de reabilitare la diverse centre de recuperare.

Cazul discutat reprezintă un model clinic de AVC ischemic evolutiv cu transformare hemoragică la un copil confirmat cu diagnosticul de lupus eritematos sistemic, evoluție acută, grad înalt de activitate, ceea ce argumentează faptul că AVC la copii se dezvoltă pe fundal de diverse patologii somatice, printre care și cele sistemice, cum este lupusul eritematos.

Cazul clinic nr. 2

Fetiță de 14 luni, care a fost internată în secția de neurologie a IMSP IMC (februarie 2017) pentru un traumatism craniocerebral, după o cădere accidentală de la înălțimea de aproximativ 50 cm. După accident, copilul n-a pierdut cunoștința, dar a manifestat pe parcursul primelor 24 de ore o agitație mai marcată și a refuzat alimentația. În următoarea zi după traumă, copilul a dezvoltat o hemipareză acută pe dreapta și accese convulsive motorii focale.

La examenul neurologic, scorul Glasgow indica 14 puncte, la nivelul nervilor cranieni n-au fost determinate modificări patologice. PedNIHSS: 8 puncte. S-a constatat o hemipareză pe dreapta a membrului superior și a celui inferior, fără implicarea musculaturii faciale. La examenul prin neurosonografie, în parenchimul cerebral pe stânga, în proiecția talamică s-a depistat o formațiune solidă (28x33 mm), iar pe dreapta, la nivelul cornului anterior, o altă formațiune solidă (12x10 mm). La examenul prin RMN cerebrală s-a determinat o zonă de ischemie cerebrală cu localizare în ganglionii subcorticali (figura 4.20).

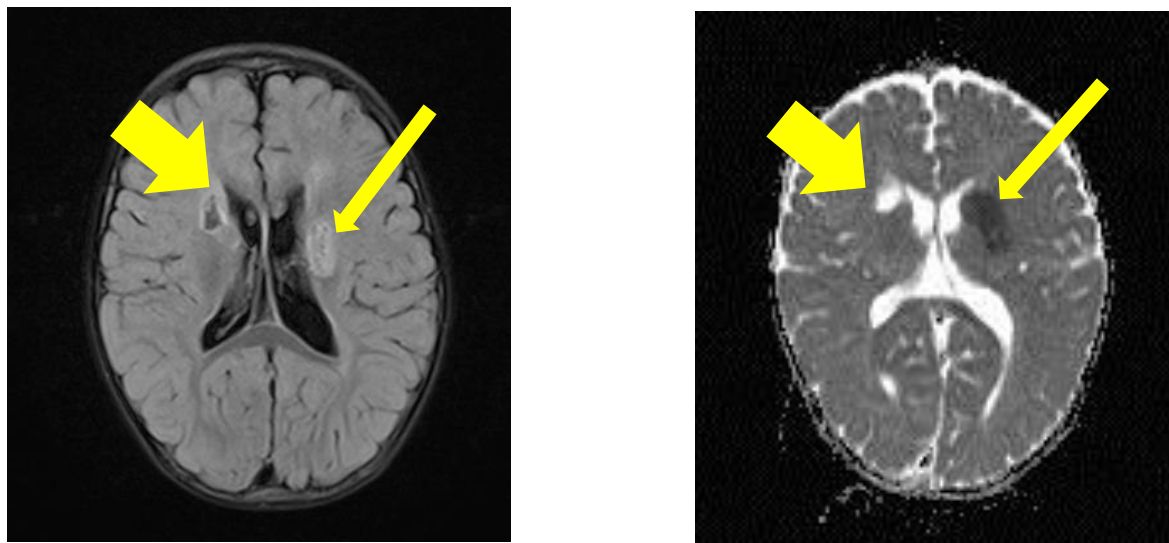


Fig. 4.20. Copil 14 luni, aspect RMN cerebrală cu prezența unui focar ovoid de ischemie subacută (25x15 mm) la nivelul nucleilor bazali pe stânga, cu implicarea putamenului și a capsulei interne pe stânga, cu semnal RM hiperintens în TIRM și hiposemnal în ADC. Defect lacunar cronic (14x14 mm) cu hiposemnal în TIRM și hipersemnal în ADC, la nivelul materiei albe periventriculare frontale pe dreapta, cu implicarea parțială a putamenului drept.

Deoarece AVC la copii reprezintă un eveniment rar întâlnit, pentru depistarea originii focarului ischemic a fost efectuată o serie de examinări.

Pentru a exclude embolismul cauzat de patologia cardiacă, a fost efectuată ecocardiografia, însă nu au fost determinate careva modificări: cavitățile cordului nu erau dilatate, iar funcția de pompă a miocardului era păstrată.

Pentru excluderea tulburărilor de coagulare, au fost efectuate testele de coagulare specifice (nivelul trombocitelor, fibrinogenul, INR, TTPA etc.).

Rezultatele obținute nu au stabilit tulburări ale coagulabilității. A fost analizată și posibilitatea existenței maladiilor sistemice, în special a lupusului eritematos sistemic.

Astfel, au fost analizați anticorpilor antinucleari, antifosfolipidici. Rezultatele obținute nu au arătat prezența unor aberații.

Pentru evaluarea unor anomalii vasculare cerebrale, a fost efectuată angiografia convențională. Prin acest examen a fost depistată o anomalie vasculară, caracterizată prin hipoplazia difuză a arterei vertebrale pe stânga și stenoză segmentară în segmentul M1 pe stânga al arterei cerebrale anterioare (MCA), (figura 4.21).

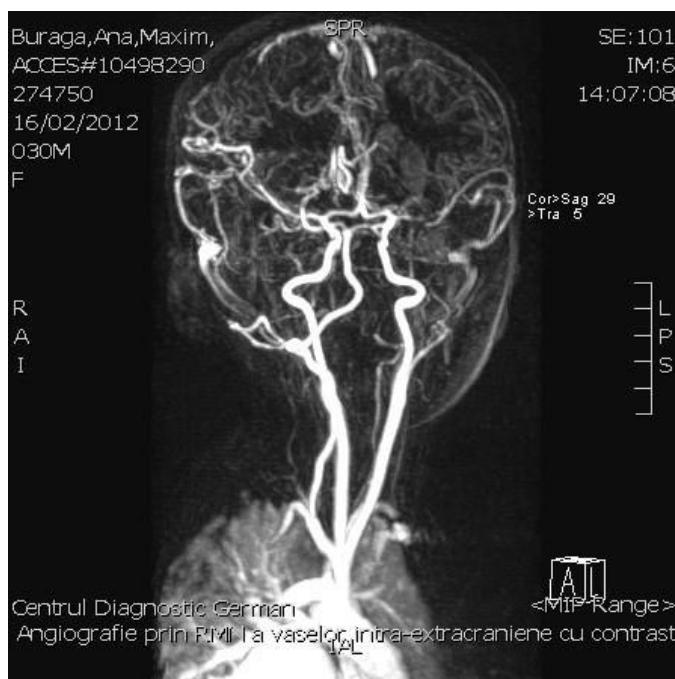


Fig. 4.21. Copil 14 luni, aspect angio-RMN cu stenoză segmentară în segmentul M1 pe stânga al MCA. Hipoplazia difuză a arterei vertebrale pe stânga.

Putem conchide deci că traumatismul cerebral ar putea servi drept factor trigger, care provoacă ulterior o stenoză secundară a arterelor vertebrale, limitând fluxul sangvin în arterele lenticulostriate, ceea ce provoacă o ischemizare în regiunea nucleilor subcorticali.

Astfel de copii trebuie monitorizați atent o perioadă îndelungată, deoarece prezintă un risc de recurență pentru AVCI.

Copilul a primit tratament cu diuretice osmotice (manitol) pentru a reduce edemul perilezional, precum și anticoagulante orale pentru a preveni un AVC acut recurent pe fundalul patologiilor concomitente.

Recuperarea neurologică a copilului a fost una rapidă, datorită plasticității marcate a sistemului nervos la această vârstă. Fetița și-a recuperat mișcările în brațul și în piciorul drept peste opt săptămâni după debutul ischemiei cerebrale.

Cazul clinic nr. 3

Fetiță cu vârsta de 2 ani și 7 luni, internată în secția de neurologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului. Acuze la internare: nu apucă bine lucrurile cu mâna stângă nici cu cea dreaptă, nu merge, greu își menține echilibrul pe picioare, nu vorbește, are fatigabilitate. Istoricul bolii: la vârsta de 1 an 8 luni face pneumonie pe stânga, cu febră 39.5°C timp de cinci zile, pe fundalul căreia are prima criză convulsivă generalizată; în continuare apare hemipareză pe stânga.

Radiografia cutiei toracice: pneumonie parahilară pe stânga. CT cerebrală: semne de encefalită. Diagnostic: encefalită de etiologie neprecizată (posibil virală). Hemipareză pe stânga.

Urmează tratament cu preparate anticonvulsivante, antivirale, antibacteriene, preparate de Fe și Ca. Tulburările motorii s-au diminuat treptat timp de două săptămâni, rămânând doar o monopareză ușoară în mâna stângă.

Diagnostic la externare: monopareză superioară pe stânga. Convulsii simptomatice acute. Pneumonie parahilară pe stânga. Anemie ferodeficitară gr. I. Infecție citomegalovirotică activă și herpetică latentă.

La 1 an și 10 luni, fetița este internată pentru tratament de recuperare, cu ameliorare. La 2 ani și 1 lună, dezvoltă o criză convulsivă generalizată, complicată cu status epilepticus. Ecocardiografia cardiacă prezintă o dilatare a cavităților cordului, atriul stâng (AS) și cel drept (AD). Insuficiență mitrală gr. II, insuficiență tricuspidă gr. I-II. Insuficiența venei pulmonare gr. I. Hipertensiune pulmonară moderată (39 mmHg).

Radiografia cutiei toracice – pneumonie bilaterală. Concluzia cardiologului: cardiopatie de genă infecțioasă (infecție CMV, HSV). Hipertensiune pulmonară moderată. Comunicare interatrială, arteriovenoasă (fistulă?).

Tabloul RMN cu substanță de contrast (figura 4.22) caracteristic pentru un AVC de tip ischemic în bazinul arterei cerebrale mijlocii pe stânga, în proiecția nucleilor bazali pe stânga (cu transformare hemoragică) pe fundal de stenoză a arterei cerebrale mijlocii pe stânga în segmentul M1 și hipoplazie difuză a arterei vertebrale pe stânga.

De asemenea, s-a depistat o arie difuză de encefalomalacie la nivelul lobului temporoparietal drept, asociată cu multiple ramificații vasculare accentuate adiacente, sugestive unui proces ischemic suportat.

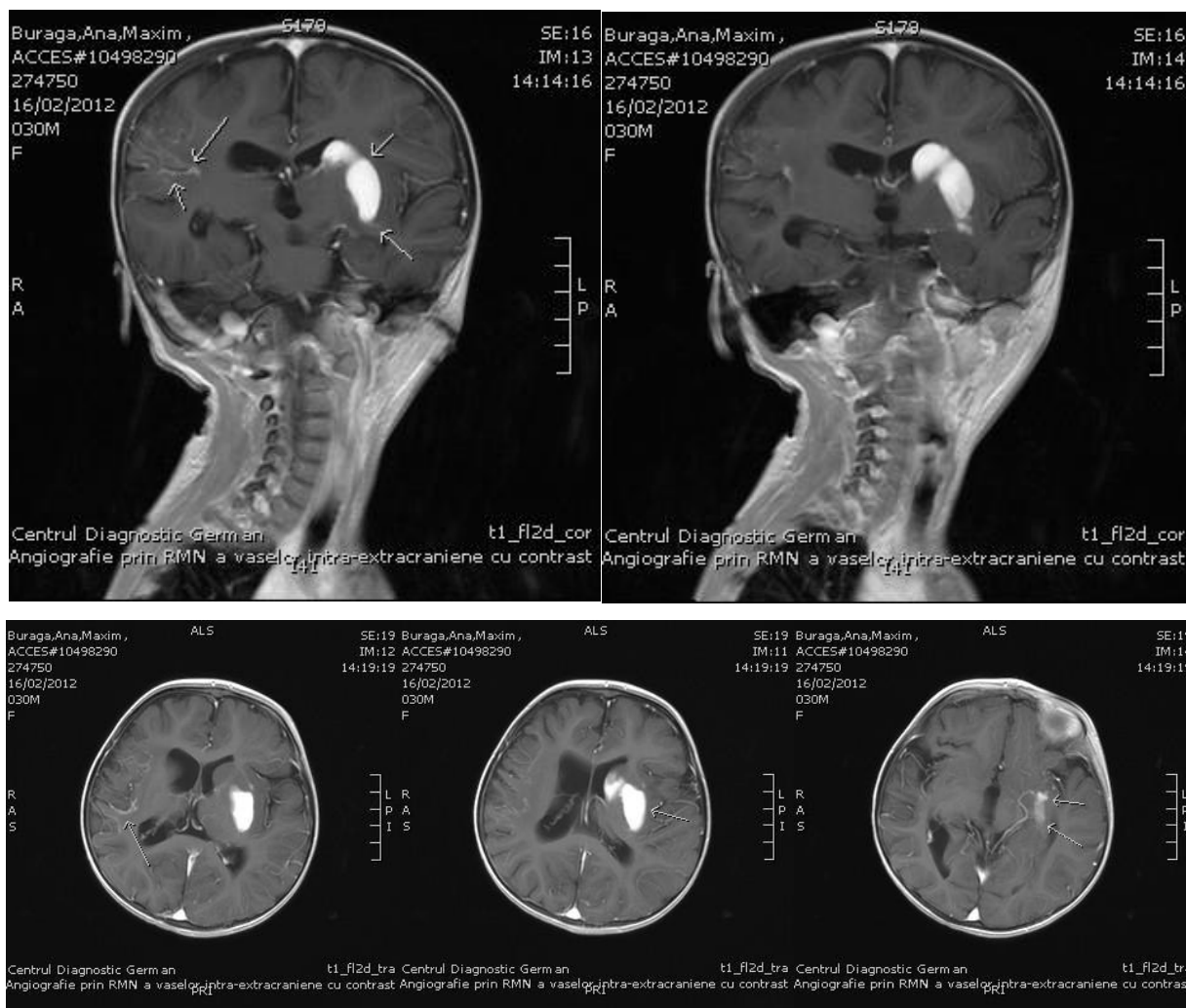


Fig. 4.22. Copil 2 ani și 7 luni, aspect RMN cerebrală cu substanță de contrast. Arie patologică ischemică în proiecția nucleilor bazali pe stânga, cu componentă hemoragică cu hipersemnal în T1p (capul nucleului caudal și al nucleului lentiform asociat cu conglomerat de structuri vasculare ramificate în porțiunea inferioară, de origine ischemică acută, cu componentă hemoragică). Arie difuză de encefalomalacie la nivelul lobului temporoparietal drept, asociată cu multiple ramificații vasculare accentuate adiacente. În secvențele de angiografie – stenoza MCA pe stânga în segmentul M1. Hipoplazie difuză a arterei vertebrale pe stânga. Contrastare neuniformă a arterelor cerebrale posterioare bilateral (PCA).

Diagnostic: accident vascular cerebral ischemic acut în sistemul arterei cerebrale medii pe stânga, cu hemipareză pe dreapta și disfazie motorie, transformare hemoragică în proiecția nucleilor bazali pe stânga. Status epilepticus. Hemipareză acută pe dreapta. Encefalomalacie postischemică la nivelul lobului temporoparietal drept, asociată cu multiple ramificații vasculare accentuate adiacente. Stenoza arterei cerebrale mijlocii pe stânga. Hipoplazie difuză a arterei vertebrale pe stânga. Pneumonie bilaterală. Anemie ferodeticară gr. I.

Este important să se determine cauza acestui fenomen patologic intracerebral și să se efectueze diagnosticul diferențial cu unele patologii care determină o arteriopatie cerebrală difuză, asociată cu leziuni ischemice cerebrale, sau o vasculită Moyamoya.

Specialiștii-neurochirurgi și angiochirurgi au exclus vasculita Moyamoya. Geneticianul a presupus dereglarea metabolismului mitocondrial, sm MELAS probabil. Cardiolog: cardiopatie ereditară (în cadrul maladiilor metabolice ereditare, boli mitocondriale?) sau cardiopatie congenitală cu comunicare patologică interatrială sau arteriovenoasă, care mențin tabloul clinic de hipertensiune pulmonară moderată. Insuficiență circulatorie, clasa funcțională II NYHA.

În continuare au fost efectuate o serie de investigații suplimentare.

1. Arteriografie cerebrală prin CT: lipsa contrastării arterei cerebrale interne pe dreapta (seg. extra- și cel intracerebral). Artera cerebrală anterioară (partea precomunicantă) pe dreapta parțial contrastată. Artera cerebrală mijlocie pe dreapta – contrast absent. Artera cerebrală anterioară – hipoplaziată. Poligonul Willis tip deschis, nu se vizualizează Artera cerebrală posterioară pe dreapta. Hipoplazia arterei vertebrale pe stânga, segmentul intracerebral. Zonă locală de atrofie posthemoragică a nucleului lentiform pe stânga. Zona difuză hipodensă cu contur șters în proiecția lobului temporoparietal pe dreapta – semne caracteristice pentru leziuni ischemice cerebrale. Dilatarea moderată asimetrică a sistemului ventricular.

2. ECO-cardiografia: dilatare izolată a atriului stâng și a auriculului stâng bine vizibil. Insuficiența valvei mitrale de gradul II. Posibil drenaj aberant al unui vas al auriculului stâng. Diagnostic: malformație cerebrovasculară (hipoplazia arterelor comunicante posterioare și a celor cerebrale pe stânga). Malformație congenitală de cord. Drenaj venos aberant parțial? Hipertensiune pulmonară moderată. Insuficiență circulatorie, clasa funcțională de gradele I-II NYHA.

3. ECO-cardiografia peste trei săptămâni: pericardită cronică constrictivă (pericardul este îngroșat, mai pronunțat de-a lungul peretelui ventriculului stâng, cu semne de calcificări focale), sugestie de cardiomiopatie restrictivă, fără semne de disfuncție diastolică restrictivă. Atriile sunt dilatate. Atriomegalie stângă. Dilatarea sinusului coronarian (vena cavă superioară persistentă). Parametrii funcției de pompă a inimii sunt normali. În Doppler tisular – velocitățile miocardice sunt diminuate. Insuficiența valvei mitrale de gradul II, Insuficiența valvei tricuspide de gradul I. Vena cavă inferioară este dilatată: 13 mm. Foramen oval patent. Hipertensiune pulmonară severă (55 mmHg). Diagnostic: dilatare considerabilă a atriilor. Hipertensiune pulmonară avansată (65 mmHg). Cardiomiopatie restrictivă?

4. Coronarografie cu ventriculografie prin RMN: dilatare pronunțată a atrului stâng și moderată a atrului drept. Tromb 21x9x10 mm în cavitatea atrului stâng. Foramen oval patent – 4 mm. Defect septal interventricular subarterial 2-3 mm. Defectele septale fără impact hemodinamic semnificativ. Contrastare moderată circulară a endocardului VS. Proces al mediastinului superior pe dreapta (limfadenopatie), al hilului pulmonar drept și al lobului mediu pulmonar (reticular).

5. Cardiochirurgie. Diagnostic: cardiopatie restrictivă. Hipertensiune pulmonară avansată. Foramen oval patent. Anomalie a vaselor cerebrale. AVC ischemic. Hemipareză pe stânga cu disfazie motorie. Insuficiență circulatorie, clasa funcțională de gradul III NYHA.

6. Secția de cardiologie a IMSP IMC (peste 1 an). Diagnostic: cardiopatie restrictivă. DSA tip foramen oval patent 3 mm, defect de sept ventricular subaortic 2 mm, atriomegalie. Tromb în cavitatea atrului stâng. Hipertensiune pulmonară severă. Insuficiență circulatorie, clasa funcțională de gradul II-III NYHA. Malformație cerebrovasculară. Hipoplazia arterei cerebrale posterioare și celei vertebrale pe stânga. Vasculită Moyamoya? AVC de tip ischemic cu hemipareză pe stânga. Edem pulmonar. Pneumonie de stază bilaterală. Anemie carențială gradul I. Hepatomegalie.

7. Secția de cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii *Sfânta Maria*, Iași, România. Diagnostic: cardiopatie restrictivă. Disfuncție diastolică a ventriculului drept. Pericardită lichidiană. Foramen oval patent. Insuficiența valvei mitrale de gradele I-II. Insuficiența valvei tricuspide de gradul III. Defectul septului ventricular mic, fără semnificație hemodinamică. Bloc atrioventricular de gradul I. Suprasolicitare atrială stângă. Eozinofilie. Anemie carențială.

8. Consult cardiochirurgical: foramen oval patent. Mic șunt subaortic ne semnificativ hemodinamic. Arc aortic normal. Dilatare biatrială semnificativă. Este vizibilă parțial valva atrului stâng, posibil tromb. Ventricule mici, cu pereți hipertrofiați, neomogeni, cu aspect sugestiv pentru infiltrare ventriculară. Funcția ventriculului stâng la limita inferioară a normalului. Lichid pericardic lateral și posterior de ventriculul stâng – 4-5 mm, anterior de cavitățile drepte – 4 mm. Profil mitral restrictiv cu variații inspiratorii importante (>25%). Pericard îngroșat hiperecogen. Tratament digitalo-diuretic și anticoagulant oral cu Sintrom cu dozarea INR (International Normalized Ratio).

În baza rezultatelor obținute, determinate de afectarea multisistemică, incluzând SNC, muscular, cardiovascular, renal și de coagulare, rezultatele aminoacizilor (sugestive pentru hiperaminoacidurie generalizată cu semne de hipoxie tisulară), datele RMN cerebrale (zone ischemice multiple), se confirmă **diagnosticul**: encefalopatie mitocondrială. Sindrom MELAS cu

afectare multisistemică. Totodată, copilul a fost consultat de către prof. Jann Smeitink (Germania), care a confirmat acest diagnostic.

De asemenea, s-a expus în privința unor diagnoze care au fost evaluate și excluse în procesul urmăririi pacientului: (1) mutații ADN în genele trombofiliei ereditare lipsesc; (2) suferință cerebrală ischemică secundară, pe fundal de maladie cardiac – este prezentă; (3) focare ischemice în faze diferite de evoluție în bazinul carotidian bilateral – sunt vizualizate imagistic; (4) este prezent sindromul comițial generalizat; (5) lipsesc semnele concludente pentru maladia Moyamoya; (6) lipsesc semnele concludente pentru dereglările congenitale ale glicozilării.

Cazul discutat reprezintă un model clinic de AVC ischemic evolutiv la un copil confirmat cu diagnosticul de sindrom MELAS cu afectare multisistemică.

În figurile 4.23 și 4.24 sunt expuse unele exemple ale examinărilor imagistice ale copiilor cu AVCI pediatric. În imaginile prezentate se vizualizează clar sectoarele afectate ale creierului, ceea ce confirmă necesitatea unei astfel de examinări la copiii la care se suspectează un AVC.

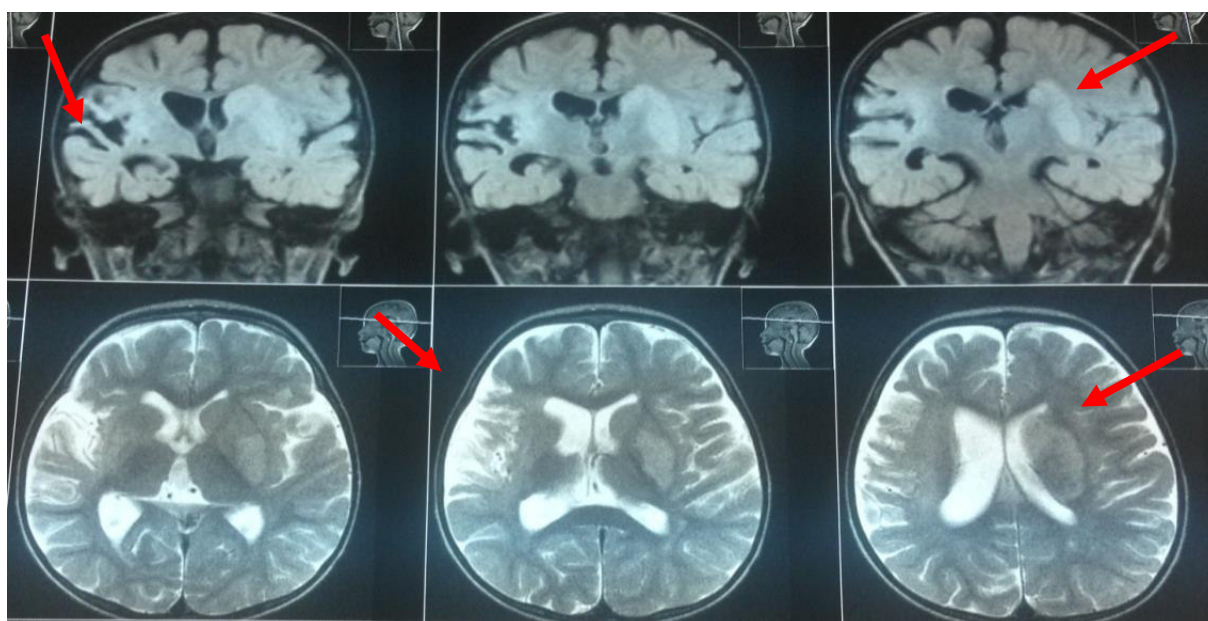


Fig. 4.23. Copil 2 ani și 2 luni, RMN cerebrală. AVC tip ischemic în bazinul arterei cerebrale mijlocii pe stânga, cu hipersemnal în TIRM, T2p, izosemnal în T1p. Modificări atrofico-chistico-gliotice postischemice în lobii frontotemporal pe dreapta.

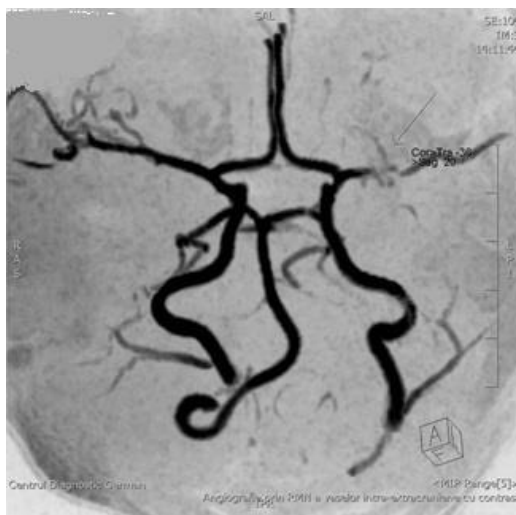


Fig. 4.24. Copil 2 ani și 4 luni, angio-RMN a vaselor intra-/extracraniene cu contrast. Stenoză segmentală în segmentul M1 pe stânga al MCA. Hipoplazie difuză a arterei vertebrale pe stânga. Contrastare neuniformă a arterelor cerebrale posterioare bilaterale. Diagnostic: arteriopatie cerebrală difuză asociată cu leziuni ischemice cerebrale. Vasculită Moyamoya.

Așadar, cazurile clinice discutate în acest capitol, pe de o parte, argumentează etiologia multivariată a AVCI la copii, iar pe de alta, evidențiază categoriile simptomelor clinice ale AVCI la diferite vârste ale copilului, ceea ce demonstrează necesitatea examinărilor multidirecționale la copiii cu astfel de suferințe pentru a elucida cauza afecțiunii și a selecta corect metodele de tratament aplicate.

Deci, este necesară confirmarea diagnozei unui AVCI la copil prin examene imagistice de performanță pentru a detecta localizarea, dimensiunile și factorii de risc implicați în această boală, ceea ce va determina un tratament prompt, administrat de timpuriu, cu o gestionare multidisciplinară. În unele cazuri se necesită revascularizarea chirurgicală, care poate reduce riscul unui AVC suplimentar la copiii cu sindrom Moyamoya sau cu altă boală vasculară. Cu regret, astfel de cazuri se pot asocia cu un risc înalt de AVC în perioada perioperatorie. Unele imagini CT și RMN efectuate cu tehnici speciale de perfuzie pot fi utilizate pentru evaluarea AVCI și determinarea țesutului cu risc mare (sau penumbra ischemică). Acest lucru este foarte dificil de efectuat la copii, aplicarea unor astfel de tehnici este limitată la copilul cu AVCI, reprezentând perspective într-un viitor apropiat.

Astfel, studiile de imagistică trebuie efectuate și interpretate cu prudență și de către practicieni experimentați, deoarece AVCI în etapa inițială poate apărea diferit și atipic unui AVCI clasic, fiind modificat de cursul particular de tranzit sangvin la un copil cu vârsta mică. Iar

utilitatea penumbrei ischemice în AVCI la copii rămâne necunoscută, din cauza prezenței multor artefacte.

Evaluarea unui AVCI prin imagistică cerebrală este important în cazurile în care presupunem o evoluție spre transformare hemoragică sau extinderea infarctului, dezvoltarea edemului cerebral, prezența unor procese cu efect de masă, riscul hernierii cerebrale și de recurență a AVCI. În toate cazurile, examenul prin RMN este optim, dar uneori poate fi indicat un examen prin CT cerebrală la pacienții cu risc de hemoragie sau de tromboză cerebrală.

După ameliorarea stării pacientului, este necesar să efectuăm supravegherea lui cu o imagine RMN sau angio-RMN în dinamică, care se recomandă să fie efectuată de la șase săptămâni până la trei luni după suportarea AVCI. Specialiștii trebuie să conștientizeze că imagistica de urmărire este necesară pentru a detecta agravarea AVCI, pentru a evalua progresarea sau reducerea dimensională a focarului, sau transformarea chistică a acestuia, pentru a evalua arteriopatiile precedente și a le diagnostica pe cele neevidente la momentul diagnosticului inițial al bolii. Așadar, pacienții cu AVCI necesită o urmărire cronică.

Progresele recente în examenul imagistic al AVCI la copii și protocoalele de tratament au oferit un impuls pentru a elabora protocoale uniforme la copii, în special în faza hiperacută sau acută, cu potențial de terapie trombolitică cu sau fără intervenție endovasculară. CT cerebrală fără contrast adesea este indicată ca studiu inițial la debutul unui proces cerebral acut la copil cu scop de diagnostic diferențial, de a exclude hemoragia intracraniană, deși în AVCI la debut (în primele 6–12 ore) nu este informativă.

Conform studiului realizat de noi, CT are o sensibilitate limitată pentru detectarea AVCI acut din copilărie și a mimicriilor unui AVCI. Imagistica CT nu permite să reușim identificarea diagnosticului la mai mult de 75% din copii. Având în vedere sensibilitatea limitată a CT, preocupările pentru examinările imagistice și probabilitatea de a avea nevoie de o imagistică cerebrală prin RMN la copiii suspectare a unui AVCI, cu scop de a confirma diagnosticul, este o prerogativă pentru multe centre. Astfel, în multe centre de AVC pediatric au fost dezvoltate protocoale RMN cu durata de 15-20 de minute. Aceste protocoale rapide încorporează imagini efectuate într-un regim rapid prin difuzie ponderată (DWI), care facilitează confirmarea diagnosticului de AVCI și efectuarea diagnosticului diferențial.

În concluzie menționăm că AVCI pediatric este în creștere în prezent din cauza multor factori provocatori, dar și grație extinderii tehnicilor de recunoaștere a acestei boli la copii. În general, copilul la care se suspectează un AVCI trebuie să fie direcționat către centrele specializate pentru a i se oferi ajutorul eficient și examinarea rapidă cu protocoale imagistice adaptate copilului de diferite vârste. O astfel de abordare minimizează întârzierile în

diagnosticarea bolii și reduce administrarea incorectă a tratamentului. Totodată, este necesar să conștientizăm că există multe alte boli neurologice care se pot prezenta în mod similar cu un AVC, de aceea diagnosticul diferențial cu mimicriile AVCI ar trebui să fie efectuat prin suport imagistic corespunzător, în funcție de posibilități. Rămânem cu toții în așteptarea unor investigații cu tehnologii avansate, care vor reprezenta domeniile viitoare în stabilirea diagnosticului rapid al AVCI la copii, ceea ce ne va ajuta la determinarea debutului bolii și a penumbrei ischemice, precum și a unui tratament eficient inițiat cât mai devreme.

În cele din urmă, protocoalele imagistice trebuie să fie concepute și standardizate în centrele pediatrice care vizează pacienții cu AVCI, de asemenea trebuie să abordeze diferențiat particularitățile vizualizării imagistice a creierului pediatric la diferite vârste și asemănarea prezentării clinice a AVCI cu cea a altor boli. Efectuarea diferențierii sindroamelor AVCI cu alte entități neurologice este necesară la copii pentru ghidarea și corectitudinea tratamentului.

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

Recent, markerii biochimici au dobândit importanță în identificarea leziunilor cerebrale; în acest context, în studiul realizat ne-am propus să investigăm expresivitatea unor parametri imuni, factori biologici implicați în AVCI din copilărie, prin analiza relației dintre nivelele lor cu gradul de severitate a bolii, cu mărimea infarctului, cu rezultatele clinice la distanță. De asemenea, am cercetat și corelația dintre acești parametri în cadrul AVCI la copii, precum și rolul lor de prognostic timpuriu. Deoarece există puține date în sensul cunoașterii rolului unor markeri în mecanismele AVCI acut în copilărie, mai mult – AVC la această categorie de vârstă este puțin studiat, ne-am propus să evaluăm expresia IL-6, factorului vascular endotelial de creștere (VEGF), factorului ciliar neurotrofic (CNTF), proteinei S-100B, endoglinei CD105, anticorpilor antifosfolipidici (APA) în sângele periferic pentru a înțelege rolul lor în mecanismele de inflamație la debutul bolii, dar și rolul factorului de angiogeneză la debutul și în evoluția bolii.

În conformitate cu obiectivele cercetării, am efectuat un studiu prospectiv pe perioada anilor 2017-2020, pe un eșantion de 53 de copii care au suportat AVCI neonatal sau pediatric și pe un număr egal de copii din lotul de control. Concomitent cu evaluarea copiilor cu AVCI acut după scala PedNIHSS, am determinat concentrația serică a IL-6, VEGF, CNTF, S100B, endoglinei CD105, APA la pacienții cu AVCI acut și la copiii din lotul de control. Totodată, nivelurile serice VEGF și ale proteinei S100B au fost apreciate în perioada acută a bolii și peste șase luni după AVCI. Am considerat anumite nivele concentraționale de limită normale,

determinate în mod practic și argumentate științific. Rezultatele obținute s-au caracterizat printr-o variație statistic semnificativă a concentrațiilor serice ale acestor biomarkeri.

Privitor la endoglină (ENG) sau CD105, se cunoaște că aceasta este o glicoproteină cu membrană homodimerică ce poate lega izoformele β 1 și β 3 ale factorului de creștere și transformare beta (TGF β). Endoglina reprezintă un receptor asociat cu TGF β și este necesară atât pentru vasculogeneză (formarea unui sistem vascular embrionar), cât și pentru angiogeneză (creșterea noilor vase într-un sistem vascular existent), deoarece se cunoaște că procesul de formare a vaselor noi de sânge într-un organ sau țesut, în timpul căruia reorganizarea rețelei capilare primare este redusă la un sistem mai simplu și mai distinct de capilare, artere și vene, este continuu. În mod normal, procesele de angiogeneză în organism continuă cu o intensitate moderată și sunt activate numai în timpul regenerării țesuturilor lezate, drenării cheagurilor de sânge, la eliminarea focarelor de inflamație, formarea unei cicatrici și în procese similare de recuperare, precum și în timpul creșterii și dezvoltării corpului. Cu toate acestea, impactul ENG asupra recuperării după AVC și intervenții chirurgicale pe creier nu este clar. În studiul nostru am determinat că concentrația serică a CD105 este mai scăzută la copiii cu AVCI acut, iar deficitul de endoglină afectează procesele de recuperare după suportarea acestei boli. Astfel, deficitul de ENG-CD105 poate afecta recuperarea după leziunile ischemice cerebrale.

Mecanismul fundamental presupus în baza studiilor experimentale sugerează că deficitul de ENG ar putea reduce angiogeneza, modifică aderarea macrofagelor și reține rezoluția inflamației [294, p. 2102]. În același studiu experimental s-a relatat că deficiența de END exacerbează leziunile ischemice ale creierului și determină întârzierea proceselor de recuperare neurocomportamentală.

În literatură, expresia "CD105 indusă de hipoxie" a fost raportată ca fiind datorată factorului 1-inductibil de hipoxie (HIF-1), care se leagă direct la elementul de răspuns la hipoxie în promotorul CD105. HIF-1, fiind un factor esențial ce determină adaptarea celulelor la un nivel scăzut de oxigen, se găsește în aproape toate țesuturile umane, predominant în creier, cord și plămâni. Activarea HIF, ca răspuns la hipoxie, poate ameliora soluționarea problemelor apărute în AVCI la copii, în acest sens, prin abordări terapeutice corecte. Hipoxia reprezintă un proces biologic complicat, iar expresia CD105 (în sângele periferic) reglementată de hipoxie sugerează posibila implicare a acestuia în mai multe căi neurofiziologice.

În lotul de studiu, nivelul seric al endoglinei este de $2,06 \pm 0,012$ ng/ml și nu depășește nivelul de 2,23 ng/ml, pe când în lotul de control valoarea medie este de $2,51 \pm 0,071$ ng/ml, atingând valori maxime de 4,02 ng/ml (figura 4.25). Din rezultatele obținute rezultă clar că nivelul mediu de endoglină are valori medii mai scăzute statistic semnificativ în lotul de studiu

față de lotul de control ($F=84,812$, $p<0,001$). Astfel, scăderea concentrației valorilor serice ale endoglinei CD105 în perioada acută a AVCI la copii sugerează date despre gradul de hipoxie la acești pacienți, iar deficiența CD105 poate afecta procesele de recuperare, în caz de leziuni ischemice cerebrale, printr-o angiogeneză redusă.

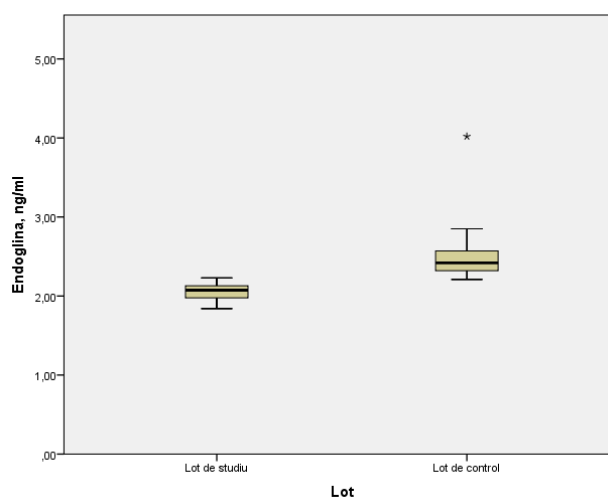


Fig. 4.25. Nivelul seric al endoglinei la copiii cu AVCI în comparație cu cei din lotul de control (ng/ml)

De asemenea, am studiat rolul unui alt marker al AVCI – proteina S100B (membru al familiei proteinelor S100). Această proteină este una specifică glială, multifuncțională, sintetizată selectiv de unele celule astrogliale (astrocite) ale creierului, dintr-un subtip de astrocite mature care acoperă vasele de sânge, participă la diferențierea celulelor nervoase și la creșterea nervilor în procesul de dezvoltare, dar și la repararea lor după lezare, având un rol protector la nivelurile sale fiziologice.

Totodată, S100B este sintetizată și din celulele care exprimă NG2 (antigenul neuroglial 2, un proteoglican de sulfat de condroitină care la om este codificat de gena CSPG4). Unele acțiuni ale proteinei NG2 sunt legate de stimularea fluxurilor de Ca^{2+} , inhibarea fosforilării mediate de PKC (proteîn kinaza C, o familie de proteîn kinaze umane, enzime care fosforilează proteinele și participă astfel la cascadele de semnalizare celulară, precum creșterea concentrației de diacilglicerol sau a ionilor de Ca^{2+}), astrocitoză etc., ceea ce în organismul adult cauzează deteriorarea sistemului nervos, făcându-l astfel un potențial marker clinic și de prognostic.

S100B este excretată din celulele lezate ale creierului, intrând în spațiul extracelular sau în fluxul sangvin, și poate fi detectată în LCR și în circulația periferică după afectarea creierului. Concentrațiile extracelulare înalte provoacă deteriorarea celulei, care poate fi implicată în fiziopatologia proceselor neurodegenerative [295, p. 396]. Este logic că anume concentrația

serică normală a proteinei S100B exclude o eventuală patologie severă a SNC. Eliberarea acestei proteine în lichidele biologice și timpul scurt de înjumătățire face să fie considerată un marker important al leziunilor acute ale țesutului creierului: traumatisme cerebrale, AVC ischemice sau hemoragice. Rearanjările cromozomiale și expresia modificată a acestei gene au fost implicate în mai multe boli neurologice, neoplazice și alte tipuri de afecțiuni, inclusiv boala Alzheimer, sindromul Down, epilepsia, scleroza laterală amiotrofică, schwanomul, melanomul și diabetul zaharat de tip I [296, p. 342]. S-a sugerat ideea că reglarea S100B de către melitină are potențial pentru tratamentul epilepsiei [297, p. 56].

În studiu am determinat că nivelul seric al proteinei S100B crește în valori absolute la pacienți în faza acută a leziunilor cerebrale induse de AVCI. Spre deosebire de endoglină, nivelul proteinei S100B în faza acută este mărit în lotul de studiu versus cel de control. Astfel, în lotul copiilor cu AVCI, valoarea medie a S100B constituie $0,524 \pm 0,0850$ ng/ml, cu o valoare maximă de 4,390 ng/ml, iar în lotul celor fără AVCI, nivelul mediu al acestei proteine este de $0,120 \pm 0,0038$ ng/ml, cu o valoare maximă de 0,149 ng/ml, existând o diferență statistic semnificativă între loturi ($F=9,330$, $p<0,01$), (figura 4.26).

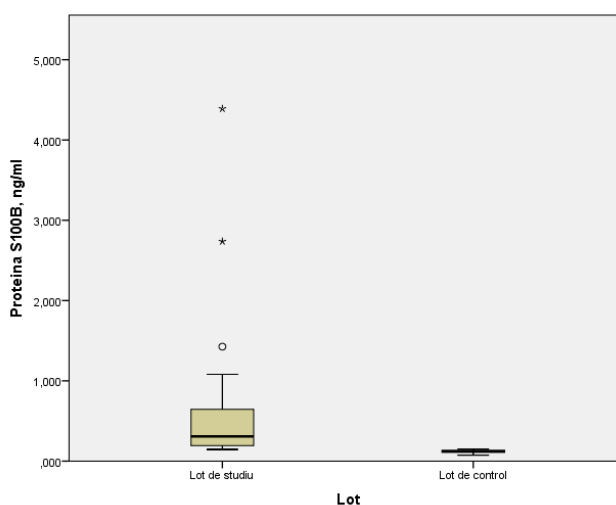


Fig. 4.26. Nivelul seric al proteinei S100B în perioada acută a AVCI la copii în comparație cu lotul de control (ng/ml)

Nu a fost observată vreo corelație între nivelul de endoglină și cel de proteină S100B nici în grupul de studiu ($r_{xy} = -0,180$), nici în cel de control ($r_{xy} = -0,161$).

În acest context, pe contul valorilor crescute sub 0,6–1,4 pg/ml, proteina serică S100B derivată astroglial este considerată nu numai ca potențial marker clinic de recunoaștere a gradului de manifestare a AVCI la copii, dar și ca marker de screening pentru aprecierea prognosticului sechelelor neurologice pe termen lung.

În continuare, au fost evaluați markerii din familia factorilor de creștere vasculară endotelială (VEGF), care sunt cunoscuți pentru rolul lor în reglarea vascularizării și stimularea formării vaselor de sânge. În creier, VEGF sunt reglatori importanți ai vasculo- și angiogenezei, ai neuroprotecției și neurogenezei. VEGF poate intensifica remodelarea ischemică colaterală și recent a fost recunoscut ca biomarker al AVCI.

VEGF este o proteină de semnalizare, produsă de celule pentru a stimula vasculogeneza (formarea unui sistem vascular embrionar) și angiogeneza (creșterea unor vase noi într-un sistem vascular existent).

În prezent sunt cunoscuți mai mulți factori din această familie (o subclasă a unei clase destul de extinse de factori de creștere). Este cunoscut că proteinele VEGF fac parte din sistemul ce gestionează restabilirea alimentării cu oxigen a țesuturilor în situații în care circulația sângelui este insuficientă, precum AVCI.

Printre funcțiile principale ale VEGF se descrie formarea de noi vase sangvine în timpul dezvoltării embrionare sau după diverse afecțiuni și asigurarea circulației colaterale, cu crearea vaselor noi atunci când cele existente sunt blocate. Creșterea activității VEGF este corelată cu diferite boli, precum cancerurile solide, iar supraexprimarea VEGF se asociază cu diverse boli vasculare, cu epilepsia. Unele medicamente create în ultimii ani (cum ar fi bevacizumabul) pot inhiba VEGF, controlează sau încetinesc cursul unor astfel de boli. Cercetările actuale raportează că proteinele VEGF nu sunt singurii activatori ai angiogenezei.

Majorarea valorilor VEGF în faza acută a AVCI cauzează creșterea permeabilității barierei hematoencefalice și lezarea vaselor, ceea ce duce la perturbarea homeostazei, invazia cu celule imune periferice și edem local.

Aceste efecte nocive îndreptate asupra integrității vaselor, determinate de VEGF, sunt tranzitorii, având în vedere faptul că, după faza acută a bolii, VEGF are un efect neuroprotector la valorile sale sub limite recomandate. Conform datelor literaturii de specialitate, valorile serice ale VEGF în cadrul unui AVCI acut sunt înalte.

În cercetarea efectuată, am stabilit valori serice medii ale VEGF semnificativ majorate în perioada acută a AVCI din copilărie în lotul de studiu – $613,41 \pm 39,299$ pg/ml, cu valori minime de 296,23 pg/ml până la 1705,81 pg/ml, spre deosebire de lotul de control, în care nivelul mediu al VEGF constituia $185,50 \pm 12,039$ pg/ml, cu valoare maximă de 287,44 pg/ml, semnificativ mai mică decât nivelul minim al acestui factor apreciat în lotul de studiu. Diferența observată între cele două loturi are valori statistice semnificative ($F=60,701$, $p<0,001$), (figura 4.27).

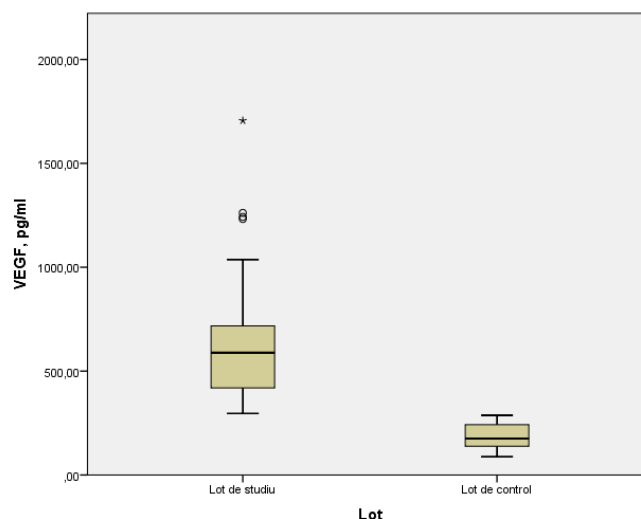


Fig. 4.27. Nivelul seric al VEGF în perioada acută a AVCI din copilărie în comparație cu lotul de control (pg/ml)

Factorul de creștere vascular endotelial a fost asociat recent cu factorul ciliar neurotrofic (CNTF) ca biomarker important în cazul AVC. CNTF reprezintă o citokină pleiotropă din familia neurokinelor, exprimat exclusiv în substanța cenușie, în special în cortex, hipocamp și astrocite, care își îndeplinește funcția biologică cu ajutorul receptorilor CNTFR. CNTF menține supraviețuirea celulelor nervoase în bolile neurodegenerative și promovează creșterea axonală. Are efecte puternice asupra dezvoltării și menținerii sistemului nervos, precum și asupra cardiomiocitelor, osteoblastelor, celulelor imune, adipocitelor și celulelor musculare scheletice. CNTF are multiple efecte benefice asupra SNC și celui periferic, exercitând acțiuni neuroprotectoare și neurotrofice puternice asupra mai multor clase de neuroni, astfel protejează de moartea neuronală, în special celulele motorii (date confirmate în mai multe studii cu modele animale). În plus, CNTF este supraexprimat după leziuni ale măduvei spinării și AVCI. Astfel, reglarea astroglială a CNTF s-a observat în creier, iar cea a receptorului CNTFR – în hipocamp, timp de două săptămâni după AVCI, pe modele animale.

CNTF este un biomarker important în multe boli neurologice, inclusiv AVCI la copil, cu o acțiune directă asupra sistemului nervos, fiind un factor semnificativ în supraviețuirea neuronilor și a oligodendrocitelor, mediază neurogeneza și procesele antiinflamatorii. Unele studii au relatat că CNTF poate avea un interval biologic sigur, dincolo de care poate provoca toxicitate potențială a celulelor nervoase, însă gama de dozare poate fi suficient de largă. Au fost raportate rezultate funcționale îmbunătățite după administrarea preparatelor combinate de CNTF, cu mod de administrare atât peroral, cât și local.

Am determinat CNTF în ser la pacienții cu AVCI acut, depistând valori medii de CNTF – $7,84 \pm 0,322$ pg/ml, cu o variație foarte largă a intervalului de rezultate: de la 5,46 pg/ml la 20,26 pg/ml. În lotul de control, intervalul rezultatelor este considerabil mai îngust, cuprins între 4,94 pg/ml și 5,90 pg/ml, cu o valoare medie de $5,29 \pm 0,067$ pg/ml, astfel constatăm o diferență statistic semnificativă între loturi ($F=32,550$, $p<0,001$), (figura 4.28).

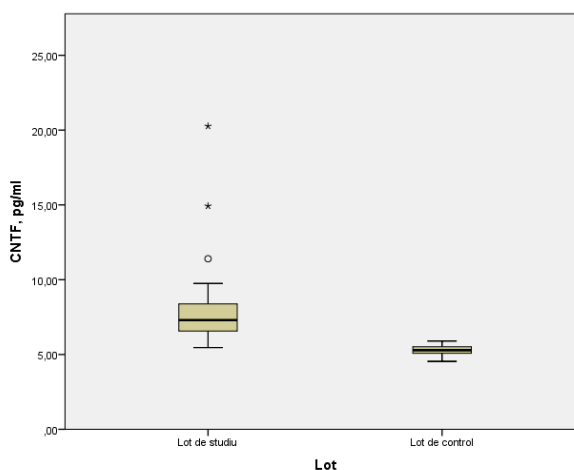


Fig. 4.28. Nivelul seric al CNTF în lotul de studiu în comparație cu lotul de control (pg/ml)

A fost observată o corelație pozitivă înaltă între valorile CNTF în lotul de studiu ($r_{xy}=0,72$), comparativ cu în lotul de control ($r_{xy}=0,208$). Posibil că valorile majorate ale CNTF în sângele periferic reflectă nivelul acestei proteine în creier în timpul AVCI; majorându-se, CNTF se prezintă ca un marker important al bolii, care exprimă toxicitatea potențial înaltă a celulelor nervoase. În evoluția AVCI, CNTF sub valorile sale fiziologice își va exercita în continuare rolul de protector al țesutului cerebral, reducând răspândirea procesului patologic în zonele afectate de ischemie, astfel prevenind moartea neuronală, în special, prin protecția celulelor motorii și celor senzoriale [298].

Constatăm că, în cazul în care nivelele CNTF au intervale crescute dincolo de cele care pot provoca toxicitate potențială a celulelor nervoase, procesele de neuroinflamație și cele de neurodistrucție progresează. La debutul AVCI este important să scădem nivelele înalte ale CNTF prin administrarea preparatelor recombinante (de ex., prin axa CNTF–STAT3–IL-6), pentru medierea progresării cascadei inflamatorii. Implicațiile terapeutice în medierea valorilor CNTF în astfel de cazuri reprezintă o metodă valoroasă, care poate preveni sechelele neurologice la copiii cu AVCI. Au fost raportate rezultate funcționale îmbunătățite după administrarea pe larg a preparatelor recombinante de CNTF pe modele animale.

Alte citokine proinflamatorii analizate în cadrul studiului actual au fost anticorpul antifosfolipidici (APA), ca un component vascular și factor al inflamației. Nivelul înalt al APA este considerat a fi asociat cu o stare de hipercoagulabilitate, care duce la AVCI și la alte evenimente ischemice. APA cuprind un grup eterogen de autoanticorpi. Mai multe mecanisme sunt considerate a fi implicate în procesul trombotic la pacienții cu APA, aceștia fiind un marker atât al bolilor autoimune, cât și al AVCI, deoarece pot activa cascadele de coagulare, provocând ischemie cerebrală.

În lotul de studiu s-a înregistrat un nivel mediu al APA de $1,37 \pm 0,046$ U/ml versus nivelul mediu de $0,92 \pm 0,021$ U/ml în lotul de control. Deși, aparent, cifrele ce reflectă valorile APA în cele două loturi nu diferă atât de mult, se poate observa o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între acestea ($F=60,701$, $p<0,001$), (figura 4.29).

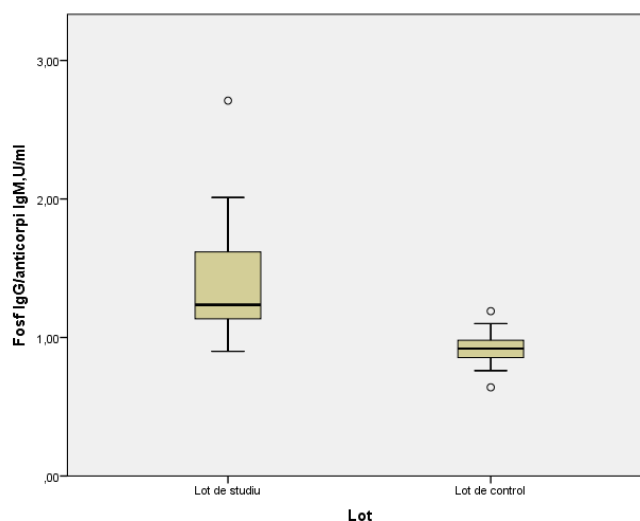


Fig. 4.29. Nivelul seric al APA în lotul de studiu și în cel de control (U/ml)

Markerii moleculari ai inflamației sunt utili pentru gestionarea pacienților cu AVCI în faza acută și pentru aprecierea prognosticului și prevenirea riscului complicațiilor neurologice. IL-6 este unul dintre mediatorii inflamatori caracterizați prin niveluri înalte la copiii cu AVCI. Deși, este cunoscut că inflamația joacă un rol major în fiziopatologia AVCI, este important să se coreleze valorile serice ale IL-6 cu proteina C reactivă și cu alți factori ai inflamației pentru a evalua volumul infarctului și rezultatul clinic al pacientului.

În studiul realizat s-au constatat niveluri serice înalte ale IL-6, care în lotul de studiu au atins valori medii de $22,02 \pm 2,143$ pg/ml, variind între 4,58 pg/ml și 65,71 pg/ml. Valoarea medie a IL-6 în lotul de control este de 10 ori mai mică – $2,38 \pm 0,302$ pg/ml – și oscilează între 0,01

pg/ml și 5,38 pg/ml, atestând astfel o diferență statistic semnificativă ($F=43,810$, $p<0,001$), (figura 4.30).

Considerăm că nivelurile serice majorate ale IL-6 în faza acută a AVCI, comparativ cu controalele sănătoase ($P<0,001$), se corelează cu volumul infarctului ($P<0,004$) și cu prognosticul mai puțin favorabil la șase luni după debutul bolii, apreciat prin gradul de manifestare a sechelelor neurologice ($P<0,01$).

