

დავით ტვილიანი სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თეონა შათირიშვილი

**კრუნხვითი მკილეფსიური
სტატუსის გამოსავლის
რისკის ფაქტორები
გავუმთა ასაკში**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად წარდგენილი დისერტაციის
აკტორეფერატი

თბილისი
2014

ნაშრომი შესრულებულია დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტისა და შ.პ.ს. “მ.იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო”-ს ბაზაზე.

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

ნანა ტატიშვილი – მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, დ. ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის სრული პროფესორი, მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ნეირომეცნიერების დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

ოფიციალური ექსპერტები/ოპონენტები:

ნათია ოპუჯავა – მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, თსსუ-ს ასოცირებული პროფესორი, ს. ხეჩინაშვილის სახ. საუნივერსიტეტო კლინიკის ექიმი ნევროლოგი

სოფიო პასრაძე – მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი. ნევროლოგიის და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტი – დირექტორი სამეცნიერო დარგში; თ. გელაძის სახ. საქართველოს ეპილეფსიასთან ბრძოლის ლიგა – გენერალური მდივანი

დავით ბელოვანი – თსსუ-ის ეპიდემიოლოგიისა და ბიოსტატისტიკის მიმართულების ასოცირებული პროფესორი

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში.

დისერტაციის დაცვა შედგება 2014 წლის _____ სთ-ზე შ.პ.ს. “მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო”-ს (ქ. თბილისი, ლუბლიანას ქ. 2/6) აუდიტორიაში ერთჯერადი დაცვის სადისერტაციო საბჭოს №2 სხდომაზე

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2014 წლის _____

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი, მედიცინის დოქტორი

თამარ თალაკვაძე

პრობლემის აქტუალობა

კრუნჩხვითი ეპიდემიური სტატუსი (კმს) წარმოადგენს გადაუდებელი ნევროლოგიის ერთ-ერთ ყველაზე ხშირ და რთულ მდგომარეობას, რომელიც არცთუ იშვიათად ასოცირდება უნარშეზღუდულობასა და სიკვდილიანობასთან. მიუხედავად იმისა, რომ კმს-ის გამოსავალი უკანასკნელი სამი ათწლეულის განმავლობაში მკვეთრად გაუმჯობესდა (აღნიშნული აისხსნება მკურნალობის პროტოკოლებისა და კრიტიკული მედიცინის დეპარტამენტის მუშაობის გაუმჯობესებით), უნარშეზღუდულობისა და სიკვდილიანობის მაჩვენებელი კვლავ მაღალია. კმს-ი ერთ-ერთი მთავარი გამოწვევაა ღარიბი რესურსების მქონე ქვეყნებში, სადაც არასწორი სამედიცინო ინტერვენცია, ჰოსპიტალიზაციის დაგვიანება და მწვავე სიმპტომური ეტიოლოგიის მაღალი სიხშირე გადამწყვეტ როლს თამაშობს გამოსავალში. განვითარებად ქვეყნებში ჩატარებული კვლევების უმრავლესობა რეტროსპექტულია. კმს-ის გამოსავალს მხოლოდ რამდენიმე პროსპექტული კვლევა ასახავს. სამწუხაროდ, არ არსებობს საკმარისი ინფორმაცია და მტკიცებულება, რომელიც დაეხმარებოდა აღნიშნულ ქვეყნებს მკურნალობის რეკომენდაციების შემუშავებაში. მიუხედავად მე-20 საუკუნის დასასრულსა და 21-ე საუკუნის პირველ ათწლეულში კმს-ის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების ამოცნობაში წინგადადგმული ნაბიჯებისა, მდგომარეობის კლინიკური ასპექტები და მტკიცებითი მედიცინა მეტად გვეხმარება კმს-ის შემდგომი გამოსავლის პრედიქციაში. მეორე მხრივ, დღემდე არსებობს აზრთა სხვადასხვაობა თუ რომელი რისკის ფაქტორი: ასაკი, სქესი, ეტიოლოგია თუ ეტიოლოგიური ჯგუფი, გულყრის ხანგრძლივობა, კმს-ის ტიპი, ემბ (ელექტროენცეფალოგრაფია) მონაცემი და ა.შ. გავლენას ახდენს გამოსავალზე. ისევე, როგორც ერთმნიშვნელოვანი პასუხი არ არსებობს კითხვაზე: კმს-ის შემდგომი სიკვდილიანობა განპირობებულია ძირითადი ეტიოლოგიით თუ თვით კმს-ი განსაზღვრავს გამოსავალს? საქართველო, მსოფლიო ბანკის მონაცემებით, დაბალი საშუალო შემოსავლების (Low middle income) ქვეყანას მიეკუთვნება, რომელიც იზიარებს საერთო სოციალურ-

ეკონომიკურ პრობლემებს დაბალი რესურსების მქონე ქვეყნებთან. ინდივიდუალური ფაქტორების, განსაკუთრებით, ეტიოლოგიის, მკურნალობის სპეციალიზებული პროტოკოლის და მეორე რიგის ინტრავენური კრუნჩხვის საწინააღმდეგო მედიკამენტების არარსებობას (რექტალური დიაზეპამი, ბუკალური მიდაზოლამი, ინტრავენური ლორაზეპამი, ფენიტონი, ფენობარბიტალი, რომელიც აუცილებელია კმს-ის ეფექტური მკურნალობისთვის) შეუძლია გავლენა იქონიოს კმს-სა და მის გამოსავალზე.

კმს-ის მკურნალობა, რომელიც მიზნად ისახავს კრუნჩხვის ხანგრძლივობის შემცირებას, გამომწვევი მიზეზის მკურნალობას და გვერდითი ეფექტების თუ გართულებების მართვას არ არის შესწავლილი.

კვლევის მიზანი

1. კმს-ის შემდგომი უნარშეზღუდულობისა და სიკვდილიანობის რისკის ფაქტორების გამოვლენა;
2. კმს-ის მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება და მისი გავლენა კმს-ის ხანგრძლივობასა და ხელოვნური ვენტილაციის საჭიროებაზე.

კვლევის ამოცანები

1. კვლევის ფარგლებში შ.პ.ს. “მ.იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალურ საავადმყოფო“-ს გადაუდებელი მედიცინის დეპარტამენტში მომართული პაციენტთაგან, კვლევაში ჩართვისა და გამოთიშვის კრიტერიუმების მიხედვით, პაციენტთა სელექცია;
2. კმს-ით პაციენტთა საპასპორტო, ანამნეზური, გულყრის პრეჰოსპიტალური მართვის, დაავადების მიმდინარეობის, ჰოსპიტალური მკურნალობის, ძირითადი დაავადების თუ მკურნალობის გართულების, კმს-ის შემდგომი გამოსავლის შესახებ ინფორმაციის აღნუსხვა, კვლევისათვის მომზადებულ სპეციალურ კითხვარში;
3. პაციენტთა დიფერენცირება ასაკის, სქესის, გულყრის ტიპის, ხანგრძლივობის, ეტიოლოგიური ჯგუფის, კმს-მდე პათოლოგიური ნევროლოგიური სტატუსის, გან-

მეორებითი კმს-ის არსებობის, მკურნალობის ადეკვატურობისა და მკურნალობის დაწყების დროის მიხედვით;

4. კმს-ის შემდგომი გამოსავლის (ნორმალური ნეირო-მოტორული განვითარება, უნარშეზღუდულობა (ახალი ნევროლოგიური დეფიციტი)), შეფასება ნევროლოგიური გასინჯვის, საოჯახო ვიდეოების, ბეილის სკრინინგ ტესტის (Bayley Scales of Infant Development Screening Test), ასაკისა და განვითარების ეტაპების კითხვარისა (Ages & Stages Questionnaires – ASQ) და ფუნქციური დამოუკიდებლობის სკალის დახმარებით (Functional Independence Measure (WeeFIM));
5. კმს-ის შემდგომი გამოსავლის რისკის ფაქტორების გამოვლენა;
6. კმს-ის პრეპოსპიტალური მკურნალობის გავლენის შეფასება, გულყრის ხანგრძლივობასა და ხელოვნური ვენტილაციის საჭიროებაზე.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

- საქართველოში პირველად ჩატარდა ეპიდემიოლოგიური კვლევა ფოკუსირებული პედიატრიულ ეპილფსიურ სტატუსზე;
- დადგინდა განმეორებითი კმს-ისა და კმს-მდე არსებული პათოლოგიური ნევროლოგიური სტატუსის გავლენის შეფასება კმს-ის შემდგომი ახალი ნევროლოგიური დეფიციტისა და სიკვდილიანობის არსებობაზე;
- დადგინდა კმს-ის როგორც ურგენტული ნევროლოგიური მდგომარეობის, მართვის ადეკვატურობის სარწმუნო კავშირი კმს-ის ხანგრძლივობასთან;
- დადასტურდა პრეპოსპიტალურად და პოსპიტალში ბენზოდიაზეპინების გადაჭარბებული გამოყენების სარწმუნო კავშირი ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციის საჭიროებასთან.

ნაშრომის აპრობაცია და პუბლიკაცია

სადისერტაციო ნაშრომი განხილულ იქნა დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ნევროლოგიის

კათედრასა და ა.ღაჭყეპიანის სახ. ბავშვთა ნევროლოგთა და ნეიროქირურგთა ასოციაციის გაფართოებულ სხდომაზე (ოქმი № 21/10/2014). სადისერტაციო მასალები და შედეგები მოხსენებულ იქნა: ეპილეფსიის 29-ე საერთაშორისო კონგრესზე (რომი 2011 წელი); ეპილეფსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგის მიერ ორგანიზებულ სასწავლო კურსზე – ეპილეფსიის ფარმაკოლოგიური მკურნალობა (ისრაელი 2013 წელი); დ. ტვილდიანის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტის მიერ ორგანიზებულ სტუდენტთა და ასალგაზრდა მეცნიერთა კონფერენციაზე (საქართველო 2013); ეპილეფსიის მე-11 ევროპულ კონგრესზე (სტოკჰოლმი 2014).

სადისერტაციო თემის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 7 სამეცნიერო ნაშრომი, სადაც სრულად არის ასახული დისერტაციის ძირითადი შედეგები და შეესაბამება აკადემიური ხარისხების მინიჭების დებულებისა და ინსტრუქციის მოთხოვნებს.

დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია შ.პ.ს. “მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო“-ს ბაზაზე. დისერტაცია შედგება რვა ნაწილისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, მასალა და მეთოდები, საკუთარი გამოკვლევის შედეგები და მათი განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები, გამოყენებული ლიტერატურის სია. ნაშრომი მოიცავს 113 ნაბეჭდ გვერდს, ილუსტრირებულია 16 ცხრილით, 3 სქემით და 21 დიაგრამით. სამეცნიერო ლიტერატურის სია მოიცავს 111 წყაროს.

ნაშრომის შინაარსი

კვლევის მეთოდები

წარმოდგენილ შრომას საფუძვლად უდევს შ.პ.ს. “მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო“-ს გადაუდებელი მედიცინის დეპარტამენტში 2007 წლის მარტიდან 2012 წლის მარტამდე მომართული კმს-ით დიაგნოსტირებული 48 პაციენტის (ასაკით 1 თვიდან 18 წლამდე) გამოსავლის პროსპექტული კვლევის ანალიზი. კვლევისთვის პაციენტები შეირჩა ჩართვისა და გამოთიშვის კრიტერიუმების მიხედვით.

ჩართვის კრიტერიუმი: 1. პაციენტები ასაკობრივი ზღვარით – 1 თვიდან 18 წლამდე; 2. პაციენტები კრუნჩხვითი გულყრით ან სერიული ეპილევსიური კრუნჩხვითი გულყრებით, რომელთა შორის ცნობიერების აღდგენა არ ხდება ≥ 30 წთ მანძილზე.

