

este eficientă și sigură, iar în lipsa contraindicațiilor pentru tratament chirurgical poate fi utilizată pe larg în managementul THA. Prin implantarea pediculilor vasculari poate fi diminuat microtraumatismul mucoasei și redusă la minim incidența hemoragiei postoperatorii. Durata spitalizării este scurtă, iar frecvența cumulativă a complicațiilor ce pot surveni după hemoroidectomia închisă este în general mică și clinic acceptabilă.

Bibliografie

1. Pattana-Arun J, Wesarachawit W, Tantiphlachiva K, et al. A comparison of early postoperative results between urgent closed hemorrhoidectomy for prolapsed thrombosed hemorrhoids and elective closed hemorrhoidectomy. *J Med Assoc Thai.* 2009;92(12):1610-5.
2. Lai HJ, Hsiao CW, Kang JC, et al. Emergency hemorrhoidectomy for treating acute hemorrhoidal crisis: A single institute experience. *J Soc Colon Rectal Surgeon.* 2006;17:87-94.
3. Eu KW, Seow-Choen F, Goh HS. Comparison of emergency and elective haemorrhoidectomy. *Br J Surg.* 1994;81:308-10.
4. Ceulemans R, Creve U, Van Hee R, et al. Benefit of emergency haemorrhoidectomy: A comparison with results after elective operations. *Eur J Surg.* 2000;166:808-12.
5. Barrios G, Khubchandani M. Urgent hemorrhoidectomy for hemorrhoidal thrombosis. *Dis Col Rect.* 1979;22(3):159-61.
6. Allan A, Samad AJ, Mellon A, et al. Prospective randomised study of urgent haemorrhoidectomy compared with non-operative treatment in the management of prolapsed thrombosed internal haemorrhoids. *Colorect Dis.* 2006;8:41-5.
7. Zuber TJ. Hemorrhoidectomy for thrombosed external hemorrhoids. *Am Fam Physician.* 2002;8(65):1629-32.
8. Brown SR, Ballan K, Ho E, et al. Stapled mucosectomy for acute thrombosed circumferentially prolapsed piles: a prospective randomized comparison with conventional haemorrhoidectomy. *Colorect Dis.* 2001;3:175-8.
9. Pokharel N, Chhetri RK, Malla B, et al. Haemorrhoidectomy: Ferguson's (closed) vs Milligan Morgan's technique (open). *Nepal Med Coll J.* 2009;11(2):136-7.

Tratamentul leziunilor hipoxico-ischemice perinatale cu preparatul factor neurotrofic derivat din creier

S. Hadjiu

Department of Neuropediatricx, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322572019. E-mail: _h_a_g_i@rambler.ru
Manuscript received May 28, 2011; revised June 20, 2011

Articol înaintat spre publicare de către compania farmaceutică GUNA, Milan, Italia

Treatment of Perinatal Hypoxic-Ischemic Injury with Brain-Derived Neurotrophic Factor

In this study, we analyzed the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the serum of children with diverse grades of perinatal hypoxic-ischemic injuries (PHIE) during treatment with BDNF (GUNA product). Higher levels of BDNF are associated with better protection against the degeneration of the brain, a greater degree of neuronal survival and differentiation. Low BDNF levels in serum of newborns with PHIE constitute an objective criterion in the prognosis of neuropsychical and motor disabilities. In severe PHIE the processes of neurogenesis are impeded and the cortical neurons are left unprotected. In this case, a low BDNF level is not sufficient to maintain the processes of neurotrophicity and neuroregeneration. Treatment with large numbers of exogenous neurotrophic factors protects sensitive cerebral tissues against hypoxic-ischemic injuries.

Key words: brain-derived neurotrophic factor, Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, disorders of muscle tonus, children.

Лечение перинатальных гипоксико-ишемических энцефалопатий препаратом нейротропного фактора

В работе был определен уровень нейротропного фактора (BDNF) в плазме крови у детей с перинатальными гипоксико-ишемическими энцефалопатиями (ППИЭ) разной степени тяжести на фоне лечения препаратом фирмы GUNA – BDNF. Подтвердилось, что высокий уровень BDNF защищает нервные ткани от деструкции, поддерживает их жизнедеятельность и дифференциацию нейронов. Низкий уровень BDNF в плазме крови у новорожденных с ППИЭ является объективным критерием для прогноза задержки психомоторного развития. В ППИЭ тяжелой степени процессы нейрогенеза декомпенсируются и нервные клетки не защищены от деструкции. Низкого уровня BDNF, в этом случае, не хватает для поддержания на нормальном уровне нейротрофических и нейрорегенераторных функций. Назначение экзогенных нейротрофических факторов защитит чувствительные нервные клетки от гипоксико-ишемических повреждений.

Ключевые слова: перинатальная гипоксико-ишемическая энцефалопатия, нейротропный фактор, мышечного тонуса нарушения.

Introducere

În structura invalidizării copiilor din Republica Moldova, patologia neuro-psihică (nrps) ocupă valorile de vârf. Ence-

falopatia hipoxico-ischemică perinatală (EHIP) constituie cea mai importantă cauză de invaliditate și mortalitate infantilă prin consecințele sale asupra sistemului nervos central (SNC)

[4, 6, 13, 23]. Se estimează că 2 - 4% dintre nou-născuții (n.n.) la termen prezintă hipoxie în cursul nașterii sau cu puțin timp înainte de naștere [3].

După mulți ani de cercetări experimentale pe animale, cu o serie de agenți farmacologici (inhibitori de sinteze de radicali liberi și „măturători” de radicali liberi, antagoniști ai aminoacizilor excitatori tip glutamat, blocați ai canalelor de calciu, inhibitori ai sintezei oxidului nitric, glucocorticoizi, fenobarbital, s-a constatat ineficiența acestora în prevenirea și tratamentul leziunilor cerebrale secundare EHIP. Astfel, cea mai importantă problemă a neonatologiei și neuropediatriei contemporane, rămâne nerezolvată [8].

În prezent, multiple cercetări confirmă rolul factorilor neurotrofici în menținerea troficității neuronale în hipoxischemiile cerebrale [3, 21, 26]. Însă, până în prezent nu s-au efectuat studii clinice estimative privind dereglările neurotroficiității corelate cu EHIP.

Studiile experimentale asupra factorilor neurotrofici se află în avangarda cercetărilor științifice fundamentale în domeniul neurobiologiei. Rezultatele experimentelor pe animale și culturi de celule au demonstrat că acești factori au efecte miraculoase, cu perspective de aplicare terapeutică în viitorul apropiat [20].

Acest studiu va prezenta o importantă valoare științifică prin actualitatea direcției abordate, cât și perspective terapeutice și profilactice pentru patologia neurologică la copil. Medicii practicieni vor pune în aplicare rezultatele obținute, vizualizând mai clar mecanismele lezionale ale EHIP.

Obiectivele lucrării: aprecierea eficienței preparatului BDNF (factor neurotrofic derivat din creier), la copiii cu leziuni hipoxico-ischemice perinatale de diferit grad prin aprecierea neurodezvoltării și nivelului plasmatic al BDNF până și după tratament. Studiul va aprecia rolul neuroprotector, neurotrofic, neuroregenerator, neurometabolic, cât și perspectivele profilactice și terapeutice ale BDNF.