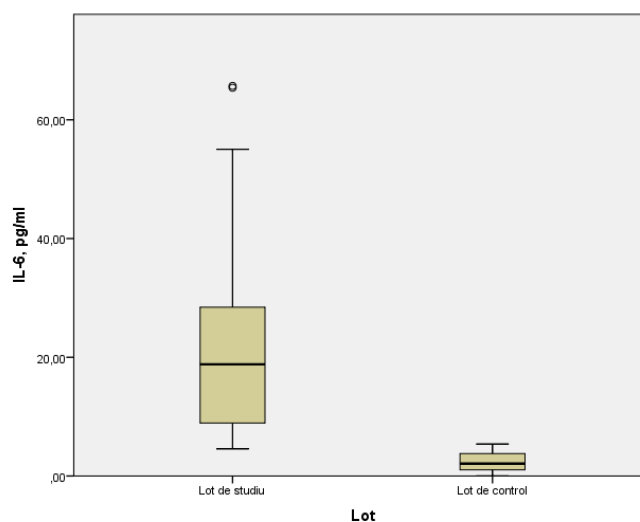


Fig. 4.30. Nivelul seric al IL-6 în funcție de lotul de studiu (pg/ml)

Astfel, aprecierea nivelului seric al IL-6 la copii în faza acută a AVCI permite determinarea gradului de severitate a leziunilor cerebrale prin menținerea neuroinflamației, sugerează rezultatul neurologic pe termen lung al pacienților, având o valoare predictivă pentru rezultatul AVCI.

Au fost găsite corelații pozitive rezonabile între valorile CNTF și cele ale IL-6 în lotul de studiu ($r_{xy}=0,580$), ceea ce indică rolul acestora în promovarea și menținerea neuroinflamației, în aprecierea gradului lezional și a celui sechelar în AVCI la copii.

Alte corelații între citokinele proinflamatorii și alți mediatori imuni nu au fost observate în cadrul studiului desfășurat.

Proteina S100B determinată la distanța de șase luni după AVCI s-a dovedit a fi mai înaltă în lotul de studiu, având un nivel mediu de $0,30\pm 0,022$ ng/ml, cu un interval de valori de la 0,16 ng/ml până la 0,81 ng/ml. În lotul de control, nivelele acestei proteine sunt relativ stabile – $0,17\pm 0,001$ pg/ml, fără mari oscilații (0,16-0,18 ng/ml). În baza rezultatelor obținute, observăm o diferență statistic semnificativă între loturi ($F=16,948$, $p<0,001$), (figura 4.31).

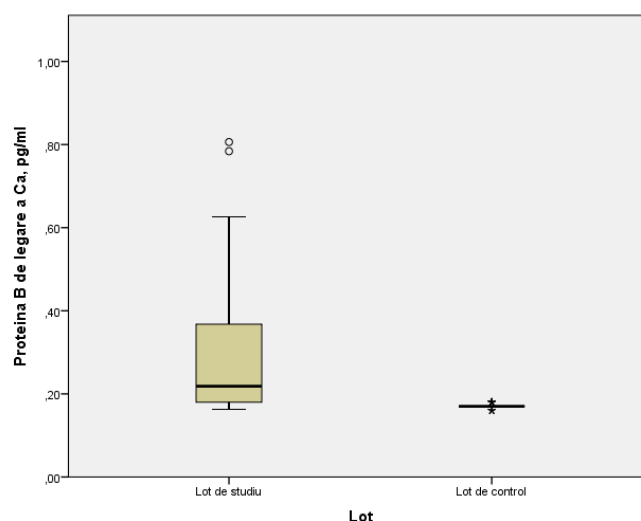


Fig. 4.31. Nivelul seric al proteinei S100B în lotul de studiu (la 6 luni distanță după AVCI) și în cel de control (pg/ml)

Prin analiza valorilor evolutive ale proteinei S100B la șase luni după AVCI, am determinat o scădere semnificativă a valorilor medii ale acestei citokine proinflamatorii, fapt confirmat printr-o diferență statistic semnificativă ($t=2,702$, $p<0,01$), (figura 4.32).

Pe parcursul a șase luni după boală, valorile S100B au scăzut de la $0,524\pm 0,0850$ ng/ml la $0,30\pm 0,022$ ng/ml, la majoritatea pacienților normalizându-se. Comportarea respectivă a proteinei S100B semnifică implicarea ei în mecanismele de recuperare după boală. Persistența unor valori mărite ale S100B la șase luni distanță după AVCI la unii pacienți care au suportat leziuni cerebrale majore (de la 4,390 ng/ml la debutul bolii la 0,81 ng/ml peste 6 luni), atestă riscul unui AVCI recurent și o plasează printre markerii potențiali lezionali ai creierului, dar și de apreciere a dimensiunii problemei existente.

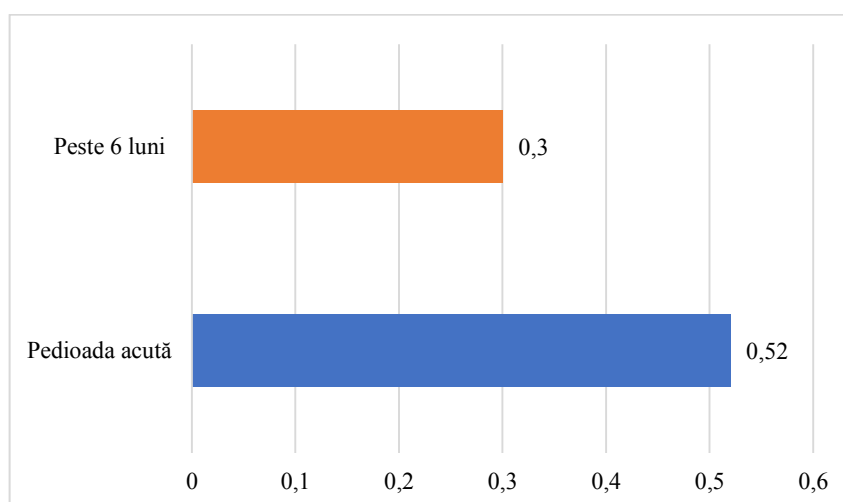


Fig. 4.32. Nivelul seric mediu al proteinei S100B în perioada acută a AVCI la copii și în dinamică (peste șase luni după boală), ng/ml

Totodată, la copiii care au suportat AVCI a fost apreciat nivelul seric al VEGF peste șase luni. Valoarea medie a VEGF la șase luni post- AVCI acut în lotul de studiu o depășește de două ori pe cea din lotul de control. Astfel, în lotul de studiu am constatat un nivel mediu al VEGF de $374,96 \pm 19,506$ pg/ml, cu o valoare maximă de 792,94 pg/ml, iar în lotul de control – o valoarea medie de $170,13 \pm 6,451$ pg/ml, cu valoarea maximă 287,44 pg/ml. Diferența statistic semnificativă ($F=55,240$, $p<0,001$) o putem observa și în diagrama prezentată în figura 4.33.

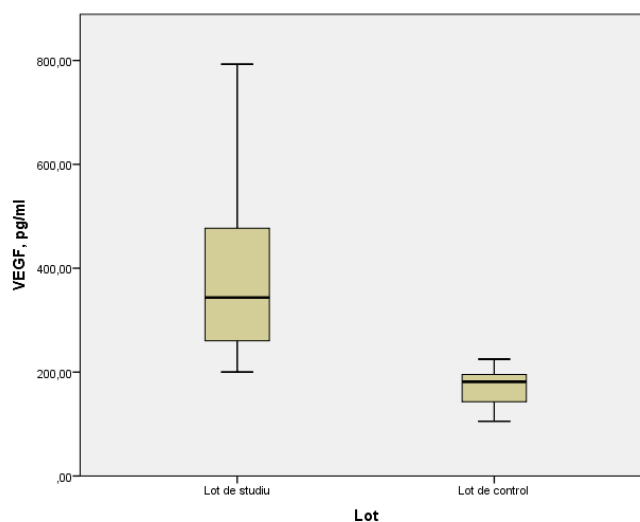


Fig. 4.33. Nivelul seric al VEGF la șase luni distanță după AVCI în funcție de lotul de studiu (pg/ml)

La fel ca și în cazul proteinei S100B, nivelul mediu al VEGF evaluat la șase luni după AVCI a scăzut de aproape două ori – de la $613,41 \pm 39,299$ pg/ml la $374,96 \pm 19,506$ pg/ml, atestând în dinamică o diferență statistic semnificativă ($t=7,104$, $p<0,01$), (figura 4.34).

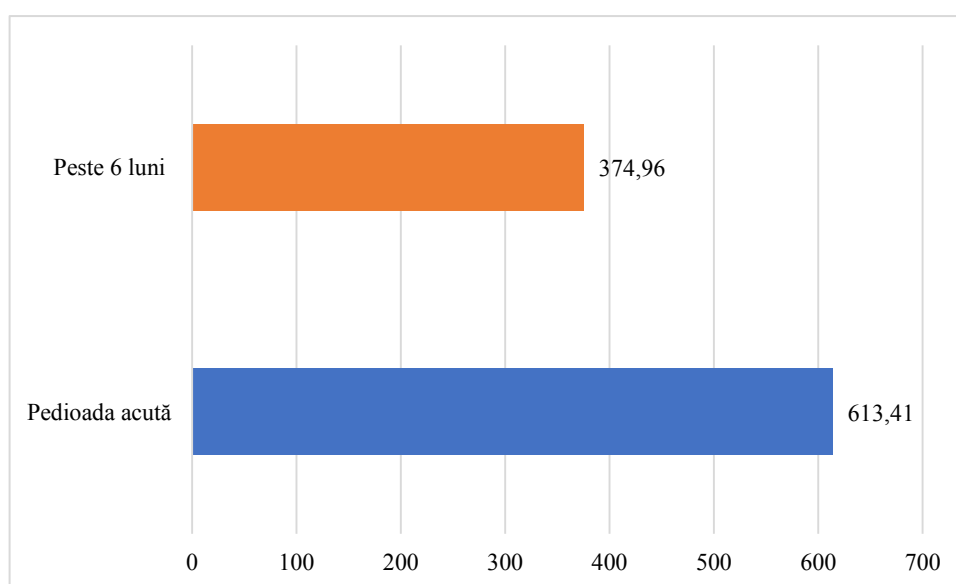


Fig. 4.34. Nivelul seric mediu al VEGF la șase luni după AVCI la copii (pg/ml)

La mulți pacienți aceste nivele s-au normalizat, însă la unii copii au rămas totuși înalte, scăzând de la 1705,81 pg/ml în perioada acută a bolii până la 792,94 pg/ml în perioada de recuperare.

Determinarea unor valori mari ale VEGF la șase luni după AVCI la unii copii înseamnă că procesele de remodelare și de creștere a unor vase noi în focarul ischemic continuă, astfel aici ameliorându-se procesele de angiogeneză și asigurarea circulației colaterale.

Aceste procese sunt foarte intense la copiii cu leziuni cerebrale de dimensiuni mari, fapt demonstrat prin valori semnificativ majorate ale VEGF la aceștia.

Rezultatele obținute demonstrează necesitatea administrării unor medicamente care să controleze aceste fenomene.

Careva corelații între proteina S100B și VEGF la șase luni post-AVCI la copii nu au fost atestate nici în lotul de studiu ($r_{xy} = -0,088$), nici în cel de control ($r_{xy} = 0,195$).

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

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

Analiza legăturii markerilor de laborator cu gradul de severitate a manifestărilor clinice determinat după punctajul PedNIHSS, a dimensiunilor focarului ischemic în funcție de rezultatele imagistice obținute și anomaliile electrofiziologice, a evidențiat o corelație liniară pozitivă, exprimată prin diferit grad de intensitate între majoritatea indicatorilor investigați, cu excepția endoglinei, în cazul căreia s-a demonstrat o corelație liniară inversă, și a proteinei S100B, raportată la modificările NSG și imagistice prin CT/RMN cerebrală la copil (tabelul 4.11).

Tabelul 4.11. **Analiza corelațională dintre markerii de laborator și rezultatele investigațiilor imagistice în perioada acută a AVCI la copii (r_{xy} , p)**

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

Analiza corelațională a rezultatelor obținute pentru unii markeri peste șase luni după AVCI, care a inclus markerii de laborator, rezultatele examinărilor clinice și ale investigațiilor imagistice, a arătat o legătură directă puternică între indicatorii studiați, cu excepția proteinei S100B (tabelul 4.12). Aceste rezultate ne permit să constatăm că factorii selectați pentru evaluarea stării de sănătate a copiilor care au suferit un AVCI sunt demonstrativi și relevanți.

Tabelul 4.12. **Analiza corelațională dintre markerii de laborator și rezultatele investigațiilor imagistice peste șase luni după AVCI (r_{xy} , p)**

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

Ca rezultat al analizei variabilelor evaluate în cadrul AVCI la copii, am depistat corelații semnificative între variate modificări ale parametrilor imunoenzimati și ale celor clinico-paraclinici.

În procesul analizei rezultatelor obținute au fost înregistrate niveluri maxime ale VEGF în perioada acută a bolii. Astfel, s-au constatat corelații directe puternice (corelație foarte înaltă) între nivelurile serice ale VEGF și gradul de severitate a bolii, apreciat după punctajul PedNIHSS ($r_{xy}=0,800$), o corelație înaltă cu dimensiunea infarctului (CT – $r_{xy}=0,761$, RMN – $r_{xy}=0,801$; prin urmare, cu cât mai mare este volumul infarctului, cu atât mai înalte sunt valorile serice ale acestei proteine), precum și cu manifestările electrofiziologice ($r_{xy}=0,744$), ceea ce reflectă un risc înalt de apariție a convulsiilor la copii cu AVCI. Totodată, s-a remarcat o corelație directă înaltă a acestui marker ($r_{xy}=0,678$) cu rezultatele funcționale ale pacienților la șase luni după AVCI suportat, precum și cu dimensiunile focarului patologic ($r_{xy}=0,671$) și anomaliile electrofiziologice ($r_{xy}=0,644$). Detectarea nivelurilor mărite de VEGF în circulația periferică în timpul AVCI acut la copii și stabilirea unor corelații ale nivelurilor acestei proteine cu gradul de severitate a bolii și cu dimensiunea infarctului (corelație puternică), demonstrează că VEGF poate fi considerat ca marker periferic puternic în AVCI acut la copii. Totodată, stabilirea unor corelații între valorile VEGF și rezultatele funcționale ale copiilor la șase luni după AVCI (corelație puternică) susține rolul VEGF de marker periferic de potențiale sechele neurologice post-AVCI.

În acest context, proteina VEGF este considerată nu numai un potențial marker clinic de apreciere a gradului de suferință și a volumului infarctului la copii, ci și un marker de prognostic al sechelelor neurologice pe termen lung. Detectarea unor niveluri de VEGF mărite în circulația periferică în timpul AVCI acut la copii și existența corelațiilor puternice cu manifestările funcționale ale pacientului arată că această proteină poate fi considerată ca marker periferic la pacienții cu AVCI acut, fiind unul suficient pentru prognostic.

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

(1) corelație directă foarte înaltă a valorilor IL-6 cu gradul de severitate a bolii ($r_{xy}=0,901$), dimensiunile infarctului ($r_{xy}=0,881$), corelație înaltă cu manifestările electrofiziologice ($r_{xy}=0,686$);

(2) corelație directă rezonabilă a valorilor CNTF cu gradul de severitate a bolii ($r_{xy}=0,532$), dimensiunile infarctului ($r_{xy}=0,543$), corelație slabă cu manifestările electrofiziologice ($r_{xy}=0,368$);

(3) corelație directă rezonabilă a valorilor APA cu gradul de severitate a bolii ($r_{xy}=0,553$), dimensiunile infarctului ($r_{xy}=0,543$), corelație slabă cu manifestările electrofiziologice ($r_{xy}=0,368$);

(4) corelație directă slabă a valorilor proteinei S100B cu gradul de severitate a bolii ($r_{xy}=0,311$), dimensiunile infarctului ($r_{xy}=0,326$), manifestările electrofiziologice ($r_{xy}=0,350$);

(5) corelație inversă rezonabilă a valorilor endoglinei cu gradul de severitate a bolii ($r_{xy}= -0,434$), dimensiunile infarctului ($r_{xy}= -0,444$), corelație slabă cu manifestările electrofiziologice ($r_{xy}= -0,293$).

Analiza rezultatelor obținute a permis evidențierea unor corelații foarte puternice ale valorilor serice ale IL-6 și VEGF cu gradul de severitate a bolii, corelații puternice ale IL-6 și VEGF cu dimensiunile infarctului și ale VEGF cu rezultatele funcționale ale pacienților la șase luni după AVCI. Legăturile reciproce elucidate între gradul de severitate a AVCI acut la copil, dimensiunile infarctului, rezultatele funcționale ale pacienților și alte variabile, precum CNTF, APA, endoglina, proteina S100B și VEGF, au fost rezonabile sau slabe. Cu toate acestea, s-a constatat că există o legătură statistic semnificativă (dar nu și liniară) a nivelului seric al proteinei S100B cu gradul de manifestare a bolii ($p<0,023$), dimensiunile focarului ischemic ($p<0,017$), rezultatele funcționale ($p<0,052$) ale pacienților la șase luni după AVCI. Privitor la legăturile valorilor serice ale ENG cu variabilele AVCI acut (gradul de severitate a bolii, dimensiunile infarctului, rezultatele funcționale ale pacienților), s-au constatat corelații înalt semnificative ($p<0,000 - p<0,001$), la fel și cu APA, IL-6, VEGF, CNTF, endoglina. Observațiile noastre asupra valorilor serice înalte ale unor biomarkeri în timpul AVCI acut la copii și constatarea unor corelații cu gradul de severitate a bolii confirmă faptul că VEGF poate fi considerat ca marker periferic puternic al AVCI acut la copii, IL-6 – marker periferic puternic al inflamației prezente în acest caz, iar CNTF, APA, endoglina CD105 și S100B, în ordine descrescândă, sunt markeri adiționali ai bolii.

Cu toate acestea, impactul ENG asupra recuperării după AVC și intervenții chirurgicale pe creier nu este clar. În studiul nostru am determinat că concentrația serică a CD105 este mai scăzută la copiii cu AVCI acut, iar deficitul de endoglină afectează procesele de recuperare după suportarea acestei boli. Astfel, deficitul de ENG/CD105 poate afecta recuperarea leziunilor ischemice cerebrale.

Rezultatele din literatură privind rolul ENG nu sunt clare. Acestea sugerează implicarea ENG în procesele de angiogeneză, iar rolul acestui marker în leziunile cerebrale este determinat de deficiența lui marcată de exacerbarea leziunilor ischemice ale creierului, încetinirea proceselor de refacere a focarelor ischemice cerebrale, afectarea angiogenezei și a funcției

macrofagelor, în consecință, întârzierea proceselor de recuperare motorie și neurocomportamentală.

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

4.5. Concluzii la capitolul 4

1. În studiul realizat s-a constatat că diferențierea condițiilor ce caracterizează AVCI perinatal, al sugarului și al copilului, dar și a prezentării clinice a acestei boli, poate fi un lucru dificil, deoarece AVCI la copii diferă de la o vârstă la alta, manifestările clinice fiind corelate cu particularitățile de dezvoltare a sistemului nervos, caracteristice fiecărei vârste, cu artera implicată și cu cauza ce a provocat apariția bolii.

2. În perioada acută a bolii, la pacienți a fost observată o gamă largă de tablouri clinice ale AVCI, reflectând starea pacientului, de la simptome ușoare la forme severe de afectare neuropsihomotorie, cu predominanța formelor ușoare sau moderate la majoritatea pacienților – 89 (82,4%) cazuri. Punctajul PedNIHSS de sumarizare a manifestărilor clinice a fost folosit pentru estimarea corelațiilor cu alte variabile.

3. Modelarea relației dintre o mulțime de variabile clinice independente și o variabilă dependentă dihotomică a permis evidențierea celor mai importante simptome sugestive pentru diagnosticul de AVCI la diferite vârste ale copilului, precum:

- la nou-născut: crize epileptice ($p=0,000$; $OR=5.118$), afectarea stării de conștiență ($p=0,006$; $OR=2.909$), tulburări motorii generalizate ($p=0,004$; $OR=3.963$), accese de apnee ($p=0,002$; $OR=2.861$);

- la copilul între 28 de zile și 1 an: scăderea forței la nivelul unei jumătăți a corpului (p=0,000; OR=4.324), utilizarea preferențială a unei mâini (p=0,004; OR=8.588), crize epileptice focale (p=0,006; OR=3.377), tulburări de conștiență (p=0,003; OR=1.143);

- la copilul între 1 și 3 ani: scăderea forței într-un hemicorp (p=0,003; OR=3.438), afectarea focală a mișcării (p=0,002; OR=1.178); crize epileptice focale (p=0,000; OR=3.348), tulburări de vorbire (p=0,004; OR=4.163), agitație psihomotorie (p=0,003; OR=1.114), tulburări de conștiență (p=0,001; OR=1.043);

- la copilul mai mare de 3 ani: hemipareză (p=0,004; OR=1.153), cefalee (p=0,001; OR=3.159), tulburări senzoriale (p=0,003; OR=3.156), agitație psihomotorie (p=0,002; OR=2.341); crize epileptice focale (p=0,000; OR=4.365).

4. Diagnosticul AVCI la copii poate fi întârziat, uneori ratat, deoarece simptomele clinice sunt subtile și nespecifice, fiind atribuite inițial altor cauze decât unui AVC. Recunoașterea simptomelor sugestive unui AVCI, atribuite la categoria de vârstă distinctă, ameliorează diagnosticul în 66–99,7% din cazuri, dacă se utilizează calculele matematice propuse privitor la predominanța unor simptome de boală.

5. Copiii care se prezintă cu un debut brusc al simptomelor clinice au un risc înalt pentru un AVCI și trebuie supuși unei evaluări neurologice imediate, prin elucidarea simptomelor neurologice precum: (1) semne neurologice focale; (2) convulsii cu simptome neurologice asociate; (3) tulburări vizuale sau de vorbire; (4) stare mentală afectată; (5) tulburări de coordonare sau ataxie; (6) cefalee; (7) semne de tensiune intracraniană și ale investigațiilor neuroimagistice urgente.

6. Prezența simptomelor neurologice nespecifice și variabile impune cercetarea tuturor cazurilor de boală cu debut acut la copil, în special la copilul mic, pentru excluderea unui diagnostic de AVC presupus, pentru confirmarea căruia sunt necesare investigații suplimentare, cum sunt cele imagistice, care trebuie să se efectueze cât mai rapid posibil.

7. Rezultatele examinărilor prin CT cerebrală deseori nu permit vizualizarea focarului ischemic la nou-născuți și copii (în aproximativ $\frac{3}{4}$ din cazuri), ceea ce impune necesitatea unei examinări prin RMN cerebrală, aceasta fiind examenul de elecție cu informativitate rezonabilă, care permite aprecierea tiparului, localizării, topografiei, volumului și dimensiunii focarului ischemic, fiind o metodă de diagnosticare timpurie. În cazul în care nu este posibilă RMN urgentă, imagistica prin CT cerebrală poate fi considerată o alternativă, în special la adolescenți.

8. La copiii din studiu s-a determinat următoarea distribuție a focarelor ischemice pe grupe de vârstă: cel mai frecvent s-au întâlnit focarele cu dimensiuni medii, cu o ușoară

predominare în lotul de copii n.n. (52,1%; 95% ÎI [46,17-58,03]) față de cei mai mari de 28 de zile (46%; 95% ÎI [37,71-54,09]), urmate de focarele de dimensiuni mari, care au prevalat în lotul de copii mai mari de 28 de zile (29,7%; 95% ÎI [18,16-41,24]), în special la copiii sugari și cei cu vârsta mică, față de n.n. (16,9%; 95% ÎI [10,41-23,39]), fapt condiționat de etiologiile caracteristice acestor vârste, determinate de cauze infecțioase.

9. S-a constatat că la nou-născuți este afectată preponderent circulația anterioară – 42,3% (95% ÎI [36,44-48,16]) și cea medie – 52,1% (95% ÎI [46,17-58,03]) cazuri, dar și emisfera stângă – 77,5% (95% ÎI [72,54-82,46]) cazuri, iar leziunile multifocale cuprind 1/3 dintre copii – 32,4% (95% ÎI [26,85-37,95]). Numărul mic de simptome focale la acest grup de copii deseori poate duce la eronarea diagnosticului, fiind presupus cel de „encefalopatie neonatală”, iar prezența simptomelor generalizate la n.n. trebuie să pună în discuție un eventual diagnostic de AVC neonatal, care necesită confirmare prin neuroimagică și monitorizare continuă EEG, în special în unitățile de terapie intensivă.

10. La sugarii cu AVCI, predominant este implicată artera mijlocie – 53,8% (95% ÎI [39,97-67,63]) și cea anterioară – 38,5% (95% ÎI [25,01-51,99]), iar cea mai implicată emisferă este cea stângă – 76,9%; 95% ÎI [65,21-88,59]) cazuri. Leziunile multifocale în acest grup cuprind 38,5% (95% ÎI [25,01-51,99]) sugari. La copiii cu vârsta mai mare de un an, datele imagistice confirmă că cea mai implicată arteră este la fel cea mijlocie – 45,8% (95% ÎI [35,63-55,97]) cazuri, urmată de cea anterioară – 37,5% (95% ÎI [27,62-47,38]) și cea posterioară – 16,7% (95% ÎI [9,09-24,31]), iar cea mai implicată emisferă este cea stângă – 54,2% (95% ÎI [44,03-64,37]) cazuri, comparativ cu dreapta – 45,8% (95% ÎI [35,63-55,97]), leziunile multifocale se constată în 8,3% (95% ÎI [2,66-13,94]) cazuri.

11. Analizând rezultatele în lotul de copii în studiul prospectiv, urmărim o frecvență crescută de implicare în procesul ischemic a circulației mijlocii – 51,0% (95% ÎI [46,19-55,81]) cazuri, urmată de cea anterioară – 40,7% (95% ÎI [35,97-45,43]), apoi de cea posterioară – 8,3% (95% ÎI [5,64-10,96]) cazuri, fiind implicată mai mult la copiii mai mari de un an (16,7%). Referitor la partea creierului implicată și la localizarea focarului ischemic, cea mai implicată este emisfera stângă – 72,2% (95% ÎI [67,89-76,51]) cazuri, comparativ cu cea dreaptă – 27,8% (95% ÎI [23,49-32,11]), iar distribuția difuză a ischemiei s-a întâlnit în 27,8% (95% ÎI [23,49-32,11]) cazuri, cu predominanță la sugari (38,5%) și la nou-născuți (32,4%).

12. Confirmarea unui AVCI acut la copii se face prin recunoașterea simptomelor clinice sugestive (aplicarea examenului Amiel-Tison și Gosselin și a scalei PedNIHSS) și a celor neuroimagistice, ceea ce în continuare presupune căutarea cauzei declanșatoare a bolii, pacientul necesitând o evaluare de către o echipă multidisciplinară de specialiști (neurolog, cardiolog,

hematolog, genetician etc.) și efectuarea unor teste speciale de diagnosticare cu scop de a realiza diagnosticul diferențial al AVCI cu alte patologii.

13. Pe lângă leziunile ischemice, la examenul imagistic la copii frecvent s-au depistat modificări asociate unui AVCI, precum: deficitul de mielinizare, atrofia corticală cu diverse localizări și de diferit grad, dilatarea sistemului ventricular, dilatarea spațiilor subarahnoidiene, focare gliopendimare nespecifice de diverse dimensiuni etc., precum și anomalii de dezvoltare a creierului, care înglobează suferința perinatală a creierului și determină posibilele cauze ale bolii.

14. Prin supravegherea copiilor după un AVCI s-a observat o evoluție spre normalitate a focarelor ischemice foarte mici (3,7%); o ușoară reducere dimensională a focarelor ischemice de dimensiuni medii (31,5%), posibil pe contul refacerii țesuturilor din penumbra ischemică, iar leziunile de dimensiuni mari au suportat o transformare chistică. Astfel, imagistica cerebrală permite supravegherea transformării focarelor ischemice la distanță în focare gliotice sau formațiuni chistice.

15. În studiu am apreciat concentrația în sângele periferic a unor markeri imunoenzimatici în AVCI acut la copii, precum: endoglina CD105, factorul de creștere vascular endotelial (VEGF), factorul ciliar neurotrofic (CNTF), proteina S100B, IL-6, anticorpii antifosfolipidici (APA), pentru a înțelege implicarea lor în mecanismele bolii, determinate de inflamație, angiogeneză etc.

16. S-a constatat un nivel seric mediu semnificativ scăzut al endoglinei de $2,06 \pm 0,012$ ng/ml care nu depășește nivelul de 2,23 ng/ml în perioada acută a AVCI la copii, comparativ cu valoarea medie de $2,51 \pm 0,071$ ng/ml (valori maxime de 4,02 ng/ml) în lotul de control ($F=84,812$, $p<0,001$), ceea ce sugerează prezența unui grad de hipoxie, deficiența de CD105 afectând procesele de refacere a leziunilor ischemice cerebrale, printr-o angiogeneză redusă, reținerea rezoluției inflamației, exacerbarea leziunilor ischemice și întârzierea proceselor de recuperare neurocomportamentală a pacientului.

17. S-a constatat un nivel seric semnificativ majorat al proteinei S100B în faza acută a AVCI la copii, cu o valoare medie de $0,524 \pm 0,0850$ ng/ml (valoare maximă de 4,390 ng/ml), față de lotul de control – $0,120 \pm 0,0038$ ng/ml (valoare maximă de 0,149 ng/ml), ($F=9,330$, $p<0,01$), ceea ce indică rolul acestei proteine în promovarea inflamației. Proteina S100B la distanța de șase luni după AVCI a avut un nivel mediu mărit ($0,30 \pm 0,022$ ng/ml) față de lotul de control ($0,17 \pm 0,001$ pg/ml), ($F=16,948$, $p<0,001$), relevând rolul acesteia de marker potențial lezional al creierului, dar și de apreciere a dimensiunii problemei existente în promovarea proceselor de neurorecuperare.

18. Detectarea nivelurilor semnificativ mărite de VEGF în circulația periferică în timpul AVCI acut la copii (valori serice medii în lotul de studiu $613,41 \pm 39,299$ pg/ml, valori minime de 296,23 pg/ml și maxime până la 1705,81 pg/ml) versus lotul de control (nivel mediu – $185,50 \pm 12,039$ pg/ml, valoare maximă – 287,44 pg/ml), ($F=60,701$, $p<0,001$) a permis stabilirea unor corelații ale nivelurilor acestei proteine cu gradul de severitate a bolii și cu dimensiunea infarctului (corelație puternică), VEGF fiind considerat un marker periferic puternic în AVCI acut la copii.

19. De asemenea, stabilirea unor corelații ale valorilor proteinei VEGF cu rezultatele funcționale ale copiilor la șase luni după AVCI (corelație puternică) susține rolul acesteia de marker periferic al sechelelor neurologice post-AVCI. Astfel, VEGF poate fi considerată ca un potențial marker clinic de apreciere a gradului de suferință, a volumului infarctului la copii și un marker de prognostic al sechelelor neurologice pe termen lung.

20. Au fost apreciate valori serice semnificativ mărite ale CNTF la pacienții cu AVCI acut (valori medii $7,84 \pm 0,322$ pg/ml, variația rezultatelor de la 5,46 pg/ml la 20,26 pg/ml), în comparație cu lotul de control (valoare medie de $5,29 \pm 0,067$ pg/ml, variația rezultatelor de la 4,94 pg/ml la 5,90 pg/ml), ($r_{xy}=0,72$; $F=32,550$, $p<0,001$), determinându-l ca marker important al bolii, care exprimă toxicitatea potențial crescută a celulelor nervoase la debutul maladiei, progresarea proceselor de neuroinflamație și de neurodistrucție, iar în evoluție având rol de protector al țesutului cerebral, reducând răspândirea procesului patologic în zonele afectate de ischemie, astfel prevenind moartea neuronală, în special prin protecția celulelor motorii și a celor senzoriale.

21. S-a constatat un nivel mediu seric al APA de $1,37 \pm 0,046$ U/ml față de cel de $0,92 \pm 0,021$ U/ml în lotul de control ($F=60,701$, $p<0,001$), reflectând implicarea acestui marker în procesele trombotice la pacienții cu AVCI, care activează cascadele de coagulare provocând ischemie cerebrală.

22. Au fost determinate niveluri serice mărite de 10 ori ale IL-6 în lotul de studiu (valori medii de $22,02 \pm 2,143$ pg/ml, cu variații între 4,58 pg/ml și 65,71 pg/ml) față de cel de control (valoare medie de $2,38 \pm 0,302$ pg/ml, cu oscilații între 0,01 pg/ml și 5,38 pg/ml), ($F=43,810$, $p<0,001$), ceea ce se corelează cu volumul infarctului ($P < 0,004$) și cu prognosticul mai puțin favorabil la șase luni după debutul bolii, apreciat prin gradul de manifestare a sechelelor neurologice ($P < 0,01$), atestând rolul IL-6 în promovarea și menținerea neuroinflamației, aprecierea gradului lezional și a celui sechelar în AVCI la copii.

23. Așadar, s-a constatat că IL-6, VEGF, CNTF, proteina S100B, endoglina CD105 și APA au o implicare majoră în promovarea mecanismelor ce caracterizează AVCI la copil,

clasându-se printre factorii declanșatori ai neuroinflamației și cei implicați în dereglarea circulației cerebrale, mecanisme care în continuare duc la dereglarea angiogenezei în focarul ischemic cerebral. IL-6, VEGF, CNTF, S100B, CD105, APA se prezintă ca markeri importanți ai AVCI la copil, care pot fi determinați în sângele periferic, totodată reflectă gradul de suferință a țesutului cerebral și prognosticul neurologic pe termen lung.

24. Analiza corelației markerilor de laborator cu gradul de severitate a manifestărilor clinice (scala PedNIHSS), cu rezultatele imagistice și anomaliile electrofiziologice a evidențiat o corelație liniară pozitivă, exprimată prin diferit grad de intensitate, între majoritatea indicatorilor investigați, cu excepția endoglinei, în cazul căreia s-a demonstrat o legătură liniară inversă, și a proteinei S100B raportată la modificările NSG și imagistice prin CT/RMN cerebrală la copil.

25. Legăturile reciproce depistate sunt următoarele:

a) corelație directă puternică (foarte înaltă) a nivelurilor serice ale VEGF cu gradul de severitate a bolii, apreciat după punctajul PedNIHSS ($r_{xy}=0,800$), corelație înaltă cu volumul infarctului (CT – $r_{xy}=0,761$, RMN – $r_{xy}=0,801$), precum și cu manifestările electrofiziologice ($r_{xy}=0,744$); totodată, o corelație directă înaltă ($r_{xy}=0,678$) cu rezultatele funcționale ale pacienților la șase luni după AVCI suportat, cu dimensiunile focarului patologic ($r_{xy}=0,671$) și cu anomaliile electrofiziologice ($r_{xy}=0,644$);

b) corelație directă foarte înaltă a valorilor IL-6 cu gradul de severitate a bolii ($r_{xy}=0,901$), dimensiunile infarctului ($r_{xy}=0,881$), corelație înaltă cu manifestările electrofiziologice ($r_{xy}=0,686$);

c) corelație directă rezonabilă a valorilor CNTF cu gradul de severitate a bolii ($r_{xy}=0,532$), dimensiunile infarctului ($r_{xy}=0,543$), corelație slabă cu manifestările electrofiziologice ($r_{xy}=0,368$);

d) corelație directă rezonabilă a valorilor APA cu gradul de severitate a bolii ($r_{xy}=0,553$), dimensiunile infarctului ($r_{xy}=0,543$), corelație slabă cu manifestările electrofiziologice ($r_{xy}=0,368$);

e) corelație directă slabă a valorilor proteinei S100B cu gradul de severitate a bolii ($r_{xy}=0,311$), dimensiunile infarctului ($r_{xy}=0,326$), manifestările electrofiziologice ($r_{xy}=0,350$);

f) corelație inversă rezonabilă a valorilor endoglinei cu gradul de severitate a bolii ($r_{xy}= -0,434$), dimensiunile infarctului ($r_{xy}= -0,444$), slabă – cu manifestările electrofiziologice ($r_{xy}=-0,293$).

Toate acestea permit evidențierea rolului enzimelor enumerate în determinarea gradului de severitate a bolii, a volumului infarctului (cu cât mai mare este volumul infarctului cu atât mai

mari sunt valorile serice ale unor markeri) și a rezultatelor funcționale ale pacienților la șase luni după AVCI (riscul crescut de apariție a sechelelor motorii și convulsiilor la acești copii).

26. Detectarea nivelurilor unor biomarkeri în circulația periferică în timpul AVCI acut la copii și stabilirea unor corelații dintre concentrațiile lor și gradul de severitate a bolii, volumul infarctului, rezultatele funcționale ale copiilor la șase luni după AVCI, arată că aceștia pot fi considerați drept markeri periferici ai bolii și markeri de prognostic al unor potențiale sechele neurologice la distanță.

5. STUDIUL PROCEDEELOR DE PREDICȚIE SUGESTIVE PENTRU APARIȚIA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII ȘI AL VALORII BIOMARKERILOR IMUNOENZIMATICI

Acest compartiment include studiul impactului predictorilor (obținut prin calcule matematice) în apariția AVCI la copii și a valorii biomarkerilor imunoenzimatici în acest sens. Analiza efectuată se bazează pe studierea rolului unor biomarkeri imunoenzimatici în prognosticul tulburărilor neurologice în contextul unui AVCI suportat de copil. De asemenea, în capitolul de față vor fi descrise aspectele ce țin de determinarea riscului apariției AVCI în funcție de vârsta copilului. Va fi prezentată clasificarea AVCI în funcție de vârstă, de factorii predictivi și de prezentarea clinico-paraclinică. Vor fi elaborați algoritmi de diagnostic și de conduită a AVCI la copii.

Inițial ne-am propus să elaborăm o clasificare clinico-etiologicală bazată pe categoria de vârstă a copilului, simptomele clinice sugestive pentru un AVCI la nou-născut și la copil și determinantele implicate în dezvoltarea acestei patologii. Totodată, am rezumat bolile ce pot mima un AVCI la copil în funcție de vârstă, deoarece în studiu am constatat că și cauzale declanșatoare ale AVCI variază la vârsta de n.n., de sugar, copil mic și copil mai mare de trei ani, fiind necesare pentru efectuarea diagnosticului diferențial (figura 5.1).

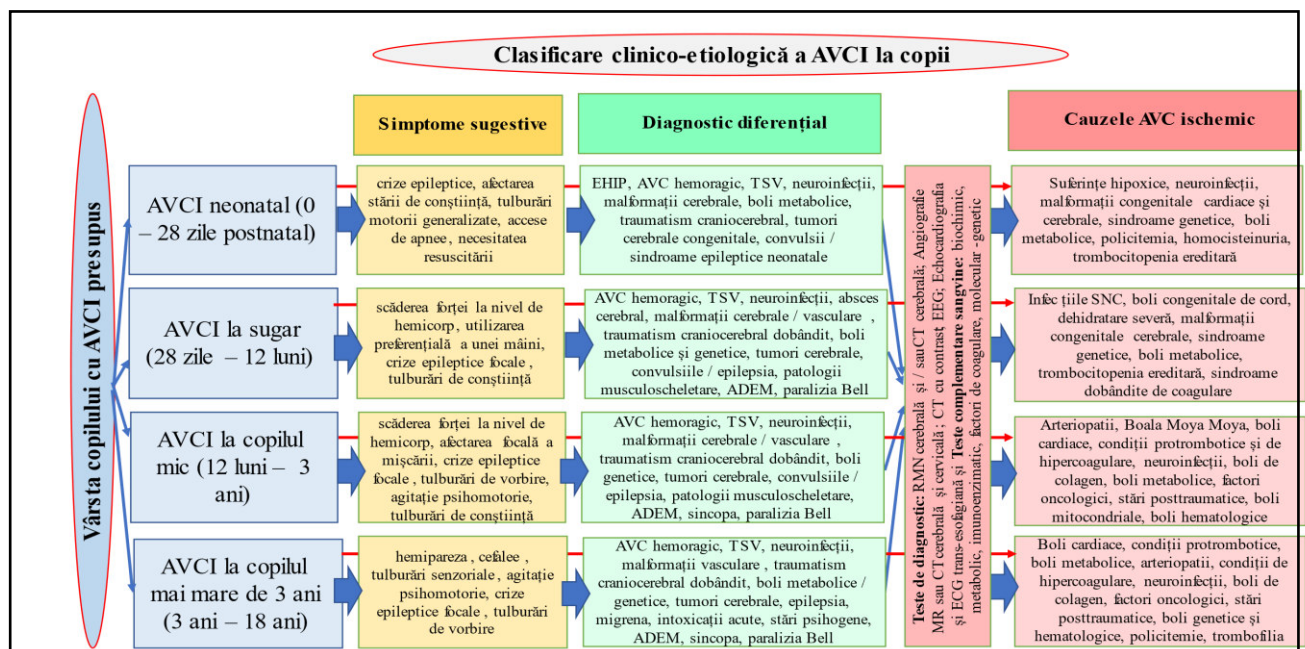


Fig. 5.1. Clasificarea clinico-etiologicală a AVCI la copilul de diferită vârstă

5.1. Valoarea biomarkerilor imunoenzimatici în evoluția accidentului vascular cerebral la copii

Conform obiectivelor studiului, la pacienții cu AVCI unul din obiective a vizat determinarea riscului apariției AVCI și aprecierea predictorilor bolii la copii de diferite vârste. Astfel, în perioada acută a bolii am determinat concentrația serică a mai multor biomarkeri, printre care: endoglina CD105, proteina S100B, VEGF, CNTF, dar și unii markeri proinflamatori: APA, citokine proinflamatorii (IL-6).

De asemenea, la șase luni după accident am determinat repetat nivelul seric al unor biomarkeri precum, VEGF și S100B. Ca valori de referință au fost luate nivelurile serice ale acestor markeri la copiii din lotul de control. O direcție importantă a studiului a fost stabilirea implicării acestor markeri în mecanismele patogenetice ale AVCI, precum și în procesele de recuperare după un AVCI suportat, și corelarea cu rezultatele neurologice la distanță.

Glicoproteina endoglina (ENG, cunoscută și ca CD105) leagă izoformele β 1 și β 3 ale factorului de creștere transformant beta (TGF β), reprezentând receptorul asociat acestui factor. Această combinație de proteine este necesară pentru procesele ce au loc în creierul în curs de dezvoltare (vasculogeneză și angiogeneză) [16], dar și în procesele de recuperare după leziunile ischemice.

Concentrația serică a CD105, fiind scăzută la copiii cu AVCI acut, în comparație cu nivelurile depistate la copiii „practic sănătoși”, relevă deficitul ENG în timpul declanșării fenomenului ischemic acut cerebral, determinând încetinirea proceselor de recuperare care au loc în creierul lezat, mai exact, în zona ischemică. Astfel, acest deficit poate duce la scăderea procesului de formare a vaselor noi de sânge în țesutul lezat sau a proceselor de angiogeneză. În acest sens, reorganizarea rețelei capilare la nivelul focarului ischemic se desfășoară insuficient sau deloc, determinând apariția defectelor lacunare postischemice și, ca expresie, consecințele neurologice post-AVC.

Deși este cunoscut că procesele de angiogeneză în organismul uman sunt activate, în mod normal, numai în timpul regenerării țesuturilor lezate, intensificând procesele de recuperare [298], deficitul de ENG poate fi esențial în determinarea dimensiunii defectului lacunar, ducând la exacerbarea leziunilor ischemice ale creierului și la întârzierea proceselor de recuperare motorie, senzitivă, cognitivă și comportamentală. Mai mult, creierul lezat se confruntă cu un proces de hipoxie condiționat de unii factori ce induc acest mecanism (factorul 1-inductibil de hipoxie – HIF-1 α). Aceștia se leagă cu promotorul CD105 [16, p. 796], care se elimină ca răspuns la hipoxie. Implicarea ENG în căile neurofiziologice ale AVCI în acest mod explică, posibil, deficitul acestui factor în cazul ischemiei cerebrale. Aceste rezultate sugerează

necesitatea remedierii hipoxiei la copiii cu AVCI prin căutarea unor căi de creștere a expresiei CD105 în creier, ceea ce, posibil, va micșora agresivitatea hipoxiei.

Depistarea unor valori serice de ENG scăzute semnificativ la copiii din lotul de studiu, în comparație cu cei din lotul de control (de 1,7 ori a valorilor maxime, de 1,2 ori a valorilor medii și de 1,3 ori a celor minime), ($F=84,812$, $p<0,001$), indică deficitul acestui factor în creier și explică necesitatea ameliorării nivelelor de CD105 prin administrarea unor remedii de corecție (figura 5.1).

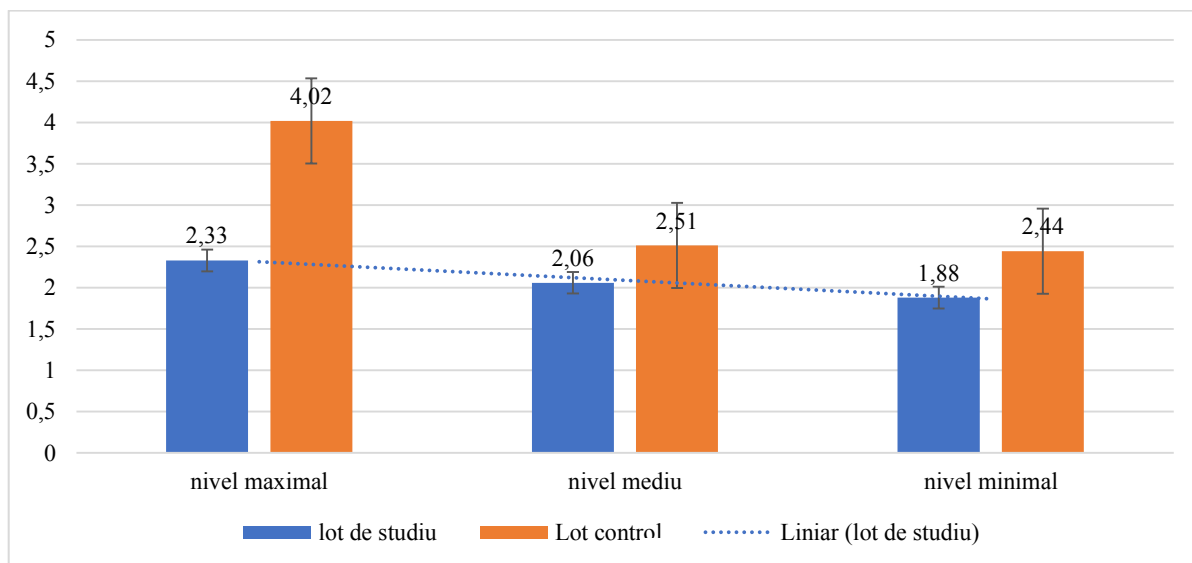


Fig. 5.1. Valorile serice ale CD105 la copiii din lotul de studiu în comparație cu cel de control (ng/ml)

Din figura 5.1 rezultă că atât nivelul seric maximal, cât și cel minimal, dar și cel mediu al ENG sunt scăzute semnificativ în lotul copiilor cu AVCI, în comparație cu lotul de control. S-a constatat că valorile diminuate ale ENG s-au corelat negativ ($r_{xy} = -0,92$) cu starea copiilor cu AVCI, determinată după scala PedNIHS; astfel, cu cât valorile ENG sunt mai scăzute, cu atât starea copilului este mai gravă.

De asemenea, s-a constatat o corelație negativă puternică ($r_{xy} = -0,864$) cu rezultatele imagistice ale copiilor cu AVCI, ceea ce argumentează concluzia dedusă mai sus: cu cât mai scăzute sunt valorile serice ale ENG, cu atât mai severă este afectarea țesutului cerebral. Dezechilibrul biomarkerului CD105 la copiii cu AVCI relevă o perturbare a proceselor de creștere și remodelare vasculară în zona ischemică, iar deficitul sever al valorilor serice ale ENG în perioada acută a bolii indică un prognostic rezervat, cu sechele neurologice majore.

Deficiența marcată a ENG poate avea impact negativ asupra pacientului cu AVCI, poate afecta procesele de recuperare după boală. Proteina fiind implicată în procesele de angiogeneză, determină încetinirea proceselor de refacere a focarelor ischemice cerebrale, afectarea

angiogenezei și a funcției macrofagelor, în consecință duce la întârzierea proceselor de recuperare motorie și neurocomportamentală. Deci, cu cât deficitul de ENG este mai mare în cazul unui AVCI la copilul cu forma acută a bolii, cu atât starea pacientului este mai gravă, dimensiunile focarului ischemic sunt mai mari, iar prognosticul la distanță vizând sechelele neurologice este mai sever.

În corespundere cu aceste rezultate, subliniem necesitatea continuării cercetărilor în acest domeniu, la copii și adulți, pentru a evalua necesitatea corecției terapeutice prin administrarea unor remedii în perioada acută și de recuperare, cu scop de susținere a mecanismelor de angieneză afectate și de ameliorare a prognosticului la distanță.

Un alt biomarker, proteina S100B din familia proteinelor S100, produsă în neuroglie (astrocite) și în adipocitele din afara SNC, este o proteină multifuncțională implicată în legarea calciului. S100B este o proteină activă în leziunile acute ale țesutului cerebral.

Se eliberează în mod rapid din celulele lezate ale creierului când este vorba de patologii acute ale acestuia, precum traumatismele craniocerebrale, AVC ischemice, hemoragice etc. [13, p. 1117]. În condițiile unei concentrații intracerebrale mărite ale S100B, aceasta se eliberează în fluidele extracelulare și în fluxul sangvin [100, p. 807], astfel încât în faza acută a leziunilor cerebrale este mărită. Fiind depistată în LCR și în serul sangvin după o afectare a creierului, se argumentează participarea ei la procesele fiziopatologice de distrucție a celulelor creierului [295, p. 397], astfel S100B considerându-se un marker important al leziunilor ischemice cerebrale. Iar implicarea acesteia în deteriorarea sistemului nervos prin intermediul celulelor care exprimă antigenul neuroglial 2 (NG2), explică rolul ei în creșterea fluxurilor de Ca^{2+} și în inhibarea fosforilării mediate de protein kinaza C (PKC), în acest fel participând activ la afectarea proceselor de fosforilare a proteinelor și la declanșarea unor cascade patologice de semnalizare celulară. Astfel, S100B se consideră un probabil marker clinic și de prognostic al AVCI.

Depistarea unor valori serice de S100B semnificativ mărite la copiii din lotul de studiu, în comparație cu cei din lotul de control ($F=9,330$, $p<0,01$), sugerează eliberarea sa din țesuturile lezate ale creierului în timpul AVCI, ulterior în LCR și circulația periferică, ceea ce explică găsirea unor valori serice înalte la copiii din studiul nostru cu această patologie (figura 5.2).

Prin administrarea unor remedii care ar determina echilibrarea nivelelor proteinei S100B, posibil că am contribui la ameliorarea prognosticului bolii.

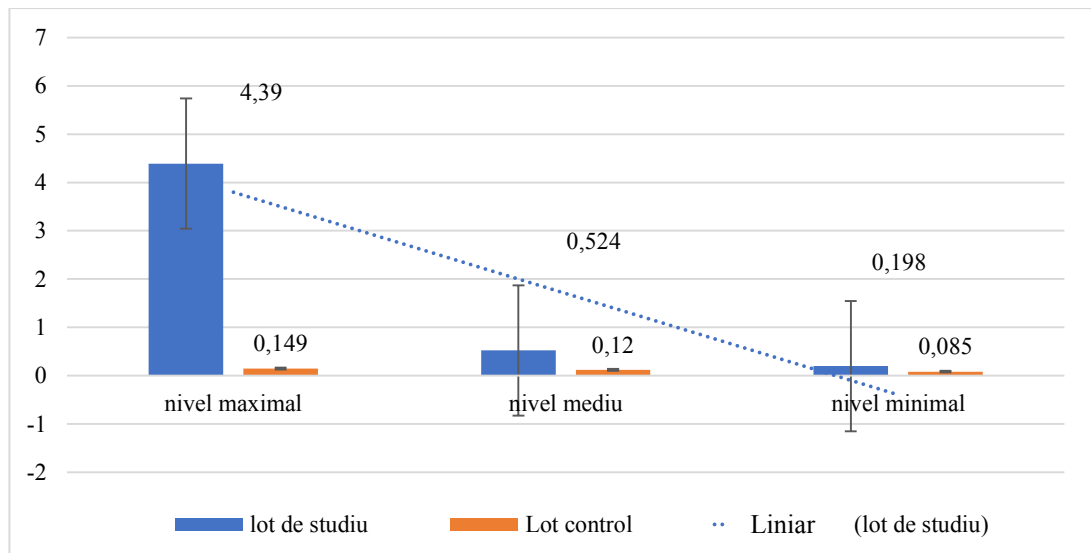


Fig. 5.2. Valorile serice ale S100B la copiii din lotul de studiu în comparație cu cel de control (ng/ml)

În figura 5.2 observăm valori serice maxime ale proteinei S100B majorate de 29,5 ori la copiii cu AVCI și afectare cerebrală severă, în comparație cu nivelul maximal al proteinei la copiii din lotul de control, iar valorile serice medii sunt de 4,5 ori mai mari la copiii cu AVCI, în comparație cu lotul de control. Chiar și la copiii cu afectare cerebrală minoră, cu focare ischemice de dimensiuni mici, valorile serice ale S100B au fost de două ori mai mari. Valorile înalte ale S100B în serul sangvin, care de obicei se găsește în creier, sugerează că la pacienții cu AVCI acut se afectează integritatea barierei hematoencefalice, care duce la eliberarea acesteia în exces în circulația periferică, avizând implicarea S100B în procesele proinflamatorii, de toxicitate celulară și în cele distructive la nivel cerebral în perioada acută a bolii. Totodată, depistarea unor valori de S100B în lotul de control arată că această proteină se eliberează și din alte țesuturi (extracelulare) și este implicată în procesele de menținere a stabilității neuronale. Este clar că valorile S100B pot fi utilizate în determinarea prognosticului evolutiv la copiii cu AVCI.

Astfel, S100B poate fi considerat un potențial marker de menținere a proceselor de neuroplasticitate la persoanele sănătoase, totodată și unul de susținere a proceselor de neuroplasticitate și neuroregenerare, dar și de prognostic neurologic la copiii cu leziuni ischemice cerebrale. Cu cât valorile S100 B sunt mai mari în perioada acută a AVCI, cu atât riscurile de dezvoltare a complicațiilor neurologice sunt mai înalte.

Un alt marker evaluat la copiii cu AVCI a fost cel din familia factorilor de creștere vasculară endotelială (VEGF), cunoscut pentru rolul său în reglarea vascularizării și stimularea formării vaselor de sânge. Deoarece se cunoaște că VEGF este un regulator al angiogenezei,

neuroprotecției și neurogenezei, la fel acesta poate contribui la remodelarea ischemică colaterală, am încercat să apreciem dacă această proteină are un careva rol de biomarker al AVCI la copii. În figura 5.3 urmărim o creștere de aproape șase ori a valorilor VEGF maxime la copiii cu AVCI, în comparație cu lotul de control, de mai mult de trei ori a valorilor medii și a celor minime în aceleași loturi ($F=60,701$, $p<0,001$).

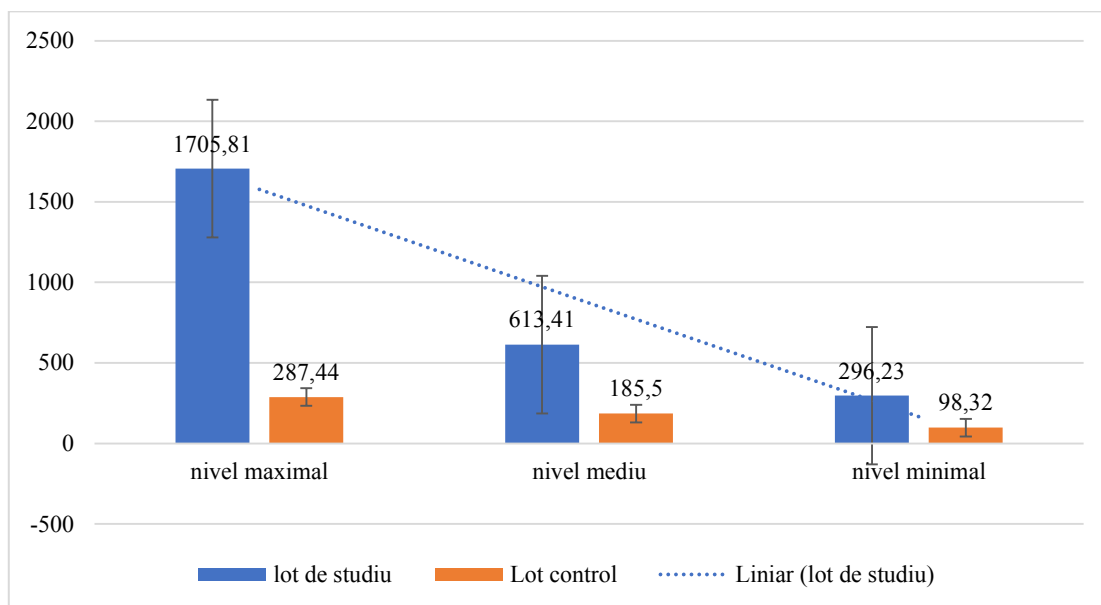


Fig. 5.3. Valorile serice ale VEGF la copiii din lotul de studiu în comparație cu cel de control (pg/ml)

Rezultatele puse în discuție demonstrează rolul cert de biomarker al VEGF în AVCI la copii. Eliberarea acesteia în cantități mari în timpul unui AVCI este cauzată de lezarea vaselor, perturbarea severă a homeostazei și creșterea permeabilității barierei hematoencefalice, cu o invazie masivă a celulelor imune periferice și dezvoltarea edemului cerebral în perioada acută a bolii. Posibil, VEGF se eliberează în cantități mari în regiunea celulelor lezate din creier pentru a se implica activ, prin efectele sale de neuroprotecție, în procesele de neurorecuperare și remodelare vasculară în zona lezată. La copiii cu o formă severă a AVCI, valorile VEGF au fost extrem de mari, totodată la acești copii s-au dezvoltat crize epileptice și deficit motor sever. Astfel, VEGF poate fi considerat un marker important al severității AVCI la copii, contribuind la medierea proceselor de remodelare ischemică colaterală prin reglarea vascularizării și stimularea formării vaselor de sânge în zona cerebrală postischemică.