გამოთიშვის კრიტერიუმები: 1. კრუნჩხვითი გულყრის ხანგრძლივობა < 30 წთ; 2. პაციენტები არასაკმარისი მონაცემით კმს-ის ხანგრძლივობაზე; 3. პაციენტები ამს-ით (არაკრუნჩხვითი ეპილევსიური სტატუსი); 4. პაციენტები არაეპილევსიური კრუნჩხვითი გულყრების სტატუსით.

მკურნალობის სტრატეგია: გადაუდებელი მედიცინის დეპარტამენტში პაციენტებს ჩაუტარდათ მკურნალობა ადაპტირებული გაიდლაინით, რომელიც შეიქმნა ჩრდილოეთ ცენტრალური ლონდონის ეპილევსიის კავშირის მიერ შექმნილი (მიმოხილვა ჩაუტარდა 2007 და 2010 წელს) და NICE (კლინიკური დახელოვნების ეროვნული ინსტიტუტი) გაიდლაინის მიხედვით. ადაპტირებული გაიდლაინის მიხედვით, მკურნალობა დაყოფილ იქნა ადეკვატურ და არაადეკვატურ, დროულ და დაგვიანებულ მკურნალობის სტრატეგიად:

- ადეკვატურ მკურნალობად მიჩნეულ იქნა ბენზო-დიაზეპინის არა უმეტეს ორი დოზის გამოყენება. კერძოდ, ერთი დოზის გამოყენება პრეჰოსპიტალურად

და/ან ბენზოდიაზეპინის ერთი დოზის გამოყენება ჰოსპიტალში;

- არაადეკვატურ მკურნალობად მიღებულ იქნა ბენზოდიაზეპინის ერთზე მეტი დოზის გამოყენება როგორც პრეჰოსპიტალურად, ისე ჰოსპიტალში;
- დროულ მკურნალობად შეფასდა მკურნალობა, როდესაც ის დაწყებულ იქნა გულყრის განვითარებიდან <10წთ დროის ინტერვალში;
- დაგვიანებულ მკურნალობად შეფასდა მდგომარეობა, როდესაც მკურნალობა დაწყებულ იქნა >10წთ. გულყრის ხანგრძლივობა განსაზღვრულ იქნა კლინიკურად გამოვლენილი გულყრის დასაწყისიდან და დაყოფილ იქნა ორ ჯგუფად: 1. 30-60 წთ; 2. >60წთ.

კმს-ის ეტიოლოგია, Shinnar-ის კლასიფიკაციის მიხედვით, დაყოფილ იქნა ხუთ ეტიოლოგიურ ჯგუფად: იდიოპათური/კრიპტოგენურ; მწვავე სიმპტომურ; მოგვიანებით სიმპტომურ; პროგრესულ ენცეფალოპათურ და ფებრილურ კმს-ად (Shinnar, 2006).

ცალკე გამოყვავით პაციენტები პირველი და განმეორებითი კმს-ით. ასევე პაციენტები კმს-მდე არსებული პათოლოგიური ნევროლოგიური სტატუსითა და კმს-მდე ნორმალური ნეირომოტორული განვითარების არსებობის მიხედვით.

გამოსავალი შეფასდა კმს-ის განვითარებიდან ერთ თვეში და დაყოფილ იქნა სამ კატეგორიად:

- ნორმალური ნეირომოტორული განვითარება;
- ახალი ნევროლოგიური დეფიციტი (უნარშეზღუდულობა);
- სიკვდილიანობა.

შედეგები

კვლევის პერიოდში შ.პ.ს. "მ.იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო"-ს გადაუდებელი მედიცინის დეპარტამენტს მომართა პედიატრიული ასაკის 52.000 პაციენტმა, მათგან პაროქსიზმული აშლილობა დაფიქსირდა 1300-ში, ხოლო კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები დააკმაყოფილა 48 (4%) პაციენტმა კმს-ით. შემდგომი კვლევისა და მკურნალობის მიზნით 13 (27%)

პაციენტი გადავიდა კრიტიკული მედიცინის დეპარტამენტში, ხოლო 35 (73%) – ნეირომეცნიერების დეპარტამენტში.

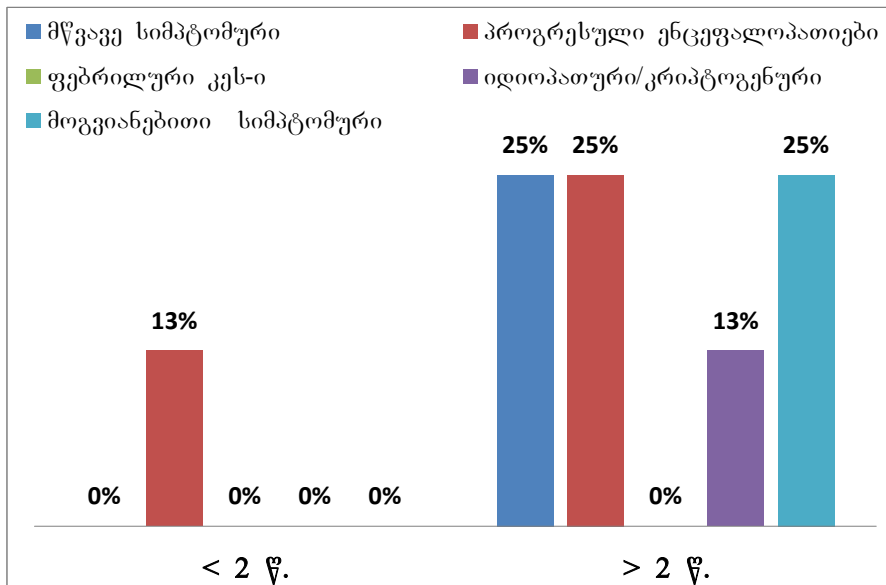
კმს-ის განვითარებიდან ერთ თვეში: 1. ნორმალური ნეირომოტორული განვითარება დაფიქსირდა 36 (75%) შემთხვევაში; 2. ახალი ნევროლოგიური დეფიციტი (უნარ-შეზღუდულობა) 8 (17%) პაციენტში; 3. ლეტალური გამოსავალი 4 (8%) პაციენტში.

სქესი, ასაკი და გამოსავალი. კმს-ით პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 2 თვიდან 14 წლამდე (საშუალოდ 5 წ.). უმრავლესობა პაციენტებისა > 2 წ. ასაკობრივ ჯგუფს წარმოადგენდა და შეადგინა 79% (34 პაციენტი). პაციენტთა 21% (14 პაციენტი) < 2 წ. ასაკობრივ ჯგუფს შეესაბამებოდა.

კვლევაში ჩართული პაციენტებთან 26 (55%) იყო ვაჟი, ხოლო 22 (45%) ქალი. < 2 წ. ასაკობრივ ჯგუფში სქესობრივი განაწილება თანაბარია მაშინ, როდესაც > 2 წ. მამრობითი სქესი მცირედ დომინირებს. ეტიოლოგიური ჯგუფის მიხედვით, 2 წლამდე ასაკობრივ ჯგუფში დომინირებს მწვავე სიმპტომური ეტიოლოგიური ჯგუფი (36%), სისშირის მიხედვით მეორე ადგილი პროგრესული ენცეფალოპათიების და ფებრილური კმს-ის ეტიოლოგიურ ჯგუფს უჭირავს (21%).

მიუხედავად 2 წლამდე ასაკობრივ ჯგუფში მწვავე სიმპტომური ეტიოლოგიის შედარებით მომატებული რაოდენობრივი მაჩვენებლისა, ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის არსებობა აღენიშნა ერთ (13%) პაციენტს პროგრესული ენცეფალოპათიების ეტიოლოგიური ჯგუფიდან (დრავეს სინდრომი), სადაც ახალი ნევროლოგიური დეფიციტი ჰემიპარეზის სახითაა წარმოდგენილი.

ორი წლის ზემოდ ასაკობრივი ჯგუფი იდიოპათური/კრიპტოგენური ეტიოლოგიური ჯგუფის სიჭარბით გამოირჩევა (44%). აღნიშნულ ასაკობრივ ჯგუფში ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის შვიდი (87%) შემთხვევა გამოვლინდა – პროგრესული ენცეფალოპათიების, მწვავე სიმპტომური, მოკვიანებითი სიმპტომური და იდიოპათური/კრიპტოგენური ეტიოლოგიური ჯგუფიდან (იხილეთ დიაგრამა 1).

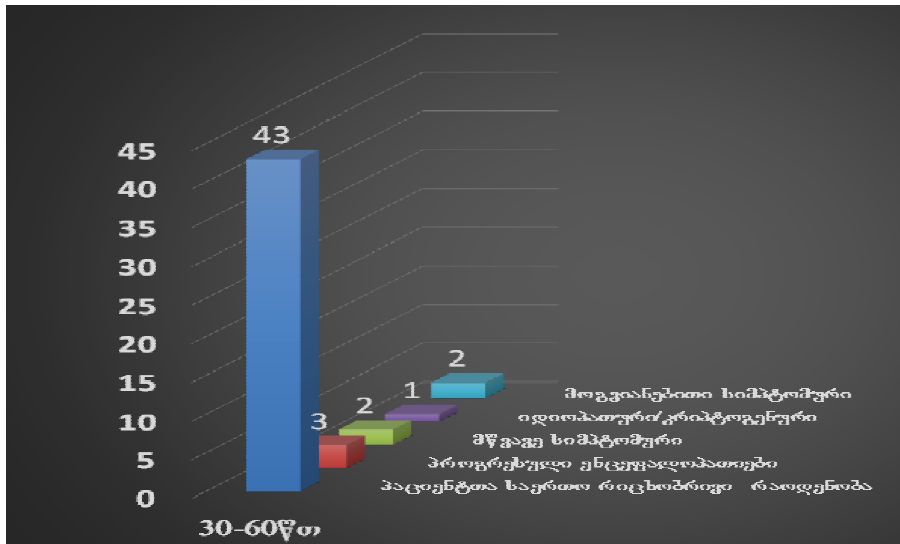


დიაგრამა 1. ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის ხვედრითი წილი ასაკობრივი და ეტიოლოგიური ჯგუფის მიხედვით.

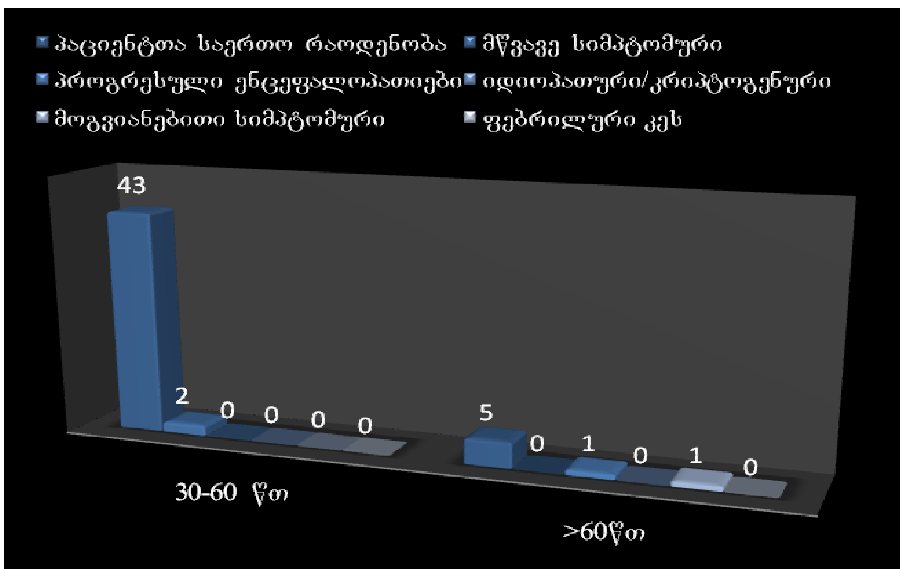
სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით, კმს-ის შემდგომი ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის და სიკვდილიანობის განვითარებაში სქესის ან/და ასაკის პრედიქტორული ბუნება, ვერ იქნა გამოვლენილი.