Material și metode

Au fost investigați 182 de copii, cu vârsta între 7 zile și 12 luni (lot de studiu – lt. st.), care au suportat leziuni hipoxico-ischemice perinatale (EHIP) ale SNC de diferit grad (gr.). Repartiția în subloturi (sbl.) a fost efectuată relațional cu vârsta, diagnosticul clinic și tratamentul administrat: 2 săptămâni - 1 lună (nr. 46) copii cu EHIP perioada acută (EHIP gr. I/sbl. I - nr. 16, EHIP gr. II/sbl. II - nr. 15, EHIP gr. III/sbl. III - nr. 15); 1 - 3 luni (nr. 46) cu dereglări de tonus muscular (DTM) și nrps (gr. I/sbl. I - nr. 16, gr. II/sbl. II - nr. 15, gr. III/sbl. III - nr. 15); 3 - 6 luni (nr. 45) cu DTM și nrps (gr. I/sbl. I - nr. 15, gr. II/sbl. II - nr. 15, gr. III/sbl. III - nr. 15); 6 - 12 luni (nr. 45) cu DTM și nrps (gr. I/sbl. I - nr. 15, gr. II/sbl. II - nr. 15, gr. III/sbl. III - nr. 15). Copiii între 1 - 12 luni (perioada de recuperare) au prezentat DTM și nrps, consecință a EHIP. La fel copiii au fost repartizați în sbl. în dependență de tratamentul administrat: sbl. Ia (copiii, care au administrat preparatul BDNF), sbl. Ib (copiii, care au primit preparatul pantogam), sbl. Iic (copiii, care au primit „placebo”). A fost administrat tratamentul cu preparatul BDNF la 46 de copii,

45 - Pantogam, 45 - „placebo”). Preparatul BDNF a fost administrat după vârsta de 1 lună (la copiii din sbl. Ia cura de tratament de 1-3 luni, sbl. Iia - 3-6 luni, sbl. IIIa - 6 luni și mai mult). Cealalți copii au primit tratament de lungă durată cu Pantogam și „placebo”. Nivelul plasmatic al BDNF a fost apreciat la toți copiii până și după tratamentul a 60 de copii sănătoși au constituit lotul martor (lt. mt.).

Din studiu au fost excluși copiii cu infecții intrauterine, encefalopatii metabolice și toxice, malformații congenitale ale creierului.

Examenle clinice, funcționale și de laborator au fost efectuate la toți copiii, în conformitate cu scopul și sarcinile propuse. A fost evaluat statutul neurologic cu periodicitatea de 3 luni. Pentru stabilirea dinamicii achizițiilor neuropsihice (nrps) și motorii (mt.) a fost colectată anamneza. Au fost apreciate domeniile: cognitiv, limbajul expresiv, receptiv, motricitatea fină, motricitatea grosieră etc. A fost elaborată o Scală de evaluare a gradului de dezvoltare nrps și mt. relațional cu vârsta - teste, apreciate cu 1, 2, 3 și 4 puncte. Neurodezvoltarea normală a fost apreciată cu 4 puncte (pt.); deficit nrps de gr. I - 3 pt., gr. II - 2 pt., gr. III - 1 pt. Scopul examenului neurologic a fost evidențierea simptomelor neurologice de alertă, aprecierea nivelului de maturaj al SNC și riscul de dezvoltare al sechelelor neurologice la copiii care au suportat EHIP, cât și aprecierea eficienței tratamentului administrat.

La toți pacienții s-a efectuat NSG transfontanelară, EEG și TC a creierului în dinamica primului an de viață.

A fost studiat nivelul plasmatic al BDNF la copiii din toate loturile. Examenul de laborator s-a efectuat la analizatorul imunologic STAT FAX-303 prin metoda de analiză imunoenzimatică (ELIZA).

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat la computerul personal IBM PC cu utilizarea programului STATISTICA 6.0. S-a apreciat nivelul deosebirilor semnificative dintre mărimile medii (p) conform criteriului t Student.

Rezultate obținute

Documentarea antecedentelor s-a efectuat pentru o încadrare diagnostică corectă. 87% din lt. st. au provenit din sarcini cu anamneză obstetricală nefavorabilă, 28% au suferit intranatal. Cele mai frecvente afecțiuni ale mamei din cursul sarcinii au fost: toxemia gestațională (59%), anemia (62%), hipertensiunea arterială (38%). S-a constatat că cea mai frecventă patologie a travaliului și expulziei, cum ar fi: insuficiența forțelor de contracție, procidența de cordon, extracția dificilă, s-au întâlnit la 37% din cazuri. În lt. mt. frecvența precedentelor peri- și intrapartum s-au întâlnit doar la 2% din cazuri ($p < 0,01$).

Patologia fetală poate fi un factor provocator de suferință lezională hipoxico-ischemică. La copiii din lt. st. s-a constatat: naștere prematură (23%), maladii congenitale de cord (4%), anemii hemolitice (8%), hiperbilirubinemie (12%). Scorul Apgar scăzut a permis aprecierea stării n. n. și suspectarea unei suferințe fetale în lt. st. (67%) comparativ cu lt. mt. (4%). Simptomele neurologice în perioada de n. n. la copiii din lt. st. s-au menținut pe parcursul primelor 2-4 săptămâni de viață (tab. 1).

Tabelul 1

Simpptomele EHIP în perioada acută la copiii din lotul de studiu

Simptome	EHIP (lt. st. – 46 copii)					
	Sbl. I, nr. 16	%	Sbl. II, nr. 15	%	Sbl. III, nr. 15	%
Hiperexcitabilitate neuroreflectoră	+	98	-	-	-	-
Reflexe tranzitorii	Prezente	96	Deprimate	97	Inhibate	100
ROT	Exagerate	96	Deprimate	94	Inhibate	100
Hipotonie	Ușoară	87	Exprimată	100	Difuză	100
Hiperactivitate simpatică	+	89	-	-	-	-
Letargie/stupoare	-	-	+	73/37	+	31
Convulsii	-	-	+	34	+	58
Comă	-	-	-	-	+	69
Tulburări neurovegetative	-	-	Mediu exprimate	43	Exprimate	100
Semne de afectare ale trunchiului cerebral	-	-	Ușor și mediu exprimate	45	Exprimate	92
Durata manifestărilor clinice	Sub 2-4 ore	86	Sub 1 săptămână	79	Peste 1 săptămână	96