Deși VEGF a fost asociat recent cu factorul ciliar neurotrofic (CNTF) ca biomarker important în AVC [217, p. 4528], am încercat să explicăm rolul lui în AVCI acut la copii. Citokina pleiotropă CNTF are rol în menținerea supraviețuirii celulelor nervoase în diferite boli,

promovând creșterea axonală [256, p. 587]. Fiind un biomarker important în multe boli neurologice, inclusiv AVCI, pe lângă toate, CNTF mediază neurogeneza și procesele antiinflamatorii [256, p. 588]. Evaluarea acestui factor a permis depistarea unor niveluri maxime crescute de aproximativ 3,5 ori, a celor medii – de aproximativ 1,5 ori, iar a celor minime – de aproximativ 1,1 ori ($F=32,550$, $p<0,001$), (figura 5.4).

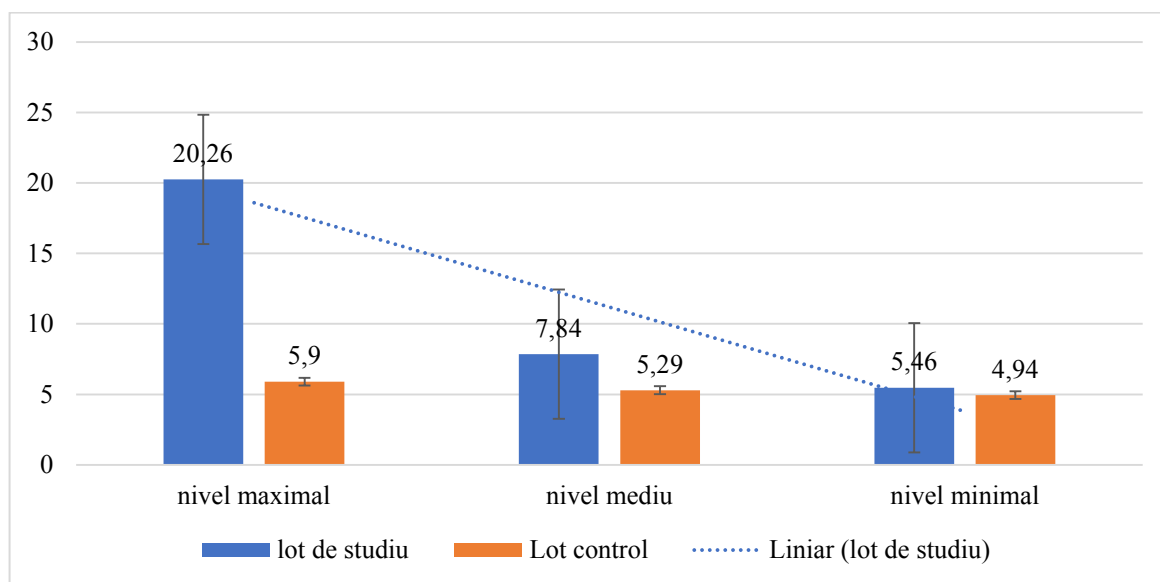


Fig. 5.4. Valorile serice ale CNTF la copiii din lotul de studiu în comparație cu cel de control (pg/ml)

Variația largă a rezultatelor CNTF la copiii cu AVCI acut, în comparație cu lotul de control, semnifică rolul de marker al proteinei în această boală, dar și importanța ei în procesele proinflamatorii declanșate în astfel de condiții patologice și implicarea în neurogeneza indusă de AVC. Niveluri serice ale CNTF mărite semnificativ au fost depistate la copiii cu leziuni ischemice cerebrale majore ($r_{xy}=0,72$). Depistarea unor niveluri de CNTF la copiii din lotul de control reflectă importanța fiziologică a acestei proteine și arată că ea poate fi eliberată și din țesuturile extracerebrale. De asemenea, valorile majorate ale CNTF la copiii cu AVCI acut reflectă funcția sa de neuroprotector, cu rol în reducerea răspândirii procesului patologic în zonele ischemice și prevenirea morții neuronale, prin medierea protecției celulelor motorii și senzoriale. Concentrația mare a CNTF în creierul ischemic duce la neuroinflamație și neurodistrucție. Valorile înalte ale CNTF în creierul ischemic se reflectă în sângele periferic, ajungând aici prin bariera hematoencefalică perturbată. Cu cât mai mari sunt valorile CNTF, cu atât mai sever este afectată starea copilului cu AVCI. Astfel, nivelul înalt al CNTF în perioada acută a AVCI indică rolul acestuia în promovarea proceselor proinflamatorii în creier, în predicția unor consecințe neurologice la acești copiii, dar și implicarea sa în procesele de neuroregenerare – valorile mari de CNTF pot evoca promovarea neuroplasticității prin

menținerea supraviețuirii celulelor nervoase și a creșterii axonale. Este important să se întreprindă măsurile necesare de reglare a nivelelor crescute ale CNTF pentru medierea progresării cascadei inflamatorii și prevenirea sechelelor neurologice la copiii cu AVCI.

Unele dintre citokinele proinflamatorii – anticorpii antifosfolipidici (APA), markeri ai bolilor autoimune, precum și ai AVCI, sunt asociați cu o stare de hipercoagulabilitate [257, p. e1101], care poate activa cascadele de coagulare, provocând ischemie cerebrală [258, p. 276]. APA nu fac parte din anticorpii specifici ai AVCI, însă au un rol important în această boală. La pacienții din studiu, valorile serice majorate ale APA s-au corelat ($F=60,701$, $p<0,001$) cu severitatea procesului ischemic cerebral (figura 5.5).

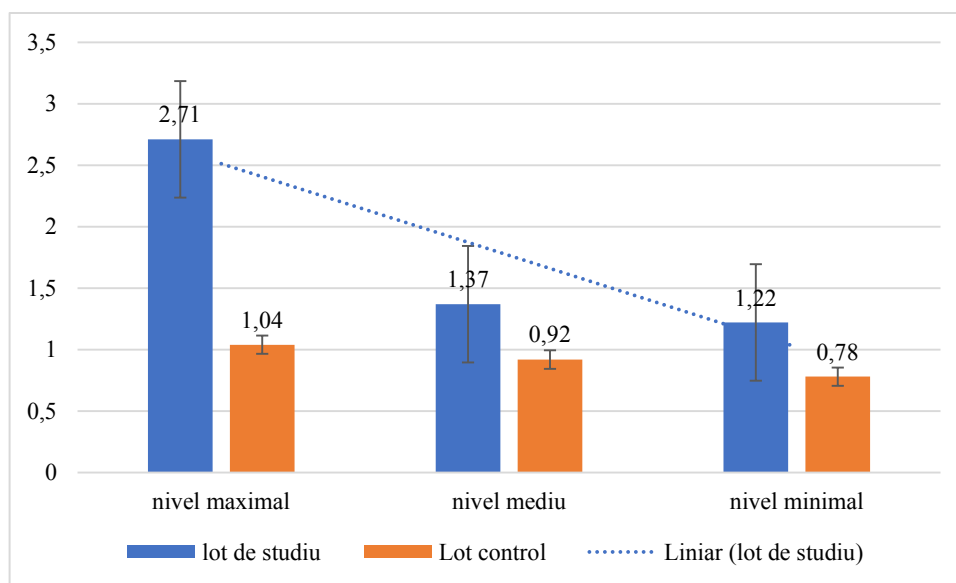


Fig. 5.5. Valorile serice ale APA în lotul de studiu în comparație cu cel de control (U/ml)

În figura 5.5 urmărim o majorare de aproape 2,6 ori a valorilor maxime ale APA la copiii cu AVCI, în comparație cu lotul de control, de 1,7 ori a valorilor medii și de 1,6 ori a celor minime în aceste loturi ($F=60,701$, $p<0,001$). Aceste rezultate sunt sugestive pentru prezența inflamației în cazul copiilor cu AVCI acut, dar și a unei stări de hipercoagulabilitate, sugestive pentru implicații în mecanismele trombotice din AVCI, proactive pentru cascadele de coagulare și promovarea ischemiei cerebrale. Astfel, APA poate fi considerat un biomarker important în declanșarea și severitatea AVCI.

Un alt marker studiat de noi la copiii cu AVCI acut este IL-6, unul dintre mediatorii inflamației care provoacă deteriorarea neurologică timpurie și duce la creșterea volumului infarctului. Evaluarea IL-6 la copii în faza acută a AVCI poate prezice nu numai gravitatea leziunilor, dar și rezultatul neurologic al pacienților. Aprecierea nivelului seric al IL-6 în faza acută a AVCI, îmbinată cu determinarea gradului de severitate a acestuia, de asemenea au

prezentat o valoare clinică pentru predicția rezultatului AVCI [299, p. 4133]. Markerii moleculari ai inflamației s-au dovedit a fi utili în gestionarea pacienților cu AVCI în faza acută a bolii și în aprecierea prognosticului și prevenirea riscului consecințelor neurologice [299, p. 4132].

În studiu s-au determinat valori serice maxime ale IL-6, sugestive pentru determinarea severității AVCI. Ca urmare a creșterii nivelului de inflamație produs de celule inflamatorii, gliale și de neuroni, în paralel crește și nivelul IL-6. În lotul de studiu s-a constatat un nivel mediu al IL-6 de 9,3 ori mai mare în comparație cu lotul de control, un nivel maximal de 14,4 ori și un nivel minim – de câteva sute de ori. Valoarea medie a IL-6 este mai mică, atestând astfel o diferență statistic semnificativă ($F=43,810$, $p<0,001$), (figura 5.6).

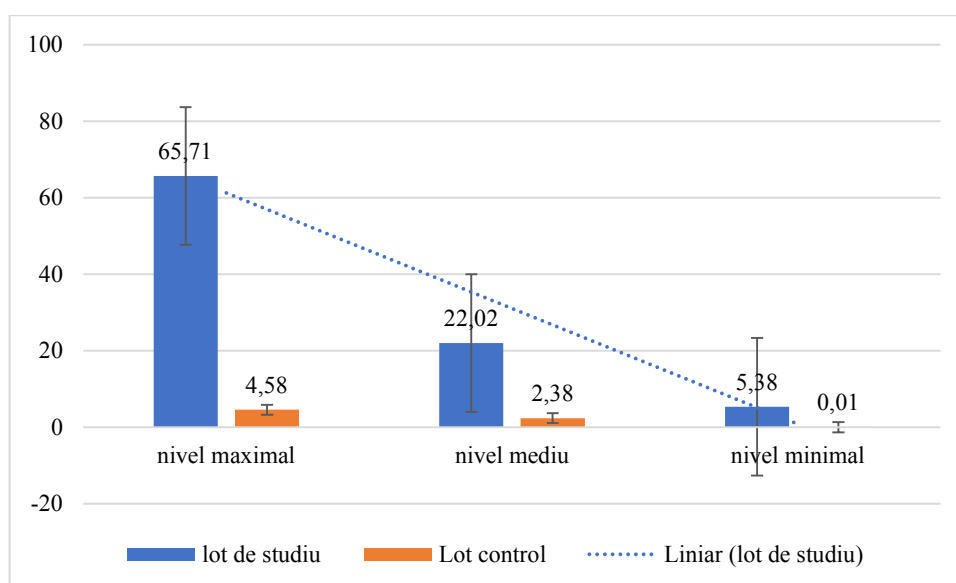


Fig. 5.6. Valorile serice ale IL-6 în lotul de studiu în comparație cu cel de control (pg/ml)

Valorile IL-6 crescute semnificativ se corelează cu severitatea bolii și implicarea acesteia în extinderea procesului de inflamație în creier, fiind posibilă agravarea stării de sănătate a copilului. Evaluarea IL-6, care conduce la deteriorarea neurologică timpurie și la creșterea volumului infarctului, poate fi utilă în gestionarea evolutivă a AVCI, în determinarea prognosticului pentru sechelele neurologice la distanță și prevenirea riscului consecințelor neurologice. Totodată, aprecierea concentrației serice a IL-6 în cazul unui AVCI acut la copii permite constatarea severității leziunii creierului și predicția rezultatelor timpurii și la distanță ale AVCI, având un impact semnificativ în aplicarea la timp a terapiilor antiinflamatorii la copii. Acest lucru este determinat de existența unor corelații pozitive între valorile IL-6 și PCR ($r_{xy}=0,844$, $p<0,001$). În studiul nostru s-a constatat că valorile serice semnificativ majorate ale S-100B, VEGF, CNTF, APA și IL-6 se corelează statistic direct puternic cu gradul de severitate

a AVCI (date expuse mai jos), deci cu cât mai sever este gradul de afectare a SNC, cu atât mai mărite sunt concentrațiile serice ale acestora (figura 5.7).

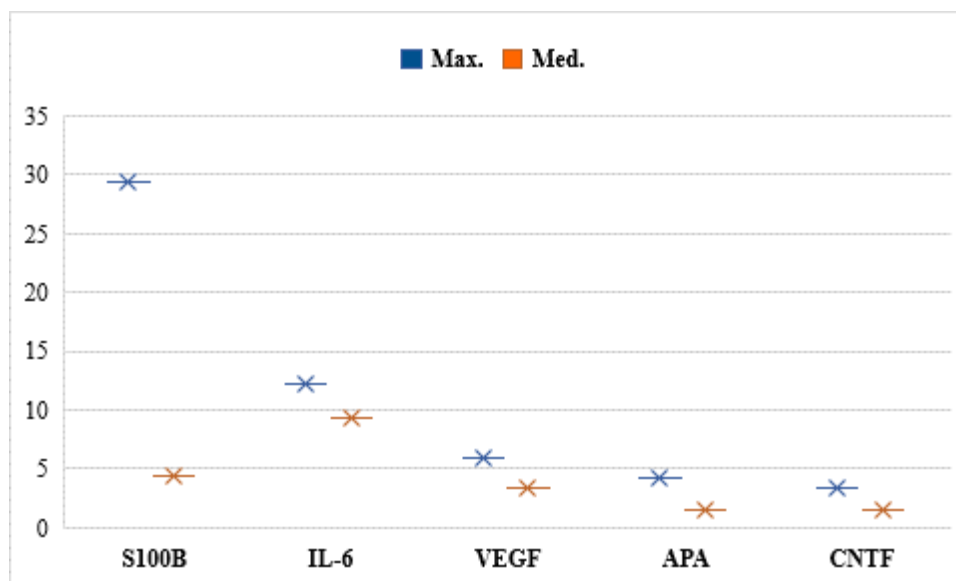


Fig. 5.7. Raportul relativ de creștere a valorilor maxime și a celor medii ale unor biomarkeri ai AVCI în perioada acută a bolii, în comparație cu copiii din lotul de control

Analiza datelor expuse în figura 5.7 ne permite să constatăm că unul dintre cei mai implicați biomarkeri ai AVCI acut este proteina S100B. Raportul relativ dintre valorile maxime ale S100B depistate în AVCI acut și cele apreciate la pacienții fără boală a fost de 29,46 ori mai mare, iar al valorilor medii – de 4,36 ori, în avantajul AVCI acut. Aceste rezultate denotă faptul că S100B este unul dintre cei mai sensibili biomarkeri ce reacționează prompt în cazul AVCI acut, ceea ce determină persistența proceselor proinflamatorii, iar variabilitatea largă a nivelurilor acestuia este dependentă de severitatea afectării structurilor creierului. Un raport mai mic a fost apreciat pentru interleukina IL-6, raportul valorilor maxime și ale celor medii fiind de 12,21 și, corespunzător, 9,25. Observăm că variabilitatea nivelurilor serice ale IL-6 este mai mică, comparativ cu S100B. În pofida acestui fapt, prezența valorilor înalte ale acestei interleukine determină persistența proceselor inflamatorii, IL-6 având un efect distrugător pentru creier. Un raport și mai mic între valorile maxime în AVCI acut și cele ale copiilor din lotul de control, dar și cele medii, s-a constatat în cazul VEGF (5,93, corespunzător, 3,31), APA (4,23; 1,49) și CNTF (3,43; 1,48), ceea ce relevă sensibilitatea înaltă a acestor markeri la procesele lezionale, implicarea lor în mecanismele proinflamatorii ale bolii, dar și în promovarea mecanismelor auto-și neuroimune, care se pot declanșa în cazul AVCI acut. Pe când, în cazul endoglinei, raportul relativ dintre valorile maxime ale copiilor din lotul de control la cele ale pacienților cu AVCI acut au fost de 1,8 ori mai mici, iar ale celor medii – de 1,22 ori. Aceste date reflectă suferința severă a angiogenezei în perioada acută a bolii, iar creșterea excesivă a nivelurilor S100B, VEGF

și CNTF, posibil, indică creșterea compensatorie a acestora pentru a promova mecanismele neuroprotectoare, ce presupune reducerea zonei de penumbră ischemică.

S-a făcut o analiză a corelației markerilor imunoenzimatici cu punctajul PedNIHSS și rezultatele imagistice. Prin compararea rezultatelor obținute în perioada acută a bolii s-a constatat o corelație foarte puternică a concentrației serice a VEGF cu punctajul PedNIHSS ($r_{xy}=0,800$), o corelație puternică cu rezultatele imagistice (RMN) privitor la dimensiunile infarctului ($r_{xy}=0,801$), cu manifestările electrofiziologice ($r_{xy}=0,744$) și cu rezultatele funcționale ale pacienților la șase luni după ischemie ($r_{xy}=0,678$). Aceste rezultate demonstrează că VEGF este implicat în procesele fiziopatogenice ale AVCI, reflectă gradul de severitate a bolii, riscul de apariție a sechelelor neurologice la distanță și a convulsiilor la acești copii. Mai mult, notifică prăbușirea angiogenezei în perioada acută a bolii și expresia crescută pentru inițierea proceselor de angiogeneză și de reorganizare a rețelei capilare în zona ischemică. În acest sens, proteina VEGF poate fi considerată drept marker al severității bolii, gradului de extindere a focarului și marker de prognostic al sechelelor neurologice pe termen lung.

Astfel, printre markerii studiați care pot fi utilizați pentru aprecierea severității bolii în funcție de punctajul PedNIHSS, pot fi enumerați: VEGF ($r_{xy}=0,800$), IL-6 ($r_{xy}=0,901$), CNTF ($r_{xy}=0,532$), APA ($r_{xy}=0,532$), S100B ($p<0,023$), ENG ($p<0,000$; $r_{xy}= -0,434$); în funcție de dimensiunile focarului pe RMN: VEGF ($r_{xy}=0,801$), IL-6 ($r_{xy}=0,881$), CNTF ($r_{xy}=0,543$), APA ($r_{xy}=0,543$), S100B ($p<0,017$), ENG ($p<0,001$; $r_{xy}= -0,444$) și cu manifestările electrofiziologice: VEGF ($r_{xy}=0,744$), IL-6 ($r_{xy}=0,686$); CNTF ($p<0,001$); APA ($p<0,001$); S100B ($p<0,052$); ENG ($p<0,000$), rezultate prezentate în figura 5.8.

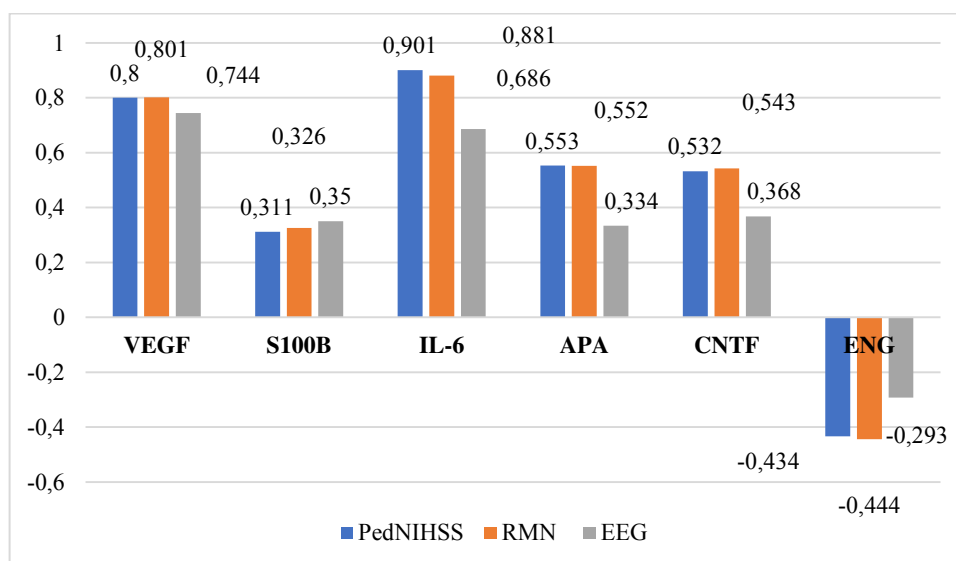


Fig. 5.8. Corelațiile dintre unii parametri imunoenzimatici și punctajul PedNIHSS, rezultatele RMN și cele electrofiziologice EEG la copiii cu AVCI acut

Rezultatele corelaționale obținute prin analiza statistică demonstrează că cei mai puternici markeri sugestivi pentru severitatea bolii și riscul sechelelor neurologice la distanță sunt VEGF și IL-6, un impact rezonabil au CNTF, ENG, APA și proteina S100B, în ordine descrescândă. Cu toate acestea, există o legătură statistic semnificativă (dar nu și liniară) între nivelul seric al markerilor studiați și caracteristicile clinice, imagistice și funcționale ale AVCI la copii (figura 5.9).

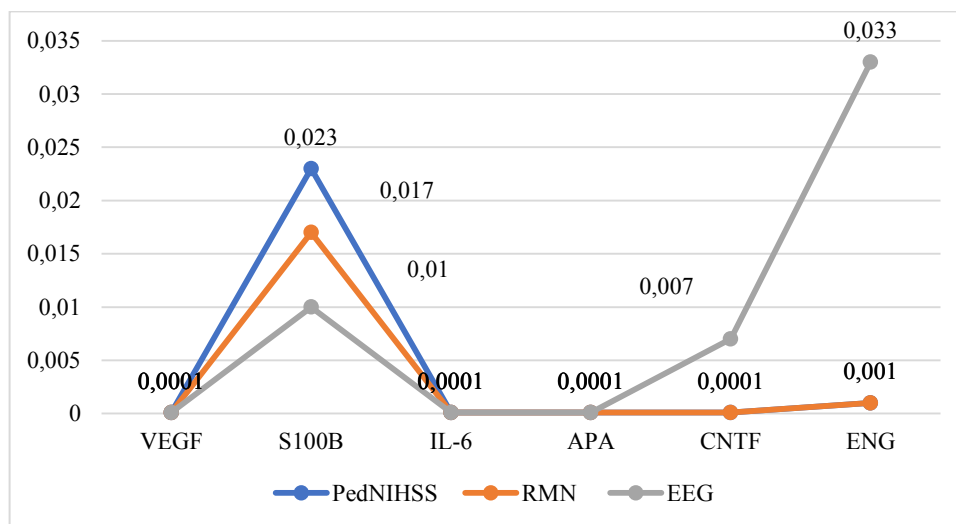


Fig. 5.9. Corelațiile (valoarea P<...) dintre unii parametri imunoenzimatici și punctajul PedNIHSS, rezultatele RMN și cele electrofiziologice EEG la copiii cu AVCI acut

Observațiile noastre asupra valorilor serice ale unor biomarkeri imunoenzimatici la copiii cu AVCI sugerează că aceștia sunt implicați în procesele fiziopatologice ale bolii, cu semnificație crescută – VEGF și IL-6, rezonabilă și medie – CNTF, APA, endoglina CD105 și S100B, toți fiind considerați markeri ai bolii, care determină gradul de severitate lezional, evoluția bolii și sechelele la distanță. Înțelegerea proceselor care au loc la nivelul creierului în perioada acută a AVCI va oferi noi oportunități terapeutice pentru ameliorarea rezultatelor funcționale la acești copii.

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

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

Unii biomarkeri au fost studiați și la distanța de șase luni după AVCI suportat, printre care S100B și VEGF. Proteina S100B, numită și ”proteina B de legare a Ca”, peste șase luni după boală, s-a dovedit a fi mai crescută în lotul de studiu, în comparație cu lotul de control, la care nivelele acestei proteine sunt relativ stabile, fără mari oscilații ($F=16,948$, $p<0,001$), (figura 5.10).

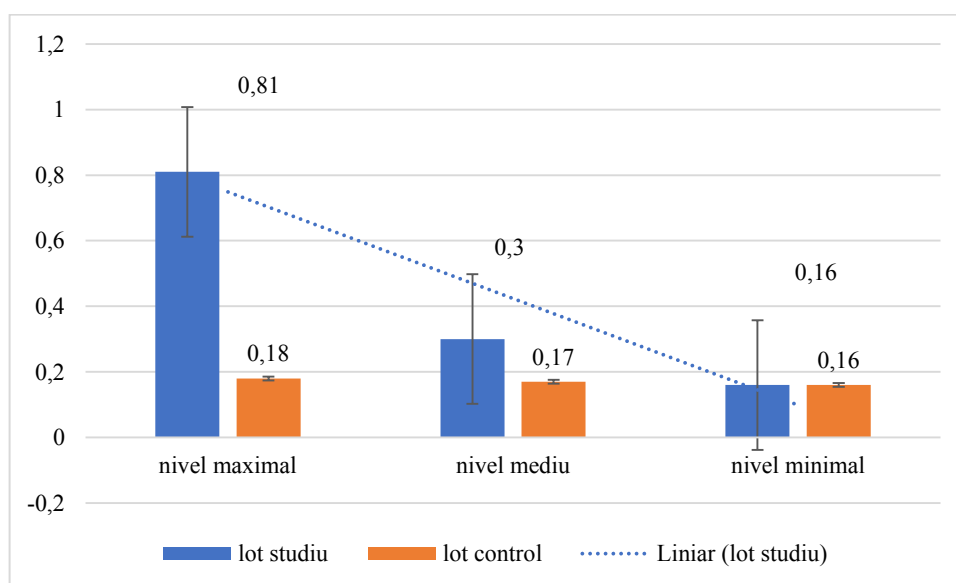


Fig. 5.10. Valorile serice ale proteinei S100B peste șase luni după AVCI la copil (ng/ml)

S-a constatat că la șase luni distanță după AVCI acut, la unii copii care au suportat forme grave de boală, valorile serice ale proteinei S100B s-au majorat de 4,5 ori față de cele depistate la copiii practic sănătoși, la cei cu o formă medie de boală – de 1,8 ori, iar la pacienții cu forma ușoară acestea sunt la nivelul copiilor din lotul de control ($t=2,702$, $p<0,01$).

În figura 5.11 observăm rata relativă a valorilor serice maxime, medii și minime ale S100B la șase luni după AVCI acut, în comparație cu lotul de control, ceea ce înseamnă că la copiii cu forma severă sau medie de boală procesele proinflamatorii nu s-au remediat complet, ceea ce a condus la întârzierea recuperării și la apariția epileptogenezei, având un rol de prognostic.

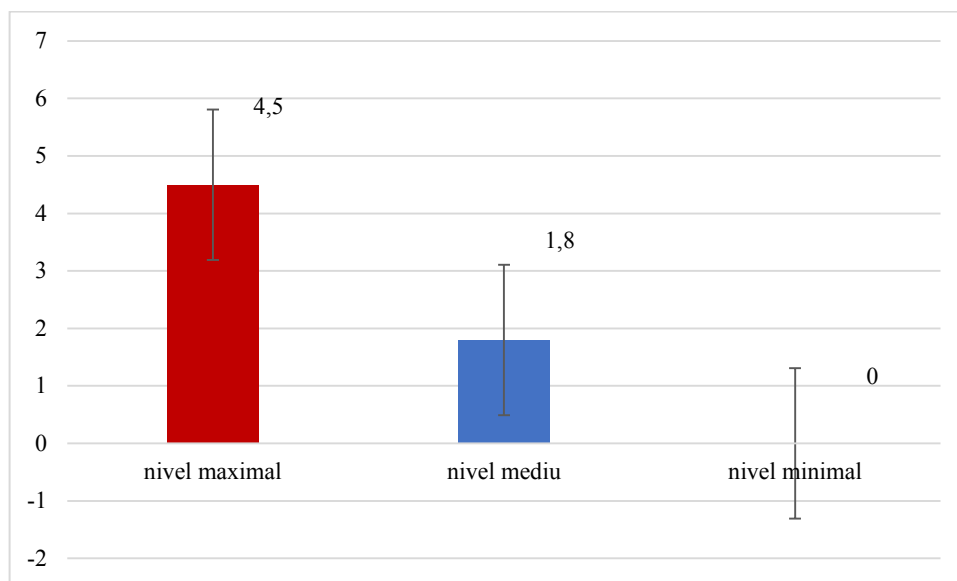


Fig. 5.11. Rata relativă a valorilor serice maximale, medii și minimale ale S100B peste șase luni după AVCI acut, calculate în funcție de valorile la copiii practic sănătoși (de câte ori)

Observăm că valorile serice crescute ale S100B peste șase luni după un AVCI suportat, nu revin la valorile depistate la copiii din lotul de control, însă sunt mai scăzute comparativ cu cele din perioada acută a bolii, ceea ce sugerează necesitatea monitorizării în continuare a focarului ischemic, dar, posibil, și implicarea S100B în procesele de recuperare a neuronilor și a axonilor cerebrali (figura 5.12).

Un alt biomarker studiat la șase luni după AVCI acut la copii este VEGF. S-au constatat valori maximale, medii și minimale ale VEGF majorate după jumătate de an de boală (figura 5.13) în toate formele de AVCI: severă, medie și ușoară ($F=55,240$, $p<0,001$).

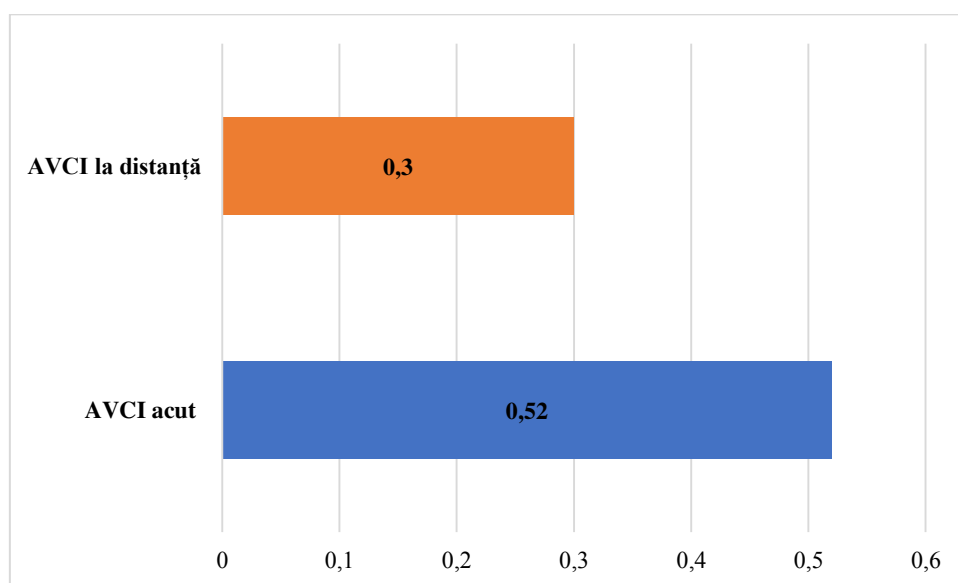


Fig. 5.12. Nivelul mediu al proteinei S100B la copiii cu AVCI în perioada acută și la șase luni după boală (ng/ml)

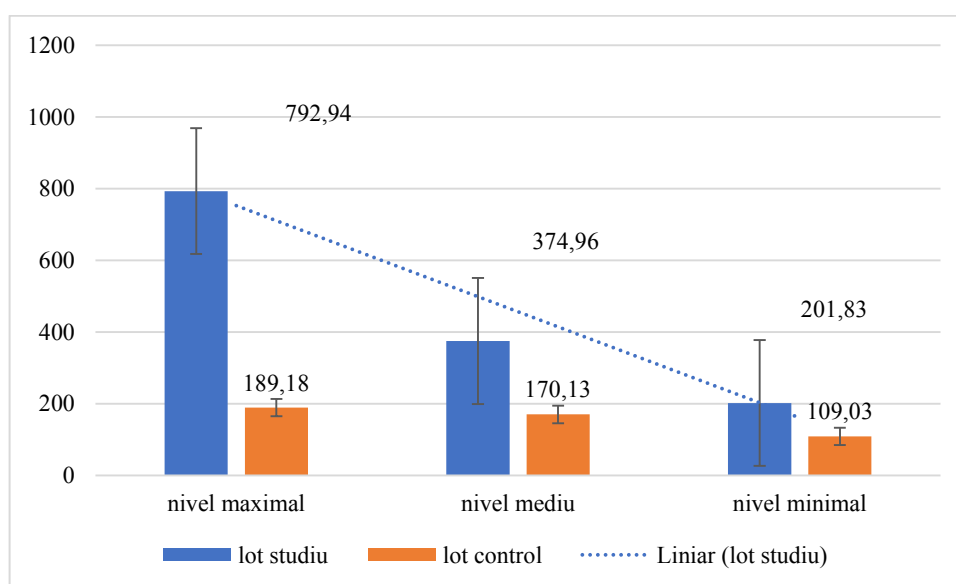


Fig. 5.13. Valorile serice ale VEGF peste șase luni după AVCI în lotul de studiu în comparație cu lotul de control (pg/ml)

La unii copii care au suportat forme grave de boală, valorile serice ale VEGF sunt crescute de aproximativ 4,2 ori față de valorile depistate la copiii practic sănătoși, la cei cu forma medie de boală – de 2,2 ori, iar la pacienții cu forma ușoară – de cca 1,85 ori. În figura 5.14 observăm rata relativă a valorilor serice maxime, medii și minime ale VEGF peste șase luni

după AVCI acut, în comparație cu lotul de control. Aceasta înseamnă că, în funcție de forma AVCI suportat, valorile VEGF variază, și anume la copiii cu forme severe acestea sunt mai majorate, iar la cei cu forma medie sau ușoară sunt într-o scădere mai semnificativă. Valoarea medie a VEGF, în lotul de studiu, la distanța de șase luni după AVCI, o depășește de două ori pe cea din lotul de control ($F=55,240$, $p<0,001$).

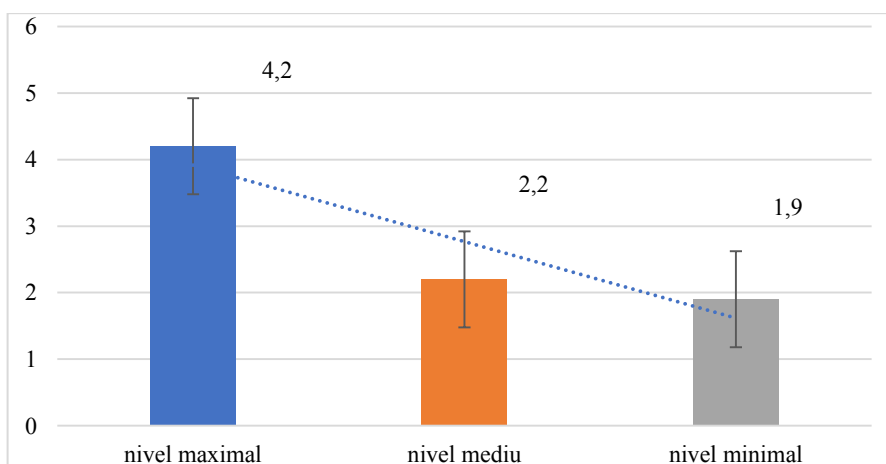


Fig. 5.14. Rata relativă a valorilor serice maxime, medii și minime ale VEGF peste șase luni după AVCI acut, calculate în funcție de valorile copiilor practic sănătoși (de câte ori)

La fel ca și în cazul proteinei S100B, valorile VEGF apreciate la șase luni după AVCI au scăzut, însă nu au revenit la valorile copiilor din lotul de control, atestându-se o diferență statistic semnificativă în dinamică ($t=7,104$, $p<0,01$), (figura 5.15).

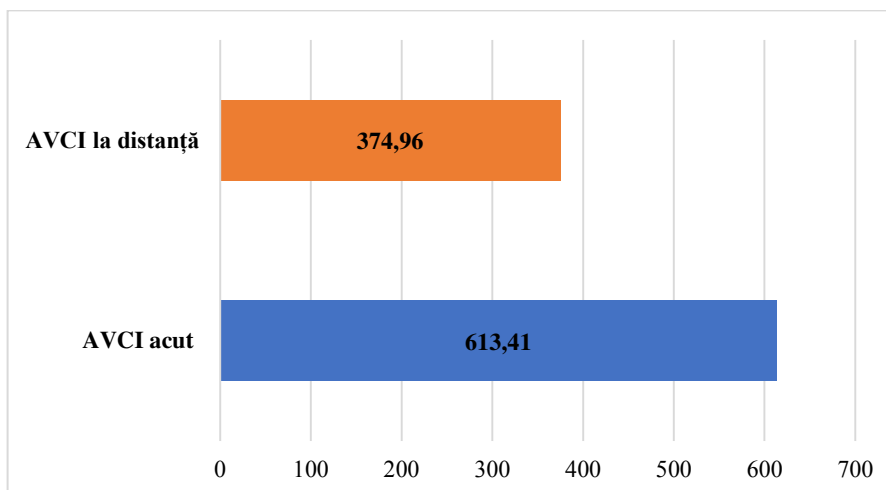


Fig. 5.15. Nivelul mediu al VEGF la copiii cu AVCI în dinamică (în perioada acută și la distanța de șase luni), pg/ml

Perpetuarea unor valori crescute ale VEGF la copiii după AVCI suportat, dar semnificativ mai scăzute în comparație cu perioada acută a bolii, semnifică implicarea acestui biomarker în promovarea neuroplasticității și neuroregenerării prin remodelarea vasculară și regenerarea

țesutului nervos afectat (figura 5.16). Corelații între proteina S100B și VEGF la distanță nu au fost atestate: în lotul de studiu $r_{xy} = -0,088$, iar în lotul de control $r_{xy} = 0,195$.

În studiul nostru, detectarea unei corelații puternice între starea funcțională a pacientului la șase luni după boală și valorile serice majorate ale VEGF la debutul bolii și în dinamică (peste șase luni) ne-a determinat să considerăm că VEGF este un marker de prognostic puternic la astfel de pacienți. O altă constatare este că bolile concomitente prezente la copiii cu AVCI acut n-au influențat valorile markerilor cercetați apreciați din circulația periferică. Astfel, unii biomarkeri se pot prezenta în mod specific în leziunile cerebrale la copiii cu AVCI.

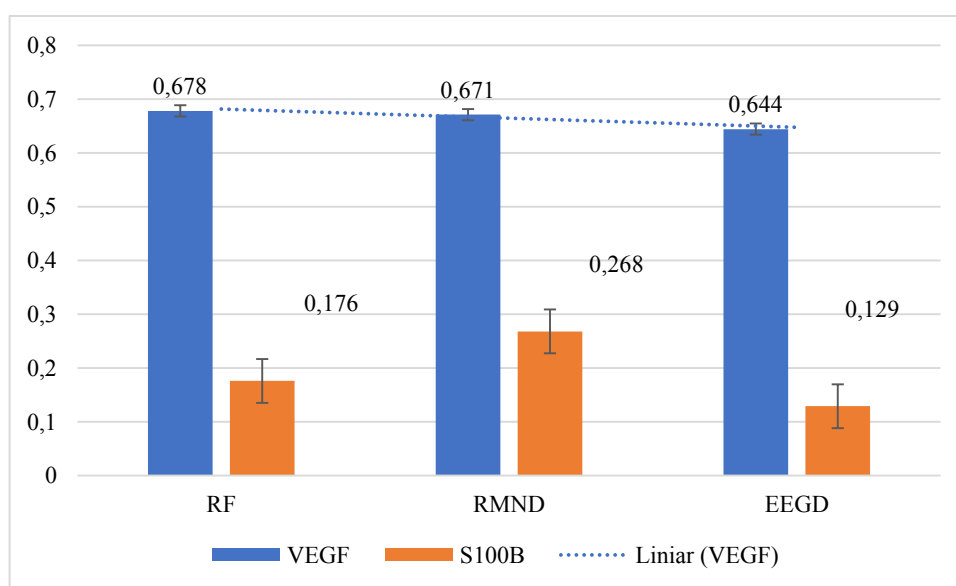


Fig. 5.16. Corelațiile dintre unii parametri imunoenzimatici și rezultatele funcționale (RF), rezultatele RMN la distanță (RMND) și cele electrofiziologice (EEG la distanță) la copiii cu AVCI acut suportat, constatate peste șase luni după boală

Prin urmare, nivelurile crescute ale VEGF, determinate în circulația periferică la copiii cu AVCI, s-au corelat puternic cu dizabilitățile copilului (pareze, paralizii, tulburări de comunicare, epilepsie).

Așadar, VEGF poate fi considerat un marker suficient de bun în prognosticul AVCI la copii și ar putea fi folosit ca marker ce reflectă prezența leziunii cerebrale, depistat din sângele periferic în timpul producerii AVCI la copil, și ca marker care determină intensitatea remodelării vasculare în zona afectată de ischemie.

Privitor la proteina S100B n-am obținut corelații liniare, însă s-au constatat corelații (valoarea $P < \dots$) neliniare între valorile serice ale proteinei și rezultatele imagistice prin RMN cerebrală, care de asemenea au un grad de semnificație (figura 5.17).

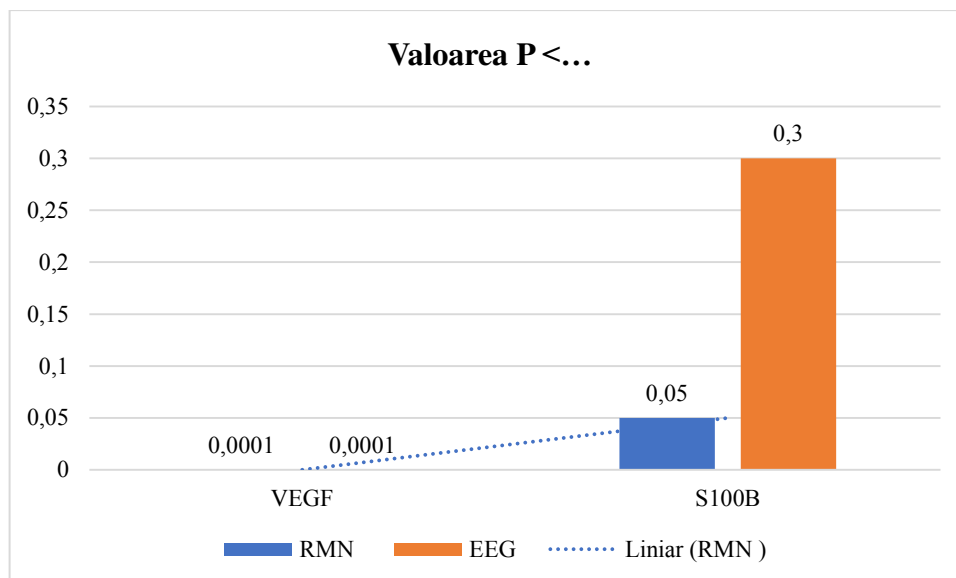


Fig. 5.17. Corelațiile (valoarea P<...) dintre unii parametri imunoenzimatici și punctajul PedNIHSS, rezultatele RMN și cele electrofiziologice EEG la copiii cu AVCI acut

Cercetătorii Choi E.J., Walker E.J. au studiat endoglina (ENG, cunoscută și ca CD105), un receptor asociat cu factorul de creștere β (TGF β), necesară atât pentru vasculogeneză, cât și pentru angiogeneză, și importanța acesteia în dezvoltarea vascularizării cerebrale și în patogeneza bolilor vasculare cerebrale, inclusiv în cazul AVCI la copii [16, p. 796].

ENG este o componentă esențială a complexului de activare a sintezei oxidului de azot endotelial. Studiile pe animale au arătat că deficiența de ENG afectează recuperarea după AVCI. Deficiența ENG afectează, de asemenea, reglarea tonusului vascular, înducând patogeneza malformațiilor arteriovenoase cerebrale și a vasospasmului [300, p. 2678].

Studiile efectuate de Choi E.J., Walker E.J. și alții privitor la CD105 în AVCI au arătat că ENG a fost foarte exprimată în regiunea de penumbră a leziunii AVC uman, unde a fost atestată o creștere a angiogenezei [16, p. 797]. Rolul ENG în AVC este foarte complex. Expresia acesteia amplifică semnalizarea TGF β și promovează remodelarea noului perete vascular.

Supraexpresia ENG protejează, de asemenea, împotriva apoptozei celulelor endoteliale 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 a fost mărită în unele dintre capilarele ce exprimă un nivel ridicat de ENG, care a fost însoțită de infiltrarea celulelor mononucleare în țesuturile cerebrale din jur [16, p. 796].

Aceste constatări sugerează că supraexpresia pronunțată de ENG ar putea afecta integritatea peretelui vasului. Alternativ, lipsa expresiei ENG poate indica daune vasculare severe. ENG este implicată în patogeneza leziunilor cerebrale postischemice la om. Anormalitatea ENG ar putea conduce la deteriorarea neurologică pe termen lung sau la tulburări cognitive după AVCI acut. Studiile realizate relevă că scăderea ENG serice în AVCI este caracteristică în evenimentele ischemice majore cu manifestări neurologice grave. În studiul clinic realizat de noi pe copiii cu AVCI s-a determinat că nivelul CD105 în faza acută a bolii a fost mai scăzut în lotul de studiu decât în cel de control, ceea ce este în concordanță cu rezultatele altor studii experimentale și clinice.

Cercetările efectuate de numeroși savanți, cum ar fi Ambree O., Bergink V., Grosse L., Alferink J., Drexhage H.A., Rothermundt M., Arolt V., Birkenhager T.K., descriu proteina S100B ca fiind cel mai studiat biomarker în AVCI la copii și adulți, aceasta având proprietăți intracelulare și extracelulare. La nivel intracelular, proteina S100B este parte a homeostazei calciului, transferând astfel semnalele de la mesagerii secundari [13, p. 1116].

În acest context, în condiții experimentale, a fost determinat că S100B este implicată în diferențierea celulară și în progresarea ciclului celular, totodată și în inhibarea apoptozei. La nivel extracelular, atât în condiții fiziologice normale, cât și în condiții patologice, proteina S100B este implicată în promovarea neurogenezei și a plasticității neuronale, acțiuni neuromodulatoare, sporind procesele de memorare și învățare [14, p. 203].

Cu toate acestea, efectele și funcțiile fiziologice ale acestei proteine s-au dovedit a fi dependente de concentrațiile ei serice, și anume: concentrațiile mai scăzute sunt benefice pentru funcționarea normală a organismului uman, iar concentrațiile înalte sunt corelate cu efecte dăunătoare. În condiții experimentale s-a demonstrat că majorarea nivelurilor extracelulare ale proteinei S100B condiționează disfuncții neuronale până la moartea celulelor din cauza dezvoltării unui răspuns inflamator, care stimulează astrocitele și microglia. În continuare S100B determină recrutarea și producerea citokinelor proinflamatorii, cu o creștere ulterioară a nivelurilor extracelulare de calciu și activarea oxidului azotic, determinând efecte dăunătoare [13, p. 1117].

Studiile privitor la S100B în AVCI relevă că această proteină la pacienții cu leziunii ischemice cerebrale globale poate crește esențial. În AVCI cu manifestări neurologice severe, în serul sangvin crește nivelul proteinei S100B [13, p. 1118].

În ultimul deceniu, S100B a apărut ca un biomarker periferic candidat al permeabilității barierei hematoencefalice și al leziunii sistemului nervos central (SNC). Nivelurile crescute de S100B reflectă cu precizie prezența afecțiunilor neuropatologice, inclusiv AVCI.

Proteina S100B în serul pacienților cu leziuni cerebrale ischemice va crește rapid în șase ore de la accidentarea ischemică. Studiile din ultimii ani [301, p. 128; 302, p. 267] au dovedit că un nivel mai înalt de S100B în ser aduce multe riscuri pacienților cu AVCI. De asemenea, este raportat că proteina dată ar putea facilita prognosticul la pacienții cu AVCI [302, p. 268].

Cercetarea realizată de echipa noastră pe copiii cu AVCI a determinat un nivel al proteinei S100B în faza acută a bolii mai înalt în lotul de studiu decât în cel de control, ceea ce este în concordanță cu rezultatele altor studii experimentale și clinice.

Choi E.J., Walker E.J. au cercetat factorul de creștere vascular endotelial (VEGF), care a fost asociat recent cu factorul ciliar neurotrofic (CNTF) ca biomarker important în AVCI. Autorii sugerează că, la modelele animale, CNTF, care este reglat endogen în cadrul unui debut al AVCI, mediază neurogeneza și procesele antiinflamatorii [18, p. 546; 218, p. 1123; 219, p. 505].

În opinia autorilor Kearney J.B., Kappas N.C., factorul de creștere vascular endotelial a fost asociat recent cu factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF) ca biomarker al AVCI [217, p. 4530]. Până în prezent nu există dovezi cu privire la rolul CNTF plasmatic în AVC, deși nivelurile circulante ale acestei neurotrofine s-au dovedit a fi de mare importanță în studiul pacienților cu scleroză amiotrofică laterală [220, p. 313].

Studiile semnate de Jacobi ș.a. privind utilizarea antagoniștilor VEGF administrați sistemic sugerează că VEGF endogen poate contribui la remodelarea ischemică colaterală [221, p. 2425]. S-a demonstrat participarea VEGF în procesele de ateroscleroză, arteriogeneză, edem cerebral, neuroprotecție, neurogeneză, angiogeneză, în fenomenele postischemice cu repararea ulterioară a vaselor, precum și efectele acestuia asupra 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 implicați doar în unele cazuri. Căile de semnalizare VEGF reprezintă obiective potențiale importante pentru tratamentul AVC în perioada acută și în cea cronică [222, p. 671].

Studiile efectuate de Cross M.J. et al. privitor la VEGF în AVCI au arătat că VEGF, incluzând VEGF-A, VEGF-B și factorul de creștere placentar sau PlGF, au roluri importante în dezvoltarea și funcționarea sistemelor circulatorii și nervoase, deci nu este surprinzător că îi

găsim implicați în AVCI, care apare la interfața acestor sisteme. VEGF au fost implicați în toate fazele dezvoltării vasculare, inclusiv neurovasculare: vasculogeneza sau producția de novo a vaselor de sânge din celulele precursorare mezenchimale; angiogeneza sau germinarea capilarelor noi de la vasele existente și arteriogeneza sau mărirea canalelor arteriolare anastomotice ca răspuns la gradientele de presiune sangvină [223, p. 490]. În plus, VEGFs exercită efecte trofice și protectoare directe asupra neuronilor, astfel încât ambele acțiuni – vasculară și neuronală – sunt relevante pentru AVCI [19, p. 1373]. Mai multe studii au evidențiat efectele ischemiei cerebrale asupra expresiei VEGF și a receptorilor VEGF, în special în zona de graniță ischemică sau de penumbră. Această regiune, care înconjoară miezul infarctului, rămâne în continuare reperfuzabilă, iar rezultatul clinic din accidentul vascular cerebral este puternic influențat de soarta penumbrei.

VEGF-A este un mediator principal al angiogenezei cerebrale, care are valori sporite după AVCI la rozătoare și la oameni [217, p. 4529]. Angiogeneza creierului este un proces bine controlat, fiind reglat de factorii de creștere derivați neuroectodermici, care se leagă de receptorii tirozin kinazelor, exprimați pe celulele endoteliale [226, p. 762]. În creierul de șobolan, angiogeneza este completă în jurul zilei postnatale a 20-a. 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 [227, p. 1734]. Mitogenul celular endotelial de inducție în hipoxie, factorul de permeabilitate vasculară și VEGF par să joace un rol esențial în majoritatea acestor procese. VEGF se exprimă atunci când angiogeneza este mărită, ca și în neuroectodermul embrionic, în glioblastoame și în jurul infarctului. Însă se exprimă prin niveluri scăzute în absența angiogenezei, ca și în neuroectodermul adult. Totodată, inducerea angiogenezei prin factori de creștere (pro-angiogenă) ar putea fi o terapie rațională pentru pacienții cu AVCI [226, p. 762].

VEGF este important în morfogeneza ramificată. Datele prezentate de Du H., Li P. et al. susțin ideea că densitatea colateralelor și ramificația vasculară sunt strâns legate [225, p. 5]. Puține studii au analizat dacă VEGF endogen mediază creșterea colaterală. Se sugerează că VEGF care acționează prin VEGFR-1 mediază remodelarea colateralelor. Aceasta este în contrast cu rolul VEGFR-1 ca inhibitor al VEGF în timpul dezvoltării [225, p. 6]. Alte cercetări denotă că este dificil de măsurat semnalizarea VEGFR-1 din motivul activității sale slabe de kinază [228, p. 11040]. S-a constatat însă că expresia VEGF determină densitatea colaterală într-un al doilea țesut, iar nivelurile înalte de VEGF contribuie la formarea colateralelor în embrion.

În studiul clinic realizat de noi pe copiii cu AVCI s-a determinat un nivel de VEGF în faza acută a bolii mai înalt în lotul de studiu decât în cel de control, iar acest fapt este în concordanță cu rezultatele altor studii experimentale și clinice.

Neuroregenerarea este determinată de regenerescenta țesuturilor, celulelor sau produselor celulare [213, p. 378]. Astfel de mecanisme pot include generarea de noi neuroni, modificarea glii, axonilor, mielinei sau sinapselor. Numărul și diametrul colateralelor preexistente din țesuturile sănătoase și capacitatea lor de remodelare sunt determinanți critici ai severității leziunii ischemice ca urmare a obstrucției arteriale. Dacă procesele moleculare ce reglează remodelarea colaterală în ischemie încep să fie înțelese, apoi nu se știe încă nimic despre faptul când se formează colateralele native și mecanismele de semnalizare responsabile. Extinderea colaterală în ischemie necesită proliferarea celulelor endoteliale și murale, recrutarea leucocitelor și remodelarea matricei extracelulare. Dovezile științifice sugerează că factorii de creștere ai endoteliului vascular participă la aceste procese. Cu toate acestea, studiile de testare a VEGF exogen, care presupun că acesta poate mări dimensiunile colateralelor, s-au confruntat cu rezultate variate [214, p. 313]. Izoformele multiple ale VEGF, receptorii și căile intracelulare, la care se adaugă inaccesibilitatea circulației colaterale, fac dificilă determinarea unui efect direct asupra remodelării colateralelor. Majoritatea studiilor au administrat o singură formă de VEGF cu control limitat al concentrației acestuia, ceea ce a condus la neovascularizare defectuoasă, edem tisular și afectarea creșterii vaselor [214, p. 314].

Neurotrofinele activează diferite căi de semnalizare intracelulară, care exercită efecte neuroprotectoare [215, p. 15]. Factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF) este un neuroprotector semnificativ împotriva leziunilor cerebrale hipoxic-ischemice neonatale, *in vivo*. Acesta este un membru al familiei de neurotrofine a factorilor de creștere. Factorii neurotrofici se regăsesc oriunde, atât în creier, cât și la periferie [216, p. 388]. Studiul clinic realizat pe copiii cu AVCI a determinat nivelul BDNF în faza acută a bolii mai înalt în lotul de studiu decât în cel de control, ceea ce este în concordanță cu rezultatele altor cercetări experimentale și clinice.