კმს ტიპისა და ხანგრძლივობის კავშირი კმს-ის შემდგომ გამოსავალთან. გულყრის ტიპის განსაზღვრა და დიფერენცირება მოხდა პრეჰოსპიტალურად მშობლის და/ან ექიმის მიერ აღწერილი გულყრის კლინიკური შეფასების მიხედვით. პაციენტების უმრავლესობას მეორადად გენერალიზებული კმს-ი აღენიშნა და შეადგინა 63%. იმისათვის, რომ შეგვეფასებინა კმს-ის შემდგომი გამოსავლის გავლენა გულყრის ხანგრძლივობაზე, აღნიშნული მაჩვენებელი დაყავით ორ ჯგუფად: 1. 30-60 წთ; 2. 60 წთ.-ზე მეტი ხანგრძლივობა. კმს-ის ხანგრძლივობის მიხედვით, პაციენტების პირველი ჯგუფი 43-ს (89%), მეორე ჯგუფი კი – 5 (11%) პაციენტს მოიცავს. უნდა აღინიშნოს, რომ პაციენტების პირველ ჯგუფში ვლინდება ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის ყველა

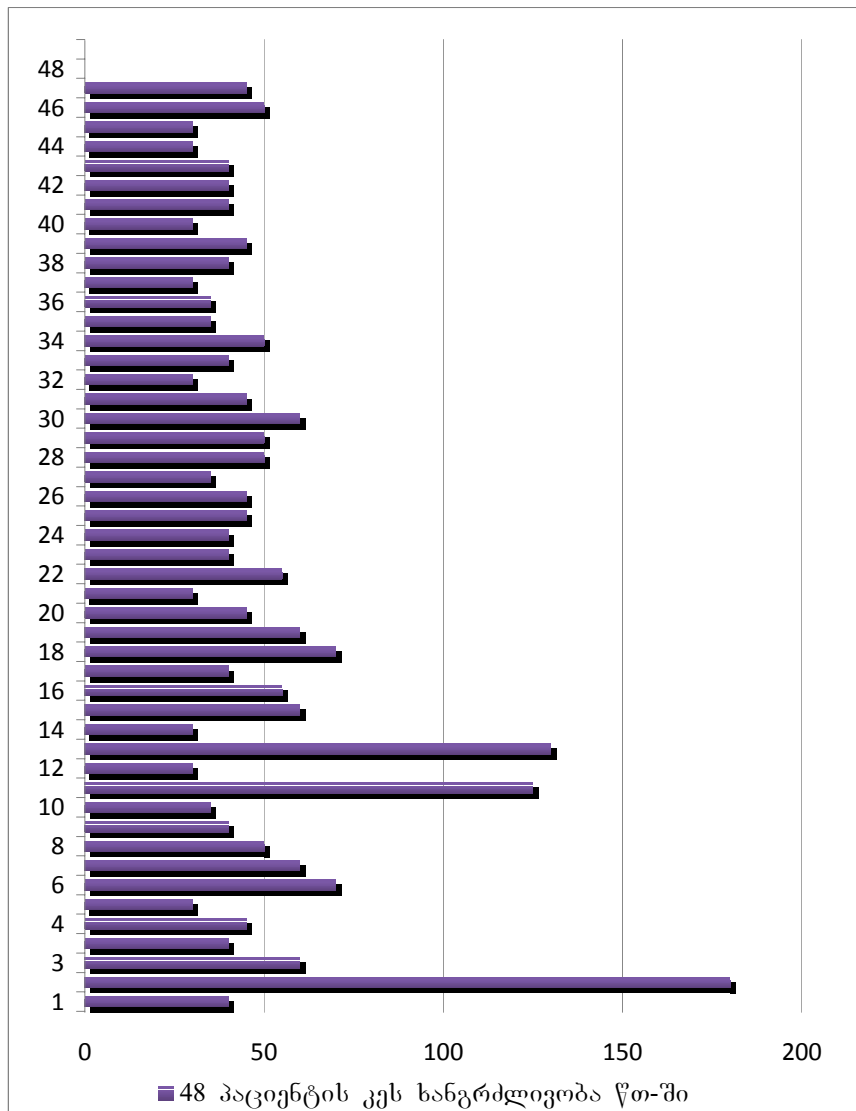
შემთხვევა და ლეტალობის ორი ეპიზოდი (დეტალურად იხილეთ დიაგრამა 2, 3).



დიაგრამა 2. უნარშეზღუდულობა კმს-ის ხანგრძლივობის მიხედვით.



დიაგრამა 3. კმს-ის ხანგრძლივობის მიხედვით სიკვდილიანობის რაოდენობრივი მაჩვენებელი.



დიაგრამა 4. კმს-ის ხანგრძლივობა წთ-ში.

ჩვენი კვლევის მიხედვით, კმს-ის საშუალო ხანგრძლივობამ შეადგინა 50 წთ. (30-180 წთ). კმს-ის ხანგრძლივობის მაქსიმალური დრო დაფიქსირდა სამ პაციენტში: 180 წთ. ვირუსული ენცეფალიტის, 125 წთ. ჩვილობის მიგრაციული ფოკალური ეპილეფსიისა და 110 წთ. ასპირაციის სინდრომის დიაგნოზის მქონე პაციენ-

ტებში. მონაცემთა სტატისტიკური დამუშავების მიხედვით, ვერ მოიძებნა სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია გულყრის ხანგრძლივობასა და ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის განვითარებას შორის (იხილეთ დიაგრამა 4).

კმს სისშირე და გამოსავალი. კმს-ის პირველი ეპიზოდი გამოვლინდა 37 (77%) პაციენტში, მაშინ როდესაც განმეორებითი კმს-ის ეპიზოდი 11 (23%) პაციენტში. 11 პაციენტიდან (განმეორებითი კმს-ით), კმს-ის შემდგომი ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის შეფასება მოხდა მხოლოდ ცხრა პაციენტთან, რადგანაც ორ მათგანში დაფიქსირდა ლეტალური გამოსავალი. შესაბამისად, სტატისტიკურ დამუშავებას დაექვემდებარა ცხრა პაციენტი განმეორებითი კმს-ით და 37 პაციენტი კმს-ის პირველი ეპიზოდით.

პაციენტებში განმეორებითი კმს-ის შემდგომ:

- ახალი ნევროლოგიური დეფიციტი განვითარდა ექვს (67%) შემთხვევაში;
- შეუცვლელი ნევროლოგიური სტატუსი სამ (33%) პაციენტში.

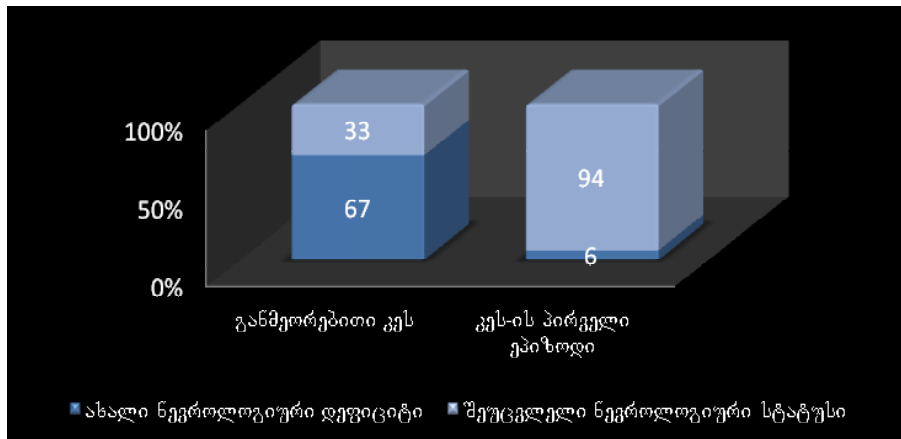
კმს-ის პირველი ეპიზოდის არსებობის პირობებში:

- ახალი ნევროლოგიური დეფიციტი დაფიქსირდა ორ (6%) პაციენტში;
- შეუცვლელი ნევროლოგიური სტატუსი 35 (94%) პაციენტში (იხილეთ დიაგრამა 5).

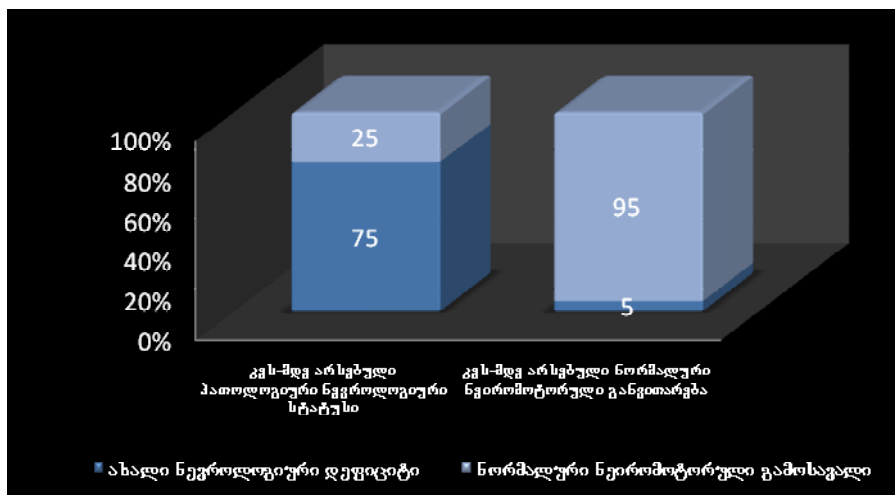
სტატისტიკური დამუშავების მიხედვით, მიღებულია მაღალი კორელაცია განმეორებითი კმს-ის არსებობასა და ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის განვითარებას შორის. განმეორებითი კმს-ის არსებობის შემთხვევაში ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის განვითარების რისკი 11,67-ჯერ გაიზარდა (Pearson Chi-Square – 17, 88; df – 1; Fisher's Exact Test – $p < 0.001$ RR=11,67 CI (2.81;48.40)).

კმს-მდე არსებული ნევროლოგიური სტატუსის კავშირი გამოსავალთან. კმს-ის განვითარებამდე პათოლოგიური ნევროლოგიური სტატუსი ნანახი იქნა 10 (21%) და შეუცვლელი ნევროლოგიური სტატუსი 38 (79%) პაციენტში. სტატისტიკურ დამუშავებას გამოაკლდა ოთხი პაციენტი ლეტალური გამოსავლით, საიდანაც ორ პაციენტს კმს-მდე აღენიშნა პათოლოგიური ნევროლოგიური სტატუსი. კმს-ის

განვითარებამდე პათოლოგიური ნევროლოგიური სტატუსის არსებობის შემთხვევაში, ახალი ნევროლოგიური დეფიციტი დაფიქსირდა ექვს (75%), ხოლო შეუცვლელი ნევროლოგიური სტატუსი ორ (25%) პაციენტში.



დიაგრამა 5. განმეორებითი კეს-ის გაკლენა კეს-ის შემდგომი ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის განვითარებაზე.



დიაგრამა 6. კეს-მდე არსებული ნევროლოგიური სტატუსის კავშირი ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის განვითარებასთან.