Copiii cu EHIP au administrat tratament neurologic pe parcursul primei luni de viață. Manifestările clinice se ameliorau către vârsta de 2 săptămâni - 1 lună, în dependență de gravitatea lezională a hipoxi-ischemiei cerebrale. În formele grave ale EHIP funcțiile cerebrale rămăneau sever afectate. În perioada de recuperare copiii din sbl. II și III prezentau sindroame neurologice grave. Pentru monitorizarea dezvoltării nrps și mt. au fost evaluate reflexele (rf) de dezvoltare morfofuncțională a SNC: rf de extensie a membrilor superioare, rf călcâiului, rf de susținere vertical, rf extensor suprapubian, rf de extensie încrucișat, rf Galant, rf Moro, rf tonic cervical, rf de prehensiune a mâinii, rf grasping plantar. Este cunoscut faptul că rf de dezvoltare au o semnificație clinică majoră în aprecierea nivelului de maturare al SNC, în multe cazuri prezentând o valoare localizatoare a leziunii. Neurodezvoltarea normală, în acest caz, va fi confirmată prin prezența rf arhaice la vârsta când acestea ar trebui să fie prezente în mod normal – această situație se va nota cu 4 pt., rf prezent la termenul la care acesta ar trebui să dispară – 3 pt., rf prezent timp de 3 luni după termenul la care ar trebui să dispară – 2 pt., rf prezent peste 6 luni – 1 pt. Răspunsul patologic al celor trei rf primitive reprezintă o semnificație de mare valoare pentru prognosticul unui deficit nrps și mt. important. La fel, au fost evaluate achizițiile mt.: menținerea capului, rotirea de pe burtă pe spate, rotirea de pe spate pe burtă, șezutul cu suport, șezutul fără suport, târâitul în toate sensurile, mersul. Dezvoltarea performanțelor mt. conform vârstei se va nota cu 4 pt., întârzierea dezvoltării mt. cu 2 luni – 3 pt., cu 4 luni – 2 pt., cu 6 luni și mai mult – 1 pt. Neachiziționarea performanțelor mt. la vârsta fiziologică va sugera ideea despre o suferință neurologică severă, respectiv, despre reținerea procesului de maturare al SNC. Copiii care au suportat EHIP gr. II au prezentat simptome de afectare a SNC în 4% din cazuri și gr. III – în 38% cum ar fi: DTM, anomalii ale reflexelor de dezvoltare, neachiziționarea performanțelor nrps și mt. la vârsta fiziologică. Copiii din sbl. I, care au administrat tratament cu BDNF (după vârsta de 1 lună), către vârsta de 6 luni au prezentat indici mai buni, com-

parativ cu cei din sbl. II și III. S-a constatat că indicii privind neurodezvoltarea în sbl. I la sfârșitul perioadei de recuperare erau scăzuți nesemnificativ, comparativ cu lt. mt. ($p < 0,01$). Indicii cei mai scăzuți se apreciau în sbl. III ($p < 0,05$) și – II ($p < 0,1$), comparativ cu lt. mt.

Studiile contemporane confirmă rolul neuroprotector al factorilor neurotrofici asupra celulelor SNC și periferic. În studiul prezent am apreciat nivelurile BDNF în ser la copiii cu diverse grade de afectare a creierului în EHIP, până și după tratamentul cu BDNF și alte remedii. Rezultatele obținute sunt expuse în tab. 2.

A fost apreciat nivelul BDNF în lt. st. și lt. mt până la tratament. S-a stabilit o variație statistic semnificativă a BDNF în lt. mt.: 1001,8 pg/ml (la n.n) și 1011,9 pg/ml (între 6-12 luni), valoarea minimă – 989 pg/ml (la n.n), iar cea maximă – 1021,7 pg/ml (între 6-12 luni). Pragul de semnificație în acest sbl. avea valori stabile care au crescut nesemnificativ cu 0,99%. Astfel, s-a confirmat că în perioada de creștere a copilului sănătos, BDNF este neurotrofina responsabilă de dezvoltarea normală a sistemului nervos (tab. 2).

S-a stabilit că în sbl. I, nivelul mediu al BDNF era mai scăzut, comparativ cu lt. mt. și varia între 945,6 pg/ml (la n.n) și 973,4 pg/ml (între 6-12 luni), nivelul minim constituind 919,2 pg/ml (n.n), iar cel maxim 991,2 pg/ml (6-12 luni). Pragul de semnificație în acest sbl. de pacienți constituie $p < 0,05$, $p < 0,1$. Nivelul BDNF în sbl. I (6-12 luni) a crescut cu 2,7% în general (sbl. Ia – cu 5%, sbl. Ib – 2,6%, sbl. Ic – 2%) către vârsta de 1 an, comparativ cu sbl. I (n.n) și era cu 38,5 pg/ml (3,8%) mai scăzut, comparativ cu lt. mt. Variația statistic semnificativă dintre nivelul minim și maxim la vârsta de n. n. constituia $\pm 26,4$ pg/ml, iar la vârsta între 6-12 luni $\pm 18,7$ pg/ml. Valorile BDNF la copiii din sbl. Ia s-au apropiat de indicii copiilor sănătoși mult mai mult decât la cei din sbl. Ib și c. Nivelul BDNF din serul sbl. I era mai mic în comparație cu cel din lt. mt. cu 3,8% în general (tab. 2).

Nivelul de dezvoltare nrps și mt. în sbl. I s-a apreciat conform scalei: cu 3 (6% din cazuri) și 4 (94%) pt. cu un procent mai mare (78%) la copiii din sbl. Ia, comparativ cu cei din

Nivelul BDNF în ser la copiii cu EHIP de diferit grad, la diferite vârste, M ± m

Vârsta copilului	Loturile incluse în studiu			
	Lot control, nr. 12	Lot studiu - sbl. I, nr. 14	Lot studiu - sbl. II, nr. 13	Lot studiu - sbl. III, nr. 14
	Nivelul seric al BDNF, pg/ml			
7 zile - 1 lună	1001,8 ± 12,8*	945,6 ± 26,4***	863,1 ± 41,8***	724,7 ± 63,5***
1 - 3 luni (după tratament)	1005,9 ± 9,8*	972,5 ± 17,2**	882,9 ± 48,7***	764,5 ± 46,6***
3 - 6 luni (după tratament)	1007,2 ± 7,3*	972,5 ± 18,4**	886,5 ± 51,6***	785,4 ± 49,9***
6 - 12 luni (după tratament)	1011,9 ± 9,8*	973,4 ± 18,7**	879,8 ± 52,8***	788,9 ± 54,7***

Notă: * - p < 0,01, ** - p < 0,05, *** - p < 0,1

sbl. Ib (52%) și c (37%). Abilitățile neuropsihomotorii au fost afectate ușor la 4% dintre copii. Nivelul BDNF la copiii sub 12 luni a crescut (sbl. Ia - cu 82%, sbl. Ib - 56%, sbl. Ic - 38%), apropiindu-se de indicii copiilor din lt. mt. S-a constatat o ameliorare rapidă a traseelor EEG și interpretărilor imagistice. Dereglările neurologice la copiii cu niveluri de BDNF scăzute nesemnificativ au fost de tip funcțional. La copiii din sbl. I, care au prezentat în dinamică dereglări neurologice și lt. mt, s-a stabilit o variație statistic semnificativă dintre nivelurile medii ale BDNF (p < 0,01). În sbl. I, către vârsta de 1 an, sechelele neurologice au fost minore. La copiii din sbl. Ia sindromul neurologic s-a ameliorat rapid după administrarea neuroprotectorilor (în special BDNF) la etape precoce.

Astfel, s-a confirmat că factorul neurotrofic BDNF protejează neuronii corticali de distrucție și ameliorează neuroplasticitatea.