Anticorpii antifosfolipidici (APA) reprezintă un marker al bolilor autoimune, pot activa celulele endoteliale, trombocitele și cascadele de coagulare și pot exista în AVCI. APA induce o stare proinflamatoare și procoagulantă în celulele endoteliale microvasculare ale creierului uman. Ischemia locală cauzată de trombii microvaselor deschide bariera hematoencefalică [257, p. e1103]. La pacienții cu AVCI, leucoadeziunea declanșată de APA și activarea complementului par să crească permeabilitatea barierei hematoencefalice. Un flux de autoanticorpi și citokine produse periferic ar putea duce apoi la neurotoxicitate. Eliberarea IL-6 este urmată de

deteriorarea celulelor neuronale și astrocite la pacienții cu AVCI, așa cum se întâmplă la subiecții cu boli autoimune [258, p. 278]. Concentrația serică a APA este mai mare în perioada acută a AVCI. În studiul clinic desfășurat de noi pe copiii cu AVCI am determinat nivelul APA în faza acută a bolii ca fiind mai înalt în lotul de studiu decât în cel de control, fapt ce este în concordanță cu rezultatele altor studii experimentale și clinice.

Cercetătorii McCann S.K., Cramond F. și alții au demonstrat că în urma AVCI crește nivelul de citokine ca rezultat al creșterii producției de celule inflamatorii, gliale și neuroni cu IL-1, IL-6, IL-10, a factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α) și a factorului de creștere transformator beta (TGF- β), cel mai studiat în cazul AVC [17, p. 399]. IL-1 β și TNF- α au fost asociate cu exacerbarea leziunilor în AVCI, totodată s-a constatat că IL-6, IL-10 și TGF- β sunt neuroprotectoare. Există unele dovezi științifice că IL-6 poate fi utilizat ca marker inflamator pentru AVCI [17, p. 400]. Astfel, potrivit acestor studii, concentrația serică a IL-6 este mai mare în AVCI acut. Cercetarea noastră realizată pe copiii cu AVCI a constatat nivelul IL-6 în faza acută a bolii mai înalt în lotul de studiu decât în cel de control. Aceste date sunt în concordanță cu rezultatele altor studii experimentale și clinice.

Cei mai importanți factori ce determină rezultatele pacienților cu AVCI acut sunt severitatea simptomelor neurologice, artera implicată, dimensiunea infarctului, dar și rezultatele imunologice ale biomarkerilor cercetați. În funcție de valorile biomarkerilor și de dimensiunile infarctului se poate evalua severitatea simptomelor neurologice. Cu cât simptomele AVCI la copil sunt mai severe, cu atât valorile biomarkerilor sunt mai sporite. Pacienții cu AVCI de gravitate ușoară au simptome clinice ușoare și valori ale proteinei S100B, VEGF, CNTF, IL-6 și APA mai scăzute. La acești pacienți, procesele de recuperare sunt satisfăcătoare, iar corelarea simptomelor clinice cu nivelurile biomarkerilor și cu dimensiunile infarctului ischemic au o valoare importantă. Astfel, dimensiunile țesutului cerebral afectat în urma ischemiei reprezintă un factor determinant al rezultatelor clinice și imunologice în AVCI.

În unele studii s-a stabilit că RMN este cea mai eficientă metodă pentru identificarea dimensiunii infarctului în stadiile incipiente și în cele tardive ale AVCI [6, p. 98]. Datele studiului de față denotă că infarctele care implică aproximativ 1/3 din teritoriul ACM (~ 100 ml) sau mai mare prezintă un grad sever al bolii, totodată și valori înalte ale biomarkerilor cercetați.

Pacienții cu AVCI cu focare ischemice de dimensiuni mari prezintă deficite neurologice severe, iar valorile biomarkerilor cercetați se exprimă prin modificări esențiale (figura 5.18). Acești pacienți au o probabilitate mare de rezultate neurologice și vitale slabe, cum ar fi decesul sau complicațiile neuromotorii și verbale, dacă nu sunt tratați adecvat.

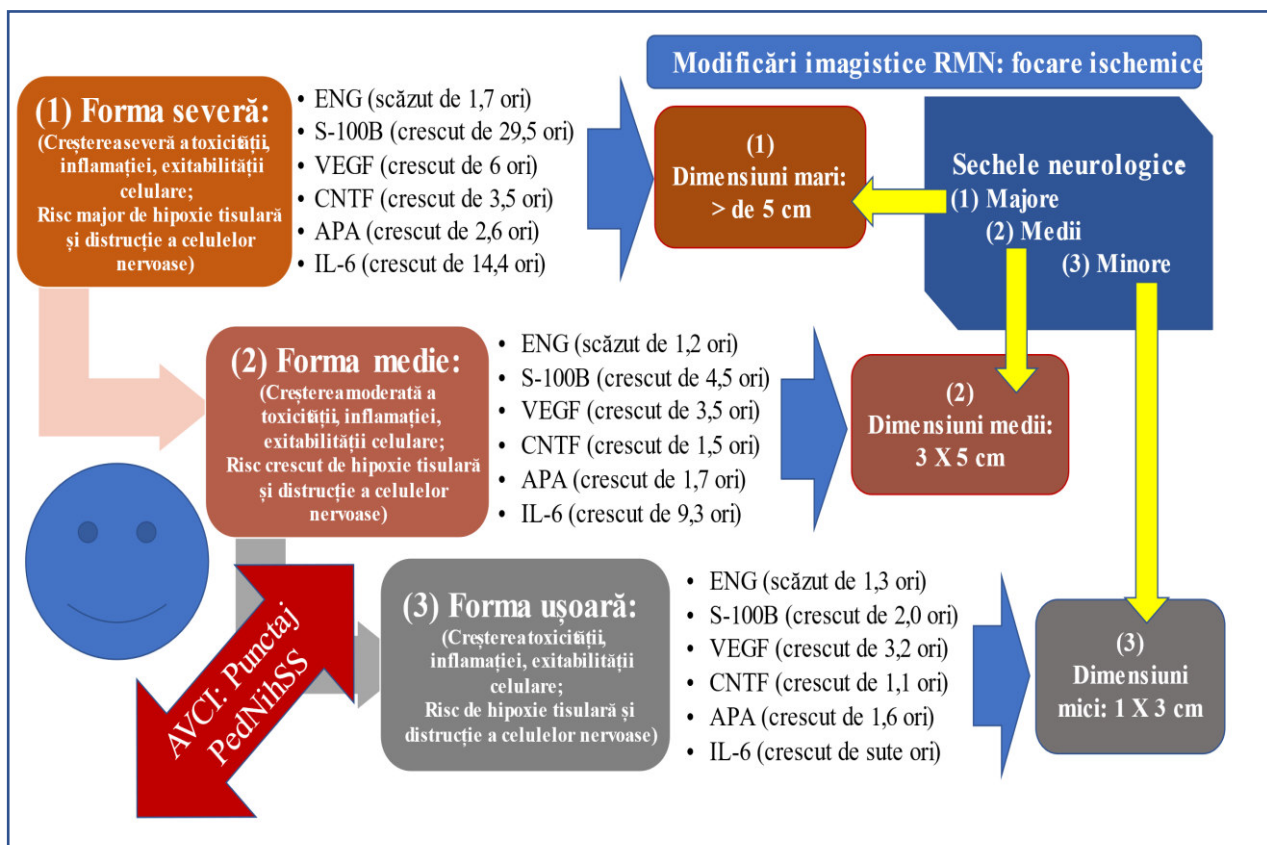


Fig. 5.18. Asocierile dintre forma clinică a AVCI, rata relativă de modificare a valorilor serice ale markerilor imunoenzimatici și modificările imagistice relevante

AVCI acut este o boală eterogenă, iar valorile crescute ale biomarkerilor cercetați prezintă rezultatele variate corelate cu severitatea focarului ischemic. Focarul ischemic poate fi identificat cu ajutorul RMN cerebrală, iar estimarea unor biomarkeri imunologici poate sugera date despre mecanismele și severitatea AVCI, fapt susținut puternic de rezultatele studiului nostru. Astfel, pacienții cu AVCI cu evoluție severă, cu simptome neurologice pronunțate, prezintă valori anormale, majorate semnificativ, ale markerilor S100B, VEGF, CNTF, IL-6 APA și valori scăzute ale CD105, în timp ce în AVCI de grad ușor și de grad mediu aceste valori variază, fiind ușor sau mediu anormal crescute. Deși scopul principal în studiul biomarkerilor AVCI este aprecierea gradului de corelație cu severitatea bolii, cu dimensiunile și topografia focarului ischemic cerebral depistat pe imaginile RMN, este nevoie să cercetăm în continuare implicarea acestor markeri în determinarea corectitudinii tratamentului pentru ameliorarea rezultatelor neurologice timpurii și a celor la distanță.

Aplicarea testelor cu endoglină, S100B, APA, IL-6, CNTF și VEGF facilitează în mare măsură corectitudinea diagnosticului, determinarea gradului de severitate a bolii și predicția rezultatelor neurologice la distanță. Probabilitatea depistării problemelor neurologice se mărește

odată cu creșterea excesivă a valorilor unor parametri și cu scăderea altora, ceea ce presupune efectuarea corecțiilor terapeutice cât mai devreme posibil la toți pacienții la care se presupune un AVCI.

5.3. Determinarea riscului apariției accidentului vascular cerebral ischemic în funcție de vârsta copilului

Determinarea riscului de apariție a unui AVCI la copil este un lucru important din considerentele posibilelor sechele neurologice pe termen lung ale acestei boli. Este important să fie elucidată toți factorii de risc ce intervin la diferite vârste ale copilului pentru a iniția profilaxia bolii.

Cu acest scop, în studiu au fost incluse 153 de gravide cu date ecografice suspecte, care s-au adresat pentru un consult medico-genetic la indicațiile medicilor obstetricieni-ginecologi și ale celor de familie, conform *Programului unic al asigurării obligatorii de asistență medicală*. Vârsta femeilor din grupul de risc incluse în studiu a fost între 17 și 44 de ani (media $27 \pm 4,31$ ani). Termenul sarcinii la momentul adresării la specialistul-genetician a fost între 20 și 38 de săptămâni amenoree (media $34 \pm 4,32$ s.a.).

Atragem atenția asupra faptului că în familiile și cuplurile practic sănătoase, gradul de risc genetic este de 3-5% [277, p. 84]. Oricine poate intra accidental în categoria cu risc genetic sporit sau de naștere a unor copii cu AVCI, iar implicarea unui specialist și respectarea indicațiilor acestuia de către femeia însărcinată necesită efectuarea investigațiilor prenatale.

În cadrul consultului medico-genetic au fost evaluate datele ecografice ale gravidelor, dar au fost luate în considerare și alte investigații, inclusiv teste genetice. Semnele indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI perinatal depistate la gravidele examinate, precum: zone hiperecogene în parenchimul cerebral, formațiuni chistice în zona periventriculară, formațiuni chistice în plexul coroid, focare cerebrale nespecificate, posibil ischemice, oligoamnios, polihidramnios, retard de dezvoltare fetal, prezentație pelviană, duplex, reducerea activității motorii a fătului, micșorarea dimensiunii placentei, reflectă necesitatea luării în evidență a acestor gravide și evaluarea sarcinii pentru a preveni posibilele probleme la copil. Gradul de prezență a suferințelor fetale este redat în figura 5.19.

Astfel, unele dintre cele mai severe probleme la făt sunt reducerea activității motorii fetale, prezența formațiunilor chistice în plexul coroid, prezentația pelviană, polihidramniosul, dar sunt și alte semne sugestive, care s-au întâlnit mai rar.



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

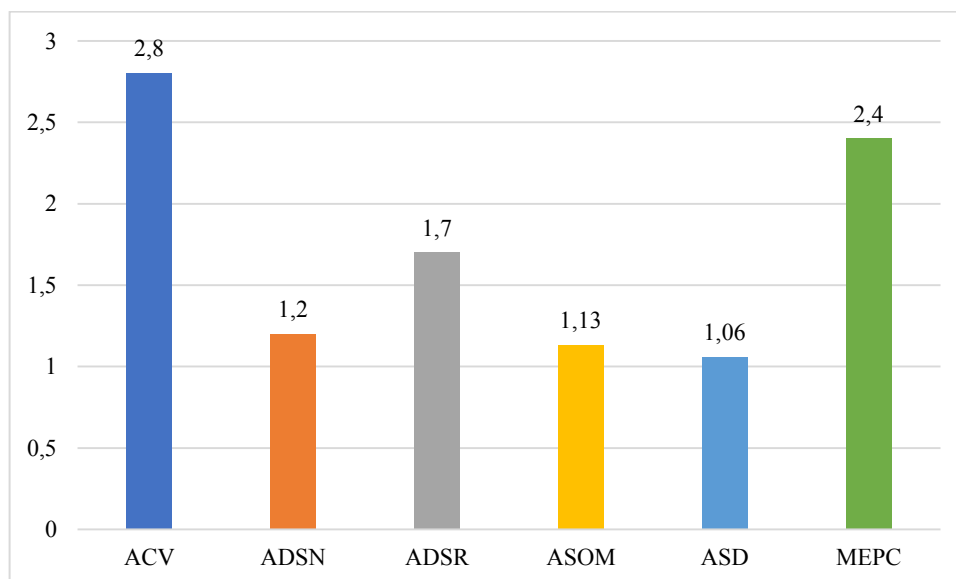
Fig. 5.19. Gradul de prezență a unor probleme în sarcină, sugestive pentru suferința fetală cu risc de AVCI perinatal (%)

Astfel, depistarea la timp a unor semne indirecte sugestive pentru o suferință fetală la examenul ultrasonografic al sarcinii permite efectuarea măsurilor de profilaxie a patologiei fătului, inclusiv AVCIN.

Markerii ecografici reprezentați de prezența formațiunilor chistice în zona periventriculară, în plexul coroid și în focare cerebrale nespecificate, sunt posibilele semne ce denotă o posibilă problemă ischemică, în cazul nostru depistate în 45 (29,4%) de cazuri. Toate celelalte semne sugestive pentru o eventuală suferință ce poate determina o ischemie cerebrală de asemenea sunt importante.

Diagnosticarea semnelor indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI perinatal a prezentat indicații directe pentru aplicarea metodelor de profilaxie secundară în sarcinile cu risc sporit. Aceste măsuri profilactice au inclus aprecierea nivelului biochimic al alfa-fetoproteinei serice în sarcină la gravidele cu termenul ce nu depășea 20-21 s.a.

La unii feteși, prin examinările prenatale au fost diagnosticate patologii malformative, printre care: anomalii de dezvoltare în sistemul cardiovascular (2,8%), anomalii de dezvoltare a sistemului nervos central (1,2%), urmate de anomalii de dezvoltare în sistemul renal (1,7%), ale sistemului osteomuscular (1,13%), ale sistemului digestiv (1,06%), iar markerii ecografici pentru patologii cromozomiale au fost diagnosticați în 2,4% cazuri (figura 5.20). Femeile gravide fără careva anomalii ecografice au constituit 89,71%.



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

Fig. 5.20. **Patologiile malformative la feteșii cu risc pentru AVCI**

Amniocenteza la termenul de 16-18 s.a. a fost indicată gravidelor din grupul cu risc genetic sporit pentru anomalii cromozomiale și a fost efectuată la 38 de gravide, asemenea anomalii fiind depistate în patru cazuri.

Ultrasonografia (USG) fetală se folosește pe larg până la 22 de săptămâni amenoree (s.a.) și după 30 de săptămâni de sarcină pentru diagnosticarea semnelor ecografice care pot indica o suferință fetală.

După 22 s.a. nu este posibilă întreruperea sarcinii în caz de depistare a malformațiilor de dezvoltare, însă cunoașterea patologiilor fetale corijabile permite acordarea la timp a unui suport medical.

Astfel, semnele indirecte ale suferinței fetale sugestive pentru riscul unui AVCI fetal sunt următoarele: formațiuni chistice în zona periventriculară, în plexul coroid, focare de hemoragie-ischemie, oligoamnios, polihidramnios, retard fetal de tip simetric, prezentație pelviană, duplex, triplex, reducerea activității motorii a fătului, micșorarea evidentă a dimensiunilor placentei [303, p. 322].

În figura 5.21 sunt prezentate unele modificări ecografice care pot fi sugestive pentru un AVCI fetal la un făt diagnosticat cu o formațiune chistică de tipul unui chist al cavum velum interpositum.



Fig. 5.21. USG la făt cu vârsta gestațională de 31 s.a. Posterior de corpul calos pe partea stângă, median de coarnele laterale posterioare de aceeași parte se vizualizează o formațiune chistică bine delimitată, nevascularizată, cu dimensiuni de 17×11 mm, sugestivă pentru chist al cavum velum interpositum

În funcție de tipul patologiilor fetale, examenul ecografic reprezintă una dintre cele mai eficiente metode de diagnostic prenatal neinvaziv. Un rol important al examenului ecografic este vizualizarea unor anomalități ce pot sugera prezența unor patologii fetale, inclusiv AVCI la făt.

Printre acestea putem menționa chisturile bilaterale în plexurile coroide, cu zone de hemoragie internă, și chistul porencefalic primar, localizat în plexul coroid cu penetrare în zona periventriculară, cu prezența heterotopiei periventriculare (figurile 5.22, 5.23).

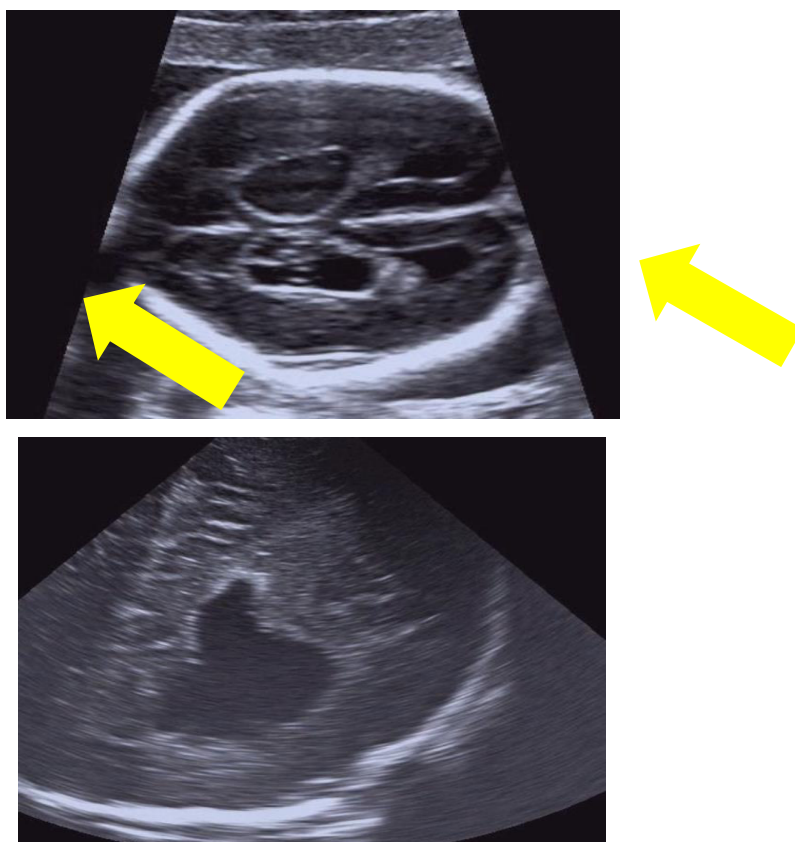


Fig. 5.22. USG fetală (20 s.a.). Chisturi bilaterale în plexurile coroide

Fig. 5.23. USG fetală (28 s.a.). Chist porencefalic

Efectuarea USG după 18 săptămâni gestaționale, când majoritatea organelor sunt formate, crește gradul de informativitate a acestui examen, putând fi determinate defectele anatomice fetale, dar și unele patologii, inclusiv AVCI la făt. Aceasta se realizează în mod efectiv în săptămânile 20-21, cu limite între 20 și 24 de săptămâni. La acest moment, fătul este complet dezvoltat și este posibilă evaluarea lui în totalitate.

Perioada în care se realizează ecografia de trimestrul al doilea este optimă pentru analiza morfologică a organelor fetale [315, p. 307].

Estimarea ecografică a vârstei gestaționale în trimestrul al doilea de sarcină comportă o eroare între 7 și 14 zile, în funcție de parametrii utilizați. Estimarea greutății fetale se face cu o eroare de +/-10% datorită condițiilor de măsurare și datorită prelucrării informațiilor de către

programul ecografului. Sexul copilului este depistat cu precizie cu ocazia ecografiei de trimestrul II.

Ecografia din această perioadă poate depista o serie de malformații fetale care pot majora riscul de a avea un făt cu o afecțiune genetică.

Conform celui mai mare studiu european, *Eurofetus*, realizat în 61 de centre de diagnostic prenatal, anomaliile cardiace minore sunt diagnosticate în proporție de 20,8%, cele majore în proporție de 38,8%, anomaliile urinare – 88,5%, cele ale sistemului nervos central – 88,3% [304, p. 308].

În general, rata de detecție a anomaliilor fetale majore nu depășește 75%, iar a celor minore – 45%. Nu este exclusă apariția altor anomalii, evidențiate după vârsta gestațională la care s-a realizat ecografia.

Depistarea anomaliilor incompatibile cu o viață normală a copilului permite întreruperea terapeutică a sarcinii (până în săptămâna a 21-a și 6 zile).

Studiile efectuate de Timor E. și Platt L. arată că diagnosticul prenatal a redus cu până la 35% numărul de copii care se nasc cu handicapuri majore, dar nu a redus deloc mortalitatea și morbiditatea perinatală [305, p. 571].

Sinteza datelor obținute în cercetare ne-a permis să utilizăm și să adaptăm, la condițiile noastre de activitate, algoritmul de profilaxie și de diagnostic genetic al femeilor însărcinate din grupul cu risc de AVCI perinatal (figura 5.24).

Etaplele algoritmului prezentat au facilitat conduita gravidelor din grupul de risc care s-au adresat pentru consultul medico-genetic.

Femeile însărcinate incluse în studiu au fost informate, consiliate și investigate în scopul diagnosticării patologiilor fetale grave începând cu cele mai timpurii perioade de dezvoltare ontogenetică.

În cadrul consilierii medico-genetice s-a atras atenția femeilor asupra măsurilor de profilaxie întreprinse înainte de concepere și în primul trimestru de sarcină, care sunt necesare pentru prevenirea apariției patologiilor cu afectarea SNC.

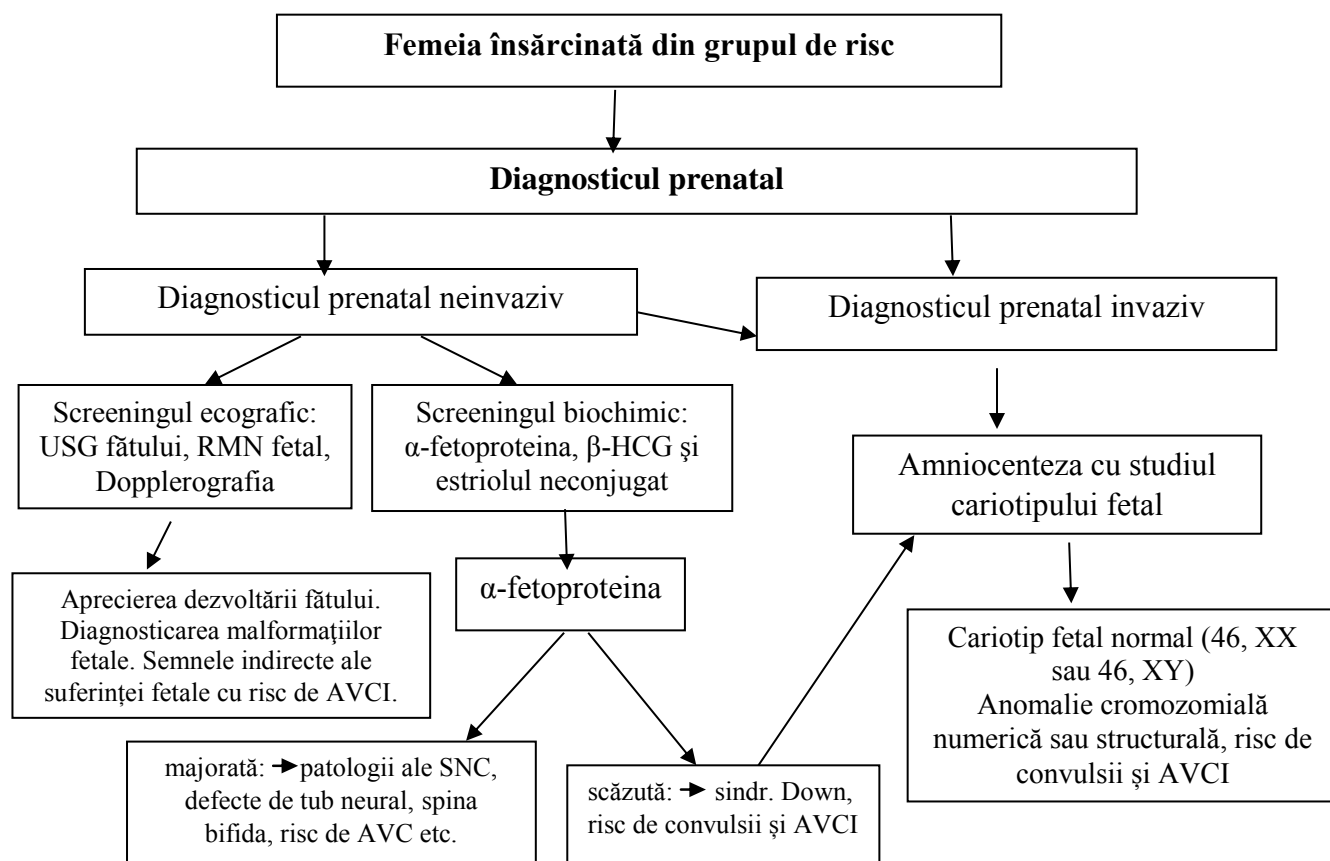


Fig. 5.24. Algoritm de diagnostic prenatal pentru patologii fetale (adaptare după Baranov V., Ailamazean E. [294, p. 142])

Importanța consilierii familiilor cu risc de AVCI reiese, în primul rând, dintr-o necesitate practică. Marea majoritate a membrilor familiei (îndeosebi mamele) cu copii care au suportat AVCI doresc să știe dacă la copiii lor AVCI se va repeta sau dacă AVCI poate să apară la alți copii și membri ai familiei. Există anumiți factori genetici care pot fi sugestivi pentru recurența AVCI la copii și semnifică apariția acestei boli la alți membri ai familiei, după cum arată cercetările din acest domeniu [306, p. 37]. În acest sens, pentru a determina riscul AVCI în familie, este relevant să se amelioreze măsurile de profilaxie a antecedentelor sugestive pentru un AVCI prin examinări clinico-genetice repetate, de laborator, precum și imunologice ale membrilor din familiile cu copii care au prezentat AVCI. Aceste măsuri de prevenire pot fi eficiente doar în cadrul parteneriatului dintre medici, psihologi și pedagogi. Una dintre măsurile de ameliorare este preîntâmpinarea anticipată a nașterii copiilor cu AVCI perinatal din grupul persoanelor cu risc înalt sau din grupul celor cu risc stabilit. În grupul cu risc înalt intră femeile însărcinate cu tulburări de coagulare, cu unele boli genetice, femeile cu vârsta de peste 35 de ani, membrii familiilor cu căsătorii consangvine sau în care s-au născut copii cu AVCI etc. Toate aceste resurse de prevenire primară au menirea de a reduce incidența nașterii copiilor cu AVCI.

Conform datelor din literatura de specialitate, AVCI perinatal este cea mai frecventă formă de infarct cerebral la copii, având o incidență de la 1/2800 până la 1/5000 nașteri vii. Una dintre principalele cauze ale AVCI perinatal este embolul cerebral, care provine de la placentă prin foramenul oval. Majoritatea factorilor de risc la nou-născut sunt legați de patologia vasculoplacentară și cea traumatică (leziuni la arterele cervicocerebrale, care duc la tromb/embolus în timpul procesului de naștere) [70, p. 16]. Autorii unui studiu presupun că inflamația materno-fetală conduce la o vasculită care afectează selectiv arborele carotidian și provoacă o tromboză focală și un AVC ulterior. Conform rezultatelor preclinice obținute, combinația dintre stresul protrombotic și arterita intracraniană selectivă, ce rezultă din activarea imună a mamelor gestante, în final pare să joace un rol în patofiziologia AVCI uman [184, p. 7].

Diagnosticul unui AVCI prenatal este dificil după nașterea copilului. În perioada de nou-născut, acesta poate fi confirmat cu ușurință prin examenul ecoencefalografic și RMN cerebrală efectuate timpuriu. RMN are un rol-cheie în diagnosticarea AVCI cerebral neonatal, dar și o valoare importantă de prognostic privind rezultatul neurodezvoltării copilului. Majoritatea copiilor care au suportat AVCI perinatal prezintă în continuare sechele neurologice: paralizie cerebrală, epilepsie, probleme cognitive sau comportamentale [70, p. 17].

În opinia cercetătorilor Kirton A. și deVeber G., apariția AVCI perinatal este caracterizată de influența diferitor factori endo- și exogeni, iar perioada intrauterină corespunde perioadelor critice ale organogenezei [44, p. 3267]. Dezvoltarea ischemiei cerebrale la fetești este influențată direct de anumiți factori teratogeni pe parcursul perioadelor timpurii ale ontogenezei, generând apariția modificărilor SNC la făt. Este cunoscut faptul că dezvoltarea intrauterină a fătului parcurge mai multe etape, iar apariția schimbărilor la nivel de SNC include nu doar perioadele critice ale organogenezei, ci și morfogeneza propriu-zisă. Prin *morfogeneză* subînțelegem realizarea programului genetic în plan tridimensional și în timp, influențată de diverși factori interni și de mediu [277, p. 82]. Realizarea programului morfogenetic are loc pe parcursul diferitor perioade ontogenetice și include toate etapele caracteristice, de la concepere până la moarte.

Ajutorul și asistența medico-genetică acordate cât mai devreme posibil, în special diagnosticul prenatal, este necesar să devină prioritare în multitudinea de resurse de profilaxie a maladiilor genetice. Diagnosticul prenatal pentru patologii fetale se realizează la nivel populațional prin teste de screening biochimic și ecografic, precum și prin tehnologii de diagnostic citogenetic prenatal. Dintre metodele de diagnostic prenatal, cea mai informativă în vederea diagnosticării AVCIP este ultrasonografia fetală. Screeningul prenatal neinvaziv prin examen ecografic determină exact termenul sarcinii, apreciază dezvoltarea fetală, corelând datele acestuia în mai multe etape de examinare. Atunci când la făt diagnosticăm chisturi în plexul coroid, ventriculomegalie, focare ischemice intracerebrale, trebuie să

presupunem un AVCI fetal. Perioada informativă de vizualizare a acestor modificări ultrasonografice este 20-21 de săptămâni de gestație și după 30-32 de săptămâni de gestație.

În calitate de metode neinvazive de profilaxie a afecțiunilor neurologice, menționăm și screeningul biochimic (triplu test), care presupune examinarea nivelului alfa-fetoproteinei, gonadotropinei corionice și estriolului neconjugat, cel mai frecvent în săptămânile a 15-a – a 17-a de sarcină. Screeningul prenatal biochimic are însă anumite limitări și un specific de utilizare: a) nu poate stabili un diagnostic cert; b) nu poate determina toate cazurile de AVCIP; c) evidențiază un grup de gravide la care riscul de dezvoltare a patologiilor fetale este mai mare. Pentru diagnosticarea AVCI fetal, screeningul biochimic este mai puțin utilizat în comparație cu indicarea acestuia pentru depistarea patologiilor malformative fetale.

Dintre metodele invazive de diagnostic prenatal poate fi indicată amniocenteza, cu studiul cariotipului fetal în săptămânile a 16-a – a 19-a de sarcină. Cunoașterea și efectuarea testărilor prenatale în trimestrele I și II de sarcină trebuie să devină prioritare [307, p. S37]. Aceasta se explică prin faptul că în orice familie sau cuplu sănătos gradul de risc este de 3-5%. Oricine poate intra accidental în categoria de risc înalt, iar implicarea unui specialist și respectarea indicațiilor acestuia de către femeia însărcinată justifică necesitatea efectuării testelor prenatale [308, p. 8].

Evident că din totalitatea măsurilor de profilaxie a AVCI fetal merită a fi evidențiată ultrasonografia fetală. Deși AVCI este o afecțiune bine cunoscută și pe larg studiată, inclusiv în țara noastră, posibilitățile de diagnostic prenatal neinvaziv, în anumite situații, sunt limitate. Aceasta este într-o corelare directă cu gradul de informare a familiei privind existența AVCIP, perioada de efectuare a testelor screening și evaluarea corectă a rezultatelor examinărilor. S-a demonstrat că ecografia fătului efectuată la termenul de 11-13 s.a. este informativă și în diagnosticarea unor markeri ecografici specifici pentru patologia malformativă fetală. Îngroșarea pliului nucal, depistarea defectelor de tub neural, spina bifida sunt doar unele semne ecografice care pot indica patologii fetale grave.

Esența și valoarea diagnosticului prenatal sunt determinate în special de informația cu privire la manifestările fenotipice la fetuși și la evitarea nașterii copiilor cu patologii fetale. Diagnosticul prenatal, în ansamblul său, include teste de screening neinvaziv, precum triplu test și ecografia fetală, și metode de diagnostic invaziv, ca amniocenteza și biopsia vilozităților coriale. Diagnosticul patologiilor fetale trebuie efectuat în perioada prenatală. În situațiile în care este diagnosticată o malformație fetală gravă incompatibilă cu viața, avortul terapeutic poate fi o opțiune, îndreptățită juridic, dar controversată din punct de vedere etico-moral [308, p. 8]. Aceste aspecte sunt analizate din toate punctele de vedere, luându-se în considerare prognosticul vital, calitatea vieții. În unele cazuri, când la făt sunt diagnosticate patologii grave incompatibile cu viața, avortul terapeutic poate și trebuie să devină o soluție salvatoare, deoarece mai important este să trăiești, dar să trăiești sănătos. Decizia de a păstra sau

de a nu păstra sarcina revine cuplului, părinților și/sau viitoarei mame. Metodele de diagnostic prenatal sunt considerate niște teste sigure aplicate pe larg, iar specialistul, medicul-neurogenetician, în cadrul consilierii medico-genetice, informează clar, corect și complet despre rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații. Autorii Zhong X., Hahn S. menționează în lucrarea lor că screeningul prenatal oferă posibilitatea diagnosticării la timp a afecțiunilor fetale grave la termene timpurii de sarcină [309, p. 314].

Metodele utilizate în diagnosticul prenatal al AVCI fetal sunt divizate în *indirecte*, când obiectul de studiu este gravida, și *directe*, când obiectul de studiu este nemijlocit produsul de concepție. Metodele directe se împart, la rândul lor, în *neinvazive* și *invazive*. Metodele indirecte cuprind investigațiile gravidei: bacteriologice, imunologice, biochimice (markerii serici). La metodele directe se atribuie USG fătului, cu detectarea markerilor ecografici, care permite diagnosticarea a 80-98% din defectele anatomice fetale.

Ecografia fetală se efectuează în centrele perinatologice de nivelele II și III. Acest examen apreciază dimensiunile și morfologia fătului, aspectul placentei și al cordonului ombilical, cantitatea de lichid amniotic. Conform autorilor Boukydis C.F. și Treadwell M.C., efectuarea USG la un termen mic de sarcină are o utilitate redusă în depistarea anomaliilor congenitale din cauza dezvoltării mai târzii a unor sisteme de organe, astfel o serie de malformații rămân nedetectate [310, p. 724].

Diagnosticul ecografic se efectuează în trei etape, în corespundere cu perioadele vulnerabile în dezvoltarea antenatală a fătului.

Etapa I presupune examenul ecografic în primul trimestru de sarcină, deoarece 80% din avorturile spontane pot fi prevenite, iar, determinându-se viabilitatea embrionului, întreruperea oportună a sarcinii poate evita hemoragiile și alte complicații. Examenul USG în trimestrul I de sarcină nu poate fi o metodă de depistare a AVCI, fiind folosit pentru profilaxia complicațiilor legate de oprirea în evoluție a embrionului și pentru determinarea vârstei sarcinii cu scopul depistării dereglărilor de dezvoltare și organizare a screeningului factorilor sangvini materni. Până la 12 săptămâni se poate depista o anomalie severă – anencefalia.

În trimestrul I (11-13⁺⁶ s.a.) examenul ecografic stabilește vârsta sarcinii și determină viabilitatea embrionului, pune în evidență markerii ecografici caracteristici pentru malformații congenitale, examinând în mod obligatoriu translucența nucală, oasele nazale și ductul venos. Ductul venos este un vas de sânge care funcționează numai în viața intrauterină, în interiorul ficatului, permițând trecerea sângelui oxigenat care vine de la placentă direct către inimă și, de aici, către creierul fătului. Peretele acestui vas este extrem de reactiv la diferiți stimuli, îngustând sau lărgind dimensiunile vasului și reglând cantitatea de sânge ce îl traversează, în funcție de necesitățile organismului fetal. Acest flux de sânge depinde de hemodinamica sângelui în ficat. Ductul venos se identifică prin

Doppler color, la nivelul originii sale din vena ombilicală, unghiul de înclinare fiind de 30°. Inversiunea fluxului prin acest vas în timpul contracției atriale sau unda "α" patologică se definește ca duct venos patologic.

Conform recomandărilor Asociației Mondiale de Medicină Perinatală, translučența nucală (grosimea maximă a translučenței subcutanate dintre piele și țesutul moale al coloanei cervicale) apare ca un edem al pielii, nu trebuie să depășească 2,6 mm la 11-14 săptămâni de sarcină și trebuie măsurată de cel puțin trei ori [305, p. 572]. Aceasta poate fi determinată atât transvaginal, cât și abdominal. Acest marker semnalizează anomalii cromozomiale diverse, trisomii sau anomalii ale cromozomilor sexuali, alte patologii fetale, în special cardiace, dar și riscul pentru AVCIP. Translučența nucală combinată cu markerii serici materni constituie un instrument de screening excelent pentru detectarea patologiilor fetale cu rata de detecție de 87%, rezultatele fals-pozitive fiind de 5%. Markerii ecografici pentru patologia malformativă fetală sunt: mărirea translučenței nucleare >2,6 mm; lipsa sau hipoplazia oaselor nazale; patologia ductului venos. Astfel, translučența nucală $\geq 2,6$ mm poate fi considerată o indicație pentru ecocardiografia fetală.

Studiile europene au demonstrat că translučența nucală poate fi un bun test de screening pentru malformațiile cardiace majore fetale, cu o sensibilitate de peste 50% [305, p. 573].

Etapa II (18-21 de săptămâni) – în această etapă se efectuează screeningul ecografic primar al malformațiilor congenitale. Deocamdată, de acest examen beneficiază gravidele din grupul de risc, însă anomalii congenitale pot exista și la gravidele care nu fac parte din grupul dat. Ar fi necesar de efectuat acest examen tuturor gravidelor.

Etapa III – se examinează gravidele din grupul de risc depistate în etapa a II-a. Diagnosticul se efectuează în centrele specializate. La această etapă se efectuează proceduri invazive.

Pentru realizarea unui diagnostic corect de AVCI fetal, trebuie culese următoarele date anamnestice referitoare la naștere: vârsta gestațională – importantă pentru aprecierea corectă a dezvoltării antropometrice a fătului; durata travaliului – travaliul prelungit poate provoca suferință fetală, cu apariția ulterioară a fenomenelor neurologice; prezentația – prezentațiile distocice (pelviană, transversală) pot produce suferință fetală când nașterea este naturală; anomaliile cordonului ombilical sau ale placentei pot fi asociate cu un retard de creștere intrauterină printr-o suferință fetală cronică; datele morfometrice (tală, greutatea, perimetrul cranian, perimetrul toracic) sunt esențiale pentru urmărirea în dinamică a dezvoltării.

Potrivit unor autori, testarea Doppler este o altă metodă de evaluare a stării de sănătate a fătului care poate indica un risc pentru AVCIP. Se efectuează examenul Doppler al arterei uterine și al arterei ombilicale, unde ca indice ne servește indexul de rezistență, indexul pulsativ și indexul sistolo-diastolic. Suferința fetală se apreciază după stadiu, și anume: stadiul IA, IB, stadiul II și stadiul III. Testarea

Doppler se realizează în continuarea ecografiei standard – la oricare din cele trei examinări ecografice din timpul sarcinii (trimestrele I, II și III) – și are rolul de a măsura fluxul sangvin în anumite organe ale fătului (creier, ficat, cord, cordonul ombilical). În același timp, pe lângă evaluarea funcțională fetală prin examinările Doppler ale fluxurilor sangvine fetale, procedura permite și un screening al tulburărilor hipertensive maternelor din ultimul trimestru prin analiza fluxurilor arterelor uterine, permițând astfel selectarea gravidelor cu risc de eclampsie, care beneficiază de o urmărire prenatală diferențiată. Ecocardiografia fetală are ca scop examinarea unor patologii fetale care decurg cu anomalii ale cordului. Se efectuează la vârsta gestațională de 18-23 de săptămâni. Drept indicații servesc malformațiile congenitale ale cordului unuia dintre părinți și examenul ultrasonografic de rutină.

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) reprezintă o metodă neiradiantă și neinvazivă, care utilizează un câmp magnetic puternic pentru realizarea de imagini multiplanare ale corpului uman. RMN este efectuată la mamă, dar se concentrează asupra fătului [305, p. 573].

Evaluarea rezultatelor examinărilor ultrasonografice ale gravidelor în cadrul consultului medico-genetic reprezintă o metodă de predicție a AVCI perinatal. Ecografia de trimestru unu identifică în special sarcinile multiple și riscul de malformații cromozomiale prin măsurarea translucenței nucale și a altor markeri ecografici: os nazal, duct venos, regurgitație tricuspidă, frecvență cardiacă, ceea ce reprezintă un risc sporit pentru AVCI fetale. Ecografia de trimestru doi și trei permite diagnosticarea predictivă a unor semne indirecte ale suferinței fetale, care prezintă risc de AVCIP, precum: zone hiperecogene în parenchimul cerebral, formațiuni chistice în zona periventriculară, formațiuni chistice în plexul coroid, focare de hemoragie-ischemie, oligoamnios, reducerea activității motorii a fătului, micșorarea dimensiunii placentei etc. În acest context, screeningul prenatal trebuie efectuat la toate gravidele din grupul de risc pentru AVCI. Astfel, ecografia fătului poate fi considerată o metodă de elecție în vizualizarea anormalităților creierului. În cazuri particulare se recomandă RMN fetală.

5.4. Estimarea prin metode matematice a unor factori predictivi pentru sechele neurologice și elaborarea algoritmilor de conduită în accidentului vascular cerebral ischemic la copii

Descrierea regresiei logistice

În scopul elaborării unui algoritm de prognostic al maladiei în funcție de nivelurile de biomarkeri în sânge, a fost efectuată analiza prin regresie logistică, în care au fost incluși următorii biomarkeri: VEGF în perioada acută, VEGF la șase luni de la debutul bolii, proteina S100B în perioada acută și proteina S100B la distanță (tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. **Analiza prin regresie logistică a riscului consecințelor neurologice după AVCI la copii**

Variabila	Coeficientul (β)	ES	Criteriul Wald (χ^2)	P
Constanta	2,061	0,100	20,567	0,000
VEGF în perioada acută	-0,001	0,000	-2,265	0,026
VEGF la 6 luni distanță după AVCI	-0,001	0,001	-1,488	0,141
Proteina S100B în perioada acută	0,114	0,109	1,043	0,300
Proteina S100B 6 luni distanță după AVCI	-0,834	0,350	-2,381	0,020

Deoarece semnificația statistică a biomarkerilor VEGF la distanță și a proteinei S100B în perioada acută este mai mică decât 0,05, acestea au fost excluse din analiză și în consecință a fost obținut un model relevant (tabelul 5.2).

Tabelul 5.2. **Model de analiză statistică a riscului consecințelor neurologice după AVCI la copil**

Modelul	R	R ²	R ² corectat	Eroarea standard
1	0,681 ^a	0,464	0,450	0,355

Efectuând analiza de variație ANOVA, obținem o serie de indicatori relevanți (tabelul 5.3).

Tabelul 5.3. **Analiza de variație ANOVA a riscului consecințelor neurologice în AVCI la copil**

Modelul	Suma pătratelor	Grade de libertate	Pătratul mediu	F	P	
1	Regresie	8,497	2	4,248	33,731	0,000
	Rest	9,824	78	0,126		
	Total	18,321	80			

Prin urmare, în calitate de predictorii avem constanta, proteina S100B la distanța de șase luni după boală și VEGF în perioada acută.

Relansând analiza prin metoda regresiei logice, obținem următoarele valori, care pot fi incluse în ecuația de prognostic al sechelelor neurologice la copilul cu AVCI (tabelul 5.4).

Tabelul 5.4. **Model de analiză prin regresie logistică a riscului sechelelor neurologice la copilul cu AVCI**

Variabila	Coeficientul (β)	ES	Criteriul Wald (χ^2)	P
Constanta	1,921	0,087	22,109	0,000
VEGF în perioada acută	-0,001	0,000	-6,402	0,000
Proteina S100B la distanța de 6 luni post-AVCI	-0,615	0,298	-2,063	0,042

Rezultatul analizei regresiei logice este calcularea coeficienților b din ecuația:

$$y = b_0 + \dots + b_i X_i, \quad (2)$$

unde X_1, \dots, X_i sunt variabile de prognostic independente.

Valoarea y din ecuația regresiei este logaritmul natural al raportului șanselor pentru evenimentul studiat. Probabilitatea evenimentului pentru fiecare subiect al studiului poate fi

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y}, \quad (3)$$

unde e este constantă matematică = 2,72.

Exemplu. În cazul prezenței tuturor variabilelor de prognostic pozitive, obținem următoarea ecuație:

$$Y = 1,921 + (-0,001 \times 1) + (-0,615 \times 1) = 1,305$$

$$P = \frac{2,72^{1,305}}{1 + 2,72^{1,305}} = 0,787$$

Probabilitatea dezvoltării sechelelor neurologice după AVCI la copilul la care sunt prezenți ambii factori de risc este egală cu 0,787 sau cu 78,7%. **Concluzie:** riscul pentru consecințe neurologice = 78,7%.

Copilul care are prezentă numai proteina VEGF în perioada acută a bolii, are probabilitatea de a face sechele neurologice după AVCI în 65,9%, iar în cazul prezenței doar a proteinei S100B la șase luni după un AVCI, probabilitatea de dezvoltare a sechelelor neurologice va fi de 56,7%. Astfel, modelarea matematică și analiza regresiei logistice prin metode speciale permite calcularea riscului apariției consecințelor neurologice după AVCI și al prognosticului independent.

În scopul aprecierii informativității unor metode privitor la markerii serici în aprecierea diagnosticului de ictus cerebral, am efectuat analiza curbelor ROC. În cadrul acestei analize se apreciază sensibilitatea și specificitatea metodei.

Sensibilitatea reprezintă abilitatea unui test de a detecta subiecții pozitivi dintr-o populație, probabilitatea de a avea un test pozitiv (anormal) atunci când subiecții prezintă afecțiunea investigată. Specificitatea reprezintă abilitatea unui test de a depista valorile negative dintr-o populație, probabilitatea de a avea un test negativ sau normal când subiecții nu prezintă afecțiunea. Analizând aria de sub curbă (AUC), au fost obținute rezultatele (tabelul 5.5):

Tabelul 5.5. **Rezultatele analizei ROC**

	AUC	ES	ÎI 95%
VEGF (acut)	1,000	0,000	1,000-1,000
VEGF (la 6 luni de la debutul AVCI)	0,995	0,004	0,987-1,000
IL-6 (acut)	0,997	0,003	0,990-1,000
CNTF (acut)	0,990	0,008	0,974-1,000
Proteina S100B (acut)	0,982	0,011	0,959-1,000
Proteina S100B (la 6 luni de la debutul AVCI)	0,914	0,032	0,851-0,977
APA (acut)	0,969	0,018	0,934-1,000
Endoglina, ng/ml *	0,030	0,017	0,000-0,063

Notă. * – valori mai mici ale testului indică prezența patologiei.

Valorile AUC sugerează că toți markerii studiați ar putea fi folosiți în stabilirea diagnosticului de AVCI (figura 5.25).

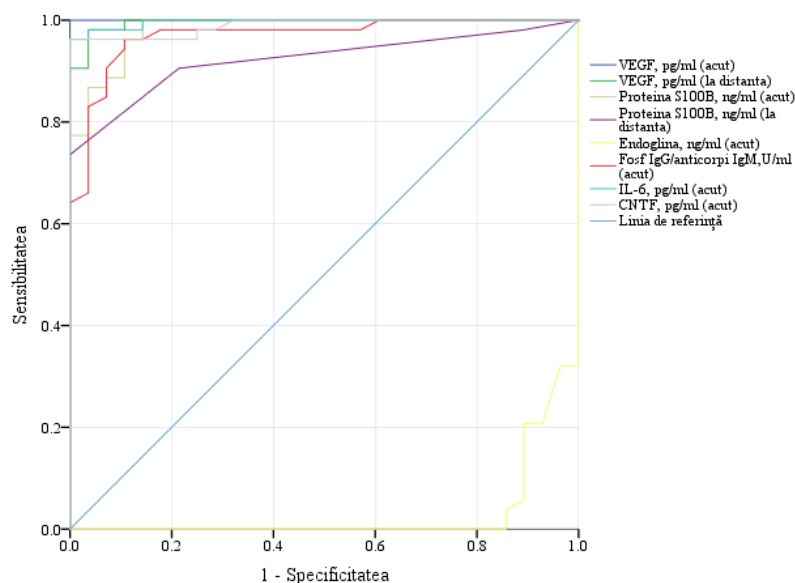


Fig. 5.25. Curbele ROC pentru markerii serici în stabilirea diagnosticului de AVCI

Pentru a stabili pragurile între valorile normale și cele patologice pentru markerii studiați, s-a efectuat analiza sensibilității și a specificității.

În urma acestei analize s-a constatat că pentru toți markerii pragul valoric optim stabilit a rezultat în valori înalte de sensibilitate și specificitate, ceea ce confirmă că toți pot fi folosiți pentru stabilirea diagnosticului de AVCI (tabelul 5.6).

Tabelul 5.6. Analiza sensibilității și specificității markerilor

	Sensibilitatea	Specificitatea	X^2 ; gl; p Fisher exact p
VEGF (acut), ≥ 292 pg/ml	100%	100%	81,0; 1; 0,000 0,000
VEGF (la 6 luni de la debutul AVCI), ≥ 215 pg/ml	98,1%	96,4%	72,4; 1; 0,000 0,000
IL-6 (acut), $\geq 5,49$ pg/ml	96,2%	100%	72,8; 1; 0,000 0,000
CNTF (acut), $\geq 5,97$ pg/ml	96,2%	100%	72,7; 1; 0,000 0,000
Proteina S100B, $\geq 0,1445$ ng/ml	100%	85,7%	64,6; 1; 0,000 0,000
Proteina S100B (la 6 luni de la debutul AVCI), $\geq 0,1800$ ng/ml	90,6%	78,6%	39,4; 1; 0,000 0,000
APA (acut), $\geq 1,05$ U/ml	96,2%	89,3%	60,3; 1; 0,000 0,000
Endoglină, $\leq 2,25$ ng/ml	100%	85,7%	64,6; 1; 0,000 0,000

Notă. La aplicarea statisticii X^2 nu s-au respectat unele cerințe ale testului (min. 5 obs. în fiecare celulă din tabel). Din acest motiv s-a aplicat testul exact al lui Fisher.

Este de remarcat că pentru ENG valorile mai joase de 2,25 ng/ml indică un proces patologic, pe când pentru restul markerilor valorile mai înalte decât pragurile lor respective indică prezența AVCI.

De asemenea, VEGF și proteina S100B la distanța de șase luni prezintă o valoare de diagnosticare importantă, în special pentru cazurile în care nu a fost stabilit un diagnostic timpuriu.

Markerii studiați, cu excepția ENG, au demonstrat o informativitate foarte înaltă în stabilirea diagnosticului de AVCI, pentru VEGF în perioada acută valoarea AUC fiind absolută – 100%.

Pentru markerul IL-6, informativitatea este de 99,7% (AUC=0,997; ÎI 95% [0,990-1,000]), (figura 5.26).

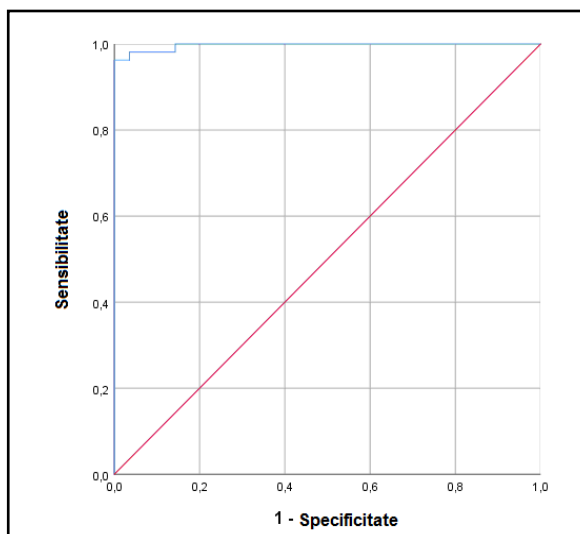


Fig. 5.26. Curba ROC pentru markerul IL-6 în stabilirea diagnosticului de AVCI

Informativitatea VEGF la șase luni de la debutul AVCI este de 99,5% (AUC=0,995; ÎI 95% [0,987-1,000]), (figura 5.27).

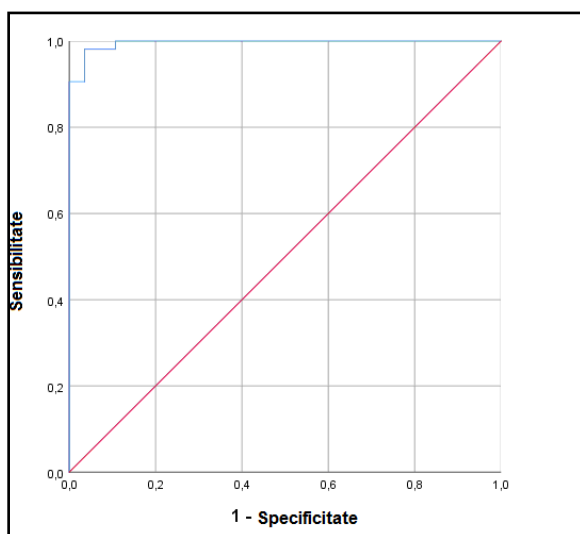


Fig. 5.27. Curba ROC pentru markerul VEGF la distanță în stabilirea diagnosticului de sechele neurologice post-AVCI

Informativitatea CNTF în perioada acută este de 99,0% (AUC=0,990; ÎI 95% [0,974-1,000]), (figura 5.28).

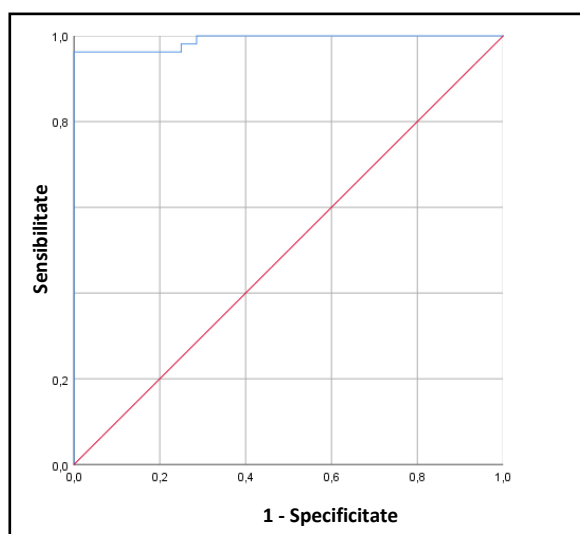


Fig. 5.28. Curba ROC pentru markerul CNTF în perioada acută în stabilirea diagnosticului de AVCI

Informativitatea proteinei S100B constituie 98,2% (AUC=0,982; ÎI 95% [0,959-1,000]), (figura 5.29).