კმს-ის განვითარებამდე ნორმალური ნევროლოგიური სტატუსის არსებობის შემთხვევაში ახალი ნევროლოგიური დეფიციტი განვითარდა ორ (5%) პაციენტში მაშინ, როდესაც შეუცვლელი ნევროლოგიური სტატუსი შენარჩუნდა 34 (95%) მათგანში (იხილეთ დიაგრამა 6). მიღებულია მაღალი კორელაცია კმს-მდე პათოლოგიური ნევროლოგიური სტატუსის არსებობასა და კმს-ის შემდგომ ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის განვითარებას შორის. ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის განვითარების რისკი 5,8-ჯერ მაღალია კმს-მდე პათოლოგიური ნევროლოგიური სტატუსის განვითარების არსებობის შემთხვევაში (Pearson Chi-Square – 21, 22; df – 1; Fisher's Exact Test – $p < 0.001$), RR=11.67 CI (1.33; 25.32).

ეტიოლოგია და გამოსავალი. ჩვენი დაკვირვების ქვეშ მყოფ პაციენტთაგან 16 (33%) პაციენტი იდიოპათური/კრიპტოგენურ კმს-ის ეტიოლოგიურ ჯგუფს მიეკუთვნა. იდიოპათური/კრიპტოგენური ეტიოლოგიური ჯგუფი წარმოადგენს ჩვენს მიერ დაკვირვების ქვეშ მყოფ პაციენტთა უმრავლესობას. მწვავე სიმპტომური ეტიოლოგიური ჯგუფი ითვლის 11 (23%) პაციენტს. უნდა აღინიშნოს, რომ მწვავე სიმპტომურ ეტიოლოგიურ ჯგუფში ნეიროინფექციები 45%-ით დომინირებს. მოგვიანებითი სიმპტომური ეტიოლოგიური ჯგუფი დაფიქსირდა 6 (12%) პაციენტში. საუკეთესო გამოსავალი უკავშირდება ფებრილურ კმს, რომელიც ითვლის 10 (21%) პაციენტს. პროგრესული ენცეფალოპათიების ეტიოლოგიური ჯგუფი შეადგენს ხუთ (11%) პაციენტს, რომელთაგან სამი ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის შემთხვევა და ერთი ლეტალური გამოსავალი ვლინდება. კმს-ის ეტიოლოგიური სტრუქტურა დეტალურად იხილეთ ცხრილში 1, 2, 3, 4.

იდიოპათური/კრიპტოგენური ეტიოლოგიური ჯგუფი N %
კმს-ი როგორც პირველი არაპროვოცირებული კრუნჩხვითი გულყრა – 6 (37.5%)
პანაიოტოპოულოს-ის სინდრომი – 2 (12.5%)
კრიპტოგენური ფოკალური ეპილეფსია – 8 (50%)

ცხრილი 1. იდიოპათური/კრიპტოგენური ჯგუფის ეტიოლოგიური სტრუქტურა ხვედრითი წილის მიხედვით.

მოგვიანებითი სიმპტომური ეტიოლოგიური ჯგუფი – 6 (12%)

ჰიპოქსიურ – იშემიური ენცეფალოპათია – 3 (50%)
ბაქტერიული მენინგიტის შემდგომი მდგომარეობა – 1 (16.7%)
ვენტრიკულო-პერიტონეალური შუნტირების შემდგომი მდგომარეობა – 1 (16.7%)
გალენი ვენის გახეთქვის შემდგომი მდგომარეობა – 1 (16.7%)

ცხრილი 2. მოგვიანებით სიმპტომური ჯგუფის ეტიოლოგიური სტრუქტურა ხვედრითი წილის მიხედვით.

მწვავე სიმპტომური კმს-ის ეტიოლოგიური ჯგუფი – 11(23%)

ვირუსული ენცეფალიტი – 3 (28%)
ბაქტერიული მენინგიტი – 1 (9%)
ტუბერკულოზური მენინგიტი – 1 (9%)
ჰემორაგიული ინსულტი – 2 (18%)
სინუს თრომბოზი – 1 (9%)
უკანა შექცევადი ენცეფალოპათია – 1 (9%)
ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის თვითნებური მოხსნა – 1 (9%)
ასპირაციის სინდრომი – 1 (9%)

ცხრილი 3. მწვავე სიმპტომურ ეტიოლოგიურ ჯგუფში ეტიოლოგიის ხვედრითი წილი.

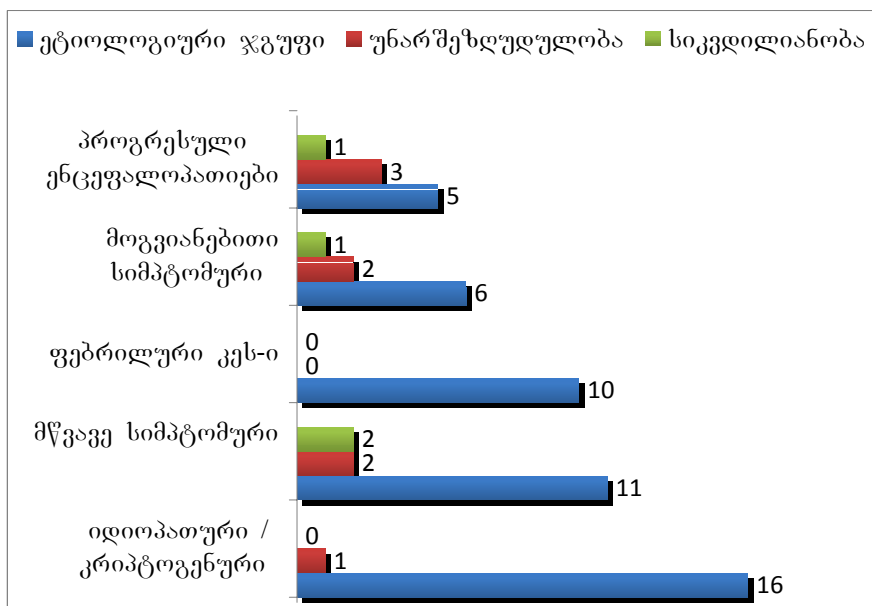
პროგრესული ენცეფალოპათიების ეტიოლოგიური ჯგუფი – 5 (11%)

დრავეს სინდრომი – 1 (20%)
ლენოქს გასტოს სინდრომი – 1 (20%)
ჩვილობის მიგრაციული ფოკალური ეპილეფსია – 1 (20%)
თანდაყოლილი გლიკოზილაციის დეფექტი – 1 (20%)
შარდოვანას ციკლის დეფექტი – 1 (20%)

ცხრილი 3. პროგრესული ენცეფალოპათიების ჯგუფის ეტიოლოგიური სტრუქტურა ხვედრითი წილის მიხედვით.

ზემოთ აღნიშნული კოჰორტის სტატისტიკური დამუშავების მიხედვით, არსებობს სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია მწვავე სიმპტომურ ეტიოლოგიურ ჯგუფსა და კმს-ის შემდგომი ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის განვითარებას შორის. პროგრესული ენცეფალოპათიები წარმოადგენს სტატისტიკურად სარწმუნო რისკის ფაქტორს კმს-ის შემდგომი უნარშეზღუდულობის განვითარებში.

სათვის (PearsonChi-Square – 9, 55; df – 1; Fisher'sExactTest – p=0.015). ზემოთ აღწერილი ეტიოლოგიური ჯგუფების კავშირი კმს-ის შემდგომ გამოსავალთან და ეტიოლოგიის მიხედვით ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის სქემატური გამოსახვა იხილეთ დიაგრამაზე 7 და ცხრილში 5.



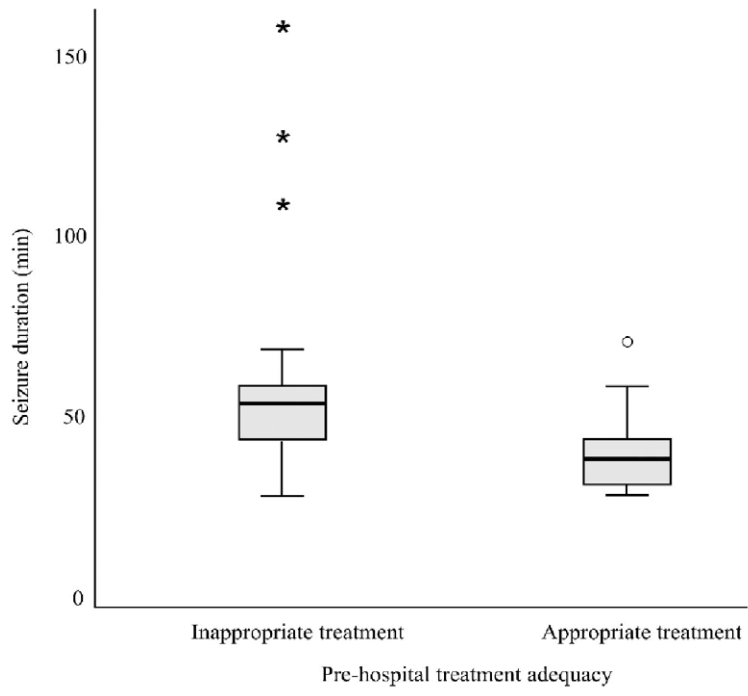
დიაგრამა 7. ეტიოლოგიური ჯგუფების რაოდენობრივი მაჩვენებელი ახალი ნევროლოგიური დეფიციტისა და სიკვდილიანობის მიხედვით.

კმს-ის მკურნალობა და გამოსავალი. ჩვენი კვლევის მონაცემზე დაყრდნობით, საშუალო დრო გულყრის დაწყებიდან გადაუდებელ დეპარტამენტში მომართვამდე შეადგენს 25 წთ-ს (მერყეობს 15-45 წთ-მდე). პრეჰოსპიტალურად 31 (65%) პაციენტს ჩაუტარდა ადეკვატური პრეჰოსპიტალური მკურნალობა მაშინ, როდესაც არაადეკვატური პრეჰოსპიტალური მკურნალობა განხორციელდა 17 (35%) პაციენტში. კლინიკაში არაადეკვატური მკურნალობა ჩაუტარდა 21 (44%), ხოლო ადეკვატური მკურნალობა 27(56%) პაციენტს.

ეტიოლოგიური ჯგუფი	ეტიოლოგია	ახალი ნევროლოგიური დეფიციტი
პროგრესული ენცეფალოპათიები	დრავეს სინდრომი	ჰემიპარეზი
პროგრესული ენცეფალოპათიები	ლენოქს-გასტოს სინდრომი	განვითარების უნარ-ჩვევების კარგვა
პროგრესული ენცეფალოპათიები	შარდოვანას ციკლის დეფექტი	განვითარების უნარ-ჩვევების კარგვა
მწვავე სიმპტომური	ვირუსული ენცეფალიტი	განვითარების უნარ-ჩვევების კარგვა
მწვავე სიმპტომური	უკანა შექცევადი ენცეფალოპათია	კოგნიტური დეფიციტი
მომგვიანებითი სიმპტომური	ვენტრიკულო-პერიტონიალური შუნტირების შემდგომი მდგომარეობა	გენერალიზებული ჰიპოტონია
იდიოპათური/კრიპტოგენური	კრიპტოგენური ფოკალური ეპილეფსია, განვითარების შეფერხება	განვითარების უნარ-ჩვევების კარგვა
მოგვიანებითი სიმპტომური	ჰიპოქსიურ-იშემიური ენცეფალოპათია	კრანიალური ნერვების დაზიანება

ცხრილი 5. ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის სქემატური გამოსახვა ეტიოლოგიის მიხედვით.