S-a stabilit că în sbl. II nivelul mediu al BDNF era mai jos, comparativ cu lt. mt. și varia între 863,1 pg/ml (la n.n) și 879,8 pg/ml (între 6-12 luni), nivelul minim fiind de 821,3 pg/ml (n.n), iar cel maxim - 932,6 pg/ml (6-12 luni). În sbl. II pragul de semnificație al nivelurilor de BDNF a constituit p < 0,1. BDNF în sbl. II a crescut cu 1,89% către vârsta de 1 an, comparativ cu sbl. II (n.n), fiind cu 132,1 pg/ml (13,05%) mai jos decât nivelul apreciat în lt. mt. Variația statistic semnificativă dintre nivelul minim și maxim la vârsta de n. n în sbl. II a constituit ± 41,8 pg/ml, iar la 6-12 luni ± 52,8 pg/ml. BDNF avea valori maxime la 72,2% dintre copiii sbl. II către vârsta de 12 luni, în 24,8% - niveluri medii și 4% - niveluri minime (tab. 2). Nivelul BDNF a crescut mult mai mult la copiii din sbl. IIa (cu 69%), comparativ cu sbl. IIB (32%) și sbl. IIC (21%). Astfel, la 24,8% dintre copii (sbl. II) apărea un risc crescut de reținere în dezvoltarea nrps și mt., în 4% acesta fiind important. La copiii din acest sbl. s-a apreciat o reținere în dezvoltarea nrps și mt. de grad mediu și grav. Nivelul de dezvoltare nrps și mt. în sbl. II s-a apreciat conform Scalei cu: 4 pt. (54%), 3 pt. (42%) și 2 (4%). Gradul de afectate a abilităților nrps și mt. în sbl. II a fost : ușor (27%), mediu (15%) și grav (4%). În urma analizei comparative s-a stabilit o variație statistic semnificativă dintre nivelele medii ale BDNF (p < 0,05) la copiii din sbl. II care ulterior au prezentat dereglări neurologice și lt. mt. Dereglările nrps și mt. au fost minore la copiii din sbl. II cu niveluri maxime de BDNF în ser (în special la copiii care au primit tratament cu BDNF). La fel,

la acești copii s-a constatat o rapidă rezoluție a anomaliilor NSG și EEG, ceea ce se traduce printr-o evoluție favorabilă a neurodezvoltării. Sindroame neurologice de grad mediu și grav s-au dezvoltat la copiii cu niveluri minime de BDNF, către vârsta de 1 an. În evoluție anomaliile NSG și EEG la acești copii persistau.

Astfel, s-a stabilit că nivelul BDNF va avea o tendință de creștere mai mare către vârsta de 12 luni la copiii din sbl. I și II (în special sbl. Ia și II a), comparativ cu lt. mt. Această constatare explică, că BDNF are rol de neuroprotecție, prin efectul său de accelerare a proceselor de mielinizare, reorganizare și structurare a neuronilor țesutului cerebral, în leziunile induse hipoxico-ischemice. Deci, s-ar presupune că procesele de neuroregenerare sunt mai puternic dezvoltate la copiii cu probleme neurologice și BDNF stimulează aceste procese.

Nivelul mediu al BDNF era mult mai scăzut în sbl. III, comparativ cu lt. mt., variațiile constituiau între 724,7 pg/ml (la n.n) și 788,9 pg/ml (între 6-12 luni); cu nivel minim 661,2 pg/ml (la n. n) și maxim 743,6 pg/ml (între 6-12 luni). Pragul de semnificație în sbl. III a constituit p < 0,1 (tab. 2). BDNF a crescut cu 8,1% către vârsta de 1 an în acest sbl. comparativ cu n. n, fiind cu 223 pg/ml (22,03%) mai scăzut decât nivelul apreciat în lt. mt. Variația statistic semnificativă dintre nivelul minim și maxim la n. n din acest sbl. constituia ± 63,5 pg/ml, la vârsta de 6-12 luni - ± 54,7 pg/ml. Nivelul BDNF, către vârsta de 12 luni, prezenta valori maxime la 40% dintre copiii sbl. III. Nivelul BDNF a crescut mult mai mult la copiii din sbl. IIIa (cu 58%), comparativ cu sbl. IIIb (28%) și sbl. IIC (18%). 60% dintre copiii acestui sbl. aveau un risc crescut de dezvoltare a retardului nrps și mt. Dezabilitățile nrps și mt. în sbl. III s-au diagnosticat la 78% din cazuri, 48% dintre acestea fiind grave. Nivelul de dezvoltare nrps și mt. în acest sbl. a fost apreciat conform Scalei de pt. cu: 3 pt. (24%), 2 pt. (52%) și 1 pt. (24%). Majoritatea copiilor din sbl. III au prezentat sechele neurologice importante către vârsta de 12 luni. Niveluri foarte scăzute de BDNF au fost depistate la copiii cu retard mt. sever și crize epileptice. La vârsta de n. n, BDNF (nivel mai jos de 790 pg/ml) poate fi un marker important de apreciere al retardului nrps și mt. sever la copil. S-a stabilit o variație statistic semnificativă dintre nivelurile medii de BDNF la copiii din sbl. III cu sechele neurologice grave și lt. mt. (p < 0,1). Dezabilitățile nrps și mt. au fost severe la copiii cu vârsta de 1 an cu niveluri minime de BDNF. Administrarea

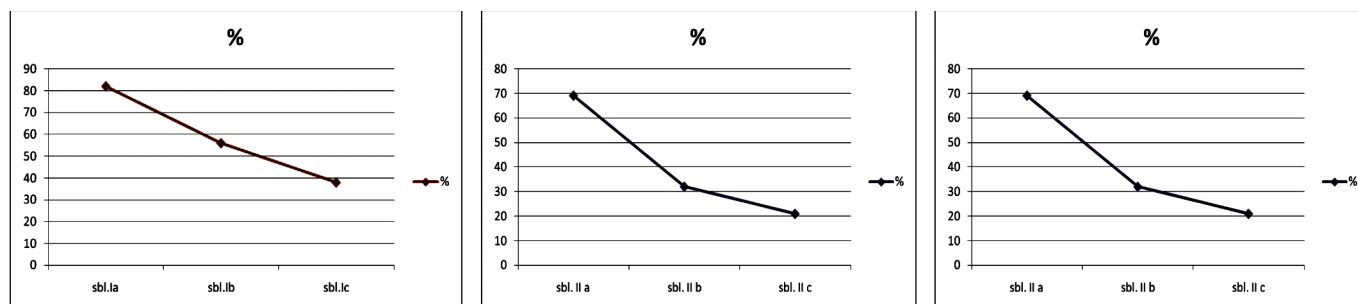


Fig. 1. Variațiile nivelurilor BDNF la copiii din diferite sbl. relațional cu tratamentul administrat.

Notă: sbl. Ia, IIa, IIIa (copii cu tratament BDNF), sbl. IIa, IIb, IIc (copii cu tratament Pantogam), sbl. IIIa, IIIb, IIIc (copii cu tratament „placebo”).

preparatului BDNF ameliora substanțial simptomatologia neurologică la copiii cu dezabilități neuropsihice și motorii, dar nu le trata complet.

Anterior, s-a confirmat că BDNF protejează țesutul cerebral de distrucție. În unul din studii se spune: „Una din premisele cu privire la mecanismul de neuroregenerare evocat de leziune constă în faptul că celulele lezate induc eliberarea factorilor neurotrofici pentru a stimula neurogeneza. Nucleotidele purinice extracelulare exercită acțiuni neurotrofice multiple în SNC fiind mediate prin activarea receptorilor purinergici și mediază eliberarea factorilor neurotrofici pentru încurajarea regenerării epiteliului olfactiv traumat” [20]. Dar, probabil, atunci când nivelurile de BDNF sunt foarte scăzute, procesele neurotrofice se decompensează și neuronii corticali nu mai sunt protejați. Nivelul scăzut de factor neurotrofic, în acest caz, nu este suficient pentru a menține la nivel neurotroficitatea și neuroregenerarea. Adaptabilitatea creierului este scăzută. În acest caz, probabil, BDNF se concentrează maximal în ariile corticale lezate, unde are loc reorganizarea structurală și funcțională în substanța albă și cenușie. Astfel, la copiii cu grad avansat de hipoxi-ischemie, procesele de distrucție predomină asupra proceselor de neuroregenerare. Preparatul BDNF ameliorează procesele de neuroregenerare lezate și protejează țesutul adiacent de distrucție și pierdere neuronală. Este evident faptul că modificările țesutului cerebral în EHIP gr. I și II (parțial) sunt funcționale și de scurtă durată. Dar, în EHIP gr. II (4%) și III modificările sunt structurale și de lungă durată.