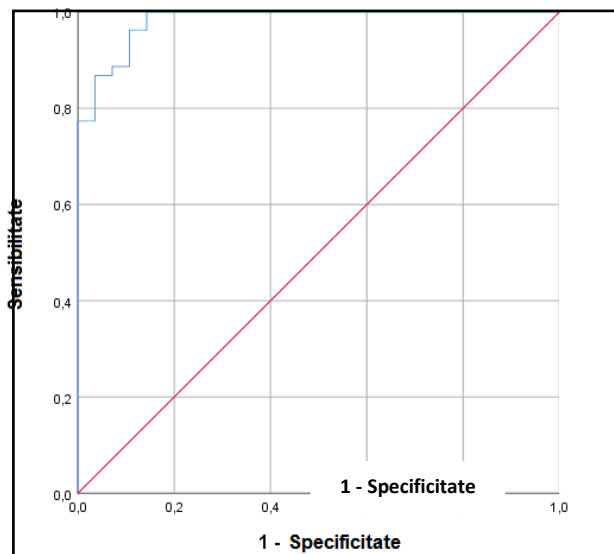


Fig. 5.29. Curba ROC pentru proteina S100B în perioada acută în stabilirea diagnosticului de AVCI

Informativitatea APA în perioada acută este de 96,9% (AUC=0,969; ÎI 95% [0,934-1,000]), (figura 5.30).

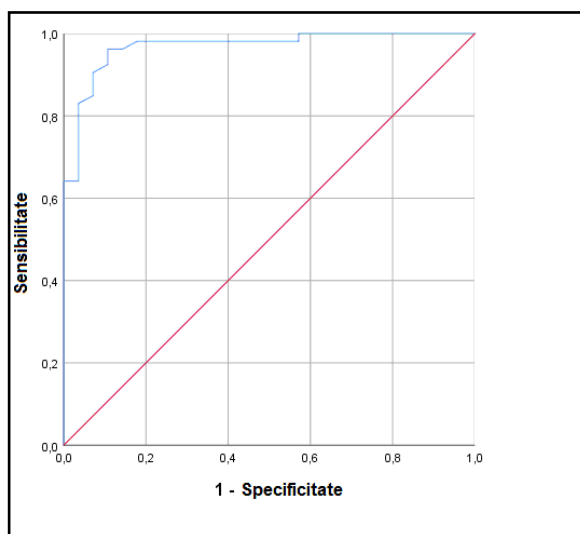


Fig. 5.30. Curba ROC pentru markerul APA în perioada acută în stabilirea diagnosticului de AVCI

Informativitatea proteinei S100B la șase luni după AVCI cu privire la prezența sechelelor neurologice este de 91,4% (AUC=0,914; ÎI 95% [0,851-0,977]), (figura 5.31).

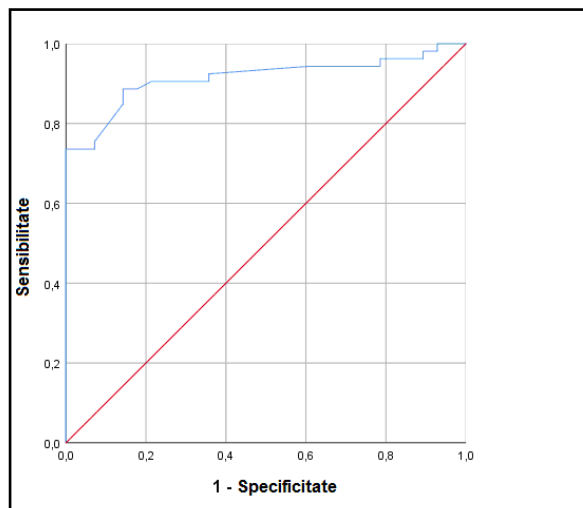


Fig. 5.31. Curba ROC pentru proteina S100B la distanța de 6 luni după AVCI în stabilirea diagnosticului de sechele post-AVCI

Analiza ROC privitor la markerii studiați, cu excepția ENG, au demonstrat o informativitate foarte înaltă în stabilirea diagnosticului de AVCI, astfel, pentru VEGF în perioada acută valoarea AUC fiind absolută – 100%, IL-6 – 99,7%, CNTF – 99,0%, S100B – 95%, APA – 96,9%).

În continuare, prezentăm algoritmul de diagnostic și de monitorizare în AVCI la copii, realizat în cadrul cercetării noastre (figurile 5.32, 5.33).

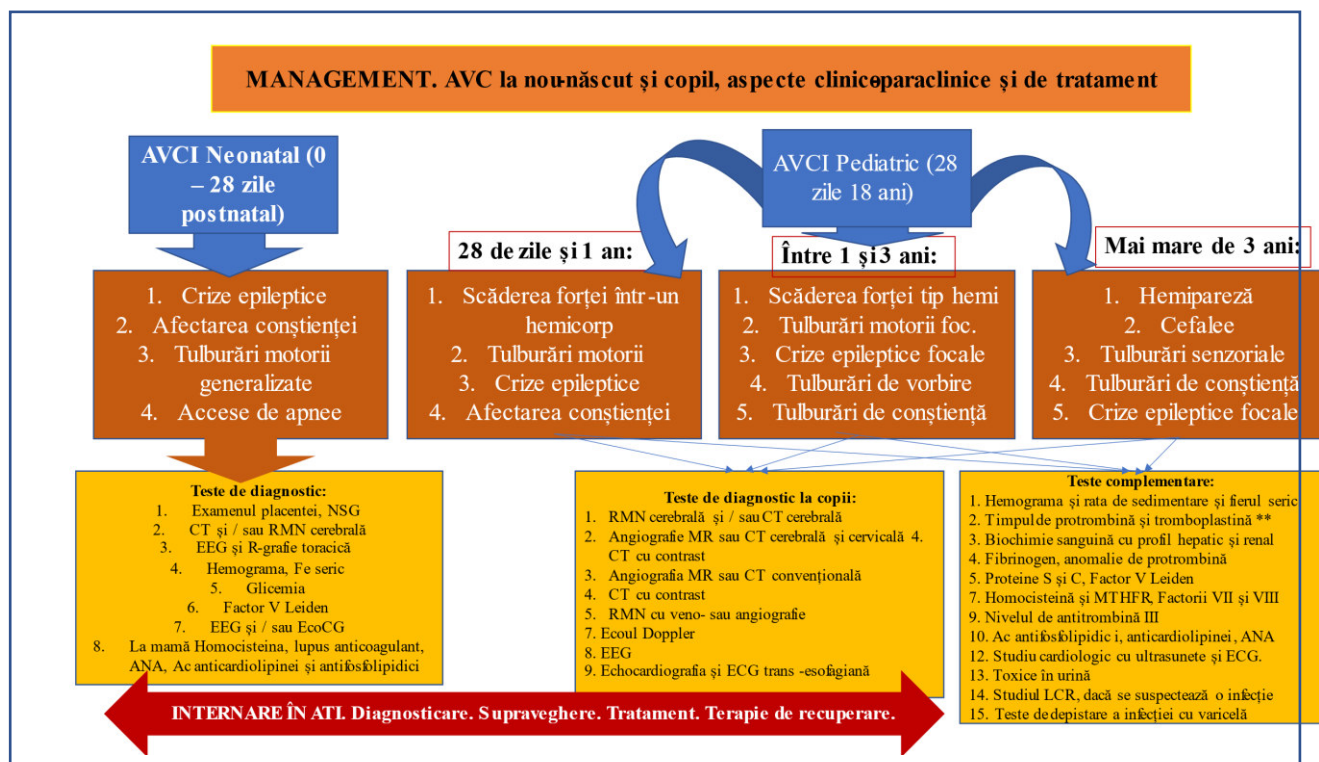


Fig. 5.32. Aspecte clinico-paraclinice ale AVCI la copil.

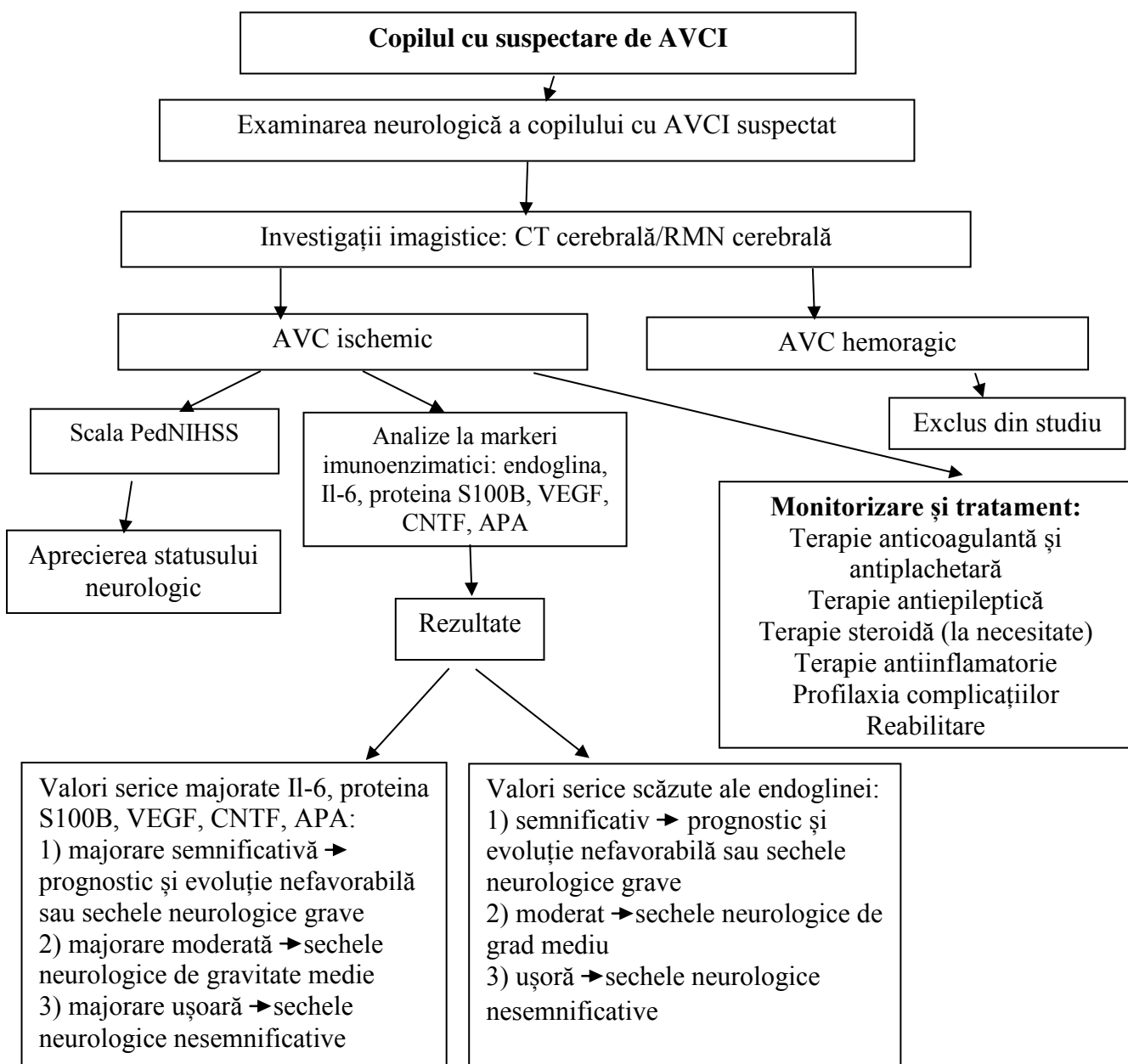


Fig. 5.33. Algoritm de prognostic al AVCI la copii

Algoritm elaborat ne-a permis să realizăm diagnosticul AVCI la copii în timp util și să elaborăm etapele de conduită ulterioară în managementul și tratamentul acestei boli pentru a preveni maximal complicațiile ulterioare, dar și aspectele evolutive ale bolii cu prognosticul acesteia (figurile 5.34, 5.35, 5.36).

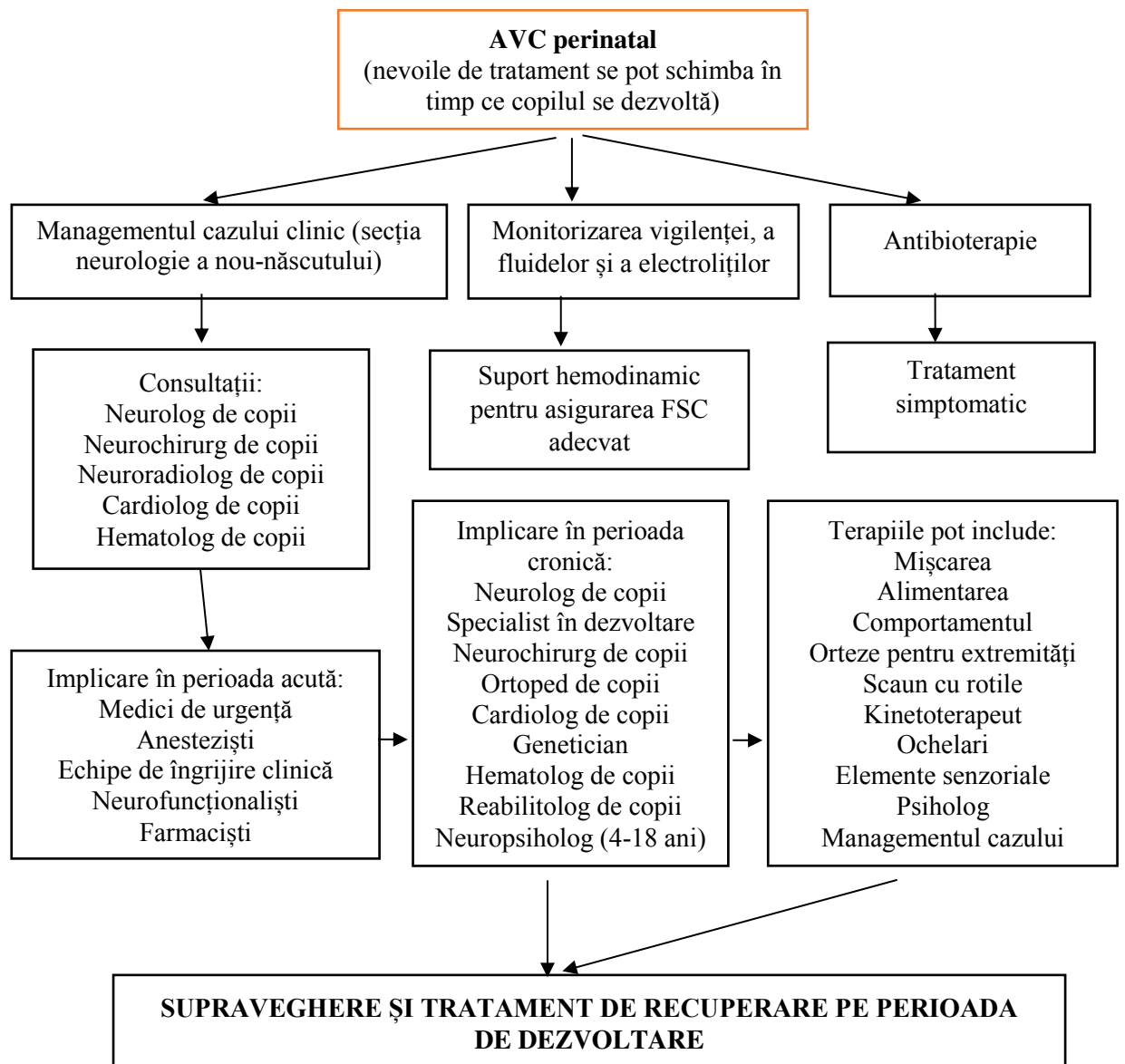


Fig. 5.34. Algoritm de conduită în AVCI perinatal

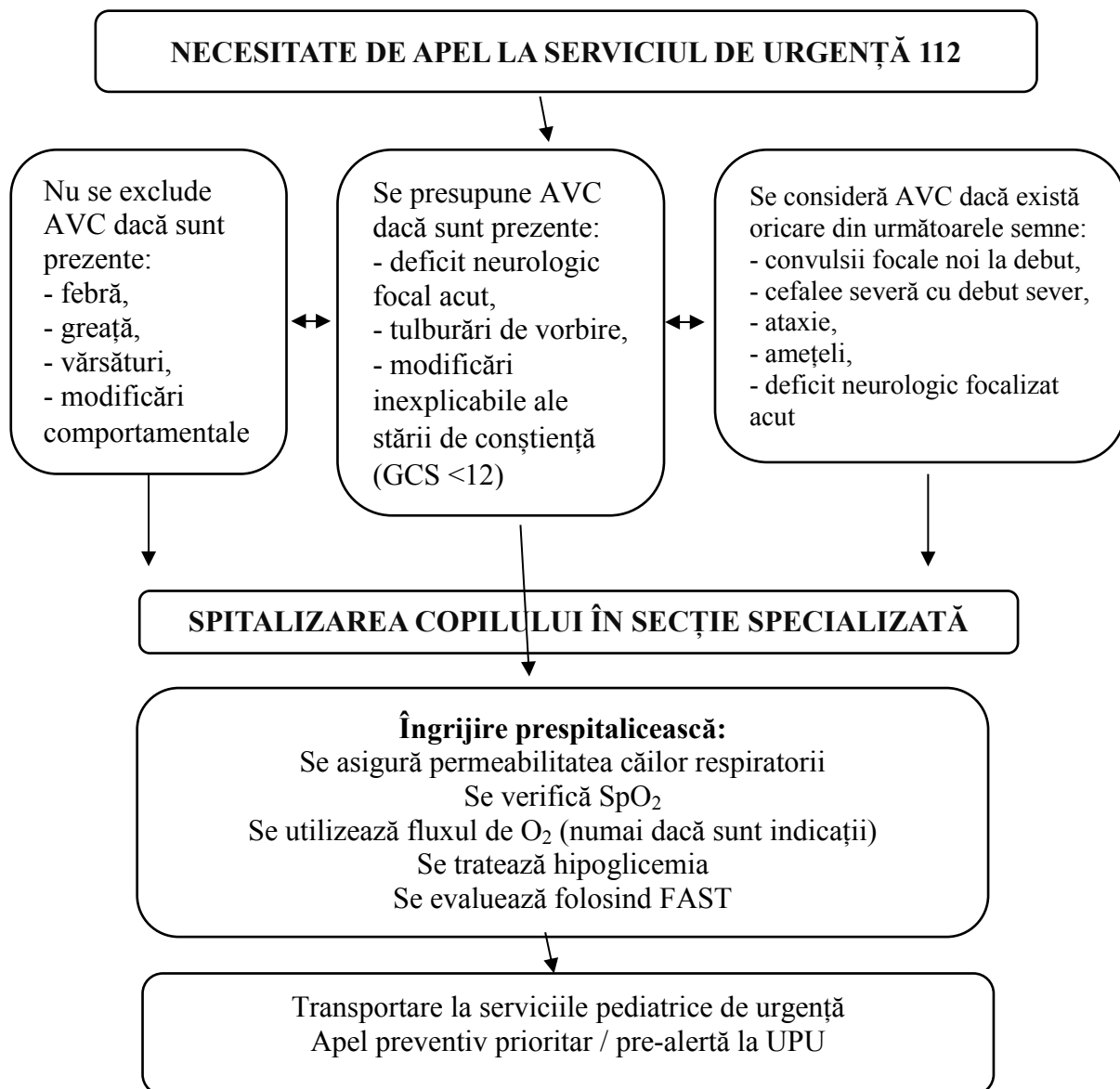
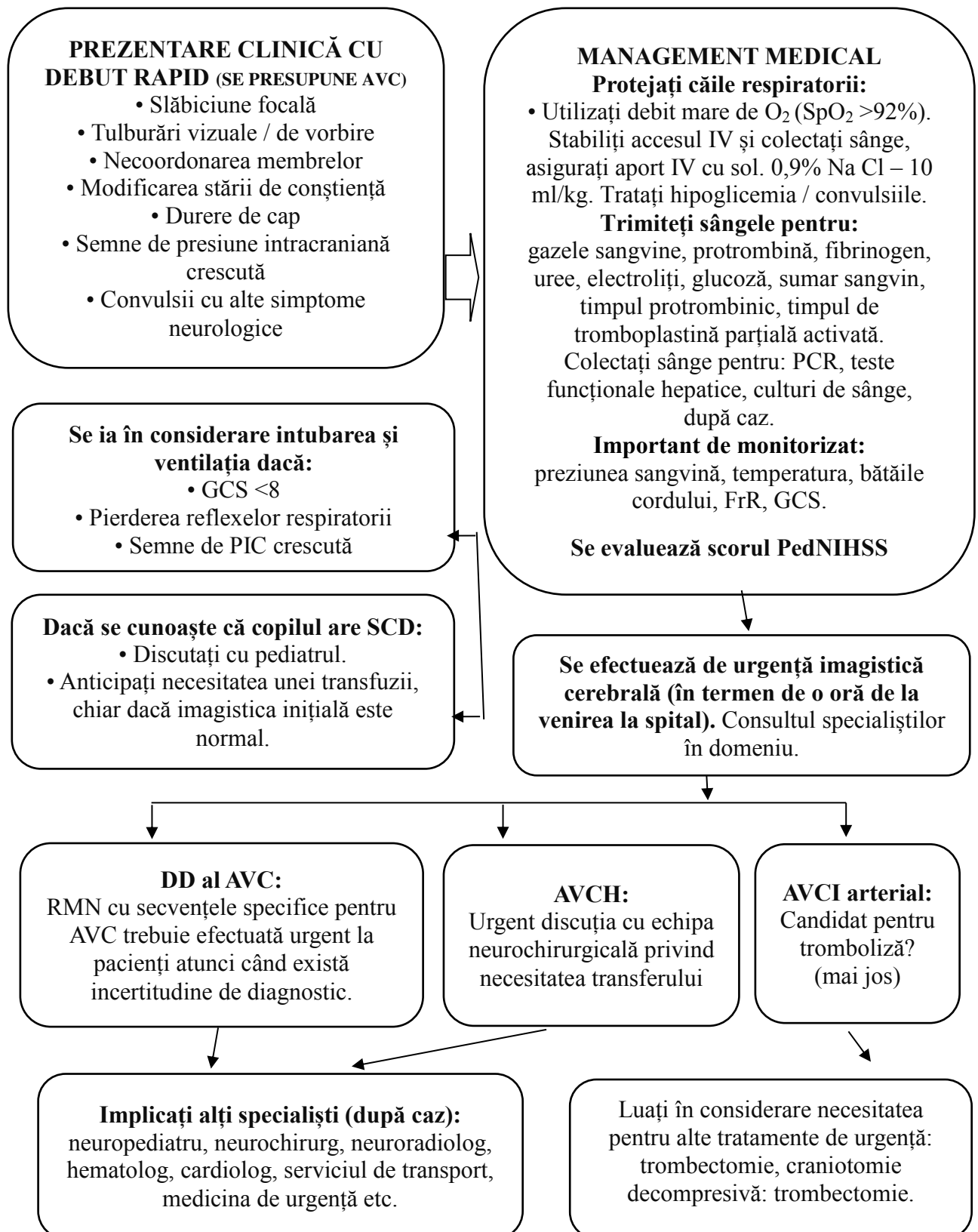


Fig. 5.35. Algoritm de conduită în AVCI suspectat la copil
(etapa de îngrijire prespitalicească)



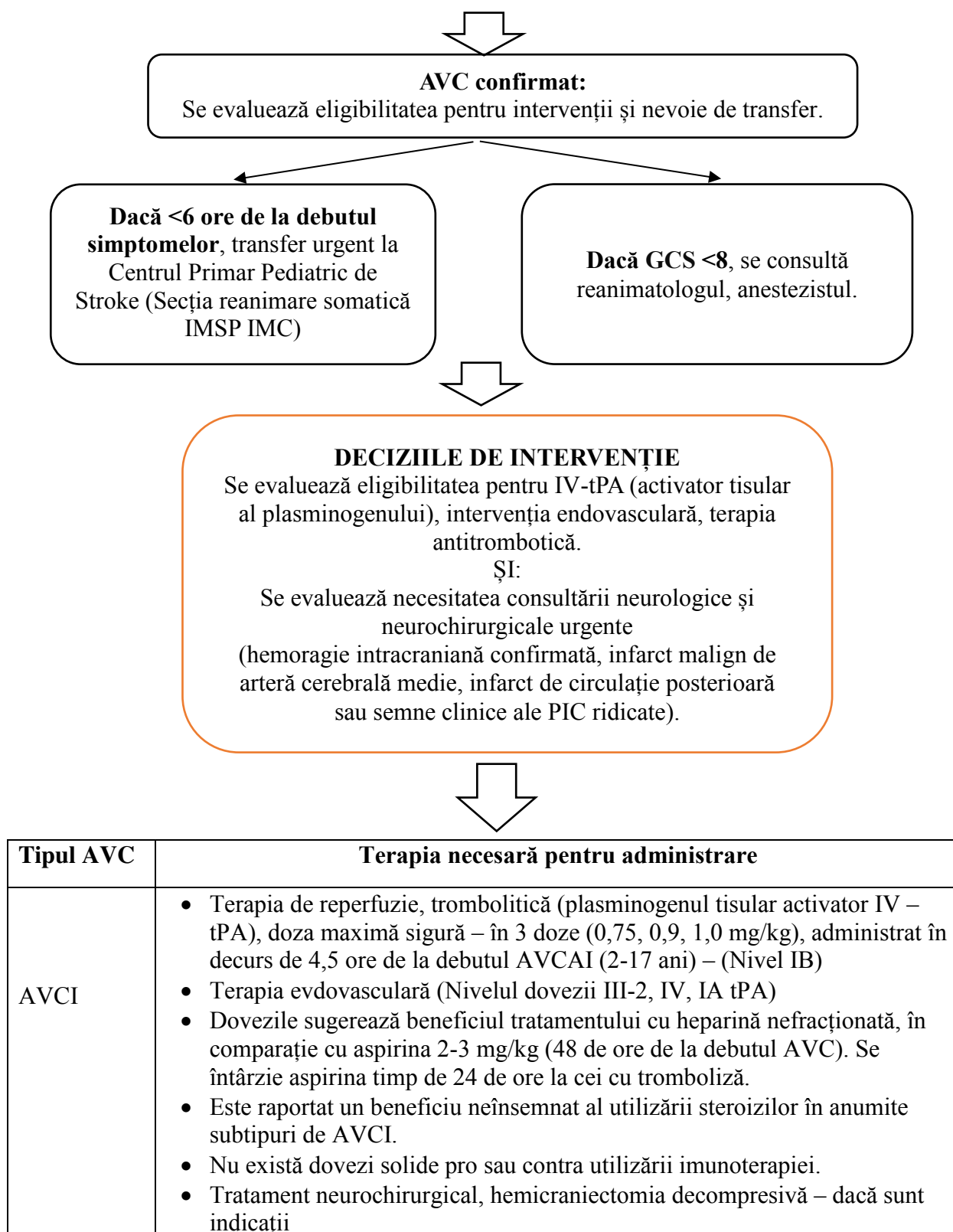


Fig. 5.36. Algoritm de conduită în AVCI la copil (etapa de îngrijire spitalicească)

5.5. Concluzii la capitolul 5

1. Unul dintre obiectivele urmărite la pacienții cu AVCI constă în determinarea riscului apariției bolii și aprecierea predictorilor acesteia la copii de diferite vârste. Biomarkerii imunoenzimatici studiați, printre care endoglina CD105, proteina S100B, VEGF, CNTF, APA, IL-6, permit stabilirea implicării lor în mecanismele patogenetice ale AVCI, precum și în procesele de recuperare după boală, și corelarea cu rezultatele neurologice la distanță, facilitând astfel aprecierea gradului de severitate a bolii și prognosticul tulburărilor neurologice timpurii și la distanță prin prisma estimării și interpretării corecte a valorilor acestor markeri.

2. Depistarea unor valori serice (maxime) de ENG (CD105) scăzute semnificativ la copiii din lotul de studiu (de 1,7 ori), în comparație cu cei din lotul de control ($F=84,812$, $p<0,001$), sugerează deficitul acestui factor în creier, iar corelațiile negative puternice cu punctajul PedNIHSS ($r_{xy}=-0,892$) și rezultatele imagistice ($r_{xy}=-0,864$) argumentează faptul că cât mai scăzute sunt aceste valori, cu atât mai severă este afectarea țesutului cerebral, relevând o suferință a proceselor de creștere și remodelare vasculară în zona ischemică, ceea ce condiționează un prognostic rezervat, cu sechele neurologice grave pe termen lung (deficitul de ENG determină încetinirea proceselor de refacere a focarelor ischemice cerebrale și întârzierea proceselor de recuperare motorie și neurocomportamentală).

3. Depistarea unor valori serice maxime ale S100B crescute semnificativ (de 29,5 ori) la copiii din lotul de studiu, în comparație cu cei din control ($F=9,330$, $p<0,01$), semnifică eliberarea sa din țesuturile lezate ale creierului în timpul AVCI, ulterior în LCR și circulația periferică, avizând implicarea ei în procesele proinflamatorii, de toxicitate celulară și neurodistructive în perioada acută a bolii. Determinarea unor valori de S100B în lotul de control arată că această proteină se eliberează și din alte țesuturi (extracelulare) și este implicată în procesele de menținere a plasticității neuronale la copiii din lotul de control.

4. Proteina S-100B poate fi considerată un potențial marker de menținere a proceselor de neuroplasticitate la persoanele sănătoase, totodată și unul de susținere a proceselor de neuroplasticitate și neuroregenerare, dar și de prognostic neurologic, la copiii cu leziuni ischemice cerebrale. Cu cât valorile S100B sunt mai majorate în perioada acută a AVCI, cu atât riscurile de dezvoltare a complicațiilor neurologice sunt mai înalte. Sugerăm necesitatea administrării unor remedii care ar promova echilibrarea nivelelor proteinei S100B pentru a contribui la ameliorarea prognosticului bolii. Tratamentul antiinflamator în perioada acută a AVCI este important pentru reducerea proceselor de inflamație din creier.

5. În studiu am urmărit o creștere de aproape șase ori a valorilor maxime și de trei ori a celor medii ale VEGF la copiii cu AVCI, în comparație cu lotul de control ($F=60,701$, $p<0,001$),

ceea ce reflectă eliberarea acestuia în cantități mari în timpul unui AVCI acut, fiind posibil necesar pentru a se implica activ, prin efectele sale neuroprotectoare, în procesele de neurorecuperare și remodelare vasculară în zona lezată.

6. S-a constatat o corelație foarte înaltă, în perioada acută a bolii, a concentrației serice a VEGF cu punctajul PedNIHSS ($r_{xy}=0,800$), corelație înaltă – cu rezultatele imagistice (RMN) privitor la dimensiunile infarctului ($r_{xy}=0,801$), cu manifestările electrofiziologice ($r_{xy}=0,744$) și cu rezultatele funcționale ale pacienților la șase luni după ischemie ($r_{xy}=0,678$). Astfel, VEGF poate fi considerat un marker important al severității și al prognosticului AVCI la copii, contribuind la medierea proceselor de remodelare ischemică colaterală prin reglarea vascularizării și stimularea formării vaselor de sânge în zona cerebrală postischemică.

7. În studiu s-au constatat niveluri maxime de CNTF crescute de aproximativ 3,5 ori, ale celor medii de 1,5 ori și ale celor minime de 1,1 ori ($F=32,550$, $p<0,001$), ceea ce atestă rolul acesteia în procesele proinflamatorii declanșate în astfel de condiții patologice și implicarea în neurogeneza indusă de AVC ($r_{xy}=0,72$). Așadar, citokina pleiotropă CNTF este un biomarker important în multe boli neurologice, inclusiv AVCI, mediază neurogeneza și procesele antiinflamatorii.

8. Depistarea unor niveluri de CNTF la copiii din lotul de control reflectă importanța fiziologică a acestei proteine și demonstrează că ea poate fi eliberată și din țesuturile extracerebrale. Nivelul crescut al CNTF în perioada acută a AVCI poate sugera rolul acesteia în promovarea proceselor proinflamatorii în creier, în predicția unor consecințe neurologice la acești copii, dar și implicarea în procesele de neuroregenerare – susține neuropasticitatea prin menținerea supraviețuirii celulelor nervoase și a creșterii axonale. Este important să se întreprindă măsurile necesare pentru reglarea nivelelor crescute de CNTF pentru medierea progresării cascadei inflamatorii și prevenirea sechelelor neurologice la copiii cu AVCI.

9. În studiu s-a constatat o majorare de aproximativ 2,6 ori a valorilor maxime ale APA la copiii cu AVCI în comparație cu lotul de control, de 1,7 ori a valorilor medii și de 1,6 ori a celor minime ($F=60,701$, $p<0,001$), ceea ce a fost sugestiv pentru prezența inflamației în cazul copiilor cu AVCI acut, dar și al unei stări de hipercoagulabilitate, atestându-se inițierea mecanismelor trombotice proactive pentru cascadele de coagulare și promovarea ischemiei cerebrale. Astfel, APA poate fi considerat un biomarker important în declanșarea și în severitatea procesului ischemic cerebral.

10. În lotul de studiu s-a constatat un nivel mediu al IL-6 de 9,3 mai mare în comparație cu lotul de control, un nivel maximal de 14,4 ori și un nivel minim de câteva sute de ori mai mare ($F=43,810$, $p<0,001$), corelând semnificativ cu severitatea bolii și cu implicarea acesteia în

extinderea procesului inflamator în creier, având un rol în agravarea stării de sănătate a copilului. Evaluarea IL-6, care provoacă deteriorarea neurologică timpurie și creșterea volumului infarctului, poate fi utilă în constatarea severității leziunii creierului ($r_{xy}=0,844$, $p<0,001$) și în predicția rezultatelor timpurii și la distanță ale AVCI. Aplicarea terapiilor antiinflamatorii la copiii cu AVCI poate avea un efect semnificativ în prevenirea riscului consecințelor neurologice.

11. În studiul nostru s-a constatat că valorile serice semnificativ crescute ale S100B, VEGF, CNTF, APA și IL-6 se corelează statistic direct cu gradul de severitate al AVCI, astfel că cu cât mai sever este gradul de afectare a SNC, cu atât mai mari sunt concentrațiile serice ale acestor markeri. Unul dintre cei mai implicați este proteina S100B, cu un raport relativ al valorilor maxime de 29,46 ori mai mare decât cele apreciate la pacienții fără boală, ceea ce înseamnă că S100B este unul dintre cei mai sensibili biomarkeri ce reacționează prompt în cazul AVCI acut, determinând persistența proceselor proinflamatorii, iar variabilitatea largă a nivelurilor acesteia este dependentă de severitatea afectării structurilor creierului.

12. Raportul relativ crescut al valorilor unor biomarkeri, precum S100B, IL-6, VEGF, CNTF, APA, și scăzut al ENG față de lotul de control relevă sensibilitatea înaltă a acestor markeri în procesele ischemice cerebrale, implicarea lor în mecanismele proinflamatorii ale bolii, în suferința severă a angiogenezei în perioada acută a bolii, dar și în promovarea mecanismelor neuroimune, care se pot declanșa în cazul unui AVCI acut, fiind determinate de creșterea compensatorie a markerilor imunoenzimatici, pentru promovarea mecanismelor neuroprotectoare, ce presupune reducerea zonei de penumbră ischemică.

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

14. Rezultatele obținute demonstrează că toți biomarkerii studiați, mai mult sau mai puțin (cu semnificație înaltă – VEGF și IL-6; rezonabilă sau medie – CNTF, APA, endogлина CD105 și S100B), sunt implicați în procesele fiziopatogenetice ale AVCI, reflectă gradul de severitate a bolii, riscul de apariție a sechelelor neurologice pe termen lung și a convulsiilor la copiii cu AVCI. Mai mult, reflectă prăbușirea angiogenezei în perioada acută a bolii, iar expresia lor crescută

reflectă, posibil, implicarea în procesele de angiogeneză și de reorganizare a rețelei capilare în zona ischemică. Înțelegerea proceselor care au loc la nivelul creierului în AVCI acut la copii va oferi noi oportunități terapeutice pentru ameliorarea rezultatelor funcționale la acești pacienți.

15. S-au constatat valori serice ale proteinei S100B de 1,8–4,5 ori mai mari față de valorile depistate la copiii din lotul de control la șase luni de la debutul AVCI ($t=2,702$, $p<0,01$) și ale VEGF de 1,85–4,2 ori mai mari ($t=7,104$, $p<0,01$), ceea ce înseamnă că la copiii cu forma severă sau medie de boală procesele proinflamatorii nu s-au remediat în totalitate, conducând în continuare la întârzierea recuperării și la promovarea epileptogenezei. Totodată, implicarea acestor biomarkeri în promovarea neuroplasticității și a neuroregenerării prin remodelare vasculară și regenerarea țesutului nervos afectat are un rol de prognostic.

16. În studiul nostru, detectarea unei corelații puternice între starea funcțională a pacientului la șase luni după boală și valorile serice majorate ale VEGF la debutul bolii și în dinamică (peste șase luni) ($r_{xy}=0,678$) ne-a determinat să conchidem că acesta este un marker puternic de prognostic la astfel de pacienți. O altă constatare este că bolile concomitente prezente la copiii cu AVCI acut n-au influențat valorile markerilor cercetați, apreciați din circulația periferică. Astfel, unii biomarkeri se pot prezenta în mod specific în leziunile cerebrale la copiii cu AVCI.

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

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

19. Depistarea timpurie a unor semne indirecte sugestive pentru o suferință fetală la examenul ultrasonografic al sarcinii permite efectuarea măsurilor de profilaxie a patologiei fătului, inclusiv AVCIN. Markerii ecografici reprezentați de prezența formațiunilor chistice în zona periventriculară, în plexul coroid și focarele cerebrale nespecificate, sunt semnele ce denotă o posibilă problemă ischemică, în studiul nostru depistate în 45 (29,4%) cazuri. Diagnosticarea

semnelor indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI perinatal prezintă indicații directe pentru aplicarea metodelor de profilaxie secundară în sarcinile cu risc sporit. Aceste măsuri profilactice au inclus aprecierea nivelului biochimic al alfa-fetoproteinei serice în sarcină la gravidele cu termenul ce nu depășea 20-21 s.a.

20. Efectuarea USG după 18 săptămâni gestaționale, când sunt formate în majoritate organele, crește gradul de informativitate, putând fi determinate defectele anatomice fetale, dar și unele patologii fetale, inclusiv AVCI. Aceasta se realizează în mod efectiv în săptămânile 20-21, cu limite între 20 și 24 de săptămâni. Patologiile malformative depistate la făt, printre care anomaliile de dezvoltare în sistemul cardiovascular (2,8%) și cele ale SNC (1,2%), urmate de anomaliile de dezvoltare în sistemul renal (1,7%), cele ale sistemului osteomuscular (1,13%), ale sistemului digestiv (1,06%), markerii ecografici pentru patologii cromozomiale (2,4%), sugerează necesitatea efectuării profilaxiei AVCI în acest grup de pacienți.

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

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

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

24. Așadar, biomarkerii imunoenzimatici ai AVCI au atins o importanță marcantă în ultimii ani. În afară de unii markeri inflamatori cu rol de diagnostic și de prognostic, multe alte molecule și factori biologici au fost adăugați în listă, incluzând citokine derivate din țesuturi, molecule asemănătoare factorului de creștere, hormoni și micro-ARN. Până în prezent, biomarkerii reprezintă o posibilă provocare în diagnosticarea și evaluarea debutului, a patogenezei și a recuperării în AVCI.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. Accidentul vascular cerebral ischemic (AVCI) reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate pediatrică, cele mai multe cazuri fiind înregistrate la nou-născuți (71%), în comparație cu copiii de alte vârste (29%). S-a constatat că în perioada anilor 2017-2020 morbiditatea prin AVCI la copii s-a majorat, valoarea medie anuală a dinamicii incidenței în Republica Moldova a constituit 17,8%, iar pe raioane – 19,2%. Cea mai mare creștere s-a înregistrat în RD Nord (28,6%), urmată de RD Sud (21,4%) și de RD Centru (14,6%), de asemenea în UTA Găgăuzia (30,1%), în mun. Chișinău (21,8%) și mun. Bălți (8%). Mortalitatea prin AVCI a înregistrat o creștere cu 3,2% (de la 1,01 cazuri la 100 000 copii în a. 2015 la 1,05 cazuri la 100 000 în a. 2019), cel mai mare indicator fiind atestat în a. 2018 (1,18 cazuri la 100 000 copii).

2. S-a observat o scădere cu un sfert (-24,5%) a indicatorului dizabilității primare în a. 2020 (2,1 cazuri la 100 000 copii) față de cel din a. 2016 (2,8/100 000), cele mai mari valori fiind înregistrate în anii 2017 și 2018 (3,7/100 000), iar dinamica indicatorului dizabilității repetate a respectat aceeași legitate. Cazurile atestate în anul 2020 (11,6/100 000 copii) sunt cu 23,9% mai puține decât în 2016 (15,3/100 000), cu cel mai mare nivel înregistrat în 2017 (16,9/100 000). Cele mai frecvente dizabilități constatate la copiii care au suportat AVCI sunt: handicapul motor – 74,9%, printre care hemipareza – 63,7%, tetrapareza – 25,8%, tetraplegia – 10,4%, epilepsia – 28%, tulburările de vorbire – 17,8%, problemele cognitive și comportamentale – 53,9%.

3. S-a constatat că AVCI se corelează cu unele determinante legate de vârsta copilului. Astfel, la nou-născut AVCI este determinat frecvent de suferința hipoxic-ischemică (45,9%) și de infecțiile SNC (40,9%), iar AVCP – de neuroinfecții (41,2%), terapiile intervenționale în malformațiile congenitale de cord – MCC (22,3%), unele malformații ale SNC și sindroamele genetice (17,5%). Distribuția cauzelor AVCI în lotul total de studiu este următoarea: infecții ale SNC (41%), suferință hipoxic-ischemică perinatală (32,5%), MCC (15,1%), malformații ale SNC (2,9%), sindroame genetice (2,4%), tulburări dobândite de coagulabilitate (1,2%), policitemie (0,8%), vasculopatii (0,8%), trombocitopenie (0,6%), factori oncologici (0,6%), trombofilia moștenită (0,4%), hiperhomocisteinemia (0,4%), traumă craniocerebrală în anamneză (0,4%), etiologie nedeterminată (1,0%). Aprecierea determinantelor permite calcularea probabilității AVCI la copil, facilitând terapiile preventive.

4. Consultul medico-genetic, realizat prin intermediul diagnosticului prenatal (DP) neinvaziv (ultrasonografia fătului, screeningul biochimic) sau invaziv (amniocenteza, biopsia de vilozități coriale etc.), reprezintă o metodă de profilaxie a AVCI care permite calcularea riscului de apariție a bolii și elaborarea algoritmilor de conduită pentru familiile cu pericol de naștere a unui copil cu AVCI. De asemenea, o astfel de abordare oferă suport medico-genetic și psihologic copiilor care au suportat boala și au dezvoltat consecințe neurologice pe termen lung, totodată se oferă suport și familiilor acestor copii, participând în organizarea programului individual de reabilitare a copilului, ce presupune asistență medicală, psihologică și psihopedagogică.

5. Prezentarea clinică a AVCI la copii este variabilă, dependentă de particularitățile de vârstă: cu cât copilul este mai mic, cu atât simptomele sunt mai subtile și nespecifice, deseori fiind atribuite inițial altor cauze. Analiza matematică a permis specificarea simptomelor AVCI la copii în funcție de vârstă: (1) nou-născut: crize epileptice ($p=0,000$), tulburare de conștiință ($p=0,006$), tulburări motorii generalizate ($p=0,004$), accese de apnee ($p=0,002$); (2) sugar: scăderea forței la nivelul unei jumătăți a corpului ($p=0,000$), utilizarea preferențială a unei mâini ($p=0,004$), crize epileptice focale ($p=0,006$), tulburare de conștiință ($p=0,003$); (3) copil mic: scăderea forței într-un hemicorp ($p=0,003$), afectarea focală a mișcării ($p=0,002$); crize epileptice focale ($p=0,000$), tulburare de vorbire ($p=0,004$), tulburare de conștiință ($p=0,001$); (4) copil mai mare de trei ani: hemipareză ($p=0,004$), cefalee ($p=0,001$), tulburări senzoriale ($p=0,003$), agitație psihomotorie ($p=0,002$); crize epileptice focale ($p=0,000$).

6. Depistarea AVCI la copii în prezent este în creștere grație extinderii tehnicilor imagistice de recunoaștere a acestei boli. Explorările imagistice permit diagnosticarea tipului și a topografiei AVCI, precum și efectuarea diagnosticului diferențial. La copii, focarele ischemice deseori sunt de dimensiuni medii, predominant în AVCI neonatal (52,1%) față de cel pediatric (46%); focarele de dimensiuni mari predomină în lotul pediatric (29,7%), în special la sugari și la copiii de vârstă mică. S-a determinat o implicare în procesul ischemic preponderent a arterei cerebrale mijlocii (51,0%) și a celei anterioare (40,7%), în toate grupele de vârstă, cu predominanță la n.n. și la sugar, dar și a arterei posterioare (8,3%), mai frecvent la copiii de vârstă mare (16,7%). Cea mai implicată emisferă este cea stângă (72,2%), comparativ cu cea dreaptă (27,8%), iar distribuția difuză a focarului patologic s-a întâlnit în 27,8% cazuri, cu predominanță la sugari (38,5%) și la nou-născuți (32,4%). S-au constatat corelații puternice între datele imagistice și cele clinice ($r_{xy}=0,983$, $p<0,000$), ceea ce a permis elaborarea unei clasificări clinico-etilogice a AVCI la copii în funcție de vârstă. Protocoalele imagistice trebuie să fie standardizate în centrele pediatrice care vizează pacienții cu AVCI, de asemenea trebuie să

abordeze diferențiat particularitățile creierului la diferite vârste ale copilului și asemănarea prezentării clinice a AVCI cu cea a altor boli.

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

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

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

10. Depistarea unor valori serice majorate ale proteinei S100B ($t = 2,702$, $p < 0,01$) și ale VEGF ($t = 7,104$, $p < 0,01$) la șase luni de la debutul AVCI demonstrează că procesele

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

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

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

RECOMANDĂRI PRACTICE

I. La nivel național:

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

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

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

III. Pentru medicii-neonatologi:

6. În cazul prezenței la nou-născut a factorilor de risc sugestivi pentru declanșarea unui accident vascular cerebral, se recomandă consilierea medico-genetică, consultația neurologului-pediatru și a altor specialiști, după caz, precum și testarea copilului pentru calcularea riscului de dezvoltare a AVCI.

7. Copilul care a suportat afecțiuni cerebrale în perioada perinatală și în cea de nou-născut, trebuie să fie supravegheat de către specialiști conform unui program individual, prin utilizarea algoritmilor specifice (Algoritm de diagnostic și de conduită terapeutică a copiilor cu afecțiuni cerebrale perinatale).

IV. Pentru neurologii-pediatri:

8. Copiii care au suportat afecțiuni cerebrale perinatale necesită să fie evaluați în cadrul unui program follow-up, prin utilizarea unor instrumente accesibile în vederea determinării periodice a statutului lor neurologic și a nivelului lor de neurodezvoltare.

9. În cazul în care copilul are determinante pentru un AVCI, acesta trebuie să fie inclus într-un grup de urmărire individualizată, cu scop de prevenire a bolii (Algoritmul de prognostic al AVCI la copii).

10. Dacă copilul a suportat un AVCI, el trebuie să fie evaluat în conformitate cu scala PedNIHSS și să-i fie administrat tratamentul medicamentos în conformitate cu Protocolul privind AVCI la copii (Algoritmul de conduită în AVCI suspectat la copil).

11. În cazul în care copilul a suportat un AVCI, el trebuie să fie înrolat într-un grup de urmărire individualizat pe termen lung, cu scopul de prevenire a recurențelor, de evaluare a sechelelor neurologice (monitorizare clinică, electroencefalografică și imagistică) și de administrare a tratamentului medicamentos și de recuperare (Algoritmul de conduită în AVCI perinatal).

12. Se recomandă realizarea studiilor clinice la copilul de diferite vârste pentru estimarea tuturor factorilor de risc susceptibili pentru AVCI, precum și elucidarea metodelor de tratament preventive și timpurii, cu scop de profilaxie a sechelelor neurologice la copilul care a suportat AVCI (Algoritmul de diagnostic prenatal și de conduită terapeutică în caz de suspectare a AVCI perinatal).

BIBLIOGRAFIE

1. ROSA, M.; DE LUCIA, S.; RINALDI, V.E.; et al. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. In: *Italian Journal of Pediatrics*. 2015, pp. 41-95. ISSN: 1824-7288.
2. HICKS, V.J. JR.; BLACK, L.M. Evaluation, identification, and management of pediatric strokes in the emergency department using a pathway algorithm. In: *Journal of Emergency Nursing*. 2013, nr. 39, pp. 132-137. ISSN: 0099-1767.
3. STEINLIN, M.A. Clinical Approach to Arterial Ischemic Childhood Stroke. Increasing Knowledge over the Last Decade. In: *Neuropaediatrics*. 2012, nr. 43, pp. 1-9. ISSN 1468-330X.
4. JEONG, G.; LIMB, C.; CHAE, J.H. Pediatric Stroke. In: *Journal Korean Neurosurg Society*. 2015, nr. 57(6), pp. 396-400. ISSN: 1598-7876.
5. MIKULÍK, R.; CASO, V.; BORNSTEIN, N.M.; et al. Enhancing and accelerating stroke treatment in Eastern European region: Methods and achievement of the ESO EAST program. In: *European Stroke Journal*. 2020, nr. 5(2), pp. 204-212. ISSN: 2396-9881.
6. GASNAS, A.; GROPPA, S. Mecanisme de recuperare după un accident vascular cerebral prin utilizarea stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS). În: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2015, vol. 50, nr. 2 (supl.1), pp. 172-176. ISSN: 0041-6940.
7. RIVKIN, M.J.; BERNARD, T.J.; DOWLING, M.M.; AMLIE-LEFOND, C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. In: *Journal of Pediatric Neurology*. 2016, nr. 56, pp. 8-17. ISSN: 1304-2580.
8. ELBERS, J.; WAINWRIGHT, M.S.; AMLIE-LEFOND, C. The pediatric stroke code: Early management of the child with stroke. In: *Journal of Pediatrics*, 2015, nr. 167(1), pp. 19-24. ISSN: 0022-3476.
9. MALLICK, A.A.; GANESAN, V.; KIRKHAM, F.J.; et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. In: *The Lancet Neurology*. 2014, nr. 13, pp. 35-43. ISSN: 1474-422.
10. COELHO, H.J. JR.; GAMBASSI, B.B.; DINIZ, T.A.; et al. Inflammatory mechanisms associated with skeletal muscle sequelae after stroke: role of physical exercise. In: *Mediators of Inflammation Journal*. 2016, pp. 2016-2019. ISSN: 0962-9351.
11. GROPPA, S.; ZOTA, E.; GRIGOR, V.; et al. Thrombolysis in R. Moldova. In: *Journal of the Neurological sciences*. 2009, vol. 285, p. S227. ISSN: 0022-510X.
12. GROPPA, S.; COSCIUG, V.; GASNAS, A. Pathophysiology and biomarkers of acute ischemic stroke. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2016, vol. 51, nr. 1 (supl. 1), pp. 190-195. ISSN: 0041-6940.
13. BOUVIER, D.; FOURNIER, M.; DAUPHIN, J.B.; et al. Serum S100B determination in the management of pediatric mild traumatic brain injury. In: *Clinical Chemistry*. 2012, nr. 58, pp. 1116-1122. ISSN: 0009-9120.
14. CALCAGNILE, O.; ANELL, A.; UNDEN, J. The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. In: *BioMed Central Neurology Journal*. 2016, pp. 200-214. ISSN: 1471-2377.
15. LIU, Z.; LEBRIN, F.; MARING, J.A.; et al. ENDOGLIN is dispensable for vasculogenesis, but required for vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis. In: *Public Library of Science One*. 2014, nr. 9, pp. 862-873. ISSN: 1932-6203.
16. CHOI, E.J.; WALKER, E.J.; DEGOS, V.; et al. Endoglin deficiency in bone marrow is sufficient to cause cerebrovascular dysplasia in the adult mouse after vascular endothelial growth factor stimulation. In: *Stroke Journal*. 2013, nr. 44, pp. 795-798. ISSN: 0039-2499.

17. 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. In: *Translational Stroke Research*. 2016, nr. 7(5), pp. 395-406. ISSN: 1868-4483.
18. CHOI, E.J.; WALKER, E.J.; SHEN, F.; et al. Minimal homozygous endothelial deletion of VEGF stimulation is sufficient to cause cerebrovascular dysplasia in the adult mouse. In: *Cerebrovascular Diseases Journal*. 2012, nr. 33, pp. 540–547. ISSN: 1015-9770.
19. MACKENZIE, F.; RUHRBERG, C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. In: *Development Journal*. 2012, nr. 139, pp. 1371–1380. ISSN: 0950-1991.
20. KIMURA, R.; NAKASE, H.; TAMAKI, R.; SAKAKI, T. Vascular endothelial growth factor antagonist reduces brain edema formation and venous infarction. In: *Stroke Journal*. 2005, nr. 36, pp. 1259–1263. ISSN: 1524-4628.
21. EBINGER, M.; IPSEN, N.; LEONARDS, C.O., et al. Circulating insulin-like growth factor binding protein-3 predicts one-year outcome after ischemic stroke. In: *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2015, nr. 123(8), pp. 461–465. ISSN: 0947-7349.
22. NASR, D.M.; BILLER, J.; RABINSTEIN, A.A. Use and In-Hospital Outcomes of Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Pediatric Arterial Ischemic Stroke Patients. In: *Journal of Pediatric Neurology*. 2014, nr. 51, pp. 624-633. ISSN: 1304-2580.
23. NOJE, C.; COHEN, K.; JORDAN, L.C. Hemorrhagic and ischemic stroke in children with cancer. In: *Journal of Pediatric Neurology*. 2013, nr. 49, pp. 237–242. ISSN: 1304-2580.
24. BODEY, C.; GODDARD, T.; PATANKAR, T.; et al. Experience of mechanical thrombectomy for paediatric arterial ischaemic stroke. In: *European Journal of Paediatric Neurology*. 2014, nr. 18, pp. 730-735. ISSN: 1090-3798.
25. KALITA, J.; GOYAL, G.; MISRA, U.K. Experience of pediatric stroke from a tertiary medical center in North India. In: *Journal of the Neurological Sciences*. 2013, nr. 325, pp. 67–73. ISSN: 0022-510X.
26. POLAN, R.M.; PORETTI A.; HUISMAN T.A.G.M.; BOSEMANI T. Susceptibility-Weighted Imaging in Paediatric Arterial Ischemic Stroke: A Valuable Alternative for the Noninvasive Evaluation of Altered Cerebral Hemodynamics. In: *American Journal of Neuroradiology*. 2015, nr. 36, pp. 783–788. ISSN: 0195-6108.
27. CHUNG, M.G.; LO, W.D. Noninvasive Brain Stimulation: The Potential for Use in the Rehabilitation of Paediatric Acquired Brain Injury. In: *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2015, nr. 96 (4 Suppl), pp. S129–S137. ISSN: 0003-9993.
28. GILLICK, B.T.; KIRTON, A.; CARMEL, J.B.; MINHAS, P.; BIKSON, M. Paediatric stroke and transcranial direct current stimulation: methods for rational individualized dose optimization. In: *Frontiers in Human Neuroscience Journal*. 2014, nr. 8, pp. 739-746. ISSN: 1662-5161.
29. GILLICK, B.T.; KRACH, L.E.; FEYMA, T.; et al. Safety of Primed Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Modified Constraint-Induced Movement Therapy in a Randomized Controlled Trial in Paediatric Hemiparesis. In: *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2015, nr. 96 (4 Suppl), pp. S104–S113. ISSN: 0003-9993.
30. POISSON, S.N.; SCHARDT, T.Q.; DINGMAN, A.; BERNARD, T.J. Etiology and Treatment of Arterial Ischemic Stroke in Children and Young Adults. In: *Current Treatment Options in Neurology*. 2014, nr. 16, pp. 302-315. ISSN: 1092-8480.
31. CIOBANU, N.; GROPPA, S. The relationship between vascular changes and risk of vascular events in subjects with metabolic syndrome. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2017, vol. 52(1), pp. 68-74. ISSN: 1584-9244.
32. POPESCU V. *Neurologie pediatrică*. București, 2004, pp. 318-366. ISBN: 978-0-473-29125-9.