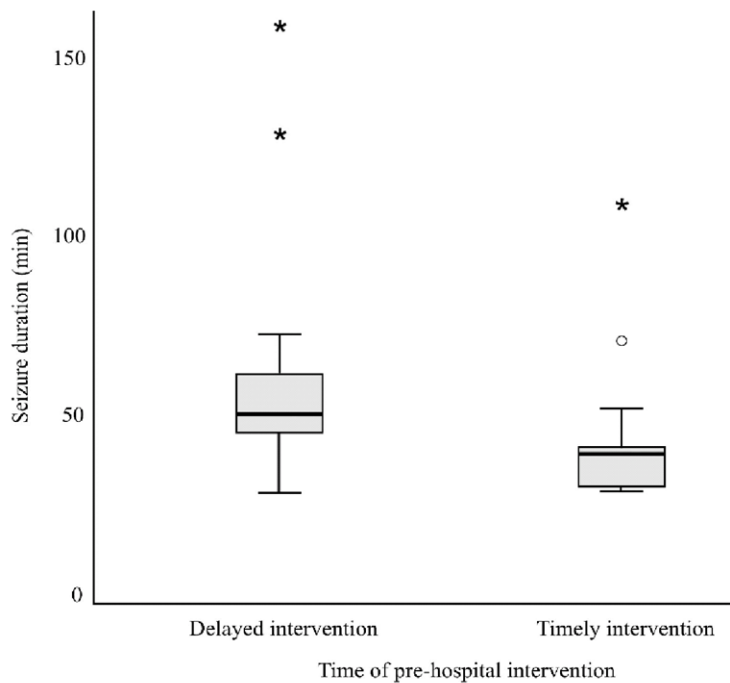
საერთო ჯამში მრავალჯერადი გამოყენება ფიქსირდება 30 (63%) პაციენტში. კმს-ის საშუალო ხანგრძლივობამ ადეკვატური პრეჰოსპიტალური მკურნალობის პირობებში (41 წუთი) შეადგინა მნიშვნელოვნად ხანმოკლე დრო არაადეკვატურ პრეჰოსპიტალურ ჯგუფთან შედარებით (66 წთ.), განსხვავებით ჰოსპიტალური მიმართულებისგან, სადაც ჯგუფებს შორის კმს-ის ხანგრძლივობის მიხედვით სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ვერ იქნა ნანახი. სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით ადეკვატური პრეჰოსპიტალური მკურნალობა კმს-ის მოკლე ხანგრძლივობის პირდაპირპროპორციულია ($p < 0.001$) (იხილეთ დიაგრამა 8).



დიაგრამა 8. ადეკვატური პრეჰოსპიტალური მკურნალობის კავშირი კმს-ის ხანგრძლივობასთან.

ცალკე გამოყვებით პაციენტების ჯგუფი, რომელთაც დასჭირდათ ხელოვნური ვენტილაცია, რათა განგვესაზღვრა, თუ რა გავლენას ახდენდა მკურნალობის სტრატეგია ხელოვნური ვენტილაციის საჭიროებაზე. 13 (27%) პაციენტი გადაყვანილ იქნა კრიტიკული მედიცინის დეპარტამენტში სუნთქვითი დეპრესიით. 13-ივე შემთხვევაში დაფიქსირებულია ბენზოდიაზეპინების მრავალჯერადი გამოყენება, რომელთაგან 10 შემთხვევაში პრეჰოსპიტალურად გამოყენებულია ბენზოდიაზეპინის ერთზე მეტი დოზა. ჰოსპიტალურად ბენზოდიაზეპინის ერთზე მეტი დოზა გამოყენებულია ცხრა პაციენტში. კომბინაციაში (არაადეკვატური პრეჰოსპიტალური და ჰოსპიტალური მართვის პირობებში) ბენზოდიაზეპინი მრავალჯერადად გამოყენებულ იქნა ექვს პაციენტში. აღნიშნული მიმართულებით სტატისტიკური დამუშავების შედეგად, მნიშვნელოვანი ასოციაცია ინახა პრეჰოსპიტალურ მკურ-

ნაღობასა და მექანიკური ვენტილაციის საჭიროებას შორის. კერძოდ, პაციენტებს არაადეკვატური პრეჰოსპიტალური მკურნალობის პირობებში მეტი სიხშირით დასჭირდათ მექანიკური ვენტილაცია (Pearson Chi-Square – 5, 32; df – 1; Fisher's Exact Test – $p=0.039$). იგივე ასოციაცია დაფიქსირდა არაადეკვატურ ჰოსპიტალურ მკურნალობასა და მექანიკური ვენტილაციის საჭიროებას შორის (Pearson Chi-Square – 4, 7; df – 1; $p=0.03$).



დიაგრამა 9. დროული მკურნალობის კავშირი კმს-ის ხანგრძლივობასთან.

დროული პრეჰოსპიტალური მკურნალობა განხორციელდა 25 (52%) პაციენტში. საშუალო ინტერვალის დაწყებიდან მკურნალობის დაწყებამდე შეადგინა 10წთ (მინიმალური 5 წთ., მაქიმალური 18 წთ.). დროული პრეჰოსპიტალური მკურნალობის პირობებში კმს-ის ხანგრძლივობა მერყეობდა 30-დან – 70 წუთამდე (საშუალოდ 42 წთ.) მაშინ, როცა დაგვიანებული პრეჰოსპიტალური

მართვის პირობებში კმს-ის ხანგრძლივობა მერყეობდა 30 წთ-დან 180 წთ-მდე (საშუალოდ 58 წთ). მიღებულია სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია დროულად დაწყებულ მკურნალობასა და კმს-ის მოკლე ხანგრძლივობას შორის ($p < 0.001$) (იხილეთ დიაგრამა 9).

პაციენტი	ასაკი (წლ)	სქესი	ეტიოლოგია	სიკვდილის მიზეზი	კმს-ის ხანგრძლივობა (წთ)	ინტერვენცია
1	12	მამრ.	ჰემორაგიული ინსულტი	ძირითადი დაავადების მიმდინარეობა	30	არაადეკვატური პრეჰოსპიტალური, ადეკვატური პოსპიტალური მკურნალობა. დაგვიანებული პრეჰოსპიტალური მკურნალობა
2	2	მდედრ.	ჩვილობის მიგრაციული ფოკალური ეპილეფსია	გულის გაჩერება კრუნჩხვითი გულყრის დროს	120	არაადეკვატური პრეჰოსპიტალური, ადეკვატური პოსპიტალური მკურნალობა. დაგვიანებული პრეჰოსპიტალური მკურნალობა
3	13	მდედრ.	გალენა ვენის გახეთქვის შემდგომი მდგომარეობა	ძირითადი დაავადების მიმდინარეობა	70	ადეკვატური პრეჰოსპიტალური და პოსპიტალური მკურნალობა. დაგვიანებული პრეჰოსპიტალური მკურნალობა
4	7	მამრ.	ენცეფალიტი	ძირითადი დაავადების მიმდინარეობა	35	ადეკვატური პრეჰოსპიტალური და პოსპიტალური მკურნალობა. დროული პრეჰოსპიტალური მკურნალობა

ცხრილი 6. ლეტალური გამოსავლით პაციენტთა დემოგრაფიული და კლინიკური მახვენებლები.

კმს-ის შემდგომი სიკვდილიანობა. კმს-ის შემდგომი სიკვდილიანობა დაფიქსირდა 4 (8%) პაციენტში. ორი პაციენტი მწვავე სიმპტომური ეტიოლოგიური ჯგუფიდან (ვირუსული ენცეფალიტისა და ჰემორაგიული ინსულტის დიაგნოზით), ერთი პაციენტი მოგვიანებითი სიმპტომური ეტიოლოგიური ჯგუფიდან (გალენის ვენის გახეთქვის შემდგომი მდგომარეობით), სადაც სიკვდილის მიზეზს ძირითადი დაავადების მიმდინარეობა წარმოადგენდა და არა თვით კმს-ი. ერთ პაციენტთან, პროგრესული ენცეფალოპათიების ეტიოლოგიური ჯგუფიდან (ჩვილობის მიგრაციული ფოკალური ეპილეფსიით) ლეტალური გამოსავლის მიზეზი კმს-ის დროს გულის გაჩერება გახდა. ლეტალური გამოსავლით პაციენტთა დემოგრაფიული და კლინიკური მახვენებლები იხილეთ ცხრილში 6.

სტატისტიკური დამუშავების მიხედვით, რომელიც მიზნად ისახავდა განსაზღვრულიყო ასაკის, სქესის, გულ-ყრის ხანგრძლივობის, გულყრის ტიპის, განმეორებითი და კმს-მდე არსებული ნევროლოგიური სტატუსის არსებობის გავლენა კმს-ის შემდგომ სიკვდილიანობაზე, რათა შეფასებულიყო მათი პრედიქტორული ბუნება, ვერ იქნა მიღებული სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია.

დასკვნები

1. შესწავლილ პოპულაციაში კმს-ის გამოსავალი ზოგადად კეთილსაიმედოა და არ ცვლის ნევროლოგიურ სტატუსს. კეთილსაიმედო გამოსავლის პრედიქტორებია:
 - კმს-ი როგორც პირველი არაპროვოცირებული კრუნჩხვითი გულყრა;
 - ფებრილური კმს-ი.
2. ასაკი, სქესი, კმს-ის ტიპი და ხანგრძლივობა გავლენას არ ახდენს კმს-ის შემდგომი უნარშეზღუდულობისა თუ ლეტალობის განვითარებაზე.
3. შესწავლილ პოპულაციაში კმს-ის შემდგომი უნარ-შეზღუდულობის განვითარების დამოუკიდებელი რისკის ფაქტორებია:
 - კმს-მდე არსებული ნევროლოგიური დეფიციტი;
 - განმეორებითი კმს-ი.

4. კმს-ის გამოსავალი სარწმუნოდ არის დამოკიდებული ეტიოლოგიაზე, კერძოდ: პროგრესული ენცეფალოპათიები უნარშეზღუდულობის მთავარ რისკის ფაქტორს წარმოადგენს.
5. ლეტალურ გამოსავალს შემთხვევათა უმრავლესობაში (75%) განსაზღვრავს ძირითადი დაავადების მიმდინარეობა.
6. კმს-ის დროული და ადეკვატური პრეჰოსპიტალური მკურნალობა კმს-ის ხანგრძლივობის შემცირების პირდაპირპროპორციულია.
7. შესწავლილ პოპულაციაში ბენზოდიაზეპინების არაადეკვატური გამოყენების მაჩვენებელი მაღალია და ზრდის ხელოვნური ვენტილაციის გამოყენების საჭიროებას.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. კმს-ის რისკის ფაქტორების შესახებ ინფორმირება ექიმს დაეხმარება კმს-ის შემდგომი გამოსავლის პროგნოზირებაში.
2. კმს-ის ეტიოლოგიის დროული და ადეკვატური მართვა ხელს შეუწყობს უნარშეზღუდულობის და სიკვდილიანობის მაჩვენებლის შემცირებას.
3. პრეჰოსპიტალურად კმს-ის სწორი მართვა შეამცირებს განმეორებითი კმს-ის რაოდენობას და თავიდან აგვაცილებს განმეორებითის განვითარებას.
4. ქვეყანაში გახანგრძლივებული კრუნჩხვითი გულყრის მკურნალობის ჯანდაცვის პრიორიტეტულ სფეროდ ფორმირება, სპეციალიზებული, ადაპტირებული გაიდლაინის შექმნა რომელიც განსაზღვრავს ჰოსპიტალური მართვის ეტაპებსა და ბენზოდიაზეპინის გამოყენების ჯერადობას მნიშვნელოვნად შეამცირებს სიკვდილიანობისა და უნარშეზღუდულობის შემთხვევებს.
5. ჩვენი და ლიტერატურული მონაცემების შეჯერებით ბუკალური მიდაზოლამის, რექტალური დიაზეპამის, მეორე რიგის ანტიეპილეფსიური ინტავენური მედიკამენტის რეგისტრირება, ხელს შეუწყობს: გახანგრძლივებული გულყრით ჰოსპიტალში პაციენტების

მიმართვიანობის, კმს-ის ხანგრძლივობის, სუნთქვითი დეპრესიის განვითარების, პაციენტთა კმდ-ში გადაყვანის, ხელოვნური ვენტილაციის საჭიროებისა და ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობის შემცირებას.