Niveluri joase de BDNF s-au apreciat frecvent (date statistic veridice) la copiii cu forme severe de EHIP, care deseori se asociază cu dereglări de conștiință, manifestări convulsive, tulburări ale tonusului muscular și reflexelor. De asemenea, niveluri scăzute de BDNF, s-au stabilit și la n.n cu trasee EEG patologice (o diminuare semnificativă a amplitudinii și frecvenței undelor) și cu date neuroimagistice atribuite hipoxi-ischemiilor cerebrale (creștere a ecogenității țesutului cerebral, stază, edem, ischemii în țesutul nervos). Valorile joase ale BDNF confirmă prezența leziunilor severe ale țesutului cerebral către vârsta de 12 luni. Se știe că BDNF dirijează procesele de neurogeneză, când BDNF scade, acestea se decompensează. Studiul prezent confirmă că BDNF este un marker important de suferință distructiv-lezională al țesutului cerebral. Astfel, în dependență de gradul de afectare a țesu-

tului cerebral în leziunile hipoxico-ischemice, nivelul BDNF va fi diferit. Administrarea precoce a preparatului BDNF va permite ameliorarea neuroregenerării cerebrale. Acesta crește semnificativ, dar în proporție diferită, în raport cu ameliorarea neurodezvoltării, către finele primului an de viață. Oricum, la copiii din lt. st. nivelul BDNF rămâne scăzut, comparativ cu lt.mt. Niveluri foarte joase se mențin la copiii cu deficit mt. sever și la cei cu crize epileptice repetate. Posibil, că reținerea sintezei factorilor neurotrofici ar fi unul din motivele cele mai importante care stopează procesele de maturare ale celulelor nervoase la copiii cu precedente hipoxico-ischemice perinatale. De asemenea, nivelul BDNF scăzut (mai jos de 790 pg/ml), are valoare prognostică pentru retardul nrps și mt. important la copiii cu leziuni hipoxic-ischemice cerebrale grave. Nivelul scăzut al BDNF asociat cu un aspect de anomalii și voltaj diminuat al undelor EEG este un indicator de prognostic nefavorabil.

A fost efectuată analiza comparativă a nivelurilor joase de BDNF în sbl. I, II și III. S-a stabilit, că probabilitatea nivelului scăzut al BDNF este de 23,34% la copiii din sbl. II și de 85,4% la copiii din sbl. III, în comparație cu sbl. I (3,42%). Probabilitatea nivelului scăzut al BDNF este mare în sbl. III, în special la copiii cu tulburări neurologice severe. Sinteza și secreția BDNF se micșorează semnificativ la copiii cu leziuni hipoxico-ischemice grave. Datorită nivelului scăzut de BDNF, procesele de neuroprotecție și neuroregenerare se inhibă. O varietate de anomalii a factorilor neurotrofici pot însoți agresiunea hipoxico-ischemică. Aceasta contribuie la stoparea maturizării fibrelor nervoase și realizarea sechelelor neurologice grave. Probabilitatea dezvoltării sechelelor neurologice în EHIP-II este mai mică. Probabil, procesele de neuroprotecție la acești copii sunt compensate pe contul accelerării sintezei factorilor neurotrofici. BDNF, în acest caz, se concentrează maximal în ariile cerebrale afectate, unde participă intens la procesele de neuroregenerare și remodelare. În multiple studii se confirmă că la 2 ore după ischemie se constată o creștere de mai multe ori a numărului celulelor imunoreactive la BDNF în girusul cingular și cortexul frontal în afara ariei lezate. Posibil, că există o limită de jos a nivelului BDNF, după care procesele de neuroregenerare și neuroreglare sunt ireversibile. Deci, nivelul înalt de BDNF protejează creierul de distrucție, susține supraviețuirea și diferențierea neuronilor, mărește rezistența celulelor nervoase la leziunile induse de ischemie. Astfel, s-a

stabilit o corelație bună între sechelele neurologice ale EHIP și concentrația în sânge a BDNF. De aceea, este cazul de a administra factorii neurotrofici (BDNF) exogeni până la apariția modificărilor lezionale cerebrale, adică în primele minute sau ore de apariție a leziunilor hipoxico-ischemice cerebrale.

Discuții

Factorii etiologici care duc la afectarea sistemului nervos al fătului și n. n pot acționa în perioada intrauterină, intranatală și neonatală [20]. Structura lezională a creierului n. n. se schimbă considerabil în dependență de vârsta de gestație. Consecințele patologiei perinatale determină dereglările neurologice de bază la copiii de vârstă fragedă, ocupând primul loc în patologia cerebrală [4].

Encefalopatia neonatală este un sindrom eterogen caracterizat prin simptome de disfuncție ale SNC la n. n la termen sau până la termen (≥ 36 săptămâni de gestație). Copiii cu encefalopatie neonatală se pot expune la anormalități ale nivelului de cunoștință, convulsii, anormalități de reflexe, apnee, dificultăți în alimentare [3]. Encefalopatia neonatală poate să rezulte dintr-o largă varietate de condiții și, de obicei, rămâne neexplicată. Asfizia natală și EHIP sunt responsabile de acestea. Astfel, natura de bază a injuriei cerebrale cauzează deteriorarea neurologică la n. n. Patogeneza encefalopatiei neonatale este discutabilă oriunde [3, 5]. Encefalopatia neonatală cauzează deteriorarea neurologică a n. n, care deseori duce la paralizie cerebrală (PC), ceea ce constituie o povară grea pentru familie și societate [3, 4, 5].

N. n. encefalopatic poate avea o stare de conștiință anormală (ex: hiperalert, iritabil, letargic, obtuz), cu dificultăți respiratorii și de alimentare, tonus scăzut sau activitate convulsivă. În camera de naștere n. n, de obicei, manifestă un *Apgar score* scăzut și un plâns slab sau absent [13]. Multe din aceste simptome au fost observate la copiii din subploturile de studiu.

Atingerea sistemului nervos central (SNC) al copilului va marca retardul în dezvoltarea nrps și mt. [3, 4]. Leziunile în perioada imatură a creierului dau semne diferite față de adult (fiind imatură, zona afectată va fi simptomatic nefuncțională), în special la copiii cu patologie neurologică [4]. De aceea, este foarte important de a cunoaște principalele reflexe ce țin de dezvoltarea nrps a copilului la diferite vârste. A fost elaborată o Scală de puncte pentru aprecierea nivelului de dezvoltare nrps și mt. a copiilor din lotul de studiu.