33. GROPPA, S.; GRIGOR, V.; ZOTA, E.; et al. Managementul accidentului vascular cerebral ischemic în Republica Moldova. În: *Revista Română de Stroke*. 2008, vol. XI, nr. 1, pp.144-148. ISSN: 1582-3172.
34. SPRINCEAN, M. *Determinantele și predicția accidentului vascular cerebral ischemic la copii*. Chișinău: CEP Medicina. 2020, 227 p. ISBN: 978-9975-82-176-6.
35. DEVEBER, G.; KIRTON, A.; D'ANJOU, G.; et al. A Family Guide to Pediatric Stroke. In: *Registry of the Canadian Stroke Network*. 2012, 33 p. ISBN: 978-1-926850-04-7.
36. NELSON, K.B. Perinatal ischemic stroke. In: *Journal of Stroke*. 2007, vol. 38 (suppl 2), pp. 742-745. ISSN: 2287-6391.
37. ARMSTRONG-WELLS, J.; BERNARD, T.J.; BOADA, R.; MANCO-JOHNSON, M. Neurocognitive outcomes following neonatal encephalopathy. In: *Journal of NeuroRehabilitation*. 2010, vol. 26, nr. 1, pp. 27-33. ISSN: 1878-6448.
38. GROPPA, ST.; ZOTA, E.; BODIU, A.; et. al. Diagnosis and management of ischemic stroke: time is critical. In: *Moldovan Medical Journal*. 2020, vol. 63, nr. 4, pp. 65-74. ISSN: 2537-6381.
39. BIGI, S.; FISCHER, U.; WEHRLI, E.; et al. Acute ischemic stroke in children versus young adults. In: *Journal of Annals of Neurology*. 2011, vol. 70, nr. 2, pp. 245-254. ISSN: 1531-8249.
40. GROPPA, ST.; ZOTA, E.; BODIU, A.; et. al. Recommendations and current strategies for the treatment of acute ischemic stroke: review article. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020, vol. 25, nr. 3, pp. 4-21. ISSN: 2345-1467.
41. GLAVAN, A.; GROPPA, ST.; GLAVAN, D. Evaluarea neuropsihologică și proiectarea intervenției psihologice în reabilitarea pacienților cu accident vascular cerebral (AVC). Caz clinic. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2017, vol. 52, nr. 1(1), pp. 9-14. ISSN: 0041-6940.
42. *Clasificarea statistică internațională a bolilor și a problemelor de sănătate înrudite, revizia a zecea, modificările australiene (ICD-10-AM)*. Clasificarea Australiană a Intervențiilor de Sănătate (ACHI), 1 iulie 2010. Disponibil pe: <http://cnam.md/httpdocs/editorDir/file/Codificare%20DRG/Standardele%20codificarii%20australiene%20ICD-10-AM%20.pdf>
43. *Clasificația Internațională a Maladiilor (OMS)*. Revizia a 10-a. Vol. I. București, 1993. 1086 p.
44. KIRTON, A.; DEVEBER, G. Life After Perinatal Stroke. In: *The Journal of Stroke*. 2013, vol. 44, nr. 11, pp. 3265-3271. ISSN: 2287-6391.
45. MIRSKY, D.M.; BESLOW, L.A.; AMLIE-LEFOND, C.; et al. Pathways for Neuroimaging of Childhood Stroke. In: *Journal of Pediatric Neurology*. 2017, nr. 32, pp. 231-243. ISSN. 1304-2580.
46. ILCIUC, I. *Neuropediatric*. Chișinău, 2002. 558 p. ISBN: 9975-945-99-6.
47. MACKAY, M.T.; MONAGLE, P.; BABL, F.E. Brain attacks and stroke in children. In: *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2016, vol. 52(2), pp. 158-163. ISSN: 1440-1754.
48. GROPPA, S.; ZOTA, E.; GRIGOR, V. Inițierea tratamentului trombolitic în accidente vasculare cerebrale ischemice în Republica Moldova. În: *Revista Română de Stroke*. 2006, vol. IX, nr. 1, pp. 184-187. ISSN: 1582-3172.
49. DEVEBER, G.A.; KIRTON, A.; BOOTH, F.A.; et al. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. In: *Journal of Pediatric Neurology*. 2017, nr. 69, pp. 58-70. ISSN: 1304-2580.
50. GABIS, L.V.; YANGALA, R.; LENN, N.J. Time lag to diagnosis of stroke in children. In: *The Journal of Pediatrics*. 2002, vol. 110(5), pp. 924-928. ISSN: 0022-3476.

51. BADR Zahr, L.K.; PURDY, I. Brain injury in the infant: the old, the new, and the uncertain. In: *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*. 2006, vol. 20, nr. 2, pp. 163–177. ISSN: 0893-2190.
52. KITCHENER, N.; DEVEBER, G.; GANESAN, V.; VIJAYAKUMAR, K. Paediatric Stroke – Introduction. In: *World Stroke Academy*. 2013, vol. 1, nr. 1, pp. 2-4. ISSN: 2051-333X.
53. ILICIUC, I.; HADJIU, S.; ROTARU, A. Neuropediatrie. In: *Pediatrie*. Revenco N. et al. Chişinău, 2014, pp. 93-152. ISBN: 978-9975-4224-5-1.
54. HADJIU, S. Evaluarea clinică a copilului suspect de paralizie cerebrală. În: *Rev. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale*. 2012, vol. 33, nr. 1, pp. 420-428. ISSN: 1857-0011.
55. BALLANTYNE, A.O.; SPILKIN, A.M.; HESSELINK, J.; TRAUNER, D.A. Plasticity in the developing brain: intellectual, language and academic functions in children with ischaemic perinatal stroke. In: *Brain*. 2008, vol. 131, nr. 11, pp. 2975–2985. ISSN: 0006-8950.
56. LISNIC, V.; GAVRILIC, M. *Explorări electrofiziologice ale sistemului nervos*. Chişinău, 1999. 40 p.
57. HADJIU, S. *Dezvoltarea neuropsihică și evaluarea neurologică a sugarului și copilului de vârstă mică*. Chişinău: Tipografia Sirius, 2014. 588 p. ISBN: 978-9975-57-165-4.
58. GROPPA, S.; COROPCEANU, D. *Sindroamele epileptice*. Chişinău, 2005. 42 p. ISBN: 978-907-77-6.
59. GAVRILIU, M. *Examenul neurologic*. Chişinău, 2012. 109 p. ISBN: 978-9975-57-029-9.
60. CIOBANU, L.; ILICIUC, I.; HADJIU, S.; CĂLCÎI, C. Paralizia cerebrală, particularități de diagnostic precoce. In: *Anale științifice. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului*. Ed. XII-a, Chişinău, 2011, nr. 5, pp. 303-310. ISBN: 978-9975-915-90-8.
61. HADJIU, S. Evaluarea performanțelor neuro-developmentale la copii de vârstă mică. In: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Problemele actuale ale sănătății mamei și copilului*. Ed. a XIV-a, Chişinău, 2013, vol. V, pp. 309-319. ISBN: 978-9975-118-07-1.
62. HADJIU, S.; BUNDUCHI, A.; ILICIUC, I. ș.a. Diagnosticul diferențiat al fenomenelor paroxistice nonepileptice cu epilepsia la copii. In: *Anale științifice. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului*. Ed. a XII-a, Chişinău, 2011, nr. 5, pp. 318-322. ISBN: 978-9975-915-90-8.
63. HADJIU, S.; CALCII, C.; BUNDUCHI, A. et al. Non-epileptic paroxysmal phenomens in children – diagnostic assessment. In: *Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2013, vol. 16, nr. 3, pp. 52-60. ISSN: 2068-8040.
64. REVENCO, N.; ȚUREA, V.; CIUNTU, A.; HADJIU, S.; SPRINCEAN, M. ș.a. *Pediatrie*. / sub red. Ninel Revenco; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. Ed. a 2-a. Chişinău: S. n., 2020 (Tipogr. “Reclama”). 1064 p. ISBN: 978-9975-58-240-7.
65. SPRINCEAN, M.; HADJIU, S.; CALCII, C.; et al. Study of some immunoenzymatic parameters in pediatric ischemic stroke. In: *International Journal of Current Research*. 2021. February, vol. 13, Issue 02, pp.16401-16406. ISSN: 0975-833X.
66. GROPPA, S.; CHIOSA, V.; GRANZIERA, C.; et al. Successful surgical resection in non-lesional operculoinular epilepsy without intracranial monitoring. In: *Epileptic disorders*. 2013, vol. 15, nr. 2, pp. 148-157. ISSN: 1950-6945.
67. LACUSTA, V. *Stimularea transcraniană cu curent continuu*. Chişinău, 2011. 204 p. ISBN: 978-9975-106-67-2.

68. HADJIU, S. The role of the neurotrophic factors in the neuropsychodevelopmental disorders in children. In: *Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2012, vol. 12, nr. 4, pp. 22-33. ISSN: 2068-8040.
69. KIRTON, A.; ARMSTRONG-WELLS, J.; CHANG, T.; et al. International Pediatric Stroke Study Investigators. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. In: *The Journal of Pediatrics*, 2011, nr. 128(6), pp. e1402-1410. ISSN: 0022-3476.
70. CHABRIER, S.; HUSSON, B.; DINOMAIS, M.; et al. New insights (and new interrogations) in perinatal arterial ischemic stroke. In: *Thrombosis Research*. 2011, nr. 127(1), pp. 13-22. ISSN: 0049-3848.
71. DEVEBER, G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. In: *Current Opinion in Neurology*. 2002, nr. 15(2), pp. 133–138. ISSN: 1350-7540.
72. LOPEZ-VICENTE, M.; ORTEGA-GUTIERREZ, S.; AMLIE-LEFOND, C.; TORBEY, M.T. Diagnosis and management of pediatric arterial ischemic stroke. In: *Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2010, nr. (3), pp. 175–183. ISSN: 1052-3057.
73. MOLDOVANU, I.; VOVC, V. Conceptul neurologiei funcționale. In: *Univers Pedagogic*, 2006, pp. 16-21. ISSN: 1811-5470.
74. MIRON, A.; STRATULAT, P. Primii pași în implimentarea programului de supraveghere neonatală (Follou-up neonatal) în R. Moldova. In: *Buletin de perinatologie*. 2008, nr. 2, pp. 49-51. ISSN: 1810-5289.
75. STAMATIN, M.; BIVOLEANU, A. Evaluarea neurologică a nou-născutului cu risc. In: *Buletin de perinatologie*. Chișinău, 2008, nr. 2, pp. 46-48. ISSN: 1810-5289.
76. AYLWARD, G.P. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. In: *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2005, nr. 26(6), December, pp. 427-440. ISSN: 0196-206X.
77. SPRINCEAN, M.; HADJIU, S.; CALCII, C.; et al. Ischemic stroke in children depending on risk factors. In: *Moldovan Medical Journal*. 2021, nr. 64(2), pp. 5-11. ISSN: 2537-6373.
78. EȚCO, L.; REVENCO, N.; SPRINCEAN, M. ș.a. *Neuroprotecția cu sulfat de magneziu în nașterea prematură. Monografie*. Chișinău, 2020. 199 p. ISBN: 978-9975-58-233-9.
79. NELSON, K.B. The epidemiology of cerebral palsy in term infants. In: *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2002, nr. 8, pp. 146-150. ISSN: 1080-4013.
80. MARRET, S.; MARPEAU, L.; BÉNICHOU, J. Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain. In: *Journal of Pediatrics*. 2008, nr. 121, pp. 225-226. ISSN: 0022-3476.
81. GREENFIELD, D.H.; LOUW, H.H.; THERON, G.B.; COEVERDEN DE GROOT, H.A.; WOODS, D.L. *Maternal Care Manual of the Perinatal Education Programme (PEP)*. Unit. 5: Preterm labour and premature rupture of the membranes, pp. 117-131 [online]. [citat: 20 martie 2021]. Disponibil pe: <http://www.motherchildhealth.org/pdf/healthcare/maternal-care.pdf>
82. STRATULAT, P.; CRIVCEANSCAIA, L.; ROTARU, D.; MARIAN, M. Eficacitatea terapiei antenatale cu corticosteroizi asupra structurii morbidității și mortalității copiilor prematuri în secția de reanimare și terapie intensivă a IMSP ICȘOSMC. In: *Buletin de perinatologie*. 2009, nr. 3, pp. 77-84. ISSN: 1810-5289.
83. STRATULAT, P.; CURTEANU, A. Nou-născutul și locul lui în îngrijirile perinatale: realizări curente și perspective pe viitor. In: *Buletin de perinatologie*. 2008, nr. 2, pp. 5-11. ISSN: 1810-5289.

84. HADJIU, S. Evaluarea neurodevelopmentală în dinamica creșterii copilului suspectat pentru probleme neurologice. In: *Buletin de Perinatologie*. 2013, vol. 58-59, nr. 3, pp. 152-156. ISSN: 1810-5289.
85. EȚCO, L.; ARAPU, N. Managementul gravidelor din grupul de risc de dezvoltare a patologiei neurologice dobândite la făt. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2009, nr. 1(20), pp. 69-75. ISSN: 1857-0011.
86. CRIVCEANSCHII, L.; PÎNZARI, L.; BRUNCHI, L.; EȘANU, N.; ROTARU, D. Activitatea secției reanimare și terapie intensivă nou-născuți. In: *Buletin de perinatologie*. 2008, nr. 2, pp. 123-128. ISSN: 1810-5289.
87. PETROV, V.; PAVLENCO, A.; BURLACU, A.; IGNATENCO-LUPAȘCO, A. Sulfatul de magneziu ca neuroprotector în nașterea prematură. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2012, nr. 4(36), pp. 269-272. ISSN: 1857-0011.
88. STRATULAT, P.; CERNEȚCHI, O.; CURTEANU, A.; DIUG, V.; CARAUȘ, T. Calitatea îngrijirilor antenatale în instituțiile de asistență medicală primară. In: *Curierul medical*. 2012, nr. 3 (327), pp. 336-339. ISSN: 1857-0666.
89. СПРИНЧАН, М.Л. Психо-медико-генетический подход в исследовании развития детей с наследственной умственной отсталостью. В: *Человек в пространстве болезни: гуманитарные методы исследования медицины*. Сборник научных статей. Саратов, Россия, 2009, с. 248-254.
90. SPRINCEAN, M.; HADJIU, S.; EȚCO, L. ș.a. Dereglările neurologice la copiii născuți prematur (sinteza datelor din literatură). In: *Buletin de perinatologie*. 2017, nr. 1(73), pp. 50-54. ISSN: 1810-5289.
91. HACK, M.; KLEIN, N.K.; TAYLOR, H.G. Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. In: *The Future of Children*. 1995, nr. 5(1), pp. 176-196. ISSN: 15501558, 10548289.
92. VOHR, B.R.; WRIGHT, L.L.; DUSICK, A.D.; et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. In: *Journal of Pediatrics*. 2000, nr. 105(6), pp. 1216-1226. ISSN: 0022-3476.
93. MOORE, T.; HENNESSY, E.M.; MYLES, J.; et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. In: *British Medical Journal*. 2012, nr. 345, p. e7961. ISSN: 0959-8138.
94. MITTENDORF, R.; DAMBROSIA, J.; PRYDE, P.G.; et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002, nr. 186, pp. 1111-1118. ISSN: 00029378, 10976868.
95. MARLOW, N.; WOLKE, D.; BRACEWELL, M.A.; SAMARA, M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. In: *New England Journal of Medicine* (Boston, MA). 2005, nr. 352(1), pp. 9-19. ISSN: 0028-4793.
96. SAUVE, R.; LEE, S.K. Neonatal follow-up programs and follow-up studies: Historical and current perspectives. In: *Paediatrics and Child Health*. 2006, nr. 11(5), pp. 267-270. ISSN: 1751-7222.
97. WOOD, N.S.; MARLOW, N.; COSTELOE, K.; GIBSON, A.T.; WILKINSON, A.R. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. In: *New England Journal of Medicine* (Boston, MA). 2000, nr. 343(6), pp. 378-384. ISSN: 0028-4793.
98. ADAMS-CHAPMAN, I.; HANSEN, N.I.; STOLL, B.J.; HIGGINS, R. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. In: *Journal of Pediatrics*. 2008, nr. 121(5), pp. e1167-1177. ISSN: 0022-3476.

99. EHRENKRANZ, R.A.; DUSICK, A.M.; VOHR, B.R.; et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. In: *Journal of Pediatrics*. 2006, nr. 117(4), pp. 1253-1261. ISSN: 0022-3476.
100. FREUNDLICH, C.L.; CERVANTES-ARSLANIAN, A.M.; DORFMAN, D.H. Pediatric stroke. In: *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2012, vol. 30, pp. 805-828. ISSN: 0025-7125.
101. MAKHIJA, S.; ANEJA, S.; TRIPATHI, R.P.; ARAYAN, S. Etiological profile of stroke and its relation with prothrombotic states. In: *Indian Journal of Pediatrics*. 2008, vol. 75(6), pp. 579-584. ISSN: 0019-5456.
102. MCGLENNAN, C.; GANESAN, V. Delays in investigation and management of acute arterial ischaemic stroke in children. In: *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008, vol. 50(7), pp. 537-540. ISSN: 0012-1622.
103. BRAUN, K.P.; RAFAY, M.F.; UITERWAAL, C.S.; PONTIGON, A.M.; DEVEBER, G. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children. In: *Journal of Stroke*. 2007, nr. 38(2), pp. 298-302. ISSN: 2287-6391.
104. LEE, E.H.; YUM, M.S.; KO, T.S. Risk factors and clinical outcomes of childhood ischemic stroke in a single Korean tertiary care center. In: *Journal of Child Neurology*. 2012, nr. 27(4), pp. 485-491. ISSN: 0883-0738.
105. KIM, S.K.; CHO, B.K.; PHI, J.H.; et al. Pediatric Moyamoya disease: An analysis of 410 consecutive cases. In: *Annals of Neurology*. 2010, vol. 68, pp. 92-101. ISSN: 1531-8249.
106. GROPPA, ST.; EFREMOVA, D. Factorii de risc pentru accidentul vascular cerebral la adulții tineri în populația Republicii Moldova. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, nr. 5(57), pp. 108-109. ISSN 1857-0011.
107. HADJIU, S.; CALCII, C.; SPRINCEAN, M.; LUPUȘOR, N.; REVENCO, N. Stroke as first manifestation of other disorders in children. Abstracts. In: *Archives of Disease in Childhood*. The 8th Europaediatrics Congress. 2017, vol. 102 (Suppl. 2), June, p. 146. ISSN: 0003-9888.
108. CURATOLO, P.; BOMBARDIERI, R.; JOZWIAK, S. Tuberos sclerosi. In: *Lancet Neurology*. 2008, nr. 372, pp. 657-668. ISSN: 1474-4422.
109. CURATOLO, P.; MOAVERO, R.; DE VRIES, P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. In: *Lancet Neurology*. 2015, vol. 14(7), pp. 733-745. ISSN: 1474-4422.
110. SCHINI-KERTH, V.B. Homocysteine, a proinflammatory and proatherosclerotic factor: role of intracellular reactive oxygen species. In: *Circulation Research*. 2003, nr. 93(4), pp. 271-273. ISSN: 0009-7330.
111. PERSU, A.; GIAVARINI, A.; TOUZE, E.; et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. In: *Journal of Hypertension*. 2014, vol. 32, pp. 1367-1378. ISSN: 0263-6352.
112. SPROULE, D.M.; KAUFMANN, P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: Basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008, vol. 1142, pp. 133-158. ISSN: 0077-8923.
113. MCDONNELL, N.B. Hereditary Disorders of Connective Tissue. In: *The Maryland Family Doctor*. 2008, vol. 45, nr. 1, Summer, pp. 16-17.
114. DE PAEPE, A.; MALFAIT, F. The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. In: *Clinical Genetics*. 2012, vol. 82, pp. 1-11. ISSN: 1178-704X.
115. KARAA, A.; STOLER, J.M. Ehlers Danlos Syndrome: An unusual presentation you need to know about. In: *Case Reports in Pediatrics*. 2013, pp. 76-89. ISSN: 2090-6803.

116. BROOKE, B.S.; ARNAOUTAKIS, G.; MCDONNELL, N.B.; BLACK, J.H. 3rd. Contemporary management of vascular complications associated with Ehlers-Danlos syndrome. In: *Journal of Vascular Surgery*. 2010. January, vol. 51 (1), pp. 131-138. ISSN: 0741-5214.
117. CINMAN, N. Osteogenesis imperfecta. A life not so fragile. In: *Lancet Neurology*. 2001, vol. 358, Suppl., p. 46. ISSN: 1474-4422.
118. BYERS, P.H. Osteogenesis imperfecta: perspectives and opportunities. In: *Current Opinion in Pediatrics*. 2000, nr. 12, pp. 603-609. ISSN: 1040-8703.
119. PRIMORAC, D.; ROWE, D.W.; MOTTES, M.; et al. Osteogenesis imperfecta at the beginning of bone and joint decade. In: *Croatian Medical Journal*. 2001, nr. 4, pp. 393-415. ISSN: 03539504.
120. DEAN, J.C. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. In: *European Journal of Human Genetics*. 2007, vol. 15(7), pp. 724-733. ISSN: 1018-4813.
121. CAÑADAS, V.; VILACOSTA, I.; BRUNA, I.; FUSTER, V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. In: *Nature Reviews Cardiology*. 2010, vol. 7(5), pp. 256-265. ISSN: 17595010, 17595002.
122. WITYK, R.J.; ZANFERRARI, C.; OPPENHEIMER, S. Neurovascular complications of Marfan syndrome: a retrospective, hospital-based study. In: *Journal of Stroke*. 2002, vol. 33, pp. 680-684. ISSN: 2287-6391.
123. CARETTE, M.F.; NEDELCO, C.; TASSART, M.; et al. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. In: *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2009, vol. 32, pp. 745-757. ISSN: 0174-1551.
124. SCHIFFMANN, R.; FULLER, M.; CLARKE, L.A.; AERTS, J.M. Is it Fabry disease? In: *Genetics in Medicine*. 2016, vol. 18, pp. 1181-1185. ISSN: 1098-3600.
125. GALLUS, G.N.; DOTTI, M.T.; FEDERICO, A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. In: *Journal of the Neurological Sciences*. 2006, vol. 27, pp. 143-149. ISSN: 0022-510X.
126. MOGHADASIAN, M.H. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. In: *Clinical and Investigative Medicine*. 2004, vol. 27, pp. 42-50. ISSN: 0147-958X.
127. LAI, M.C.; YAN, S.N. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011, vol. 8, nr. 2, pp. 103-120. ISSN: 1110-7243.
128. BURKE, C.J.; TANNENBERG, A.E.; PAYTON, D.J. Ischaemic cerebral injury, intrauterine growth retardation, and placental infarction. In: *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1997, vol. 39, pp. 726-730. ISSN: 0012-1622.
129. NELSON, K.B.; LYNCH, J.K. Stroke in newborn infants. In: *Lancet Neurology*. 2004, nr. 3, pp. 150-158. ISSN: 1474-4422.
130. HNAT, M.D.; SIBAI, B.M.; CARITIS, S.; et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. In: *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2002, vol. 186, pp. 422-424. ISSN: 1040-872X.
131. ERICSON, A.; NYGREN, K.G.; OLAUSSON, P.O.; KALLEN, B. Hospital care utilization of infants born after IVF. In: *Human Reproduction*. 2002, vol. 17, pp. 929-932. ISSN: 0268-1161.
132. WU, Y.W.; ESCOBAR, G.J.; GREETHER, J.K.; et al. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. In: *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2003, vol. 290, pp. 2677-2684. ISSN: 0098-7484.
133. PABINGER, I.; GRAFENHOFER, H.; KAIDER, A.; et al. Preeclampsia and fetal loss in women with a history of venous thromboembolism. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001, vol. 21, pp. 874-879. ISSN: 1079-5642.

134. REDLINE, R.W.; O'RIORDAN, M.A. Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. In: *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2000, vol. 124, pp. 1785-1791. ISSN: 0003-9985.
135. FULLERTON, H.J.; WU, Y.W.; ZHAO, S.; JOHNSTON, S.C. Risk of stroke in children: Ethnic and gender disparities. In: *Neurology*. 2003, nr. 61, pp. 189-194. ISSN: 0028-3878.
136. FULLERTON, H.J.; STENCE, N.; HILLS, N.K.; et al. VIPS Investigators. Focal Cerebral Arteriopathy of Childhood: Novel Severity Score and Natural History. In: *Journal of Stroke*. 2018, vol. 49, pp. 2590-2596. ISSN: 2287-6391.
137. KISSELA, B.M.; KHOURY, J.C.; ALWELL, K.; et al. Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. In: *Neurology*. 2012, vol. 79, pp. 1781-1787. ISSN: 0028-3878.
138. GOLOMB, M.R.; FULLERTON, H.J.; NOWAK-GOTTL, U.; DEVEBER, G. International Pediatric Stroke Study Group. Male predominance in childhood ischemic stroke: Findings from the international pediatric stroke study. In: *Journal of Stroke*. 2009, vol. 40, pp. 52-57. ISSN: 2287-6391.
139. BOHMER, M.; NIEDERSTADT, T.; HEINDEL, W.; et al. Impact of arterial ischemic stroke standardized classification and diagnostic evaluation classification on further course of arteriopathy and recurrence of childhood stroke. In: *Journal of Stroke*. 2019, vol. 50, pp. 83-87. ISSN: 2287-6391.
140. CIOBANU, N.; GROPPA, S.; PANTEA, V.; GUDUMAC, V. Rolul metaboliților oxidului de azot în accidentele cerebrovasculare ischemice la pacienții cu sindrom metabolic. In: *Revista Akademos*. 2018, nr. 2, pp. 48-54. ISSN: 1857-0461.
141. GROPPA, S.; ZOTA, E.; GRIGOR, V.; et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2008, vol. 1, pp. 114-116. ISSN: 0041-6940.
142. DEVEBER, G.; KIRKHAM, F.S.; HANNON, K.; et al. Recurrent stroke: The role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. In: *Haematologica*. 2019, vol. 104, pp. 1676-1681. ISSN: 0390-6078.
143. SPRINCEAN, M.; COSTEA, R.; REVENCO, N.; HADJIU, S. Some aspects of neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: neurotrophic factors and mesenchymal stem cells. In: *Acta Medica Transilvanica*. 2018, vol. 23, nr. 3, pp. 22-25. ISSN: 2285-7079.
144. HADJIU, S.; CAZAN, C.; SPRINCEAN, M.; et al. *Remote consequences of cerebrovascular accident (stroke) in children*. In: *Acta Medica Transilvanica*. 2018, vol. 23, nr. 3, pp. 30-33. ISSN: 2285-7079.
145. SFAIHI, L.; ELLOUMI, S.; FOURATI, H.; et al. Arterial ischemic stroke in children: 22 cases from southern Tunisia. In: *Fetal and Pediatric Pathology*. 2013, vol. 32, pp. 271-275. ISSN: 15513815, 15513823.
146. STACEY, A.; TOOLIS, C.; GANESAN, V. Rates and Risk Factors for Arterial Ischemic Stroke Recurrence in Children. In: *Journal of Stroke*. 2018, vol. 49, pp. 842-847. ISSN: 2287-6391.
147. MASRI, A.; AL-AMMOURI, I. Clinical presentation, etiology, and outcome of stroke in children: A hospital-based study. In: *Brain and Development*. 2016, vol. 38, pp. 204-248. ISSN: 0387-7604.
148. TUCKUVIENE, R.; CHRISTENSEN, A.L.; HELGESTAD, J.; JOHNSEN, S.P.; KRISTENSEN, S.R. Paediatric arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis in Denmark 1994-2006: A nationwide population-based study. In: *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2011, vol. 100, pp. 543-549. ISSN: 0803-5253.

149. PEZZINI, A.; GRASSI, M.; DEL ZOTTO, E.; et al. Common genetic markers and prediction of recurrent events after ischemic stroke in young adults. In: *Neurology*. 2009, vol. 73, pp. 717-723. ISSN: 0028-3878.
150. TORRE, D.A.; TÉLLEZ, Z.J.; MORALES, B.L. Hiperhomocisteinemia: fisiopatología e implicaciones médicas. In: *Revista de Investigación Clínica*. 2000, vol. 52 (5), pp. 557-564. ISSN: 0034-8376.
151. MALLICK, A.A.; GANESAN, V.; KIRKHAM, F.J.; et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: A prospective population-based study. In: *Lancet Neurology*. 2014, vol. 13, pp. 35-43. ISSN: 1474-4422.
152. DIMAURO, S. Mitochondrial diseases. In: *Biochimica et Biophysica Acta*. 2004, vol. 1658(1-2), pp. 80-88. ISSN: 0006-3002.
153. SHOENFELD, Y. Systemic antiphospholipid syndrome. In: *Lupus*. 2003, vol. 12, pp. 497-498. ISSN: 0961-2033.
154. FAROOQ, S.; TESTAI, F.D. Neurologic Complications of Sickle Cell Disease. In: *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019, nr. 19, pp. 17-23. ISSN: 1528-4042.
155. HOFFJAN, S. Genetic dissection of marfan syndrome and related connective tissue disorders: an update 2012. In: *Molecular Syndromology*. 2012, vol. 3(2), pp. 47-58. ISSN: 1661-8777, 1661-8769.
156. FICK-BROSNAHAN, G.M.; TRAN, Z.V.; JOHNSON, A.M. et al. Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children. In: *Kidney International*. 2001, nr. 59, pp. 1654-1662. ISSN: 0085-2538.
157. SCHRIER, R.W.; BELZ, M.M.; JOHNSON, A.M.; et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. In: *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004, vol. 15, pp. 1023-1028. ISSN: 1046-6673.
158. SHIRLEY, E.D.; SPONSELLER, P.D. Marfan syndrome. In: *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2009, vol. 17(9), pp. 572-581. ISSN: 1067-151X.
159. BYERS, P.H.; BELMONT, J.; BLACK, J.; et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. In: *American Journal of Medical Genetics. Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2017, vol. 175, pp. 40-47. ISSN: 1552-4876.
160. HENDERSON, F.C.; AUSTIN, C.; BENZE, L.E.; et al. Neurological and spinal manifestations of the Ehlers-Danlos syndromes. In: *American Journal of Medical Genetics. Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2017, vol. 175, pp. 195-211. ISSN: 1552-4876.
161. PFENDNER, E.G.; UITTO, J.; GERARD, G.F.; TERRY, S.F. Pseudoxanthoma elasticum: genetic diagnostic markers. In: *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2008, vol. 2, pp. 1-17. ISSN: 1473-7159.
162. CHASSAING, N.; MARTIN, L.; CALVAS, P.; et al. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. In: *Journal of Medical Genetics*. 2005, vol. 42, pp. 881-892. ISSN: 0022-2593.
163. OSTENDORF, A.P.; GUTMANN, D.H.; WEISENBERG, J.L. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. In: *Epilepsia*. 2013, vol. 54(10), pp. 1810-1814. ISSN: 1528-1167.
164. TERRY, A.R.; JORDAN, J.T.; SCHWAMM, L.; PLOTKIN, S.R. Increased Risk of Cerebrovascular Disease Among Patients With Neurofibromatosis Type 1: Population-Based Approach. In: *Journal of Stroke*. 2016, vol. 47(1), pp. 60-65. ISSN: 2287-6391.
165. WARD, L.M.; RAUCH, F.; TRAVERS, R.; et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. In: *Bone. Cell Molecular Biology; Pathophysiology; Treatment*. 2008, vol. 31(1), pp. 12-18. ISSN: 8756-3282.

166. KADIAN-DODOV, D.; GORNIK, H.L.; GU, X.; et al. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: Findings from the U.S. Registry for FMD. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2016, vol. 68, pp. 176-185. ISSN: 0735-1097.
167. LEE, S.; RIVKIN, M.J.; KIRTON, A.; DEVEBER, G.; ELBERS, J. International Pediatric Stroke Study. Moyamoya Disease in Children: Results from the International Pediatric Stroke Study. In: *Journal of Child Neurology*. 2017, vol. 32, pp. 924-929. ISSN: 0883-0738.
168. SZMYRKA-KACZMAREK, M.; DAIKELER, T.; BENZ, D.; KOETTER, I. Familial inflammatory Sneddon's syndrome-case report and review of the literature. In: *Clinical Rheumatology*. 2005, vol. 24, pp. 79-82. ISSN: 1076-1608.
169. VAHEDI, K.; ALAMOWITCH, S. Clinical spectrum of type IV collagen (COL4A1) mutations: a novel genetic multisystem disease. In: *Current Opinion in Neurology*. 2011, vol. 24, pp. 63-68. ISSN: 1350-7540.
170. POLVI, A.; LINNANKIVI, T.; KIVELA, T.; et al. Mutations in CTC1, encoding the CTS telomere maintenance complex component 1, cause cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts. In: *American Journal of Human Genetics*. 2012, vol. 90, pp. 540-549. ISSN: 1537-6605.
171. DANCHAIWIJITR, N.; COX, T.C.; SAUNDERS, D.E.; GANESAN, V. Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke. In: *Annals of Neurology*. 2006, vol. 59, pp. 620-626. ISSN: 1531-8249.
172. MUWAKKIT, S.A.; MAJDALANI, M.; HOURANI, R.; et al. Inherited thrombophilia in childhood arterial stroke: Data from Lebanon. *Pediatr. In: Neurology*. 2011, vol. 45, pp. 155-158. ISSN: 0028-3878.
173. LÓPEZ, M.V.; DE CASTRO, P.D.C.; VALDERRAMA, E.B.; et al. Outcome of arterial ischemic stroke in children with heart disease. In: *European Journal of Paediatric Neurology*. 2017, vol. 21, pp. 730-737. ISSN: 1090-3798.
174. LANTHIER, S.; CARMANT, L.; DAVID, M.; LARBRISSEAU, A.; DE VEBER, G. Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. In: *Neurology*. 2000, vol. 54, pp. 371-378. ISSN: 0028-3878.
175. OHENE-FREMPONG, K.; WEINER, S.J.; SLEEPER, L.A.; et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: Rates and risk factors. In: *Blood*. 1998, nr. 91, pp. 288-294. ISSN: 0006-4971.
176. RODAN, L.; MCCRINDLE, B.W.; MANLHIOT, C.; et al. Stroke recurrence in children with congenital heart disease. In: *Annals of Neurology*. 2012, vol. 72, pp. 103-111. ISSN: 1531-8249.
177. PER, H.; UNAL, E.; POYRAZOGLU, H.G.; et al. Childhood stroke: Results of 130 children from a reference center in Central Anatolia, Turkey. In: *Pediatric Neurology*. 2014, vol. 50, pp. 595-600. ISSN: 13042580.
178. COEN HERAK, D.; LENICEK KRLEZA, J.; RADIC ANTOLIC, M.; et al. Association of Polymorphisms in Coagulation Factor Genes and Enzymes of Homocysteine Metabolism with Arterial Ischemic Stroke in Children. In: *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017, vol. 23, pp. 1042-1051. ISSN: 1076-0296.
179. SARECKA-HUJAR, B.; KOPYTA, I.; SKRZYPEK, M. Is the 1298A > C polymorphism in the MTHFR gene a risk factor for arterial ischaemic stroke in children? The results of meta-analysis. In: *Clinical and Experimental Medicine*. 2018, vol. 18, pp. 337-345. ISSN: 1591-9528.
180. ROACH, E.S.; GOLOMB, M.R.; ADAMS, R.; et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart

- Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. In: *Journal of Stroke*. 2008, nr. 39, pp. 2644–2691. ISSN: 2287-6391.
181. INCECIK, F.; OZLEM HERGUNER, M.; ALTUNBASAK, S. Risk factors and treatment outcomes for children with arterial ischemic stroke. In: *Journal of Clinical Neuroscience*. 2010, nr. 17(8), pp. 1000-1002. ISSN: 0967-5868.
 182. LEE, Y.Y.; LIN, K.L.; WANG, H.S.; et al. Risk factors and outcomes of childhood ischemic stroke in Taiwan. In: *Brain and Development*. 2008, nr. 30(1), pp. 14-19. ISSN: 0387-7604.
 183. GIRAUD, A.; GUIRAUT, C.; CHEVIN, M.; CHABRIER, S.; SÉBIRE, G. Role of Perinatal inflammation in Neonatal Arterial ischemic Stroke. In: *Frontiers in neurology*. 2017, vol. 8, art. 612. ISSN: 1664-2295.
 184. GUIRAUT, C.; CAUCHON, N.; LEPAGE, M.; SÉBIRE, G. Perinatal arterial ischemic stroke is associated to materno-fetal immune activation and intracranial arteritis. In: *International Journal of Molecular Science*. 2016, nr. 17(12), pp. 1-17. ISSN: 1661-6596.
 185. SPRINCEAN, M.; HADJIU, S.; ETCO, L.; et al. Neuroinflammatory mechanisms in neonatal stroke. In: *Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 24, nr. 3, pp. 17-27. ISSN: 2068-8040.
 186. MURRAY, K.N.; GIRARD, S.; HOLMES, W.M.; et al. Systemic inflammation impairs tissue reperfusion through endothelin-dependent mechanisms in cerebral ischemia. In: *Journal of Stroke*. 2014, pp. 1-20. ISSN: 2287-6391.
 187. SPRINCEAN, M.; HADJIU, S.; CALCII, C.; et al. Dynamics of some enzyme immunoassay parameters in ischemic stroke in children. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020, vol. 55, nr. 4. pp. 548-563. ISSN: 0041-6940.
 188. SPRINCEAN, M.; NEAMȚU, M.; REVENCO, N.; et al. Etiology of ischenic stroke in children. In: *Acta Medica Transilvanica*. 2018, vol. 23, nr. 3, pp. 4-7. ISSN: 2285-7079.
 189. HADJIU, S.; SPRINCEAN, M.; CALCII, C.; LUPUȘOR, N.; REVENCO, N. Clinical peculiarities of cerebrovascular accidents in newborns, infants and children of smallage. In: *Acta Medica Transilvanica*. 2017, vol. 22, nr. 3, pp. 13-16. ISSN: 2285-7079.
 190. AHO, K.; HARMSSEN, P.; HATANO, S. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. In: *Bulletin of the World Health Organization*. 1980, nr. 58(1), pp. 113–130. ISSN: 0042-9686.
 191. HUNTER, J.V. New radiographic techniques to evaluate cerebrovascular disorders in children. In: *Seminars in Pediatric Neurology*. 2008, nr. 7(4), pp. 261–277. ISSN: 1071-9091.
 192. YOUNKIN, D.P. Diagnosis and treatment of ischemic pediatric stroke. In: *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2002, nr. 2(1), pp.18–24. ISSN: 1528-4042.
 193. CÁRDENAS, J.F.; RHO, J.M.; KIRTON, A. Pediatric stroke. In: *Child's Nervous System*. 2011, nr. 27(9), pp. 1375-1390. ISSN: 0256-7040.
 194. DELAROCHE, A.M.; SIVASWAMY, L.; FAROOQI, A.; KANNIKESWARAN, N. Pediatric Stroke Clinical Pathway Improves the Time to Diagnosis in an Emergency Department. In: *Pediatric Neurology*. 2016, nr. 65, pp. 39-44. ISSN: 13042580.
 195. LEE, J.; CROEN, L.A.; LINDAN, C.; et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a populationbased study. In: *Annals of Neurology*. 2005, vol. 58, nr. 2, pp. 303–308. ISSN: 1531-8249.
 196. RASUL, C.H.; MAHBOOB, A.A.; HOSSAIN, S.M.; AHMED, K.U. Predisposing factors and outcome of stroke in childhood. In: *Indian Journal of Pediatrics*. 2009, nr. 46(5), pp. 419-421. ISSN: 0019-5456.
 197. FATEMI, A.; WILSON, M.A.; JOHNSTON, V. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Term Infant. In: *Clinics in Perinatology*. 2009, vol. 36, nr. 4, pp. 835–841. ISSN: 0095-5108, 1557-9840.

198. HADJIU, S.; REVENCO, N.; CALCII, C.; et al. Non convulsive status epilepticus (NCSE) in children. In: *Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2014, nr. 17 (Suppl 3), p. 35. ISSN: 2068-8040.
199. GELFAND, A.A.; GLASS, H.C.; ELYSA, J.; FERRIERO, D.M. Focal clonic seizures suggest stroke in a newborn. In: *Neuroscience Bulletin*. 2010, nr. 2, pp. 7–11. ISSN: 1673-7067.
200. NICA, S.; DAVIDESCU, I. Accidentele vasculare cerebrale la copil și adultul tânăr. In: *Revista Română de Neurologie*. 2006, nr. V(2), pp. 67-73. ISSN: 2069-6094, 1843-8148.
201. GROPPA, S.; GASNAS, A. Transcranial Magnetic Stimulation and results of connectivity studies of acute ischemic stroke. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2013, vol. 48(3), pp. 215-217. ISSN: 0041-6940.
202. DEVEBER, G. In pursuit of evidence-based treatments for paediatric stroke: the UK and Chest guidelines. In: *Lancet Neurology*. 2005, nr. 4(7), pp. 432–436. ISSN: 1474-4422.
203. CĂLCII, C.; REVENCO, N.; LUPUȘOR, N.; SPRINCEAN, M.; HADJIU, S. Cerebrovascular accident in young children: case study. In: *Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 23, nr. 3, pp. 75-84. ISSN: 2068-8040.
204. CALCII, C.; HADJIU, S.; SPRINCEAN, M.; et al. Acute symptomatic post stroke seizures in children and risk of developing remote epilepsy. In: *Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 24, nr. 2, pp. 39-49. ISSN: 2068-8040.
205. MINEYKO, A.; KIRTON, A. The black box of perinatal ischemic stroke pathogenesis. In: *Journal of Child Neurology*. 2011, vol. 26, nr. 9, pp. 1154-1162. ISSN: 0883-0738.
206. MANG, C.S.; CAMPBELL, K.L.; ROSS, C.J.D.; BOYD, L.A. Promoting Neuroplasticity for Motor Rehabilitation After Stroke: Considering the Effects of Aerobic Exercise and Genetic Variation on Brain-Derived Neurotrophic Factor. In: *Physical Therapy & Rehabilitation Journal*. 2013, vol. 93, nr. 12, pp. 1707-1716. ISSN: 1538-6724.
207. ASKVIG, J.M.; LEIPHON, L.J.; WATT, J.A. Neuronal activity and axonal sprouting differentially regulate CNTF and CNTF receptor complex in the rat supraoptic nucleus. In: *Experimental Neurology*. 2012, vol. 233, nr. 1, pp. 243-252. ISSN: 1055-8330.
208. LAUGESAAR, R.; KOLK, A.; TOMBERG, T.; et al. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population based study. In: *Journal of Stroke*. 2007, vol. 38, nr. 8, pp. 2234-2240. ISSN: 2287-6391.
209. GOLOMB, M.R.; GARG, B.P.; CARVALHO, K.S.; et al. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. In: *Journal of Pediatrics*. 2007, vol. 151, nr. 4, pp. 409-413. ISSN: 0022-3476.
210. WU, Y.W.; GONZALEZ, F.F. Erythropoietin: a novel therapy for hypoxic-ischaemic encephalopathy? In: *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2015, vol. 57, nr. 3, pp. 34-39. ISSN: 0012-1622.
211. KANG, S.S.; KEASEY, M.P.; ARNOLD, S.A.; et al. Endogenous CNTF mediates stroke-induced adult CNS neurogenesis in mice. In: *Neurobiology of Disease*. 2013, vol. 49, pp. 68-78. ISSN: 0969-9961.
212. POPESCU, V.; ZAMFIRESCU, A. Diagnosis in pediatric neurology. In: *Romanian Journal of Pediatrics*. 2010, vol. LIX, nr. 2, pp. 103-114. ISSN: 1454-0398.
213. WAGENAAR, N.; DE THEIJE, C.G.M.; DE VRIES, L.S.; et al. Promoting neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: neurotrophic factors and mesenchymal stem cells. In: *Pediatric Research*. 2018, nr. 83, pp. 372-384. ISSN: 0031-3998.
214. BABURAMANI, A.A.; CASTILLO-MELENDZ, M.; WALKER, D.W. VEGF expression and microvascular responses to severe transient hypoxia in the fetal sheep brain. In: *Pediatric Research*. 2013, vol. 73, nr. 3, pp. 310- 316. ISSN: 0031-3998.

215. HADJIU, S. The role of the neurotrophic factor BDNF in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. In: *International journal of integrative and bio-regulatory medicine „Physiological Regulating Medicine”*. 2011, pp. 13-21.
216. VAN VELTHOVEN, C.T.; KAVELAARS, A.; VAN BEL, F.; HEIJNEN, C.J. Mesenchymal stem cell treatment after neonatal hypoxic-ischemic brain injury improves behavioral outcome and induces neuronal and oligodendrocyte regeneration. In: *Brain, Behavior, and Immunity*. 2010, nr. 24, pp. 387-393. ISSN: 0889-1591, 1090-2139.
217. KEARNEY, J.B.; KAPPAS, N.C.; ELLERSTROM, C.; DIPOLA, F.W.; BAUTCH, V.L. The VEGF receptor flt-1 (VEGFR-1) is a positive modulator of vascular sprout formation and branching morphogenesis. In: *Blood*. 2004, nr. 103, pp. 4527-4535. ISSN: 0006-4971.
218. LIU, F.; MCCULLOUGH, L.D. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy. In: *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013, vol. 34, nr. 9, pp. 1121-1130. ISSN: 1671-4083.
219. YANG, Z.; QIAO, H.; LI, X. Effects of the CNTF-collagen gel-controlled delivery system on rat neural stem/progenitor cells behavior. In: *Science China Life Sciences*. 2010, vol. 53, pp. 504-510. ISSN: 1674-7305, 1869-1889.
220. GARCIA, N.; SANTAFE, M.M.; TOMAS, M.; et al. Exogenous ciliary neurotrophic factor (CNTF) reduces synaptic depression during repetitive stimulation. In: *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2012, vol. 17, nr. 3, pp. 312-323. ISSN: 1085-9489.
221. JACOBI, J.; TAM, B.Y.; WU, G.; et al. Adenoviral gene transfer with soluble vascular endothelial growth factor receptors impairs angiogenesis and perfusion in a murine model of hindlimb ischemia. In: *Circulation Journal*. 2004, nr. 110, pp. 2424-2429. ISSN: 1346-9843.
222. FERRARA, N.; GERBER, H.P.; LE COUTER, J. The biology of VEGF and its receptors. In: *Nature Medicine*. 2003, nr. 9, pp. 669-676. ISSN: 1078-8956.
223. CROSS, M.J.; DIXELIUS, J.; MATSUMOTO, T.; et al. VEGF-receptor signal transduction. In: *Trends in Biochemical Sciences*. 2003, nr. 28, pp. 488-494. ISSN: 0376-5067, 0968-0004.
224. SPRINCEAN, M.; HADJIU, S.; CĂLCÎI, C. ș.a. Abordarea accidentului vascular cerebral la copil. In: *Buletin de perinatologie*. 2018, nr. 4(80), pp. 64-69. ISSN: 1810-5289.
225. DU, H.; LI, P.; PAN, Y.; et al. Vascular endothelial growth factor signaling implicated in neuroprotective effects of placental growth factor in an in vitro ischemic model. In: *Brain Research*. 2010, nr. 1357, pp. 1-8. ISSN: 0006-8993.
226. GRUNDMANN, S.; PIEK, J.J.; PASTERKAMP, G.; HOEFER, I.E. Arteriogenesis: basic mechanisms and therapeutic stimulation. In: *European Journal of Clinical Investigation*. 2007, nr. 37, pp. 755-766. ISSN: 0014-2972.
227. WANG, L.; ZHANG, Z.; WANG, Y.; et al. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. In: *Journal of Stroke*. 2004, nr. 35, pp. 1732-1737. ISSN: 2287-6391.
228. ROSENSTEIN, J.M.; MANI, N.; KHAIBULLINA, A.; KRUM, J.M. Neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor on organotypic cortical explants and primary cortical neurons. In: *Journal of Neuroscience*. 2003, nr. 23, pp. 11036-11044. ISSN: 0270-647.
229. LEE, N.; RYDYZNSKI, C.E.; SPEARRY, R.P.; et al. The Contribution of Ciliary Neurotrophic Factor Receptors to Adult Motor Neuron Survival In Vivo Is Specific to Insult Type and Distinct From That for Embryonic Motor Neurons. In: *Journal of Comparative Neurology. Research in Systems Neuroscience*. 2013, vol. 521, nr. 14, pp. 3217-3225. ISSN: 1096-9861.
230. KOLB, B.; MYCHASIUK, R.; WILLIAMS, P.; GIBB, R. Brain plasticity and recovery from early cortical injury. In: *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2011, vol. 53, suppl 4, pp. 4-8. ISSN: 0012-1622.

231. САМСОНОВА, Т.; БОБРОВА, Е. и др. *Динамика продукции нейротрофических факторов у детей в раннем восстановительном периоде перинатальных гипоксических поражений головного мозга*. Ярославль, 2006, с. 212-215.
232. AYDIN, A.; GENC, K.; AKHISAROGLU, M.; et al. Erythropoietin exerts neuroprotective effect in neonatal rat model of hypoxicischemic brain injury. In: *Brain and Development*. 2003, vol. 25, pp. 494-498. ISSN: 0387-7604.
233. SIMCHEN, M.J.; GOLDSTEIN, G.; LUBETSKY, A.; et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. In: *Journal of Stroke*. 2009, vol. 40, pp. 65-70. ISSN: 2287-6391.
234. MERCURI, E.; COWAN, F.; GUPTA, G.; et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. In: *Journal of Pediatrics*. 2001, nr. 107, pp. 1400-1404. ISSN: 0022-3476.
235. LUPUSOR, N.; SPRINCEAN, M.; REVENCO, N.; CALCII, C.; HADJIU, S. Brain derived neurotrophic factor profile in children with ischemic stroke. Abstracts. In: *European Journal of Paediatric Neurology*. 2017, vol. 21, Suppl. 1, p. 172. ISSN: 1090-3798.
236. CALCII, C.; NEAMTU, M.B.; SPRINCEAN, M.; et al. Consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke. In: *Acta Medica Transilvanica*. 2018, vol. 23, nr. 3, pp. 14-17. ISSN: 2285-7079.
237. LYNCH, J.K.; NELSON, K.B. Epidemiology of perinatal stroke. In: *Current Opinion in Pediatrics*. 2001, nr. 13, pp. 499-505. ISSN: 1040-8703.
238. RIVKIN, M.J.; BERNARD, T.J.; DOWLING, M.M.; AMLIE-LEFOND, C. Guidelines for urgent management of stroke in children. In: *Pediatric Neurology*. 2016, nr. 56, pp. 8-17. ISSN: 13042580.
239. GIGLIA, T.M.; MASSICOTTE, M.P.; TWEDDELL, J.S.; et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation*. 2013, vol. 128(24), pp. 2622-2703.
240. GROPPA, S.; ZOTA, E.; CERNOBROV, D. Reperfusion strategies in acute ischemic stroke. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2013, nr. 48(3), pp. 210-213. ISSN: 0041-6940.
241. LEE, K.Y.; KIM, D.I.; KIM, S.H.; et al. Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intraarterial urokinase in acute ischemic stroke. In: *American Journal of Neuroradiology*. 2004, nr. 25, pp. 1470-1475. ISSN: 0195-6108.
242. PASCOS, M.; SPRATT, N.; BIVARD, A.; et al. A randomized Trial of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke. In: *The New England Journal of Medicine*. 2012, nr. 366, pp. 1099-1010. ISSN: 0028-4793.
243. SAXENA, R.; LEWIS, S.; BERGE, E.; et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. In: *Journal of Stroke*. 2001, nr. 32, pp. 2333-2337. ISSN: 2287-6391.
244. KLEINDORFER, D.O.; KISSELA, B.; SCHNEIDER, A.; et al. Eligibility for Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke A Population Based Study. In: *Journal of Stroke*. 2004, nr. 35, pp. e27-e29. ISSN: 2287-6391.
245. HACKE, W.; KASTE, M.; BLUHMKI, E.; et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after Acute Ischemic Stroke. In: *The New England Journal of Medicine*. 2008, nr. 359, pp. 1317-1329. ISSN: 0028-4793.
246. BOSE, A.; HENKES, K.; ALFKE, W.; et al. The Penumbra System: A Mechanical Device for the Treatment of Acute Stroke due to Thromboembolism. In: *American Journal of Neuroradiology*. 2008, nr. 29, pp. 1409-1413. ISSN: 0195-6108.

247. FLAHERTY, M.L.; WOO, D.; KISSELA, B.; et al. Combined IV and intraarterial thrombolysis for acute ischemic stroke. In: *Neurology*. 2005, nr. 64, pp. 386-368. ISSN: 0028-3878.
248. CHAMORRO, A.; BUSSE, O.; OBACH, V.; et al. RAPID Investigators. The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke: final results from the writing committee. In: *Cerebrovascular Diseases*. 2005, nr. 19, pp. 402-404. ISSN: 2688-8734.
249. LEWANDOWSKI, C.; FRANKEL, M.; TOMSICK, T.; et al. Combined intravenous and intra-arterial r-tPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. In: *Journal of Stroke*. 1999, nr. 30, pp. 2598-2605. ISSN: 2287-6391.
250. GROPPA, S.; MANEA, D.; MISINA, L.; MUNTEANU, C. Polimorfismul factorilor de risc la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2015, vol. 50, nr. 2(supl.1), pp. 206-210. ISSN 0041-6940.
251. FURLAN, A.J.; REISMAN, M.; MASSARO, J.; et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. In: *The New England Journal of Medicine*. 2012, nr. 366, pp. 991-999. ISSN: 0028-4793.
252. DIENER, H.C.; RINGELSTEIN, E.B.; VON KUMMER, R.; et al. Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. In: *Journal of Stroke*. 2001, nr. 32, pp. 22-29. ISSN: 2287-6391.
253. MISINA, L.; ZOTA, E.; MANEA, D.; DUCA, V.; GROPPA, S. Ethiological Aspects of ischemic stroke in Young Patients. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2013, vol. 48(3), pp. 207-209. ISSN: 0041-6940.
254. HERMAN, D.G.; ATKINSON, R.P.; CHIPPENDALE, T.; et al. Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT Study: a randomized controlled trial: Stroke Treatment with Ancrod Trial. In: *Journal of the American Medical Association*. 2000, nr. 283, pp. 2395-2403. ISSN: 0098-7484.
255. GROPPA, S.; ZOTA, E.; GRIGOR, V. ș.a. Tratatamentul trombolitic la pacienții cu AVC ischemic. In: *Revista Română de Stroke*. 2009, pp. 52-57. ISSN: 1582-3172.
256. DING, J.; HE, Z.; RUAN, J.; et al. Role of Ciliary Neurotrophic Factor in the Proliferation and Differentiation of Neural Stem Cells. In: *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013, vol. 37, nr. 3, pp. 587-592. ISSN: 1387-2877.
257. AVCIN, T.; CIMAZ, R.; SILVERMAN, E.D.; et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. In: *Journal of Pediatrics*. 2008, nr. 122, pp. e1100-1107. ISSN: 0022-3476.
258. HUNT, B.J. Pediatric antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. In: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2008, nr. 34, pp. 274-281. ISSN: 1098-9064, 0094-6176.
259. SPRINCEAN, M. Aplicații bioetice praxiologice în consultul medico-genetic prenatal. In: *Strategia de supraviețuire a civilizației contemporane în contextul bioeticii, filosofiei și medicinei*. Culegere de articole științifice. Vol. III. Chișinău, 2013, pp. 107-111. ISBN 978-9975-56-044-3.
260. KAPLAN, P.W. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. In: *Epilepsia*. 2007, vol. 48, nr. 8, pp. 39-41. ISSN: 1528-1167.
261. MICHEU, C.I. Variabilitatea modelelor clinico-electroencefalografice în encefalopatiile epileptice la copil. In: *Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*. 2014, vol. 17, nr. 2, pp. 27-36. ISSN: 2068-8040.