დისერტაციის ირგვლის გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა

1. Shatirishvili, T, Tatishvili N, and Kipiani T, Dixaminjia N. Short-term outcome of convulsive status epilepticus (CSE) in children: hospital based prospective study. New Frontiers In the research of PhD students. Proceedings of the 10-th International Medical Postgraduate Conference; 2013 November 22; Hradec Kralove, Czech Republic: Astraprint; 2013. p. 85-89.
2. Shatirishvili, T, Tatishvili N. Lomidze G, Kipiani T. Etiology as predictors of morbidity after convulsive status epilepticus. Georgian Med News. 2014; 6(231):60-2.
3. Shatirishvili, T, Tatishvili N. Lomidze G, Kipiani T. Effect of treatment of convulsive status epilepticus on outcome in children. Georgian Med News. 2014; 6(231):63-7.
4. Shatirishvili, T, Tatishvili N. Timely treatment as a predictor of shorter duration of CSE. Paper presented at: 29th International Epilepsy Congress. Rome 2011.
5. Shatirishvili, T, Kipiani T, Murjikneli T, Dixaminjia N. Timely adequately treatment as a predictor of short duration of CSE in children. Paper presented at: 5th International educational course: pharmacological treatment of epilepsy. Isreal; 2013.
6. Shatirishvili, T, Tatishvili N. Timely and appropriate treatment as a predictor as short duration of convulsive status epilepticus (CSE) in children. Proceedings of the First Students and Young Scientists Scientific Conference (IX Aieti Medical School Conference); 2013 June 7-8, 2013; Tbilisi. Georgia. Tbilisi: D. Tvildiani Medical University Press; 2013. P46-48.
7. Shatirishvili, T, Tatishvili N, Kipiani, T, Tatishvili, S . Prehospital treatment and outcome of convulsive status epilepticus in children. Paper presented at: 11th European Congress in Epileptology. Stockholm 29th June – 3rd July 2014.

DAVID TVILDIANI MEDICAL UNIVERSITY

Copyright reserved

Teona Shatirishvili

**RISK-FACTORS FOR THE OUTCOME OF
CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS
IN CHILDREN**

**Thesis of Dissertation for the
Academic Degree of PhD in Medicine**

**Tbilisi
2014**

25

The research was performed at “David Tvildiani Medical University” and M. Iashvili Children’s Central Hospital Ltd.

Research Director:

NANA TATISHVILI Doctor of Medical Sciences, full professor at David Tvildiani Medical University, Head of Neuroscience Department of M. Iashvili Children’s Central Hospital

Official Experts/Opponents:

NATIA OKUJAVA Doctor of Medical Sciences, associated professor at TSMU

SOFIO KASRADZE Doctor of Medical Science, Institute of Neurology and Neuropsychology – Scientific Director, T.Geladze Georgian International League Against Epilepsy – secretary general

DAVID GELOVANI TSMU Associated professor in Epidemiology and Biostatistics

The dissertation defence will take place on “_____” _____ 2014 at M. Iashvili Children’s Central Hospital Ltd. (2/6 Ljubljana str., Tbilisi) on the session of Dissertation Council №2.

The dissertation could be obtained at the library of David Tvildiani Medical University.

The abstract has been distributed on “_____” _____ 2014

Scientific Secretary of the
Dissertation Council, MD, PhD

Tamar Talakvadze

Relevance of the problem

Convulsive status epilepticus (CSE) is one of the most common emergency neurologic conditions, which is often associated with morbidity and mortality. Despite the fact that the outcome of CSE has improved significantly in last 3 decades (which can be explained by improved treatment protocols and work of critical care units) morbidity and mortality rate still stay high. CSE is the major challenge in countries with poor recourses, where incorrect medical intervention, delayed transportation and high rate of acute symptoms play main role in the outcome. Most of the studies conducted in developing countries are retrospective. Outcome of CSE is reflected in only several prospective studies. Unfortunately, there is not enough information and proof which could help these countries in elaboration of treatment recommendations. Despite the end of 20th century and additional steps taken forward in the first decade of 21st century regarding identification of pathophysiological mechanisms of CSE, clinical aspects of this condition and evidence-based medicine help us a lot in predicting the outcome of CSE. On the other hand there are still divergent opinions on which risk factor has the influence on the outcome of CSE: age, sex, etiology or etiological group, duration of seizure, type of CSE, EEG (electroencephalogram), etc. There is also no straightforward answer on the question: mortality of CSE is conditioned by main etiology or CSE itself determines the outcome? According to World Bank data, Georgia belongs to low middle income states which shares common social-economic problems with countries having scarce recourses. Individual factors, especially etiology, specialized treatment protocol and availability of second line IV anticonvulsive drugs (rectal Diazepam, buccal Midazolam, IV Lorazepam, Phenytoin, Phenobarbital which is essential for effective treatment of CSE) can influence CSE and its outcome. Treatment of CSE which aims on reduction of seizure duration, targeting the cause and managing side effects or complications, has not been studied. Epidemiologic study focused on pediatric status epilepticus was conducted in Georgia for the first time.

Scientific assessment of pre-hospital management and establishment of its link to outcome was done for the first time for this severe, urgent neurologic condition. On the background of contradictory data in the literature, negative effect of excessive use of

Benzodiazepines was scientifically proven. In particular high risk of required mechanical ventilation.

Scientific novelty of the study

1. Epidemiologic study focused on pediatric status epilepticus was conducted for the first time in Georgia.
2. Influence of recurrent CSE and pre-CSE neurological status was assessed with respect to development of new neurologic deficit and mortality.
3. Clear connection between CSE duration (CSE as emergency neurologic condition) and adequate management was established.
4. Clear link was established between excessive use of Benzodiazepines in Pre-hospital and hospital settings and necessity of mechanical ventilation.

Aim of the study

1. Reveal risk factors of CSE morbidity and mortality.
2. Assess treatment effectiveness of CSE and its influence on CSE duration and need of mechanical ventilation.

Study Objectives

1. Selection of patients for the study according to inclusion-exclusion criteria in Emergency Department of M. Iashvili Children's Central Hospital.
2. Record patient passport data, medical history, pre-hospital seizure management, course of the disease, hospital treatment, main disease and treatment complications and outcome of CSE in special questionnaire prepared for the study.
3. Differentiate patients according to age, sex, type of seizure, seizure duration, etiological group, pathologic neurological status pre-CSE, presence of recurrent CSE, corresponding treatment and treatment initiation date.
4. Assess CSE outcome (normal neuromotor development, morbidity (new neurological deficiency)) using neurological examination, video tapes, Bayley Scales of Infant Development Screening test, Ages and Stages Questionnaires (ASQ) and Functional Independence Measure (WeeFIM).

5. Reveal risk factors for CSE outcome.
6. Assess influence of pre-hospital treatment of CSE on seizure duration and necessity of mechanical ventilation.

Approbation and publication of study

Dissertation research work was discussed on the meeting of Chair of Neurology of David Tvildiani Medical University and A. Latchkepani Children's Neurologists and Neurosurgeons' Association (protocol N 21/10/2014). Medical materials and results were presented on: 29th International Epilepsy Congress (Rome 2011), course organized by the International League against Epilepsy – pharmacological treatment of epilepsy (Israel 2013), students and young scientist's conference organized by David Tvildiani Medical University (Georgia 2013), 11th European Congress on Epilepsy (Stockholm 2014). 7 scientific publications were issued about dissertation study which fully reflect the results and correspond with the requirements of statute and instructions regarding acquisition of scientific degree.

Structure and volume of dissertation

Dissertation study was conducted on the premises of "M. Iashvili Children's Central Hospital". Dissertation consists of 8 parts: introduction, review of literature, materials and methods, results of study and its review, conclusions, practical recommendations, references. Work is 112 pages; it contains 16 tables, 3 schemes and 21 diagrams. 111 sources are indicated in reference.

CONTENT OF STUDY

Study Methods

Prospective analysis of the outcome of 48 patients (age 1 month to 18 years) in the Emergency Department of M. Iashvili Children's Central Hospital who were admitted from March 2007 to March 2012

represents the basis of this scientific work. Selection was done according to inclusion-exclusion criteria.

Inclusion criteria: 1. age limit – 1 month to 18 years. 2. Patients with convulsive seizure or recurrent seizures who do not recover consciousness – duration \geq 30 min.

Exclusion criteria: 1. Duration of convulsive seizure $<$ 30 min. 2. Patients with insufficient data on duration of CSE. 3. Patients with non-convulsive SE. 4. Patients with nonepileptic convulsive seizures.

Patients received treatment in emergency department with adapted guideline elaborated according to the guideline worked out by North-central London Epilepsy Network (updated in 2007 and 2010) and NICE. According to adapted guideline treatment was split into adequate and inadequate, timely and delayed treatment strategies:

- Single pre-hospital dose of Benzodiazepine as well as single Benzodiazepine dose used in hospital was considered as adequate.
- More than one pre-hospital as well as hospital dose of Benzodiazepine was considered as inadequate.
- Timely treatment was assessed as a treatment which was initiated within $<$ 10 min.
- Delayed treatment was assessed as a treatment which was initiated $>$ 10 min.

Seizure duration was established from the start of clinically apparent seizure and was divided into 2 groups: 1. 30-60 min; 2. $>$ 60 min.

CSE etiology, according to Shinnar classification, was divided into five etiologic groups: idiopathic/cryptogenic; acute symptomatic; delayed symptomatic; progressive encephalopathic and febrile CSE.

We separated patients with primary and recurrent CSE, also patients with pathological neurologic status before CSE and normal pre CSE neuromotor development.

We tried to assess new neurologic deficiency as objectively as possible; aside from neurologic examination we also used Bayley Scales of Infant Development Screening Test, Ages & Stages Questionnaires – (ASQ), Functional Independence Measure (WeeFIM), also video tapes and interviews with parents were used in order to assess/compare neurologic status before and after CSE.

Outcome of CSE was assessed after one month and divided into 3 categories:

- Normal neuromotor development;
- New neurologic deficit (morbidity);
- Mortality.

Results

During study period 52.000 patients addressed emergency department of M. Iashvili Children's Central Hospital, out of which paroxysmal disorder was established in 1300 and inclusion criteria was met by 48 (4%) patients with CSE. 13 (27%) patients were transferred to ICU for further examination and treatment, 35 (73%) patients were sent to department of neuroscience. After 1 month of CSE: 1. Normal neuromotor development was seen in 36 (75%) cases; 2. New neurological deficit (morbidity) in 8 (17%); 3. lethal outcome in 4 (8%).

Sex, age and outcome. Age of patients with CSE was between 2 month to 14 years (avg. 5 years). Most of the patients were in >2 year age group and comprised 79% (34 pts.). 21% of patients (14 pts.) were in <2 age group. From patients selected for the study 26 (55%) were males and 22 (45%) females. In <2 year age group sex distribution is equal whereas in >2 age group males slightly predominate. According to etiologic group acute symptomatic etiology (36%) predominates in <2 age group; according to incidence second runner up is progressive encephalopathy and febrile CSE (21%).

Despite somewhat increased rate and percentage distribution of acute symptomatic etiology in <2 age group, existence of new neurologic deficit was seen in one (13%) patient from progressive encephalopathic group (Dravet syndrome) where new neurologic deficit was expressed as hemiparesis.