Diagnoza de encefalopatie neonatală impune cercetări pentru a stabili potențiale etiologii. O examinare evidentă și histologică a placentei și a cordului poate să furnizeze dovezi de posibile cazuri, cum ar fi leziunea vasculară sau infecțioasă a placentei sau tromboza cordului [3]. Un istoric minuțios, matern și familial este recomandat, inclusiv istoricul dereglărilor tromboembolitice, anterior pierderi de sarcină, infecții materne sau folosirea drogurilor de către mamă. Sunt luate probe pentru a determina pH-ul arterial și deficitul de bază al cordului. Prezența de oligurie, cardiomiopatie sau funcția anormală a plămânului pot să sugereze un eveniment hipoxico-ischemic global [4, 5].

Neuroimagingistica a devenit mult mai importantă în evaluarea encefalopatiei neonatale și poate furniza informații privitor la tipul și sincronizarea leziunii cerebrale [4]. De exemplu, câteva pattern-uri de leziune cerebrală au fost observate la n. n la termen și prematuri, care sunt considerați a fi cu leziune hipoxico-ischemică cerebrală tipică, dar nu în toate cazurile de afectare hipoxico-ischemică. TC este responsabilă de un diagnostic cert în termeni precoce [3].

Creierul copilului mic este un obiect de studiu. Afectarea SNC al copilului va marca retardul în dezvoltarea nrps. Condiția cea mai favorabilă în cadrul patologiei neurologice este aceea de a grăbi maturizarea fibrelor nervoase la copiii cu patologii neurologice, pentru a preveni PC, în cadrul căreia toate deficiențele posibile sunt evidente la maturizarea deplină a structurilor SNC. Aprecierea particularităților de neuroontogeneză la copiii care au suportat o leziune perinatală hipoxico-ischemică cerebrală este determinată de realizările contemporane din domeniul neurochimiei, legate de studiul factorilor neurotrofici (BDNF, FCNT etc.) [8, 14, 17, 18, 20].

Consecințele afectării perinatale ale creierului, în majoritatea cazurilor, vor fi determinate de un diagnostic precoce al leziunilor cerebrale și eficiența tratamentului în perioada de maturizare intensivă și dezvoltare [20].

Factorii neurotrofici ai creierului pot juca un rol important în patogeneza leziunilor hipoxic-ischemice perinatale. Studii experimentale asupra factorilor neurotrofici au demonstrat că ei au un rol primordial în cursul dezvoltării ontogenetice în susținerea supraviețuirii și diferențierea neuronilor [1, 7, 8, 9, 10, 16, 20]. Deosebit de importante sunt rezultatele experimentelor pe animale, care au demonstrat că factorii neurotrofici au efecte terapeutice neuroprotectoare în numeroase condiții patologice ale creierului [20].

BDNF a fost descris inițial ca factor neurotrofic, cu efecte de promovare a supraviețuirii asupra neuronilor senzitivii din ganglionii spinali. S-a constatat că BDNF acționează asupra tuturor claselor de neuroni senzitivii, promovează diferențierea motoneuronilor *in vitro* și salvează aceste celule de la moartea naturală programată și de la moartea indusă prin axotomie la animalele n.n [20].

BDNF este neurotrofina cu cea mai largă răspândire în creier. ARN-ul mesager pentru BDNF a fost identificat în numeroase structuri ale creierului șobolanilor [3]. Astfel, tratamentul cu kainat (un aminoacid excitator, analog aromatic al acidului glutamic) a determinat o exprimare intensă a BDNF în celulele piramidale din multe regiuni cerebrale, constituind un argument puternic pentru rolul neurotrofic al BDNF în menținerea neuronilor și sinapselor la animalele adulte [3, 20]. A fost investigat rolul BDNF în susținerea supraviețuirii și diferențierea neuronilor colinergici din regiunea bazală și anterioară a creierului anterior [7, 20].

Mai multe grupuri de cercetări au demonstrat că infuzia intraventriculo-cerebrală de BDNF la șobolani și maimuțe poate preveni atrofia și pierderea markerilor fenotipici ai neuronilor colinergici septali, care rezultă după axotomie [20].

Multiple studii au demonstrat rolul neuroprotector al BDNF în ischemiile cerebrale. Astfel, Arai și col. [1] au con-

firmat că, intensificarea exprimării BDNF și al receptorului acestuia se produce în arii situate în afara infarctului. Un alt studiu constată că una dintre premisele cu privire la mecanismul de neuroregenerare, evocat de leziune, constă în faptul că celulele lezate induc eliberarea factorilor neurotrofici pentru a stimula neurogeneza [20]. Alt studiu, apărut mai târziu, a relatat că nivelurile proteinei BDNF constatate se corelează, cel puțin parțial, cu rezistența celulelor la leziunile provocate de ischemie și sunt în concordanță cu existența rolului neurotrofic al BDNF [5]. La fel, același autor confirmă că la 2 ore după ischemie s-a constatat o creștere de mai multe ori a numărului celulelor imunoreactive la BDNF în girusul cingular și cortexul frontal în afara ariei lezate. La animalele cu leziuni corticale s-a constatat o dispariție a fibrelor imunoreactive la BDNF în striat la 2-24 de ore, în timp ce animalele cu leziuni în striat nu au prezentat această modificare. După 2-24 de ore s-au observat fibre puternice imunoreactive de-a lungul fasciculelor mielinizate, situate medial de striat, în comisura anterioară și în corpul calos ipsilateral cu OACM. Nivelurile proteinei BDNF au crescut la 133-213% după 2 ore în girusul cingular și cortexul frontal și au scăzut la 40%, după 24 de ore în striat. Astfel, s-a constatat o creștere a proteinei BDNF la 2 ore după ischemie. Reducerea BDNF după 24 de ore sugerează o eliberare pronunțată sau transport axonal anterograd în faza postischemică. Modificarea proteinei BDNF după ischemia focală are rol în supraviețuirea neuronilor corticali și striati [5].

A fost efectuată infuzia de BDNF, la scurt timp după ocluzia arterei cerebrale mijlocii (la șobolan) și a fost continuată 24 de ore, după care s-a determinat volumul infarctului, în comparație cu martorii la care s-a infuzat numai vehicul. S-a constatat o reducere cu 33% a suprafeței infarctului [20].

Alte studii pe animale au constatat că BDNF are un efect de contracarare a leziunilor neuronale, determinate de asfixie [17]. În leziunile hipoxico-ischemice BDNF are efecte diferite asupra creierului în dezvoltare (n. n), în comparație cu creierul la adult. O singură injecție intraventriculară de BDNF determină o fosforolare viguroasă a receptorilor Trk (responsabili de BDNF) în multiple regiuni ale creierului la șobolan din ziua postnatală 7. Astfel, BDNF protejează semnificativ creierul șobolanului împotriva leziunilor hipoxico-ischemice din ziua postnatală 7. BDNF protejează 90% din țesutul nervos împotriva pierderilor de neuroni datorită hipoxiei ischemice, dacă este administrat înainte de hipoxi-ischemie și protejează 50% din țesutul nervos, când este administrat după insult. BDNF reprezintă un tratament potențial în asfixie și alte leziuni acute perinatale [8].