262. ЛАНГ, Т.А.; СЕСИК, М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. В: *Практическая медицина*. Москва. 2011, с. 477. ISSN: 2072-1757.
263. ILVES, P.; LAUGESAAR, R.; LOORITS, D.; et al. Presumed Perinatal Stroke Risk Factors, Clinical and Radiological Findings. In: *Journal of Child Neurology*. 2016, vol. 31, nr. 5, pp. 621-628. ISSN: 0883-0738.
264. VERDUZCO, L.A.; NATHAN, D.G. Sickle cell disease and stroke. In: *Blood*. 2009, nr. 114(25), pp. 5117-5125. ISSN: 0006-4971.
265. KIRKHAM, F.J.; DEVEBER, G.A.; CHAN, A.K.; et al. Recurrent stroke: the role of prothrombotic disorders. In: *Annals of Neurology*. 2003, nr. 54 (suppl. 7), p. S110. ISSN: 1531-8249.
266. LOCATELLI, A.; INCERTI, M.; PATERLINI, G.; et al. Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy at term. In: *American Journal of Perinatology*. 2010, vol. 27, nr. 8, pp. 649-654. ISSN: 1098-8785, 0735-1631.
267. TYLER, K.L. Acute viral encephalitis. In: *The New England Journal of Medicine*. 2018, nr. 379, pp. 557-566. ISSN: 0028-4793.
268. CAROD ARTAL, F.J. Clinical management of infectious cerebral vasculitides. In: *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016, nr. 16, pp. 205-221. ISSN: 1473-7175.
269. GNANN, J.W. JR.; WHITLEY, R.J. Herpes simplex encephalitis: an update. In: *Current Infectious Disease Reports*. 2017, nr. 19, p. 13. ISSN: 1523-3847.
270. MAHALE, R.R.; MEHTA, A.; SHANKAR, A.K.; et al. Bilateral cerebral hemorrhage in herpes simplex encephalitis: rare occurrence. In: *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2016, pp. S128-130. ISSN: 0976-3147, 0976-3155.
271. PAPANDREOU, D.; MALINDRETOS, P.; ARVANITIDOU, M.; MAKEDOU, A.; ROUSSO, I. Homocysteine lowering with folic acid supplements in children: effects on blood pressure. In: *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2010, nr. 61(1), pp. 11-17. ISSN: 0963-7486.
272. ANDREW, M. Congenital prothrombotic disorders: presentation during infancy and childhood. In: ANDREW M.M.P., BROOKER L. (eds.) *Thromboembolic complications during infancy and childhood*. Hamilton, Ontario: BC Decker. 2000, pp. 47-110. ISBN: 978-1550090369.
273. STENCE, N.V.; PABST, L.L.; HOLLATZ, A.L.; et al. Predicting progression of intracranial arteriopathies in childhood stroke with vessel wall imaging. In: *Journal of Stroke*. 2017, nr. 48, pp. 2274–2277. ISSN: 2287-6391.
274. YAZICI, Y. Systemic vasculitis treatment and monitoring update. In: *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2008, nr. 66(3), pp. 228-230. ISSN: 1936-9719, 1936-9727.
275. ZOTA, E.; EFREMOVA, D.; GROPPA, S. Accidental vascular cerebral în Republica Moldova – aspecte medico-sociale. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2015, vol. 50, nr. 2(supl. 1), pp. 189-193. ISSN: 0041-6940.
276. MACKAY, M.T.; WIZNITZER, M.; BENEDICT, S.L.; et al. International Pediatric Stroke Study Group. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. In: *Annals of Neurology*. 2011, nr. 69, pp. 130-140. ISSN: 1531-8249.
277. *Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней*. Под ред. акад. РАМН, проф. Э.К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Баранова. 2-е изд. Москва. 2007, 416 с. ISBN: 978-5-907201-24-8.
278. RAJU, T.N.; NELSON, K.B.; FERRIERO, D.; et al. Perinatal Stroke Workshop Participants. 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. In: *Journal of Pediatrics*. 2007, nr. 120(3), pp. 609-616. ISSN: 0022-3476.

279. SPRINCEAN, M. *Consultul medico-genetic și diagnosticul prenatal în contextul geneticii medicale. Elaborare metodică*. Chișinău, 2013. 41 p. ISBN: 987-9975-11-87-8.
280. *Situația copiilor din Republica Moldova în anul 2008* [online]. 2009 [citat: 20 martie 2021]. Disponibil pe: <http://www.statistica.md/newsview.php?l=ro&idc=168&id=2623>
281. KOBELKA, C.; MATTMAN, A.; LANGLOIS, S. An evaluation of the decision-making process regarding amniocentesis following a screen-positive maternal serum screen result. In: *Prenat. Diagn.* 2009, vol. 29, pp. 514-519. ISSN: 1097-0223, 0197-3851.
282. MOREIRA, C.; MUGGLI, E.; HALLIDAY, J. *Prenatal Diagnostic Testing in Victoria 2007*. Melbourne: Murdoch Childrens Research Institute and Victorian Perinatal Data Collection Unit, Department of Human Services. 2008, pp. 254-266.
283. SPRINCEAN, M.; BARBOVA, N.; STRĂTILĂ, M. ș.a. Consultul medico-genetic – aspecte ale profilaxiei malformațiilor congenitale la gravidele din grupul de risc. In: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2011, nr. 2 (50), pp. 21-28. ISSN: 1810-5289.
284. SPRINCEAN, S.; SPRINCEAN, M. Unele aspecte bioetice și biopolitice ale geneticii medicale: diagnosticul și profilaxia malformațiilor congenitale. In: *Bioetica, Filosofia și Medicina în strategia de asigurare a securității umane*. Materialele Conf. a XVI-a Șt. Int., 10-11 aprilie 2009. Red. resp. Teodor N. Țirdea. Chișinău: CEP „Medicina”, 2009, pp. 88-91.
285. SILVERA, V.M.; GORDON, L.B.; ORBACH, D.B.; et al. Imaging Characteristics of Cerebrovascular Arteriopathy and Stroke in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. In: *American Journal of Neuroradiology*. 2013, nr. 34, pp. 1091–1097. ISSN: 0195-6108 [online]. [citat: 20 noiembrie 2021]. Disponibil pe: <http://www.ajnr.org/content/ajnr/34/5/1091.full.pdf>
286. KHALAF, A.; IV, M.; FULLERTON, H.; WINTERMARK, M. *Pediatric Stroke Imaging*. In: *Pediatric Neurology*. 2018, vol. 86, pp. 5-18. ISSN: 1304-2580. [online]. [citat: 20 noiembrie 2021]. Disponibil: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887899417312298>
287. MEKITARIAN, E.; BRUNOW DE CARVALHO, W. Stroke in children. In: *Journal of Pediatrics* (Rio J.). [online]. Dec. 2009, nr. 85(6). ISSN: 0022-3476. [citat: 20 octombrie 2021]. Disponibil pe: <https://www.scielo.br/j/jped/a/8fjVP7VMPVWrb6tdMcykZgj/?lang=en>
288. KIRTON, A. *Stroke in Children*. [online]. 2009 [citat: 20 martie 2021]. Disponibil pe: <http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/stroke-in-children>
289. FULLERTON, H.J.; WINTERMARK, M.; HILLS, N.K.; et al. Risk of recurrent arterial ischemic stroke in childhood: a Prospective International Study. In: *Journal of Stroke*. 2016, vol. 47, pp. 53-59. ISSN: 2287-6391.
290. LEHMAN, L.L.; WATSON, C.G.; KAPUR, K.; DANEHY, A.R.; RIVKIN, M.J. Predictors of stroke after transient ischemic attack in children. In: *Journal of Stroke*. 2016; vol. 47, pp. 88-93. ISSN: 2287-6391.
291. KASSIM, A.A.; GALADANCI, N.A.; PRUTHI, S.; DEBAUN, M.R. How I treat and manage strokes in sickle cell disease. In: *Blood*. 2015, nr. 125, pp. 3401-3410. ISSN: 0006-4971.
292. RAFAY, M.F.; PONTIGON, A.M.; CHIANG, J.; et al. Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke. In: *Journal of Stroke*. 2009; vol. 40, pp. 58-64. ISSN: 2287-6391.
293. MIRSKY, D.M.; BESLOW, L.A.; LEFOND, C.A.; et al. Pathways for Neuroimaging of Childhood Stroke. In: *Journal of Pediatric Neurology*. 2017, vol. 69, pp. 12-23. ISSN: 1304-2580.
294. SHEN, F.; DEGOS V.; CHU, P.-L.; et. al. Endoglin Deficiency Impairs Stroke Recovery. In: *Journal of Stroke*. 2014, vol. 45(7), pp. 2101–2106. ISSN: 2287-6391.

295. SELÇUK, O.; YAYLA, V.; ÇABALAR, M.; et al. The Relationship of Serum S100B Levels with Infarction Size and Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients. In: *Nöropsikiyatri arşivi*. 2014, vol. 51(4), pp. 395–400. ISSN: 1300-0667.
296. WANG, D.D.; BORDEY, A. The astrocyte odyssey. In: *Progress in Neurobiology*. 2008, vol. 86(4), pp. 342–367. ISSN: 0301-0082.
297. VERMA, N.; KARMAKAR, M.; SINGH, K.P.; SMITA, S. Structural and Dynamic Insights into S-100B Protein Activity Inhibition by Melittin for the Treatment of Epilepsy. In: *International Journal of Computer Applications*. 2013, NSAAILS (975–8887), pp. 55–60. ISSN: 2250-1797.
298. Ciliary Neurotrophic Factor. In: *Encyclopedia of Neuroscience* [online]. 2009. [citat: 20 octombrie 2021]. Disponibil pe: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/ciliary-neurotrophic-factor>
299. MUÑOZ-CÁNOVES, P.; SCHEELE, C.; PEDERSEN, B.K.; SERRANO, A.L. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? In: *The Federation of European Biochemical Societies Journal*. 2013, nr. 280(17), pp. 4131–4148. ISSN: 1742-464X.
300. LI, C.; ISSA, R.; KUMAR, P.; et al. CD105 prevents apoptosis in hypoxic endothelial cells. In: *Journal of Cell Science*. 2003, nr. 116, pp. 2677–2685. ISSN: 1477-9137, 002-19533.
301. BLOOMFIELD, S.M.; MCKINNEY, J.; SMITH, L.; BRISMAN, J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. In: *Neurocritical Care*. 2007, nr. 6, pp. 121–138. ISSN: 1556-0961, 1541-6933.
302. HELÁNOVÁ, K.; PAŘENICA, J.; JARKOVSKÝ, J.; et al. S-100B protein elevation in patients with the acute coronary syndrome after resuscitation is a predictor of adverse neurological prognosis. In: *Vnitřní Lékařství*. 2012, nr. 58, pp. 266–272. ISSN: 0042-773X.
303. DYSON, L.; PRETORIUS, D.; BUDORICK, E.; et al. Three-dimensional ultrasound in the evaluation of fetal anomalies. In: *The Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000, nr. 16, pp. 321-328. ISSN: 0960-7692
304. CICERO, S.; BINDRA, R.; REMBOUSKOS ET AL. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11-14 weeks. In: *Prenatal Diagnostics*. 2003, vol. 23, pp. 306-310. ISSN: 1097-0223, 0197-3851.
305. TIMOR, E.; PLATT, L. Three-dimensional ultrasound experience in obstetrics. In: *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2002, nr. 14, pp. 569-575. ISSN: 1040-872X.
306. РАВИЧ-ЩЕРБО, И.В.; МАРИУТИНА, Т.М.; ГРИГОРЕНКО, Е.Л. *Психогенетика*. Учебник. Москва: Издательство Аспект-Пресс, 2000. 447 с. ISBN: 5-7567-0232-6.
307. SPRINCEAN, M. Medical-genetic counseling in the light of global biotechnology progress. In: *Current Opinion in Biotechnology*. European Biotechnology Congress 2013. 16-18 May 2013, Bratislava, Slovakia. 2013, vol. 24 (suppl. 1), p. S37. ISSN: 0958-1669.
308. SPRINCEAN, M. Biotehnologii contemporane în diagnosticarea prenatală a patologiilor genetice. In: *NNOVIEWS. Buletin informativ-analitic*. AITT. Chişinău, 2010, nr. 3, p. 8.
309. ZHONG, X.; HAHN, S.; HOLZGREVE, W. Prenatal identification of fetal genetic traits. In: *Lancet*. 2011, nr. 357(9252), pp. 310-331. ISSN: 1474-4422.
310. BOUKYDIS, C.F.; TREADWELL, M.C.; DELANEY-BLACK, V.; et al. Women's responses to ultrasound examinations during routine screens in an obstetric clinic. In: *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2006, nr. 25, pp. 721-728. ISSN: 0278-4297, 155-09613.

ANEXE

Anexa 1

Chestionar de evaluare: factori de risc, anamnestical vieții, istoricul bolii, tabloul clinic și cel paraclinic al AVC la copil

- A. Date personale:** nume și prenume _____
- B. Fisa nr.** _____
- C. Data internării** _____
- D. Data îmbolnăvirii** _____
- E. Data nașterii** _____
- F. Sexul:** masculin feminin
- G. Locul de trai:** rural urban
- H. Caracteristica sociodemografică a familiei:**
- Nr. de copii în familie:** 1, 2, 3, 4, mai mulți _____
 - Alți copii bolnavi în familie:** (1) PC, (2) boli genetice, (3) MC cord, (4) MC creier, (5) boli de sânge, (6) boli metabolice; (7) AVC; (8) altele _____
 - Starea socioeconomică a familiei, condiții de trai:**
 - (1) foarte bune: (1) Da, (2) Nu
 - (2) bune: (1) Da, (2) Nu
 - (3) satisfăcătoare: (1) Da, (2) Nu
 - (4) nefavorabile: (1) Da, (2) Nu
 - Vârsta părinților (ani):**
 - Mama: (1) <18, (2) 18-25, (3) 25-35, (4) >35, altă vârstă _____
 - Tata: (1) <18, (2) 18-25, (3) 25-35, (4) >35, altă vârstă _____
- I. Factori nocivi la locul de trai al părinților:**
- Mama: (1) Da, (2) Nu
 - Tata: (1) Da, (2) Nu
 - Fumatul mama, tata: activ, pasiv
 - Alcool: mama, tata
 - Droguri: mama, tata
 - Medicamente: mama, tata _____
 - Alte nocivități: mama, tata _____
- J. Starea de sănătate a părinților (până la conceperea fătului):**
- Mama:
 - Sănătoasă: (1) Da, (2) Nu
 - Anemie: (1) Da, (2) Nu
 - Pielonefrită: (1) Da, (2) Nu
 - Viciu cardiac: (1) Da, (2) Nu
 - Epilepsie: (1) Da, (2) Nu
 - Hipotireoză: (1) Da, (2) Nu
 - Diabet zaharat: (1) Da, (2) Nu
 - Hipertensiune arterială: (1) Da, (2) Nu
 - Boli de sânge: (1) Da, (2) Nu
 - Boli genetice: (1) Da, (2) Nu
 - Exces ponderal: (1) Da, (2) Nu
 - Obezitate: (1) Da, (2) Nu
 - Alte boli _____

2. Tata:
- 2.1 Sănătos: (1) Da, (2) Nu
 - 2.2 Anemie: (1) Da, (2) Nu
 - 2.3 Pielonefrită: (1) Da, (2) Nu
 - 2.4 Viciu cardiac: (1) Da, (2) Nu
 - 2.5 Epilepsie: (1) Da, (2) Nu
 - 2.6 Hipotireoză: (1) Da, (2) Nu
 - 2.7 Diabet zaharat: (1) Da, (2) Nu
 - 2.8 Hipertensiune arterială: (1) Da, (2) Nu
 - 2.9 Boli de sânge: (1) Da, (2) Nu
 - 2.10 Boli genetice: (1) Da, (2) Nu
 - 2.11 Exces ponderal: (1) Da, (2) Nu
 - 2.12 Obezitate: (1) Da, (2) Nu
 - 2.13 Alte boli: _____

K. Datele de anamneză – antecedente prenatale:

- 1. Afecțiuni genetice în familie: (1) Da, (2) Nu
- 2. Consangvinitate: (1) Da, (2) Nu
- 3. Avorturi medicale: 1, 2, 3, mai multe
- 4. Avorturi spontane: 1, 2, 3, mai multe
- 5. Sarcini stagnate în evoluție: (1) Da, (2) Nu; numărul _____
- 6. Alcoolism: (1) Da, (2) Nu
- 7. Tabagism: (1) Da, (2) Nu
- 8. Droguri: (1) Da, (2) Nu
- 9. Chimicale și munca cu acestea: (1) Da, (2) Nu
- 10. Radiații: (1) Da, (2) Nu

L. Boli asociate la mamă (în timpul sarcinii):

- 1. Anemie: (1) Da, (2) Nu
- 2. Pielonefrită: (1) Da, (2) Nu
- 3. Viciu cardiac: (1) Da, (2) Nu
- 4. Epilepsie: (1) Da, (2) Nu
- 5. Hipotireoză: (1) Da, (2) Nu
- 6. Diabet zaharat: (1) Da, (2) Nu
- 7. Hipertensiune arterială: (1) Da, (2) Nu
- 8. Hepatită: (1) Da, (2) Nu
- 9. Alte boli _____

M. Evoluția sarcinii:

- 1. Fiziologică: (1) Da, (2) Nu
- 2. Patologică: (1) Da, (2) Nu
- 2.1 Iminență de avort: (1) Da, (2) Nu
- 2.2 Gestoază: (1) Da, (2) Nu
- 2.3 Infecții (frecvente): (1) Da, (2) Nu; ce fel _____
- 2.4 Convulsii: (1) Da, (2) Nu
- 2.5 Supraponderalitate: (1) Da, (2) Nu
- 2.6 Obezitate: (1) Da, (2) Nu
- 2.7 Căzături, traumatisme: (1) Da, (2) Nu
- 2.8 Hipertensiune arterială: (1) Da, (2) Nu
- 2.9 Nefropatie: (1) Da, (2) Nu
- 2.10 Preeclampsie: (1) Da, (2) Nu
- 2.11 Eclampsie: (1) Da, (2) Nu
- 2.12 Patologia placentei: maturare timpurie, tardivă; dimensiuni mari; atașament jos;

placenta praevia; chisturi; mazolysis; increment și atașare etanșă; alte patologii _____
2.13 IIIU: CMV, HS I, HS II, HS VI, alte infecții _____
2.14 Corioamnionită: (1) Da, (2) Nu
2.15 Polihidroamnios: (1) Da, (2) Nu
2.16 Ecografia: termenul de sarcină: 12-14 săptămâni, alte termene _____
2.17 Screeningul biochimic: dublu PAPP-A, β -HCG, triplu test, α -fetoproteina, β -HCG, estriol neconjugat; alte teste _____

N. Antecedente perinatale:

1. Malpoziții fetale: (1) Da, (2) Nu
2. Ruptură prematură a membranelor: (1) Da, (2) Nu
3. Patologia placentei și a membranelor: (1) Da, (2) Nu
4. Patologia cordonului ombilical: (1) Da, (2) Nu
5. Circulare de cordon ombilical: (1) Da, (2) Nu
6. Intervenții laborioase în timpul travaliului: (1) Da, (2) Nu
7. Naștere prematură: (1) Da, (2) Nu
8. Gemelari: (1) Da, (2) Nu
9. Hipoxie intrauterină: (1) Da, (2) Nu
10. Mișcări active în sarcină: (1) Da, (2) Nu
11. Tipuri de prezentare la naștere: craniană, pelviană, alte tipuri _____
12. Naștere patologică: aplicare forceps, vacuum extractor, cezariană, alte intervenții _____

O. Antecedente postnatale:

1. Scorul Apgar:
 - 1.1 Îndată după naștere: (1) 0-3; (2) 4-7, (3) 7-8, (4) 9-10
 - 1.2 Peste 5 minute: (1) 0-3; (2) 4-7, (3) 7-8, (4) 9-10
2. Asfixie la naștere (grad):
 - 2.1 I: (1) Da, (2) Nu
 - 2.2 II: (1) Da, (2) Nu
 - 2.3 III: (1) Da, (2) Nu
3. **Traumă natală (grad):**
 - 3.1 I: (1) Da, (2) Nu
 - 3.2 II: (1) Da, (2) Nu
 - 3.3 III: (1) Da, (2) Nu
4. **Parametrii antropometrici la naștere:**
 - 4.1 Greutate (kg) _____
 - 4.2 Talie (cm) _____
 - 4.3 Pc (perimetru cranian) (cm) _____
5. **Parametrii antropometrici pe parcursul vieții:**
 - 5.1 Greutate (kg): 3 luni _____, 6 luni _____, 9 luni _____, 12 luni _____, la momentul adresării _____
 - 5.2 Talie (cm): 3 luni _____, 6 luni _____, 9 luni _____, 12 luni _____, la momentul adresării _____
 - 5.3 Pc (perimetru cranian) (cm): 3 luni _____, 6 luni _____, 9 luni _____, 12 luni _____, la momentul adresării _____
6. **Diagnoze confirmate la naștere:**
 - 6.1 EHIP: (1) gr. I, (2) gr. II, (3) gr. III
 - 6.2 Hipoxie intrauterină a fătului: (1) grad ușor, (2) moderat, (3) sever
 - 6.3 Hemoragie intracraniană: (1) subarahnoidă, (2) periventriculară, (3) intraventriculară: gr. I, II, III, (4) cerebrală, (5) unilaterală, (6) bilaterală

- 6.4 Cefalhematom: (1) Da, (2) Nu
- 6.5 Convulsii la nou-născut: (1) Da, (2) Nu
- 6.6 Iritabilitate cerebrală a nou-născutului: (1) Da, (2) Nu
- 6.7 Ischemie cerebrală neonatală: (1) Da, (2) Nu
- 6.8 Leziune (1) anoxică cerebrală: (1) Da, (2) Nu; (2) ischemică cerebrală: (1) Da, (2) Nu
- 6.9 Chist periventricular dobândit al nou-născutului: (1) Da, (2) Nu
- 6.10 Leucomalacie cerebrală neonatală: (1) Da, (2) Nu
- 6.11 Comă la nou-născut: (1) Da, (2) Nu
- 6.12 Tulburare cerebrală a nou-născutului fără precizare: (1) Da, (2) Nu
- 6.13 Tulburări de tonus muscular: (1) Da, (2) Nu
- 6.14 Hipertonie congenitală: (1) Da, (2) Nu
- 6.15 Hipotonie congenitală (hipotonie flască): (1) Da, (2) Nu
- 6.16 Tulburări metabolice: (1) Da, (2) Nu
7. **Diagnoze confirmate pe parcursul vieții:**
- 7.1 Paralizie cerebrală: (1) tetraplegică, (2) diplegică, (3) hemiplegică, (4) atonico-astatică
- 7.2 AVC ischemic: (1) Da, (2) Nu
- 7.3 AVC hemoragic: (1) Da, (2) Nu
- 7.4 Hemipareză: (1) dreapta: (1) Da, (2) Nu; (2) stânga: (1) Da, (2) Nu
- 7.5 Tetrapareză: (1) Da, (2) Nu
- 7.6 Tetraplegie: (1) Da, (2) Nu
- 7.7 Anomalie de dezvoltare a creierului, tipul: _____
 _____ (1) Da, (2) Nu
- 7.8 Malformație congenitală de cord: DSA, DSV, T. Fallot, SAP, altele
 _____ (1) Da, (2) Nu
- 7.9 Anomalii de dezvoltare a vaselor cerebrale: (1) Da, (2) Nu
8. Prematuritate, grad: (1) I, (2) II, (3) III; vârsta săpt: <28, <32, <37; greutate: între 2000-2500 gr., între 2000-1500 gr., între 1500-1000 gr., sub 1000 gr. _____
- 8.1 Traumatism craniocerebral, tipul _____
- 8.2 Epilepsie: (1) structurală, (2) metabolică, (3) genetică, (3) imună, (4) infecțioasă, (5) nespecificată; sau: (1) generalizată, (2) focală, (3) mixtă, (4) crize nespecificate, alte crize _____
- 8.3 Hidrocefalie: (1) Da, (2) Nu
- 8.4 Atrofie corticală: (1) Da, (2) Nu
- 8.5 Chist intracerebral: (1) Da, (2) Nu
- 8.6 Leucomalacie periventriculară: (1) Da, (2) Nu
- 8.7 Porencefalie: (1) Da, (2) Nu
- 8.8 Encefalomalacie multichistică: (1) Da, (2) Nu
9. **Modificări NSG la naștere:**
- 9.1 Aspect normal: (1) Da, (2) Nu
- 9.2 Stază periventriculară: (1) Da, (2) Nu
- 9.3 Ecodensități periventriculare: (1) Da, (2) Nu
- 9.4 Ecogenitate moderat majorată a substanței albe periventriculare: (1) Da, (2) Nu
- 9.5 Ecogenitate mult majorată a substanței albe periventriculare: (1) Da, (2) Nu
- 9.6 Hemoragie intracerebrală: (1) Da, (2) Nu
- 9.7 Dilatație ventriculară posthemoragică: (1) Da, (2) Nu

- 9.8 Chisturi: (1) peri-, (2) intraventriculare (3) intracerebrale: (1) Da, (2) Nu
9.9 Calcinate: (1) peri-, (2) intraventriculare (3) intracerebrale: (1) Da, (2) Nu
9.10 Ventricule laterale dilatate: (1) Da, (2) Nu
9.11 Alte modificări _____

10. Modificări NSG la internare:

- 10.1 Aspect normal: (1) Da, (2) Nu
10.2 Stază periventriculară: (1) Da, (2) Nu
10.3 Ecodensități periventriculare: (1) Da, (2) Nu
10.4 Ecogenitate moderat crescută a substanței albe periventriculare: (1) Da, (2) Nu
10.5 Ecogenitate mult crescută a substanței albe periventriculare: (1) Da, (2) Nu
10.6 Hemoragie intracerebrală: (1) Da, (2) Nu
10.7 Dilatație ventriculară posthemoragică: (1) Da, (2) Nu
10.8 Chisturi: (1) periventriculare, (2) intraventriculare (3) intracerebrale
10.9 Calcinate: (1) periventriculare, (2) intraventriculare (3) intracerebrale
10.10 Ventricule laterale dilatate: (1) Da, (2) Nu
10.11 Alte modificări _____

11. Modificări EEG la naștere:

- 11.1 Activitate paroxistică: (1) Da, (2) Nu
11.2 Activitate epileptiformă: (1) localizată, (2) generalizată
11.3 Unde lente: (1) Da, (2) Nu
11.4 Unde lente ascuțite: (1) Da, (2) Nu
11.5 Vârfuri/lente izolate: (1) Da, (2) Nu
11.6 Vârfuri/lente regrupate: (1) Da, (2) Nu
11.7 Vârfuri-undă izolate: (1) Da, (2) Nu
11.8 Vârfuri-undă regrupate: (1) Da, (2) Nu
11.9 Polivârfuri: (1) Da, (2) Nu
11.10 Polivârfuri-undă: (1) Da, (2) Nu
11.11 Activitate lentă izolată: (1) Da, (2) Nu
11.12 Activitate lentă difuză: (1) Da, (2) Nu
11.13 Hipsaritmie: (1) Da, (2) Nu
11.14 Unde tip „suppression burst”: (1) Da, (2) Nu
11.15 Alte modificări _____

12. Modificări EEG la internare:

- 12.1 Activitate paroxistică: (1) Da, (2) Nu
12.2 Activitate epileptiformă: (1) localizată, (2) generalizată
12.3 Unde lente: (1) Da, (2) Nu
12.4 Unde lente ascuțite: (1) Da, (2) Nu
12.5 Vârfuri/lente izolate: (1) Da, (2) Nu
12.6 Vârfuri/lente regrupate: (1) Da, (2) Nu
12.7 Vârfuri-undă izolate: (1) Da, (2) Nu
12.8 Vârfuri-undă regrupate: (1) Da, (2) Nu
12.9 Polivârfuri: (1) Da, (2) Nu
12.10 Polivârfuri-undă: (1) Da, (2) Nu
12.11 Activitate lentă izolată: (1) Da, (2) Nu
12.12 Activitate lentă difuză: (1) Da, (2) Nu
12.13 Hipsaritmie: (1) Da, (2) Nu
12.14 Unde tip „suppression burst”: (1) Da, (2) Nu
12.15 Alte modificări _____

13. Modificări CT cerebrală la internare:

- 13.1 Hipodensitate corticală difuză, predominant frontală: (1) Da, (2) Nu
- 13.2 Hipodensitate a substanței albe occipitală și frontală: (1) Da, (2) Nu
- 13.3 Atrofie frontală: (1) Da, (2) Nu
- 13.4 Atrofie corticală (generalizată): (1) Da, (2) Nu
- 13.5 Atrofie subcorticală: (1) Da, (2) Nu
- 13.6 Chisturi arahnoidiene: (1) Da, (2) Nu
- 13.7 Chisturi gliependimare: (1) Da, (2) Nu
- 13.8 Chist intracerebral: (1) Da, (2) Nu
- 13.9 Hemoragie subdurală: (1) Da, (2) Nu
- 13.10 Hemoragie subarahnoidiană: (1) Da, (2) Nu
- 13.11 Hemoragie subependimară: (1) Da, (2) Nu
- 13.12 Hemoragie ventriculară: (1) Da, (2) Nu
- 13.13 Leziuni ischemice cerebrale: (1) Da, (2) Nu
- 13.14 Leucomalacie periventriculară: (1) Da, (2) Nu
- 13.15 Cavități porencefalice: (1) Da, (2) Nu
- 13.16 Dilatarea spațiilor subarahnoidiene: (1) Da, (2) Nu
- 13.17 Ventriculomegalie: (1) DA, (2) Nu
- 13.18 Porencefalie: (1) Da, (2) Nu
- 13.19 Encefalomalacie multichistică: (1) Da, (2) Nu
- 13.20 Alte modificări _____

14. Modificări IRM cerebrală, la internare:

- 14.1 Hipodensitate corticală difuză, predominant frontală: (1) Da, (2) Nu
- 14.2 Hipodensitate a substanței albe occipitală și frontală: (1) Da, (2) Nu
- 14.3 Atrofie frontală: (1) Da, (2) Nu
- 14.4 Atrofie corticală (generalizată): (1) Da, (2) Nu
- 14.5 Atrofie subcorticală: (1) Da, (2) Nu
- 14.6 Chisturi arahnoidiene: (1) Da, (2) Nu
- 14.7 Chisturi gliependimare: (1) Da, (2) Nu
- 14.8 Chist intracerebral: (1) Da, (2) Nu
- 14.9 Hemoragie subdurală: (1) Da, (2) Nu
- 14.10 Hemoragie subarahnoidiană: (1) Da, (2) Nu
- 14.11 Hemoragie subependimară: (1) Da, (2) Nu
- 14.12 Hemoragie ventriculară: (1) Da, (2) Nu
- 14.13 Leziuni ischemice: (1) Da, (2) Nu
- 14.14 Leucomalacie periventriculară: (1) Da, (2) Nu
- 14.15 Cavități porencefalice: (1) Da, (2) Nu
- 14.16 Dilatarea spațiilor subarahnoidiene: (1) Da, (2) Nu
- 14.17 Ventriculomegalie: (1) Da, (2) Nu
- 14.18 Porencefalie: (1) Da, (2) Nu
- 14.19 Encefalomalacie multichistică: (1) Da, (2) Nu
- 14.20 Alte modificări _____

15. Examen imunoglobuline:

- 15.1 HS I: (1) IgM +, -; IgG +, -
- 15.2 HS II: (1) IgM +, -; IgG +, -
- 15.3 HS VI: (1) IgM +, -; IgG +, -
- 15.4 CMV: (1) IgM +, -; IgG +, -
- 15.5 Toxoplasmoză: (1) IgM +, -; IgG +, -
- 15.6 Alte infecții: _____

16. Tratamentul administrat:

16.1 Antiepileptice: valproat, carbamazepină, lamotrigină, leviteracetam, topiramet, vigabatrin, altele _____

16.2 Metabolice: omega 3, lecitină, citicolină, elicar, trimetabol, altele _____

16.3 Nootrope: piracetam, nootropil, lucetam, cortexin, pantogam, glicină, cerebrolysin, altele _____

16.4 Vasculare: cavinton, vinpocetină, cinarizină, MgB₆, altele _____

16.5 Vitamine: B₁, B₆, B₁₂, C, D, altele _____

16.6 Preparate de calciu _____

16.7 Diuretice: diacarb, furosemid, spironolactonă, altele _____

16.8 Alte preparate _____

Scala pedNIHSS

[32]

Parametri	Puncte / caracteristici		
<p>Nivel de conștiență</p> <p>1a Medicul trebuie să aleagă un răspuns, chiar dacă examinarea este împiedicată de prezența unei sonde de intubație orotraheală, necunoașterea limbii, traumatisme ale regiunii orotraheale. Un scor de "3" puncte este acordat doar dacă pacientul nu execută nicio mișcare, cu excepția reflexelor de postură, ca răspuns la stimulii nociceptivi.</p>	<p>0- <u>Alert, răspunde prompt</u></p> <p>1- Stare de vigilență alterată, dar se vigilează la stimuli minimi; execută ordine, răspunde la întrebări.</p> <p>2- Stare de vigilență alterată; necesită stimulare repetată pentru a colabora, sau este obnubilat și necesită stimulare energetică sau dureroasă pentru a efectua mișcări (nonstereotipe).</p> <p>3- Răspunde doar prin reflexe motorii sau autonome, sau este total neresponsiv, flasc și areflexiv.</p>		
<p>1b Pacientul este întrebat "luna curentă" și ce vârstă are. Răspunsurile trebuie să fie corecte; nu există punctaj parțial pentru răspunsuri aproximative. Pacienții afazici și cei stuporoși care nu înțeleg întrebările vor fi cotați cu "2". Pacienții cu traumatisme orotraheale sau intubați, cei care nu cunosc limba, au dizartrie severă din alte cauze sau au o altă bariera lingvistică în afară de afazie primesc "1".</p> <p>Este important ca doar răspunsul inițial să fie cotați; medicul nu trebuie să "ajute" pacientul oferind "indicii" verbale sau nonverbale.</p> <p>Pentru copii mai mici de 2 ani, este necesară prezența unui membru al familiei. Întrebați copilul ce vârstă are și rugați să indice un membru al familiei.</p> <p>Întrebați copilul "Câți ai ai?", acordați punctaj dacă copilul spune vârsta corectă sau arată numărul corect de degete pentru a indica vârsta.</p> <p>Întrebați copilul "Unde este X?" (X= părintele sau alt membru de familie prezent). Folosește numele pentru acea persoană pe care copilul de obicei utilizează, de exemplu, „mami”. Acordați punctaj, dacă copilul arată/privește corect în direcția membrului de familie.</p>	<p>0- Ambele răspunsuri sunt corecte</p> <p>1- Un răspuns corect</p> <p>2- Niciun răspuns corect</p>		

<p>1.c Pacientul este rugat să închidă și să deschidă ochii și să închidă și să deschidă mâna nonparetică. Ordinul poate fi înlocuit, dacă mâinile nu pot fi folosite. Punctajul este acordat integral dacă intenția de a efectua mișcarea este clară, chiar dacă mișcarea nu poate fi dusă până la capăt din cauza slăbiciunii.</p> <p>Dacă pacientul nu execută comanda, ordinul trebuie demonstrat prin pantomimă, iar scorul e acordat în funcție de numărul ordinelor pe care le imită. Dacă pacientul are un impediment fizic (traumatism, amputație), se vor alege alte ordine simple.</p> <p>Se va nota doar prima încercare.</p> <p>Copii mai mici sunt rugați să închidă și să deschidă ochii și să arate sau să atingă nasul.</p>	<p>0- Execută corect ambele ordine.</p> <p>1- Execută corect un singur ordin.</p> <p>2- Nu execută corect niciun ordin.</p>		
<p>2. Oculomotricitate</p> <p>Vor fi examinate doar mișcările pe orizontală ale globilor oculari. Mișcările voluntare sau reflexe (oculocefalogire) ale globilor oculari vor fi punctate, dar nu se va efectua testul caloric.</p> <p>Dacă pacientul are o deviere forțată a globilor oculari, care poate fi depășită prin mișcarea voluntară sau reflexă a ochilor, scorul va fi "1".</p> <p>Dacă pacientul are o pareză de nervi cranieni (nn III, IV, VI), scorul va fi "1".</p> <p>Oculomotricitatea poate fi testată la toți pacienții afazici. Dacă pacientul are un traumatism, bandaje, cecitate preexistentă sau o altă tulburare de câmp vizual sau acuitate vizuală, se vor testa mișcările reflexe, sau alte manevre la alegerea examinatorului. Stabilind contactul vizual cu pacientul și mișcându-se de o parte și de alta a acestuia, examinatorul poate identifica o pareză parțială de oculomotori.</p>	<p>0- Normal</p> <p>1- Paralizie parțială: oculomotricitate anormală la unul sau la ambii ochi, dar devierea forțată nu este prezentă.</p> <p>2- Deviere forțată a globilor oculari sau paralizie completă a privirii, ce nu poate fi depășită prin mișcările oculogire.</p>		
<p>3. Câmp vizual</p> <p>Câmpul vizual se testează prin clipitul la amenințare. Folosiți numărarea degetelor (dacă copilul este >6 ani) sau amenințare vizuală (dacă are 2-6 ani), după caz, fie solicitând pacientului să spună câte degete vede în diferite cadrane ale câmpului vizual.</p> <p>Pacienții pot fi încurajați, iar dacă se uită în direcția mișcării degetelor scorul poate fi considerat normal.</p> <p>Dacă există cecitate anterioară sau enucleare, se va cota ochiul restant. Cotați "1" doar dacă există o asimetrie clară, incluzând cvadranopsia. Dacă pacientul are cecitate de orice cauză, scorul este "3". Stimularea simultană bilaterală se</p>	<p>0- Fără afectarea câmpului vizual</p> <p>1- Hemianopsie parțială</p> <p>2- Hemianopsie completă</p> <p>3- Hemianopsie bilaterală (inclusiv cecitatea corticală)</p>		

examinează în acest moment; dacă are inatenție vizuală, se cotează cu "1" și scorul este utilizat pentru pct. 11.			
<p>4. Paralizie facială</p> <p>Cereți pacientului (puteți folosi pantomima pentru a-l încuraja) să ridice sprâncenele, să arate dinții, să închidă ochii. Se cotează simetria feței la stimulare nociceptivă la pacienții mai puțin responsivi sau afazici. Dacă există traumatisme faciale, bandaje sau alte bariere, acestea ar trebui îndepărtate în măsura în care este posibil.</p>	<p>0-Fără pareză; mișcări normale, simetrice</p> <p>1- Pareză minoră (șanț nazolabial șters, asimetrie când zâmbește)</p> <p>2- Paralizie parțială (paralizie completă sau cvasicompletă a ½ inferioare a feței)</p> <p>3- Paralizie completă, uni- sau bilaterală (atât ½ inferioară, cât și ½ superioară a feței)</p>		
<p>5. Motilitatea membrului superior</p> <p>Membrele superioare se examinează pe rând, începând cu membrul nonparetic. Se va acorda un scor pentru fiecare membru. Membrul superior se plasează în poziție corespunzătoare: extindeți brațele la 90°, dacă pacientul este în poziție șezândă, și la 45°, dacă este în decubit dorsal. Se va cota "coborârea" membrului superior dacă membrul cade la <10 sec. Pacientul afazic este încurajat folosind vocea și pantomima, dar nu stimularea nociceptivă. Doar în cazul în care membrul superior este amputat sau există anchiloza umărului, examinatorul va cota UN și va menționa clar în fișa pacientului motivul. Pentru copii prea mici care nu pot urma instrucțiunile precise sau cooperante, puterea fiecărui membru este gradată prin observarea mișcării spontane sau provocate, excluzând timpul.</p>	<p>0- Normal: pacientul menține poziția la 90° sau la 45° timp de 10 sec.</p> <p>1- Membrul superior coboară; menține poziția la 90° sau la 45°, dar coboară înainte de 10 sec fără a lovi patul.</p> <p>2- Efort antigravitațional posibil; membrul superior nu poate ajunge la 90° (sau la 45°), dar se ridică parțial.</p> <p>3- Mișcare antigravitațională imposibilă; membrul superior cade.</p> <p>4- Fără mișcări posibile UN – amputație sau anchiloză (explicați)</p>	stânga	dreapta
<p>6. Motilitatea membrului inferior</p> <p>Membrele inferioare se examinează pe rând, începând cu membrul nonparetic. Se va acorda un scor separat pentru fiecare membru. Membrul inferior se plasează în poziție corespunzătoare (la 30°), totdeauna în poziție culcat. Se va cota "coborârea" membrului inferior dacă membrul cade la <5 sec. Pacientul afazic este încurajat</p>	<p>0- Normal: pacientul menține poziția la 30° timp de 5 sec.</p> <p>1- Membrul inferior coboară: membrul menține poziția la 30°, dar coboară înainte de 5 sec fără a lovi patul/alt</p>	stânga	dreapta

<p>folosind vocea și pantomima, dar nu stimularea nociceptivă. Doar în cazul în care membrul inferior este amputat sau există anchiloza șoldului, examinatorul va cota cu UN și va menționa clar în fișa pacientului motivul. Pentru copii prea mici care nu pot urma instrucțiuni precise sau cooperante, puterea fiecărui membru este gradată prin observarea mișcării spontane sau provocate, excluzând timpul.</p>	<p>suport. 2- Efort antigravitațional posibil; membrul inferior nu poate ajunge la 30°, dar se ridică parțial. 3- Mișcare antigravitațională imposibilă; membrul inferior cade. 4- Fără mișcări posibile UN – amputație sau anchiloză (explicați)</p>		
<p>7. Ataxia membrelor Acest punct urmărește identificarea unei leziuni cerebeloase. Pacientul stă cu ochii deschiși; în cazul unui defect de câmp vizual, aveți grijă să vă poziționați în câmpul vizual intact. Testul indice – nas – indice și cel călcâi – genunchi se vor testa de ambele părți și ataxia se va cota numai dacă este net evidentă, disproporționat față de deficitul motor. La copiii mici, înlocuiți această sarcină cu atingerea unei jucării pentru extremitatea superioară și lovirea unei jucării sau a mâinii examinatorului cu piciorul. Ataxia este absentă la pacientul care nu înțelege sau care este paralizat. Doar în caz de amputație sau anchiloză se va cota UN, cu notarea motivației. În caz de cecitate se va testa ataxia punând pacientul să ducă degetul pe nas pornind din poziția cu brațul extins în lateral.</p>	<p>0- Absentă 1- Prezentă la un singur membru 2- Prezentă la două membre UN – amputație sau anchiloză (explicați)</p>		
<p>8. Sensibilitatea La testarea prin înțepătură simte sau schimonosește fața, sau retrage membrele la stimularea nociceptivă în cazul pacienților afazici sau obnubiți. Pentru copiii prea mici sau necooperanți, pentru raportarea gradațiilor de pierdere senzorială, observați orice comportament, răspuns la înțepătură și marcați-l după aceeași schemă de punctare ca răspuns „normal”, „ușor diminuat” sau răspuns „sever diminuat”. Doar afectarea sensibilității determinată de AVC acut este cotată și examinatorul trebuie să examineze cât mai multe regiuni [față, trunchi, braț (nu mână), membrul inferior] pentru a depista o hemihipoestezie. Un scor de "2" se va acorda doar dacă se poate demonstra clar afectarea severă; pacienții afazici vor primi probabil „0”</p>	<p>0- Normal; fără afectare senzitivă 1- Afectare senzitivă ușoară până la moderată. Pacientul simte înțepăturile mai puțin precis sau are hemihipoestezie dureroasă, dar percepe atingerea. 2- Afectare senzitivă severă sau totală; pacientul nu percepe atingerea la nivelul feței, membrului superior sau inferior.</p>		

<p>sau "1". Pacienții cu AVC de trunchi și pierdere bilaterală a sensibilității vor primi „2”. Pacienții tetraplegici, neresponsivi vor primi "2". Pacienții în comă (scor 1a = 3) vor fi cotați automat cu "2" la acest item.</p>			
<p>9. Limbajul Informații importante despre capacitatea de comunicare au fost deja obținute din secțiunile anterioare. Copiii mai mari de 6 ani cu dezvoltarea limbajului normală, înainte de debutul accidentului vascular cerebral sunt rugați să descrie ceea ce se întâmplă în figură, să numească obiectele și să citească propozițiile din materialele arătate de examinator. Înțelegerea este cotaată în funcție de aceste răspunsuri, dar și în funcție de toate comenzile anterioare în cadrul examenului neurologic general. Dacă pierderea vederii interferează cu examinarea, rugați pacientul să identifice obiectele plasate în mână sa, să vorbească și să repete după examinator. Pacientul intubat (de protecție) ar trebui rugat să scrie în măsura în care este posibil. Un pacient în comă (item 1a = 3) va fi cotaat cu "3". Examinatorul va alege un scor pentru pacientul stuporos sau obnubilat, dar cotația de "3" trebuie acordată doar dacă nu pronunță niciun cuvânt și nu execută ordine simple. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani (sau copii mai mari cu abilități lingvistice premorbide), punctați acest item pe baza observațiilor de înțelegere a limbajului și a vorbirii în timpul examinării.</p>	<p>0- Fără afazie, normal 1- Afazie ușoară până la moderată; diminuarea fluentei verbale și a înțelegerii limbajului, fără limitarea semnificativă a ideilor exprimate sau a formei de exprimare. Reducerea expresivității și/sau a înțelegerii limbajului face conversația despre materialele furnizate dificilă, însă examinatorul poate identifica figura sau obiectele după răspunsul pacientului. 2- Afazie severă. Comunicarea este foarte fragmentată, necesită întrebări repetate, sau examinatorul trebuie să ghicească răspunsul. Schimbul de informații este foarte limitat, examinatorul “duce greul” conversației. Examinatorul nu poate identifica figura sau obiectele din materialele furnizate după răspunsul pacientului. 3- Afazie globală; nu pronunță niciun cuvânt, nu înțelege nimic.</p>		

<p>10. Disartrie Dacă pacientul este considerat normal, dizartria se cotează rugându-l să citească sau să repete cuvintele din lista atașată. Dacă pacientul are afazie severă, se va aprecia claritatea articulării cuvintelor din vorbirea spontană. Doar dacă pacientul este intubat sau are o altă barieră fizică care îl împiedică să vorbească se va cota cu UN, notându-se clar în fișă explicația. Nu spuneți pacientului ce anume testați (de ex.: ”Acum vreau să vad dacă puteți vorbi clar.”)</p>	<p>0- Normal, fără disartrie 1- Disartrie ușoară până la moderată, pacientul nu pronunță clar unele cuvinte; în cel mai rău caz, poate fi înțeles cu anumită dificultate. 2- Disartrie severă; pacientul vorbește neinteligibil, disproporționat față de o posibilă disfazie, sau este mut, anartric. 3- Intubație sau altă barieră fizică (explicați)</p>		
<p>11. Inatenție tactilă Extincție și inatenție (anterior neglijență spațială). Prin testele anterioare pot fi adunate suficiente informații pentru identificarea inatenției. Dacă pacientul are o afectare vizuală severă care împiedică testarea bilaterală simultană, iar stimularea cutanată este normală, scorul este normal. Dacă pacientul este afazic, dar pare să sesizeze atingerea bilateral, scorul este normal. Prezența neglijenței vizual-spațiale sau a anozognoziei poate fi de asemenea o dovadă de prezență a inatenției. Deoarece scorul se acordă doar în cazul prezenței inatenției, acest scor nu este niciodată netestabil (UN).</p>	<p>0- Normal 1- Inatenție sau extincție vizuală, auditivă, tactilă, spațială sau personală, la stimularea bilaterală prin una dintre modalitățile senzoriale respective. 2- Hemi-inatenție sau extincție severă pentru mai multe modalități senzoriale; nu își recunoaște propria mână sau se orientează doar către o parte a spațiului.</p>		

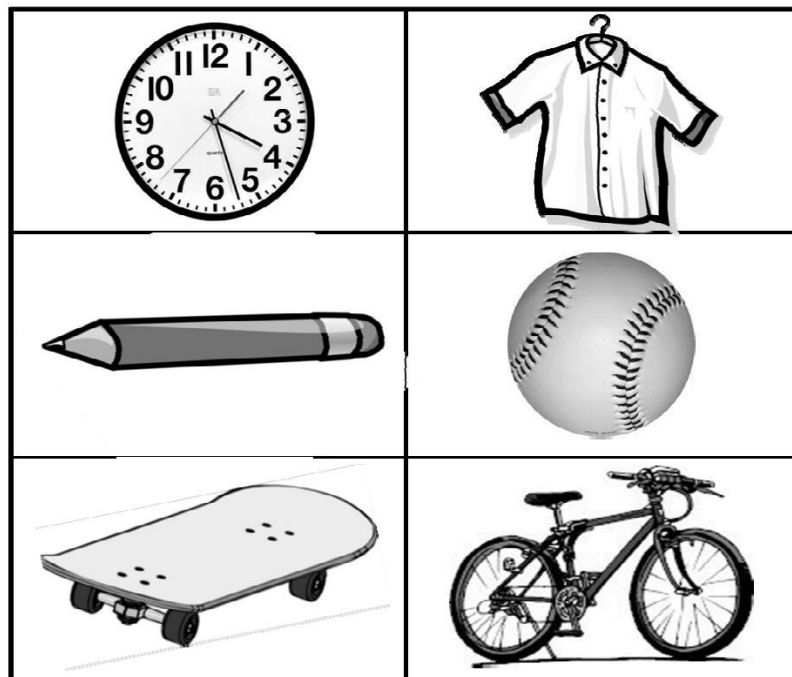
Tabelul S1. Elemente de testare lingvistică pentru PedNIHSS

Repetiție	Este prezentată fiecare dintre cele patru sarcini de repetare a cuvintelor: a. Stop. b. Oprește-te și pleacă. c. Dacă plouă, ne jucăm înăuntru. d. Președintele locuiește la Chișinău.
Citire	Fiecare dintre cei trei itemi este prezentat, pentru a fi citit de copil, în figura 1. Ajustați așteptările în funcție de vârsta/nivelul școlar al copilului.
Numire	Sunt prezentate imagini cu: un ceas, creion, cămașă, minge de baseball, bicicletă (figura 2).
Fluența cuvintelor	Este prezentată imaginea (figura 3) și copilul este rugat să descrie ceea ce vede.