For >2 age group idiopathic/cryptogenic etiology is common (44%). In this group seven (87%) new cases of neurologic deficits were revealed – progressive encephalopathy, acute symptomatic, delayed symptomatic and idiopathic-cryptogenic etiologies (see diagram 1).

Statistical analysis, to reveal prognostic nature of sex and/or age in development of post CSE neurologic deficit and mortality, did not show statistically authentic data .

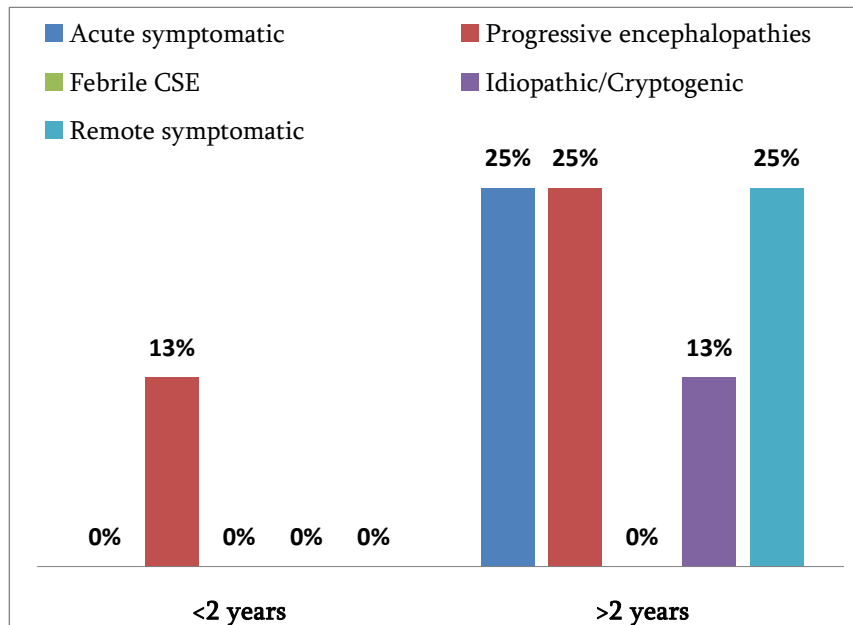


Diagram 1. Percentage of new neurologic deficits according to age and etiologic group.

Link of CSE type and duration to CSE outcome. Determination and differentiation of seizure type was done by clinical assessment of seizure described by parent and/or doctor. Most of the patients had generalized CSE which comprised 63%. In order to assess the influence of seizure duration on outcome of CSE we divided this indicator in 2 groups: 1. 30-60 min; 2. More than 60 min duration. According to CSE duration first group had 43 (89%), second – 5 (11%) patients. It should be mentioned that in first group all cases showed morbidity and 2 lethal outcomes were revealed. In second group 2 lethal outcomes. According to our study average duration of CSE is 50 min (30-180 min). Maximal time of CSE duration was seen in 3 patients: 180 min in viral encephalitis, 125 min in migratory partial epilepsy of infants and 110 min in patient with diagnosis of aspiration syndrome. According to statistical analysis of data statistically significant correlation between seizure duration and development of new neurologic deficit could not be seen .

Incidence and outcome of CSE. First episode of CSE was revealed in 37 (77%) patients, while as recurrent CSE was seen in 11 (23%) patients. From 11 patients (with recurrent CSE) new neurologic

deficit was assessed in 9 because 2 patients had lethal outcome. Thus, statistical analysis was performed on 9 patients with recurrent CSE and 37 patients with first episode of CSE.

In patients after recurrent CSE:

- New neurologic deficit developed in 6 (67%) cases;
- Unchanged neurologic status was seen in 3 (33%) patients.

In case of first episode of CSE:

- New neurologic deficit developed in 2 (6%) patients;
- Unchanged neurologic status was seen in 35 (94%) patients (see figure 2.)

According to statistical analysis high correlation is seen between recurrent CSE and development of neurologic deficit. In case of recurrent CSE risk of developing new neurologic deficit was increased by 11,67 times (Pearson Chi-Square – 17, 88; df – 1; Fisher's Exact Test – $p < 0.001$ RR=11,67 CI (2.81;48.40)).

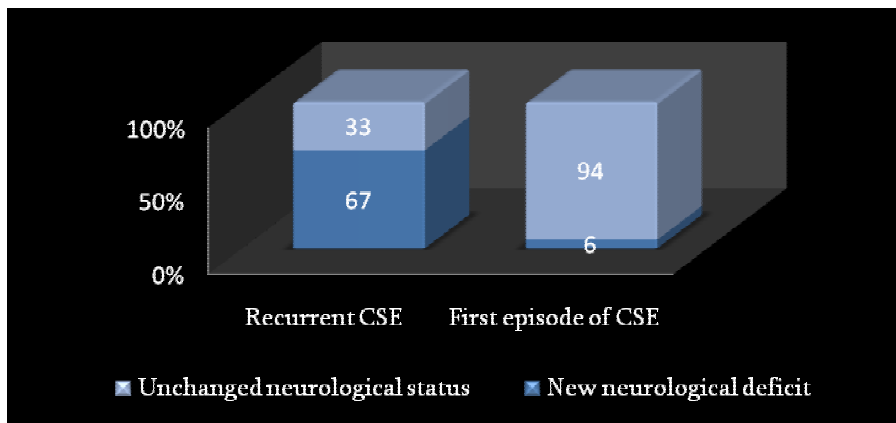


Figure 2. Influence of recurrent CSE on the development of post CSE neurologic deficit.

Link of pre CSE neurological status and outcome. Pathological neurological status before development of CSE was seen in 10 (21%) patients, unchanged neurological status in 38 (79) patients. 4 patients with lethal outcome were taken out from the statistical analysis; from these 4 patients 2 had pathological neurological status before developing CSE. In case of pathologic neurological status before development of CSE neurologic deficit was seen in 6 (75%) and

unchanged neurological status in 2 (25%) patients. In case of normal neurological status before CSE neurologic deficit developed in 2 (5%) patients, while as unchanged neurological status remained in 34 (95%). High correlation between pre-CSE pathologic neurological status and post-CSE neurological deficits are seen. Risk of developing new neurological deficit is 5,8 times higher in case of pathological neurological status before CSE (Pearson Chi-Square – 21, 22; df – 1; Fisher’s Exact Test – $p < 0.001$), RR=11.67 CI (1.33; 25.32) (see figure 3).

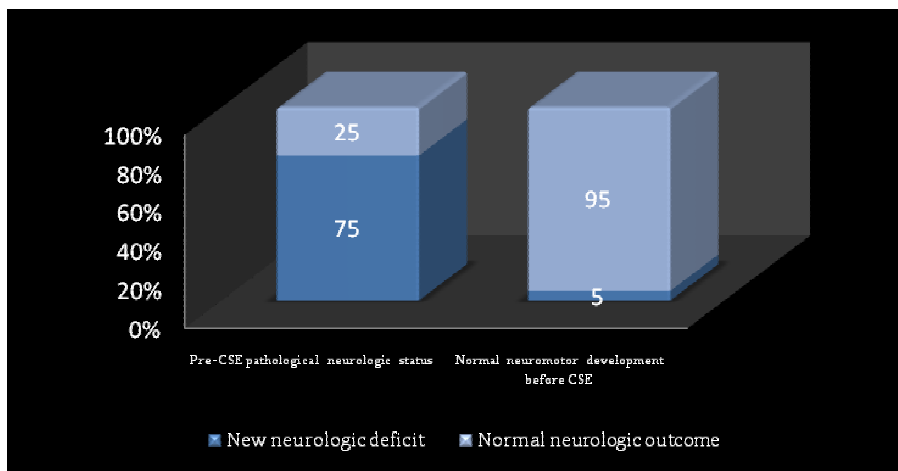


Figure 3. Correlation of pre-CSE neurological status with the development of neurological deficits.

Etiology and outcome. From patients observed by us 16 (33%) patients fell under idiopathic/cryptogenic etiology. Idiopathic/cryptogenic group represents the majority of patients under our observation. Acute symptomatic etiologic group consists of 11 (23%) patients. It should be mentioned that in symptomatic etiologic group neuroinfections dominate by 45%. In the group of delayed symptomatic etiology 6 (12%) patients were revealed out of whom new neurological deficit was seen in 2 cases and 1 lethal outcome. Febrile CSE was seen in 10 (21%) patients. This group is associated with best outcome without new neurological deficit and mortality. Etiologic group of progressive encephalopathies contains 5 (11%) patients out of whom 3 cases of new neurologic deficit and one lethal outcome was observed. Quantitative data and percentage of the etiologies see in tables 1, 2, 3, 4, 5.

Idiopathic/Cryptogenic group N %
CSE as primary unprovoked convulsive seizure – 6(37.5%)
Panayiotopoulos syndrome – 2 (12.5%)
Cryptogenic focal epilepsy – 8 (50%)

Table 1. Percentage of Idiopathic/Cryptogenic etiologic group.

Remote symptomatic etiologic group – 6 (12%)
Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) – 3(50%)
Post bacterial meningitis – 1(16.7%)
Post ventriculoperitoneal bypass – 1(16.7%)
Post rupture of great cerebral vein – 1(16.7%)

Table 2. Quantitative data and percentage of the etiologies in Remote symptomatic etiologic group.

Progressive encephalopathy etiologic group – 5 (11%)
Dravet syndrome – 1 (20%)
Lennox gastaut syndrome – 1 (20%)
Migrating focal epilepsy of infancy – 1 (20%)
Congenital glycosylation deficiency – 1 (20%)
Urea cycle disorders – 1 (20%)

Table 3. Quantitative data and percentage of etiologies within etiologic group of progressive encephalopathies.

Acute symptomatic etiology group – 11 (23%)
Viral encephalitis – 3 (28%)
Bacterial meningitis – 1 (9%)
Tuberculosis meningitis – 1 (9%)
Hemorrhage insult – 2 (18%)
Sinus trombosis – 1 (9%)
Posterior reversible encephalitis – 1 (9%)
Antiepileptic drugs withdrawel – 1 (9%)
Aspiration syndrome – 1 (9%)

Table 4. Quantitative data and percentage of etiologies within etiologic group of acute symptomatic.

According to statistical analysis of the above mentioned cohort, there is statistically significant correlation between symptomatic etiologic group and post CSE neurological deficit. Progressive encephalopathies represent

statistically relevant risk factor for post CSE morbidity (Pearson Chi-Square – 9, 55; df – 1; Fisher's Exact Test – p=0.015). Correlation between etiology groups and CSE outcome see on Figure 4.

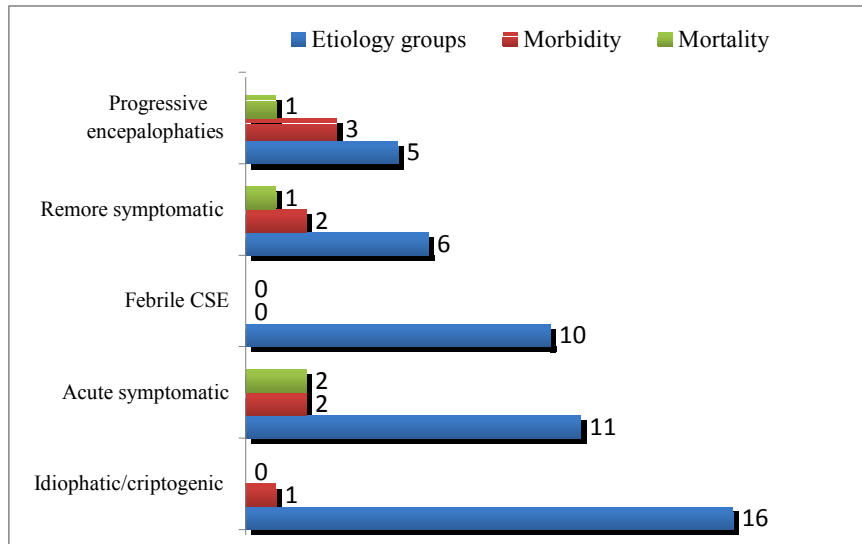


Figure 4. CSE outcome according to etiology.