La fel, studii experimentale recente confirmă că ischemia tranzitorie a intensificat exprimarea genei BDNF atât în hipocamp, cât și în cortexul cerebral, fapt care a fost mediat prin intermediul receptorilor pentru glutamat de tip NMDA și non-NMDA [30]. Alt studiu experimental confirmă că prevenirea morții neuronale cu BDNF după ischemia creierului, anterior se asociază cu creșterea exprimării receptorului său specific Trk-B [9]. BDNF este larg distribuit în sistemul nervos central și prezintă efecte trofice *in vitro* asupra numeroase tipuri de celule, inclusiv neuronii corticali, hipocampali,

cerebeloși etc. *In vivo* BDNF salvează motoneuronii, neuronii hipocampali și celulele dopaminergice din substanța *nigra* împotriva leziunilor traumatiche și toxice. Pretratamentul cu BDNF intraventricular a redus dimensiunea infarctului după ischemia cerebrală focală. BDNF are un rol neuroprotector în accidentele vasculare cerebrale ischemice [20]. În studiul nostru s-a confirmat că copiii care au suportat leziuni hipoxico-ischemice perinatale ale creierului de gradul II și III prezentau niveluri scăzute ale BDNF din ser. Aceste date sunt de mare valoare pentru prognosticul la timp al sechelelor neurologice la distanță.

În unul din studii se scrie, „Găsirea unei terapii efective de tratare a bolilor neurodegenerative cronice mai reprezintă încă un scop neatins, în mare parte din cauza multitudinii de variabile, caracteristice acestor boli. Recent, atenția a căzut asupra rolului factorilor neurotrofici în etiologia acestor boli din cauza rolului lor de supraviețuire a diferitor fenotipuri celulare sub diverse condiții adverse, incluzând neurodegenerarea. Acest articol sumează statutul curent și eforturile de tratare a bolilor neurodegenerative prin intermediul administrării exogene a factorilor neurotrofici cu scop de încercare de a reaproviziona stocul trofic, insuficiența căruia poate contribui la dezvoltarea maladiei. Deși s-au observat rezultate promițătoare la modelele animale, această cale mai întâlnește probleme de discordanță și, adesea, de neînving atunci când se ajunge la aplicarea clinică, probabil din cauza naturii unice a ființei umane” [10].

Dezvoltarea sistemului nervos este însoțită de un proces complicat de mutare consecutivă a sensibilității către neurotrofine în populații determinate de neuroni. Posibil că acest sistem complicat necesită să fie reglat nu numai, și nu atât la nivel de inducție a semnalului (adică la nivel de producție a neurotrofinelor), cât și la nivel de percepție a acestui semnal de către neuroni (adică la nivel de producție a receptorilor pentru neurotrofine). Insuficiența de asigurare a troficității are rol important în dezvoltarea proceselor ischemice cerebrale. Nivelul neurotroficității determină selecția alternativă dintre programele genetice de apoptoză și protecția anti-apoptozică, care acționează asupra mecanismelor necrotice și ale proceselor reparative. În primele minute de ischemie, sinteza factorilor trofici și ai receptorilor lor constituie reacția de protecție naturală a creierului. Cu expresia rapidă și activă a genelor, prin codarea neurotrofinelor (factorii de creștere), ischemia cerebrală poate timp îndelungat să nu producă schimbări infarctice. În caz de formare a leziunii ischemice, nivelul înalt de factori trofici va asigura regresul dereglărilor neuropsihomotorii până și cu conservarea defectului morfolologic, care l-a provocat.

Mai multe studii experimentale constată că administrarea unui exces de factori neurotrofici protejează țesuturile cerebrale sensibile contra leziunilor. Tratamentul animalelor cu factori neurotrofici înainte sau la 90 de minute după o ischemie tranzitorie, a redus efectiv volumul și aria de infarct fără a afecta fluxul sanguin cerebral regional, în comparație cu grupul de control sau cel al animalelor netratate. Astfel, se sugerează că factorii neurotrofici exercită un puternic efect

neuroprotector contra leziunilor cerebrale ischemice [2, 10, 12, 20].

O explicație alternativă a efectelor benefice ale BDNF în ischemie este ameliorarea exitotoxicității [20]. Antagoniștii receptorilor pentru glutamat reduc volumul infarctului [19, 20].

BDNF poate să-și exercite efectul neuroprotector în ischemie și prin alte mecanisme, de exemplu: toxicitatea oxidului nitric. Există dovezi solide că inhibiția enzimei sintetaza oxidului nitric neuronală reduce volumul infarctului [20]. Astfel, BDNF inhibă exprimarea enzimei sintetaza oxidului nitric neuronală și susține supraviețuirea neuronilor după avulsia rădăcinii ventrale [20]. Există și posibilitatea că BDNF să crească debutul sangvin local, deși efectele hemodinamice ale BDNF nu au fost investigate [19, 20]. Însă, este clar că BDNF are efecte terapeutice marcate în infarctul cerebral [11].

Au fost efectuate studii pe șobolani privind eficiența factorilor de creștere în recuperarea deficitelor neurologice după infarcte cerebrale. În acest caz, factorii de creștere au fost administrați după mai multe zile de la provocarea ischemiei. În aceste studii intenția nu a fost reducerea volumului infarctului, ci intensificarea recuperării neurologice. La șobolani există numeroase dovezi că infarctarea focală cerebrală este urmată de înmugurirea neuronală și formarea de noi sinapse în regiunile din vecinătatea infarctului, în aceeași emisferă și în regiunile omologate din emisfera contralaterală [11, 16, 20].

Această înmugurire și formarea de noi sinapse poate reprezenta un mecanism de recuperare neurologică după infarctarea focală [20].

Aceste observații au dus la ipoteza că administrarea de factori de creștere exogeni, care intensifică înmugurirea axonilor și dendritelor, pot intensifica recuperarea funcțională după ischemiile cerebrale [19, 20].

Plasticitatea neuronală reprezintă o adaptabilitate a sistemului nervos la diverse leziuni prin reorganizarea structurală și funcțională în substanța albă și cenușie. [7, 15, 20].

Potențialul de a facilita refacerea neurologică prin manipularea adaptabilității biologice a creierului și a măduvei spinării a devenit un fapt evident pentru practica clinică. Condiția cea mai favorabilă este: utilizarea tuturor mijloacelor de reducere a impactului condițiilor dizabilitante și handicapante și oferirea posibilităților integrării optime în societate a persoanelor cu dizabilități [7]. Pentru a optimiza procesul de refacere este important de a aplica tehnici de stimulare a neuroplasticității.

Factorii de creștere reprezintă un tratament citoprotector pentru limitarea creșterii volumului infarctului dacă sunt administrați în primele ore după accident și facilitează recuperarea funcțională dacă sunt administrați în prima lună după accident [20].

Numeroase studii pe modele de animale cu hipoxie și/sau ischemie a creierului confirmă rolul neuroprotector și neuromodulator al Cerebrolysinului în tratamentul ischemiilor cerebrale. Pe mai multe specii de animale, Cerebrolysin are

următoarele efecte: scade mortalitatea după ischemia cerebrală acută la 50% [20]; previne formarea edemului citotoxic [10], protejează celulele piramidale împotriva leziunilor determinate de ischemie [18]; previne formarea radicalilor liberi în timpul reperfuziei după ischemia cerebrală [20]; scade semnificativ concentrația lactatului în creier, sugerând un efect protector în cursul epizoadelor ischemice-hipoxice [20]; asigură supraviețuirea și promovează diferențierea neuronilor în culturi, în mod asemănător cu factorii neurotrofici naturali [20]; are un efect dozo-dependent de prevenire a morții neuronilor, indusă de concentrații mari de glutamat [12]; determină o ameliorare statistic semnificativă la itemurile din Scala de Neuroreabilitare Barolin în primele 7 zile. Constatarea este deosebit de importantă, pentru a introduce noțiunea de „fereastră terapeutică” în tratamentul hipoxi-ischemiilor cerebrale [20].