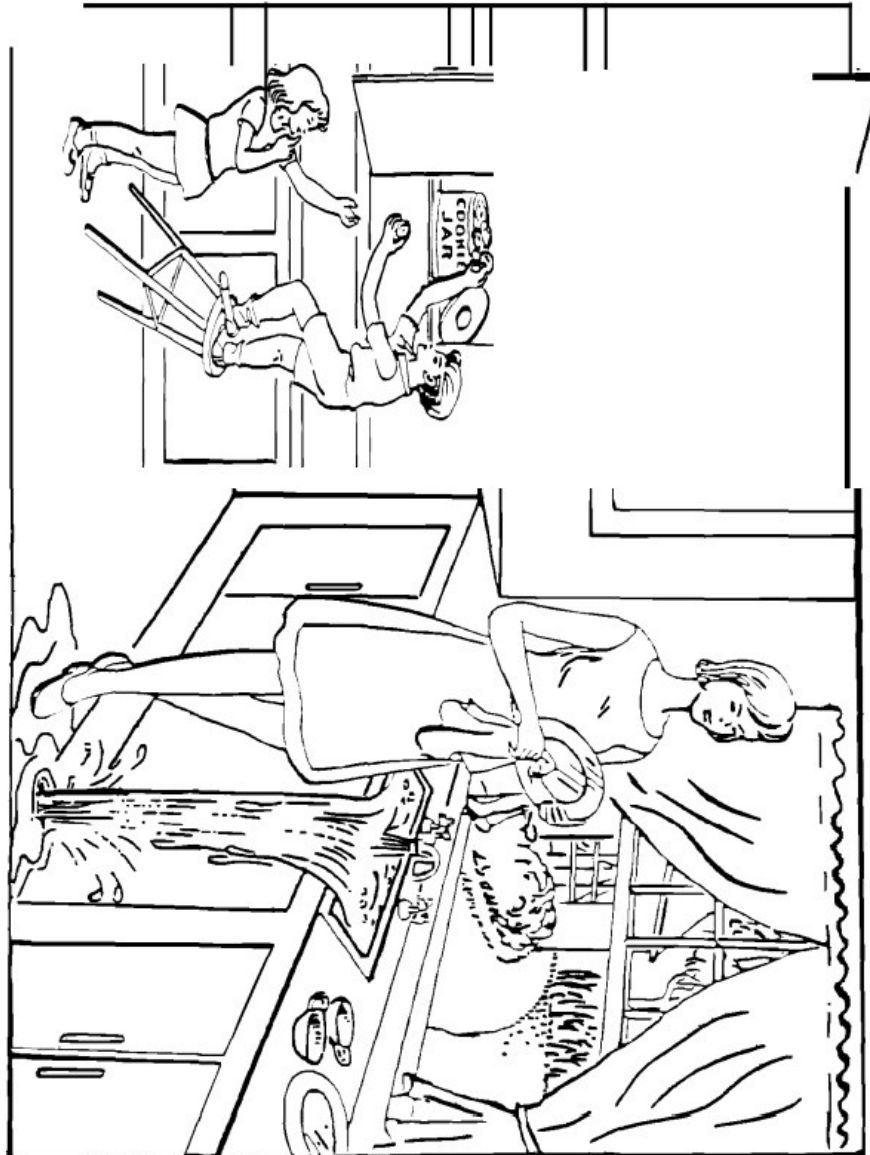
Citirea articolelor pentru PedNIHSS

MAMA
TIP-TOP
JUMI-JUMA
MULȚUMESC
GHEORGHE
FOTBALIST

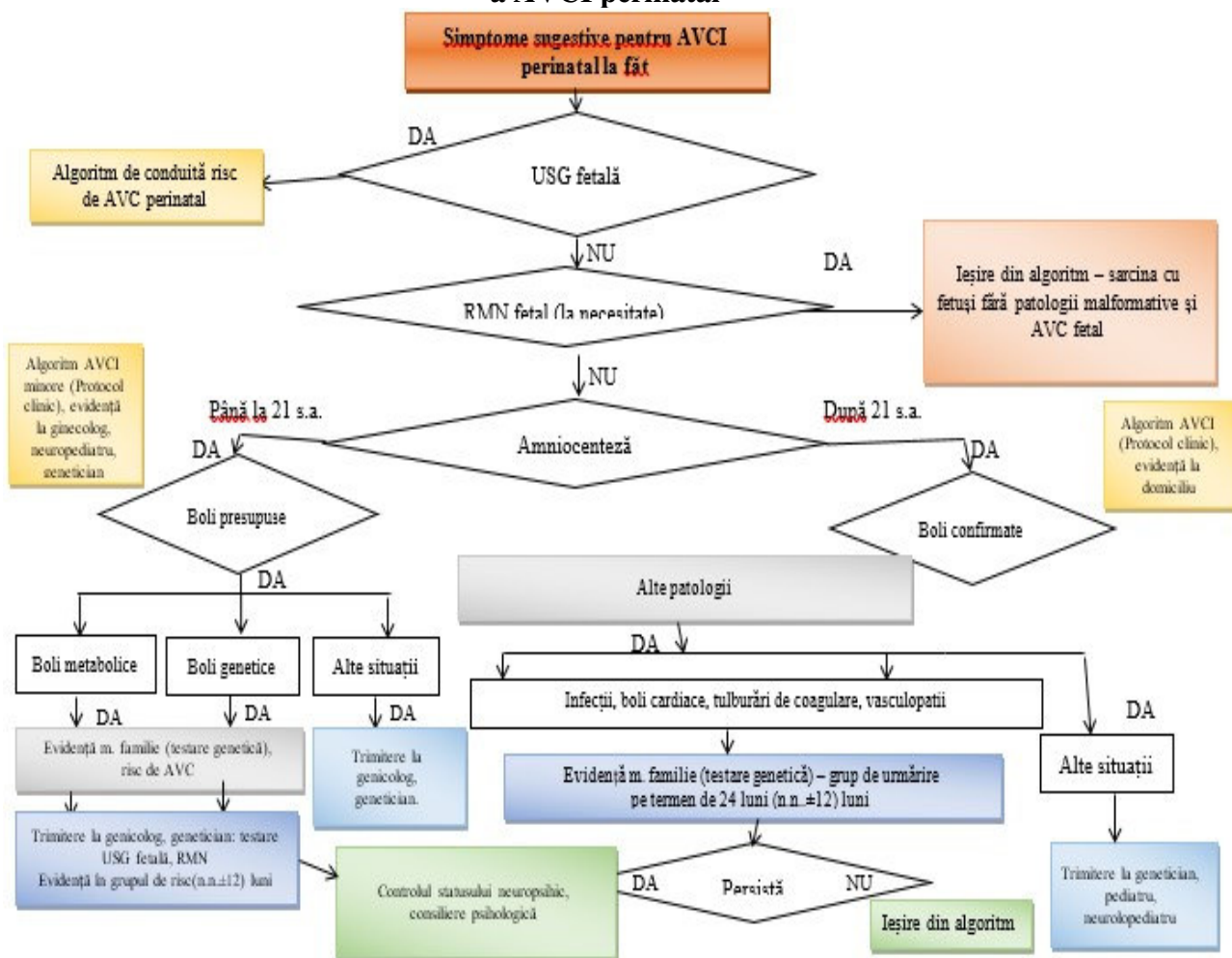
Imagini pentru a testa denumirea obiectelor PedNIHSS



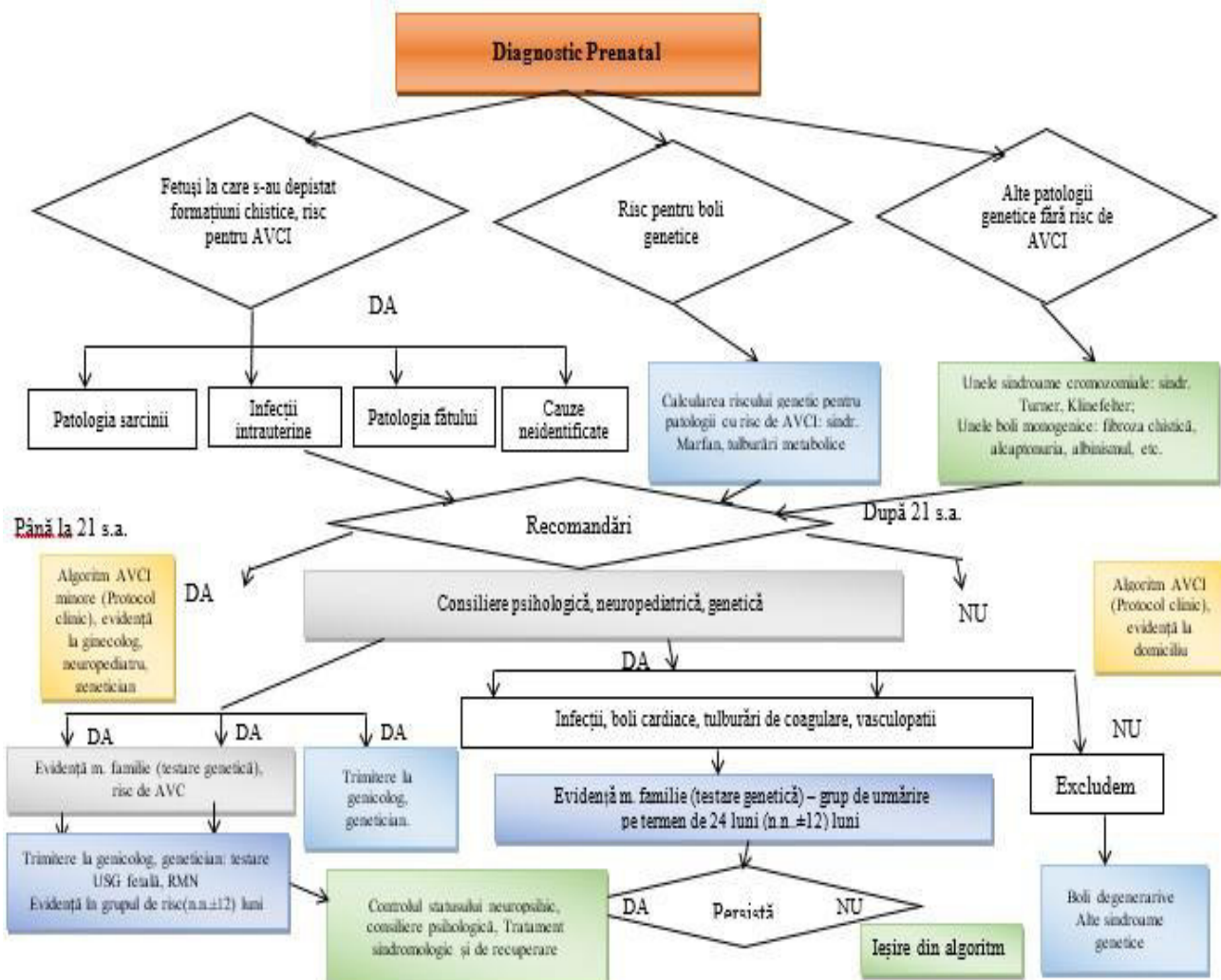
Imagine pentru a testa povestirea pentru elementul PedNIHS *Cel mai bun limbaj*



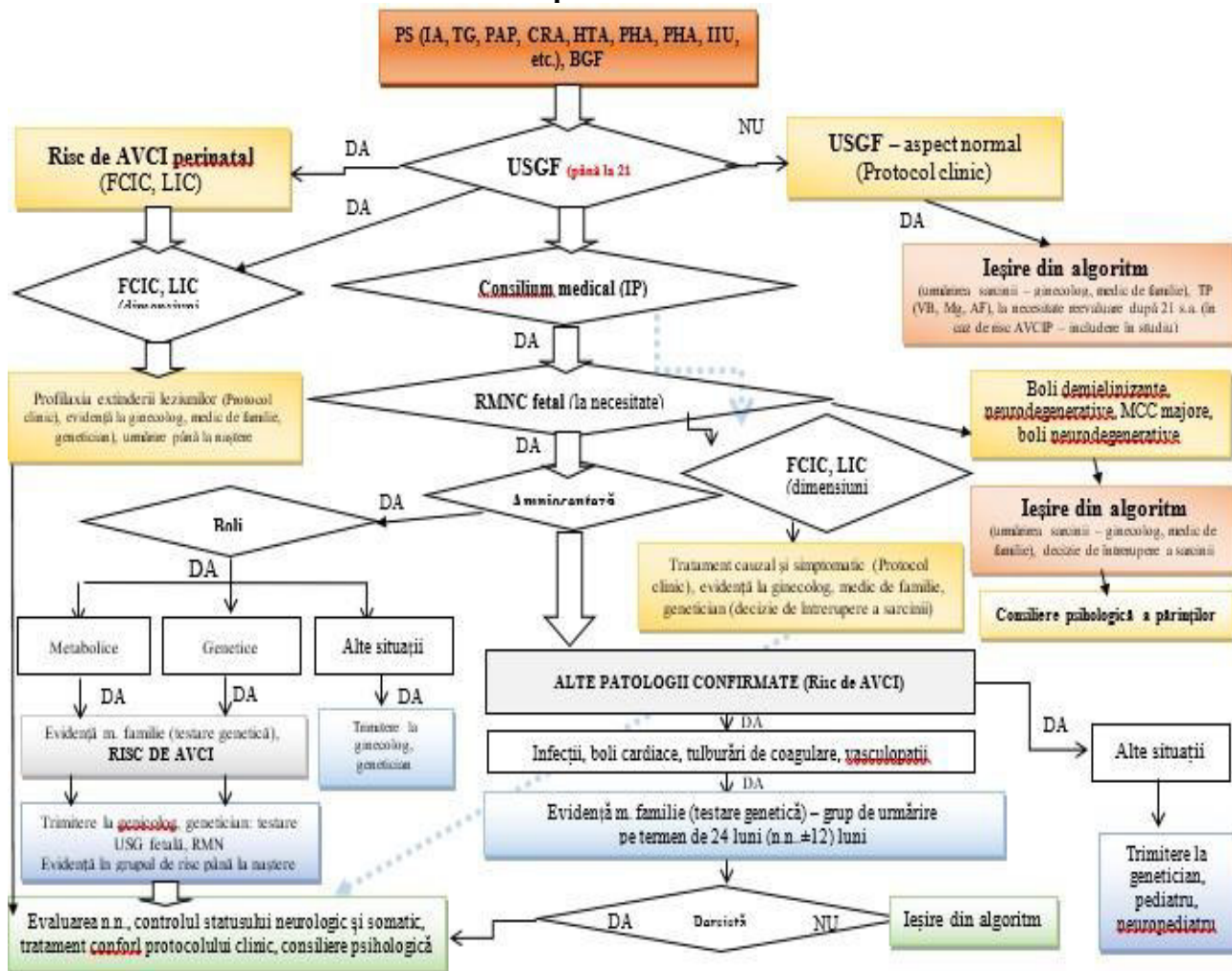
Algoritm de diagnostic prenatal și de conduită terapeutică în caz de suspectare a AVCI perinatal



Algoritm de diagnostic prenatal și de conduită terapeutică în caz de suspectare a AVCI perinatal



Algoritm de diagnostic prenatal și de conduită terapeutică în caz de suspectare a AVCI perinatal la făt





Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5764

Pentru inovația cu titlul
**METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI
VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN
APRECIEREA FACTORULUI DE CREȘTERE
VASCULAR ENDOTELIAL**

Inovația a fost înregistrată pe data de 11 iunie 2020
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**SPRINCEAN Mariana, HADJIU Svetlana, CĂLCÎI
Cornelia, LUPUȘOR Nadejda, BOZADJI
Veaceslav, REVENCO Ninel, GROPPA Stanislav**



Emisă la data de 11 iunie 2020


(Semnatura nr. 440/2020)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5763

Pentru inovația cu titlul

**METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI
VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN
APRECIEREA PROTEINEI S100B**

Inovația a fost înregistrată pe data de **11 iunie 2020**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**SPRINCEAN Mariana, HADJIU Svetlana, CĂLCÎ
Cornelia, LUPUȘOR Nadejda, BOZADJI Veaceslav,
REVENCO Ninel, GROPPA Stanislav**



11 iunie 2020

(Semnătura)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5765

Pentru inovația cu titlul

**METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI
VASCULAR CEREBRAL ISHEMIC LA COPII PRIN
APRECIEREA ENDOGLINEI**

Inovația a fost înregistrată pe data de **11 iunie 2020**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**SPRINCEAN Mariana, HADJIU Svetlana, CĂLCÎ
Cornelia, LUPUȘOR Nadejda, BOZADJI
Veaceslav, REVENCO Ninel, GROPPA Stanislav**



la data de **11 iunie 2020**

(Semnatura Autorității)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5766

Pentru inovația cu titlul
**METODĂ DE PRONOSTIC AL EVOLUȚIEI
DEREGLĂRILOR NEUROPSIHOMOTORII LA COPIII
CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC**

Inovația a fost înregistrată pe data de **11 iunie 2020**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**SPRINCEAN Mariana, HADJIU Svetlana, CĂLCÎI
Cornelia, LUPUȘOR Nadejda, BOZADJI Veaceslav,
REVENCO Ninel, GROPPA Stanislav**



11 iunie 2020

11 iunie 2020

(Semnătură)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5769

Pentru inovația cu titlul

**METODĂ DE EVALUARE A SEVERITĂȚII
ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL
ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA
FACTORULUI NEUROTROFIC CILIAR**

Inovația a fost înregistrată pe data de **16 iunie 2020**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**SPRINCEAN Mariana, HADJIU Svetlana, CĂLCÎ
Cornelia, LUPUȘOR Nadejda, BOZADJI Veaceslav,
REVENCO Ninel, GROPPA Stanislav**



16 iunie 2020

(Semnătură autorizată)

SALONUL INTERNAȚIONAL DE

**INVENȚII
INOVAȚII**

„TRAIAN VUIA” TIMIȘOARA



Diplomă

SE ACORDĂ



MEDALIA
DE BRONZ

pentru invenția

**EVALUAREA INCIDENȚEI, PREVALENȚEI, FACTORILOR DE RISC,
CERCETAREA ASPECTELOR CLINICE, NEUROIMAGISTICE,
NEUROFIZIOLOGICE ȘI DE REMEDIERE NEUROTRIFICĂ A ACCIDENTELOR
VASCULARE CEREBRALE LA COPII, ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE STAT
„SISTEMOGENEZA FACTORILOR DE RISC, OPTIMIZAREA SERVICIULUI DE
ASISTENȚĂ MEDICALĂ, EVALUAREA DURABILĂ ȘI MODELAREA
MATEMATICĂ A ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL”**

a u t o r i

*Sprincean Mariana, Hadjitu Svetlana, Călcii Cornelia, Lupușor Nadejda,
Revenco Ninel, Groppa Stanislav*

i n s t i t u Ț i a

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINA ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMITANU" R. MOLDOVA**

*Președinte juriu
Camelia MARINESCU*



*Președinte salon
Remi RĂDULESCU*

Data: 15 octombrie 2011



MINISTERUL
CERCETĂRII
INOVAȚIEI ȘI
DIGITALIZĂRII

DIPLOMA OF GOLD MEDAL

is awarded to:

Method for predicting the course of neuropsychomotor disorders in children with ischemic cerebral stroke

SPRINCEAN Mariana, HADJIU Svetlana, CĂLCÎI Cornelia,
LUPUȘOR Nadejda, BOZADJI Veaceslav, REVENCO Ninel

President of International Jury
Prof.Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Exhibition
Prof. Dr. Ion SANDU

May 22, 2021





Diploma of Honor

GOLD MEDAL

Offered to

**SPRINCEAN MARIANA, HADJIU SVETLANA, CĂLCÎI
CORNELIA, LUPUȘOR NADEJDA, BOZADJI
VEACESLAV, REVENCO NINEL**

„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy

**METHOD FOR PREDICTING THE COURSE OF
NEUROPSYCHOMOTOR DISORDERS IN CHILDREN WITH
ISCHEMIC CEREBRAL STROKE**

in recognition of high scientific contribution and loyalty to
the XXV-th INTERNATIONAL EXHIBITION OF INVENTICS

INVENTICA 2021

Iasi, Romania

23-25 June 2021

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai-Eugen SEGHEDEIN PhD



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCHI ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 467

data 10 iunie 2020

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **SPRINCEAN** Mariana, dr. psihol., conf. univ., **HADJIU** Svetlana, dr. hab. șt. med. prof. univ., **CĂLCÎI** Cornelia, conf. univ., **LUPUȘOR** Nadejda, doctorand, **BUZADJI** Veaceslav, dr., **REVENCO** Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., **GROPPA** Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ. (autorilor & coautorilor, grad științific, locul de muncă)

Pentru inovația „**METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA FACTORULUI DE CREȘTERE VASCULAR ENDOTELIAL**” (denumirea)



Director general IMSP IMșiC

Dr. șt. med., conf. univer.


Sergiu GLADUN



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MĂMII ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 468

data 10 iunie 2020

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **SPRINCEAN Mariana**, dr. psihol., conf. univ., **HADJIU Svetlana**, dr. hab. șt. med., prof. univ., **CĂLCÎI Cornelia**, conf. univ., **LUPUȘOR Nadejda**, doctorand, **BUZADJI Veaceslav**, dr., **REVENCO Ninel**, dr. hab. șt. med., prof. univ., **GROPPA Stanislav**, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.

(autorilor & coautorilor, grad științific, locul de muncă)

Pentru inovația „**METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA ENDOGLINEI**” (denumirea)



Director general IMSP IMșiC

Dr. șt. med., conf. univ.


Sergiu GLADUN



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 469

data 10 iunie 2020

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **SPRINCEAN Mariana**, dr. psihol., conf. univ., **HADJIU Svetlana**, dr. hab. șt. med., prof. univ., **CĂLCÎI Cornelia**, conf. univ., **LUPUȘOR Nadejda**, doctorand, **BUZADJI Veaceslav**, dr., **REVENCO Ninel**, dr. hab. șt. med., prof. univ, **GROPPA Stanislav**, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ. (autorilor & coautorilor, grad științific, locul de muncă)

Pentru inovația „**METODĂ DE PRONOSTIC AL EVOLUȚIEI DEREGLĂRILOR NEUROPSIHOMOTORII LA COPIII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC**”
(denumirea)



Director general IMSP IMșiC

L.S

Dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARA PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 471

data 15 iunie 2020

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **SPRINCEAN Mariana**, dr. psihol., conf. univ., **HADJIU Svetlana**, dr. hab. șt. med., prof. univ., **CĂLCÎ Cornelia**, conf. univ., **LUPUȘOR Nadejda**, doctorand, **BUZADJI Veaceslav**, dr., **REVENCO Ninel**, dr. hab. șt. med., prof. univ, **GROPPA Stanislav**, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ. (autorilor & coautorilor, grad științific, locul de muncă)

Pentru inovația „**METODĂ DE EVALUARE A SEVERITĂȚII ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA INTERLEUKINEI-6**”

(denumirea)



Director general IMSP IMșiC

Dr. șt. med., conf. univ.

 Sergiu GLADUN



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 472

data 15 iunie 2020

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele **SPRINCEAN Mariana**, dr. psihol., conf. univ., **HADJIU Svetlana**, dr. hab. șt. med., prof. univ., **CĂLCÎI Cornelia**, conf. univ., **LUPUȘOR Nadejda**, doctorand, **BUZADJI Veaceslav**, dr., **REVENCO Ninel**, dr. hab. șt. med., prof. univ., **GROPPA Stanislav**, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ. (autorilor & coautorilor, grad științific, locul de muncă)

Pentru inovația „**METODĂ DE EVALUARE A SEVERITĂȚII ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA FACTORULUI NEUROTROFIC CILIAR**”
(denunțarea)



Director general IMSP IMșiC

Dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN



"APROB"

Proector pentru activitatea de cercetare,
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Academician și AȘM,
presedinte, dr. hab. șt. med.



Stanislav GROPPA

2020

ACTUL nr. 40
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE PRONOSTIC AL EVOLUȚIEI DEREGLĂRILOR NEUROPSIHOMOTORII LA COPIII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC"

2. Autori: SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJIU Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ., CĂLCÎI Cornelia, conf. univ., LUFUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Veaceslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician și AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.

3. Numărul inovației: Nr. 5766 din 11 iunie 2020.

4. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic la Departamentul Pediatrie, Catedra biologie moleculară și genetică umană, secțiile de profil neurologic ale IMSP Institutul Mamei și Copilului și ale IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr.1.

5. Eficacitatea implementării: Avantajul inovației constă în diagnosticarea precoce al gradului și dimensiunilor dereglărilor neuropsihomotorii pentru stabilirea pronosticului gravității dereglărilor neuropsihomotorii la copii cu AVCI pentru administrarea tratamentului timpuriu, aprecierea gradului de invalidizare al copilului și pronosticului la distanță.

6. Rezultatele: Rezultatul inovației constă în stabilirea pronosticului gravității dereglărilor neuropsihomotorii la copii cu accident vascular cerebral ischemic eficient și rapid, care nu necesită investigații și echipament costisitor, care favorizează stabilirea rapidă a diagnosticului în perioada acută la copiii nou-născuți și la cei de până la 18 ani cu indicarea curei de tratament corespunzător gravității bolii.

Prezentă inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP IM și C,
Dr. med., conf. univ.

Sergio GLADUN

Departamentul didactic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

Șef departament știință,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Elena RAKVSCHI

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMjC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМjC)

MD-2062, mun. Chișinău, str. Borahîta, 93
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamnicop@gmail.com

MD-2062, mun. Кишинев, ул. Бурабурца, 93
Тел. (+37322) 52-36-61;
Факс. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamnicop@gmail.com



„APROB”
Director IMSP IMjC
Dr. șt.med., conf.univ

Sergiu GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea sfertei pentru implementare: **”METODĂ DE PRONOSTIC AL EVOLUȚIEI DEREGLĂRILOR NEUROPSIHOMOTORII LA COPIII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC”**

2. Autori: **SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJIU Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ., CĂLCÎI Cornelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Venceslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.**

3. **Eficienta implementării:** Avantajul inovației constă în diagnosticarea precoce al gradului și dimensiunilor dereglărilor neuropsihomotorii pentru stabilirea pronosticului gravității dereglărilor neuropsihomotorii la copii cu AVCI pentru administrarea tratamentului timpuriu, aprecierea gradului de invalidizare al copilului și pronosticului la distanță.

6. **Rezultatele:** Rezultatul inovației constă în stabilirea pronosticului gravității dereglărilor neuropsihomotorii la copii cu accident vascular cerebral ischemic eficient și rapid, care nu necesită investigații și echipament costisitor, care favorizează stabilirea rapidă a diagnosticului în perioada acută la copii nou-născuți și la cei de până la 18 ani cu indicarea curei de tratament corespunzător gravității bolii.

Departament Pediatrie,
prof. univ., dr. hab. șt. med.
Secretar științific
Dr. șt.med., conf.univ

Ninel REVENCO

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată esafirm descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.469 din 10.06.2020

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII
MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ
PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL Nr.1



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ,
ТРУДА И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
МУНИЦИПАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА № 1

MD-2001, mun. Chișinău, str. Melnicu, 20
Tel. (+37322) 27-04-79;
Fax. (+37322) 80-95-32
E-mail: scm1@sm.md
www.scm1.md

MD-2001, mun. Chișinău, str. Melnicu, 20
Tel. (+37322) 27-04-79;
Fax. (+37322) 80-95-32
E-mail: scm1@sm.md
www.scm1.md



„APROB”

Director IMSP SCM Nr.1

Turle CRASUC

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei** pentru implementare: **”METODĂ DE PRONOSTIC AL EVOLUȚIEI DEREGLĂRILOR NEUROPSIHOMOTORII LA COPIII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC”**
2. **Autori:** SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJIU Svetlana, dr. hab. și med., prof. univ., CĂLCÎ Coselia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADH Vasceslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. și med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. și med., prof. univ.
5. **Eficacitatea implementării:** Avantajul inovației constă în diagnosticarea precoce a gradului și dimensiunilor dereglărilor neuropsihomotorii pentru stabilirea pronosticului gravității dereglărilor neuropsihomotorii la copiii cu AVCI pentru administrarea tratamentului timpuriu, aprecierea gradului de invalidizare al copilului și pronosticului la distanță.
6. **Rezultatele:** Rezultatul inovației constă în stabilirea pronosticului gravității dereglărilor neuropsihomotorii la copiii cu accident vascular cerebral ischemic eficient și rapid, care nu necesită investigații și echipament costisitor, care favorizează stabilirea rapidă a diagnosticului în perioada acută la copiii nou-născuți și la cei de până la 18 ani cu indicarea curei de tratament corespunzător gravității bolii.

Vicedirector
pe probleme obstetrical-ginecologice

Alina BEJAN



"APROB"

Prorector pentru activitatea de cercetare,
IP-USMF „Nicolae Testemitanu” din RM
Academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. și med.



Stanislav GROPPA

2020

ACTUL nr. 42
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE EVALUARE A SEVERITĂȚII ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA INTERLEUKINEI-6"

2. Autori: SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJEU Svetlana, dr. hab. și med., prof. univ., CĂLCÎI Cornelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Veaceslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. și med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. și med., prof. univ.

3. Numărul inovației: Nr. 5768 din 16 iunie 2020.

4. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic la Departamentul Pediatrie, Catedra biologie moleculară și genetică umană, secțiile de profil neurologic ale IMSP Institutul Mamei și Copilului și ale IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr.1.

5. Eficiența implementării: Investigațiile referitor la metoda de evaluare a severității AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea IL-6 în perioada acută la copii ce au suportat AVCI. Analiza imunoenzimatică s-a efectuat la analizatorul biochimic SHENERGY-II (SUA, firma Biotech). Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurale ale țesutului nervos, ceea ce permite evaluarea severității a multor patologii. IL-6 are capacitatea de a activa mai multe cai intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.

6. Rezultatele: Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonnologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru evaluarea severității dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suportat accident vascular cerebral ischemic.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP IM și C,
Dr. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

Departamentul didactic
conf. univ., dr. și med.

Silvia STRATULAT

Șef departament știință,
prof. univ., dr. hab. și med.

Elena RAEVSCHI

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMșIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМшР)

MD-2002, mun. Chișinău, str. Buzbats, 53
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamscop@gmail.com

MD-2002, mun. Кишинев, ул. Бузбатуш, 53
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamscop@gmail.com



ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** “METODĂ DE EVALUARE A SEVERITĂȚII ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA INTERLEUKINEI-6”

2. **Autori:** SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJIU Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ., CĂLCÎI Cornelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Veaceslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.

5. **Eficacitatea implementării:** Investigațiile referitor la metoda de evaluare a severității AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea IL-6 în perioada acută la copiii ce au suferit AVCI. Analiza imunoenzimatică s-a efectuat la analizatorul biochimic SHENERGY-HI (SUA, firma Biotech). Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurale ale țesutului nervos, ceea ce permite evaluarea severității a multor patologii. IL-6 are capacitatea de a activa mai multe cai intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.

6. **Rezultatele:** Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru evaluarea severității dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suferit accident vascular cerebral ischemic.

Departament Pediatrie,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Ninel REVENCO

Secretar științific
Dr. șt. med., conf. univ.

Als BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform deciziei în cererea de inovație,
certificată cu nr.471 din 15.06.2024

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII
MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANTARĂ
PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL Nr.1



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ, ТРУДА И
СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
МУНИЦИПАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА № 1

MD-2001, mun. Chișinău, str. Mălaxeu, 20
Tel. (+37322) 27-04-79;
Fax. (+37322) 80-95-32
E-mail: scm1@sm.md
www.scm1.md

MD-2001, mun. Кишинев, ул. Малецкой, 20
Тел. (+37322) 27-04-79;
Факс. (+37322) 80-95-32
E-mail: scm1@sm.md
www.scm1.md



„APROB”

Director IMSP SCM Nr.1

Iurie CRĂSTUC

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODĂ DE EVALUARE A SEVERITĂȚII ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA INTERLEUKINEI-6"
2. **Autori:** SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJIU Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ., CĂLCĂI Cornelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Veaceslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.
5. **Eficacitatea implementării:** Investigațiile referitor la metoda de evaluare a severității AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea IL-6 în perioada acută la copiii cu au suferit AVCI. Analiza imunoenzimatică s-a efectuat la analizatorul biochimic SHENERGY-III (SUA, firma Biotech). Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurale ale țesutului nervos, ceea ce permite evaluarea severității a multor patologii. IL-6 are capacitatea de a activa mai multe cai intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.
6. **Rezultatele:** Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru evaluarea severității dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suferit accident vascular cerebral ischemic.

Vicedirector
pe probleme obstetrico-ginecologice

Alina BEJAN



"APROB"
Procedurii pentru activitatea de cercetare,
IP USMF "Nicolae Testemițanu" din RM
Academician și AȘM,
prof. univ., dr. hab. și med.
Stanislav GROPPA
2020

ACTUL nr. 57
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea afertei pentru implementare: "METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA PROTEINEI S100B"

1. Autori: SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., BADIU Svetlana, dr. hab. și med., prof. univ., CĂLCÎI Cornelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Venecslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. și med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician și AȘM, dr. hab. și med., prof. univ.

2. Numărul inovației: Nr. 5763 din 11 Iunie 2020.

3. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic la Departamentul Pediatrie, Catedra Biologie moleculară și genetică umană, secțiile de profil neurologic ale IMSP Institutul Mamei și Copilului și ale IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr.1.

4. Eficacitatea implementării: Investigările referitor la metoda de diagnostic a AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea proteinei S100B în perioada acută și în distanță la copiii ce au suferit AVCI.

5. Rezultatele: Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru diagnosticarea precoce a dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suferit accident vascular cerebral ischemic. Metoda de diagnostic al accidentului vascular cerebral ischemic la copii, care constă în aceea că pacientul de vârstă pediatrică se examinează clinic și paraclinic, se stabilește tabloul clinic de lezare a structurilor cerebrale, iar totodată se colectează 2...3 ml de sânge venos, se centrifughează, se separă serul, apoi se păstrează la o temperatură constantă de -20°C, unde se determină concentrația serică a proteinei S100B și în cazul când concentrația serică este mai mare de 0,272 pg/ml se diagnostichează prezența accidentului vascular cerebral ischemic.

Prezența inovației este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP IM și C,
Dr. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

Departamentul didactic
conf. univ., dr. și med.

Silvia STRATULAT

Șef departament științ.,
prof. univ., dr. hab. și med.

Eliza RAEVSCHI

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМШР)

MD-2062, mun. Chișinău, str. Burebista, 93
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: matiskoop@gmail.com

MD-2062, mun. Кишинев, ул. Буревиста, 93
Тел. (+37322) 52-36-61;
Факс. (+37322) 52-11-71
E-mail: matiskoop@gmail.com



ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea inovației:** "METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA PROTEINEI S100B"

2. **Autorii:** SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJITU Svetlana, dr. hab. și med., prof. univ., CĂLCÎ Comelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadjeđa, doctorand, BUZADJI Vasceslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. și med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. și med., prof. univ.

3. **Eficacitatea implementării:** Investigațiile referitor la metoda de diagnostic a AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea proteinei S100B în perioada acută și la distanță la copiii ce nu suportat AVCI. Metodă de diagnostic al accidentului vascular cerebral ischemic la copii, care constă în aceea că pacientul de vârstă pediatrică se examinează clinic și paraclinic, se stabilește tabloul clinic de lezare a structurilor cerebrale, iar totodată se colectează 2...3 ml de sânge venos, se centrifughează, se separă serul, apoi se păstrează la o temperatură constantă de -20°C, unde se determină concentrația serică a proteinei S100B și în cazul când concentrația serică este mai mare de 0,272 pg/ml se diagnostichează prezența accidentului vascular cerebral ischemic.

4. **Rezultatele:** Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru diagnosticarea precoce a dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suportat accident vascular cerebral ischemic.

Departament Pediatrie,
prof. univ., dr. hab. și med.

Ninel REVENCO

Secretar științific
Dr. și med., conf. univ.

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată în conformitate cu deciziile în cererea de inovație,
certificată cu nr.466 din 10.08.2020.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII
MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ
PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL Nr.1



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ,
ТРУДА И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
МУНИЦИПАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА № 1

MD-2001, mun. Chișinău, str. Măiestru, 20
Tel. (+37322) 27-04-79;
Fax. (+37322) 80-95-32
E-mail: scm1@smc.md
www.scm1.md

MD-2001, mun. Кишинев, ул. Мастеров, 20
Tel. (+37322) 27-04-79;
Fax. (+37322) 80-95-32
E-mail: scm1@smc.md
www.scm1.md



„APROB”

Director IMSP SCM Nr.1

Iurie CRASIUC

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea inovației: **“METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA PROTEINEI S100B”**
2. Autori: **SPRINCEAN** Mariana, dr. psihol., conf. univ., **HADJIU** Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ., **CĂLCĂ** Cornelia, conf. univ., **LUPUȘOR** Nadejda, doctorand, **BUZADH** Vasileslav, dr., **REVENCO** Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., **GROFFA** Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. **Eficacitatea implementării:** Investigațiile referitoare la metoda de diagnostic a AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea proteinei S100B în perioada acută și la distanță la copiii ce au suportat AVCI. Metodă de diagnostic al accidentului vascular cerebral ischemic la copii, care constă în aceea că pacientul de vârstă pediatrică se examinează clinic și paraclinic, se stabilește tabloul clinic de lezare a structurilor cerebrale, iar totodată se colectează 2...3 ml de sânge venos, se centrifughează, se separă serul, apoi se păstrează la o temperatură constantă de -20°C, unde se determină concentrația serică a proteinei S100B și în cazul când concentrația serică este mai mare de 0,272 pg/ml se diagnostichează prezența accidentului vascular cerebral ischemic.
4. **Rezultatele:** Inovația se referă în medicină, în special la neurologia pediatrică, neonnologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru diagnosticarea precoce a dereglărilor neuropsihometrice la copii, care au suportat accident vascular cerebral ischemic.

Vicedirector

pe probleme obstetrico-ginecologice

Allan BEJAN



"APROB"

Prorector pentru activitatea de cercetare,
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Academician al AȘM,
prof. hab., dr. hab. șt. med.



Stanislav GROPPA
2020

ACTUL nr. 41
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE EVALUARE A SEVERITĂȚII ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA ANTICORPILOR ANTIPOSFOLIPIDICI"

2. Autori: SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJEU Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ., CĂLCÎ Cornelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Veaceslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.

3. Numărul inovației: Nr. 5767 din 16 iunie 2020.

4. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic la Departamentul Pediatrie, Catedra biologiei moleculare și geneticii umane, secțiile de profil neurologic ale IMSP Institutul Mamei și Copilului și ale IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr.1.

5. Eficacitatea implementării: Investigațiile referitor la metoda de evaluare a severității AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea APA în perioada acută la copiii ce au suportat AVCI. Analiza imunoenzimatică s-a efectuat în analizatorul biochimic SHENERGY-H1 (SUA, firma Biotech). Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurale ale țesutului nervos, ceea ce permite de evaluare a severității a multor patologii. APA are capacitatea de a activa mai multe cai intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.

6. Rezultatele: Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru evaluarea severității dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suportat accident vascular cerebral ischemic.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP IM și C,
Dr. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

Departamentul didactic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

Șef departament știință,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Elena RAEVȘCHI

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MĂMII ȘI COPIILUI
(IMSP IMgIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМgIC)

MD-2002, mun. Chișinău, str. Buzahieța, 93
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamcop@gmail.com

MD-2002, mun. Кишинев, ул. Бухарьца, 93
Тел. (+37322) 52-36-61;
Факс. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamcop@gmail.com



"APR/IB"
Director IMSP IMgIC
Dr. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea efortei pentru implementare: "METODĂ DE EVALUARE A SEVERITĂȚII ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA ANTICORPILOR ANTIFOSFOLIPIDICI"

2. Autori: SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJIU Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ., CĂLCÎ Cornelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Venecslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.

5. Eficacitatea implementării: Investigațiile referitor la metoda de evaluare a severității a AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea APA în perioada acută și la distanță în copiii ce au suportat AVCI. Analiza imunoenzimatică s-a efectuat la analizatorul biochimic SHENERGY-HI (SUA, firma Biotech). Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurale ale țesutului nervos, ceea ce permite evaluarea severității a multor patologii. APA au capacitatea de a activa mai multe cai intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.

6. Rezultatele: Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru evaluarea severității dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suportat accident vascular cerebral ischemic.

Departament Pediatrie,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Ninel REVENCO

Secretar științific
Dr. șt. med., conf. univ.

Als BURLACU

Proiectul inovației este implementat în conformitate cu decizia de inovare,
certificată cu nr.470 din 15.06.2020

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII
MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ
PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL Nr.1



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ,
ТРУДА И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
МУНИЦИПАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА № 1

MD-2001, mun. Chișinău, str. Melasti, 20
Tel. (+37322) 27-04-79;
Fax. (+37322) 40-91-32
E-mail: acml@sm.md
www.acml.md

MD-2001, mun. Chișinău, str. Melasti, 20
Tel. (+37322) 27-04-79;
Fax. (+37322) 40-91-32
E-mail: acml@sm.md
www.acml.md



„APROB”

Director IMSP SCM Nr.1

Turle CRANTUC

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODĂ DE EVALUARE A SEVERITĂȚII ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA ANTICORPILOR ANTIFOSFOLIPIDICI"
2. **Autori:** SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJIU Sverlana, dr. hab. șt. med., prof. univ., CĂLCÎI Conelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctormed, BUZADH Veaceslav, dr., REVENCO Nicol, dr. hab. șt. med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. **Eficiența implementării:** Investigațiile referitor la metoda de evaluare a severității AVCI la copii a fost efectuată prin APA în perioada acută la copiii ce au suferit AVCI. Analiza imunoenzimatică s-a efectuat la analizatorul biochimic SHENERGY-HI (SUA, firma Biotech). Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurate ale țesutului nervos, ceea ce permite evaluarea severității a multor patologii. APA are capacitatea de a activa mai multe cai intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.
4. **Rezultatele:** Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru evaluarea severității a dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suferit accident vascular cerebral ischemic.

Vicedirector
pe probleme obstetrice-ginecologice

Alina BEJAN



"APROB"

Proiectat pentru activitatea de cercetare,
IP UNMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Academicien al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.



Stanislav GROPPA
2020

ACTUL nr. 39
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPIL PRIN APRECIEREA ENDOGLINEI"

2. Autori: SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJHU Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ., CĂLCÎ Comelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Vasceslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.

3. Numărul inovației: Nr. 5765 din 11 Iunie 2020.

4. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului nu fost implementate în procesul didactic la Departamentul Pediatrie, Catedra biologie moleculară și genetică umană, secțiile de profil neurologie ale IMSP Institutul Mamei și Copilului și ale IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr.1.

5. Eficacitatea implementării: Investigațiile referitor la metoda de diagnostic a AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea endoglinei în perioada acută și la distanță la copiii ce au suportat AVCI. Pentru prima dată în Republica Moldova a fost elaborată o metodă pentru diagnosticul accidentului vascular cerebral ischemic la copii prin aprecierea endoglinei. Avantajul inovației constă în diagnosticarea precoce al gradului și dimensiunilor dereglărilor neuropsihomotorii la copiii cu AVCI pentru administrarea tratamentului timpuriu, aprecierea gradului de invalidizare al copilului și pronosticului la distanță.

6. Rezultate: Inovația se referă la medicina, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru diagnosticarea precoce a dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suportat accident vascular cerebral ischemic.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP IM și C,
Dr. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

Departamentul didactic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

Șef departament știință,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Elena RAEVSCHI

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MĂMCI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИМШР)

MD-2062, mun. Chișinău, str. Burebista, 63
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamnicop@gmail.com

MD-2062, mun. Кишинев, ул. Бурбиста, 63
Tel. (+37322) 52-36-61;
Факс: (+37322) 52-11-71
E-mail: mamnicop@gmail.com



"APROB"
Din partea IMSP IMȘIC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA ENDOGLINEI"

2. Autorii: SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., RADITU Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ., CĂLCÎI Cornelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADHI Venecoslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.

5. Eficacitatea implementării: Investigațiile referitor la metoda de diagnostic a AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea endoglinei în perioada acută și la distanță la copiii ce nu suportă AVCI. Pentru prima dată în Republica Moldova a fost elaborată o metodă pentru diagnosticul accidentului vascular cerebral ischemic la copii prin aprecierea endoglinei. Avantajul inovației constă în diagnosticarea precoce a gradului și dimensiunilor dereglărilor neuropsihomotorii la copiii cu AVCI pentru administrarea tratamentului timpuriu, aprecierea gradului de invalidizare al copilului și pronosticului la distanță.

6. Rezultatele: Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru diagnosticarea precoce a dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suferit accident vascular cerebral ischemic.

Departament Pediatrie,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Ninel REVENCO

Secretele științifice
Dr. șt. med., conf. univ.

Ala BURLACU

Prezentă inovația este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.468 din 10.06.2020

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII
MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ
PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL Nr.1



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ,
ТРУДА И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
МУНИЦИПАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА № 1

MD-2011, mun. Chișinău, str. Mateeșii, 20
Tel. (+37322) 27-04-79;
Fax. (+37322) 40-95-32
E-mail: sm1@sm1.md
www.sm1.md

MD-2001, mun. Кишинев, ул. Матеевск, 20
Tel. (+37322) 27-04-79;
Факс. (+37322) 40-95-32
E-mail: sm1@sm1.md
www.sm1.md



„APROB”

Director IMSP SCM Nr.1

Taric CRASIUC

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APROCTEREA ENDOGLINEI"
2. **Autori:** SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJIU Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ., CĂLCÎ Cornelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Veaceslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., GROFFA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. **Eficacitatea implementării:** Investigatiile referitor la metoda de diagnostic a AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea endoglinei în perioada acută și în distanță la copiii ce au suferit AVCI. Pentru prima dată în Republica Moldova a fost elaborată o metodă pentru diagnosticul accidentului vascular cerebral ischemic la copii prin aprecierea endoglinei. Avantajul inovației constă în diagnosticarea precoce a gradului și dimensiunilor dereglărilor neuropsihomotorii la copiii cu AVCI pentru administrarea tratamentului timpuriu, aprecierea gradului de invalidizare al copilului și pronosticului la distanță.
4. **Rezultatele:** Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru diagnosticarea precoce a dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suferit accident vascular cerebral ischemic.

Vicedirector
pe probleme obstetrico-ginecologice

Alina BEJAN



"APROB"

Prorector pentru activitatea de cercetare,
IP USME "Nicolae Testemițanu" din RM
Academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. și med.



Stanislav GROPPA

2020

ACTUL nr. 43
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE EVALUARE A SEVERITĂȚII ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA FACTORULUI NEUROTROFIC CILIAR"

2. Autori: SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJIU Svetlana, dr. hab. și med., prof. univ., CĂLCÎ Cornelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Venecislav, dr., REVENCO Nina, dr. hab. și med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. și med., prof. univ.

3. Numărul inovației: Nr. 3769 din 16 Iunie 2020.

4. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic la Departamentul Pediatrie, Catedra biologie moleculară și genetică umană, secțiile de profil neurologic ale IMSP Institutul Mamei și Copilului și ale IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr.1.

5. Eficacitatea implementării: Investigațiile referitor la metoda de evaluare a severității AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea CNTF în perioada acută la copiii ce au suferit AVCI. Analiza imunoenzimatică s-a efectuat la analizatorul biochimic SHENERGY-141 (SUA, firma Biotech). Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurate ale țesutului nervos, ceea ce permite evaluarea severității a multor patologii. Neurotrofinele, printre care și CNTF au capacitatea de a activa mai multe cai intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.

6. Rezultatele: Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru evaluarea severității a dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suportat accident vascular cerebral ischemic.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP IM și C,
Dr. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

Departamentul didactic
conf. univ., dr. și med.

Silvia STRATULAT

Șef departament știință,
prof. univ., dr. hab. și med.

Elena RAEVSCHI

MINISTERUL SĂNĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MĂMCI ȘI COPELULUI
(IMSP IMȘIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИММР)

MD-2062, mun. Chișinău, str. Burehista, 93
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com

MD-2062, mun. Кишинев, ул. Бурейсты, 93
Tel. (+37322) 52-36-61;
Факс. (+37322) 52-11-71
E-mail: mamsicop@gmail.com



„APROB”
Director IMSP IMȘIC
Dr. ș.med., conf.univ

Sergiu GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **“METODĂ DE EVALUARE A SEVERITĂȚII ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPIL PRIN APRECIEREA FACTORULUI NEUROTROFIC CILIAR”**

2. Autori: **SPRINCEAN Mariana**, dr. psihol., conf. univ., **HADJHU Svetlana**, dr. hab. și med., prof. univ., **CĂLCÎ Cornelia**, conf. univ., **LUPUȘOR Nadejda**, doctorand, **BUZADJI Venecslav**, dr., **REVENCO Ninel**, dr. hab. și med., prof. univ., **GROPPA Stanislav**, Academician al AȘM, dr. hab. și med., prof. univ.

3. **Eficacitatea implementării:** Investigațiile referitor la metoda de evaluare a severității AVCI la copil a fost efectuată prin aprecierea CNTF în perioada acută și în distanță la copiii ce nu suportă AVCI. Analiza imunoenzimatică s-a efectuat la analizatorul biochimic SHENERGY-II (SUA, firma Biotech). Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurate ale țesutului nervos, ceea ce permite evaluarea severității a multor patologii. Neurotrofinele, printre care și CNTF au capacitatea de a activa mai multe cai intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.

4. **Rezultatele:** Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, sennnologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru evaluarea severității a dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care nu suportă accident vascular cerebral ischemic.

Departament Pediatrie,
prof. univ., dr. hab. și med.

Ninel REVENCO

Secretar științific
Dr. ș.med., conf.univ

Prezentă inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.473 din 15.06.2020

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII
MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ
PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL №1



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ТРУДА И
СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
МУНИЦИПАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №1

MD-2001, mun. Chișinău, str. Molezești, 20
Tel. (+37322) 27-04-79;
Fax. (+37322) 80-95-32
E-mail: asm1@sm.md
www.asm1.md

MD-2001, mun. Кишинев, ул. Мелекты, 20
Tel. (+37322) 27-04-79;
Факс. (+37322) 80-95-32
E-mail: asm1@sm.md
www.asm1.md



„APROB”

Director IMSP SCM №1

Iurie CRABIUC

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „METODĂ DE EVALUARE A SEVERITĂȚII ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA FACTORULUI NEUROTROFIC CILIAR”
2. **Autori:** SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJIU Svetlana, dr. hab. și med., prof. univ., CĂLCÎI Conelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADII Veaceslav, dr., REVENCO Ninel, dr. hab. și med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. și med., prof. univ.
3. **Eficacitatea implementării:** Investigațiile referitor la metoda de evaluare a severității AVCI la copii a fost efectuată prin CNTF în perioada acută la copiii ce au suportat AVCI. Analiza imunoenzimatică s-a efectuat la analizatorul biochimic SHENERGY-HI (SUA, firma Biotech). Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurale ale țesutului nervos, ceea ce permite evaluarea severității a multor patologii. Neurotrofinele, printre care și CNTF au capacitatea de a activa mai multe cai intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.
4. **Rezultatele:** Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru evaluarea severității a dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suportat accident vascular cerebral ischemic.

Vicedirector
pe probleme obstetrico-ginecologice

Allan BEJAN



"APROB"

Prorector pentru activitatea de cercetare,
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.



Stanislav GROPPA
2020

ACTUL nr. 38
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA FACTORULUI DE CREȘTERE VASCULAR ENDOTELIAL"

2. Autori: SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJIU Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ., CĂLCÎ Comelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Veaceslav, dr., REVENCO Nicol, dr. hab. șt. med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.

3. Numărul inovației: *Nr. 3764 din 11 luna 2020.*

4. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic la Departamentul Pediatrie, Catedra biologie moleculară și genetică umană, secțiile de profil neurologic ale IMSP Institutul Mamei și Copilului și ale IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr.1.

5. Eficacitatea implementării: Investigajile referitor la metoda de diagnostic a AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea factorului de creștere vascular endotelial în perioada acută și la distanță la copiii ce au suportat AVCI. Analiza imunoenzimatică s-a efectuat la analizatorul bichimic SHENERGY-H1 (SUA, firma Biotech). Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurate ale țesutului nervos, ceea ce permite diagnosticarea timpurie a multor patologii. Neurotrofinele, printre care și factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) au capacitatea de a activa mai multe cai intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.

6. Rezultatele: Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru diagnosticarea precoce a dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suportat accident vascular cerebral ischemic.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP IM și C,
Dr. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

Departamentul didactic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

Șef departament știință,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Elena BAEVSCHI

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA
MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȚIC)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ГМСУ ИММР)

MD-2002, mun. Chișinău, str. Burebista, 83
Tel. (+37322) 52-36-61;
Fax. (+37322) 52-11-71
E-mail: maraicop@gmail.com

MD-2002, mun. Кишинев, ул. Бурбиста, 83
Тел. (+37322) 52-36-61;
Факс. (+37322) 52-11-71
E-mail: costinacop@situl.com


"APROB"
Director IMSP IMȚIC
Dr. șt.med., conf.univ.
Bogdan GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA FACTORULUI DE CREȘTERE VASCULAR ENDOTELIAL."

2. Autori: SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJHU Svetlana, dr. hab. șt. med., prof. univ., CĂLCÎ Cornelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Vencoslav, dr., REVENCO Nicol, dr. hab. șt. med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.

5. Eficacitatea implementării: Investigările referitor la metoda de diagnostic a AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea factorului de creștere vascular endotelial în perioada acută și la distanță la copiii ce au suferit AVCI. Analiza imunoenzimatică s-a efectuat la analizatorul biochimic SHENERGY-III (SUA, firma Biotech). Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurale ale țesutului nervos, ceea ce permite diagnosticarea timpurie a multor patologii. Neurotrofinele, printre care și factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) au capacitatea de a activa mai multe cai intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.

6. Rezultatele: Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru diagnosticarea precoce a dereglărilor neuropsihoomotorii la copii, care nu suportă accident vascular cerebral ischemic.

Departament Pediatrie,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Nicol REVENCO

Secretar științific
Dr. șt.med., conf.univ.

Alin BURLACU

Prezentă inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.407 din 10.04.2020

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII
MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICĂ-SANITARĂ
PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL Nr.1



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ,
ТРУДА И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
МУНИЦИПАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА № 1

MD-2001, mun. Chișinău, str. Melnicu, 20
Tel. (+37322) 27-04-79;
Fax. (+37322) 80-95-12
E-mail: scml@scml.md
www.scml.md

MD-2001, mun. Кишинев, ул. Мельницку, 20
Tel. (+37322) 27-04-79;
Факс. (+37322) 80-95-12
E-mail: scml@scml.md
www.scml.md



„APROB”

Director IMSP SCM Nr.1

Iurie CRANIUC

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **„METODĂ DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII PRIN APRECIEREA FACTORULUI DE CREȘTERE VASCULAR ENDOTELIAL.”**
2. **Autori:** SPRINCEAN Mariana, dr. psihol., conf. univ., HADJU Svetlana, dr. hab. și med., prof. univ., CĂLCÎ Cornelia, conf. univ., LUPUȘOR Nadejda, doctorand, BUZADJI Veneslav, dr., REVENCU Ninel, dr. hab. și med., prof. univ., GROPPA Stanislav, Academician al ASM, dr. hab. și med., prof. univ.
3. **Eficiențata implementării:** Investigațiile referitor la metoda de diagnostic a AVCI la copii a fost efectuată prin aprecierea factorului de creștere vascular endotelial în perioada acută și la distanță la copiii ce au suportat AVCI. Analiza imunoenzimatică s-a efectuat la analizatorul biochimic SHENERGY-III (SUA, firma Biotech). Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția modificărilor funcționale sau structurate ale țesutului nervos, ceea ce permite diagnosticarea timpurie a multor patologii. Neutrofilele, printre care și factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) au capacitatea de a activa mai multe cai intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.
6. **Rezultatele:** Inovația se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru diagnosticarea precoce a dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suportat accident vascular cerebral ischemic.

Vicedirector
pe probleme obstetrico-ginecologice

Alina BEJAN



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 1487

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

**Titlul: Metodă de pronostic al evoluției dereglărilor
neuropsihomotorii la copiii cu accident vascular
cerebral ischemic**

**Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD**

Data depozit: 2020.06.09

Durata brevetului : 6 ani

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **1470**

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: **Metodă de diagnostic al accidentului vascular cerebral ischemic la copii**

Titular: **UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD**

Data depozit: 2020.06.09

Durata brevetului : 6 ani

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 1471

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: **Metodă de diagnostic al accidentului vascular cerebral ischemic la copii**

Titular: **UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD**

Data depozit: 2020.06.09

Durata brevetului : 6 ani

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 1472

Eliberat in temeiul Legii nr. 50/2008 privind protectia invențiilor

Titlul: Metodă de diagnostic al accidentului vascular cerebral ischemic la copii

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2020.06.09

Durata brevetului : 6 ani

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

CHIȘINĂU

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Mariana Sprincean

Semnătura _____

_____ 2022

CV-ul AUTORULUI

Numele, prenumele: Sprincean Mariana

Data nașterii: 16.03.1977

Locul nașterii: or. Soroca, Republica Moldova



Studii și cercetare:

- 2007: doctorat în Psihologie,
specialitatea 19.00.10 – *Psihologie specială (psihogenetică)*,
UPS *Ion Creangă*, Chișinău, Republica Moldova
Tema tezei: *Resursele psihologice de ameliorare a dezvoltării
copiilor cu deficiențe mentale ereditare*, conducător – dr. hab. în
psihol., prof. univ., acad. Nicolae Bucun
- 2002–2006: secundariat clinic, specialitatea *Genetică medicală*, Institutul de
Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și
Copilului
- 1999–2002: rezidențiat, specialitatea *Neurologie*, Centrul Național Practico-
Științific de Medicină de Urgență, Departamentul *Medicină
Urgentă*, Catedra de neurologie, neurochirurgie și genetică
medicală
- 1993–1999: Facultatea *Medicină Generală*, Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie *Nicolae Testemițanu*

Domenii de interes științific: neurologie, pediatrie, genetică umană și medicală, neurogenetică,
psihogenetică, biologie moleculară.

Activitate profesională:

- 2016 – prezent: conferențiar universitar, Catedra de biologie moleculară și genetică
umană, USMF *Nicolae Testemițanu*
- 2007 – prezent: șef curs *Genetică medicală*, USMF *Nicolae Testemițanu*
- 2013–2019: șef Laborator științific de neuropediatrie, IMSP Institutul Mamei și
Copilului
- 2010–2016: conferențiar universitar, cu îndeplinirea obligațiilor de funcție ale
șefului de curs *Genetică medicală*, USMF *Nicolae Testemițanu*
(prin cumul)
- 2008–2013: cercetător științific, Laboratorul de profilaxie a patologiilor
ereditare,
Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală
- 2006–2008: medic-genetician, Secția *Genetică medicală*, Centrul Național de
Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală
- 2003–2010: lector universitar (prin cumul), USMF *Nicolae Testemițanu*

Participări la proiecte științifice naționale:

Participare, în calitate de executor, la 5 proiectele instituționale și în cadrul programului de stat,
implementate în Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală și în Institutul
Mamei și Copilului:

1. Proiectul 17.000418.80.07A *Evaluarea incidenței, prevalenței, factorilor de risc, cercetarea aspectelor clinice, neuroimagistice, neurofiziologice și de remediere neurotrofică a accidentelor vasculare cerebrale la copii* sub conducerea profesorului universitar Ninel Revenco, în cadrul Programului de stat *Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a AVC*, conducător – academician, prof., dr. hab. med. Stanislav Groppa (2015–2018)
2. Proiectul instituțional *Evaluarea factorilor determinanți ai morbidității și mortalității copiilor prin maladii genetice și profilaxia lor în populația Republicii Moldova* (2015–2018)
3. Proiectul instituțional *Evaluarea factorilor cauzali și perfecționarea metodelor de recuperare a funcției reproductive și prevenire a maladiilor genetice în Republica Moldova* (2011–2014)
4. Proiectul instituțional *Aspecte clinico-experimentale în dezvoltarea intrauterină și a factorilor ce influențează asupra sistemului nervos la făt* (2011–2014)
5. Proiectul instituțional *Cercetarea și identificarea factorilor de risc ce influențează negativ asupra genomului uman și sănătății reproducerii* (2006–2010)

Participări la proiecte științifice internaționale:

1. Participare, în calitate de executor, în Proiectul internațional *Ajutor pentru copiii cu tulburări ale spectrului autist și alte tulburări genetice în Moldova*, finanțat de Programul de Cooperare pentru Dezvoltare din Cehia și implementat de ADRA Cehia și ADRA Moldova în parteneriat cu AO SOS Autism (2018–2021)
2. Participare în Programul internațional în domeniul eticii cercetării și bioeticii *E-Education in Research Ethics: Central and Eastern Europe*, implementat de către Union Graduate College Center for Bioethics (Schenectady, New York) în parteneriat cu Departamentul *Istorie și Etică a Medicinii* al Universității din Vilnius (Lituania), cu sprijin financiar al Fogarty International Center, National Institute of Environmental Health Sciences (USA) <http://bioethics.uniongraduatecollege.edu/nih-grants/europe-faculty> (2014–2016)
3. Participare, în calitate de executor, la 2 proiectele bilaterale internaționale:
 - Proiectul internațional moldo-rus în cadrul procesului de cooperare dintre AȘM și Fondul Umanitar Științific din Federația Rusă, în colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină din or. Saratov: *Omul în spațiul bolii: metode umanistice de cercetare în medicină* (2010–2011)
 - Proiectul internațional moldo-belarus în cadrul procesului de cooperare dintre AȘM și Republica Belarus, în colaborare cu Universitatea de Stat Internațională și Ecologică A.D. Saharov, Republica Belarus, Minsk: *Fundamente bioetice ale cercetărilor medico-biologice și genetice* (2010–2011)

Apartenența la societăți științifice naționale și la cele internaționale: membru al Societății Europene de Genetică Umană (ESHG), Academiei Europene de Neurologie (EAN), Organizației Europene de Stroke (ESO), Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România (SNPCAR), Societății Neurologilor din Republica Moldova, Societății de Pediatrie din Republica Moldova

Lucrări științifice publicate: 210 de publicații științifice: 114 articole, 3 monografii, 2 recomandări metodice, 2 capitole în manual, 5 protocoale clinice. De asemenea, 5 brevete de invenție, 14 inovații, 12 acte de implementare a realizărilor științifico-practice. Participare cu comunicare la conferințe naționale sau internaționale – 56 (dintre care 32 internaționale). La tema tezei: 60 de lucrări, 56 de comunicări, inclusiv postere la conferințe naționale sau internaționale de specialitate.

Cunoașterea limbilor străine: engleza – nivel avansat (cursuri complete de limbă engleză la Centrul de limbi moderne *Studium*, perioada 1997–1999; predare pe parcursul a 12 ani în cadrul USMF *N. Testemițanu*); rusa – avansat; franceza – mediu.

Date de contact: IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, Catedra de biologie moleculară și genetică umană, str. Ștefan cel Mare 165, tel. 023205831, e-mail: mariana.sprincean@usmf.md