Etiologic group	Etiology	New neurologic deficit
Progressive encephalopathies	Dravet syndrome	Hemiparesis
Progressive encephalopathies	Lennox-Gastaut syndrome	Loss of developmental milestones
Progressive encephalopathies	Urea cycle disorders	Loss of developmental milestones
Acute symptomatic	Viral encephalitis	Loss of developmental milestones
Acute symptomatic	Posterior reversible encephalopathy	Cognitive deficiency
Remote symptomatic	Post ventriculoperitoneal bypass	Generalized hypotonia
Idiopathic/cryptogenic	Focal epilepsy, developmental delay	Loss of developmental milestones
Remote symptomatic	HIE	Damage of cranial nerves

Table 5. New neurologic deficits according to etiology.

Treatment and outcome of CSE. Based on the data of our study average time from start of seizure to arrival at the emergency department is 25 min (15-45 min). 31 (65%) patients have received adequate pre-hospital treatment while as inadequate pre-hospital intervention was done in 17 (35%) patients. Inadequate treatment in the hospital was carried out in 21 (44%) patients, adequate in -27 (56%). In total multiple uses are seen in 30 (63%) patients. Average duration on CSE in case of adequate pre-hospital treatment comprised significantly shorter time compared to group with inadequate pre-hospital treatment (66min) and unlike hospital intervention, where significant statistical difference between groups with respect to CSE duration was not observed. According to statistical analysis adequate pre-hospital treatment is directly proportional to short CSE duration ($p<0.001$) (see figure 5).

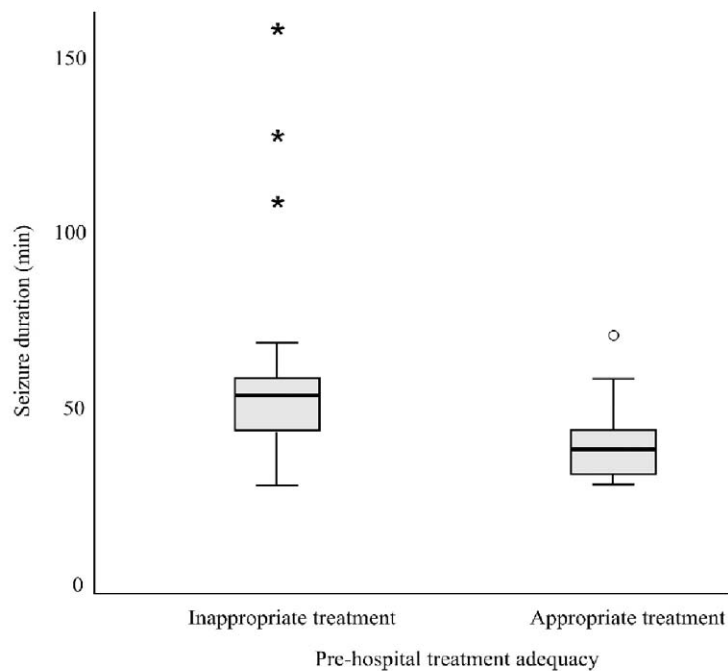


Figure 5. Link of adequate pre-hospital treatment with duration of CSE.

We separated a patient group who required mechanical ventilation in order to determine the influence of treatment strategy on the

necessity of mechanical ventilation. 13 (27%) patients with respiratory insufficiency were transferred to ICU. In all 13 cases multiple uses of benzodiazepines was recorded, out of which in 10 cases single pre-hospital dose of benzodiazepine was used. In hospital more than 1 dose of benzodiazepine was used in 9 patients. In combination (inadequate pre-hospital and hospital management) benzodiazepine was used multiple times in 6 patients. As a result of statistical analysis significant association was seen between pre-hospital treatment and necessity of mechanical ventilation. In particular, patients with inadequate pre-hospital treatment needed mechanical ventilation with higher rate (Pearson Chi-Square – 5, 32; df – 1; Fisher's Exact Test – $p=0.039$). Similar association was seen between inadequate hospital treatment and need of mechanical ventilation (Pearson Chi-Square – 4, 7; df – 1; $p=0.03$).

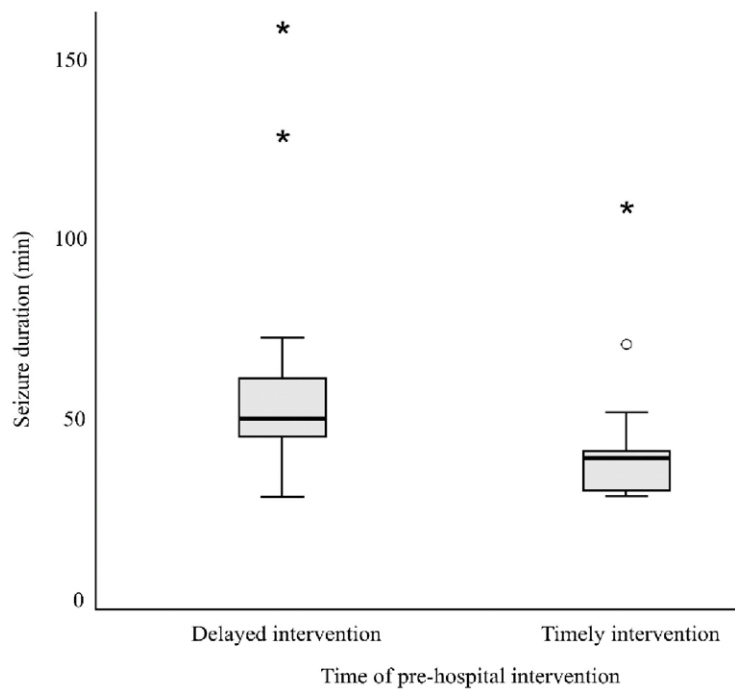


Figure 6. Association of timely treatment with duration of CSE.

Timely hospital treatment was carried out in 25 (52%) patients. Mean interval between seizure and treatment onset was 10 min

(minimal 5 min, maximal 18 min). In case of pre-hospital treatment conducted in time the duration of CSE was between 30-70 min (avg. 43 min) whereas in case of delayed pre-hospital intervention duration of CSE reached 30-180 min (in avg. 58 min). There is statistically significant correlation between timely treatment and short duration of CSE ($p < 0.001$) (see figure 6).

Post-CSE mortality. Post CSE mortality was seen in 4 (8%) patients. 2 patients were from group of acute symptomatic etiology (diagnosis of viral encephalitis and hemorrhagic stroke) and one was from delayed symptomatic etiology (post rupture of great cerebral vein) where the reason of death was course of the disease and not CSE itself.

Reason of lethal outcome in one patient, from etiologic group of progressive encephalopathies (migratory focal epilepsy of infancy), was cardiac arrest. See table 6 for clinical-epidemiological characteristics of lethal outcome.

	Age	Sex	Etiology	Cause of death	Duration of CSE (min)	Intervention
Patient 1	1.2	Male	Hemorrhagic stroke	Course of the main disease	30	Inadequate pre-hospital, adequate hospital treatment. Delayed pre-hospital treatment
Patient 2	2	Female	Migratory focal epilepsy of infancy	Cardiac arrest during convulsive seizure	120	Inadequate pre-hospital, adequate hospital treatment. Delayed pre-hospital treatment
Patient 3	13	Female	Post rupture of great cerebral vein	Course of the main disease	70	Adequate pre-hospital and hospital treatment. Delayed pre-hospital treatment
Patient 4	7	Male	Encephalitis	Course of the main disease	35	Adequate pre-hospital and hospital treatment. Timely pre-hospital treatment

Table 6. Clinical-epidemiological characteristics of lethal outcome.

According to the results of statistical analysis aimed at determining influence of age, sex, seizure duration, seizure type, neurological status before initial or recurrent CSE on mortality, with the purpose of assessing their predictive value, statistically significant correlation was not obtained.

Conclusions

1. Outcome of CSE in investigated population is mostly positive and does not alter neurologic status. Good prognostic factors are:
 - Primary unprovoked CSE,
 - Febrile CSE.
2. Age, sex, CSE type and duration do not have influence on development of morbidity or mortality.
3. Independent risk factors for post CSE morbidity in studied population:
 - Pre-CSE neurological status,
 - Recurrent CSE.
4. CSE outcome is strongly dependant on etiology, in particular: progressive encephalopathies represent main risk factor for morbidity.
5. In most of the cases lethal outcome (75%) is determined by the course of the main disease.
6. Timely and adequate pre-hospital treatment is directly proportional to the reduced duration of CSE.
7. Inadequate use of Benzodiazepines in studied population is high and increases need of mechanical ventilation.

Practical Recommendations

1. Information about risk factors of CSE will help the physician in the prognosis of CSE outcome.
2. Timely and adequate management of CSE etiology will assist reduction of morbidity and mortality rate.
3. Correct pre-hospital management of CSE will decrease number of recurrent CSE and avoid development of recurrent CSE
4. Forming convulsive seizure treatment as a priority field of healthcare in the country, elaboration of specialized, tailored guideline which determines stages of hospital management and

sequence of Benzodiazepine use shall significantly reduce mortality and morbidity.

5. Registration of buccal Midazolam, rectal Diazepam and 2nd line antiepileptic IV drugs will support reduction of: hospital admissions with prolonged CSE, CSE duration, development of respiratory depression, admission of patients in ICU, need of mechanical ventilation and hospitalization time.

List of Publications

1. Shatirishvili, T, Tatishvili N, and Kipiani T, Dixaminjia N. Short-term outcome of convulsive status epilepticus (CSE) in children: hospital based prospective study. New Frontiers In the research of PhD students. Proceedings of the 10-th International Medical Postgraduate Conference; 2013 November 22; Hradec Kralove, Czech Republic: Astraprint; 2013. p. 85-89.
2. Shatirishvili, T, Tatishvili N. Lomidze G, Kipiani T. Etiology as predictors of morbidity after convulsive status epilepticus. Georgian Med News. 2014; 6(231):60-2.
3. Shatirishvili, T, Tatishvili N. Lomidze G, Kipiani T. Effect of treatment of convulsive status epilepticus on outcome in children. Georgian Med News. 2014; 6(231):63-7.
4. Shatirishvili, T, Tatishvili N. Timely treatment as a predictor of shorter duration of CSE. Paper presented at: 29th International Epilepsy Congress. Rome 2011.
5. Shatirishvili, T, Kipiani T, Murjikneli T, Dixaminjia N. Timely adequately treatment as a predictor of short duration of CSE in children. Paper presented at: 5th International educational course: pharmacological treatment of epilepsy. Isreal; 2013.
6. Shatirishvili, T, Tatishvili N. Timely and appropriate treatment as a predictor as short duration of convulsive status epilepticus (CSE) in children. Proceedings of the First Students and Young Scientists Scientific Conference (IX Aieti Medical School Conference); 2013 June 7-8, 2013; Tblisi. Georgia. Tbilisi: D. Tvildiani Medical University Press; 2013. P46-48.
7. Shatirishvili, T, Tatishvili N, Kipiani, T, Tatishvili, S . Prehospital treatment and outcome of convulsive status epilepticus in children. Paper presented at: 11th European Congress in Epileptology. Stockholm 29th June – 3rd July 2014.