Astfel, remediile neurotrofice administrate (în special preparatul BDNF) vor contribui la ameliorarea achizițiilor nrps și mt. la copiii cu probleme neurologice. Neurotrofinele sunt remediile care ar avea succese în acest domeniu.

Concluzii

În leziunile cerebrale, induse de hipoxi-ischemie, BDNF are rol de neuroprotecție. BDNF este o neurotrofină cu importante proprietăți de încurajare a creșterii neuronale, a proceselor de mielinizare, reorganizare și structurare a neuronilor țesutului cerebral. La copiii cu probleme neurologice mecanismele de neuroregenerare sunt mai puternic dezvoltate. Una din premisele cu privire la mecanismul de neuroregenerare, evocat de leziune, constă în faptul că celulele lezate induc eliberarea factorilor neurotrofici pentru a stimula neurogeneza. Am studiat efectul purtat de BDNF (preparatul BDNF de la firma „GUNA”) asupra neuronilor din SNC. Sugerăm că BDNF incurajează supraviețuirea și regenerarea axonală, maturația și menținerea neuronilor din SNC, când aceștia sunt afectați de hipoxi-ischemie. Nivelul înalt de BDNF protejează creierul de distrucție, susține supraviețuirea și diferențierea neuronilor. Dezabilitățile neuropsihice și motorii de diferit grad vor corela cu niveluri scăzute de BDNF din ser. BDNF, mai jos de 720 pg/ml, reprezintă un marker de reținere în dezvoltarea nrps și mt. la copiii cu leziuni hipoxico-ischemice ale SNC. Când nivelurile BDNF sunt foarte joase, procesele neurotrofice se decompensează și neuronii corticali nu sunt protejați de distrucție. Nivelul scăzut de factor neurotrofic, în acest caz, nu este suficient pentru a menține la nivel procesele de neurotroficitate și neuroregenerare. Astfel, la copiii cu grad avansat de hipoxi-ischemie, procesele de distrucție predomină asupra proceselor de neuroregenerare. Căutarea unei terapii eficiente de tratare a leziunilor hipoxico-ischemice perinatale ale SNC mai reprezintă încă un scop neatins, în mare parte din cauză variabilității simptomelor clinice ale EHIP. Administrarea factorilor neurotrofici exogeni (BDNF), până la apariția modificărilor lezionale cerebrale, în primele minute sau ore de apariție a injuriei hipoxico-ischemice cerebrale, poate contribui la ameliorarea sechelelor neurologice și la scăderea handicapului neuropsihic și motor.

Bibliografie

1. Arai S, Kinouchi H, Akabane A, et al. Induction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the receptor t.r.k.B.m.R.N.A. following middle cerebral artery occlusion in rat. *Neuroscience Letters*. 1996;211(1):57-60.
2. Arien-Zakay H, Lecht S, Bercu MM, et al. Neuroprotection by cord blood neural progenitors involves antioxidants, neurotrophic and angiogenic factors. *Exp Neurol*. 2008;25.
3. Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP, et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr. Res*. 2004;56:960.
4. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keagh JM, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy the Western Australian Case Control Study. *BMJ*. 1998;317:1554-1558.
5. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2003;361:736.
6. Chu TH, Li SY, Guo A, et al. Implantation of Neurotrophic Factor-Treated Sensory Nerve Graft Enhances Survival and Axonal Regeneration of Motoneurons After Spinal Root Avulsion. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;19.
7. Cheng Y, Gidday JM, Yan O, et al. Marked age dependent neuroprotection by brain derived neurotrophic factor against neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Annals of Neurology*. 1997;41(4):521-9.
8. Ferrer I, Ballabriga I, Marti E, et al. BDNF up-regulates Trk-B protein and prevent the death of CA1 neurones following transient forebrain ischemia. *Brain Pathology*. 1998;8(2):253-61.
9. Fumagalli F, Franchi C, Caffino L, et al. Neurotrophic factors in neurodegenerative disorders: potential for therapy. *CNS Drugs*. 2008;22(12):1005-19.
10. Hossmann A.K, Mies G, Yamashita K, et al. Effect of BDNF and CNTF treatment on infarct volume after middle cerebral artery occlusion of rat: relationship to apoptotic cell injury. *J. Kriegstein (Ed) Pharmacology of Cerebral Ischemia*. 1998;361-370.
11. Hutter-Paier B, Grygar E, Windisch M. Death of cultured telencephalon neurones induced by glutamate is reduced by the peptide derivative cerebrolysin. *J. Neural Transm*. 1996[Supl.]47:267-273.
12. Iliciuc I, Gherman D, Gavriluc M. Encefalopatia toxi-infecțioasă la copii. Chișinău, 1996;183.
13. Jungbluth S, Koentges G, Lumsden A. Coordination of early neural tube development by BDNF /Trk-B Development. 1997;124(10):1877-85.
14. Kidane AH, Heinrich G, Dirks RP, et al. Differential Neuroendocrine Expression of Multiple Brain-Derived Neurotrophic Factor Transcripts. *Endocrinology*. 2008;13.
15. Kokaia Z, Nawa H, Uchino H, et al. Regional brain-derived neurotrophic factor in RNA and protein levels following transient forebrain ischemia in the rat. *Brain Research. Molecular Brain Research*. 1996;38(1):139-44.
16. Korhonen L, Riikonen R, Nawa H, et al. Brain derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid of children suffering from asphyxia. *Neuroscience Letters*. 1998;240(3):151-4.
17. Li ZK, Kim YJ, Kim TY, et al. Effects of androgen on the expression of brain aromatase cytopigment and nerve growth factor in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2008;10(4):441-6.
18. Mattson MP. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N.Y., Acad Sci*. 2008;1144:97-112.
19. Molteni R, Calabrese F, Chourbaji S, et al. Depression-prone mice with reduced glucocorticoid receptor expression display an altered stress-dependent regulation of brain-derived neurotrophic factor and activity-regulated cytoskeleton-associated protein. *J Psychopharmacol*. 2008;12.
20. Mureșanu DF. Factorii neurotrofici. București: Libripres; 2001;446.

Fixarea cu plăci în fracturile și fracturile-luxații ale metafizei humerale proximale cu 2, 3 și 4 părți

V. Chirilă

Department of Orthopedics and Traumatology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 190, Stefan cel mare Avenue, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322205573. E-mail: chirila.vitalie@gmail.com

Manuscript received June 12; revised July 01, 2011

Plate Fixation in Proximal Humeral Fractures and Fracture-Dislocations in 2, 3 and 4 Parts

Widespread use of plates in orthopedic surgery has significantly improved the internal fixation of proximal humerus fractures, but it must be emphasized that some questions are found in the specialized literature on the basic rules of osteosynthesis in the elderly. The purpose of study was to improve results of surgical treatment in patients with fractures and fracture-dislocations of the proximal humerus in 2, 3 and 4 parts, and to evaluate and perfect the treatment technique. Plate fixation allows anatomical reduction and stable fixation of the fracture fragments of the proximal humerus of structurally solid bone. In bone of questionable strength, however, especially resulting from fractures caused by osteoporosis, the use of plates is not recommended. The development of new fixation methods of proximal humerus fractures in these fractures would be most welcome.

Key words: proximal humerus fractures, plate fixation, osteoporotic bone.